

Fettemulsionen während SIRS, fulminantem SIRS und Sepsis

Dr. Konstantin Mayer, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen, Klinikstr. 36,
35392 Gießen. E-Mail: Konstantin.Mayer@innere.med.uni-giessen.de

Einleitung und Definition

Das *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) stellt eine generalisierte Antwort des Körpers auf unterschiedliche Auslöser dar. Um die Durchführung weltweiter Studien zu erleichtern, wurde vor über zehn Jahren eine einheitliche Definition eingeführt (1). Beruht diese Reaktion auf einer Infektion, spricht man von einer *Sepsis*, stellt sich ein infektionsfernes Organversagen ein, von einer *schweren Sepsis*. Ein *septischer Schock* liegt vor, wenn der Patient Katecholamine benötigt. Pathophysiologische Überlegungen gehen davon aus, dass durch eine systemische Einschwemmung von Mikroben (Bakterien, Pilze, Viren, Protozoen) oder von mikrobiellen Produkten (Endo- und Exotoxine, Superantigene) einer Vielzahl körpereigener Mediatorsysteme (zirkulierend und ortsständig, humoral und zellulär) aktiviert wird. Daraus resultiert eine inadäquate Gewebepfusion und diffuse Initiierung inflammatorischer Prozesse in großen Bereichen der Mikrozirkulation. Typische Folgen sind Perfusionsfehlverteilung, Mikrothrombosierung und 'Capillary Leakage' mit Flüssigkeitsextravasation in diesen Arealen. Trotz aufrechterhaltener Makrozirkulation entsteht aufgrund lokaler mikrozirkulatorischer Störungen eine lokale und generalisierte Sauerstoffschuld. In dieser ersten Phase der Sepsis kommt es zu einer überschießenden Aktivierung pro-inflammatorischer Systeme („Hyperinflammation“), die dann in eine zweite Phase mit stark unterdrückter Abwehrfunktion übergehen kann („Immunparalyse“) (2). Eine Vielzahl von Medikamenten zur Reduktion der ersten überschießenden pro-inflammatorischen Phase (Anti-TNF- α , Anti-IL-1, ...) wurde in Multicenter Studien getestet, für keines konnte allerdings ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Lipidemulsionen zur parenteralen Ernährung des septischen Patienten – pathophysiologischer Hintergrund

Lipidemulsionen stellen eine entscheidende Säule der parenteralen Ernährung dar. Neben ihrer Funktion als Kalorienträger sind sie die Quelle der essentiellen Fettsäuren und der

Phospholipide, stellen das Struktursubstrat für die Zellmembran und Präkursoren für Funktionsmoleküle (Lipidmediatoren), reduzieren die Liponeogenese und verhindern die Entstehung einer Fettleber während der parenteralen Ernährung. Daneben führt eine lipid-basierte im Gegensatz zu einer glukose-basierten Ernährung zu einer Verminderung des respiratorischen Quotienten und bietet technische Vorteile (Osmolarität, Energiegehalt [Übersicht in (3)]). Zusätzlich könnte sich die Reduktion von Hyperglykämien als vorteilhaft für septische Patienten erweisen (4). Mit steigendem Schweregrad der Sepsis kommt es zu einer Umstellung des Energiestoffwechsels von Glukose-Oxidation zu Fett-Oxidation (5).

Die Entwicklung der Lipidemulsionen und ihr klinischer Einsatz bei septischen Patienten

Von Long chain triglycerides (LCT) zu Mischemulsionen aus LCT und Medium chain triglycerides (MCT)

Aus Sojabohnenöl oder Distelöl gewonnene LCT-basierte Emulsionen waren lange Zeit der Standard, sie ermöglichten aufgrund der beschriebenen Vorteile eine parenterale Ernährung mit Lipiden. Zugleich häuften sich experimentelle Hinweise, dass diese Lipidemulsionen zu einer Beeinträchtigung der Leukozytenfunktion führen könnten. Als Schuldiger ausgemacht wurde ein Überangebot an Linolsäure, die als Vorstufe zur Synthese der Arachidonsäure und damit zur Bildung von Lipidmediatoren im Körper dient. Aus diesem Grund wurden Mischemulsionen mit MCT entwickelt, die zwei entscheidende Vorteile bieten. MCT werden besser in den Energiestoffwechsel eingeschleust und beeinflussen die Leukozyten wahrscheinlich deutlich weniger als reine LCT. Durch den Zusatz von MCT in die Mischemulsionen wird zudem der Anteil der infundierten mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA) - insbesondere der Linolsäure und der Arachidonsäure - reduziert. Eine klinische Arbeit verglich den Einsatz von LCT und LCT/MCT an septischen Patienten. Die Autoren konnten bessere Surrogat-Parameter für den Ernährungsstatus (Retinol-bindendes Protein, Stickstoffbilanz) nachweisen, allerdings ohne Einfluss auf die Dauer der Intensivbehandlung oder auf die Mortalität auf der Intensivstation (6).

Bessere Daten existieren zu Wirkungen dieser beiden Lipidemulsionen auf pulmonale Hämodynamik und Beatmungsparameter. Da ein weiterer Vortrag sich speziell mit dieser Thematik beschäftigt, soll diese Problematik hier nur gestreift werden. Smirniotis und Mitarbeiter haben Patienten mit septischen ARDS entweder mit LCT oder mit LCT/MCT (12 g / h) infundiert. Sie untersuchten die pulmonalen Hämodynamik und Oxigenierungs-

Parameter vor, unter und nach der Infusion. Unter der Infusion von LCT stieg der pulmonal-arterielle Druck signifikant an und der Oxygenierungs-Index, der Quotient aus arterieller Sauerstoff-Konzentration und der Fraktion des inhalierten Sauerstoffs (p_aO_2 / F_iO_2), verschlechterte sich erheblich (7). LCT/MCT-Mischungen besitzen somit ein besseres metabolisches Profil, da MCT effizienter und schneller von den Zellen und Mitochondrien aufgenommen und oxidiert werden. Zusätzlich reduzieren sie die Menge frei verfügbarer Linol- und Arachidonsäure und damit die negativen Auswirkungen auf die pulmonale Zirkulation (8, 9).

Reduktion der mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch Olivenöl – eine einfach-ungesättigte Lösung des Problems?

Die Überlegung, mehrfach ungesättigte Fettsäuren durch andere Fettsäuren zu ersetzen, führte zur Entwicklung von Olivenöl-basierten Lipidemulsionen. Die vertriebenen Lösungen enthalten neben Olivenöl einen kleineren Anteil LCT. Olivenöl enthält sehr viel einfach ungesättigte Ölsäure und führt damit zur Reduktion des Anteils von Linolsäure und Arachidonsäure. Für die im Handel befindlichen Olivenöl-basierten Lösungen konnte gezeigt werden, dass sie auch bei langfristiger Anwendung nicht zu einem Mangel an essentiellen Fettsäuren führen (10). Experimentelle Ergebnisse lassen auch auf eine geringere Beeinflussung des Immunsystems hoffen (11). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von α -Tocopherol im Plasma steigt (12).

Einsatz von n-3 Fetten in der Intensivmedizin – „Balance der Fette“

Der Mensch und seine Enzymsysteme zur Metabolisierung der Arachidonsäure haben sich wahrscheinlich zu einer Zeit entwickelt, als das Verhältnis von n-3 und n-6 Fettsäuren in der Ernährung ausgeglichen war (13). Aus Kaltwasserfischen gewonnene n-3 Fettsäuren sind deshalb natürlich vorkommende kompetitive Antagonisten der Arachidonsäure. Untersuchungen an einem Transplantationsmodell konnten zeigen, dass ein Verhältnis n-6 : n-3 von 2 : 1 den geringsten Effekt auf das Immunsystem ausübt. Ratios von 370 : 1 oder 1 : 7 zeigen deutlich immun-suppressive Wirkungen (14). Um die ursprüngliche Balance der mediatorgenen Fettsäuren zu erreichen, kann prinzipiell eine aus Kaltwasserfischen gewonnene Lipidemulsion als Zusatz zu einer der bisher erwähnten Lipidemulsionen benutzt werden oder auf eine fertige neu eingeführte Lösung zurückgegriffen werden. Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass diese Ansätze der Supplementierung von n-3 Lipiden sich

positiv auf die Liegezeit und Mortalität von chirurgischen und septischen Patienten auswirken könnten (15, 16).

Völlig neu entwickelt wurde eine Emulsion, die die Vorteile aller bisher genannten vereinbaren soll. Sie enthält Sojabohnenöl (LCT), MCT, Olivenöl und Fischöl (Kurztitel SMOF). Diese bietet vom theoretischen Ansatz die Vereinigung der Vorteile aller bisher beschriebenen Prinzipien. Hinsichtlich der Elimination von Triglyzeriden aus dem Plasma zeigte sich diese neue Lösung bei Probanden im Vergleich zu einer LCT Infusion überlegen (17). Während einer längeren postoperativen parenteralen Ernährung wurde diese neue Mischemulsion genauso gut toleriert wie eine LCT Infusion (18). Klinische Studien bei Intensivpatienten zeigten positive Ergebnisse hinsichtlich des Anstieges der Transaminasen und des Erreichens höherer Vitamin E-Konzentrationen im Plasma (19). Zudem wurde ein Anstieg der n-3 basierten Lipidmediatoren gefunden (20). Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen hinsichtlich der Immunneutralität könnte SMOF somit eine Lipidemulsion zur Ernährung septischer Patienten sein, deren Einsatz die Funktion von Leukozyten und die Vasoregulation nicht negativ beeinflusst. Immun-Modulation durch alleinige Infusion von n-3 Lipidemulsionen

Im Gegensatz zu der Addition von n-3 Lipiden zu einer zweiten Lipidemulsion (wie beispielsweise LCT, LCT/MCT) oder einer fertigen Mischemulsion stellt die alleinige parenterale Infusion von Fischöl einen erheblichen Eingriff in das Immunsystem dar. Innerhalb von 24 bis 48 Stunden ist im Vergleich zu der Kontrollgruppe LCT sowohl in septischen Patienten (21, 22) als auch in freiwilligen Probanden (23) eine deutliche Veränderung leukozytären Funktion messbar. Unter der Infusion von LCT-basierten Lipidemulsionen wurde die ex-vivo gemessene Zytokin-Synthese in mononukleären Leukozyten septischer Patienten erheblich gesteigert, während sie unter Fischöl-Infusion gering abfiel (21). Eine parenterale Ernährung, die nur auf n-3 Lipiden basiert, stellt somit einen erheblichen Eingriff in das Immunsystem septischer Patienten dar. Vor dem Hintergrund der bereits oben diskutierten verschiedenen Phasen der Sepsis (Hyperinflammation / Immunparalyse) und der zurzeit nicht bestehenden Möglichkeit diese zeitnah zu bestimmen, sollte ein solches Vorgehen Studien oder ausgewählten Einzelfällen vorbehalten bleiben (24, 25).

Von der Ernährung zum Pharmakon – Lipidemulsionen als mögliche therapeutische Option in der Sepsis?

Eine völlig andere Möglichkeit, Lipide therapeutisch zu nutzen, wird gegenwärtig evaluiert. Ausgangspunkt dieser Entwicklung waren zwei Befunde: zum einen konnte nachgewiesen werden, dass Lipoproteine Endotoxin (LPS) abfangen können und damit verhindern, dass es an die zellulären Rezeptoren bindet (26). Zum anderen konnte der Abfall der Lipoproteine in der Sepsis gezeigt werden (27). Goldfarb und Mitarbeiter konnten die protektive Wirkung von infundierten Phospholipiden in einem Sepsis-Modell nachweisen (28). Die Entwicklung ist inzwischen soweit fortgeschritten, dass eine weltweite multizentrische Studie initiiert wurde.

Zusammenfassung

Die Entwicklung der Lipidemulsionen startete mit reinen LCT – Präparaten, danach begann der Einsatz von LCT/MCT Mischemulsionen mit besseren metabolischen Eigenschaften. Zur Reduktion von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren stellen Olivenöl-basierte Lipidemulsionen eine Alternative dar. Um den Nachteil einer negativen Wirkung auf Immunsystem und Vasoregulation zu vermeiden, ist die Addition von Fischöl-basierten Lipiden oder der Einsatz von fertigen Mischemulsionen, die Fischöl enthalten, eine neue Option in der Ernährung von septischen Patienten.

1. Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R.M., and Sibbald, W.J. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-1655.
2. Hotchkiss, R.S., and Karl, I.E. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138-150.
3. Adolph, M. 1999. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 43:1-13.
4. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., and Bouillon, R. 2001. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367.
5. Stoner, H.B., Little, R.A., Frayn, K.N., Elebute, A.E., Tresadern, J., and Gross, E. 1983. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 70:32-35.
6. Garnacho-Montero, J., Ortiz-Leyba, C., Jimenez-Jimenez, F.J., Garcia-Garmendia, J.L., Jimenez-Jimenez, L.M., Garnacho-Montero, M.C., and Barrero-Almodovar, A. 2002. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 18:134-138.
7. Smirniotis, V., Kostopanagiotou, G., Vassiliou, J., Arkadopoulos, N., Vassiliou, P., Datsis, A., and Kourias, E. 1998. Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med* 24:1029-1033.
8. Suchner, U., Katz, D.P., Furst, P., Beck, K., Felbinger, T.W., Senftleben, U., Thiel, M., Goetz, A.E., and Peter, K. 2001. Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis. *Crit Care Med* 29:1569-1574.
9. Suchner, U., Katz, D.P., Furst, P., Beck, K., Felbinger, T.W., Thiel, M., Senftleben, U., Goetz, A.E., and Peter, K. 2002. Impact of sepsis, lung injury, and the role of lipid infusion on circulating prostacyclin and thromboxane A(2). *Intensive Care Med* 28:122-129.
10. Goulet, O., de Potter, S., Antebi, H., Driss, F., Colomb, V., Bereziat, G., Alcindor, L.G., Corriol, O., Le Brun, A., Dutot, G., et al. 1999. 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* 70:338-345.
11. Granato, D., Blum, S., Rossle, C., Le Boucher, J., Malnoe, A., and Dutot, G. 2000. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 24:113-118.
12. Bernard, N., Morau, D., Bosc, A., Cristol, J., and Capdevila, X. 2000. Parenteral lipidic emulsions: effect on vitamin E in intensive care unit patients (short infusion). *Clin Nutr* 19:21.
13. Simopoulos, A.P. 1999. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60:421-429.
14. Grimm, H., Tibell, A., Norrlind, B., Blecher, C., Wilker, S., and Schwemmler, K. 1994. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 18:417-421.
15. Tsekos, E., Reuter, C., Stehle, P., and Boeden, G. 2004. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 23:325-330.
16. Grecu, I., Mirea, L., Grintescu, I. 2003. Parenteral fish oil supplementation in patients with abdominal sepsis. In *Clin Nutr*. S23.

17. Schlotzer, E., and Kanning, U. 2004. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF)--a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab* 48:263-268.
18. Genton, L. 2004. Tolerance of a lipid emulsion containing a mixture of soybean, olive, coconut and fish oils compared with standard fat emulsion containing only soybean oil. *Clin Nutr* 23:793.
19. Antebi, H., Mansoor, O., Ferrier, C., Tetegan, M., Morvan, C., Rangaraj, J., and Alcindor, L.G. 2004. 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* 28:142-148.
20. Schulzki, C. 1999. Effect of a new type of lipid emulsion based on soybean oil, MCT, olive oil (SMOF) in surgical patients. *Clin Nutr* 18:7.
21. Mayer, K., Gokorsch, S., Fegbeutel, C., Hattar, K., Rosseau, S., Walmrath, D., Seeger, W., and Grimminger, F. 2003. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1321-1328.
22. Mayer, K., Fegbeutel, C., Hattar, K., Sibelius, U., Kramer, H.J., Heuer, K.U., Temmesfeld-Wollbruck, B., Gokorsch, S., Grimminger, F., and Seeger, W. 2003. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 29:1472-1481.
23. Mayer, K., Meyer, S., Reinholz-Muhly, M., Maus, U., Merfels, M., Lohmeyer, J., Grimminger, F., and Seeger, W. 2003. 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* 171:4837-4843.
24. Mayer, K., Grimm, H., Grimminger, F., and Seeger, W. 2002. Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis. *Br J Nutr* 87 Suppl 1:S69-75.
25. Mayer, K., Seeger, W., and Grimminger, F. 1998. Clinical use of lipids to control inflammatory disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1:179-184.
26. Kitchens, R.L., and Thompson, P.A. 2003. Impact of sepsis-induced changes in plasma on LPS interactions with monocytes and plasma lipoproteins: roles of soluble CD14, LBP, and acute phase lipoproteins. *J Endotoxin Res* 9:113-118.
27. Mooser, V., Berger, M.M., Tappy, L., Cayeux, C., Marcovina, S.M., Darioli, R., Nicod, P., and Chioloro, R. 2000. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1137-1142.
28. Goldfarb, R.D., Parker, T.S., Levine, D.M., Glock, D., Akhter, I., Alkhudari, A., McCarthy, R.J., David, E.M., Gordon, B.R., Saal, S.D., et al. 2003. Protein-free phospholipid emulsion treatment improved cardiopulmonary function and survival in porcine sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R550-557.