

Enterale Ernährung in der Behandlung der generalisierten Inflammation (SIRS)

A.R. Heller

Einleitung

Sepsis ist ein multifaktorieller Zustand, der das Zusammen-
treffen von Infektion und systemisch inflammatorischer
Reaktion (SIRS) beschreibt. Als Kriterien für ein SIRS gelten
Fieber oder Hypothermie, Leukozytose oder Leukopenie,
Tachykardie und Tachypnoe. Versagen unter der Kombina-

tion von Infektion und SIRS zusätzlich einzelne Organsysteme, spricht man von einer schweren Sepsis. Tritt zum Krankheitsbild eine volumenrefraktäre systemische Hypotension hinzu, handelt es sich um einen septischen Schock. Trotz weiterhin fehlender kausaler Therapie insbesondere der postoperativen und posttraumatischen der Sepsis konnte eine sinkende Mortalität bei einigen Patientenuntergruppen mit sepsisinduziertem Organversagen beobachtet werden (2). Hierbei kommt der unterstützenden Intensivtherapie mit früher enteraler Ernährung, der Verhinderung nosokomialer Infektionen sowie der Stressulcus- und Thromboseprophylaxe bei Sepsis/SIRS und ARDS eine wesentliche Bedeutung zu.

Bedeutung der Ernährungstherapie

Im intensivmedizinischen Gesamtkonzept ist die Ernährungstherapie häufig ein in seiner Bedeutung unterschätztes Stiefkind. Ziel einer modernen Ernährungstherapie ist es dem Patienten eine stoffwechseladaptierte Ernährung (substratgesteuert, overflowlimitiert) anzubieten. In diesem Zusammenhang muss gerade vor dem Hintergrund neuer Daten von van den Berge und Mitarbeitern (10) nicht nur ein Verzicht auf Hyperalimentation sondern vielmehr sogar die Einhaltung einer Normoglycämie beim kritisch Kranken ($BZ < 6,1 \text{ mmol/l}$, $< 110 \text{ mg/dl}$) angestrebt werden. In dieser Untersuchung mit 1548 maschinell beatmeten Patienten konnte bei Einhaltung von Normoglycämie gegenüber einem liberalen Blutzuckerregime ($< 11,1 \text{ mmol/l}$, $< 200 \text{ mg/dl}$) eine signifikante Verringerung der Beatmungsdauer, des Intensivaufenthaltes und der Mortalität nachgewiesen werden.

Ernährung und Stress

Der Stoffwechsel unter physiologischen Bedingungen unterscheidet sich grundlegend von Hunger- und Stress-(Postaggressions-) Stoffwechsel. Im Hungerstoffwechsel bleibt die Verwertung der angebotenen Nährsubstrate ungestört, so dass die Katabolie durch eine adäquate Substratzufuhr reversibel gestaltet werden kann. Das ernährungstherapeutische Ziel besteht hier im Wiederaufbau von Körperzellmasse. Im Stressstoffwechsel hingegen besteht eine hormon- und mediatorinduzierte Verwertungsstörung von Substraten. Die Mobilisierung körpereigener Energie- und Substrateserven ist durch exogene Substratzufuhr nicht oder kaum beeinflussbar. Dabei wird Der Stressstoffwechsel in drei Phasen unterteilt:

1. die Akutphase (Ebb-Phase),
2. die Sekundärphase (Flow-Phase) und
3. die Reparationsphase.

In der *Ebb-Phase* (z.B. unmittelbar posttraumatisch) kommt es catecholamininduziert zur Erhöhung der Perfusion lebenswichtiger Organe und damit der Energieversorgung. Gleichzeitig erfolgt durch Glukokortikoidfreisetzung eine verstärkte Natrium- und Wasserretention mit der Folge

einer Flüssigkeitsumverteilung im Körper. Darüber hinaus wird der Metabolismus zur Mobilisierung endogener Reserven auf Glukoneogenese umgestellt. In dieser Phase steht die Stabilisierung der gestörten Vitalfunktionen im Mittelpunkt der Therapie. Eine Ernährungstherapie zu diesem Zeitpunkt erzeugt zusätzlichen metabolischen Stress (7).

Nach Stabilisierung Vitalfunktionen, die je nach Patient mehr als 12 Stunden in Anspruch nimmt, dominiert das sympathische Nervensystem in der nun beginnenden *Flow-Phase*. Patienten im Postaggressionsstoffwechsel bieten teilweise stark erhöhte Blutzuckerwerte als Ausdruck eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsels. Ursächlich sind hier eine Glukoseintoleranz infolge Insulinresistenz, eine verstärkte Glykogenolyse und Glukoneogenese. Grund für die periphere Insulinresistenz und damit deutlich geminderte Glukoseaufnahme z.B. in die Muskelzelle unter Stressbedingungen scheinen einerseits die gesteigerte Verfügbarkeit von aktivierten Fettsäuren und die unter erhöhten Kortisolplasmaspiegeln gehemmte Pyruvatdehydrogenase zu sein. Die parallel ablaufenden metabolischen Veränderungen lassen sich auf die verstärkte Freisetzung von freien Radikalen, pro-inflammatorischen Eicosanoiden, Interleukinen und Tumornekrosefaktor zurückführen. In der Skelettmuskulatur verstärkt u.a. Interleukin-1 die zelluläre Freisetzung von Aminosäuren. IL-1, IL-6 und TNF induzieren in der Leber eine Reduktion der Proteinsynthese, wobei neben der Reduktion auch eine Umorientierung des Syntheseschwerpunktes weg von den Carrierproteinen (z.B. Albumin) hin zu den Akutphaseproteinen (z.B. CRP, α -1-Antitrypsin) stattfindet. TNF α ist dabei mitverantwortlich für die Entstehung von Hypertriglyzeridämien, da es über eine Hemmung der Lipoproteinlipase an der Endotheloberfläche die Abgabe der Triglyzeride aus den VLDL an die peripheren Gewebe verhindert.

In der vorliegenden sekundär- oder *Flow-Phase* liegt die ernährungstherapeutische Gewichtung somit nicht in der Erhaltung der Körperzellmasse sondern in der Aufrechterhaltung von System- und Organfunktionen („metabolic support“) bis die stressauslösenden Ursachen kausal therapiert sind. Die Dosierung der Nährsubstrate sollte an die Utilisationsmöglichkeiten des erkrankten Organismus adaptiert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Rückfall in die *Ebb-Phase* (gestörte Vitalfunktionen, hämodynamische Instabilität) jederzeit möglich ist.

Erst nach Beseitigung der stressauslösenden Ursache kann der Patient die *Reparationsphase* erreichen. Die nunmehr physiologischen neuro-endokrinen Verhältnisse erlauben eine ungestörte Substratverwertung. Positive Energie- und Stickstoffbilanzen können angestrebt werden. In der Regel jedoch, wird der Patient die Reparationsphase (Anabolie) erst nach Verlassen der Intensivstation erreichen.

Enterale versus parenterale Ernährung-Darm und Postaggression

Da die Funktion der „vitalen“ Organe im Mittelpunkt des Interesses beim Intensivpatienten stehen wird dem Darm

noch immer eine zu geringe Beachtung geschenkt. Dabei ist der Darm als Schockorgan im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels wesentlich beteiligt und wird als „Motor des Sepsis“ bezeichnet. Es kommt zu Veränderungen der Motilität, der Absorption und immunologischer Funktionen mit zum Teil erheblichen Folgen für den Gesamtorganismus. Eine Permeabilitätsstörung der intestinalen Barriere mit nachfolgender Translokation von Bakterien bzw. bakteriellen Bestandteilen (Endotoxine, Peptidoglykane) aus dem Darm gilt als ein wichtiger Auslöser des systemischen Inflammations-syndroms (SIRS), aus dem sich in Folge ein Multiorganversagen entwickeln kann. Als mögliche Faktoren der Darmwandschädigung werden im Rahmen der „Gut Injury Hypothese“ Ischämie/Reperfusion, Inflammation, veränderte Keimflora, Malnutrition aber auch Hyperalimentation betrachtet (4, 7, 10). Nach zahlreichen tierexperimentellen Nachweisen konnte auch beim Menschen eine Korrelation zwischen der bakteriellen Translokation und der Inzidenz von septischen Komplikationen gezeigt werden (4, 7). Welche Fakten sind für die enterale Ernährung im Vergleich zur parenteralen Ernährung in Bezug auf die Prävention darmassoziierter septischer Komplikationen relevant? Einerseits ist die Gefahr einer Translokation von Bakterien aus dem Darm unter enteraler Ernährung geringer als unter parenteraler Ernährung (4, 7). Daneben stimuliert die enterale Ernährung auf physiologische Weise die Peristaltik und kann eine Darmstase (Paralyse) verhindern, die häufig durch abdominelle Eingriffe, septische Komplikationen oder Narkotika und Sedativa ausgelöst wird. Darüber hinaus führt der Verzicht auf enterale Nahrungszufuhr zu einer Abnahme der Darmmasse, der Zottenhöhe und der Funktion des darmassozierten lymphatischen Gewebes. Die enterale Ernährung trägt zum Erhalt der biliären IgA-Sekretion bei, während die totale parenterale Ernährung zu einem Abfall führt. Da die Erhaltung einer intakten intestinalen Mukosabarriere ein Ziel der Ernährungstherapie ist kommt der frühzeitigen postoperativen bzw. posttraumatischen enteralen Ernährung große Bedeutung zu. „If the gut works, use it!“

Immunonutrition/ Pharmakonutrition

Eine künstliche Ernährung, die mit speziellen Substanzen angereichert ist, die günstige Auswirkungen auf das Immunsystem haben wird als Immun- oder neuerdings auch als Pharmakonutrition bezeichnet. Dabei werden die Substrate wie Glutamin, langkettige mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren, MCT/LCT-Fett-emulsionsgemische, Nukleotide und Arginin derzeit klinisch mit Erfolg eingesetzt. Die strikte Trennung zwischen Ernährung und Pharmakotherapie löst sich bei diesen Substanzen zunehmend auf. Während man unter Nahrungsmitteln Substrate versteht, die nutritive oder metabolische Prozesse des Organismus unterhalten, versteht man unter Pharmaka solche chemischen Substanzen, die einen pathophysiologischen Zustand des Körpers verbessern können. Immun- oder Pharmakonutrientien vermindert über ihre Doppelfunktion

die Inzidenz septischer Komplikationen, die Ausprägung der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) und des Multiorganversagens (9). Durch Verkürzung der Krankenhausliegedauer und des Antibiotikaverbrauchs ist trotz höherer Ausgaben für die supplementierte Ernährung unter Umständen eine Nettokosteneinsparung möglich (1, 9).

Da Pharmakonutrientien wichtige Aufgaben als Membranbausteine und Modulatoren biochemischer Prozesse erfüllen, sollte das Ziel eines optimierten Ernährungskonzepts sein, die pharmakologischen, energetischen und essentiellen Eigenschaften der verschiedenen Substrate in einer für den jeweiligen Patienten optimalen Weise zu kombinieren. Zur Evaluation der zahlreichen Originalarbeiten zum Thema Immunnutrition mit teilweise unterschiedlichem Outcome (3) wurden in den letzten Jahren verschiedene Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Wertigkeit der Immunnutrition durchgeführt (1, 5, 6). Um definitive Empfehlungen zu diesem Thema auszusprechen fand im Mai 2001 eine Konsensuskonferenz statt in der die vorhandene Evidenz für Immunnutrition bei entsprechenden Zielgruppen dokumentiert wurde (9). Dazu untersuchte Heyland 326 Studien mit 2419 Patienten. Hierbei zeigte sich eine leichte, aber nicht signifikante Reduktion der Mortalität durch Immunnutrition. Signifikant gesenkt war hingegen bei postoperativen Patienten das Risiko infektiöser Komplikationen (RR 0,53; CI_{95%}: 0,42-0,68). Die Krankenhausverweildauer konnte sowohl bei postoperativen als auch kritisch kranken Patienten im Mittel um 3,3 Tage signifikant reduziert werden. Auf der Basis der differenzierten Auswertung der vorliegenden Daten wurden Indikationsempfehlungen für Immunnutrition gegeben (Grade-A Empfehlungen bei Level-I Evidenz). Patienten die von Immunnutrition definitiv profitieren (EBM) sind demnach solche mit elektiven Operationen am Gastrointestinaltrakt, besonders bei vorbestehender Mangelernährung (Albumin <35 g/l), Patienten mit Polytrauma oder stumpfem oder penetrierendes Torso-Trauma (Injury severity score ≥ 18).

Abgestuft hiervon sind Patienten die wahrscheinlich von Immunnutrition profitieren: Elektive Aortenrekonstruktion (bei COPD oder absehbarer Respiratortherapie), Gesichts- und Halseingriffe (bei vorbest. Mangelernährung), Schädel-Hirn-Trauma mit GCS <8 und pathologischem CT, Verbrennungen >30% KOF, Grad 3 und Beatmungspflichtige nichtseptische Patienten mit Infektionsrisiko.

Enterale Pharmakonutrition bringt hingegen keinen Nutzen wenn ein oraler Vollkostaufbau innerhalb von 5d erwartet wird, bei Kurzzeitliegern (Monitoring) und bei hämodynamischer Instabilität. Die enterale Immunnutrition bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen und Obstruktion distal der Sonde wird nicht empfohlen.

Immunnutrition sollte günstigstenfalls 5-7 Tage präoperativ begonnen werden, ansonsten Frühzeitig postoperativ z.B. per Magen- ggf. Jejunalsonde 1.200-1.500 ml/d. Die Therapie sollte mindestens 5-10 Tage aufrecht erhalten werden, oder so lange bis keine infektiösen Komplikationen mehr erwartet werden (CRP↓, Präalbumin↑).

Zusammenfassung

Bei Patienten nach schwerem Trauma, großen abdominalen Operationen, oder systemischer Inflammation kommt es zu schweren metabolischen und immunologischen Entgleisungen (Hyperinflammation/Immunparalyse) (1, 3, 5-9). Hier erweist sich eine streng stoffwechseladaptierte Nährstoffzufuhr in Verbindung mit der Applikation von Pharmakonutrienten (1, 3, 5-9) als sinnvoll. In Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes reduziert sich die Energiezufuhr u.U. auf einen Minimalbedarf („metabolic support“) oder muss im schweren septischen Schock (Ebb-Phase) unterbleiben. Einzelne Organinsuffizienzen verbieten aber nicht die Applikation enteraler oder parenteraler Substrate, solange von einer entsprechenden Verwertung ausgegangen werden kann (Triglyceride <3-4 mmol/l; <260-350 g/dl). Hinweise auf den therapeutischen Wert außerordentlich strenger Blutzuckerregime (10) müssen in weiteren Untersuchungen erhärtet werden. Die individuelle Einstellung des Verhältnisses von Glucose- und Insulinzufuhr verdient hierbei besondere Berücksichtigung.

Literatur

1. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ (1999). Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med*; 27:2799-2805.
2. Friedmans C, Silva E, Vincent JL (1998). Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*; 26: 2078-2086.
3. Galban C, Montejó JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sanchez-Segura JM, Farre M, Bryg DJ (2000). An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med*; 28:643-648.
4. Hawker FH (2000). How to feed patients with sepsis. *Curr Opin Crit Care*; 6:247-52.
5. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U (2001). Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*; 286 (8): 944-53.
6. Heys SD, Walker LC, Smith I, Eremin O (1999). Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*; 229:467-477.
7. Nitenberg G (2000). Nutritional support in sepsis: still skeptical? *Curr Opin Crit Care*; 6: 253-66.
8. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Späth C, Wulfert D, Joosten U, Frei A, Kemen M (1997). Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med*; 25: 1489-1496.
9. Summit on immune enhancing enteral therapy, 25.-26.5.2001, San Diego, CA: *JPEN* 2001; 25(2) Suppl.: S1-S63.
10. van den Berghe C, Wouters p, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001). Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 345(19):1359-67.