

## Literatur

1. Hansen HC, Witt A (2005) In: Wallesch CW (Hrsg.) Neurologie – Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis. Alkoholassoziierte ZNS-Erkrankungen, Kap. 71 und toxische Enzephalopathien (Kap. 72). München: Urban und Fischer Verlag
2. Helmke K, Burdelski M, Hansen HC (2000) Detection and monitoring of intracranial pressure dysregulation in liver failure by ultrasound. Transplantation 70: 392-395
3. Hansen HC, Claassen J (2004). EEG and evoked potentials in neuroanesthesia, intraoperative neurological monitoring and neurointensive care. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (Eds.) Electroencephalography: Basic principles, Clinical Applications and related fields (fifth edition, pp 1137-1164. Chapter 56). Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins
4. Haupt WF, Rudolf J, Firsching R, Hansen HC, Henze T, Horn M, Müllges W (2005) Akutversorgung bewusster Patienten in einer interdisziplinären Notaufnahme. Intensivmed 42: 457-467

## Immunstimulation bei schwerer Sepsis - Omega-3-Fettsäuren

A. R. Heller

### Die Bedeutung von Lipidmediatoren

Bei SIRS und Sepsis wird eine Vielzahl von inflammatorischen Kaskadensystemen zunächst überaktiviert, woraus u.a. eine nachhaltige Beeinträchtigung der bedarfsadaptierten Gefäßregulation resultiert. Folge der massiven Eicosanoidfreisetzung ist die generalisierte Ausbildung der Kardinalsymptome der Entzündung. Nach einer initialen Thromboxan (TX)  $A_2$ -vermittelten Arteriolenkonstriktion steht eine am ehesten NO-medierte Arteriolen- und Venolendilatation im Mittelpunkt der akuten Reaktion, wodurch die lokale Perfusion zunimmt. Im Zeitraum von Stunden steigt die Gefäßwandpermeabilität, aus der Plasmaexsudation und die Ausbildung eines Ödems resultieren. Leukozyten migrieren u.a. durch Leukotrien (LT)  $B_4$  chemotaktisch geführt, aktiv zum Ort der primären Entzündung, um dort in den Extravascularraum zu diapedieren. Prostaglandine wie  $PGE_2$  und  $PGI_2$  fördern über ihre vasodilatierenden Eigenschaften (*rubor*, *calor*) die Bildung des inflammatorischen Ödems (*tumor*) und sind entscheidend an der Entstehung einer Hyperalgesie im Entzündungsbereich beteiligt (*dolor*). Das klinisch/ makrohämodynamisch erkennbare Korrelat dieser komplexen Vorgänge reicht letztlich bis zum septischen Schock.

### Omega-3-Fettsäuren bei kritisch Kranken

Direkte Eingriffe in das Lipidmediatorensystem mit entsprechenden Inhibitoren oder Rezeptorantagonisten konnten bislang keine Verringerung der Mortalität bei Sepsis bewirken. Typisches Merkmal dieser Art von Interventionsstudien ist der Versuch, durch ausschließlich anti-inflammatorische Maßnahmen den Verlauf der Sepsis günstig zu beeinflussen. Die Reaktion einer immunologisch wirksamen Effektorzelle ist jedoch nicht be-

stimmt von der Konzentration eines einzelnen Zytokins sondern vom Konzert vieler einzelner Mediatoren an deren Rezeptoren. Spätestens seit der Beschreibung des kompensatorisch anti-inflammatorischen Reaktionssyndroms (CARS) als „physiologische“ Reaktion des septischen Organismus, müssen solche einseitigen therapeutischen Beeinflussungen der Balance des Organismus zwischen Pro- und Anti-Inflammation eher zurückhaltend beurteilt werden.

Intensivmedizinische Untersuchungen der letzten Jahre weisen klar darauf hin, dass die Reduktion der langkettigen Omega-6-Fettsäuren in der Ernährung schwer kranker Patienten zugunsten von mittelkettigen Fettsäuren, Olivenöl und Omega-3-Fettsäuren die Therapie und den Genesungsverlauf nachhaltig unterstützen sowie Mortalität und Morbidität reduzieren können (1,3,6,9). So zeigten eigene Untersuchungen, dass eine Beimischung von 20 % Fischölemulsion zur Sojaölemulsion nach großen abdominalen Eingriffen günstige Auswirkungen auf die Leberfunktion (2) hat, was auf eine verbesserte Splanchnikusperfusion sowie eine bessere Erregerabwehr zurückzuführen sein könnte (7). In der Folge konnte auch bei septischen Patienten eine geringere Inzidenz von sekundären Organversagen gezeigt werden (6).

Erfolgversprechender als kurzfristige totale Blockade von Signalwegen erscheint eine immunmodulatorische Intervention auf der Ebene der Lipidmediatorsynthese durch die Applikation alternativer Substrate wie Omega-3-Fettsäuren, z.B. EPA oder DHA. In vorausgegangenen tierexperimentellen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnte die reduzierte Lungenödembildung nach Omega-3-Fettsäuren auf einen schnellen Einbau und die Verstoffwechslung der Fettsäuren mit konsekutiver Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und der kapillären Permeabilität zurückgeführt werden (4). Diese ermutigenden Befunde wurden durch Gadek an 146 Patienten mit ARDS (1) und von Singer an 100 Patienten mit ALI (9) bestätigt, die nach Omega-3-Fettsäuren eine bessere pulmonale Oxygenierungsfunktion, geringere Beatmungszeiten und einen kürzeren Intensivstationsaufenthalt hatten.

Bei kritisch Kranken soll mit Fischölemulsionen die Bildung proinflammatorisch wirkender Lipidmediatoren moduliert und somit die Eskalation eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndroms) in Richtung einer Sepsis oder gar die Progression zum septischen Schock verhindert werden (Abb.1). Beim Gesunden ebenso wie beim septischen Patienten führt Fischöl zur Veränderung des Lipidmediatorenspektrums sowie zur Reduktion proinflammatorischer Mediatoren wie  $TNF-\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-8 aus Monozyten (5). Unter parenteraler Applikation von 0,2 g/kg/d Fischöl wurden trotzdem keine immunsuppressiven Effekte, jedoch eine postoperative Zunahme von  $IFN-\gamma$ ,  $TNF-\alpha$  gezeigt (8). Ebenso kann die Fischölgabe bei septischen Patienten die Sauerstoffradikalbildung von Granulozyten nahezu auf dem Niveau Gesunder erhalten, während Sojaöl (Omega-6) nach einer Woche zu einer signifikanten Abnahme dieses Abwehrmechanismus führte. Darüber hinaus waren die unter Fischöl beobachteten stabileren HLA-DR Expressionsmuster mit weniger schwerwiegenden Infektionen assoziiert (10). Eigene Untersuchungen an 661 Patienten, davon 274 Patienten mit abdominaler Sepsis ergaben, dass i.v.-Dosen von 0,23 g/kg/d Fischöl (entsprechend 0,1 g Omega 3/kg/d) mit geringeren Infektionsraten, kürzeren Aufenthaltsdauern sowie besserem Überleben verbunden waren (3). Ebenso erschien der Nutzen einer

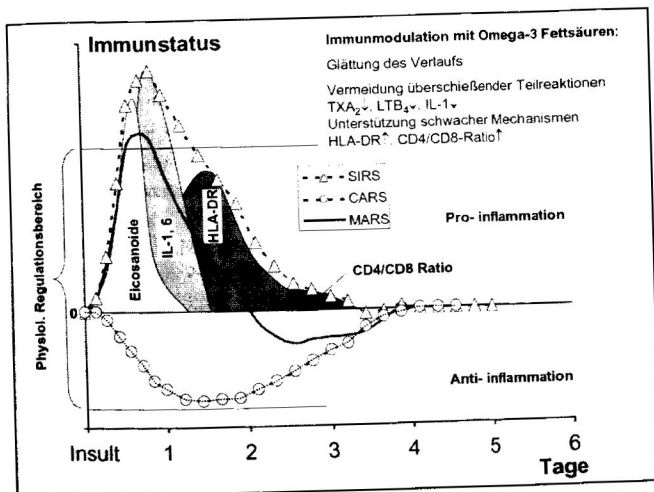


Abb. 1: Mechanismen der durch Omega-3-Fettsäuren herbeigeführten Immunmodulation exemplarisch an ausgewählten inflammatorischen Systemen. Pro-inflammatorische Reaktion (SIRS), Kompensatorische anti-inflammatorische Reaktion (CARS), resultierende Immunreaktion; mixed antagonistic reaction syndrome (MARS)

Fischölgabe umso größer zu sein, je kritischer der Patientenzustand war. Eine erste kürzlich publizierte prospektiv randomisierte Untersuchung bei 165 Patienten mit Sepsis und septischem Schock zeigte bei einer enteralen Omega-3-Fettsäuregabe von 0,17g/kg/d auf der Basis einer verbesserten Oxygenierung verkürzte Beatmungszeiten, eine verkürzte Intensivverweildauer und verbessertes Überleben (6).

### Was ist das ideale Verhältnis von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren?

Bezogen auf das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren besteht seit Langem die Frage, wo das Optimum liegt. Bisherige Daten waren entweder tierexperimenteller Herkunft oder berichteten lediglich Leukotrienmesswerte bei postoperativen Patienten und waren damit im Hinblick auf klinisches Outcome, insbesondere für septische Patienten, nicht belastbar. Aus den bereits erwähnten eigenen multizentrischen Daten geht beim risikoadjustierten Vergleich hervor, dass das Verhältnis von Omega-3/Omega-6-Fettsäuren bei postoperativen Patienten für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation unerheblich ist (Abb. 2). Bei septischen Patienten hingegen zeigt sich, dass ein Verhältnis von Omega-3/Omega-6-Fettsäuren von 1:1 signifikant ungünstiger ist als Verhältnisse  $\geq 1:2$ . Derzeit handelsübliche intravenöse Fischölmischpräparate mit Sojaöl, MCT mit oder ohne Olivenöl liegen bei einem n3/n6-Verhältnis von 1:2,5 - 1:2,7 und weisen damit ein günstiges Verhältnis auf. Ähnliches gilt für die in (1,6,9) verwendeten enteralen Ernährungslösungen mit einem n3/n6-Verhältnis von 1:1,9

### Ausblick

Omega-3-Fettsäuren scheinen sich therapeutisch günstig modulierend in ein komplexes Szenario von pro- und anti-Inflammation bei Sepsis einzupassen, wobei bei gleichzeitiger Unterstüt-

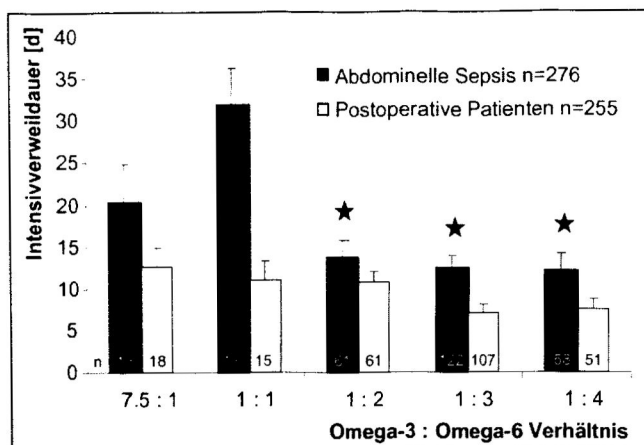


Abb. 2: Intensivverweildauer in Subgruppen nach Omega-3: Omega-6 Verhältnis bei Patienten mit abdominaler Sepsis und bei postoperativen Patienten. \*  $p < 0.01$  vs. Omega-3: Omega-6 Verhältnis 1:1 bei Sepsis CANOVA Adjustiert für SAPS II, Alter, Mortalität, Kalorienaufnahme, Fischöldosis und alpha Inflation (Sidak).

zung notwendiger Abwehrmechanismen überschießende Teilreaktionen gedämpft werden. Damit kann der Ablauf von SIRS → CARS → MARS → CHAOS durch Omega-3-Fettsäuren frühzeitig hin zur Homöostase und *Restitutio* beeinflusst werden.

Zur Optimierung der Ernährung stehen enterale wie parenterale Fettemulsionen mit erhöhtem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren zur Verfügung. In den aktuellen Leitlinien zur parenteralen Ernährung der deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) wird darauf hingewiesen, den Anteil langkettiger Omega-6-Fettsäuren auf ihr essentielles Maß zu begrenzen. Hierzu können mittelkettige Fettsäuren ebenso wie Fischöl und Olivenöl dienen.

Aus unserer Datenbankanalyse erscheint bei Patienten mit abdominaler Sepsis eine intravenöse Fischöldosis von 0,23 g/kg/d (entsprechend 0,1g Omega-3 Fettsäuren/ kg/ d) bei einem n3/n6-Verhältnis von 1:3 im Hinblick auf das Therapieergebnis am günstigsten. Die einzig verfügbare enterale Studie bei Sepsispatienten verwendete eine Dosis von 0,17 g Omega-3-Fettsäuren/ kg/ d bei einem n3/n6-Verhältnis von 1: 1,9 und zeigte ebenfalls günstige Effekte auf das Outcome.

## Literatur

1. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD et al. (1999) 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 27: 1409-20
2. Heller AR, Rössel T, Gottschlich B et al. (2004) Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. Int J Cancer 111: 611-6
3. Heller AR, Rössel S, Litz RJ et al. (2006) Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. Crit Care Med 34: 972-9
4. Koch T, Heller A, Breil I et al. (1995) Alterations of pulmonary capillary filtration and leukotriene synthesis due to infusion of a lipid emulsion enriched with Omega-3-fatty acids. Clin Intens Care 6: 112-20
5. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K et al. (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: 1472-81

6. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD (2006) 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 34: 2325-33
7. Pscheidt E, Schywalsky M, Tschakowsky K, Boke-Prols T (2000) 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 28: 1489-96
8. Schauder P, Rohn U, Schafer G et al. (2002) 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 87 (Suppl 1): S103-S110
9. Singer P, Theilla M, Fisher H et al. (2006) Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. Crit Care Med 34: 1033-8
10. Weiss G, Meyer F, Matthies B et al. (2002) Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. Br J Nutr 87 (Suppl 1): S89-S94