

# 6 Lipidemulsionen

## Arbeitsgruppe

M. Adolph (gemeinsamer AG-Leiter), A. Heller (gemeinsamer AG-Leiter), T. Koch, B. Koletzko, K. G. Kreymann, K. Krohn, E. Pscheidl, M. Senkal

### Schlüsselwörter

- Fettemulsionen
- $\alpha$ -Tocopherol
- hepatische Steatose
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren
- kritisch Kranke

### Key words

- lipid emulsions
- $\alpha$ -tocopherol
- hepatic steatosis
- polyunsaturated fatty acids
- critically ill

## Hintergrund



Die Infusion von Lipidemulsionen erlaubt die Zufuhr einer hohen Energiedichte mit isoosmolaren Lösungen. Ein angemessener Anteil von Fett an der Energiezufuhr ermöglicht darüber hinaus die Vermeidung hoher Glukoseinfusionsraten und kann so zur Vorbeugung von Hyperglykämien und einer hepatischen Steatose beitragen. Zudem sind Lipidemulsionen zur Deckung des Bedarfes an essenziellen Fettsäuren unverzichtbar notwendig.

Die mengenmäßig wichtigsten Fettsäureverbindungen in der enteralen und der parenteralen Ernährung sind Triglyzeride (Triazylglyzerole, Neutralfette; Gylzerol verestert mit jeweils drei Fettsäuren). Die physikochemischen und metabolischen Eigenschaften der Triglyzeride werden durch die enthaltenen Fettsäuren bestimmt: Nach ihrer Kettenlänge werden kurzkettige (< 8 Kohlenstoffatome), mittelkettige (8 – 10 Kohlenstoffatome), intermediärkettige (12 – 14 Kohlenstoffatome) und langkettige ( $\geq 16$  Kohlenstoffatome) Fettsäuren unterschieden, die gesättigt (ohne Doppelbindungen) bzw. einfach oder mehrfach ungesättigt sein können. Gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren unterscheiden sich in ihrem Stoffwechselverhalten und ihren physiologischen Wirkungen. Während gesättigte Fettsäuren in erster Linie als Energieträger dienen, haben mehrfach ungesättigte Fettsäuren zusätzlich wichtige Funktionen als Bestandteile von Strukturlipiden (z. B. in biologischen Membranen, im Nervensystem). Mehrfach ungesättigte Fettsäuren der n-6-Serie (Linolsäure und Metabolite) und der n-3-Serie ( $\alpha$ -Linolensäure und Metabolite) können von höheren Organismen nicht de novo synthetisiert werden und sind somit essenzielle Nährstoffe. Für gesunde Erwachsene wird eine Nahrungszufuhr an Linolsäure von 2,5% und an  $\alpha$ -Linolensäure von 0,5% der Energiezufuhr empfohlen [1]. Aus den klassi-

schen essenziellen Fettsäuren Linolsäure und  $\alpha$ -Linolensäure gebildete, langkettige hochungesättigte Fettsäuren beeinflussen als unverzichtbare Bestandteile von Zellmembranen zahlreiche Membraneigenschaften wie deren Fluidität, Transportprozesse und die Aktivität membranständiger Proteine und Rezeptoren und sie modifizieren über ihre Bindung an nukleare Rezeptoren wie PPAR die Genexpression. Einzelne mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Dihomogammalinolensäure, 20:3n-6; Arachidonsäure, 20:4n-6; Eicosapentaensäure, 20:5n-3) dienen als Vorstufen für die Synthese von Eicosanoiden). Die n-6-Fettsäure Arachidonsäure ist Vorläufer für Mediatoren mit überwiegend proinflammatorischen Wirkungen (u. a. Leukotriene der n-4-Serie) und für Prostaglandine und Thromboxane der n-2-Serie, die den Gefäßtonus erhöhen und die Thrombozytenaggregation verstärken. Dagegen besitzen aus der n-3-Fettsäure Eicosapentaensäure gebildete Prostaglandine und Thromboxane der n-3-Serie und Leukotriene der n-5-Serie vielfach antagonistische Wirkungen, wie z. B. eine Minderung der Thrombozytenaggregation und des Gefäßtonus sowie entzündungshemmende Effekte.

## Charakteristika des Lipidstoffwechsels bei kritisch Kranken



Während fehlender oder mangelnder Nahrungsaufnahme stellen die endogenen Fettreserven die Hauptenergiequelle für den kritisch kranken Patienten dar. Folglich werden im Fettgewebe die Triglyzeride in hohem Maße hydrolysiert, um freie Fettsäuren und Glycerin in den intravasalen Raum abgeben zu können [2]. Die erheblich gesteigerte Mobilisation freier Fettsäuren führt zu einem Abbau intrazellulärer Triglyzeridspeicher. Dieser gesteigerte Lipidkatabolismus ist auch durch eine parenterale Gabe von Kohlen-

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-951866  
 Aktuel Ernaehr Med 2007; 32, Supplement 1: S22 – S29  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York ·  
 ISSN 1862-0736

hydraten nicht zu unterbinden. Während die freigesetzten freien Fettsäuren in den peripheren Geweben abhängig von der gesamten Stoffwechselsituation meist rasch utillisiert werden, kommt es in der Leber entweder zu einer Bildung von Ketonkörpern oder aber zu einer Reveresterung mit Triglyzeridbildung, die als Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) in die Zirkulation abgegeben werden. Die Plasmaspiegel der freien Fettsäuren sind proportional zur Schwere des Traumas gesteigert, und zwar in dem Ausmaß, wie die Produktion freier Fettsäuren deren Utilisation übersteigt.

- ▶ Eine fettfreie PE kann innerhalb von etwa einer Woche zu subnormalen Serumspiegeln essenzieller Fettsäuren führen (IIb).
- ▶ Spätestens nach einwöchiger PE ist die Gabe von Lipidemulsionen erforderlich (C).

### Kommentar

Unter totaler PE mit Kohlenhydrat- und Aminosäurelösungen, aber ohne Fettemulsionen, kommt es nach etwa sieben Tagen zu einem biochemisch nachweisbaren Mangel an essenziellen Fettsäuren mit Abfall der Linolsäure und Anstieg des Trien-/Tetraen-Quotienten ([3]; IIb). Diese Veränderungen sind durch die parenterale Zufuhr von Lipidemulsionen korrigierbar [4]. Bei Säuglingen können schon nach einwöchiger fettfreier PE nicht nur biochemische, sondern auch klinische Zeichen eines Mangels an essenziellen Fettsäuren auftreten, insbesondere auch eine schuppige Dermatitis ([5–7]; Ib).

- ▶ Bei gleicher Energiezufuhr erhöht eine fettarme PE mit hoher Glukosezufuhr das Risiko für Hyperglykämien (Ia).
- ▶ Bei parenteral ernährten Patienten mit Neigung zur Hyperglykämie sollte eine Erhöhung des Verhältnisses zwischen Lipid- und Glukosezufuhr erwogen werden (C).

### Kommentar

Tappy et al. [8] randomisierten kritisch kranke Patienten zu einer PE entweder mit 75% der Energiezufuhr aus Glukose, 15% Aminosäuren und 10% Lipiden oder 15% Glukose, 15% Aminosäuren und 70% Lipiden. Die niedrige Fettzufuhr war mit erhöhten Blutzuckerwerten verbunden (Ia).

Die typischen durch die systemische Entzündungsreaktion bedingten metabolischen Veränderungen gehen mit einer verminderten Kohlenhydrat- und einer vermehrten Lipidoxidation einher. Eine vermehrte exogene Kohlenhydratzufuhr verstärkt deshalb das Hyperglykämierisiko.

In einer randomisierten Studie bei Polytraumapatienten zeigte die Gabe einer parenteralen Sojaölemulsion von Behandlungsbeginn an bei einer sehr hohen, heute nicht mehr üblichen Nicht-Protein-Energiezufuhr von 28 kcal/kg eine signifikant höhere Infektionsrate als bei Patienten, die in den ersten Tagen keine intravenösen Lipide erhielten [9]. Die Energiezufuhr bei den fettfrei ernährten Patienten war dabei um 25% geringer [9]. Dagegen zeigte eine Metaanalyse von Studien bei chirurgischen Patienten keine Unterschiede für Krankheitsverlauf und Komplikationsraten bei PE ohne oder mit Gabe von Lipidemulsionen [10].

### Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch gleichzeitige parenterale Applikation von Fettemulsionen

Bei gesunden Probanden blieben, unter parenteraler Applikation von Glukose (4 mg/kg/min) (Anwendung der Glukose-Clamp-Technik) und gleichzeitiger parenteraler Gabe von Fettemulsionen (20% Sojaöl oder 20% Sojaöl/mittelkettige Triglyzeride [MCT]) in einer Dosierung von 0,07 g/kg/h, sowohl die Plasma-

Glukose-Konzentration als auch die Glukoseaufnahme in die Gewebe unbeeinflusst. Allerdings kommt es unter beiden Fettemulsionen zu einer verminderten Glukoseoxidation ([11], IIa). Bei kritisch kranken Patienten wird die oxidative und nichtoxidative Glukoseutilisation (kontinuierliche Glukosegabe 2 mg/kg/min plus Aminosäuregabe 0,15 g N/kg/Tag) durch die gleichzeitige Applikation von Fettemulsionen (1 mg/kg/Tag, 20% Sojaölemulsion) nicht beeinflusst (indirekte Kalorimetrie (1–<sup>13</sup>C)-Glukose, (6,6–<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)-Glukose) ([12], IIa). Eine höhere Glukosezufuhr (4 mg/kg/min) führt bei kritisch Kranken nicht zu einer Reduktion der endogenen Glukoseproduktion sowie Glukoneogenese. Im Vergleich zu einer lipiddominierten PE (nur 15% der Kalorien werden als Glukose verabreicht, Rest 20%ige Sojaölemulsion) ist unter der genannten Glukosedosierung kein besserer stickstoffsparender Effekt zu erzielen. Da unter einer weitgehend glukosebasierten PE mögliche nachteilige Wirkungen wie eine Stimulation der Insulinsekretion und ggf. eine Insulinresistenz sowie eine hohe, durch Stimulation der De-novo-Lipogenese bedingten, CO<sub>2</sub>-Produktion zunehmen, halten es Tappy et al. [8] bei parenteraler Ernährung kritisch Kranker für wünschenswert, die Glukosezufuhr auf nicht mehr als etwa 50% der Energiezufuhr zu begrenzen.

### Leberschädigung

Bei erwachsenen Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen führte eine zweiwöchige PE mit Gabe von entweder 2,5% oder 30% der Nicht-Protein-Energie durch Sojaölemulsion nicht zu relevanten Unterschieden bei Transaminasen und alkalischen Phosphatasen ([13]; Ib). Bei Intensivpatienten steigert eine übermäßige Glukosegabe die hepatische Lipogenese [14–17] und die intravenöse Fettgabe reduziert die Abhängigkeit von Glukose als Kalorienquelle. In diesem Zusammenhang konnte die Gabe einer Fettemulsion in einem Fallbericht die hepatische Steatose vermindern [18]. Im Tierexperiment führte eine fettfreie PE zu vermehrter hepatischer Steatose und Transaminasenanstieg als eine PE mit Lipidzufuhr [19].

In einer vergleichenden Studie bei 37 parenteral ernährten Patienten (22 Männer) wurden die Auswirkungen unterschiedlich zusammengesetzter PE auf die Leber untersucht. Die Patienten erhielten die Energiezufuhr entweder nur durch Glukose oder durch Glukose und Fettemulsion; eine dritte Gruppe erhielt eine sehr hohe Aminosäure- mit geringer Kohlenhydratzufuhr [20]. Über einen Zeitraum von 11–13 Tagen PE stieg der durch wiederholte Biopsien bestimmte Leberfettgehalt in der Glukosegruppe von 5% auf 35% (p < 0,001), in der Aminosäuregruppe von 7% auf 23% (p < 0,001), während in der mit Lipidemulsion behandelten Gruppe kein Anstieg der Steatose auftrat. Die Akkumulation von Leberfett war mit einem Anstieg der Serumtransaminasen verbunden, cholestatische Veränderungen traten nicht auf.

Eine mit PE-assoziierte Entwicklung einer cholestatischen Leberschädigung wurde gehäuft bei unreifen Frühgeborenen mit septischen Infektionen beobachtet [19]. Fallbeobachtungen legen nahe, dass die PE-assoziierte Cholestase bei Kindern unter langzeitiger PE durch eine Reduktion der Fettzufuhr gebessert werden kann [21]. Hingegen korrelierte bei langzeiternährten Erwachsenen (> 6 Monate) die Ausprägung der Cholestase mit der Kalorienzufuhr, nicht aber mit dem Anteil von Fett an der Energiezufuhr ([22], IIb). In einer vergleichenden Pilotstudie bei einer kleinen Zahl von 2-mal 7 Patienten zeigte sich nach einwöchiger PE unter Gabe von Sojaölemulsion eine leichte Zunahme von Lebergröße und sonographisch bestimmter Echodichte der

Leber, während unter Sojaöl-/MCT-Emulsion keine signifikante Änderung beobachtet wurde. Aufgrund methodischer Limitationen erlaubt diese Studie jedoch nicht die Ableitung allgemeiner Schlussfolgerungen.

Bei parenteral ernährten Kindern wurde das Auftreten einer Cholestase mit erhöhten Serumkonzentrationen an Phytosterinen, die in Pflanzenölen und in Lipidemulsionen enthalten sind, assoziiert [23,24]. Bei neugeborenen Schweinen können Phytosterine den Gallefluss reduzieren [25], aber es wird kontrovers diskutiert, ob die erhöhten Phytosterinserumspiegel Ursache oder Folge einer Cholestase sind [23,24].

### Osmolarität/periphervenöse Applikation

- Die Infusion von Lipidemulsionen kann über mehrere Tage hinweg auch periphervenös erfolgen (C).

#### Kommentar

Aufgrund ihrer geringen Osmolarität (270–345 mosm/l, 10% Fettemulsionen, 350–410 mosm/kg bei 20% Fettemulsionen) können Lipidemulsionen auch über mehrere Tage hinweg periphervenös appliziert werden.

- Die Infusion von Lipidemulsionen stellt kein eigenständiges, klinisch relevantes Infektionsrisiko dar (IV).

#### Kommentar

Ältere In-vitro-Untersuchungen legen nahe, dass die alleinige Gabe von 10% Lipidemulsionen im Vergleich zu Mischlösungen mit oder ohne Fettanteil nach experimenteller Inokkulation mit *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes*, *Str. faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* innerhalb von 6–24 h zu einer signifikanten Erregervermehrung führt [26–29]. Dagegen zeigt eine neuere klinische Untersuchung bei Neugeborenen, dass bakterielle Kontaminationen der Infusionslösung nach 24 h oder 48 h unabhängig davon sind, ob es sich hierbei um Lipide oder um Aminosäure/Glukosegemische handelt [30]. Während die Vermehrung von *Candida albicans* in vitro in allen Infusionslösungen gleichermaßen erfolgte [26,27], war die Kontamination bei Lipidemulsionen unter klinischen Bedingungen nach 12 h höher als nach 48 h ([30]; IIb). Allerdings zeigte sich in einer Fall-Kontroll-Studie ein Zusammenhang zwischen der Infusion des lipidbasierten Hypnotikums Propofol und dem Auftreten postoperativer Infektionen bzw. febriler Episoden, die mit ungenügend aseptischen Techniken bei der Infusion assoziiert wurden [31]. Für komplette Mischlösungen zur parenteralen Ernährung wurde ein geringeres Kontaminationsrisiko berichtet als für die Verwendung von Einzelkomponenten mit Zuleitung von Lipidlösungen [27,32]. Für die Gabe parenteraler Lipidemulsionen zeigte eine Metaanalyse von Studien bei chirurgischen Patienten keinen Zusammenhang mit infektiösen Komplikationen [10].

### Fettinfusion, Lipidperoxidation und Antioxidanzien

- Mit der parenteralen Gabe von Lipidemulsionen sollte regelmäßig auch biologisch aktives Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol) zugeführt werden (B).

#### Kommentar

Bei mit Sojaölemulsion parenteral ernährten Patienten nehmen mit der Zufuhr an Polyenfettsäuren Marker der Lipidperoxidation (Malonyldialdehyd, TBARS) zu, während die  $\alpha$ -Tocopherol-Konzentration abfällt ([33]; IIb; [34]; Ib). Bei heimparenteral ernährten Patienten fallen unter zwei- bis dreimal pro Woche er-

folgender Gabe von 500 ml 20%iger Sojaölemulsion plus jeweils 10 IU  $\alpha$ -Tocopherol die Gewebespiegel von  $\alpha$ -Tocopherol kontinuierlich ab, während die entsprechenden Plasmaspiegel über längere Zeit stabil bleiben ([35], IIa). Die Supplementierung mit täglich 100 mg DL- $\alpha$ -Tocopherol führte bei parenteral mit einer Sojaöl-/MCT-Mischemulsion ernährten Patienten zu höheren Vitamin-E-Serumkonzentrationen und einer verminderten Peroxidation von VLDL- und LDL-Partikeln in vitro ([36]; Ib); die heute angebotene Sojaöl-/MCT-Mischemulsion enthält jedoch 0,85 mg  $\alpha$ -Tocopherol/g Triglyzerid. Die Gabe einer Olivenöl-/Sojaölemulsion führte zu geringeren Konzentrationen an Markern der Lipidperoxidation und höheren Vitamin-E-Serumspiegeln als die Gabe einer Sojaölemulsion ([37]; Ib; [34]; Ib).

- Bei PE soll im Allgemeinen auch eine Fettemulsion infundiert werden (C).

#### Kommentar

Generell sollte mit einer PE auch eine Lipidemulsion zugeführt werden, um einer Verarmung an essenziellen Fettsäuren vorzubeugen, das Risiko stark erhöhter Blutzuckerwerte zu vermindern und eine verstärkte Hepatosteatose zu vermeiden. Wenn eine PE indiziert ist, sollte nach Sicherung bzw. Wiederherstellung hämodynamischer Stabilität (Versorgung der Peripherie mit Sauerstoff/ungestörte Mikrozirkulation) mit der PE auch die Applikation von Fettemulsionen beginnen.

- Die parenterale Lipidzufuhr sollte in der Regel etwa 25–40% der parenteralen Nicht-Protein-Energiezufuhr betragen (C).

#### Kommentar

Angelehnt an die Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr für die gesunde Bevölkerung [1] und auf der Grundlage klinischer Erfahrungswerte sollte die parenterale Lipidzufuhr je nach individueller Toleranz des Patienten gegenüber Kohlenhydraten und Lipiden in der Regel 25–40% der Nicht-Protein-Kalorien beitragen. Bei kritisch kranken Patienten kann aufgrund der besonderen Stoffwechselsituation eine höhere Lipidzufuhr bis zu 50% der Nicht-Protein-Kalorien sinnvoll sein. Bei respiratorisch insuffizienten Patienten auf Intensivstationen wurden bei guter Fetttoleranz in der akuten Phase bis zu 60% der Nicht-Protein-Energie als Fettkalorien gegeben mit dem Ziel, durch eine verminderte Kohlendioxidproduktion (RQ < 0,8) die Intensität der mechanischen Beatmung zu reduzieren.

Huschak et al. [38] beobachteten bei einer i.v. Fettzufuhr (von 60% der Gesamtenergiezufuhr) bei beatmeten Polytraumapatienten eine signifikante Verminderung der CO<sub>2</sub>-Produktion und der Beatmungsdauer im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur 30 Energie-% als Lipid erhielt (Ib).

- Die empfohlene Tagesdosis für die parenterale Gabe von Lipidemulsionen bei Erwachsenen liegt im Allgemeinen zwischen 0,7 und 1,3 g Triglyzeride/kg KG und kann bei hohem Energiebedarf auf 1,5 g/kg KG erhöht werden (C).

#### Kommentar

Fettsäuren können u.a. in Hepatozyten, Myokard und Skelettmuskel oxidiert werden. Eine Lipidzufuhr oberhalb der maximalen Rate der Lipidoxidation, die bei Erwachsenen mit 1,2–1,7 mg/kg/min angenommen wird, erscheint nicht sinnvoll. Bei einer im Verhältnis zur Utilisation zu hohen Fettinfusionsrate kann es zu Symptomen einer Fettüberladung (Fat Overload Syndrome) kommen. Nicht-utilisierte Lipidpartikel können von Zellen des monozytären Phagozytosesystems (MPS) aufgenommen werden; die damit verbundene inadäquate chronische Akti-

vierung des MPS könnte möglicherweise die Abwehrlage verschlechtern [39,40]. Die klinischen Symptome einer Fettüberladung sind denen der systemischen Inflammation (SIRS) oder Sepsis ähnlich: Fieber, Hepatosplenomegalie, Ikterus, akuter Lungenschaden (ALI/ARDS), Thrombozytopenie, Blutungen, disseminierte intravasale Gerinnung, metabolische Azidose und Hypalbuminämie.

- ▶ Unter parenteraler Lipidinfusion sollte eine Triglyzeridkonzentration über 400 mg/dl (4,6 mmol/l) in der Regel zur Dosisreduktion, eine Triglyzeridkonzentration über 1000 mg/dl (11,4 mmol/l) in der Regel zur Unterbrechung der Lipidinfusion führen (C).

### Kommentar

Während bei Gesunden Nüchtern-Triglyzeridspiegel unter 200 mg/dl angestrebt werden, werden nach derzeitigem Kenntnisstand unter laufender Fettemulsion gemessene Triglyzeridspiegel im Serum im Bereich bis zu etwa 4,6 mmol/l (400 mg/dl) akzeptiert (C).

Eine unter Lipidinfusion auftretende Hypertriglyzeridämie kann oftmals durch Dosisreduktion kontrolliert werden ([41]; IIb). Bei Vorliegen einer Hypertriglyzeridämie (TG > 4,6 mmol/l oder > 400 mg/dl) unter laufender Infusion sollte die Dosis der Fettemulsionen reduziert, bei schwerer Hypertriglyzeridämie (TG > 11,4 mmol/l oder > 1000 mg/dl) unterbrochen werden [42,43]. In den ersten Tagen der Infusion sollten die Plasmatriglyzeridwerte kontrolliert werden, um ggf. eine Dosisanpassung vornehmen zu können. Bei gestörter Fettutilisation, z. B. bei schweren Krankheitsverläufen, bei Insulinresistenz, Leberinsuffizienz oder bei Niereninsuffizienz sollte die Fettdosis in Abhängigkeit von der Plasmatriglyzeridkonzentration ggf. angepasst werden. Eine Bestimmung der Serumtrübung im Überstand nach erfolgter Zentrifugation von Vollblut ist nicht aussagekräftig.

- ▶ Eine Lipidinfusion zum Zwecke der PE ist bei schwerer Hyperlipidämie (z. B. durch hereditäre oder erworbene Störungen der Triglyzeridhydrolyse), bei schwerer metabolischer Azidose mit beeinträchtigter Lipidutilisation sowie bei Verbrauchskoagulopathie (ab DIC-Stadium III) nicht indiziert (C).

### Kommentar

Isoliertes Organversagen, Störungen der Mikrozirkulation, Zustand nach Bluttransfusionen oder Gerinnungsstörungen stellen keine absolute Kontraindikation für die parenterale Gabe von Lipidemulsionen dar. Bei Patienten nach großen Oberbaucheingriffen führte die parenterale Applikation von 20%igen Sojaölemulsionen (35–40 kcal/kg/Tag Gesamtkalorienzufuhr, davon 35% als Fett) zu keiner Beeinträchtigung der pulmonalen Hämodynamik, des Gasaustausches und der Diffusionskapazität ([44]; Ib).

- ▶ Bei akut kranken Patienten sollte die Lipidinfusion über einen längeren Zeitraum (in der Regel mindestens 12 Stunden) verabreicht werden. Je kritischer die Stoffwechselsituation ist, umso eher ist eine kontinuierliche Applikation der gewünschten Fettmenge (über etwa 24 Stunden) zu empfehlen. Insbesondere bei stabilen langzeit- bzw. heimparenteral ernährten Patienten können bei metabolischer Toleranz auch kürzere Infusionszeiten gewählt werden (C).

### Kommentar

Bei ARDS-Patienten zeigte ein randomisierter Vergleich der Zufuhr von 1,3 g Lipidemulsion/kg KG mit Infusion über 6 oder über 24 Stunden Nachteile der schnellen Infusionsrate hinsicht-

lich des Prostaglandinstoffwechsels, pulmonalen Shunts und des Oxygenierungsindex ([45]; Ib).

- ▶ Für die parenterale Lipidgabe werden Emulsionen mit niedriger Phospholipid/Triglyzerid-Ratio empfohlen (B).

### Kommentar

Emulsionen mit niedriger Phospholipid/Triglyzerid-Ratio, wie sie typischerweise in 20%igen Fettemulsionen vorliegen, führen seltener zu einer Hyperlipidämie als Emulsionen mit höherer Phospholipid/Triglyzerid-Ratio, wie sie in klassischen 10%igen Emulsionen vorliegen ([46–49]; Ib)

## Verfügbare Lipidemulsionen



### Sojaölemulsionen

Für die breite klinische Anwendung wurden zuerst Fettemulsionen aus Sojaöl eingesetzt. Sojaöl enthält hohe Konzentrationen von Polyenfettsäuren (PUFA, um 60% der gesamten Fettsäuren; Verhältnis von Linolsäure (n-6) zu  $\alpha$ -Linolensäure (n-3) etwa 8:1). Die Gabe von Sojaölemulsionen führte bei den behandelten Patienten zu hohen PUFA-Serumkonzentrationen, während aufgrund des niedrigen Gehaltes an biologisch aktivem Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol) ohne zusätzliche Zufuhr die Vitamin-E-Serumwerte niedriger sind als bei Gabe einer Emulsion auf Olivenölbasis mit geringerem PUFA/Vitamin E-Verhältnis ([37]; Ib; [34]; Ib).

Eine Reihe von klinischen, Ex-vivo- und tierexperimentellen Studien ergaben Hinweise darauf, dass die Art der parenteral zugeführten Fettsäuren Immunfunktionen beeinflusst und hohe Aufnahmen an Polyenfettsäuren mit immunsuppressiven Effekten einhergehen können ([50–53]; Ib). Bei Patienten zeigten sich nach gastrischen oder kolorektalen Tumorsektionen unter Gabe von Sojaölemulsion (20% der Energiezufuhr bei sehr hoher NPE-Energiezufuhr von täglich 40 kcal/kg) höhere postoperative Konzentrationen von IL-6 und CRP als unter fettfreier PE ([54]; IIa). Bei kritisch Kranken wird die Gabe von reinen Sojaölemulsionen von verschiedenen Autoren nicht mehr empfohlen ([45,54–56]).

### Physikalische Mischemulsionen aus Sojaöl und mittelkettigen Triglyzeriden (MCT)

Mit einer Emulsion aus Sojaöl und MCT-Öl (aus Kokosöl, je 50 Gewichts-%) werden im Vergleich zu Sojaölemulsionen nur die Hälfte an PUFA zugeführt, mit einem Verhältnis von Linolsäure (n-6) zu  $\alpha$ -Linolensäure (n-3) von etwa 8:1. Die Versorgung mit essenziellen Fettsäuren ist bei Erwachsenen und Säuglingen adäquat ([3,57–59]) (Ib). Während in vitro mittelkettige Triglyzeride rascher durch Lipoproteinlipase gespalten werden als langkettige Triglyzeride, zeigen klinische Studien zur Situation in vivo kein einheitliches Bild. Einige Studien berichten auch eine langsamere Plasmaelimination bzw. höhere Serumtriglyzeride als bei Gabe von reinen Sojaölemulsionen [60,61], möglicherweise aufgrund einer in vivo nicht höheren Clearance der Lipidpartikel [62]. Im Vergleich zu LCT werden MCT weitgehend unabhängig von Carnitin in Mitochondrien aufgenommen und rascher und zu einem höheren Anteil oxidiert, allerdings ist der Energiegehalt pro g Fett geringer. In einer Ex-vivo-Untersuchung mit Cross-over-Design zeigten Neutrophile nach Sojaölemulsion, aber nicht nach Sojaöl-/MCT-Mischemulsion, eine verminderte Bakterizidie, während sich für andere Parameter keine Unterschiede ergaben [52].

In vergleichenden Untersuchungen wurde bei Intensivpatienten nach 6 und 9 Tagen PE ([63]; Ib) und bei Sepsispatienten nach 10 Tagen PE ([64]; Ib) nach Sojaöl-/MCT-Mischemulsion eine geringfügige Verbesserung der Stickstoffbilanz im Vergleich zur Gabe von Sojaemulsion berichtet.

Bei Patienten nach Stammzelltransplantation zur Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen führte die Gabe einer Sojaöl-/MCT-Mischemulsion (n = 18) im Vergleich zu einer Sojaölemulsion (n = 18) zu einer höheren Anzahl von Tagen mit Fieber (10 vs. 7; p = 0,01) und von Tagen mit Antibiotikagaben (12 vs. 8; p = 0,04), während andere Endpunkte wie das Auftreten von Graft versus Host Disease (GVHD) und Mortalität nicht beeinflusst wurden ([65]; Ib).

Bei 18 PE-Patienten führte die Gabe einer experimentellen Sojaöl-/MCT-Mischemulsion (25/75) im Vergleich zu einer Sojaölemulsion zu signifikant höherem Energieverbrauch in Ruhe, höherem Sauerstoffverbrauch und höherer Kohlendioxidproduktion als Ausdruck eines höheren thermogenetischen Effektes von MCT [66]. Die klinisch eingesetzte MCT/LCT-Emulsion hat einen niedrigeren MCT-Anteil und lässt somit auch einen geringeren thermogenetischen Effekt erwarten.

### Randomisiert veresterte MCT-/Sojaölemulsionen

Diese Emulsionen enthalten Triglyzeridpartikel, in denen mittelkettige Fettsäuren (aus Kokosöl) und langkettige Fettsäuren (aus Sojöl) mit zufälliger Verteilung der molekularen Position verestert wurden. Die Fettsäuremuster sind vergleichbar mit denen der Sojaöl-/MCT-Mischemulsion. Diese Emulsionen werden oft auch als „strukturierte Lipide“ bezeichnet, obwohl sie keine strukturierten Lipide im eigentlichen Sinne mit definierten Positionen bestimmter Fettsäuren im Triglyzeridmolekül enthalten [67]. Lindgren et al. [68] fanden bei Intensivpatienten unter Gabe einer randomisiert veresterten MCT-/Sojaölemulsion innerhalb der ersten 3 Tage eine geringfügig stärkere positive Stickstoffbilanz als unter Sojaölemulsion (II). Ebenfalls im Vergleich zu einer Sojaölemulsion führten randomisiert veresterte Lipide (1,0 bzw. 1,5 g/kg/Tag) zu einer höheren Gesamtfettoxidationsrate (indirekte Kalorimetrie) bei postoperativen Patienten ohne Zunahme der Ketogenese oder der Unterschiede bei den Serumtriglyzeridwerten ([69], Ib). Während Chambrier et al. [70] bei Patienten nach abdominalen Operationen, die Sojaöl-/MCT-Mischemulsionen oder randomisiert veresterte Sojaöl-/MCT-Emulsionen erhielten, keinen Unterschied in der Stickstoffbilanz und 3-Methylhistidin-Ausscheidung fanden, berichteten Krümel et al. [71] bei Patienten nach operativer Versorgung eines Aortenaneurysmas über eine verbesserte Stickstoffbilanz über die ersten 5 postoperativen Tage und einen geringeren Anstieg der Serumtriglyzeride und nichtveresterten Fettsäuren. Rubin et al. [72] berichteten bei heimparenteral ernährten Patienten sowohl bei randomisiert veresterten Sojaöl-/MCT-Emulsionen als auch bei Sojaölemulsionen über gleiche Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter, bei jedoch rascherer Normalisierung erhöhter Transaminasen (Ib).

### Olivenöl/Sojaöl

Die verfügbare olivenölbasierte Fettemulsion enthält Olivenöl und Sojabohnenöl im Gewichtsverhältnis 4:1 und weist einen hohen Gehalt der einfach ungesättigten Ölsäure sowie an biologisch aktivem Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol) auf. Das Verhältnis zwischen Linolsäure (n-6) und  $\alpha$ -Linolensäure (n-3) liegt bei 9:1. Die Olivenöl-/Sojaölemulsion zeigt auch in der Langzeitanwendung über 6 Monate eine mit der Sojaemulsion vergleichbare

Verträglichkeit bei vergleichbarer Anzahl von Katheterinfektionen, Thrombosen und ungeplanten Krankenhausaufnahmen ([73]; Ib). Bei einer In-vitro-Untersuchung an peripheren weißen Blutkörperchen von gesunden Probanden zeigte Olivenöl im Vergleich zu Sojaölemulsionen einen geringeren Einfluss auf die Proliferation von Lymphozytensubpopulationen und deren Rezeptorexpression [74]. Ähnliche Effekte konnten bei Monozyten und Neutrophilen nachgewiesen werden [75,76]. In einem kleinen Kollektiv von 2-mal 11 Verbrennungspatienten zeigte sich unter Olivenölemulsion gegenüber einer Sojaöl-/MCT-Gruppe eine verbesserte Leberfunktion ([77]; Ib). Eine Olivenölemulsion zeigte bei Kindern und Säuglingen in randomisiert kontrollierten Studien eine vergleichbare Toleranz und Sicherheit wie eine Sojaölemulsion, bei gleichzeitig günstiger angesehener Fettsäurewerten im Serum und Reduktion von Lipidperoxidation bzw. Erhöhung von Vitamin-E-Spiegeln ([37]; Ib; [34]; Ib).

### Fischölbasierte Emulsionen

Bei kritisch Kranken soll mit Fischölemulsionen die Bildung proinflammatorisch wirkender Lipidmediatoren inhibiert und somit die Eskalation eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndroms) in Richtung einer Sepsis oder gar eines septischen Schocks verhindert werden [78,79]. Bei gesunden Freiwilligen führt die Infusion einer Fischölemulsion zur Verminderung der In-vitro-Freisetzung endotoxininduzierter proinflammatorischer Mediatoren wie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-8 aus Monozyten ([56]; Ib). Morlion et al. [80] ebenso wie Köller et al. [81] fanden bei postoperativen Patienten unter PE mit einer Fischölemulsion Hinweise für einen antiinflammatorischen Effekt, u. a. mit einer Senkung von TNF- $\alpha$  und der Ratio von Leukotrien B5 zu Leukotrien B4 (Ib). Schauder et al. [82] fanden unter parenteraler Applikation von 0,2 g/kg/Tag Fischöl in der postoperativen Phase keine immunsuppressiven Effekte, jedoch eine Zunahme der IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und möglicherweise 3L-2-Synthese (Ib).

Bei postoperativen Patienten führt die parenterale Supplementierung mit Fischölemulsion zu einer raschen Zunahme des Quotienten von Eicosapentaensäure (20:5n-3; EPA) zu Arachidonsäure (20:4n-6; AA) in Thrombozytenphospholipiden ([83], Ib). Die im Kollagen – nicht jedoch im ADP – induzierten Ansatz gefundene Verzögerung der Plättchenaggregation führte jedoch nicht zu veränderten Blutungszeiten oder Blutungskomplikationen nach Ösophagusresektionen. Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen, die entweder Sojaölemulsion oder eine Mischung aus 20% Fischölemulsion und 80% Sojaölemulsion erhielten, zeigten keine klinisch signifikanten Unterschiede in der plasmatischen oder thrombozytären Gerinnung oder hinsichtlich der klinischen Blutungsneigung ([84]; Ib). Ebenso zeigten sich in einer Fallserie von 661 Patienten unter n-3-Supplementierung geringere Komplikations- und Infektionsraten ([85]; III). Bei postoperativen Patienten wurden eine geringere Mortalität, kürzere Beatmungszeiten und ein kürzerer Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt berichtet, insbesondere wenn mit der Fischölinfusion bereits präoperativ begonnen worden war ([86]; Ib). Die unter Fischöl beobachteten stabileren HLA-DR-Expressionsmuster waren mit weniger schwerwiegenden Infektionen assoziiert [86]. Ebenso wurde bei Malignompatienten nach elektiven großen abdominalen Eingriffen über geringere Werte für Transaminasen, Bilirubin, LDH und Lipase unter einer Mischung von 20% Fischölemulsion und 80% Sojaölemulsion gegenüber reiner Sojaölemulsion berichtet ([87]; Ib).

In Abstractform berichtet wurde über 56 Patienten mit abdominaler Sepsis, bei denen unter Fischölemulsion geringere Reoperationsraten sowie kürzere Verweildauern auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus beobachtet wurden ([88] Abstract). Bei einer Subgruppe einer Anwendungsbeobachtung bei 661 Patienten wurden bei 276 Patienten mit Sepsis sowie bei 118, 80 und 17 Patienten mit 1-, 2- oder 3-Organversagen Überlebensvorteile in Abhängigkeit von der Fischöldosis berichtet ([89]; Ib). Eine Beeinflussung der Plättchenfunktion unter parenteraler Gabe einer fischölangereicherten Fettemulsion konnte jedoch bei kritisch Kranken nicht nachgewiesen werden ([90]; Ib). Die stark ungesättigten Fettsäuren in Fischöl neigen sowohl während der Lagerungszeit im Produkt als auch nach Applikation im Organismus zu Peroxidation. Neben den unmittelbaren Effekten durch freigesetzte Sauerstoffradikale wirken Lipidperoxidationsprodukte proinflammatorisch. Durch einen Zusatz an Vitamin E (15–29,6 mg/100 ml) soll eine Peroxidation der in Fischölemulsionen enthaltenen hochungesättigten Fettsäuren verhindert werden.

### Emulsion mit MCT, Sojaöl und Fischöl

Eine Emulsion aus MCT-Öl (Kokos-)/Soja-/Fischöl im Gewichtsverhältnis 5:4:1 zeigte bei Patienten nach großen Bauchoperationen und 5-tägiger PE im Vergleich zu einer Sojaölemulsion bei *Ex-vivo*-Leukozytenstimulation eine Reduktion des Verhältnisses von Leukotrien B<sub>4</sub>/B<sub>5</sub> [81]. In einer post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse einer multizentrischen Untersuchung wurde bei einer Untergruppe von 256 abdominalchirurgischen Patienten eine um 5 Tage verkürzte postoperative Klinikverweildauer nach MCT-/Soja-/Fischöl (5:4:1) im Vergleich zur Sojaölemulsion berichtet, während klinisch relevante Komplikationen nicht unterschiedlich häufig berichtet wurden [91]. Die Infusion dieser Lipidemulsion bei einer sehr kleinen Gruppe von acht Nierenspendern sowie den Transplantatempfängern zeigte keine nachweisbaren Unterschiede hinsichtlich der Gerinnung, der Leber- oder Nierenfunktion sowie des Abfalls des Serumkreatinins der Transplantatempfänger [92]. Insgesamt liegen bisher nur begrenzte publizierte klinische Daten bei der Anwendung dieser Emulsion vor.

### Emulsion aus Sojabohnenöl, MCT, Olivenöl und Fischöl

Eine Emulsion aus Sojaöl/MCT/Oliven-/Fischöl im Gewichtsverhältnis 30:30:25:15 führte bei gesunden Freiwilligen nach 6-stündiger parenteraler Applikation (20%ige Emulsion, 0,125 g/kg/h) im Vergleich zu einer 20%igen Sojaölemulsion zu einem geringeren Anstieg der Serumtriglyzeride und einer entsprechend schnelleren Klärung nach Absetzen der jeweiligen Fettemulsion [93]. In einer aktuell publizierten Studie mit 249 postoperativen Patienten war der Anstieg der Serumtriglyzeridspiegel unter dieser Mischlipidemulsion gleich hoch wie unter Sojaölemulsion [94]. In einer nur in Abstractform berichteten Zwischenauswertung einer kleinen Zahl chirurgischer Patienten aus einer Studie mit 5-tägiger postoperativer PE wurde eine um 7 Tage kürzere Krankenhausverweildauer bei Patienten nach Mischemulsion (13,4 ± 2,0 Tage; n = 19) als nach Sojaölemulsion (20,4 ± 10 Tage; n = 14) angegeben [95]; dagegen zeigt die kürzlich erfolgte Publikation der Daten aller 249 Patienten dieser Studie sowohl in der Intention-to-Treat-Analyse als auch in der Per-Protocol-Analyse keine signifikanten Unterschiede in den biochemischen und klinischen Parametern sowie in der Krankenhausverweildauer [94]. Des Weiteren fand sich *ex vivo* eine vermehrte Freisetzung von Leukotrien-B<sub>5</sub>- sowie eine vermin-

derte Leukotrien-B<sub>4</sub>-Freisetzung aus Leukozyten [96]. Bei einer kleinen Gruppe von Intensivpatienten (insgesamt 20 Patienten) zeigte sich nach 5 Tagen PE unter der Mischemulsion im Vergleich zur Sojaölemulsion in beiden Gruppen ein Anstieg der ALAT, der jedoch unter der Mischemulsion tendenziell geringer ausfiel (n.s.) ([97]; Ib). Insgesamt liegen bisher nur begrenzte publizierte klinische Daten bei der Anwendung dieser Emulsion vor.

### Zusammenfassende Bewertung

Emulsionen auf Sojaölbasis können zur Deckung des Energie- und Nährstoffbedarfes dienen. Es existieren Hinweise, dass die Mischung von Sojaöl mit anderen Ölen wie MCT oder Olivenöl zu, in mancher Hinsicht, günstigeren metabolischen Parametern führen und eine überwiegend als überhöht angesehene Zufuhr an Polyfettsäuren mit Sojaölemulsionen vermeiden kann. Emulsionen auf der Basis von Fischöl oder mit Fischölanteil könnten zusätzlich antiinflammatorische Effekte aufweisen und bieten das Potenzial eines entsprechend gezielten Einsatzes. Zu relevanten klinischen Endpunkten besteht derzeit noch Forschungsbedarf, und eindeutige Empfehlungen zum klinischen Einsatz können noch nicht abgegeben werden.

### Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt am Main: Umschau Braus Verlag, 2000
- 2 Biolo G, Grimble G, Preiser JC et al. Position paper of the ESICM Working Group on Nutrition and Metabolism. Metabolic basis of nutrition in intensive care unit patients: ten critical questions. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1512–1520
- 3 Adolph M, Hailer S, Echart J. Serum phospholipid fatty acids in severely injured patients on total parenteral nutrition with medium chain/long chain triglyceride emulsions. *Ann Nutr Metab* 1995; 39: 251–260
- 4 Mascioli EA, Lopes SM, Champagne C, Driscoll DF. Essential fatty acid deficiency and home total parenteral nutrition patients. *Nutrition* 1996; 12: 245–249
- 5 Friedman Z, Danon A, Stahlman MT, Oates JA. Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn. *Pediatrics* 1976; 58: 640–649
- 6 Koletzko B. Essentielle Fettsäuren: Bedeutung für Medizin und Ernährung. *Akt Endokrinol Stoffw* 1986; 7: 18–27
- 7 Koletzko B, Innis SM. Lipids. In: Tsang R, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S (eds): *Nutrition of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines*. Cincinnati, Ohio: Digital Educational Publishing, 2005: 97–139
- 8 Tappy L, Schwarz JM, Schneider P et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 860–867
- 9 Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma* 1997; 43: 52–58
- 10 Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su XY, Drover JW. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg* 2001; 44: 102–111
- 11 Stouthard JM, Ender E, Romijn JA, Sauerwein HP. Infusion of long-chain or medium-chain triglycerides inhibits peripheral glucose metabolism in men. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 436–441
- 12 Tissot S, Normand S, Khalfallah Y et al. Effects of a continuous lipid infusion on glucose metabolism in critically ill patients. *Am J Physiol* 1995; 269: E753–E758

- 13 Craig RM, Coy D, Green R, Meersman R, Rubin H, Janssen I. Hepatotoxicity related to total parenteral nutrition: comparison of low-lipid and lipid-supplemented solutions. *J Crit Care* 1994; 9: 111–113
- 14 Baker AL, Rosenberg IH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Am J Med* 1987; 82: 489–497
- 15 Driscoll DF, Blackburn GL. Total parenteral nutrition 1990. A review of its current status in hospitalised patients, and the need for patient-specific feeding. *Drugs* 1990; 40: 346–363
- 16 Jeejeebhoy KN, Anderson GH, Nakhooda AF, Greenberg GR, Sanderson I, Marliss EB. Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man. Comparison with glucose. *J Clin Invest* 1976; 57: 125–136
- 17 Sheldon GF, Peterson SR, Sanders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg* 1978; 113: 504–508
- 18 Reif S, Tano M, Oliverio R, Young C, Rossi T. Total parenteral nutrition-induced steatosis: reversal by parenteral lipid infusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 102–104
- 19 Balistreri WF, Bove KE. Hepatobiliary consequences of parenteral alimentation. *Prog Liver Dis* 1990; 9: 567–601
- 20 Tulikoura I, Huikuri K. Morphological fatty changes and function of the liver, serum free fatty acids, and triglycerides during parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 177–185
- 21 Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41, Suppl 2: S1–S87
- 22 Reimund JM, Duclos B, Arondel Y, Baumann R. Persistent inflammation and immune activation contribute to cholestasis in patients receiving home parenteral nutrition. *Nutrition* 2001; 17: 300–304
- 23 Bindl L, Lutjohann D, Buderus S, Lentze MJ, Bergmann K. High plasma levels of phytosterols in patients on parenteral nutrition: a marker of liver dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 313–316
- 24 Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla PJ. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 1806–1813
- 25 Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* 1998; 14: 158–164
- 26 Deitel M, Kaminsky VM, Fuksa M. Growth of common bacteria and *Candida albicans* in 10% soybean oil emulsion. *Can J Surg* 1975; 18: 531–535
- 27 Gilbert M, Gallagher SC, Eads M, Elmore MF. Microbial growth patterns in a total parenteral nutrition formulation containing lipid emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 494–497
- 28 Keammerer D, Mayhall CG, Hall GO, Pesko LJ, Thomas RB. Microbial growth patterns in intravenous fat emulsions. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 1650–1653
- 29 Melly MA, Meng HC, Schaffner W. Microbiol growth in lipid emulsions used in parenteral nutrition. *Arch Surg* 1975; 110: 1479–1481
- 30 Fox M, Molesky M, Aerde JE Van, Muttitt S. Changing parenteral nutrition administration sets every 24 h versus every 48 h in newborn infants. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 147–151
- 31 Bennett SN, McNeil MM, Bland LA et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995; 333: 147–154
- 32 Didier ME, Fischer S, Maki DG. Total nutrient admixtures appear safer than lipid emulsion alone as regards microbial contamination: growth properties of microbial pathogens at room temperature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 291–296
- 33 Pironi L, Ruggeri E, Zolezzi C et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in adults receiving lipid-based home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 888–893
- 34 Göbel Y, Koletzko B, Böhles HJ et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 161–167
- 35 Steephen AC, Traber MG, Ito Y, Lewis LH, Kayden HJ, Shike M. Vitamin E status of patients receiving long-term parenteral nutrition: is vitamin E supplementation adequate? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 647–652
- 36 Manuel-y-Keenoy B, Nonneman L, Bosscher H De et al. Effects of intravenous supplementation with alpha-tocopherol in patients receiving total parenteral nutrition containing medium- and long-chain triglycerides. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 121–128
- 37 Goulet O, Potter S de, Antebi H et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338–345
- 38 Huschak G, Zur NK, Hoell T, Riemann D, Mast H, Stuttmann R. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1202–1208
- 39 Kinsella JE, Lokesh B. Dietary lipids, eicosanoids, and the immune system. *Crit Care Med* 1990; 18: S94–S113
- 40 Palmblad J. Intravenous lipid emulsions and host defense – a critical review. *Clin Nutr* 1991; 10: 303–308
- 41 Llop J, Sabin P, Garau M et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr* 2003; 22: 577–583
- 42 Carpentier YA. Lipids. In: Sobotka L, Allison SP, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters PB (eds): *Basics in clinical nutrition*. Prag: Galén, 2004: 153–156
- 43 Druml W. Fett in der parenteralen Ernährung. In: Schauder P, Ollenschläger G (Hrsg): *Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie*. München: Urban & Fischer, 2006: 310–317
- 44 Sane S, Baba M, Kusano C, Shirao K, Yamada H, Aikou T. Influence of exogenous fat emulsion on pulmonary gas exchange after major surgery. *World J Surg* 2002; 26: 297–302
- 45 Suchner U, Katz DP, Furst P et al. Impact of sepsis, lung injury, and the role of lipid infusion on circulating prostacyclin and thromboxane A(2). *Intensive Care Med* 2002; 28: 122–129
- 46 Carpentier YA, Richelle M, Bury J. Phospholipid excess of fat emulsions slows triglyceride removal and increases lipoprotein remodelling. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 541a
- 47 Garcia-de-Lorenzo A, Lopez-Martinez J, Planas M et al. Safety and metabolic tolerance of a concentrated long-chain triglyceride lipid emulsion in critically ill septic and trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 208–215
- 48 Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, Coussaert E, Carpentier YA. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1992; 121: 759–763
- 49 Tashiro T, Mashima Y, Yamamori H, Sanada M, Nishizawa M, Okui K. Intravenous intralipid 10% vs. 20%, hyperlipidemia, and increase in lipoprotein X in humans. *Nutrition* 1992; 8: 155–160
- 50 Calder PC, Yaqoob P, Thies F, Wallace FA, Miles EA. Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr* 2002; 87, Suppl 1: S31–S48
- 51 Mayer K, Grimm H, Grimminger F, Seeger W. Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis. *Br J Nutr* 2002; 87, Suppl 1: S69–S75
- 52 Waitzberg DL, Bellinati-Pires R, Salgado MM et al. Effect of total parenteral nutrition with different lipid emulsions of human monocyte and neutrophil functions. *Nutrition* 1997; 13: 128–132
- 53 Waitzberg DL, Lotierzo PH, Logullo AF, Torrinas RS, Pereira CC, Meier R. Parenteral lipid emulsions and phagocytic systems. *Br J Nutr* 2002; 87, Suppl 1: S49–S57
- 54 Furukawa K, Yamamori H, Takagi K et al. Influences of soybean oil emulsion on stress response and cell-mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition* 2002; 18: 235–240
- 55 Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 280: 2013–2019
- 56 Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 2003; 171: 4837–4843
- 57 Chambrier C, Bannier E, Lauverjat M, Drai J, Bryssine S, Bouletreau P. Replacement of long-chain triglyceride with medium-chain triglyceride/long-chain triglyceride lipid emulsion in patients receiving long-term parenteral nutrition: effects on essential fatty acid status and plasma vitamin K1 levels. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 7–12
- 58 Lehner F, Demmelmair H, Röschinger W et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *J Lipid Res* 2006; 47: 404–411
- 59 Martin-Pena G, Culebras JM, De P, Barro-Ordovas JP, Catala-Pizarro R, Ruiz-Galiana J. Effects of 2 lipid emulsions (LCT versus MCT/LCT) on the fatty acid composition of plasma phospholipid: a double-blind randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 30–41

- 60 Hailer S, Jauch KW, Wolfram G. Influence of different fat emulsions with 10 or 20% MCT/LCT or LCT on lipoproteins in plasma of patients after abdominal surgery. *Ann Nutr Metab* 1998; 42: 170–180
- 61 Rubin M, Naor N, Sirota L et al. Are bilirubin and plasma lipid profiles of premature infants dependent on the lipid emulsion infused? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 25–30
- 62 Treskova E, Carpentier YA, Ramakrishnan R, Al Haideri M, Seo T, Deckelbaum RJ. Blood clearance and tissue uptake of intravenous lipid emulsions containing long-chain and medium-chain triglycerides and fish oil in a mouse model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 253–257
- 63 Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med* 1993; 19: 89–95
- 64 Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ et al. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 2002; 18: 134–138
- 65 Demirel S, Aydinoglu S, Ustun C et al. Comparison of the efficacy of medium chain triglycerides with long chain triglycerides in total parenteral nutrition in patients with hematologic malignancies undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Nutr* 2000; 19: 253–258
- 66 Mascioli EA, Randall S, Porter KA et al. Thermogenesis from intravenous medium-chain triglycerides. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 27–31
- 67 Mu H, Porsgaard T. The metabolism of structured triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 2005; 44: 430–448
- 68 Lindgren BF, Ruokonen E, Magnusson-Borg K, Takala J. Nitrogen sparing effect of structured triglycerides containing both medium- and long-chain fatty acids in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20: 43–48
- 69 Sandstrom R, Hyltander A, Korner U, Lundholm K. Structured triglycerides were well tolerated and induced increased whole body fat oxidation compared with long-chain triglycerides in postoperative patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 381–386
- 70 Chambrier C, Guiraud M, Gibault JP, Labrosse H, Bouletreau P. Medium- and long-chain triacylglycerols in postoperative patients: structured lipids versus a physical mixture. *Nutrition* 1999; 15: 274–277
- 71 Kruimel JW, Naber TH, Vliet JA van der, Carneheim C, Katan MB, Jansen JB. Parenteral structured triglyceride emulsion improves nitrogen balance and is cleared faster from the blood in moderately catabolic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 237–244
- 72 Rubin M, Moser A, Vaserberg N et al. Structured triacylglycerol emulsion, containing both medium- and long-chain fatty acids, in long-term home parenteral nutrition: a double-blind randomized cross-over study. *Nutrition* 2000; 16: 95–100
- 73 Thomas-Gibson S, Jawhari A, Atlan P, Brun AL, Farthing M, Forbes A. Safe and efficacious prolonged use of an olive oil-based lipid emulsion (ClinOleic) in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2004; 23: 697–703
- 74 Granato D, Blum S, Rossle C, Boucher J Le, Malnoe A, Dutot G. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 113–118
- 75 Reimund JM, Arondel Y, Joly F, Messing B, Duclos B, Baumann R. Potential usefulness of olive oil-based lipid emulsions in selected situations of home parenteral nutrition-associated liver disease. *Clin Nutr* 2004; 23: 1418–1425
- 76 Versleijen M, Roelofs H, Preijers F, Roos D, Wanten G. Parenteral lipids modulate leukocyte phenotypes in whole blood, depending on their fatty acid composition. *Clin Nutr* 2005; 24: 822–829
- 77 Garcia-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr* 2005; 94: 221–230
- 78 Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999; 27: 1409–1420
- 79 Pscheidl E, Schywalsky M, Tschakowsky K, Boke-Prols T. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model. *Crit Care Med* 2000; 28: 1489–1496
- 80 Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H et al. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. *Metabolism* 1996; 45: 1208–1213
- 81 Köller M, Senkal M, Kemen M, König W, Zumtobel V, Muhr G. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. *Clin Nutr* 2003; 22: 59–64
- 82 Schauder P, Rohn U, Schafer G, Korff G, Schenk HD. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on DNA synthesis, cytokine release and receptor expression by lymphocytes in the postoperative period. *Br J Nutr* 2002; 87, Suppl 1: S103–S110
- 83 Roulet M, Frascarolo P, Pilet M, Chapuis G. Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 296–301
- 84 Heller AR, Fischer S, Rossel T et al. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. *Br J Nutr* 2002; 87, Suppl 1: S95–S101
- 85 Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, Koch T. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 972–979
- 86 Weiss G, Meyer F, Matthies B, Pross M, Koenig W, Lippert H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br J Nutr* 2002; 87, Suppl 1: S89–S94
- 87 Heller AR, Rossel T, Gottschlich B et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 111: 611–616
- 88 Grecu I, Mirea L, Grintescu I. Parenteral fish oil supplementation in patients with abdominal sepsis. *Clin Nutr* 2003; 22: S23
- 89 Heller AR, Rössler S, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 972–979
- 90 Planas M, Porta I, Sagrista ML, Mora M, Padro JB, Pico M. Fatty acid composition of platelet membrane lipids after administration of two different fat emulsions in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 395–398
- 91 Wichman MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion B, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF 541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*, 2007; 35 im Druck
- 92 Singer P, ZolotarSKI V, Yussim A, Lustig S, Attal-Singer J, Cohen J. Renal effects of parenteral fish oil administered to heart-beating organ donors and renal-transplant recipients: a tolerance study. *Clin Nutr* 2004; 23: 597–603
- 93 Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) – a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab* 2004; 48: 263–268
- 94 Mertes N, Grimm H, Fürst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 253–259
- 95 Schulzki C, Mertes N, Wenn A et al. Effect of a new type of lipid emulsion based on soybean oil, MCT, olive oil and fish oil (SMOF) in surgical patients. *Clin Nutr* 1999; 18, (Suppl 1): 7
- 96 Grimm H, Mertes N, Goeters C et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* 2006; 45: 55–60
- 97 Antebi H, Mansoor O, Ferrier C et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 142–148