Lipide und akutes Lungen versagen

M.

Georgieff

Ulm

Prof. Dr. M. Georgieff, Universitätsklinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität Ulm, Steinhövelstraße 9, D-89075 Ulm (BRD)

Als Bestandteile parenteraler Ernährungskonzepte erfüllen Lipide neben ihrer Funktion als kompakte Energieträger wichtige Aufgaben als Membranbausteine und Modulatoren biochemischer Prozesse. Gerade die pharmakologischen Aspekte der verschiedenen Fettsäuren traten in den letzten Jahren zunehmend in den Vordergrund und haben zu einem neuen, differenzierten Verständnis der parenteralen Fettapplikation geführt.

Das zelluläre Membranlipidmuster, welches als Determinante spezifischer Membraneigenschaften (Enzymaktivitäten, Transport- und Rezeptorfunktionen) und als Reservoir intra- und interzellulärer Mediatoren (Diazylglyceride, Prostanoid, Leukotriene) fungiert, kann durch die Zufuhr bestimmter Lipide gezielt verändert werden. So reflektiert unter anderem das Lipidmuster der Membranen von Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten die Fettzusammensetzung unterschiedlicher Diäten [1]. Diese Zellen synthetisieren zwar alle nicht essentiellen Fettsäuren selbst, sind aber auf die Versorgung mit den essentiellen Fettsäuren [Linolsäure (LA)] mit ihrem Folgeprodukt Arachidonsäure (AA) sowie Alpha-Linolensäure (LNA) mit den Folgeprodukten Eicosapentaen- und Docosahexaensäure (EPA, DHA) aus dem Plasmapool angewiesen. Den reifen Zellen fehlt nämlich die Delta-6-Desaturase, das Schlüsselenzym für die Umwandlung von LA zu AA bzw. LNA zu EPA und DHA. Die Faktoren, die die Aktivität dieses Enzyms beeinflussen, haben somit indirekt Einfluß auf den AA- und EPA- oder DHA-Gehalt der Immunzellen. Dies ist bedeutsam, da die Intermediärprodukte des Eicosanoidstoffwechsels eine zentrale Rolle in der Pathogenese der inflammatorischen Antwort nach Trauma und vor allem bei Sepsis spielen.

Eicosanoide der Prostaglandine der Zweierserie und Leukotriene der Viererserie sind potente inflammatorische Mediatoren. Thromboxan A₂ (TXA₂) ist ein potenter Vasokonstriktor und Thrombozytenaggregator, wohingegen Prostaglandin I₂ (PGI₂) vasodilatatorische und antiaggregatorische Eigenschaften besitzt. Beide Metabolite werden während Sepsis vermehrt freigesetzt. Thromboxan A₃ (TXA₃) verfügt im Gegensatz zu TXA₂ über eine geringere vasokonstriktorische bzw. thrombozytenaggregierende Eigenschaft. Prostaglandin I₃ (PGI₃) hat ähnliche vasodilatative Wirkungen wie PGI₂. Im Hinblick auf Chemotaxis, Aggregation, Freisetzung von lysosomalen Enzymen und Erhöhung der Kapillarpermeabilität haben die Leukotriene der Fünferserie eine weitaus niedrigere inflammatorische Aktivität als die der Viererserie. Die komplizierten biochemischen Interaktionen des Prostanoid- und Leukotrienstoffwechsels offerieren einen möglichen Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen bereits in einer früheren Phase einer Inflammation. Neben der nichtnutritiven pharmakologischen Beeinflussung des Eicosanoidstoffwechsels durch Zyklooxygenase- und Lipoxygenasehemmer sowie Prostacyclin besteht die Alternative einer

nutritiven Modulation durch die Fettsäuren der Omega-3-Familie DHA und EPA (vor allem im Fischöl enthalten) und LNA (überwiegend aus pflanzlichen Ölen).

Als Präkursor der Prostaglandine der Dreierserie hemmt EPA auf kompetitive Weise das Enzym Delta-6-Desaturase und damit die weitere Umwandlung der LA in Eicosanoide. Dadurch wird einerseits die Synthese von Prostanoiden der Zweierserie und Leukotrienen der Viererserie reduziert, gleichzeitig jedoch die Bildung von Prostanoiden der Dreierserie und Leukotrienen der Fünferserie favorisiert. Zahlreiche Studien belegen die klinische Relevanz dieser immunsuppressiven Qualitäten der Omega-3-Fettsäuren bei ganz verschiedenen inflammatorischen Erkrankungen [2, 3]. Die antiinflammatorischen Eigenschaften der Omega-3-Fettsäuren spiegeln sich in verringerten Syntheseraten der Zytokine IL-1 und TNF sowie in einer Hemmung pygener Reaktionen auf Gabe von Interleukin. Verschiedene Arbeitsgruppen berichteten über Beeinträchtigungen der Lungenfunktion bei intravenöser Fettapplikation [4]. Ausgangspunkt dieser Überlegungen ist der hohe Linol-säuregehalt der meisten handelsüblichen Fettemulsionen, die als Quelle einer gesteigerten Produktion von Arachidonsäure-metaboliten über Änderungen im Gefäßtonus der Lungenstrombahn zu einem Perfusions-Ventilations-Ungleichgewicht beitragen sollen [5]. Den Leukotrienen der Viererserie kommt dabei eine herausragende Bedeutung für die Lunge zu, da sie mit pulmonaler Hypertension, gesteigerter Schleimsekretion und Kapillarpermeabilität sowie Bronchospasmus kausal verknüpft sind [2]. Eine durch Zufuhr von Fischöl erzeugte Abnahme der LTB-4-Produktion bzw. Sauerstoffradikalfreisetzung aus Leukozyten und eine verringerte Leukotrien-

© 1993 S. Karger GmbH, Freiburg

induzierte IL-1-Sekretion aus Monozyten sind Hinweise für möglicherweise protektive Eigenschaften der Omega-Fettsäuren für die inflammatorisch geschädigte Lunge [6]. Nachdem die klinische Verträglichkeit fischöhlaltiger Emulsionen in mehreren Studien bestätigt werden konnte [7], gelang es, die theoretisch und am Tiermodell gewonnenen günstigen pulmonalen Effekte der Omega-3-Fettsäuren auch am Menschen zu reproduzieren. Verglichen mit einer Fettemulsion auf Sojaölbasis verbesserte die parenterale Applikation von Fischöl bei Mukoviszidosepatienten verschiedene Lungen-funktionsparameter (expiratorischer Fluß, FEF 25-75) signifikant [8].

In der vorgelegten Arbeit dieser Ausgabe der INFUSIONS-THERAPIE und TRANSFUSIONSMEDIZIN konnte die Arbeitsgruppe um T. Koch [9] an einem Modell der isoliert perfundierten Kaninchenlunge sehr überzeugend aufzeigen, daß durch die Applikation von Triglyceriden aus Omega-3-Fettsäuren die inflammatorische Antwort auf die Stimulation mit Kalziumionophor A23187 im Vergleich zu einer konventionellen Fettemulsion auf Sojaölbasis signifikant niedriger ausfällt. Die Ergebnisse konnten nach einer kurzen, 3stündigen Infusion einer Omega-3-fettsäurehaltigen Emulsion erzielt werden, was einen völlig überraschenden und für die Klinik relevanten Befund darstellt. Alle bisher publizierten Befunde zur antiinflammatorisch wirksamen Wirkung einer Omega-3-Fettsäure-Substitution beruhen auf einer Langzeitapplikation dieser Fette über mehrere Tage oder Wochen. Die vorgelegten Daten zeigen in einem beeindruckenden Modell auf, daß schon nach 3stündiger Infusion eine aktive Inkorporation der Omega-3-Fettsäuren stattfindet und daß aus dieser Inkorporation nach kürzester Zeit Metabolite mit einer gerin-geren inflammatorischen Wirkung, wie bereits oben ausgeführt, gebildet werden können. Die pharmakologische Wirkung der Omega-3-Fettsäuren tritt demnach bereits nach kurzer Applikation auf und ermöglicht daher völlig neue Anwendungsstrategien, insbesondere die kurzfristige Gabe vor der geplanten

Induktion einer inflammatorischen Reaktion wie Operation oder diagnostischer Eingriff. Falls diese Befunde sich auch in humanen klinisch-experimentellen Studien bestätigen lassen, wird es wohl in Zukunft zwei Indikationen für die Applikation von Fetten geben, zum einen die kurzfristige immunomodulatorisch wirksame Applikationsform und zum anderen die kombinierte nutritiv-immunomodulatorisch wirksame Indikation. Ziel zukünftiger Therapiekonzepte wird es sein, die pharmakologischen, energetischen und essentiellen Eigenschaften der einzelnen Fettsäuren in einer für den individuellen Patienten optimalen Weise zu kombinieren. Dies könnte in Form strukturierter Lipide (SL) gelingen, bei denen das Glycerolmolekül an definierten Positionen mit bestimmten Fettsäuren unterschiedlicher Fettsäureklassen verestert ist. So könnten z. B. an einem Glycerinmolekül für die akute immunomodulatorische Verabreichung MCT und eine Omega-3-Fettsäure verestert sein. Für eine längerfristige nutritive Substitution könnten MCT, eine essentielle Fettsäure und eine Omega-Fettsäure miteinander kombiniert an einem Glycerolmolekül verestert sein. Der erste Ansatz von MCT/LCT-SL an postoperativen Patienten, welcher der neuen Lösung eine dem Intralipid vergleichbare gute Verträglichkeit bescheinigt [10], weist auf Entwicklungen in dieser Richtung hin.

Literatur

Johnston PV, Marshall LA: Dietary fat, prostaglandins and the immune response. *Prog Food Nutr Sci* 1984;8:3.

Kinsella JE, Lokesh B: Dietary lipids, eicosanoids, and the immune system. *Crit Care Med* 1990;18:94S.

Blackburn GL, Wan JMF, Teo TC, Georgieff M, Bistran BR: Metabolic support in organ failure, in Bihari DK, Cerra FB (Hrsg): *New Horizons: Multiple Organ Failure*. Fullerton, CA, Soc Critical Care Medicine, 1989, pp 337.

Hageman J, McMulloch K, Gora P: Intralipid alterations in pulmonary prostaglandin metabolism and gas exchange. *Crit Care Med* 1983;11:794.

Kirvela O, Venus B, Askanazi J, Katz D, Kvetan V: The effect of different infusion rates of intralipid on gas exchange, hemodynamics and prostaglandin metabolism in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1989;71:168A.

Endres S, Ghorbani R, Kelly VE, Georgilis K, Lonemann G, van der Meer JWM: The effect of dietary supplementation with Omega-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989;320:265.

Schlotzer E, Abele R, Stevens LA, Weidler B: Intravenous application of a 10% fish oil emulsion. A double blind single rising dose study in tolerance and pharmacokinetics (abstract). *Clin Nutr* 1992;11(special suppl):46.

Manner T, Guida L, Katz DP, Askanazi J, Schlotzer E, Wiese S, Skeie B, Fürst P: Parenteral fish-oil administration in patients with cystic fibrosis (abstract). *Clin Nutr* 1992;11(special suppl):40.

Koch T, Duncker HP, Klein A, Schlotzer E, Peskar BM, van Ackern K, Neuhof H: Modulation of pulmonary vascular resistance and edema formation by short-term infusion of a 10% fish oil emulsion. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20:291.

Sandström R, Hylander A, Körner U, Lundholm K: Structured lipids to postoperative patients: A safety and tolerance study. *J Parent Enteral Nutr* 1993;17:153.