
Antiinflammatorische Eigenschaften ω 3-haltiger Fettemulsionen

Irsee 2004



Matthias Kemen

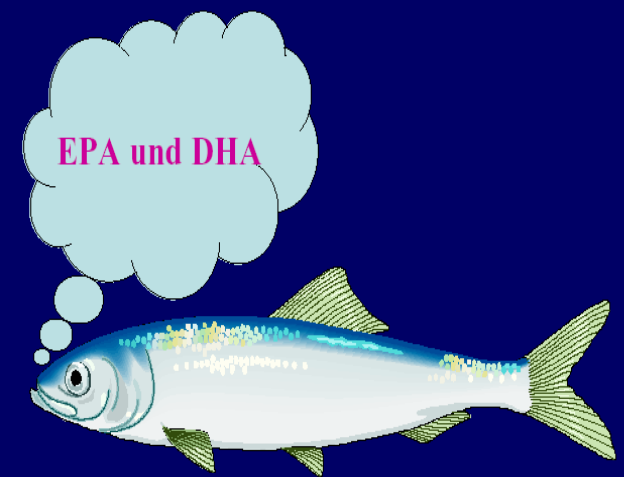
Evangelisches Krankenhaus Herne



EvK Herne

Immunologische Effekte?

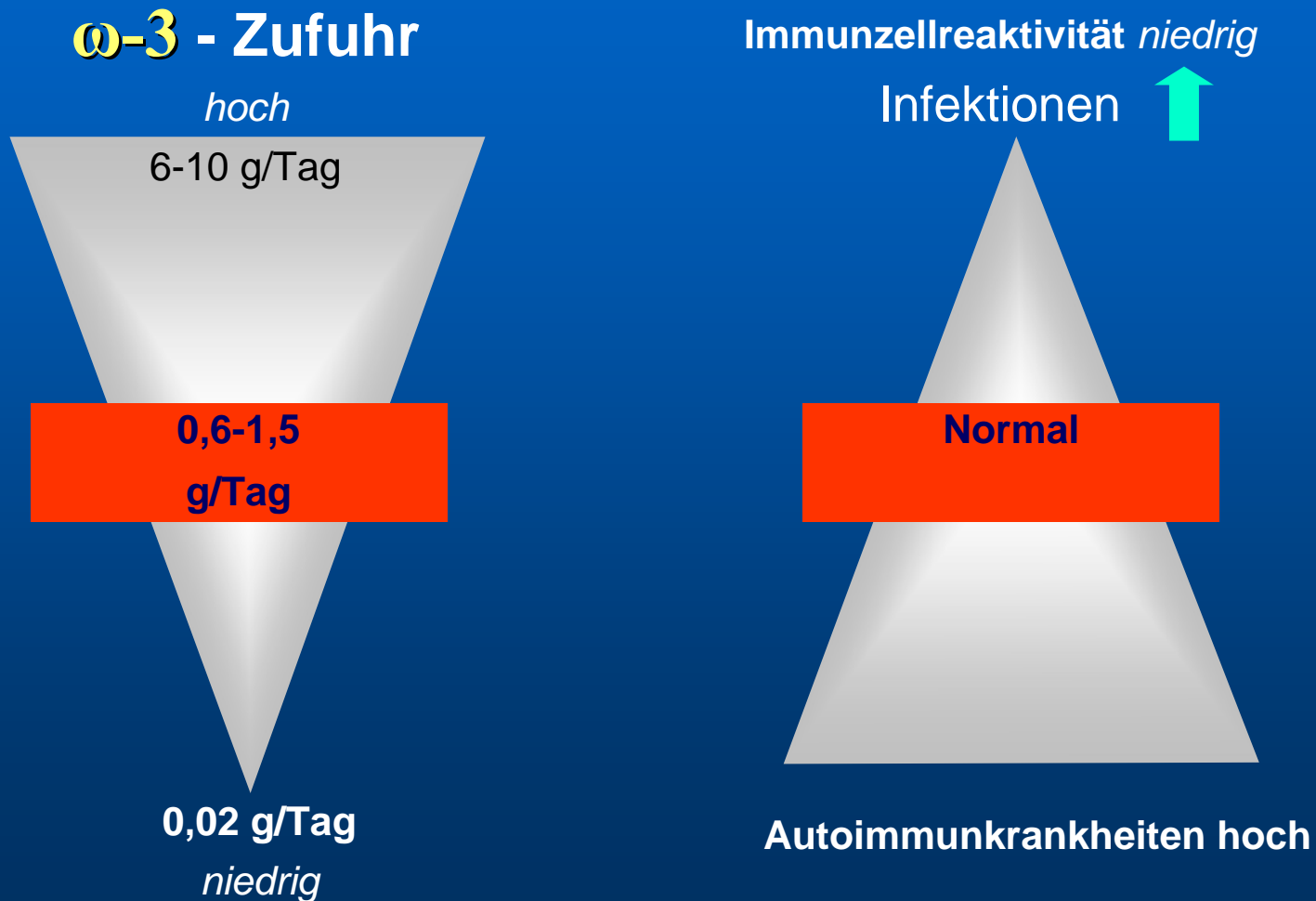
humoral - zellulär



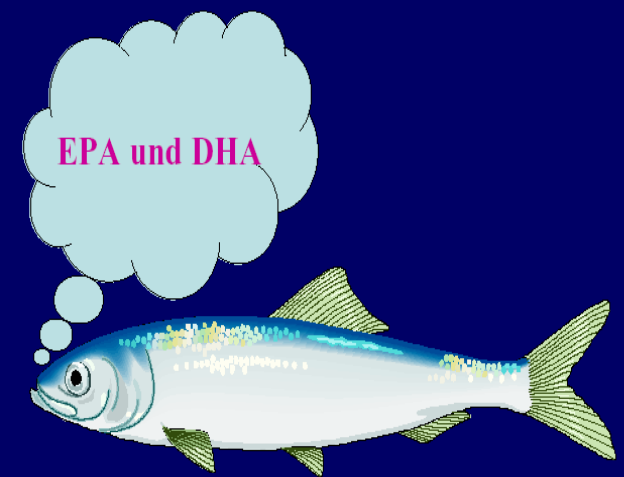
- Infektionen(bakteriell, viral)
- Autoimmunerkrankungen
- Karzinogese, Metastasierung
- Allergien
- Arteriosklerose

Modulation der Immunreaktion durch die Zufuhr sehr langkettiger ω -3 -Fettsäuren

Adam, *Aktuel Ernaehr Med* 2004



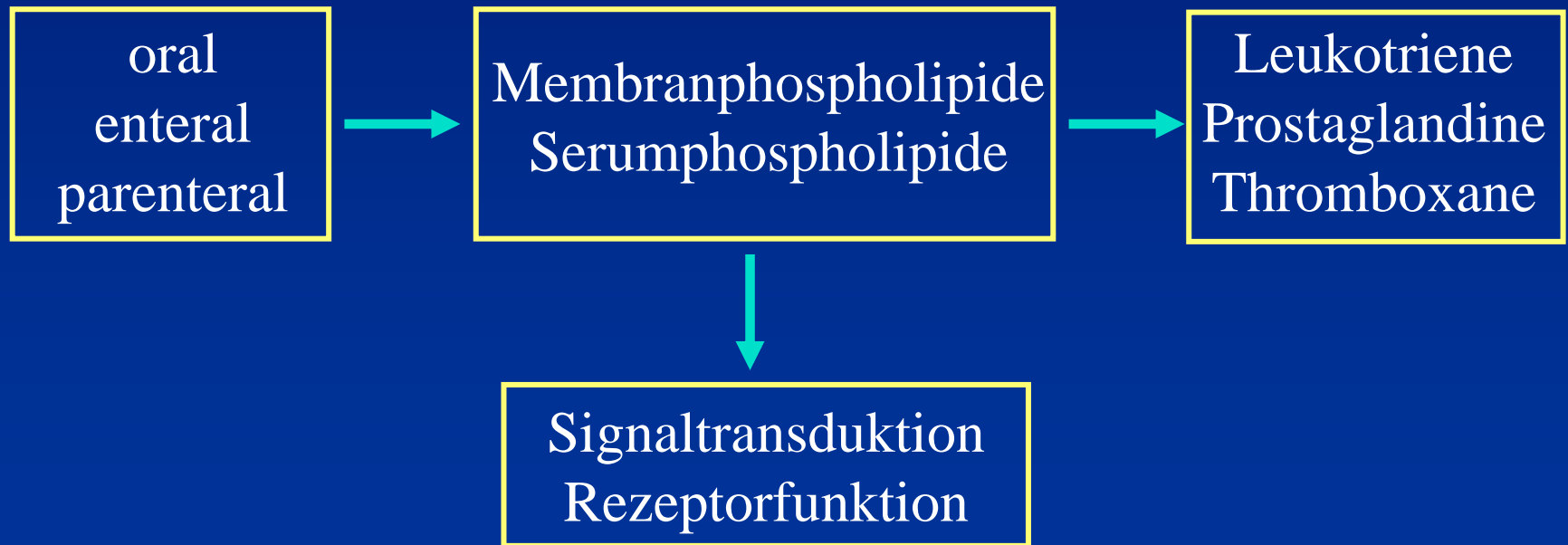
Fragen?



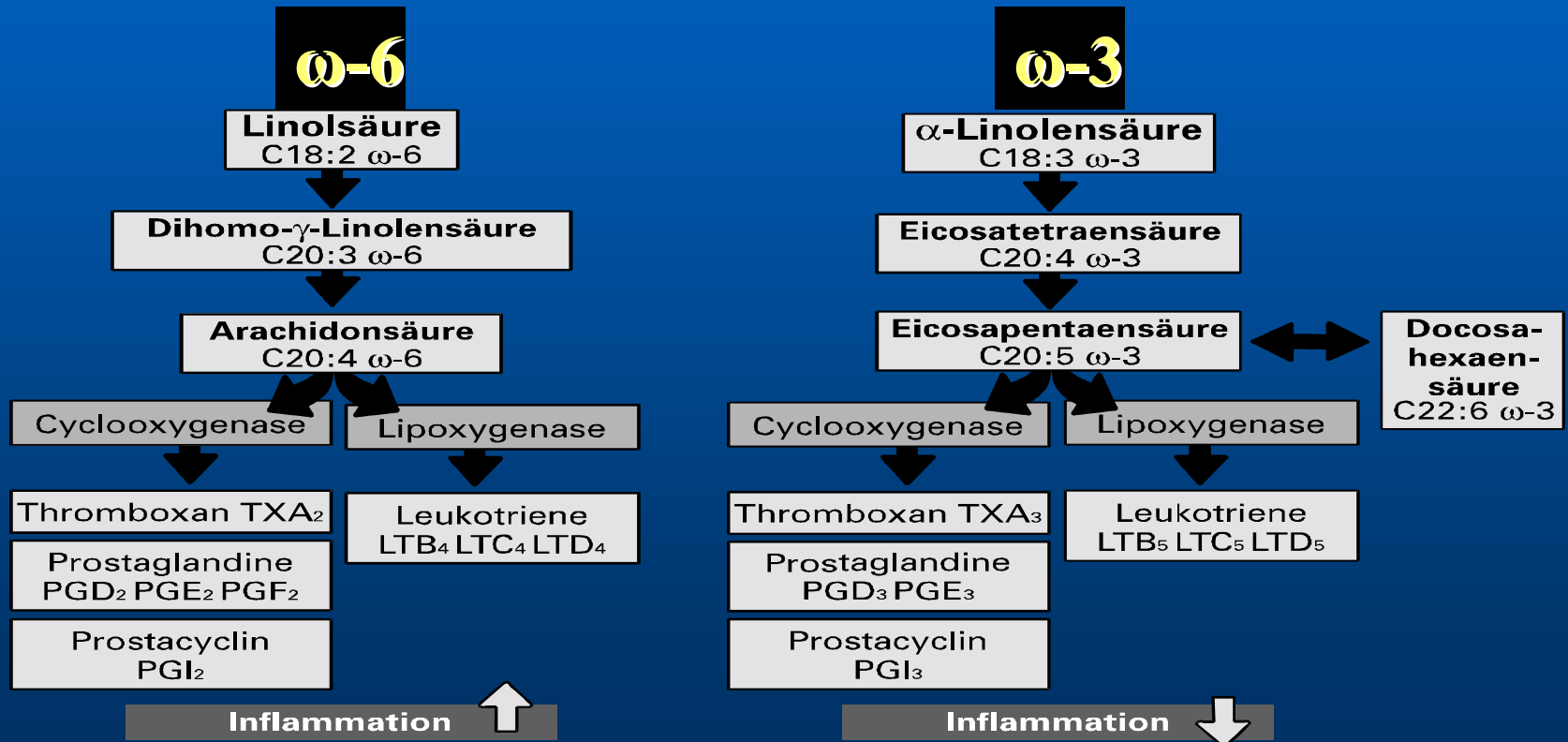
- Immunologische Effekte?
- Welche Indikationen?
- ω -3 Dosierung im Humanmodell?
- ω -3 / ω -6 Verhältnis im Humanmodell?
- Verträglichkeit im Humanmodell?
- Kontraindikationen? z.B. Sepsis
(Hypermetabolismus \Leftrightarrow Immunparalyse)

Stoffwechsel der biogenen Fettsäuren

Aufnahme → Substratpool (extra- u. zellulär) → Lipidmediatoren



Stoffwechselschema der Linol- und α -Linolensäure



AA (ω -6)

Chemotaxis

PMN-Aktivierung

Permeabilitätszunahme

Vasokonstriktion

Ödembildung

PMN-Aktivierung

Thrombozytenaggregation

LTB₄

PAF



Neutrophile

EPA (ω -3)



Entzündung

Immunreaktion

PMN-Adhärenz

LTB₅

Vasokonstriktion

Bronchokonstriktion

PMN-Aktivierung

Thrombozytenaktivierung

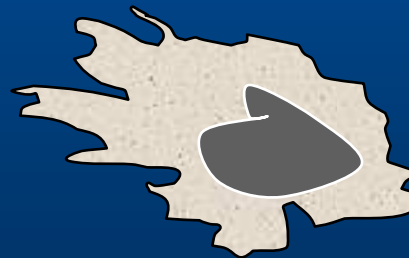
Vasodilatation

Bronchorelaxation

PMN-Aktivierung

TXA₂

PGE₂



Makrophagen

TXA₃

PGE₃

geringe biologische
Wirkung

Vasodilatation

Bronchorelaxation

PMN-Aktivierung



AA (ω -6)

Vasokonstriktion
Bronchokonstriktion
PMN-Aktivierung
Thrombozytenaktivierung

TXA₂



Thrombozyten

PAF

EPA (ω -3)

TXA₃

geringe biologische Wirkung

Vasodilatation

Bronchorelaxation

PMN-Aktivierung

Thrombozytenaktivierung

PGI₂

PGI₃

Vasodilatation

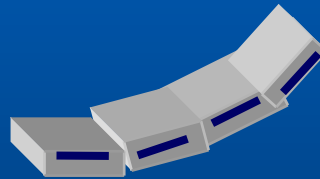
Bronchorelaxation

Vasodilatation

Bronchorelaxation

PMN-Aktivierung

PGE₂



Endothel

PGE₃

PAF

Vasokonstriktion

Bronchokonstriktion

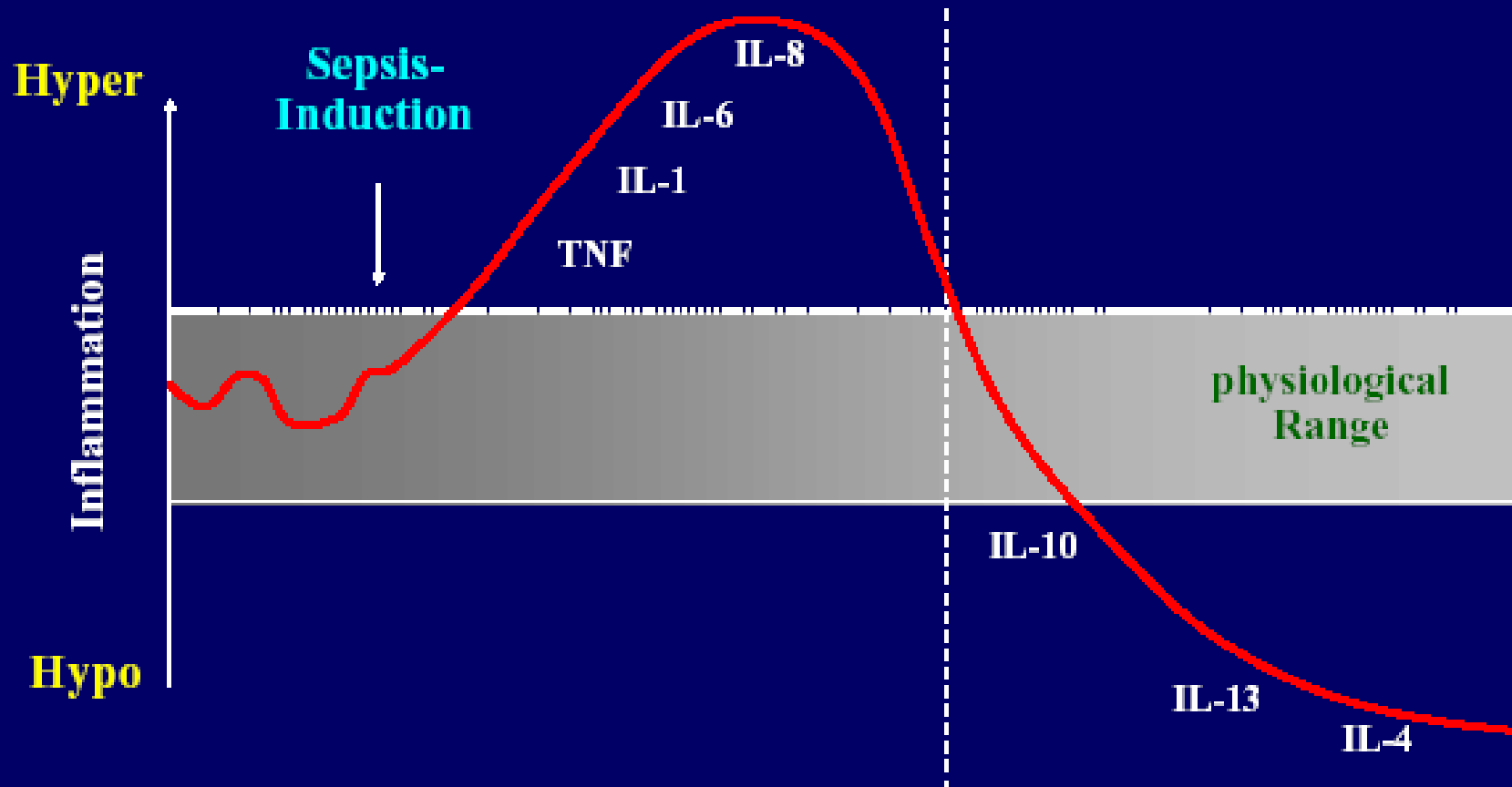
PMN-Aktivierung

Permeabilitätszunahme



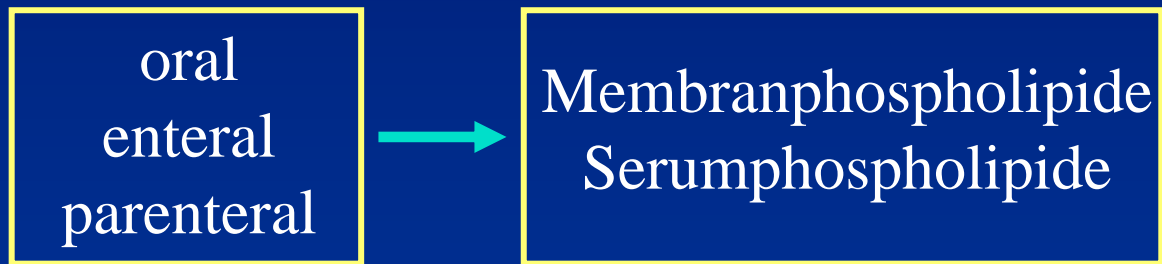
Entzündung ↓
geringe Vasokonstriktion
geringe Bronchokonstriktion

Pro- and anti-inflammatory cytokines – biphasic response in sepsis

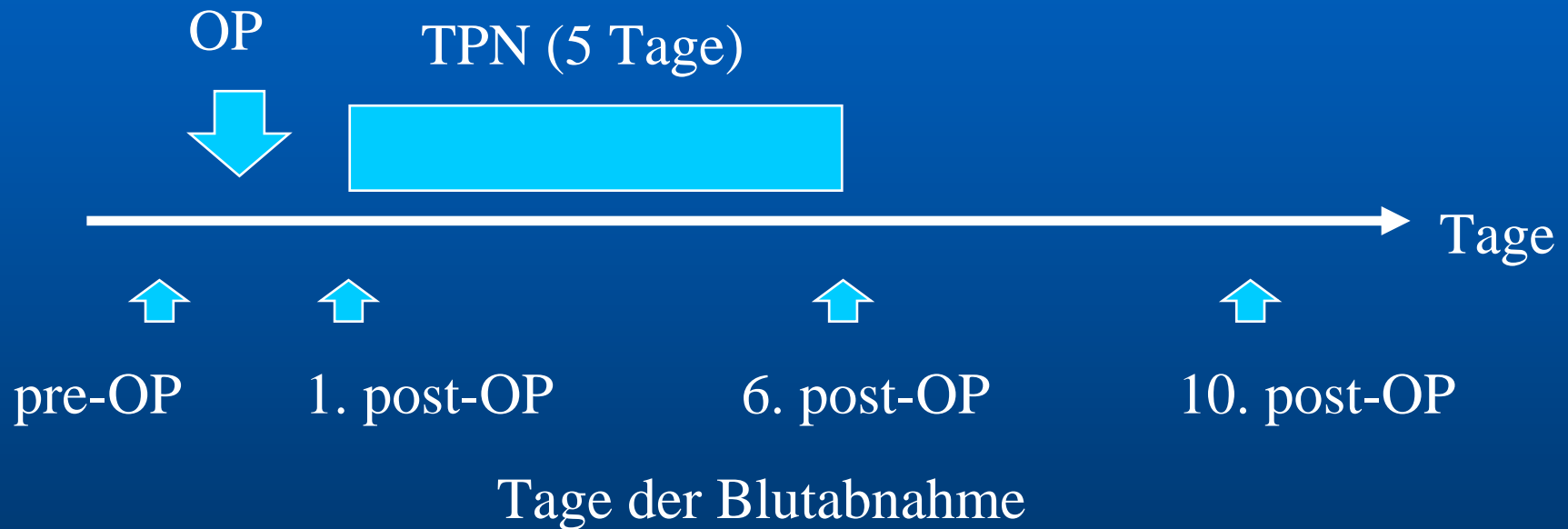


Aufnahme der biogenen Fettsäuren

Aufnahme → Substratpool
(extra- u. zellulär)

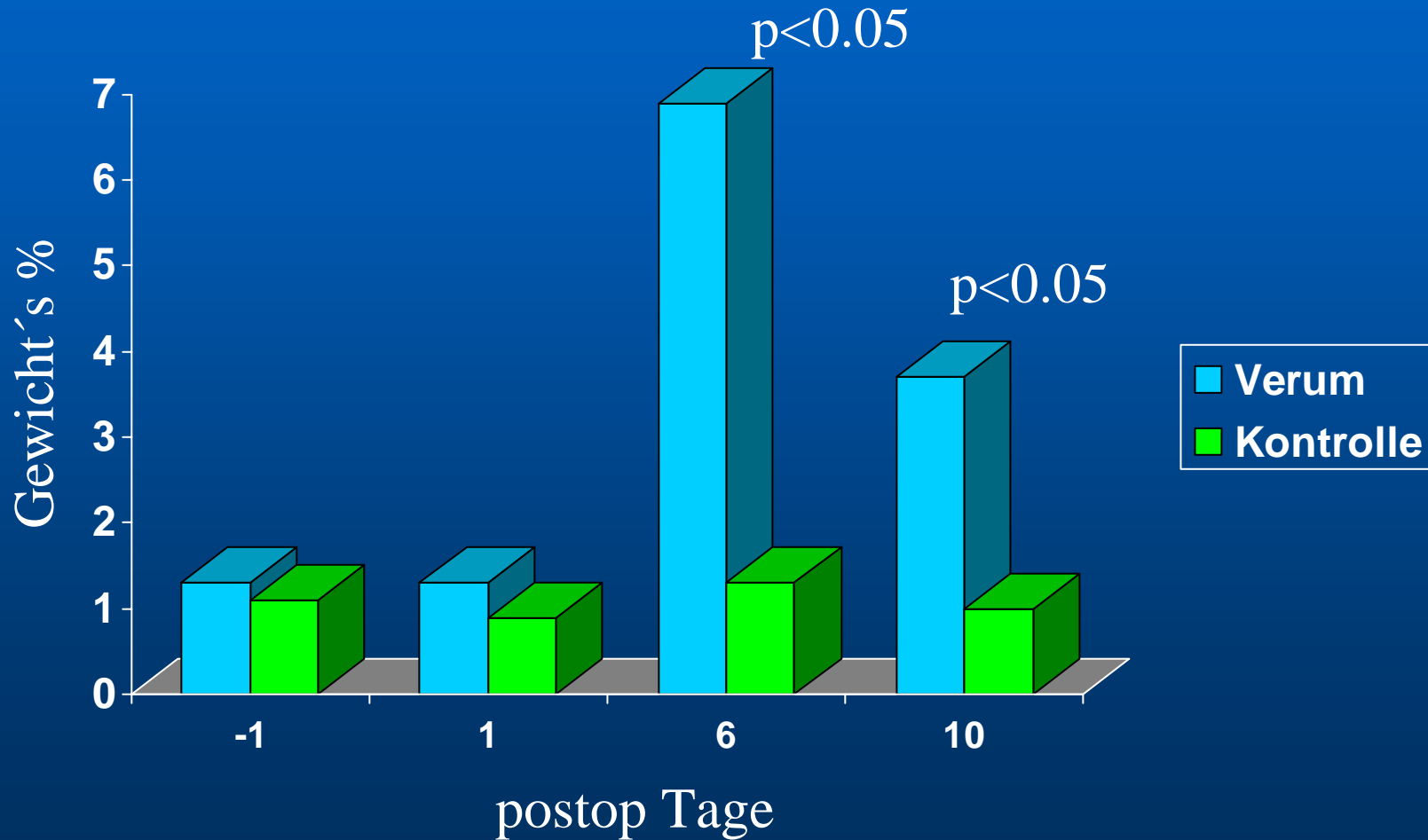


Studiendesign (Kolonchirurgie) 50g EPA/DHA



Eicosapentaensäure (EPA) Serumphospholipide

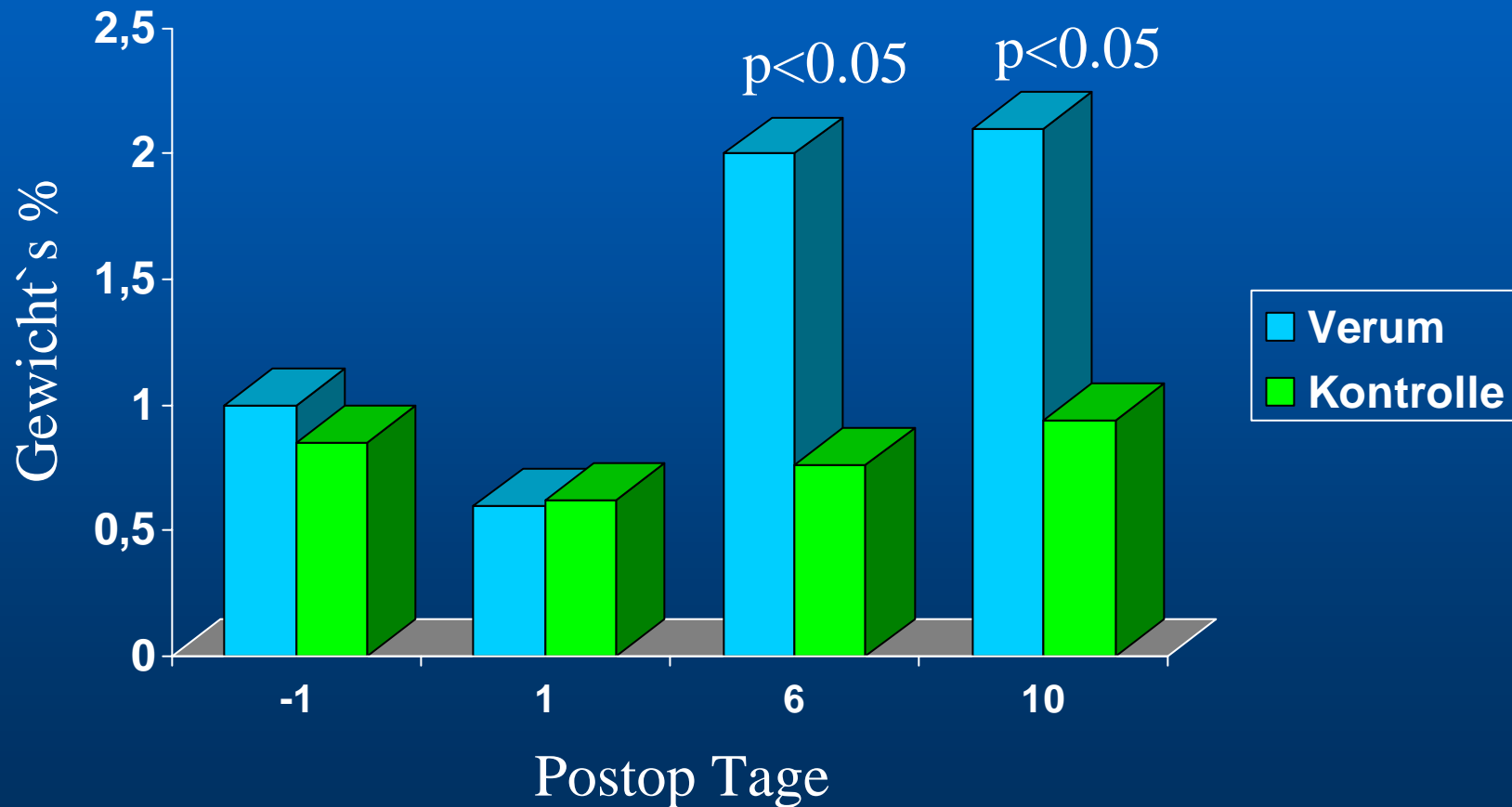
Wachtler J Trauma 1997



Student's t-test

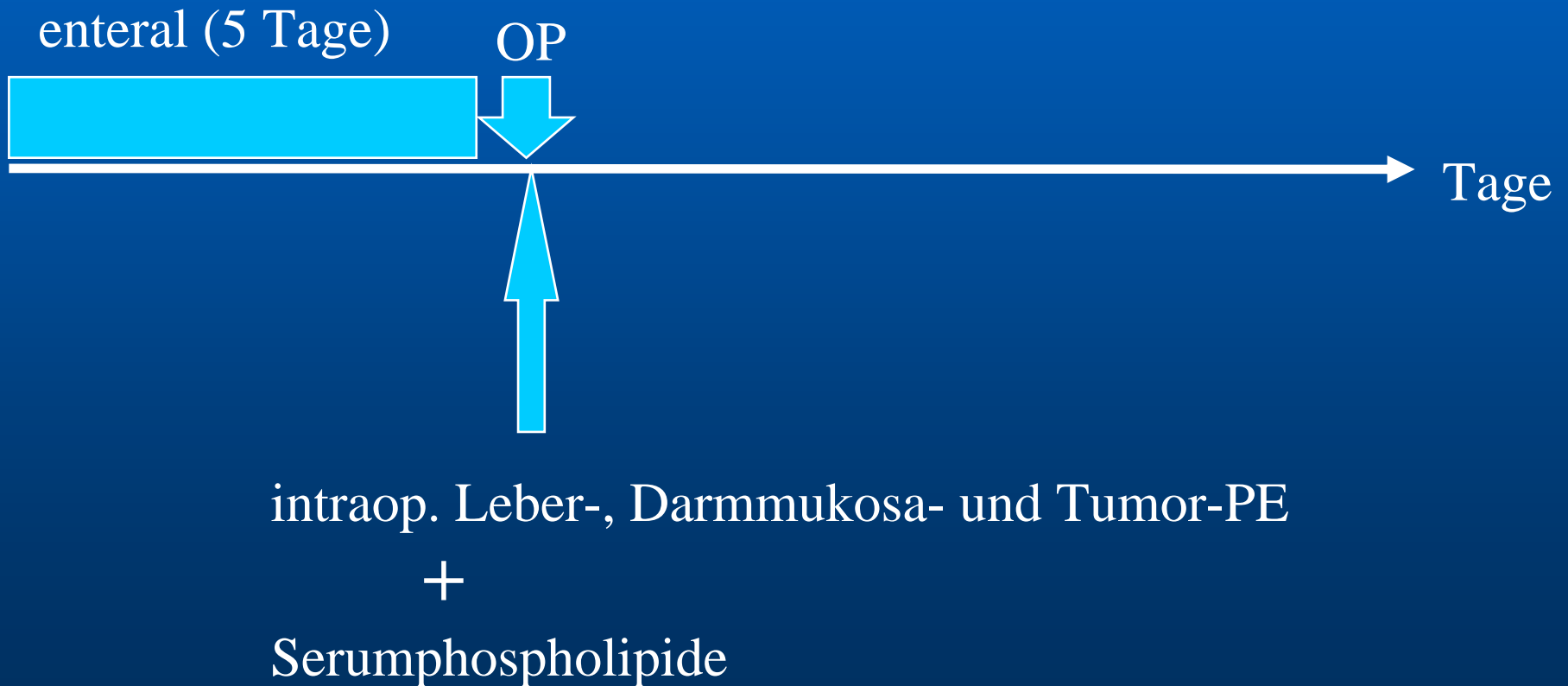
Eicosapentaensäure (EPA) Erythrozytenmembran

Wachtler J Trauma 1997

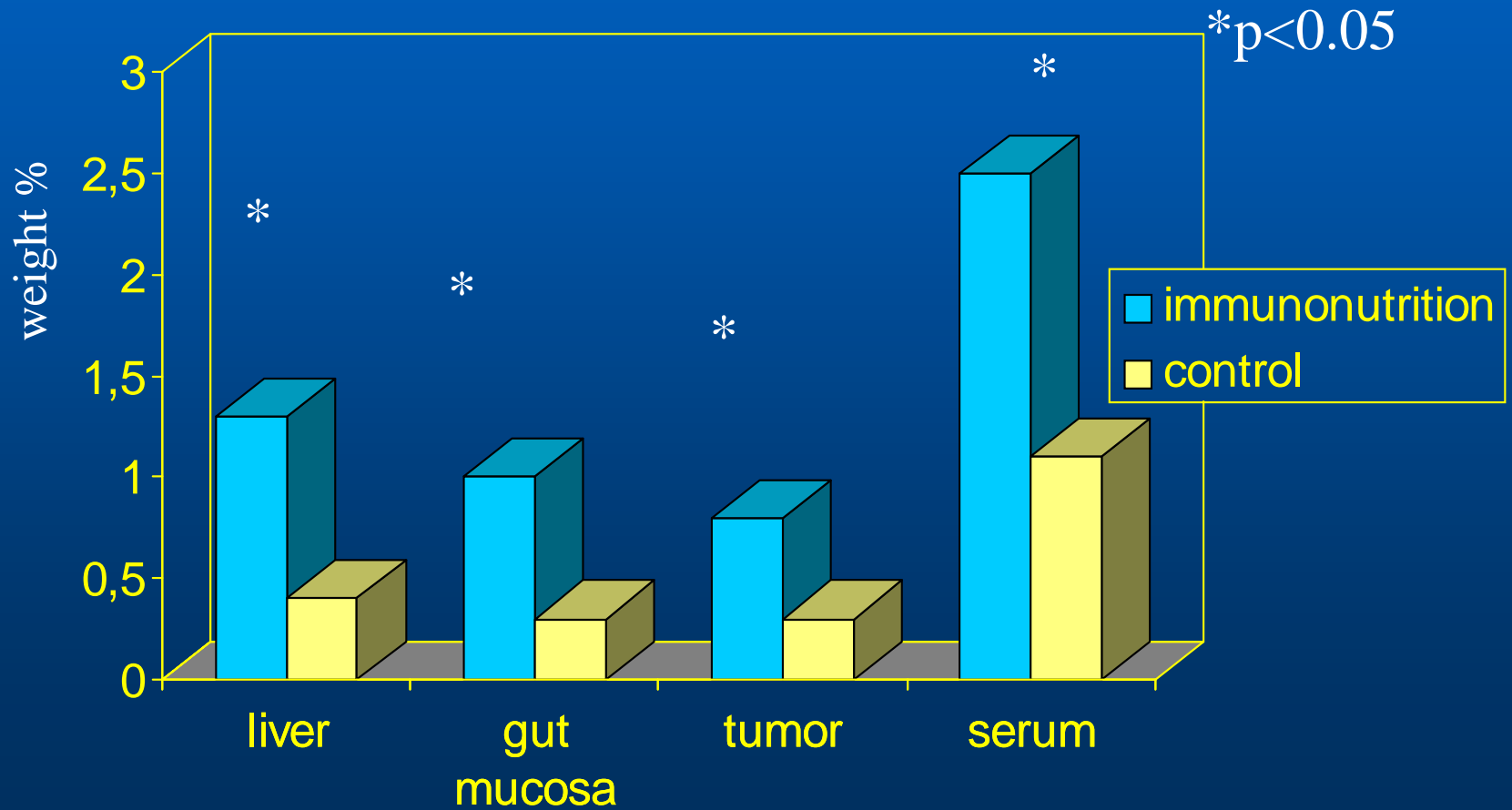


Student's t-test

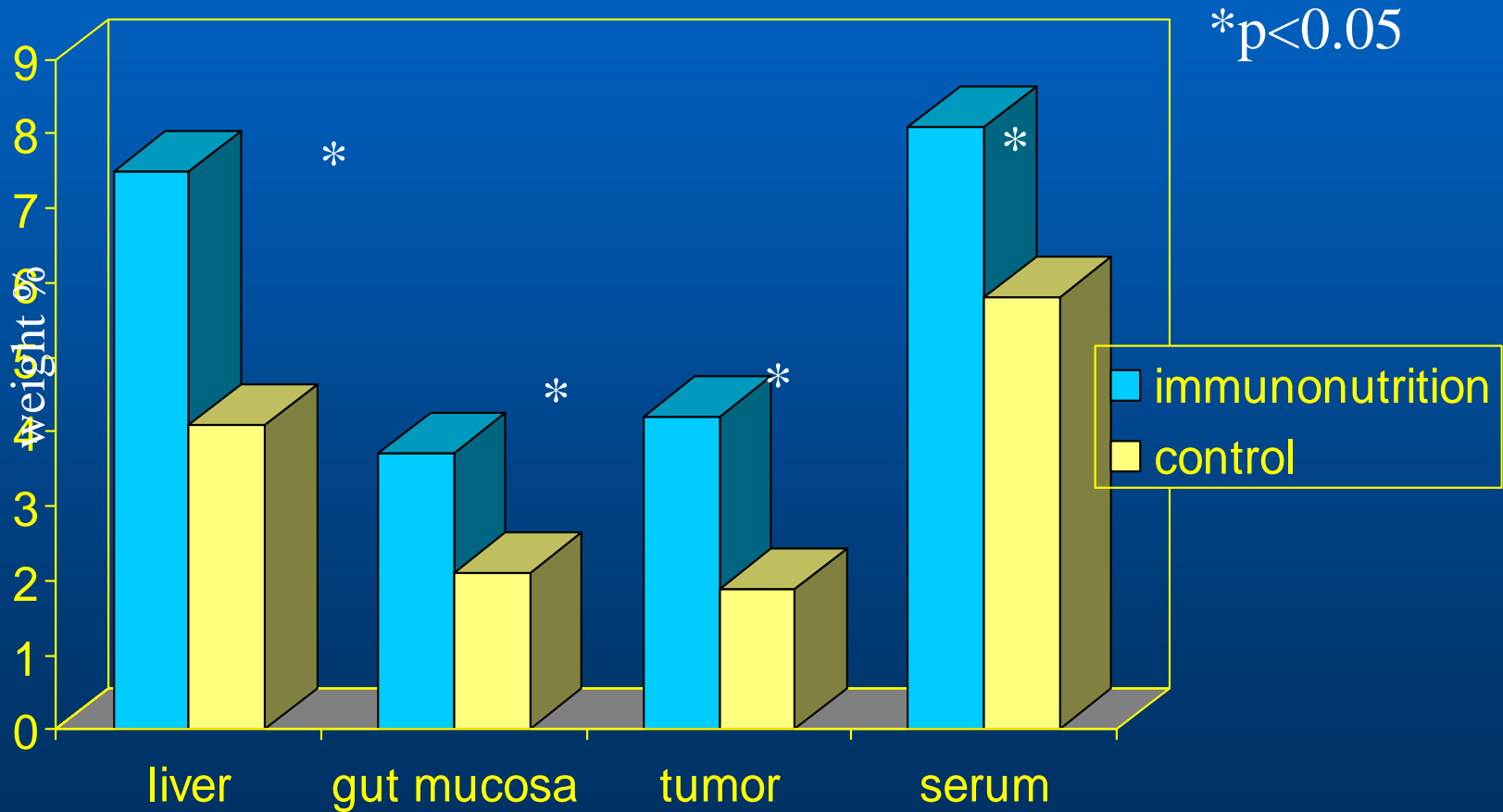
Präoperative Omega-3 Studie 15g EPA/DHA



EPA-Levels



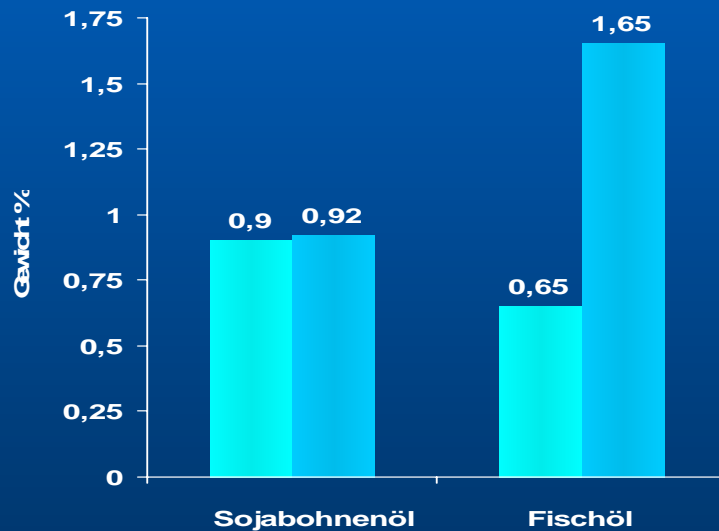
DHA-Levels (docosahexaenoic acid)



Werden parenteral infundierte ω -3-FS in die Membranen von Granulozyten (PMN) eingebaut?

Morlion et al. *Metabolism* 1996; 45: 1.208-13

EPA-Gehalt in den Membranen der PMN ist in der Fischöl-Gruppe signifikant erhöht



- Vor TPN (Tag 0)
- nach 5-tägiger TPN (Tag 6)

- Randomisierte kontrollierte klinische Studie
- 20 Patienten - große Abdominalchirurgie
- TPN über 5 Tage mit unterschiedlicher Fettkomponente
 - Gruppe A: 15% Fischöl (FO, Omegaven Fresenius), 85% Sojabohnenöl (SO), n=10
 - Gruppe B: 100% SO, n=10

Alterations of n-3 fatty acid composition in lung tissue after short-term infusion of fish oil emulsion attenuates inflammatory vascular reaction

I. Breil, Crit Care Med 1996, 24:1893

- Zellmembraneinbau von ω -3 Fettsäuren bereits 3h nach Infusion nachweisbar

Early enrichment of WBC and platelet membranes with ω -3 fatty acids (FA) during lipid infusion results from direct FA crossing in the cells

VS. Siderova, Clin Nutr 1998, 59:Suppl 1

- Zellmembraneinbau von ω -3 Fettsäuren bereits 5h nach Infusion nachweisbar

ω -3 / ω -6 Ratio - Tiermodell

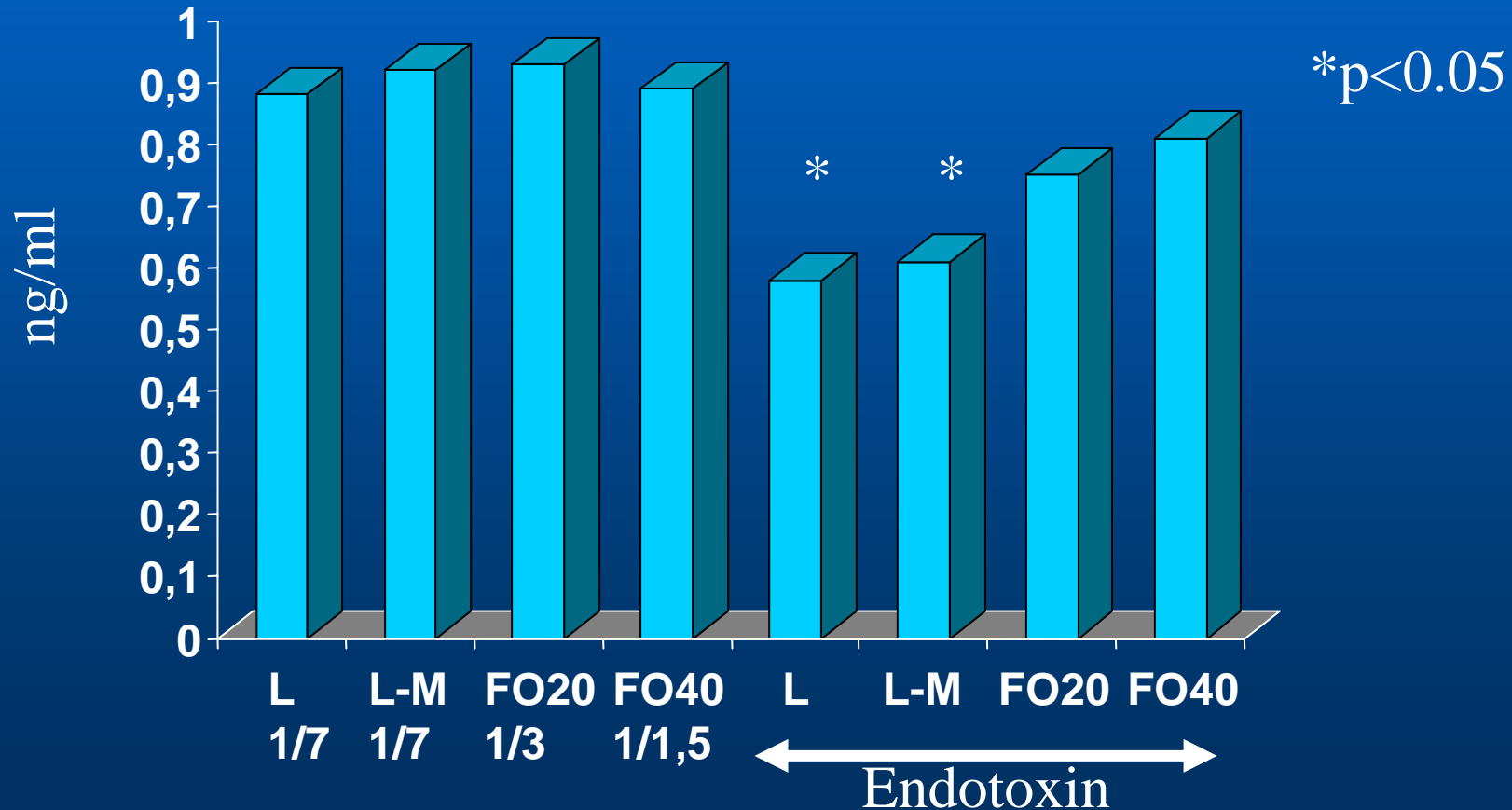
Grimm et al, JPEN 18:417(1994)

	Kontrolle	Fischöl	Saffl.- Öl	Sojaöl	Saffl.: Fischöl 1:1
n : ω -3 / ω -6		7,6:1	1:370	1:6,5	1:2,1
Transplantat- überleben (T)	7,8	12,3	13,3	10,4	6,7*
TNF-alpha PBMC (pg)	70,8	51,9*	n.s	n.s	n.s
IL-6 PBMC (pg)	40,7	22,2*	28,4*	n.s	n.s

p<0,05 vs Kontrolle

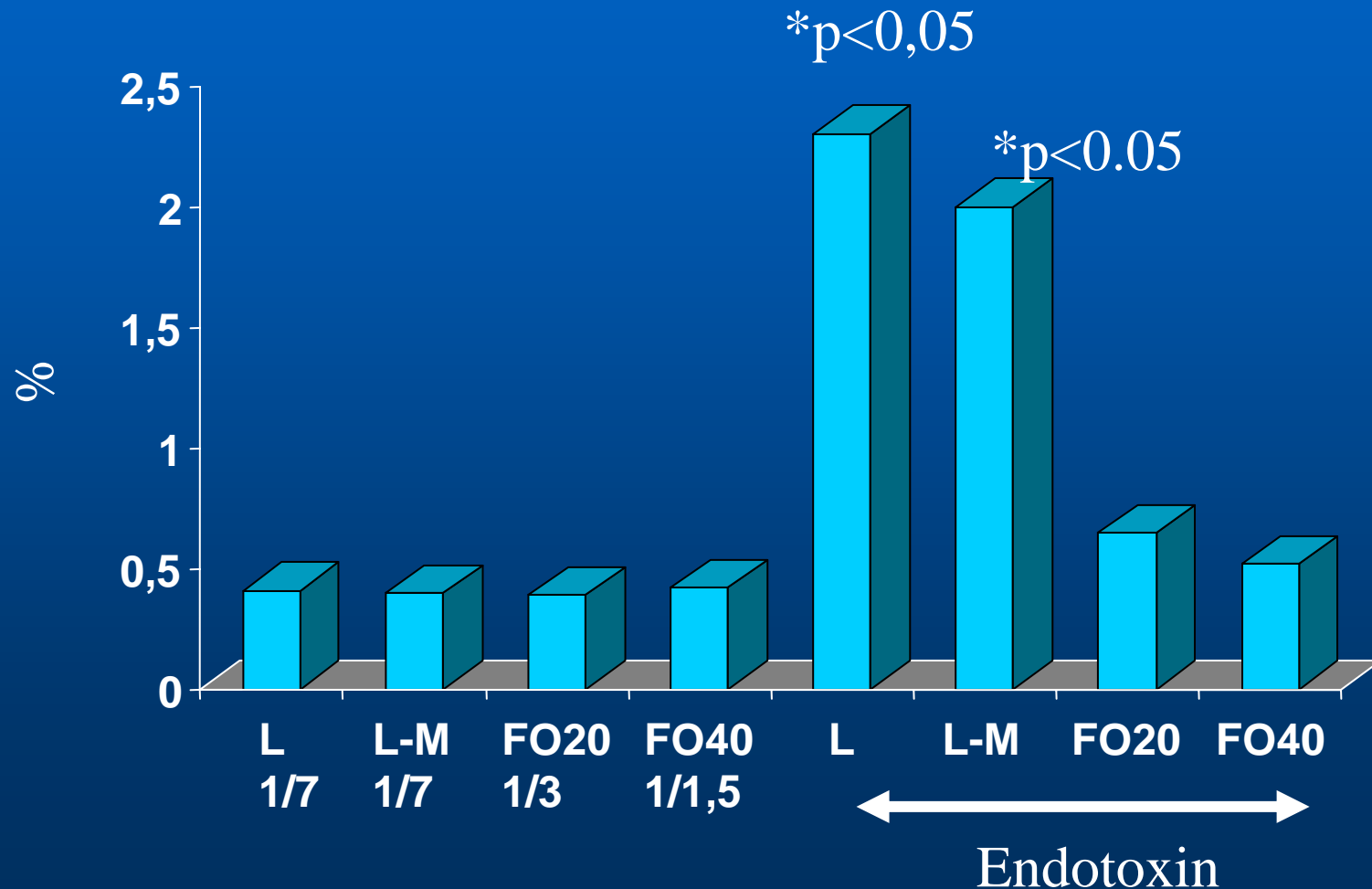
Splanchnikusdurchblutung unter verschiedenen Fischölkonzentrationen(Tiermodell)

Pscheidl Crit Care Med 2000



Anteil lebender Bakterien in mesenterialen Lymphknoten(Tiermodell)

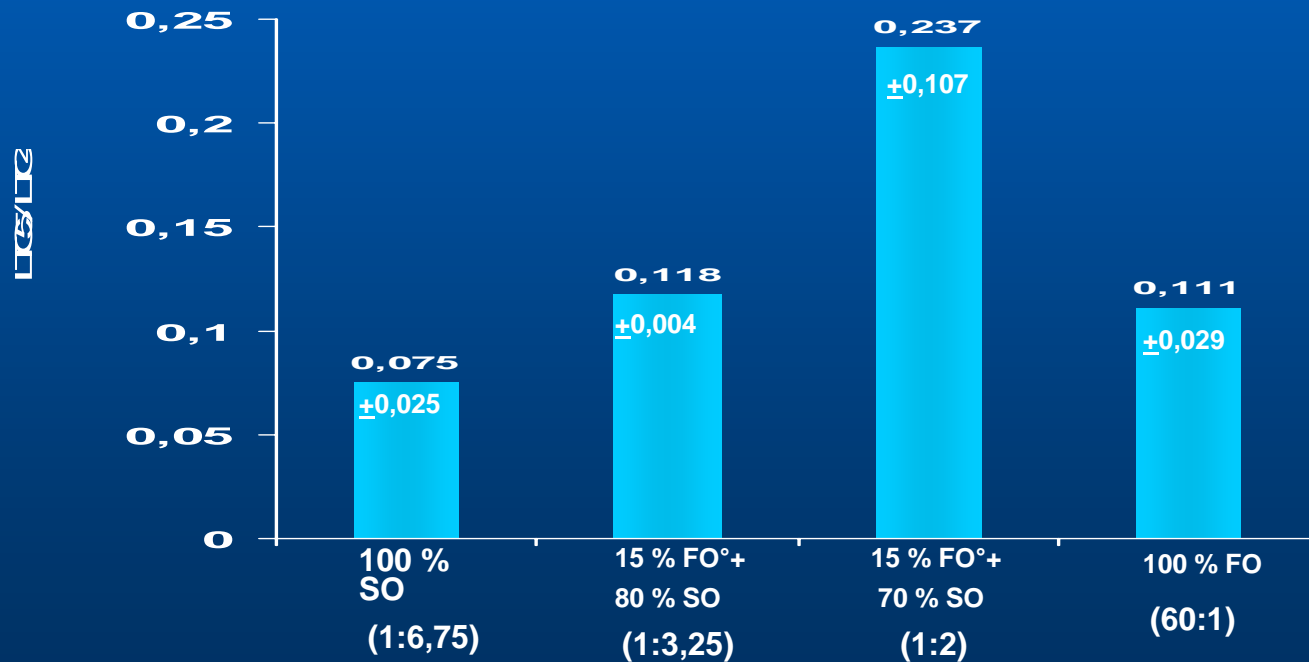
Pscheidl Crit Care Med 2000



Welches ist das optimale Verhältnis von ω -3/ ω -6-Fettsäuren in Fettemulsionen?

Morlion et al ESPEN 1997, Amsterdam

Fettemulsionen mit einem Verhältnis ω -3: ω -6-Fettsäuren von 1:2 führen zu dem höchsten Wert für das Verhältnis von LTC5 /LCT4 und zum vorteilhaftesten immunmodulierenden Effekt



Zusammensetzung der Ernährung (Studie I-MLF532)

VERUM

MLF532, Braun Melsungen AG
MCT:LCT:Fischöl: 5:3:2,
Emulsion (20%)

n-3/n-6	1/1,5
MCT	100g/l
Sojaöl	60g/l
Fischöl	40g/l
Phospholipide	12g/l
Glycerol	25g/l

KONTROLLE

MCT:LCT: 5:5,
Emulsion (20%)

n-3/n-6	
MCT	100g/l
Sojaöl	100g/l
Phospholipide	12g/l
Glycerol	25g/l

Zusammensetzung der Ernährung (Studie II – MLF541)

M. Köller, Clin Nutr 2003;22:59

VERUM

Lipoplus^R, Braun Melsungen AG
MCT: LCT: Fischöl: 5:4:1 Emulsion
(20%)

n-3/n-6	1/3
MCT	100g/l
Sojaöl	80g/l
Fischöl	20g/l
Phospholipide	12g/l
Glycerol	25g/l

KONTROLLE

MCT:LCT: 5:5 Emulsion (20%)

n-3/n-6	
MCT	100g/l
Sojaöl	100g/l
Phospholipide	12g/l
Glycerol	25g/l

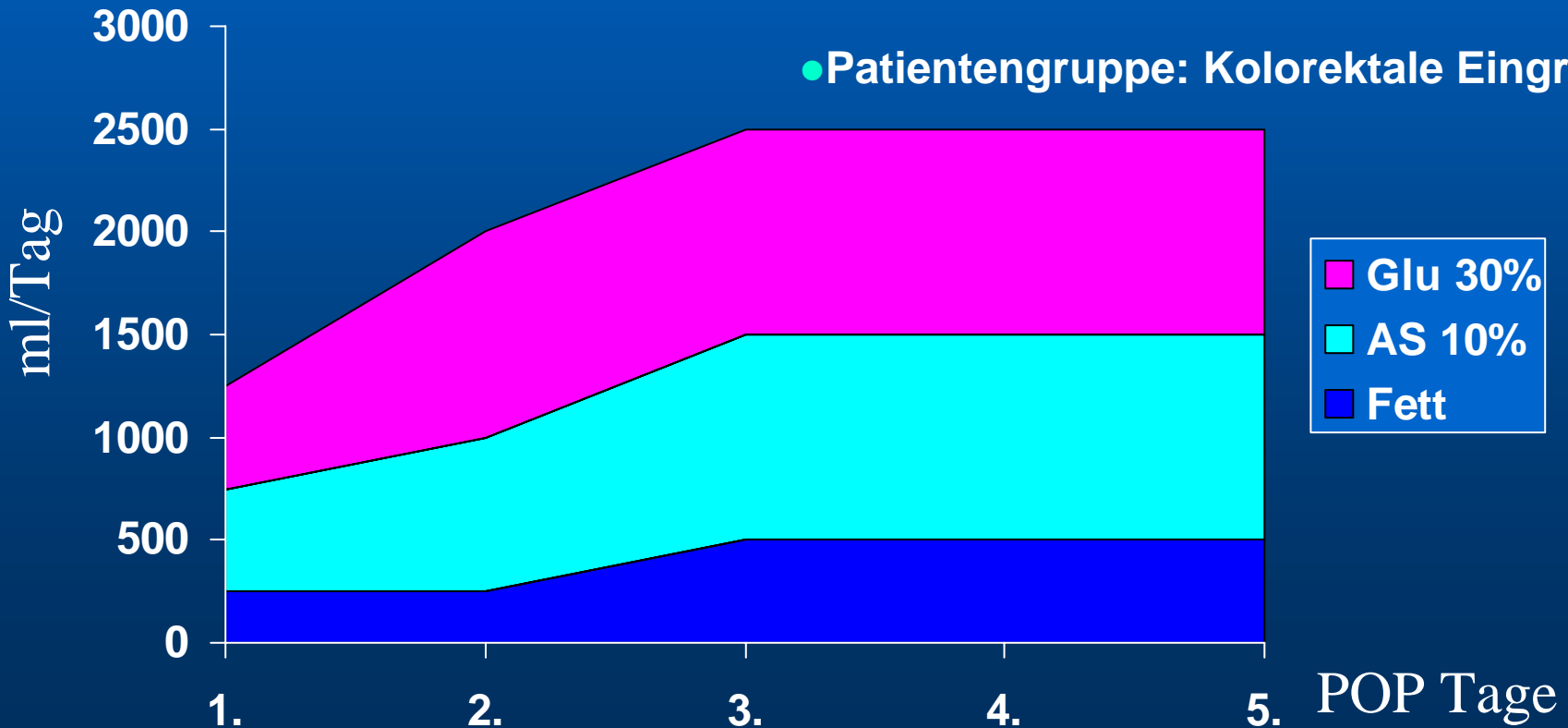
Parenterales Ernährungsregime-Omega-3 Studien

M. Köller, Clin Nutr 2003;22:59

- prospektiv, randomisiert, doppelblind
- Parallelvergleich zweier Studiengruppen

(Kontrollgruppe, Verumgruppe)

- Patientengruppe: Kolorektale Eingriffe



Patientencharakterisitik (Studie II-MLF 532)

	Verum (n=19)	Kontrolle (n=21)
Alter (Jahre)	67.7	66.3
Geschlecht (M:W)	10:9	10:11
APACHE II -Score am post-OP Tag 2	6.7	7.0

(Studie II – MLF541)

M. Köller, Clin Nutr 2003;22:59

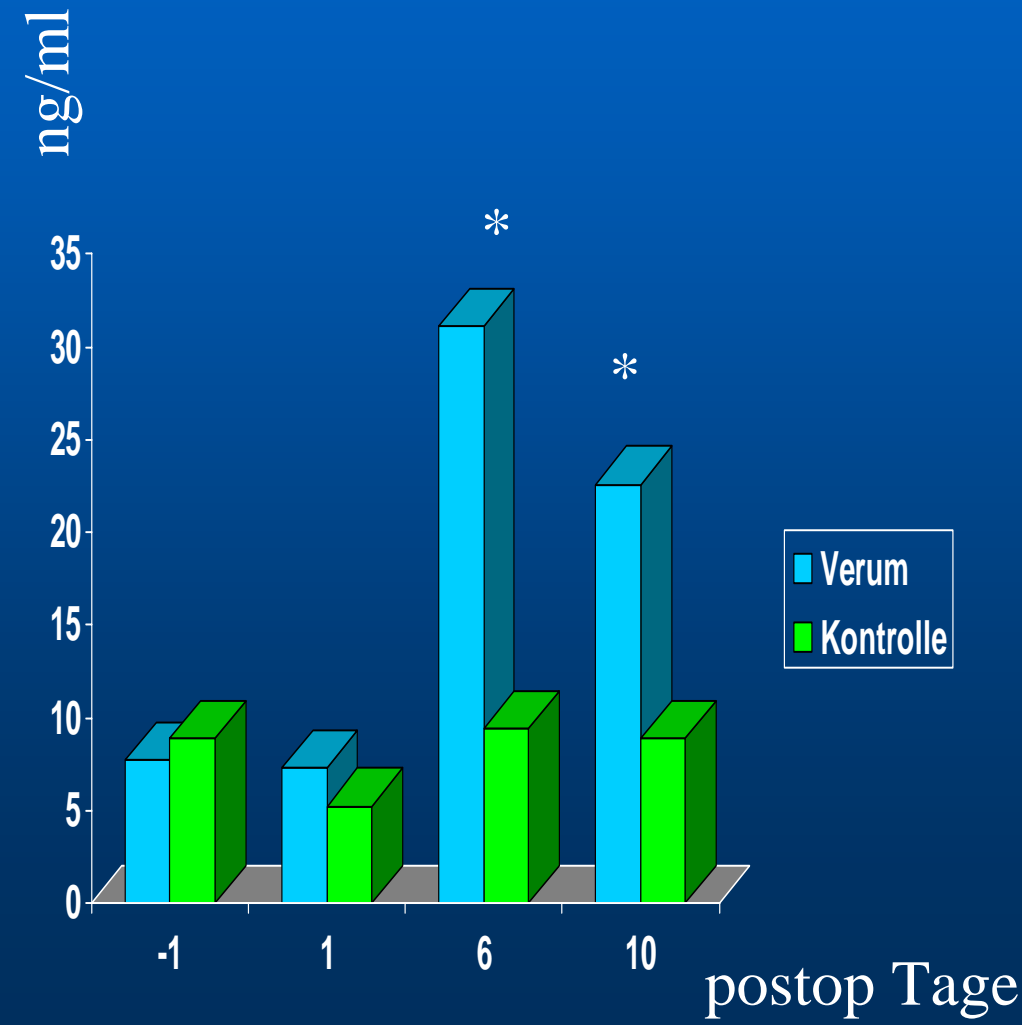
	Verum (n=14)	Kontrolle (n=16)
Alter (Jahre)	67,9	63,9
Geschlecht (M:W)	6:8	9:7
APACHE II -Score am post-OP Tag 2	6.5	6.9

LTB5-Freisetzung in Leukocyten- Kulturen

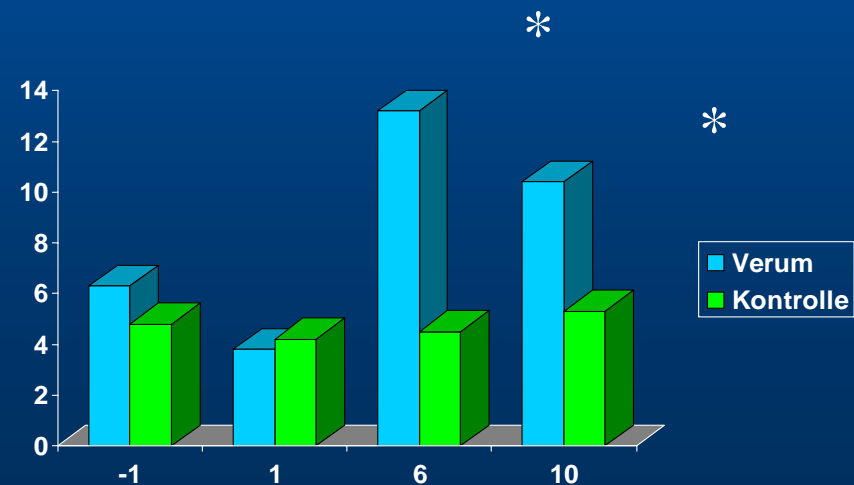
MLF532

MLF541

M. Köller, Clin Nutr 2003;22:59



* $p < 0.05$
Student's t-test

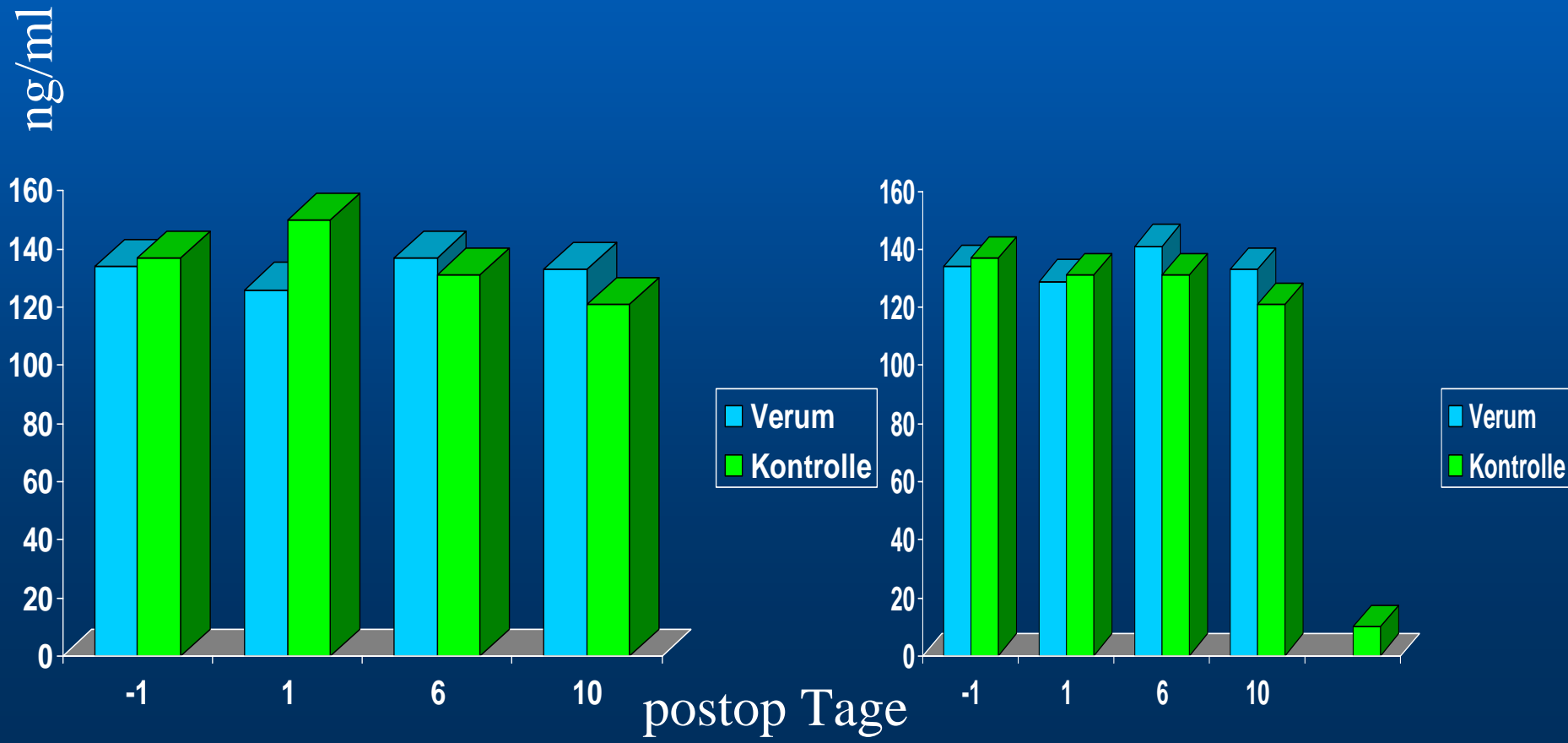


LTB4-Freisetzung in Leukocyten- Kulturen

MLF532

MLF541

M. Köller, Clin Nutr 2003;22:59

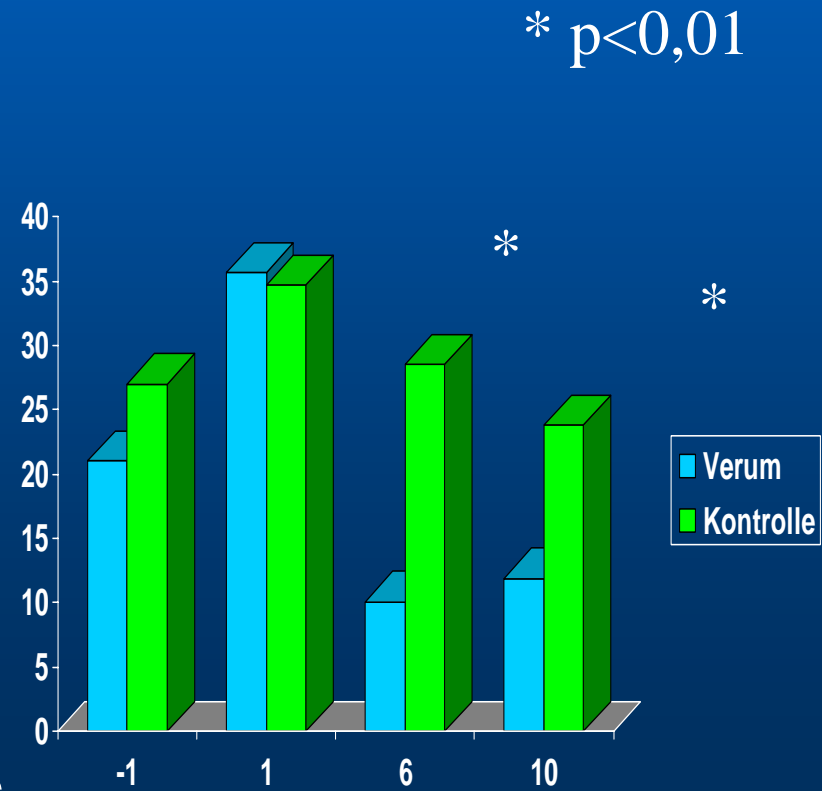
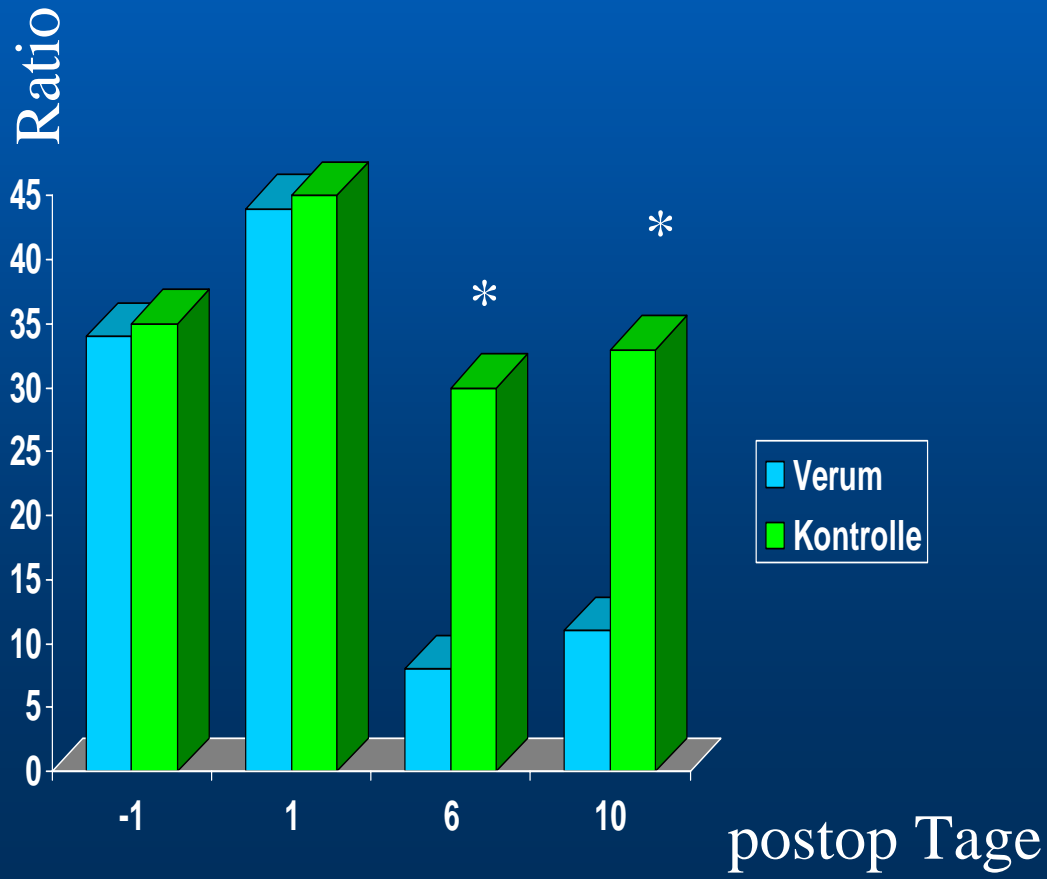


LTB4/LTB5-Ratio

MLF532

MLF541

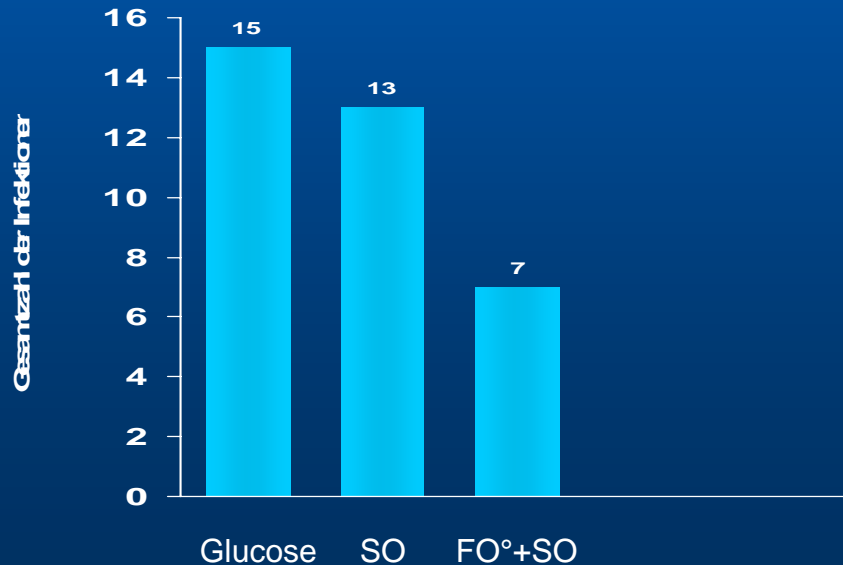
M. Köller, Clin Nutr 2003;22:59



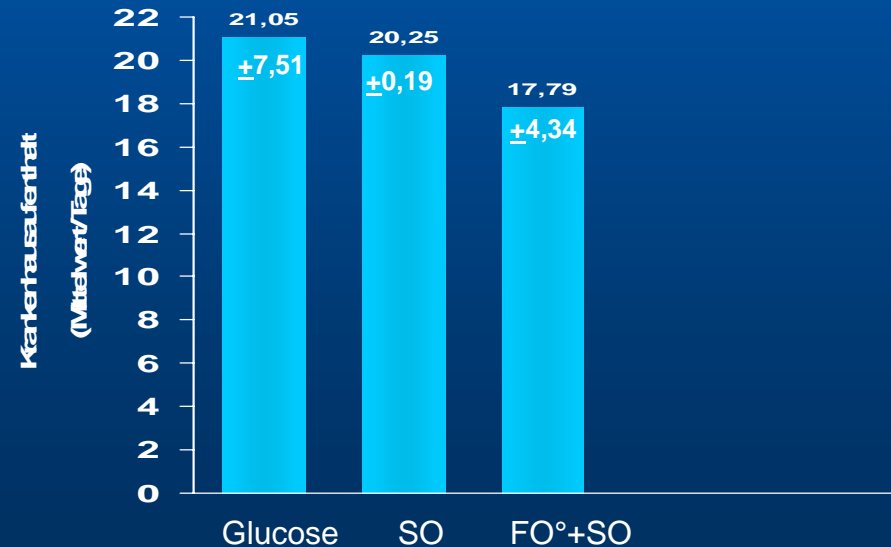
Haben ω -3-Fettsäuren einen positiven Einfluß auf die Immunfunktion nach darmchirurgischen Eingriffen?

- Randomisierte kontrollierte klinische Studie
- 60 Patienten nach Dickdarmchirurgie
 - Gruppe A: Sojabohnenöl (SO), n=20
 - Gruppe B: 83 % SO + 17 % Fischöl (FO, Omegaven Fresenius), n=19
 - Gruppe C: Glucose, n=21

Verringerung von Infektionen



Reduktion der Krankenhaus-Verweildauer



Reduction of length of postoperativ hospital stay by fish oil containing lipid emulsion- data from a multicenter trial

Wichmann & Jauch, ESPEN 2004

		MLF 541	LCT	significance of differences
Age/mean \pm SD		59.6 \pm 11.63	59.1 \pm 11.50	p = 0.65 ¹
Sex	female	n = 56	n = 56	p = 0.91 ²
	male	n = 71	n = 73	
Weight mean + SD	female	67.0 \pm 13.28	65.3 \pm 12.17	p = 0.96 ¹
	male	76.4 \pm 1.32	78.9 \pm 11.94	p = 0.59 ¹
BMI mean + SD	female	25.16 \pm 4.74	24.62 \pm 3.86	p = 0.59 ¹
	male	24.91 \pm 3.10	26.09 \pm 3.95	p = 0.09 ¹

Reduction of length of postoperativ hospital stay by fish oil containing lipid emulsion- data from a multicenter trial

Wichmann & Jauch, ESPEN 2004

Treatment	No Carcinoma n (%)	Carcinoma n (%)
MLF 541	39 (30.7)	88 (69.3)
LCT	49 (38.0)	80 (62.0)
Total Number of Patients n	88 (34.38)	168 (65.62)

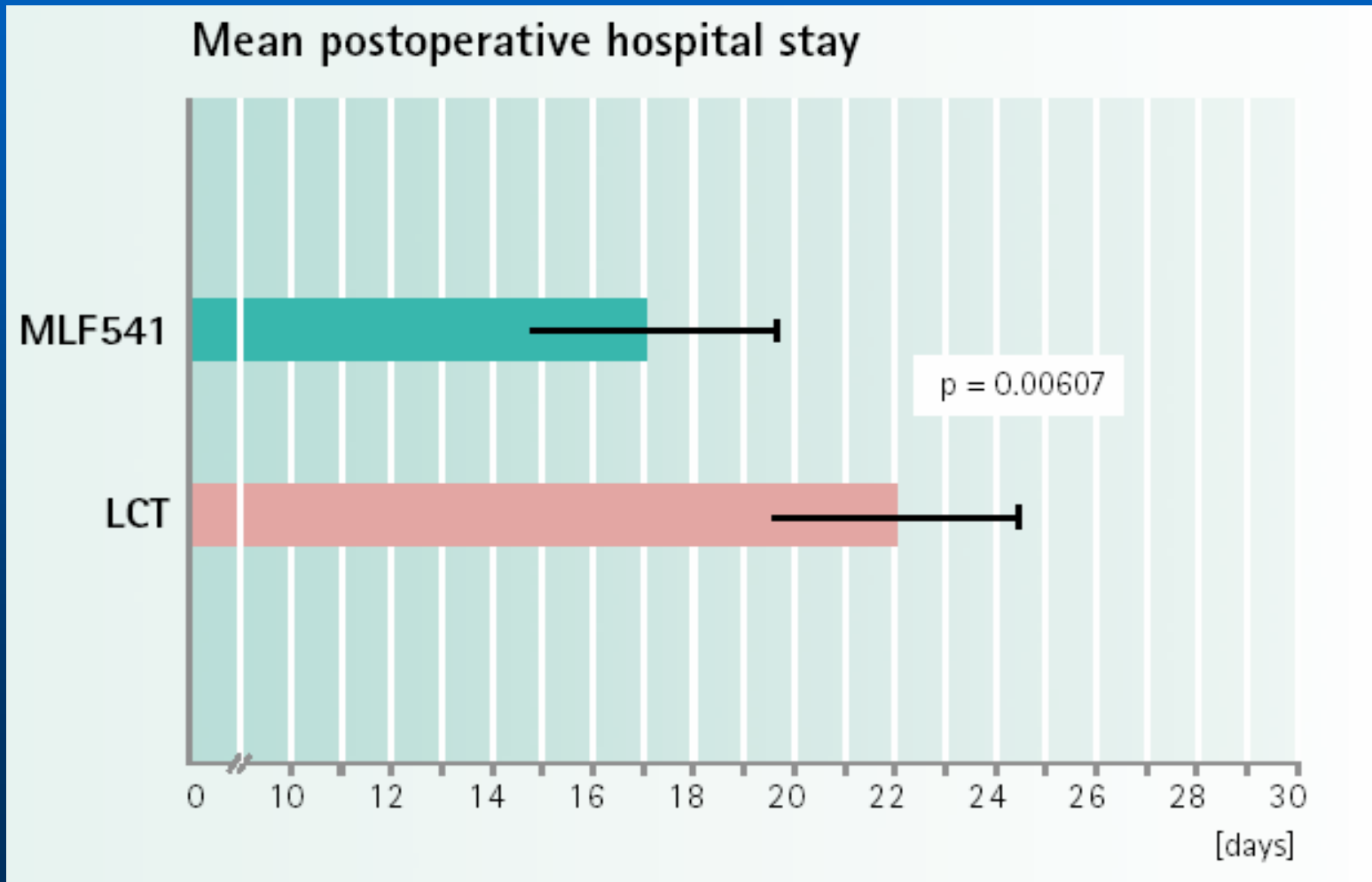
Reduction of length of postoperativ hospital stay by fish oil containing lipid emulsion- data from a multicenter trial

Wichmann & Jauch, ESPEN 2004

Postoperative Complications	MLF541 n (%)	LCT n (%)	p-value ¹
Catheter Sepsis	4 (3.1 %)	5 (3.9 %)	1.0000
Tachycardia	2 (1.6 %)	4 (3.1 %)	0.6838
Arrythmia	1 (0.8 %)	0 (0.0 %)	0.4961
Angina pectoris	0 (0.0 %)	2 (1.6 %)	0.4981
Pneumonia	1 (0.8 %)	5 (3.9 %)	0.2133
Fever (Temperature elevation)	5 (3.9 %)	8 (6.2 %)	0.5711

Reduction of length of postoperative hospital stay by fish oil containing lipid emulsion- data from a multicenter trial

Wichmann & Jauch, ESPEN 2004

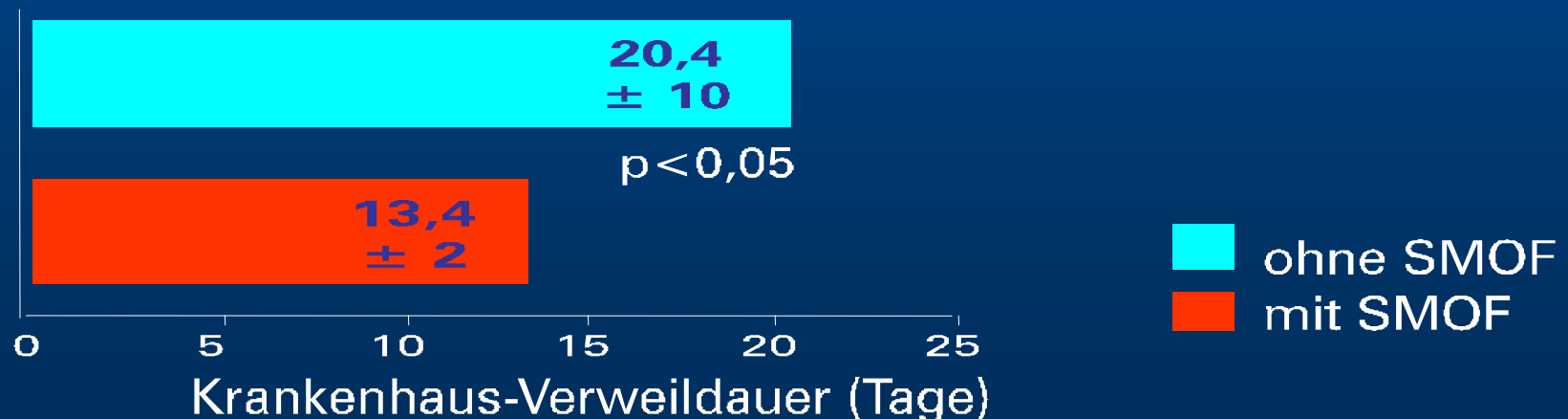


Welche immunmodulatorischen Effekte hat SMOF bei postchirurgischen Patienten?

Schulzki et al. Clin. Nutr. 1999; 18: 7 (Abstract)

Fettemulsion aus Sojabohnenöl, mittelkettigen Triglyceriden, Olivenöl und Fischöl (SMOF)

- Randomisierte kontrollierte klinische Studie
- 33 Patienten (9 Frauen, 24 Männer) nach großen abdominalen, thorakalen oder urologischen Eingriffen
- Postoperative isonitrogene (1,5 g Aminosäuren/kg/d) und isokalorische (33 kcal/kg/d) TPN über 5 Tage:
 - Testgruppe: 20 % SMOF (1,4 g Fett/kg/d), n=19
 - Kontrollgruppe: 20 % Lipovenös (1,4 g Fett/kg/d), n=14



Immunonutrition: Meta-analysis

Heyland et al 2001 (286): 944-53



All studies

Elective Surgical Compared to Critically ill Patients

MORTALITY

Critically ill
Elective surgical

P=0.7*

INFECTIOUS COMPLICATIONS

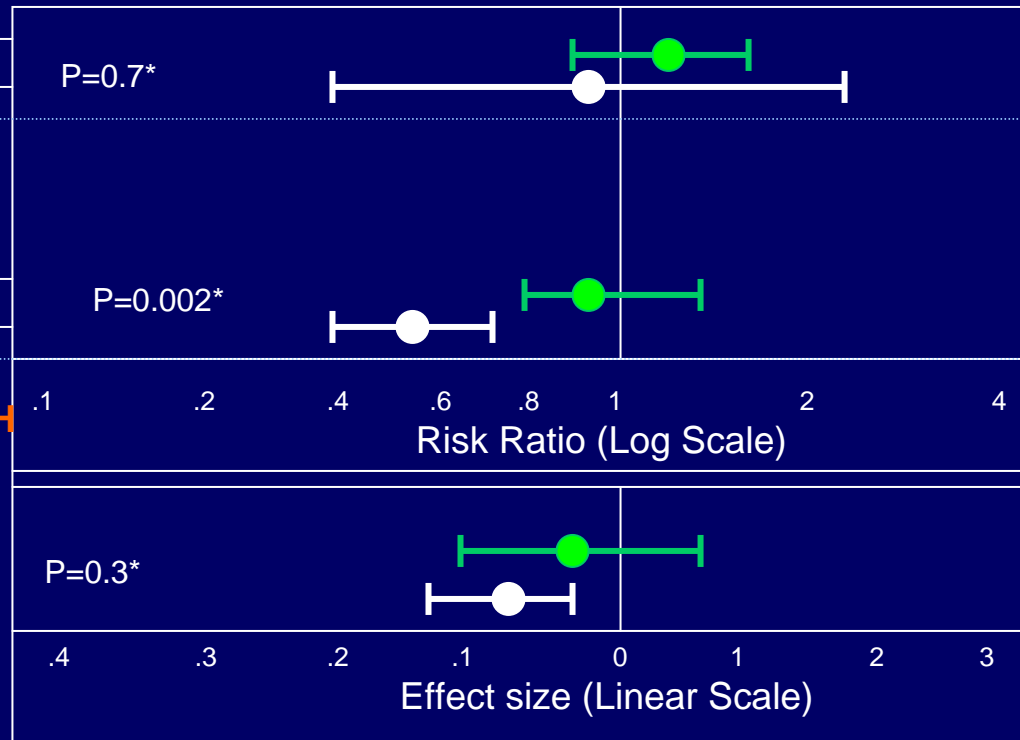
Critically ill
Elective surgical

P=0.002*

HOSPITAL LENGTH OF STAY

Critically ill
Elective surgical

P=0.3*



*Test of difference between groups

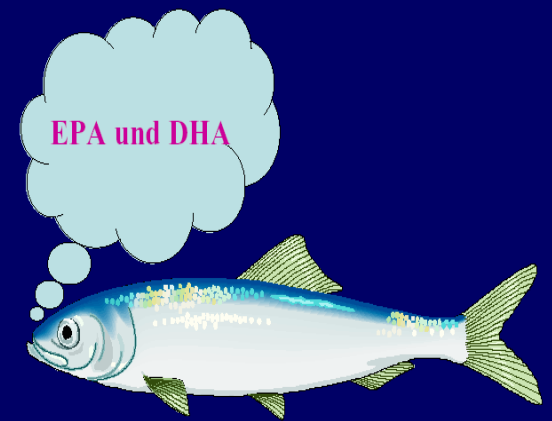
Upper 95% CI
Lower 95% CI
+ Pooled Risk Ratio

Upper 95% CI
Lower 95% CI
+ Pooled Effect Size

Immunonutrition Beneficial

Immunonutrition harmful

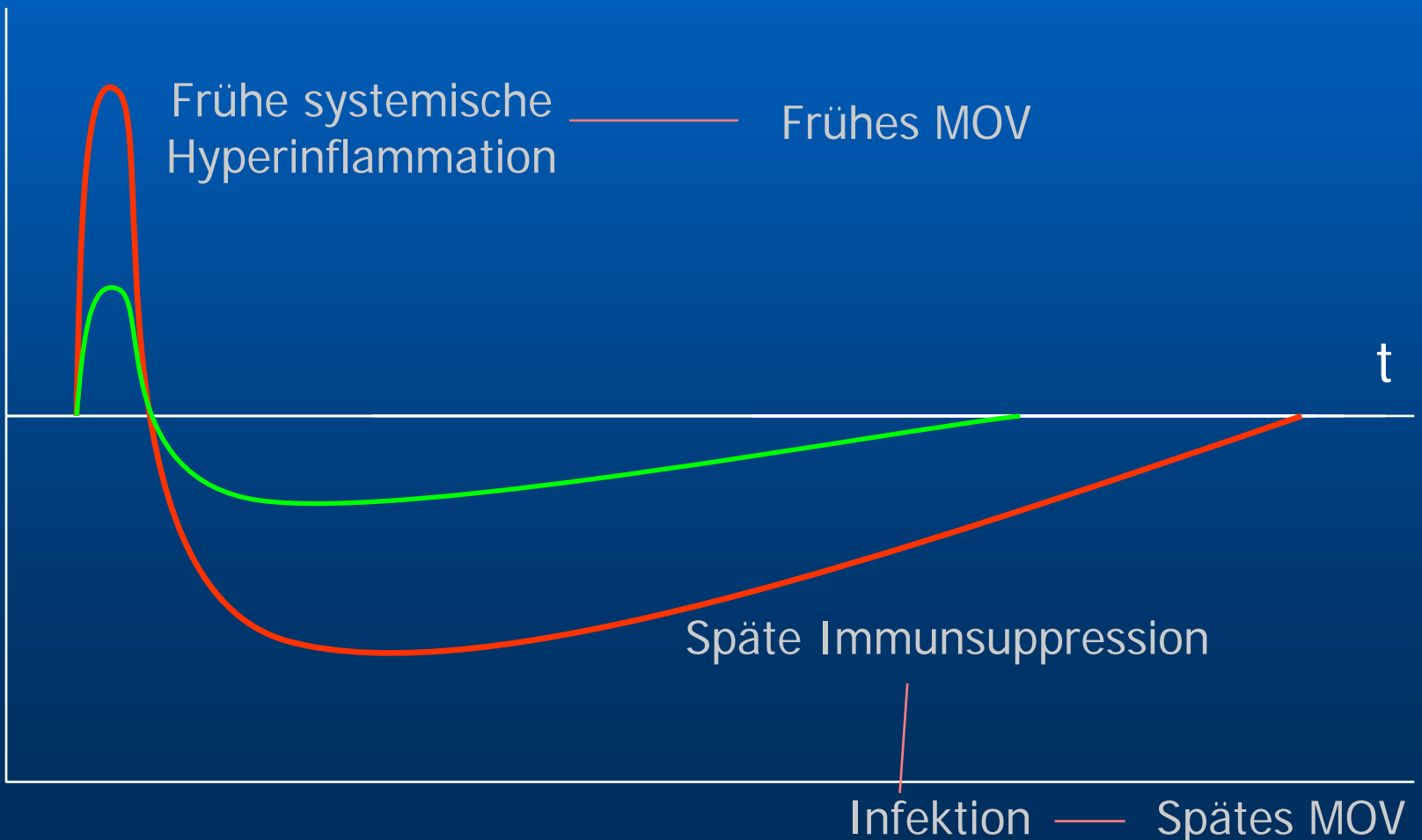
Zusammenfassung



- **Verträglichkeit im Humanmodell?**
 - sehr gut
- **Immunologische Effekte?**
 - 6h nach Applikation Einbau in die Membranphospholipide
 - Verändertes Prostglandin- und Leukotrien-spektrum
- **ω -3 Dosierung ω -3 / ω -6 Verhältnis im Humanmodell?**
 - 30-50% des Energiebedarfes durch Lipide
 - ω -3 Anteil beträgt 10-15%
 - ω -3 / ω -6 Verhältnis 1 / 1,5 – 1 / 4

Zusammenfassung

In der frühen Phase der Infektion (Trauma, etc) sind die hohen Spiegel der proinflammatorischen Zytokine (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) einer therapeutischen Intervention mit n-3 Fettsäuren zugänglich.



Schlußfolgerung

- **Welche Indikationen?**
 - postoperative Patienten
 - Problem: bei postoperativen Patienten besteht in der Regel keine Indikation zur parenteralen Ernährung
 - alle TPN ernährten Patienten
- **Kontraindikationen?**
 - keine bei ausgewogenen Emulsionen
 - Immunmonitoring bei individuellen Emulsionen bei Sepsis
- **Ökonomische Betrachtung**