

Fettembolie und Fettembolie-Syndrom

C. Forster^a, M. Jöhr^b, J.-O. Gebbers^a

Einleitung

Da die Symptomatik des Fettembolie-Syndroms (FES) unspezifisch und die Diagnose deshalb schwierig ist, besteht die Gefahr, dieses zu verkennen. Das FES tritt vor allem nach Traumen – oft erst nach Tagen – auf. Es kann aber auch ohne Trauma auftreten, so dass es vor allem hier verkannt wird. Im folgenden sollen die Charakteristika des FES, seine pathogenetischen Faktoren und mögliche diagnostische Hinweise beschrieben sowie therapeutische Massnahmen diskutiert werden.

Definitionen

Unter **Fettembolie** (FE) wird der Verschluss kleiner Gefässe, insbesondere von Kapillaren und Präkapillaren (kapilläre FE) der Lunge, von mit dem Blut transportierten Fetttropfen entsprechender Grösse verstanden. Gelangen solche Fetttropfen über die Lunge hinaus in den grossen Kreislauf und verschliessen dort kleine Gefässe, wie im Gehirn oder in den Nieren, so wird von **arterieller Fettembolie** (periphere FE) gesprochen. Oft bleiben vermutlich diese morphologischen Befunde klinisch stumm. Führen indessen FE zu klinischen Symptomen, so handelt es sich um ein **Fettembolie-Syndrom** (FES). Dieses besteht aus der Trias akute

respiratorische Symptome mit Hypoxie und Lungeninfiltraten, **zerebrale** Dysfunktion und **hämatologische** Befunde mit Thrombozytopenie und petechialen Blutungen.

Vorkommen

Nach Frakturen langer Röhrenknochen, Marknagelung, Rippenfrakturen, stumpfen Traumen von Fettgewebe oder einer Fettleber und nach Pankreasnekrose finden sich autopsisch in etwa 90% der Patienten mikroskopisch kleine FE meist in der Lunge (Abb. 1, Tab. 1). Die FE in der Lunge erreichen in manchen Fällen erst am 4. Tag nach dem auslösenden Ereignis ihr Maximum. Seltener, in einer Autopsiestudie in 6% [1], treten FE ohne Trauma auf (Tab. 1).

Nur bei wenigen Patienten mit FE treten klinisch relevante Symptome als FES auf. In einer Untersuchung mit transösophagealer Echokardiographie während Marknagelungen wurden bei 93% der Patienten Hinweise für Fettembolien, jedoch nicht für ein FES gefunden. Letzteres trat hingegen bei 12,5% einer anderen gleichartigen Studie auf [2].

Gefürchtet sind auch FE des Gehirns bei der Passage von reichlich Fett durch den kleinen Kreislauf oder durch ein offenes Foramen

Abkürzungen:

FE = Fettembolie
FES = Fettembolie-Syndrom
FS = Fettsäuren
TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
vWF = von Willebrand-Faktor

Tabelle 1. Prädispositionen des Fettembolie-Syndroms.

Gewebeschaden	Knochenmark	Krankheiten	Exogen
Weichteilschaden	Fraktur	Akute Pankreatitis	Parenterale Ernährung
Mechanische Körperfettreduktion (<i>Liposuction</i>)	Knochenmarkstransplantation	Adipositas Sichelzellanämie	Propofolinfusion Hochdosierte Chemotherapie
Verbrennung	Knochenmarkgewinnung	Höhenkrankheit	Granulozyten-Kolonie-Stimulationsfaktor (G-CSF)
Leberzellnekrose		Systemischer Lupus erythematodes	Hochdosierte Steroide
Rhabdomyolyse		Diabetes mellitus Virushepatitis Myokardinfarkt Muskeldystrophie Muzinöse Karzinome Fettleber	Lymphographie

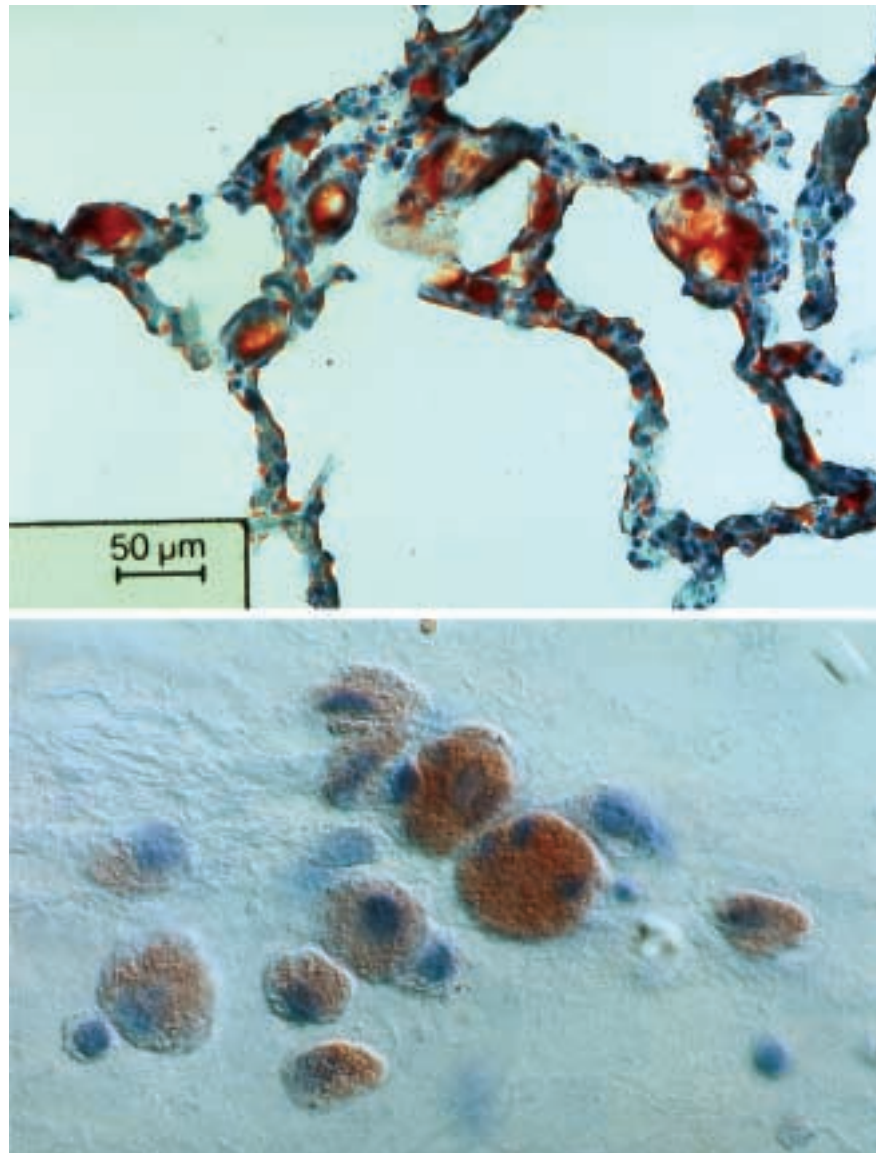
^a Pathologisches Institut, Kantonsspital Luzern

^b Institut für Anästhesie und Intensivmedizin, Kantonsspital Luzern

Korrespondenz:
Prof. Dr. Jan-Olaf Gebbers
Pathologisches Institut
Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16

Abbildung 1.

Oben: Fettembolien in Lungenkapillaren eines 55jährigen 4 Tage nach Oberschenkel-Marknagelung (Ölrot). Unten: Fettreiche Alveolarmakrophagen aus einer bronchoalveolären Lavage (BAL) bei Fettembolie-Syndrom (Ölrot).



ovale. Hierbei kann es auch zu FE in den Nieren oder anderen Organen kommen.

Die Häufigkeit des FES wird bei Traumapatienten mit 0,3–17% angegeben mit einer Mortalität von 1–20%. Die Häufigkeitsangaben des FES variieren mit den Studienkonzepten und der Diagnostik. Sie betragen in retrospektiven Studien <1%, in prospektiven Studien jedoch >11%. Die grosse Variabilität dieser Ergebnisse liegt in der erwähnten diagnostischen Schwierigkeit.

Diagnostik

Bei den unspezifischen Befunden, oft nach einer Polytraumatisierung mit Schocksymptomen, bleibt die Diagnose der FE problematisch und oft Ausschlussdiagnose. Vor allem schwierig wird die Diagnose, wenn die Hauptkriterien des FES subklinisch sind oder gar fehlen.

Ein FES kann aufgrund der assoziierten Symptome und Befunde klinisch vermutet werden (Tabelle 2). Es wird die Unterteilung in Haupt- und Nebenkriterien vorgeschlagen und ein FES angenommen, wenn drei Hauptkriterien mit zusätzlich mindestens vier Nebenkriterien und einer Fettmakroglobulinämie vorliegen [3]. Andere Autoren bewerten nur eine Auswahl der in Tabelle 2 genannten Symptome und Befunde.

Eine fulminante FE kann zu akutem Cor pulmonale und kardiogenem Schock führen. Öfters jedoch entwickelt sich das FES langsam; bei Traumapatienten typischerweise 12–36 Stunden nach dem Ereignis, manchmal gar erst nach 3–4 Tagen. Bei 98% der Patienten mit FES treten respiratorische Symptome verschiedener Schweregrade auf, die zur Hälfte beatmungspflichtig sind. Das Bewusstsein ist bei 60% der Patienten vermindert, fokale zerebrale Ausfälle sind die Ausnahme. Glücklicherweise

Tabelle 2. Fettembolie-Syndrom.

Hauptkriterien	<i>Petechien</i> <i>Respiratorische Symptome:</i> Tachypnoe, Dyspnoe, beidseitige inspiratorische Rasselgeräusche, Hämoptyse, beidseitige diffuse fleckige Infiltrationen im Thoraxröntgenbild <i>Neurologische Zeichen:</i> Verwirrtheit, Benommenheit, Koma
Nebenkriterien	Tachykardie (>120/min) Fieber >39,4 °C Retinaveränderungen (Fett oder Petechien, s. Abb. 2) Ikterus Renale Veränderung (Anurie oder Oligurie)
Labor	Thrombozytopenie (Plättchenzahl <150 × 10 ⁹ /L) Abfall des Hb (>20% des Ursprungswertes) Blutsenkungsgeschwindigkeit >71 mm/h Fettmakroglobulämie

Tabelle 3. Häufigkeit der Symptome und Befunde.

Symptom	Einheit	Häufigkeit
Hypoxie		96%
Tachykardie	>120/min	93%
Fieber	>39 °C	70%
Unerklärte Anämie	Hb-Abfall >20%	67%
Bewusstseinsänderung		59% (bis 80%)
Thrombozytopenie	<150 × 10 ⁹ /L	37%
Petechien		33% (bis 60%)

Die Werte dieser Tabelle stammen aus klinischen Studien.
Die Korrelation zu autoptischen Daten wurde nicht untersucht.

sind auch ernste zentralnervöse Beteiligungen meist regredient. Petechien können bei bis zu 60% der Patienten auftreten, meist an der oberen Körperhälfte (Konjunktiven, Mundschleimhaut, Haut von Hals und Axilla) (Tab. 3).

Technische Untersuchungsmethoden

Von den verschiedenen vorgeschlagenen Untersuchungen ist keine für FE beweisend.

Die **arterielle Blutgasanalyse** bietet Anhaltspunkte. Eine Hypoxie ist häufig und beim FES oft Frühsymptom.

Thrombozytopenie (Plättchenzahl <150 × 10⁹/L) ist bei einem Drittel und eine ungeklärte **Anämie** bei zwei Dritteln der Patienten beschrieben worden. Ursächlich kommen hierfür eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) oder eine Plättchenaktivierung aufgrund von Knochenmarkembolie in Frage. Bislang ist der Mechanismus unklar.

Biochemische Tests konnten sich aufgrund mangelnder Spezifität nicht etablieren. Serumlipase und Phospholipase A2 sind bei Lungenschäden infolge FE erhöht, jedoch auch bei

Traumapatienten ohne FES. Sie könnten auch einen erhöhten Lipidstoffwechsel nach Trauma widerspiegeln, wie auch die Plasmawerte für freie Fettsäuren (FS) nach Trauma erhöht sind und über die Bindung von Kalzium zu Hypokalzämie führen.

Blut- und Urinanalysen können Fetttröpfchen enthalten und Hinweise für ein FES sein.

Die Wertigkeit **fetthaltiger Makrophagen in der bronchiolo-alveolären Lavage (BAL)** wird kontrovers beurteilt (Abb. 1). In einer Studie wird diese Methode als spezifisch und schnell propagiert, deren Nachfolgestudie relativierte jedoch diese Aussage, da, vor allem bei beatmeten Patienten, verschiedene Lungenveränderungen mit fetthaltigen Makrophagen einhergehen können. So ist diese Methode wohl nur in der Frühphase vor einer assistierten Beatmung diagnostisch.

Das **Thoraxröntgenbild** zeigt bei gesichertem FES typische bilaterale fleckenförmige Infiltrate in den oberen Lungenfeldern. Während bei Hirnbeteiligung das CT oft keine Veränderungen zeigt, ist die **Kernspintomographie** sensitiver und lässt das Ausmass der Läsion abschätzen.

Prädispositionen

Das FES tritt am häufigsten nach schweren Verletzungen von Knochen und Fettgewebe auf. Es wird aber auch unter verschiedenen anderen Bedingungen gesehen (Tab. 1).

Ursachen und Pathogenese

Ursache und Pathogenese der FE sind nicht immer klar. Gut verständlich ist der massive Einstrom von Fetttropfen nach Zertrümmerung von Fettmark, d.h. vor allem bei **Frakturen langer Röhrenknochen**. Hier kann der Inhalt der zerstörten Fettzellen direkt in offene Venen gelangen. Ein ähnlicher Mechanismus dürfte – vor allem bei Fettleibigkeit – bei starken **Quetschungen und Prellungen von subkutanem oder anderem Fettgewebe** im Spiel sein, auch wenn hier ein Teil der Fetttropfen auf dem Lymphwege abtransportiert wird; erfahrungsgemäss sind derartige Verletzungen aber wesentlich seltener Ursache eines FES als Frakturen. FE, vor allem der Lunge, beobachtet man verständlicherweise nach **Reanimationsversuchen**, besonders dann, wenn Rippen gebrochen werden. Wird eine **Fettleber traumatisch geschädigt**, kann es auch zu FE kommen.

Weniger klar ist die Entstehung von FE bei nicht-traumatischen Prozessen. Bei der **Fettgewebsnekrose im Pankreasbereich** beruht die Freisetzung des Inhalts von Fettzellen auf einer enzymatischen Zerstörung derselben. Ähnliches gilt vermutlich für **schwere Vergiftungen**, die mit Leberzellverfettung und -untergang einhergehen, z.B. durch Tetrachlor-

kohlenstoff oder das Gift von *Amanita phalloides*.

Die Zusammensetzung von Fettemboli, die durch retrograde Auswaschung der Lunge gewonnen wurden, entspricht weitgehend dem Inhalt von Fettzellen: überwiegend Triglyzeride, kleine Mengen von Di- und Monoglyzeriden sowie spärlich freie FS, Sterole und Phospholipide.

In etwa einem Viertel der Fälle schwerer FE der Lunge gelangen Fetttropfen auch in den grossen Kreislauf (**arterielle FE**). Die Bedingungen, unter denen ein solcher Übertritt erfolgt, sind nicht immer klar. Abgesehen von der Möglichkeit, dass Fetttropfen bei vorübergehend erhöhtem Druck im rechten Vorhof durch ein offenes Foramen ovale in die linke Herzhälfte gelangen können, ist an intrapulmonale arteriovenöse Shunts und ein eigentliches Durchtreten der Fetttropfen durch das Kapillarsystem der Lunge zu denken.

In Kapillaren oder Präkapillaren steckengebliebene Fetttropfen werden mit der Zeit von den im Blut vorhandenen Lipasen oder von Phagozyten abgebaut.

Die Pathogenese des FES ist multifaktoriell mit 1. Embolisation von Fett und Fettmark, 2. Instabilität von Emulsionen, 3. Läsionen des Endothels kleiner Gefässe und 4. Aktivierung der Blutgerinnung. Unter diesen Aspekten werden zwei Modelle diskutiert.

A. Das **physikalische Modell** ist oben beschrieben.

B. Das **biochemische Modell**.

Freie-Fettsäure-Theorie

Freie Fettsäuren (FS) können experimentell in 6 Stunden zu schwerer Vaskulitis mit hämorrhagischem Lungenödem und Destruktion des Lungengewebes führen. Knochenmark enthält jedoch hauptsächlich nicht schädigende Triglyzeride. Diese können allerdings zu freien FS hydrolysiert werden, die direkt oder granulozytenvermittelt das Endothel schädigen. Hiermit liesse sich das freie Intervall zwischen Trauma und Symptomen des FES erklären.

Lipasetheorie

Die Lipase (Glycerinesterhydrolase) mobilisiert Speicherfett und hydrolysiert Triglyzeride zu Glycerin und freien FS. Sie wird im exokrinen Pankreas produziert, kommt als hormonsensitive Lipase in Fettzellen und als Lipoproteinlipase auf Endotheloberflächen der Kapillaren in Fett- und Muskelgewebe vor. Auf Endothelien der Leberkapillaren befindet sich die hepatische Triglyzeridlipase mit Triglyzerid-, Monoglyzerid- und Phospholipaseaktivität. Lipoproteinlipase und hepatische Triglyzeridlipase können von Heparin in die Zirkulation freigesetzt werden. Die Lipolyse kann von Steroiden, Katecholaminen gesteigert werden, wird hin-

gegen von Glukose, Insulin, Salizylaten, β -Sympathikolytika und Alkohol vermindert.

Ein Trauma kann den Plasmalipase-Titer erhöhen, was wiederum zum Anstieg freier FS führt. So war in einer Untersuchung die Serumlipase in 50–70% der Frakturpatienten erhöht und positiv mit dem FES assoziiert [4].

Phospholipase A2 (PLA2)-Theorie

PLA2 beeinflusst die Produktion wichtiger Entzündungsmediatoren mit Abspaltung von Arachidonsäure von der sn-2-Position der Phospholipide. Die Enzymaktivität kann als Stressantwort bei Trauma, ARDS oder Sepsis stark zunehmen. Gelangt Fett ins Blut, kommt es zum Substratüberangebot für PLA2.

C-reaktives Protein (CRP)-Theorie

CRP ist bei schweren Krankheiten, wie Sepsis oder metastasierten Karzinomen, oft stark erhöht. Es kann eine kalziumabhängige Agglutination von Chylomikronen und Very-low-density-Lipoproteinen (VLDL), die im Blut als Emulsion vorliegen, verursachen [5].

Schock und Blutgerinnung

Viele Patienten mit FES weisen eine Hypovolämie mit verlangsamtem Blutstrom und Viskositätserhöhung auf. Die Lungenkapillaren könnten infolge Viskositätserhöhung und Mikroaggregaten verlegt werden. Fetttropfen und aktivierte Thrombozyten können sich dort fangen und zu lokalen Intimaschäden mit nachfolgender Aktivierung der Blutgerinnung führen. Die aktivierten Thrombozyten setzen unter anderem Serotonin frei, das die Kapillarpermeabilität erhöht. Weiter begünstigt eine pH-Erniedrigung die Leukozytenadhäsion am Endothel. Einige Autoren sind der Ansicht, dass das Ausmass der Begleitverletzungen und der Zustand des Patienten für die Entwicklung des FES relevant seien; andere dagegen sehen keinen Zusammenhang mit anderen Verletzungsfolgen wie Hypotonie oder Schock.

Prophylaxe und Therapie

Behandlungen des FES sind infolge der noch nicht in allem klaren Pathogenese bisher unspezifisch und supportiv.

Allgemein: Als prophylaktische Massnahme erscheinen Volumengabe und eine ausreichende Analgesie zur Reduktion der Stressantwort sowie die Korrektur der Hypoxämie und der Hypovolämie wichtig.

Medikamente: Für Kortikosteroide wurde in kleinen, prospektiven Studien prophylaktisch und therapeutisch ein günstiger Effekt nachgewiesen [6]. Die Erklärungsmöglichkeiten dafür sind die Stabilisation der pulmonalen Kapillarmembranen, Unterdrückung der Entzündungs-

Abbildung 2.
Augenhintergrund bei Fettembolie-Syndrom (Purtscher Syndrom).



reaktion, Stabilisation des Komplementsystems und Verzögerung der Plättchenadhäsion. Diese Eigenschaften scheinen gegenüber dem lipolytischen Effekt zu überwiegen. **Albumin** könnte mit der Bindung freier FS einen positiven Effekt haben [7]. **Heparin** ist bekannt für eine «Klärung» des Blutplasmas von Lipiden über die Stimulation der Lipaseaktivität. Da letztere zur Vermehrung freier FS führt, denen eine Rolle in der Pathogenese des FES zukommt, könnte Heparin eine verstärkende Wirkung haben. Auch das Blutungsrisiko muss, gerade bei Traumapatienten, berücksichtigt werden. Die Studienergebnisse sind deshalb auch widersprüchlich. **Alkohol**, der die Aktivität der Serumlipase senkt, reduziert experimentell das Auftreten eines FES; indessen wurde dieser Ansatz noch nicht als Therapieoption geprüft. Die intravenöse Gabe von **Glukose** als Prophylaxe blieb ohne Erfolg.

Chirurgie: Die Versorgung von Frakturen in-nerst der ersten 24 Stunden nach Unfall ist wichtig [8]. Einen Einfluss auf FE hat auch die Ope-

rationstechnik. Der intramedulläre Druck sollte möglichst klein gehalten werden, was mit einem Vakuumverfahren, oder mit einem Fixateur externe erreicht werden kann.

Spezielle Aspekte

Ophthalmoskopie: Patienten mit FES können oft eine zerebrale Beteiligung aufweisen, wobei der Augenhintergrund mitbetroffen sein kann. Mit der Funduskopie kann die FE oder deren retinale Folgeerscheinungen (Purtscher Syndrom) diagnostiziert werden (Abb. 2).

Thrombogenese: Eine Aktivierung der Blutgerinnung wurde in Blutanalysen aus dem rechten Herzvorhof während intramedullärer Osteosynthesen bei 4,5% der Patienten gefunden. Möglicherweise wird die Blutgerinnung von FE aktiviert, sei es infolge veränderter Gerinnungsneigung oder eines Endothelschadens ausgelöst von Fettmetaboliten. Dies könnte auch die Risikokombination für tiefe Beinvenenthrombosen und FE nach Polytraumen, Wirbelsäulenverletzungen und dem Ersatz grosser Gelenke erklären. Vorsichtiges operatives Vorgehen könnte das Risiko für FE und Thrombose und damit die gefürchtete postoperative Lungenembolie vermindern [9].

FE als Ursache für thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)? Die klinische Symptomatik von TTP und FES ähneln sich mit Thrombozytopenie, (mikroangiopathisch hämolytische) Anämie, Fieber, neurologische und renale Veränderungen. Obwohl die respiratorischen Symptome als Hauptkriterien des FES bei der TTP nicht zur Definition gehören, eignen sie sich nicht zur Differentialdiagnose. Beim FES können diese Symptome subklinisch sein und bei der TTP wird bei 13% der Patienten ein ARDS beschrieben [10].

Die Pathogenese der TTP ist ungeklärt, auch hier wird ein Endothelschaden angenommen. Dieser könnte durch FE und dabei insbesondere durch freie FS entstehen.

Ein anderer Mechanismus für die Entstehung der TTP ist das Vorkommen eines hochmolekularen von Willebrand-Faktors (vWF) im Serum. Der vWF ist in Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen und in α -Granula der Megakaryozyten gespeichert. Analog zu den neutrophilen Granulozyten könnte die Degeneration der α -Granula von freien FS begünstigt werden. Es ist auch denkbar, dass bei schockbedingten Megakaryozyten-Emboli vWF freigesetzt wird und so eine TTP auslösen könnte.

Verdankung

Wir danken Herrn Dr. med. Arnold Schläpfer, Luzern, für die wertvollen Anregungen und die Durchsicht des Manuskripts und Herrn PD Dr. med. Isaak Schipper, Chefarzt Augenklinik, Kantonsspital Luzern für die Abbildung 2.

Quintessenz

- Fettembolien können nach Traumen, aber auch davon unabhängig, auftreten. Ein Fettembolie-Syndrom wird selten diagnostiziert.
- Das Fettembolie-Syndrom ist mit der Trias Petechien, respiratorische und neurologische Symptome gekennzeichnet und tritt meist 12–36 Stunden nach einem Trauma auf. Ein Fettembolie-Syndrom lässt sich aufgrund der Klinik vermuten; die Fundoskopie ist eine wertvolle Zusatzuntersuchung.
- Die Pathogenese ist nicht gänzlich geklärt. Diskutiert werden Embolisation von Fett und Fettmark, Instabilität von Emulsionen, Endothelläsionen und Aktivierung der Blutgerinnung.
- Als Prophylaxe wird eine frühe Versorgung der Frakturen mit schonender OP-Technik empfohlen. Die Therapie ist supportiv. Kortikosteroide wirken möglicherweise günstig.

Literatur

- 1 Behn C, Hopker WW, Puschel K. Fat embolism – a too infrequently determined pathoanatomic diagnosis. *Versicherungsmedizin* 1997;49: 89–93.
- 2 Koessler MJ, Fabiani R, Hamer H, Pitto RP. The clinical relevance of embolic events detected by transoesophageal echocardiography during cemented total hip arthroplasty. A randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2001;92:49–55.
- 3 Gurd AR, Wilson RI. The fat embolism syndrome. *Brit J Bone Joint Surg* 1974;56:408–16.
- 4 Muller C, Rahn BA, Pfister U. Fat embolism and fracture, a review of the literature. *Akt Traumatol* 1992;22:104–13.
- 5 Hulman G. Pathogenesis of non-traumatic fat embolism. *Lancet* 1988;18:1366–7.
- 6 Schonfeld SA, Ploysongsang Y, Dilisio R, Crissman JD, Miller E, Hammerschmid DE, Jacob HS. Fat embolism prophylaxis with corticosteroids: a prospective study in high-risk patients. *Ann Intern Med* 1983;99:438–43.
- 7 Gaertner E, Simon P, Pottecher T. Fat embolism still exists. A retrospective study of 17 cases in a surgical intensive care unit. *Can Anesthesiol* 1995;43:35–41.
- 8 Bone LB, Jonson KD, Weigelt J, Scheinberg R. Early versus delayed stabilisation of femoral fractures. A prospective randomized study. *Am J Bone Joint Surg* 1989;71:336–40.
- 9 Koessler MJ, Pitto RP. Fat and bone marrow embolism in total hip arthroplasty. *Acta Ortho Belg* 2001; 67:97–109.
- 10 Chang JC, Aly ES. Acute respiratory distress syndrome as a major clinical manifestation of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med Sci* 2001;321:124–8.

Ein ungekürztes Literaturverzeichnis kann bei den Autoren angefordert werden.