

Lipidbasierte Immunmodulation beim kritisch kranken Patienten – Rolle des Fischöls in der Intensivmedizin

MARTINA BARBARA SCHAEFER, KONSTANTIN MAYER



Lipide sind für den Intensivpatienten nicht nur Energielieferanten, sondern beeinflussen auch signifikant die Inflammation. Insbesondere n-3-Lipide aus Fischöl können über multiple Signaltransduktionswege die Entzündungsreaktion und so den Krankheitsverlauf des kritisch kranken Patienten modulieren: Sie wirken «klassisch» über Cyclooxygenase, Lipoxygenase und Zytochrom-P450-Enzyme, beeinflussen «resolutionär» die Auflösung der Entzündung durch die Resolvine, wirken «neurogen» durch vagal-vermittelte Signale und «nukleär» über die Modulation von Transkriptionsfaktoren. Bei Intensivpatienten ist die enterale Ernährung der parenteralen prinzipiell vorzuziehen. Bei der Verwendung enteraler n-3-Fettsäuren in ARDS-Patienten und septischen Patienten gibt es deutliche Hinweise auf eine Verbesserung der Beatmungszeit, Verweildauer auf der Intensivstation und möglicherweise sogar der Sterblichkeit. Die parenterale Applikation von n-3-Lipiden bei Intensivpatienten ist mit vielversprechenden Daten belegt, die jedoch abhängig vom Patientenkollektiv zu bewerten sind. Reine sojaölbasierte Lipidemulsionen mit einem hohen Anteil mehrfach ungesättigter n-6-Fettsäuren sind nicht zu empfehlen. Insgesamt sind sicher weitere grosse Studien zur Verbesserung der Evidenzlage notwendig, um aus den pathophysiologischen Konzepten zu einer gesicherten klinischen Anwendung zu gelangen.



Lipide sind in der Intensivmedizin von besonderer Bedeutung. Sie werden zum einen zur Ernährung benötigt. Die aus den Fetten gewonnenen essenziellen Fettsäuren und Phospholipide werden in die Zellmembran integriert und fungieren so als Vorläufermoleküle für Lipidmediatoren. Zum anderen sind sie massgeblich bei der Antwort des Organismus auf Entzündungsreize beteiligt.

Mit Entzündungszeichen reagiert das Immunsystem auf die Verletzung von Zellen oder eines Gewebeverbandes. Diese kann durch mikrobielle Pathogene wie Viren oder Bakterien oder durch chemische oder physikalische Noxen sowie durch Autoimmunreaktionen verursacht werden. Obwohl die Entzündungsreaktion für den betroffenen Organismus schmerzhaft ist, ist sie im Allgemeinen eine gesunde, heilende Antwort. Die inflammatori-

sche Reaktion entsteht aus einer komplexen Interaktion löslicher Faktoren und Zellen (1). Schädlich für den Organismus wird sie dann, wenn die gezielte Zerstörung und Elimination von Pathogenen oder die Abräumreaktion von geschädigtem Gewebe in eine überschüssige, un-

«Jeder Intensivpatient ist individuell zu beurteilen»

kontrollierte Reaktion übergeht, aus der Zell- und Gewebeschäden resultieren, was letztlich sogar in ein Organversagen münden kann. Dieser Zustand wird als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) oder bei einer Infektion als Sepsis bezeichnet (2).

Die Relevanz der n-3-Fettsäuren bei diesem Krankheitsgeschehen konnte zu-

nächst in epidemiologischen Studien gezeigt werden. Die Gruppe um Bang und Dyerberg fand 1975, dass das Risiko für koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Thrombosen bei in Grönland lebenden Inuit erheblich niedriger war als bei Dänen oder bei in Dänemark lebenden Inuit (3–8). Andere Gruppen fanden nach diätetischer Applikation von Fischölkapseln eine verminderte Sekretion inflammatorischer Zytokine

(9, 10) oder eine reduzierte leukozytäre-endotheliale Adhäsion durch n-3-Fettsäuren (11–13). Hintergrund dieser Phänomene könnte sein, dass der Frühmensch und die Enzymsysteme sich entwickelt haben, als das Verhältnis der n-3 zu n-6-Fettsäuren in der Ernährung noch bei zirka 1:2 bis 1:3 lag (14). Sowohl in der heutigen westlichen Ernährung als auch

in den zur parenteralen Ernährung als Standard eingesetzten (sojaölbasierten) Lipidemulsionen mit hohem Anteil an langkettigen Triglyceriden (long chain triglycerids [LCT]) liegt dieses Verhältnis bei zirka 1:7 bis 1:20 (14).

Unterschiede zwischen n-3- und n-6-Fettsäuren im Entzündungsstoffwechsel

Wirkung von n-3-Lipiden beim kritisch kranken Patienten: Beeinflussung klassischer Lipidmediatoren in der Inflammation

Die Basis der Lipidmediatoren im Entzündungsstoffwechsel ist die mehrfach ungesättigte n-6-Fettsäure Arachidonsäure (Abbildung 1). Über die «klassischen» Enzymsysteme der Cyclooxygenasen, Lipooxygenasen, Zytochrom-P450-Enzyme und dem PAF-(Plättchen-aktivierender-Faktor-)abhängigen Signaltransduktionsweg entstehen beispielsweise Prostaglandine, Leukotriene und Monohydroxyeicosatetraensäuren. Diese steuern gemeinsam die Aktivierung von Zellen wie Leukozyten, Endothelzellen und Epithelzellen, regulieren den Gefässwiderstand (PGI₂ vasodilatativ, Thromboxan A₂ vasostruktiv) sowie die Permeabilität der Gefäße und damit die Ausbildung von Ödemen. Im Gegensatz zu n-3-Lipiden entstehen durch Arachidonsäure (n-6) über eine Enzymkaskade die Prostaglandine der Zweierserie, Thromboxan A₂ sowie die Leukotriene der Viererserie. n-3-Lipide werden zwar ebenfalls «klassisch» über die gleichen Enzymsysteme umgewandelt, allerdings wirken die Produkte der Eicosapentaensäure (EPA) (PGE₃, Leukotriene der Fünferserie), deutlich weniger inflammatorisch (15–17). In einem Model des septischen Lungenversagens konnte gezeigt werden, dass freie Arachidonsäure beziehungsweise freie Eicosapentaensäure die Ödembildung und den vaskulären Widerstand in der Lunge gegenläufig beeinflussen: Während die Injektion von n-6-Fettsäuren den pulmonalen Widerstand und das Lungenödem verschlechterte, zeigten sich nach Applikation von EPA dagegen protektive Effekte (18–21).

In vitro und in vivo liessen sich die Ent-

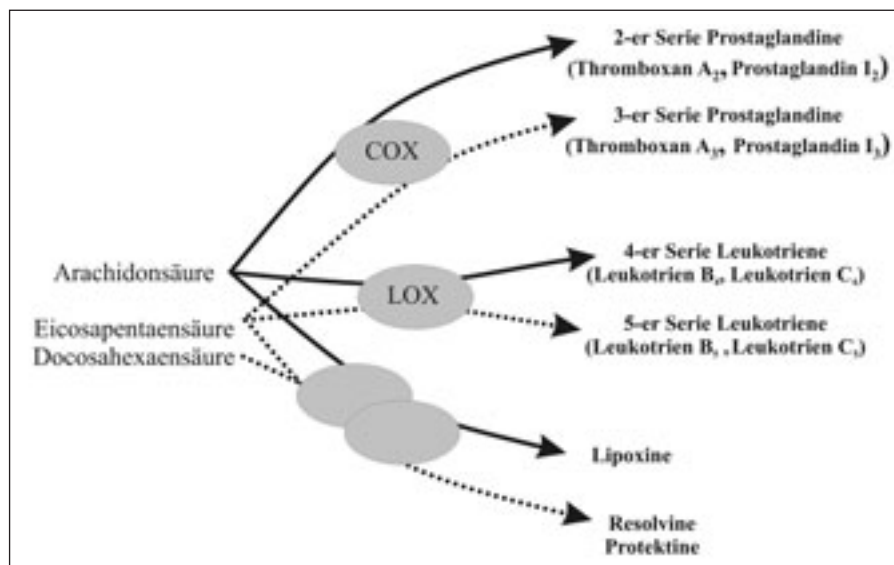


Abbildung 1: Bildung von Lipidmediatoren aus Präkursorfettsäuren. Arachidonsäure und Eicosapentaensäure werden durch die Cyclooxygenasen (COX) zu Prostaglandinen und Thromboxanen, durch die Lipooxygenasen (LOX) zu Leukotrienen und Hydroxyfettsäuren metabolisiert. Resolvine und Protektine entstehen aus Eicosapentaensäure beziehungsweise Docosahexaensäure durch zwei verschiedene LOX. Arachidonsäure wird durch eine LOX und die aspirininduzierte COX-2 zu Lipoxinen metabolisiert.

zündungsreaktionen durch n-6- beziehungsweise n-3-Fettsäuren beziehungsweise durch sojaöl- und fischölbasierte Lipidemulsionen unterschiedlich beeinflussen, wobei PAF hier ebenfalls eine Schlüsselrolle spielt (11, 22). Wie Untersuchungen an einem septischen Rattenmodell ergaben, führte die Zufuhr von n-3-Lipiden zu einem verbesserten gastrointestinalen Blutfluss und einer effizienteren Abtötung von Bakterien in der Leber (23). Festzuhalten bleibt, dass die Entzündung durch «klassische» Lipidmediatoren, die durch Metabolisierung der Fettsäuren durch Lipooxygenasen und Cyclooxygenasen entstehen, signifikant durch n-3-Lipide beeinflusst wird.

Resolvine: Reversibilität der Inflammation durch neue Lipidmediatoren

Resolvine sind eine neue Klasse ausschliesslich aus n-3-Fettsäuren abgeleiteter Mediatoren, die kürzlich von der Gruppe um Charles Serhan entdeckt wurden (24–28). Diese Mediatoren sind an der Auflösung entzündlicher Veränderungen beteiligt, daher leitet sich auch ihr Name (resolution phase interaction products) ab. Aus der Docosahexaensäure (DHA) entstehen ebenfalls die von Serhan et al. neu beschriebenen Protektine, die ihren

Schutzeffekt im zentralen Nervensystem entfalten. Bei der Auflösung (resolution) der inflammatorischen Reaktion scheinen die genannten Mediatoren von Bedeutung zu sein. Im Tierversuch korrelierte der Rückgang der Entzündungsreaktionen mit ihrem Auftreten; durch die Zufuhr synthetischer Resolvine konnte zudem eine aktive Heilung der Inflammation erreicht werden (24, 25, 27). Im Hinblick auf die unterschiedlichen Wirkungen von n-6- und n-3-Fettsäuren ist diese neue Familie der Mediatoren – auch wenn der definitive Beweis der Wirkung beim Menschen noch aussteht – sehr interessant. Ähnliche antiinflammatorische Effekte sind durch Acetylsalicylsäure getriggerte Lipoxine der Arachidonsäure beschrieben, Resolvine können dagegen auch ohne die durch Acetylsalicylsäure veränderte Cyclooxygenase synthetisiert werden. Ein Teil der immunmodulierenden und der auflösenden, also «resolutionären» Wirkung der n-3-Fettsäuren könnte auf der «aktiven» Wirkung der Resolvine beruhen, wenn man von der Konkurrenz der Fettsäuren um die Enzymsysteme und der Kompetition um Rezeptoren der klassischen Mediatoren absieht (15, 29–31). Klinische Studien zu Resolvinen fehlen bisher jedoch noch. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass

durch zweifache Oxygenierung – also beispielsweise durch zwei verschiedene Lipoxygenasen aus EPA und Docosahexaensäure (DHA) – neue Botenstoffe, Resolvine und Protektine, entstehen, die die Auflösung einer Entzündungsreaktion fördern (29).

Bedeutung der Lipide für die neurogenbedingte Modulation der Inflammation

Kürzlich konnte eine weitere Beeinflussung der Lipide auf die Inflammation beschrieben werden: Luyer et al. zeigten die Modulation des inflammatorisch relevanten, neuroimmunologischen Signaltransduktionsweges durch Nahrungsfette (32–35). Demnach stimuliert die Ingestion von Fetten über die Freisetzung von Cholecystokinin die cholecystokinineigenen Rezeptoren. Dies führt über den afferenten und efferenten Nervus vagus zu einer vermehrten Freisetzung von Acetylcholin. Dieser Neuromediator, der auch vasodilatierende Eigenschaften hat, bewirkt über nikotinerge Rezeptoren auf den Leukozyten schliesslich eine Hemmung der entzündlichen Antwort, was beispielsweise mit einer verringerten Freisetzung von TNF- α oder IL-6 einhergeht. Durch Vagotomie oder Cholecystokininantagonisten beziehungsweise Antagonisten der nikotinergeren Rezeptoren liess sich dieser Effekt der fettreichen enteralen Ernährung auf die Zytokinfreisetzung blockieren (Abbildung 2). Die Wirkung der Fette auf die Cholecystokininsignaltransduktion lässt zum einen die enterale Ernährung in neuem Licht erscheinen und erfordert zum anderen aber auch weitere Untersuchungen – insbesondere zur möglichen Wirkung von n-3- und n-6-Fetten auf die neurogenbedingte inflammatorische Modulation (36).

Bedeutung der Lipide für die «nukleär»-bedingte Modulation der Inflammation

Ein weiterer interessanter Aspekt im Hinblick auf die Rolle der Fette in der Intensivmedizin ist die Tatsache, dass Lipoproteine, insbesondere triglyzeridreiche Lipoproteine, in der Sepsis als Endotoxin (Lipopolysaccharid-[LPS-])«Fänger» agie-

ren können (37–39), indem sie sowohl mit der Adhäsion der LPS an dem LPS-bindenden Protein (LBP) als auch mit der Signaltransduktion des zellulären Rezeptors (Toll-like-Rezeptor-[TLR-]4) interferieren. Darüber hinaus können n-3-Lipide über direkte Fettsäureeffekte die TLR-4-Signaltransduktion vermindern, was zu einer Translokation des Transkriptionsfaktors NF- κ B in den Zellkern führt (36, 40–42).

Die «nukleäre» Wirkung von Lipiden kann auch über die Bindung von Metaboliten der mehrfach ungesättigten Fettsäuren an den intrazellulären Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor-(PPAR-) α erklärt werden. Eine Aktivierung dieses Rezeptormoleküls wird auch durch Lipidsenker aus der Gruppe der Fibrate ausgelöst und resultiert in einer Bindung des Retinoid-X-Rezeptors sowie in einer Translokation in den Zellkern. PPAR- α vermindert zusätzlich die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B. Somit kann eine Aktivierung des PPAR- α durch Fischöl sowohl Triglyzeride senken als auch antiinflammatorisch wirken (36, 42, 43).

Mögliche Vorteile von Lipiden gegenüber Glukose in der Ernährung von Patienten in der Intensivmedizin

Die Hyperglykämie stellt einen möglichen Risikofaktor für die Entstehung sekundärer Infektionen bei kritisch kranken Patienten dar (44). Auch wenn noch Unsicherheiten über die Untergrenzen des

Blutzuckerspiegels bestehen (45, 46) – auch Hypoglykämien können den Patienten gefährden – besteht die Möglichkeit, die Zufuhr von Glukose über eine lipidreiche Ernährung zu vermindern. Allerdings muss in Betracht gezogen werden, dass es beim kritisch kranken oder septischen Patienten zu einer Umstellung des Stoffwechsels kommt. Bei gesteigerter Insulinresistenz steht Glukose nur Geweben mit insulinunabhängiger Glukoseaufnahme zur Verfügung, andere Organe nutzen die freien Fettsäuren, die durch die gesteigerte Lipolyse verfügbar werden, oder Aminosäuren. Dies spiegelt sich auch in der mit dem Sepsis-Score ansteigenden Fettoxidation und abfallenden Glukoseoxidation in septischen Patienten wieder (47). In einer prospektiven randomisierten Pilotstudie bei Traumapatienten konnten Huschak et al. (48) zeigen, dass eine parenterale Ernährung (PN) auf Lipidbasis (deren kalorisches Verhältnis von Lipid zu Glukose bei 75:25 lag) im Gegensatz zu einer glukosebasierten PN (kalorisches Verhältnis Lipid zu Glukose 37:63) mit signifikant niedrigeren Blutglukosespiegeln, geringerer CO₂-Produktion, kürzeren Beatmungszeiten und einer kürzeren Verweildauer auf der Intensivstation verbunden war. Die Bewertung dieser Arbeit wird jedoch dadurch erschwert, dass der Lipidanteil der glukosebasierten Ernährung aus Sojaöl besteht, während die Fettphase der lipidreichen PN Olivenöl enthält. Dennoch ist aus pathophysiologischer Sicht und zur Reduktion von Hyperglykämien eine lipidbasierte PN im Vergleich zu einer Glukose-basierten PN günstiger.

Die orale Zufuhr der Nahrung und somit auch der Lipide ist der parenteralen Ernährung vorzuziehen. Allerdings ist dies aufgrund des klinischen Zu-

Lipide und Intensivmedizin

Enterale oder parenterale Applikation von Lipiden beim Intensivpatienten

Die orale Zufuhr der Nahrung und somit auch der Lipide ist der parenteralen Ernährung vorzuziehen. Allerdings ist dies aufgrund des klinischen Zu-

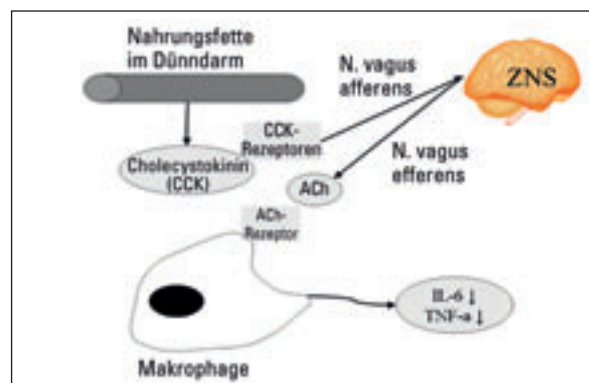


Abbildung 2: Beeinflussung neuroimmunologischer Reaktionen durch enterale Aufnahme von Lipiden. Die Resorption von Nahrungsfetten führt über die Freisetzung von Cholecystokinin (CCK) und den afferenten sowie efferenten Vagus zur Generation von Acetylcholin (ACh). Dies reduziert rezeptorgesteuert die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen aus Leukozyten.

stands nicht bei jedem Intensivpatienten möglich, da das Versagen des Gastrointestinaltrakts ein Teil des Multiorganversagens darstellt. Beachtet werden muss zudem, dass die endotheliale Lipoproteinlipase, die infundierte Triglyzeride in freie Fettsäuren spaltet, durch die Infusion von Lipidemulsionen aktiviert wird (49). Dementsprechend lässt sich die Zusammensetzung der freien Fettsäuren im Plasma durch die Wahl der zu infundierenden Lipidemulsion rasch modulieren. Bei septischen Patienten ist dies wichtig, da freie Präkursorfettsäuren (Arachidonsäure und Eicosapentaensäure) aus den infundierten Triglyzeriden sofort für die aktivierten Enzyme (Cyclooxygenase, Lipoxigenase, Zytochrom P450) zur Verfügung stehen (50). Dies ist vor allem im Hinblick darauf interessant, dass Lipidemulsionen mit unterschiedlicher Zusammensetzung von n-6- und n-3-Fetten

erhältlich sind. Zur Verfügung stehen Lipidemulsionen auf der Basis von Sojaöl, die stark mit langkettigen ungesättigten n-6-Fettsäuren angereichert sind, sowie Mischungen dieser Emulsion mit mittelkettigen Triglyzeriden (MCT), die den theoretischen Vorteil einer schnelleren Aufnahme der MCT in die Mitochondrien mit einer Reduktion ungesättigter Fettsäuren verbinden. Weiterhin lässt sich der Anteil der mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch Mischung olivenöhlaltiger Lipide mit einem geringen Anteil an mehrfach ungesättigten n-6-Fettsäuren und sojaölbasierter Emulsionen deutlich reduzieren. Eine weitere Variante der Lipidemulsionen sind die mit n-3-Fettsäuren angereicherten Emulsionen auf Fischöl-Basis. Diese können additiv als Monopräparat oder als Emulsionen der neuesten Generation (Mischungen aus LCT, MCT, Fischöl +/- Olivenöl) eingesetzt werden.

Bei Intensivpatienten kommt es durch die Applikation von Heparin (51) und Vasopressoren wie Adrenalin und Noradrenalin (52, 53) sowie durch die generelle Stresssituation (54) zu einem weiteren Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma, der etliche Grössenordnungen über dem Anstieg durch die orale Lipidgabe liegen kann (50, 55, 56). Damit steht allerdings mehr freie Arachidonsäure für die Bildung von Lipidmediatoren zur Verfügung. Die Triglyzerid-Clearance lässt sich jedoch durch Beimischung von Fischöl zu Lipidemulsionen beschleunigen, wie experimentelle Studien gezeigt haben. Dies könnte zu einer Abnahme der freien Fettsäuren und somit zu einer Verminderung der für den Entzündungsstoffwechsel benötigten Substrate führen (57, 58). Alternativ besteht die Möglichkeit, die Zufuhr von n-6-haltigen Triglyzeriden durch Emulsionen mit reduziertem Anteil an

n-6-Fettsäuren oder sogar zusätzlichem Gehalt an n-3-Fettsäuren zu beschränken und zusätzlich freie n-3-Fettsäuren zur Verfügung zu stellen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die enterale Ernährung der parenteralen zwar im Allgemeinen vorzuziehen ist, durch die parenterale Applikation lassen sich jedoch möglicherweise stärkere Effekte durch die n-3-Lipide erzielen.

Evidenzen für die enterale Applikation von n-3-Lipiden in der Intensivmedizin

Der Einfluss von n-3-Fettsäuren wurde an Patienten mit akutem Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) und Sepsis getestet. Hierbei stellt das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) eine generalisierte Antwort des Körpers auf völlig unterschiedliche Auslöser wie beispielsweise Trauma oder Pankreatitis dar. Beruht diese Reaktion dagegen auf einer Infektion, spricht man von einer Sepsis. Die aktuellen pathophysiologischen Konzepte gehen hier von der Triggerung einer Vielzahl körpereigener Mediatorsysteme (zirkulierend und ortständig, humoral und zellulär) durch systemische Einschwemmung von Mikroben (Bakterien, Pilze, Viren, Protozoen) oder von mikrobiellen Produkten (Endo- und Exotoxine, Superantigene) aus. In der Folge entstehen sowohl eine inadäquate Gewebepfusion als auch eine diffuse Initiierung inflammatorischer Vorgänge in weiten Bereichen der Mikrozirkulation. In dieser ersten Phase der Sepsis kommt es zu einer überschüssigen Aktivierung proinflammatorischer Systeme («Hyperinflammation», SIRS), die in eine zweite Phase mit stark unterdrückter Abwehrfunktion übergehen kann («Immunparalyse», compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) (59). Trotz der Fortschritte in der intensivmedizinischen Therapie liegt die Sterblichkeit dieser Patienten weiterhin je nach Schweregrad der Erkrankung zwischen 40 und 80 Prozent (60, 61).

Das akute Lungenversagen beschreibt die Endstrecke einer pathophysiologischen Antwort der Lunge auf intrapulmonale Trigger und extrapulmonale

Ursachen ebenso wie beispielsweise Pneumonie, Aspiration oder Pankreatitis und Massentransfusion (62). Bisher gibt es für diese auf Intensivstationen häufige Erkrankung keine wirksame Pharmakotherapie, die eine Senkung der hohen Sterblichkeit bewirken könnte (63, 64).

Gadek und Mitarbeiter (65) untersuchten die orale Gabe von Eicosapentaensäure (EPA), γ -Linolensäure (GLA) und Antioxidantien in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, prospektiven Studie bei Patienten mit «akutem respiratorischem Distress-Syndrom» (ARDS). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die pulmonale Leukozytenrekrutierung in der broncho-alveolären Lavage signifikant niedriger war. Ebenso verbesserte sich der Oxygenierungsindex (PaO₂/FiO₂), wobei nachfolgend eine Verringerung der Beatmungszeiten sowie eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation zu verzeichnen waren. In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass diese Nährstoffsupplemente in der broncho-alveolären Lavage zu einer Reduktion von Interleukin-8 und Leukotrien B₄ führten und eine geringere Proteinkonzentration als Marker einer verbesserten endothelial-epithelialen Permeabilität zur Folge hatten (66). In einer weiteren prospektiven, randomisierten, kontrollierten und unverblindeten Studie an 100 Patienten mit akuter Lungenschädigung führte die orale Zufuhr von EPA, GLA und Antioxidantien ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung und der pulmonalen Compliance sowie zu kürzeren Beatmungszeiten (67). Pontes-Arruda et al. (68) konnten in ihrer prospektiven, doppelblinden, plazebokontrollierten und randomisierten monozentrischen Studie an 165 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ebenfalls zeigen, dass eine enterale Ernährung mit EPA, GLA und Antioxidantien mit einer verringerten Sterblichkeitsrate, einer besseren Sauerstoffversorgung, kürzeren Beatmungszeiten sowie einer geringeren Verweildauer auf der Intensivstation einhergeht. Diese Daten bestätigte eine kürzlich erschienene Metaanalyse, die den Einfluss verschiedener immunmodulierender Ernährungen auf Patienten der

Intensivstation untersuchte. Sie kam zu dem Ergebnis, dass die orale Gabe von EPA, GLA und Antioxidantien bei Patienten mit Lungenversagen oder Sepsis zu einer Verringerung der Mortalitätsraten führt (69).

Ebenfalls konnte in einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie in 181 septischen Patienten gezeigt werden, dass nach enteraler Ernährung mit n-3-Lipiden, Arginin und Nucleotiden ein Überlebensvorteil in der Gruppe mit leichter Sepsis (APACHE-II-Score < 15) bestand (70). Insgesamt lässt sich die Datenlage zur enteralen Applikation von n-3-Lipiden bei Intensivpatienten sehr positiv bewerten.

Evidenzen für die parenterale Applikation von Lipiden in der Intensivmedizin

Die Wirkung von Emulsionen auf Fischölbasis wurde im Vergleich zu sojaöhlhaltigen Lösungen bei postoperativen Patienten nach grossen chirurgischen Eingriffen untersucht. Neben der Entstehung von Eicosapentaensäure-abgeleiteten Metaboliten wie Leukotrien B₅ (71) konnte in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Multizenterstudie eine Verringerung der Liegezeit bei chirurgischen Patienten festgestellt werden (72). Obwohl Patienten mit Pankreatitis enteral ernährt werden sollten, ist bei manchen Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis eine additive oder alleinige parenterale Ernährung notwendig. In einer randomisierten Studie wurden 40 Patienten mit schwerer Pankreatitis untersucht, die entweder parenteral eine Lipidemulsion auf Basis von Sojaöl oder eine Emulsion mit Sojaöl plus Fischöl erhielten. In der Gruppe mit zusätzlicher Fischölgabe verringerte sich der Bedarf an Nierenersatzverfahren, zudem kam es zu einer rascheren Besserung des Oxygenierungsindex (73). Die Immunantwort bei septischen Patienten wie auch bei gesunden Probanden wird rasch durch die intravenöse Zufuhr von Lipidemulsionen verändert. Je nach Zustand des septischen Patienten konnte eine weitere Abschwächung der bereits verminderten Immunantwort (50) oder eine massiv gesteigerte Freisetzung pro-

inflammatorischer Zytokine bei bis dahin normal funktionierenden isolierten Monozyten beobachtet werden (74). Die Infusion fischöhlhaltiger Lipidemulsionen führt dagegen zu einer Verbesserung der Immunantwort in isolierten polymorphkernigen Zellen (PMN) (50) oder aber zu keinem Anstieg der Zytokinfreisetzung (74). Bei Probanden konnte nach Infusion von Endotoxin eine starke Fieberreaktion sowie eine Freisetzung von Zytokinen ausgelöst werden (75, 76). Die enterale und die parenterale Zufuhr von Fischöl dämpften dagegen den Fieberanstieg; allerdings konnte nur nach Infusion von Fischöl bei den Probanden eine signifikante Verringerung der TNF- α -Konzentration beobachtet werden.

Die retrospektive Auswertung einer Datenbank von 661 Patienten zeigte, dass septische Patienten von der Zufuhr von n-3-Lipiden profitieren. Heller et al. konnten Evidenzen dafür erbringen, dass die Addition einer fischölbasierten Emulsion zur parenteralen Ernährung sowohl die Liegezeit auf der Intensivstation und als auch die Sterblichkeit bei septischen Patienten reduzieren kann. Einschränkung ist allerdings zu sagen, dass diese Studie keine Kontrollgruppe enthielt und die Ergebnisse prospektiv bestätigt werden müssen (77). Letztlich ist die parenterale Applikation von n-3-Lipiden bei Intensivpatienten mit vielversprechenden Daten in der Literatur belegt; diese sind jedoch abhängig vom Patientenkollektiv zu bewerten.

Fazit: Jeder Intensivpatient ist individuell zu beurteilen

Verglichen mit der parenteralen Ernährung ist die enterale Ernährung nicht mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert, allerdings treten hier weniger infektiöse Komplikationen auf und sie ist kostengünstiger. Somit ist die enterale Ernährung zu bevorzugen. Gegebenenfalls sollte der Versuch einer Optimierung der enteralen Ernährung mittels Prokinetika oder Duodenalsonden unternommen werden. Bei Intoleranz, bei Versagen des Gastrointestinaltrakts als Teil eines Multiorganversagens oder bei nicht bedarfsdeckender enteraler Ernährung ist die Möglichkeit einer additiven oder alleini-

gen parenteralen Ernährung zu prüfen. Für die enterale Zufuhr von n-3-Fettsäuren liessen sich bei Patienten mit Lungenversagen und Sepsis Vorteile bezüglich Beatmungszeit und Aufenthaltsdauer beobachten. In einer monozentrischen Studie mit septischen Patienten und in einer Metaanalyse konnte sogar hinsichtlich der Sterblichkeit ein Vorteil gezeigt werden. Für die parenterale Zufuhr von n-3-Lipiden ergaben sich Verbesserungen von Surrogatparametern und, in einer multizentrischen Studie bei postoperativen Patienten, eine Verkürzung der Aufenthaltsdauer.

Empfohlen wird zurzeit von der DGEM oder ESPEN die enterale Gabe von n-3-Lipiden bei Lungenversagen und leichter Sepsis (78, 79). Für die parenterale Nutzung raten die Leitlinien in einer Expertenmeinung, dass Emulsionen mit einem reduzierten Anteil an n-6-Fettsäuren gegenüber einer reinen sojaölbasierten Emulsion bevorzugt werden sollten (80). Insgesamt sind weitere grosse Studien zur Verbesserung der Datenlage notwendig, um aus den pathophysiologischen Konzepten zu einer gesicherten klinischen Anwendung zu gelangen.

Korrespondenzadresse:

Privatdozent Dr. Konstantin Mayer
Assistant Professor
Zentrum für Innere Medizin, Justus-Liebig
Universität Giessen
University of Giessen Lung Center (UGLC)
Klinikstr. 36, D-35392 Giessen
E-Mail: Konstantin.Mayer@uglc.de

Referenzen:

- Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420: 846–852.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885–891.
- Dyerberg J, Bang HO, Hjørne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958–966.
- Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971; 1: 1143–1145.
- Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; 2: 433–435.
- Dyerberg J, Bang HO. Dietary fat and thrombosis. *Lancet* 1978; 1: 152.
- Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117–119.

- Bang HO, Dyerberg J, Hjørne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69–73.
- Endres S, Ghorbani R, Kelley VE et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265–271.
- Meydani SN, Endres S, Woods MM et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr* 1991; 121: 547–555.
- Mayer K, Merfels M, Muhly-Reinholz M et al. Omega-3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H811–818.
- De Caterina R, Cybulsky MA, Clinton SK et al. Omega-3 fatty acids and endothelial leukocyte adhesion molecules. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 52: 191–195.
- De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK et al. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1829–1836.
- Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 421–429.
- Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 121–127.
- Grandel U, Benkelmann R, Buerke M et al. Free arachidonic versus eicosapentaenoic acid differentially influences the potency of bacterial exotoxins to provoke myocardial depression in isolated rat hearts. *Crit Care Med* 2006; 34: 118–126.
- Calder PC. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77: 327–335.
- Grimminger F, Wahn H, Mayer K et al. Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung vascular leakage: relation to 4-series versus 5-series leukotriene generation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 513–519.
- Grimminger F, Mayer K, Kiss L et al. Synthesis of 4- and 5-series leukotrienes in the lung microvasculature challenged with *Escherichia coli* hemolysin: critical dependence on exogenous free fatty acid supply. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 317–324.
- Grimminger F, Wahn H, Kramer HJ et al. Differential influence of arachidonic vs. eicosapentaenoic acid on experimental pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1995; 268: H2252–2259.
- Grimminger F, Mayer K, Kiss L et al. PAF-induced synthesis of tetraenoic and pentaenoic leukotrienes in the isolated rabbit lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L268–275.
- Schaefer MB, Ott J, Mohr A et al. Immunomodulation by n-3- versus n-6-rich lipid emulsions in murine acute lung injury-role of platelet-activating factor receptor. *Crit Care Med* 2007; 35: 544–554.
- Pscheidl E, Schywalsky M, Tschakowsky K, Boke-Prots 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.
- Serhan CN, Hong S, Gronert K et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002; 196: 1025–1037.
- Hong S, Gronert K, Devchand PR et al. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and

- glial cells. Autacoids in anti-inflammation. *J Biol Chem* 2003; 278: 14677–1487.
26. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids* 2004; 39: 1125–1132.
27. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 2005; 174: 4345–4355.
28. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 115–121.
29. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 349–361.
30. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *Faseb J* 2007; 21: 325–332.
31. Mayer K, Schaefer MB, Seeger W. Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 140–148.
32. Oke SL, Tracey KJ. From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 512–517.
33. Frick CG, Fink H, Gordan ML et al. Chronic *Escherichia coli* infection induces muscle wasting without changing acetylcholine receptor numbers. *Intensive Care Med* 2008; 34: 561–567.
34. Schmidt HB, Werdan K, Muller-Werdan U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 314–322.
35. Luyer MD, Greve JW, Hadfoune M et al. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005; 202: 1023–1029.
36. Singer P, Shapiro H, Theilla M et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1580–1592.
37. Kitchens RL, Thompson PA. 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* 2003; 9: 113–118.
38. Mooser V, Berger MM, Tappy L et al. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1137–1142.
39. Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL et al. Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med* 1995; 182: 267–272.
40. Lee JY, Plakidas A, Lee WH et al. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 2003; 44: 479–486.
41. Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Mol Cells* 2006; 21: 174–185.
42. Mishra A, Chaudhary A, Sethi S. Oxidized omega-3 fatty acids inhibit NF-kappaB activation via a PPARalpha-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1621–1627.
43. Schaefer MB, Pose A, Ott J et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α reduces inflammation and vascular leakage in a murine model of acute lung injury. *Eur Respir J* 2008.
44. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
45. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–461.
46. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–139.
47. Stoner HB, Little RA, Frayn KN et al. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983; 70: 32–35.
48. Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T et al. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1202–1208.
49. Peterson J, Bihain BE, Bengtsson-Olivecrona G et al. Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 909–913.
50. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K et al. 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* 2003; 29: 1472–1481.
51. Jaume JC, Mendel CM, Frost PH et al. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid* 1996; 6: 79–83.
52. Samra JS, Simpson EJ, Clark ML et al. Effects of epinephrine infusion on adipose tissue: interactions between blood flow and lipid metabolism. *Am J Physiol* 1996; 271: E834–839.
53. Gavino VC, Gavino GR. Adipose hormone-sensitive lipase preferentially releases polyunsaturated fatty acids from triglycerides. *Lipids* 1992; 27: 950–954.
54. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308–327.
55. Rustan AC, Hustvedt BE, Drevon CA. Postprandial decrease in plasma unesterified fatty acids during n-3 fatty acid feeding is not caused by accumulation of fatty acids in adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1390: 245–257.
56. Lovegrove JA, Brooks CN, Murphy MC et al. Use of manufactured foods enriched with fish oils as a means of increasing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake. *Br J Nutr* 1997; 78: 223–236.
57. Qi K, Seo T, Al-Haideri M et al. Omega-3 triglycerides modify blood clearance and tissue targeting pathways of lipid emulsions. *Biochemistry* 2002; 41: 3119–3127.
58. Ton MN, Chang C, Carpentier YA, Deckelbaum RJ. In vivo and in vitro properties of an intravenous lipid emulsion containing only medium chain and fish oil triglycerides. *Clin Nutr* 2005; 24: 492–501.
59. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138–150.
60. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–1554.
61. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606–618.
62. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319–323.
63. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2007; 131: 913–920.
64. Hecker M, Walrmath HD, Seeger W, Mayer K. Clinical Aspects of Acute Lung Insufficiency (ALI/TRALI). *Transfus Med Hemother* 2008; 35: 80–88.
65. 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.
66. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31: 491–500.
67. Singer P, Theilla M, Fisher H et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033–1038.
68. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325–2333.
69. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; ePub.
70. Galban C, Montejó JC, Mesejo A et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 643–648.
71. 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.
72. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007; 35: 700–706.
73. Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 236–241.
74. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321–1328.
75. Pluess TT, Hayoz D, Berger MM et al. Intravenous fish oil blunts the physiological response to endotoxin in healthy subjects. *Intensive Care Med* 2007; 33: 789–797.
76. Michaeli B, Berger MM, Revelly JP et al. Effects of fish oil on the neuro-endocrine responses to an endotoxin challenge in healthy volunteers. *Clin Nutr* 2007; 26: 70–77.
77. Heller AR, Rossler S, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 972–979.
78. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210–223.
79. Kreymann G, Ebener C, Hartl W et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Intensivmedizin. *Aktuell Ernähr Med* 2003; 28: S42–S50.
80. Kreymann G, Adolph M, Druml W, Jauch KW. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM: Intensivmedizin. *Akt Ernähr Med* 2007; 32: S89–S92.