

THE ROLE OF POLYENYLPHOSPHATIDYLCHOLINE IN REDUCING FAT DEPOSITS  
IN DEOXYCHOLATE-CONTAINING INJECTION SOLUTIONS

# Die Bedeutung von Polyenylphosphatidylcholin zur Verringerung von Fettpolstern in Desoxycholat-haltigen Injektionslösungen\*

KARL-JOSEF GUNDERMANN

**SCHLÜSSELWÖRTER:** Injektionsadipozytolyse, Injektionslipolyse, Fettreduktion, Nekrose, Apoptose, Polyenylphosphatidylcholin, Desoxycholsäure, PC/DC

## ZUSAMMENFASSUNG:

Eine wachsende Zahl von Patienten fragt nach der Injektionslipolyse zur ästhetischen Behandlung anstelle chirurgischer Eingriffe. Die Desoxycholsäure (DC) mit oder ohne Phosphatidylcholin (PC) wird eingesetzt, um die Größe und Zahl lokaler Fettansammlungen und Lipome zu reduzieren. DC induziert Entzündungen und reduziert Adipozyten mittels Nekrose; ihr Nutzen ohne PC wird kontrovers diskutiert. Zuerst wird das Prinzip des Fettabbaus durch Injektionsadipozytolyse (IL) beschrieben und die Besonderheit des Polyenylphosphatidylcholins (PPC) aus der Sojabohne charakterisiert. Im Folgenden fasst der Diskurs die spezifische Bedeutung von PPC für den Transport von Fett aus dem peripheren Gewebe über die Blutbahn zur Leber, für die Aktivität Fett abbauender Enzyme und die mitochondriale Leistung beim Fettabbau zusammen. Die Wechselwirkung zwischen DC-induzierter starker Entzündung durch schnell ablaufende adipozytäre Nekrose und mitochondriale Dysfunktion wird als ein Baustein verringertem  $\beta$ -Fettsäureoxidation diskutiert, während PPC die strukturelle Zusammensetzung und Funktion der Mitochondrien verbessert. Über einen regulierenden Einfluss von PPC auf die durch DC induzierte verstärkte Entzündung und die damit verbundene Patientensymptomatik hinaus wird eine durch PPC ausgelöste Apoptose als zusätzlicher Wirkmechanismus bei der IL angenommen. Schließlich verringert PPC das Nebenwirkungsprofil von DC sowie seine potentielle Toxizität.

## EINLEITUNG

Der Einsatz einer Kombination aus Polyenylphosphatidylcholin und Desoxycholat (PPC/DC) zur Injektionstherapie von kleineren Fettpolstern begann 1995 mit Patricia Rittes, die Lipostabil<sup>®</sup>, ein über Jahrzehnte zur Verhinderung und Behandlung der Fettembolie genutztes Medikament, in untere, durch Lipideinlagerung vorgewölbte Augenlider injizierte [1]. Rittes ging davon aus, dass PPC (auch essentielle Phospholipide oder EPL genannt) als

**KEY WORDS:** Injection adipocytolysis, injection lipolysis, fat reduction, necrosis, apoptosis, polyenylphosphatidylcholine, deoxycholic acid, PC/DC

## SUMMARY:

A growing number of patients are asking about injection lipolysis for aesthetic treatment instead of surgery. Deoxycholic acid (DC) with or without phosphatidylcholine (PC) is used to reduce the size and number of local fat accumulations and lipomas. DC induces inflammation and reduces adipocytes by necrosis; its benefit without PC is controversially discussed. First, the principle of fat breakdown by injection adipocytolysis (IL) is described and the peculiarity of polyenylphosphatidylcholine (PPC) from soybeans is characterized. In the following, the discourse summarizes the specific significance of PPC for the transport of fat from peripheral tissue via the bloodstream to the liver, for the activity of fat-degrading enzymes, and for mitochondrial performance in fat degradation. The interaction between DC-induced severe inflammation due to rapid adipocytic necrosis and mitochondrial dysfunction is discussed as a building block of reduced  $\beta$ -fatty acid oxidation, while PPC improves the structural composition and function of mitochondria. In addition to a regulatory influence of PPC on DC-induced increased inflammation and the associated patient symptoms, PPC-induced apoptosis is assumed to be an additional mechanism of action in IL. Finally, PPC reduces the side effect profile of DC and its potential toxicity.

der Wirkstoff von Lipostabil<sup>®</sup> auch Fett in lokalen Fettpolstern auflösen kann. Erstmals verwarf Adam Rotunda diese Hypothese, indem er zeigte, dass das eigentliche Detergens zur Auflösung der Adipozyten die DC ist, eine sekundäre Gallensäure, die bis dahin nur als Solvenz für das wasserunlösliche PPC in der Injektionslösung enthalten war [2]. Klein et al. und Chung et al. untermauerten diesen Nachweis durch eigene Studien [3,4]. Seit diesem Zeitpunkt gilt die DC als das eigentliche Agens der Injektionslipolyse.

Viele Anwender halten dennoch an der ursprünglichen Rezeptur aus PPC/DC fest, weil der Eindruck entstanden ist, dass diese Kombination ein besseres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil hat als die recht aggressive DC alleine. PPC/DC Injektionslösungen sind in der Vergangenheit für verschiedene Leber- und

Fettstoffwechselindikationen zugelassen worden. Darüber hinaus werden PPC/DC-Lösungen von Rezepturarzneimittel herstellenden Apotheken zur ästhetischen Anwendung hergestellt, zum Beispiel in Deutschland, Österreich, der Schweiz, den USA, Ägypten, Südkorea, Russland und der Volksrepublik China.

Ziel dieses Artikels ist es, die Bedeutung von PPC im Prozess des Fettabbaus und im Kontext mit der DC genauer einschätzen zu können. Über die Wirkungen von PPC gibt es eine ständig wachsende Literatur, die seine Eigenschaften genauer beschreibt. Dieser Artikel soll diese wissenschaftliche Evidenz auch der ästhetischen Medizin zugänglich machen, um den Diskurs über die Rolle des PPC's von Spekulationen zu befreien und auf eine solidere Grundlage zu stellen.

## DIE FOLGENDEN FRAGEN WERDEN DISKUTIERT:

1. Beeinflusst PPC den entzündlichen und nekrotischen Prozess der Behandlung mit DC?
2. Stärkt es den Fettabbauprozess der DC durch zusätzliche Apoptose?
3. Stimuliert es Fett abbauende Lipasen und unterstützt den Fetttransport von den Adipozyten zur Leber?
4. Fördert es die  $\beta$ -Fettsäureoxidation der Lebermitochondrien?
5. Reduziert es die potentielle Toxizität und das Nebenwirkungsprofil der DC?

## VOM PC ZUM PPC UND ZUM DLPC – DIE BESCHREIBUNG DES MOLEKÜLS

In den Publikationen zur Injektionslipolyse wird zumeist der Begriff Phosphatidylcholin (PC) verwendet. Unter PC können jedoch sehr verschiedene Moleküle je nach ihrer Zusammensetzung und Provenienz verstanden werden. Sowohl Phosphatidylcholine tierischen als auch pflanzlichen Ursprungs haben unterschiedliche Fettsäurezusammensetzungen. PC dient u.a. zur Emulgierung vieler Lebensmittel wie Margarine und bei Backwaren und hat insgesamt ein breites Anwendungsspektrum, einschließlich in der Medizin. In Letzterer wird jedoch häufig eine spezifische Phosphatidylcholingruppe eingesetzt, insbesondere dann, wenn es sich um Lösungen zur Infusion und parenteralen Injektion handelt. Diese Phosphatidylcholine werden vornehmlich aus der Sojabohne gewonnen, sind hochgereinigt und von allen Eiweißen befreit. Ihre Bezeichnung lautet: Polyenylphosphatidylcholin (PPC). Auch beim PPC handelt es sich nicht um ein Molekül, sondern um eine Zusammensetzung aus verschiedenen, überwiegend hoch ungesättigten Phosphatidylcholinen (Tab. 1).

Das DLPC kann als das Hauptwirkmolekül des PPC's bezeichnet werden (Abb. 1). DLPC ist insofern einzigartig, als es zwei gebundene Linolsäuren enthält. Dieses besondere Molekül findet sich normalerweise nur in Spuren im menschlichen Körper. Durch seine zwei gebundenen Linolsäuren mit jeweils zwei Doppelbindungen benötigt es mehr Raum in Membranen und erhöht so deren Fluidität und Flexibilität.

TAB. 1: ZUSAMMENSETZUNG DER PPD'S [5]

PPC9	4–96 %
Dilinoleoylphosphatidylcholin	40–52 %
Palmitoyl-Linoleoylphosphatidylcholin	23–24 %
Oleoyl-Linoleoylphosphatidylcholin	12–13 %
Linolenoyl-Linoleoylphosphatidylcholin	6–7 %
Stearoyl-Linoleoylphosphatidylcholin	6 %
Palmitoyl-Oleoylphosphatidylcholin	3–4 %
Stearoyl-Arachidonoylphosphatidylcholin	1–2 %

## DER FETTABBAUPROZESS BEI DER INJEKTIONS-LIPOLYSE

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass jeder geförderte Fettabbauprozess nach denselben Mechanismen verläuft, sei er zum Beispiel durch Ernährungsumstellung, Lipolyse oder, wie in unserem Fall, durch Lipodestruktion initiiert. Am Abbauprozess freigesetzter Fette sind Lipasen beteiligt, so die Lipoproteinlipase (LPL), aber auch Lipoproteine und hier insbesondere das HDL, das die Fette zur Verstoffwechslung in die Leber abtransportieren kann. In der Leber sorgen ebenfalls Enzyme wie die hepatischen Triglyzerid- und Phospholipasen (HTGL und PL) für einen weiteren Abbau der Fette. Die freigesetzten Fettsäuren werden dann in den Mitochondrien unter Gewinnung energiereicherer Moleküle (ATP) oxidiert. Wie erfolgreich dieser Prozess abläuft, hängt unter anderem davon ab, wieviel freigesetztes Fett zusätzlich zu dem mit der Nahrung aufgenommenen in den Blutkreislauf und von dort in die Leber gelangt. Sind

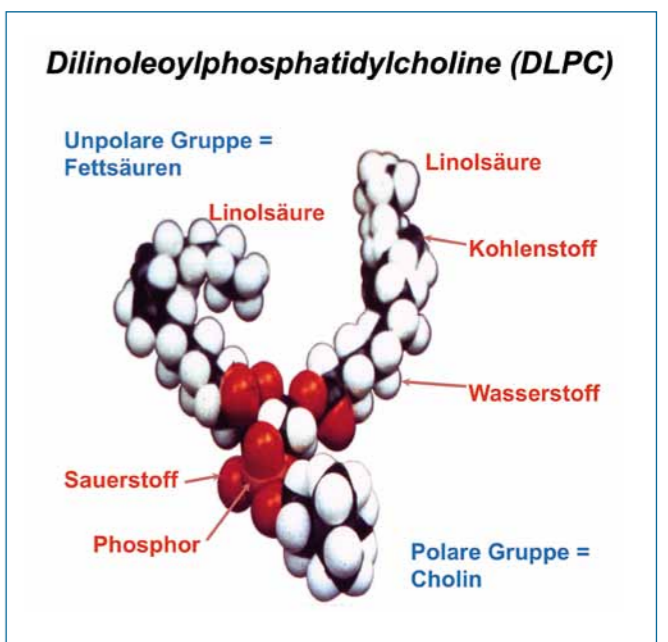


Abb. 1: Das Stuart Modell des 1,2-Dilinoleoylphosphatidylcholins.

\* Erstveröffentlichung in Medical Research Archives 2017; 5: 1–13 – überarbeitet und aktualisiert.

größere Mengen vorhanden oder freigesetzt, kann die Funktionalität der Lipasen und der Transport in die Leber zur Verstoffwechslung durch Überlastung erheblich gestört werden.

### DIE BESONDERE BEDEUTUNG DES PPC'S BEIM TRANSPORT VON FETT VOM GEWEBE ÜBER DEN BLUTKREISLAUF IN DIE LEBER

Bereits 1979 wiesen Desreumeux et al. nach, dass die Aktivität der LPL am Beispiel des Myokards und der Lunge durch das Vorhandensein von PPC stärker stimuliert wird als durch die weniger hoch ungesättigten Eilecithine und das vollständig gesättigte Dipalmitoylphosphatidylcholin [6].

Ein zweiter Schritt ist die Aufnahme der Triglyzeride, des Cholesterols und anderer Fette in HDL zu ihrem Rücktransport in die Leber. Eine besondere Rolle spielt dabei das Enzym Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT), das dafür sorgt, dass freies Cholesterin durch Aufnahme der Acylgruppe aus einem Phosphatidylcholin als Cholesterolester im Inneren eines HDL gelagert und so zur Leber abtransportiert werden kann.

Bereits Rosseneu et al. zeigten in einer Studie mit vier Schimpansen, dass PPC zu einem Anstieg von Lysolecithin und Cholesterolester in den HDL3 führte [7]. Zurückgeführt wurde dies auf die Aktivierung der LCAT. Als ergänzender Effekt der Behandlung mit PPC zeigte sich ein Abfall der Plasmatriglyzeride und des VLDL-Spiegels sowie ein Anstieg des Anteils an ungesättigten Triglyzeriden. 1981 berichteten Zierenberg et al. über eine in vitro beobachtete, um 55% erhöhte Cholesterolaufnahmekapazität der HDL nach Einbau von PPC in den Oberflächenmonolayer der Partikel [8].

Es zeigte sich auch, dass bei Gabe von PPC ein Teil des LDL-Cholesterols zu den HDL wechselte. Dieser Wechsel war in zwei Experimenten um 67% und 49% verglichen mit normalem HDL gesteigert. Was die Studie besonders bedeutsam werden lässt, war die Feststellung, dass die Fluidität der Monolayer der HDL erhöht wurde. Spann et al. fügten dem Wirkprofil des PPC's im Serum eine weitere Komponente hinzu [9, 10]. Sie wiesen in ihrer in vivo Studie mit gesunden Probanden nach, dass ein signifikanter Anstieg von Apolipoprotein A-I und A-II (Apo A-I und Apo A-II) in den HDL nach oraler Gabe von PPC auftrat. Apo A-I ist ein Strukturprotein des HDL und Cofaktor der LCAT. Dadurch verbessern sich die Voraussetzungen des Cholesterolrücktransports (RCT) mit den HDL zur Leber.

Jimenez et al. untersuchten diese Zusammenhänge genauer bei Ratten, die einer Fettdiät unterzogen worden waren [11]. Der Lipidstoffwechsel bei einer fettreichen Diät dürfte in etwa derselbe sein wie bei der Injektionslipolyse. Die Zunahme der Plasmalipidaufnahme in die HDL durch die PPC Gabe war signifikant. Cholesterin verminderte sich stark in den VLDL, und auch in den IDL und LDL. Die mit einer über normal angestiegene LCAT-Aktivität einhergehende Erhöhung des HDL-Cholesterolspiegels belegte, dass der RCT in die Leber unter der Zugabe von PPC signifikant zunimmt. Diese Ergebnisse werden durch Untersuchungen von Verghese et al. ergänzt, der beobachtete, dass eine Stimulierung der Lipolyse

das Ausmaß eines Cholesteroleffluxes nach HDL in Adipozyten erhöhte [12].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass PPC den beschriebenen Abtransport der Fette aus der Peripherie zur Leber signifikant zu fördern und damit zur Beschleunigung und Steigerung des Fettabbauprozesses beizutragen vermag.

### DIE WIRKUNG VON PPC AUF DIE HEPATISCHEN LIPASEN

E. Kuntz hat bereits 1991 die experimentellen und klinischen Erkenntnisse aus 50 Jahren EPL/PPC-Forschung bei der Leber zusammengefasst und benennt sieben Funktionen dieser Phospholipide, die alle durch vielfältige Studien begründet sind [13]. Sie sind:

1. essentielle strukturelle und funktionelle Elemente aller Zellmembranen. Jeder Leberschaden beinhaltet auch einen Membranschaden.
2. sind zur Regeneration und Neubildung von biologischen Membranen unerlässlich.
3. gewährleisten die Aktivität Membran assoziierter Proteine wie Triglyzeride abbauender Enzyme, von Rezeptoren und Transportproteinen.
4. regulieren Stoffwechselprozesse zwischen dem Intra- und Interzellularraum.
5. sind an der Prostaglandinsynthese beteiligt.
6. emulgieren Fett im Intestinaltrakt und in der Galle.
7. strukturelle und funktionelle Elemente aller Lipoproteine.

Im Hinblick auf PPC und IL steht der Einfluss des PPC's auf die Aktivität der hepatischen Lipase (HL) im Vordergrund. Dieses Protein wird von der Leber synthetisiert und freigegeben, um Triglyzeride (TG) zu hydrolysieren. Insbesondere das DLPC, die Hauptwirkkomponente im PPC, stimuliert die Ausschüttung der HL und des Apo A-I aus den Hepatozyten, wie Chatterjee et al. in vitro an primären humanen Hepatozyten und HepG2-Zellen nachweisen konnten [14]. Die hoch ungesättigten Phospholipide aus der Sojabohne, werden in der Publikation als HDL und Triglyzeride regulierende Therapeutika bezeichnet.

Gesetzt den Fall, dass sich die durch die IL aus den Adipozyten freigesetzten Lipide wie alle Lipide verhalten, sollte die Wirkung von PPC auf den Lipidabbau durch die HL an dieser Stelle hervorgehoben werden.

### DIE WIRKUNG VON PPC AUF DIE ZELLMEMBRAN UND DIE MITOCHONDRIEN

Die Membranen aller Zellen bestehen aus einer Doppelschicht von Phospholipiden und hier insbesondere den Phosphatidylcholinen, ohne die eine zelluläre Integrität nicht gegeben wäre. Nun wird mit dem Einbau von PPC in die zellulären und subzellulären Membranen der Anteil an DLPC, das natürlicherweise im menschlichen Körper nur in sehr geringen Mengen vorhanden

ist, signifikant erhöht [5, 15]. Das DLPC mit seinen zwei gebundenen Linolsäuren und seiner besonderen sterischen Konfiguration benötigt zum Einen mehr Raum innerhalb der Membranen und ist zum Anderen an den jeweils zwei Doppelbindungen der gebundenen Linolsäuren beweglicher als die Fettsäuren der meisten körpereigenen Phospholipide, was die Flexibilität und Fluidität der Membranen erhöht. Entsprechend wird PPC nicht nur zur Reparatur und Regeneration geschädigter Membranen verwendet, sondern auch zur Funktionssteigerung Membran assoziierter Proteine. Da alle körpereigenen Zellen und subzellulären Organellen von einer Doppelschicht aus Phospholipiden als Membrantherapeutikum [16]. Von besonderer Bedeutung sind sie hierbei für die Mitochondrien, die unter anderem infolge ihrer wesentlichen Funktion bei der Verwertung von freien Fettsäuren und als Energieproduzent von zwei Phospholipiddoppelschichtmembranen umgeben sind.

Darüber hinaus sind sie auch bei klinischer Symptomatik wie Müdigkeit von wesentlicher Bedeutung, wenn ihre Membran assoziierten Funktionen gestört oder verringert sind, so zum Beispiel durch Alterungsprozesse oder auch bei Krebspatienten mit ähnlicher Symptomatik. Die Ergebnisse einer kleineren Pilotstudie von Ellithorpe et al. mit 30 Patienten zeigten, dass die Gabe von PPC die Mitochondrienaktivität derartig erhöht, dass langfristig selbst eine Gewichtsreduktion möglich erscheint [17]. Ein solcher Fettabbau durch die Gabe von PPC kann jedoch nur als indirekter Nachweis einer Aktivitätserhöhung der Mitochondrien gelten.

Nicolson et al. haben 2014 das Thema in einem umfassenden Review aufgegriffen und einen Teil der komplexen Mechanismen beschrieben, die sich in den Mitochondrien abspielen [18]. Wir gehen heute davon aus, dass die Mitochondrienmembran ein dynamisches System mit dem Zusammenspiel transverser und lateraler Asymmetrien von innerhalb der Mitochondrien synthetisierten und importierten Lipiden in Form von Vorläufern ist. Mitochondrien nutzen nicht nur die oxidative Phosphorylierung über den Zitronensäurezyklus und die Elektronentransportkette, um Energie zu produzieren, sie nehmen darüber hinaus zahlreiche weitere Aufgaben wahr, so dass Galluzzi et al. ihre Funktion allgemeiner als „Türwächter für zelluläres Leben und den Zelltod“ betrachteten [19].

Zur Bedeutung der Inflammasome als Schlüssel-Signalplattform für zellulären Stress, die Bildung dieser Inflammasome durch Proteinkomplexe, ihre Schädigung durch Übergewicht mittels oxidativer Stressoren sowie ihre Bedeutung für die Aufnahme, den Abbau und die Verstoffwechslung der Fettsäuren sind gerade im letzten Jahrzehnt weitreichende Erkenntnisse gewonnen worden. Sie zeigen unter anderem, dass wir es hier mit einer Schlüsselstelle der Energieproduktion zu tun haben, die allein dann gelingen kann, wenn die oxidativen Stressoren nicht zu sehr ansteigen. Genau dies kann aber passieren, wenn wir eine große Zahl von Adipozyten durch Onkose, also einen entzündlichen Prozess zu rasch zerstören und damit auch die notwendige Funktionalität der Mitochondrien auch außerhalb der Adipozyten durch Stressoren beeinflussen. Lipide ersetzende Methoden wie beispielsweise durch PPC führen zu

Veränderungen der Komposition der Mitochondrienmembranen und verbessern die mitochondrialen Funktionen [20].

Die Bedeutung von PPC für die Aktivität des Energieaustauschs der Mitochondrien ist eindeutig nachgewiesen. Dies veranlasst zu der Hypothese, dass bei jeder IL-Therapie, bei der größere Mengen Fett durch Zerstörung oder Lipolyse der Adipozyten freigesetzt werden, die Zufuhr von PPC - oral oder intravenös - die entzündlichen Effekte reduziert und, wenn wir einen anderen Abbauprozess wie den der Apoptose in Betracht ziehen, die Ergebnisse der Therapie verbessert.

### PPC – GIBT ES EINEN APOPTOTISCHEN PROZESSABLAUF?

Duncan und Rotunda lehnten in ihrer Veröffentlichung von 2011 ab, dass PPC alleine einen zellzerstörenden Effekt haben könnte, aber sie diskutierten nicht die Möglichkeit der Onkose (oder Nekrose) und Apoptose als zwei parallele oder aufeinander folgende Wirkprinzipien [21]. Die Autoren zogen einen zusätzlichen apoptotischen Effekt nicht in Betracht, da der onkotische Ablauf den apoptotischen Prozess überlagert. Wie könnte eine apoptotische Wirkung bestimmt werden, wenn zuvor die Adipozytenmembran durch Nekrose zerstört wird? Die Untersuchungen von Duncan und Rotunda zielten ausschließlich darauf ab, eine Onkose zu messen, ein Apoptoseassay wurde nicht eingesetzt.

Li et al. waren die Ersten, die sich spezifisch mit dem Thema PPC und Apoptose während der IL beschäftigten [22]. Die Autoren verglichen die Wirkungen von PPC, DC und PPC/DC (Lipobean®) anhand verschiedener Adipozytenkulturen. Unter anderem beobachteten sie, dass DC alle Zelltypen, nicht nur die Adipozyten schädigte, während PPC ausschließlich auf die Adipozyten wirkte und die anderen Zellen wie zum Beispiel die der Muskeln nicht beeinflusste. PPC induzierte in 3T3-L1-Präadipozyten nicht nur eine Apoptose durch die Aktivierung von p38 und JNK, sondern ebenfalls durch die Teilung und damit Aktivierung von Caspase-8, -9, -3 und PARP sowie in differenzierten Zellen von Caspase-8. Die Autoren führten diese Indikatoren eines apoptotischen Ablaufs auf eine verstärkte Aktivierung von Todesrezeptoren (Death receptors) durch PPC zurück. In ihrer Publikation wiesen sie auch auf Veröffentlichungen zu PC-induzierter Apoptose bei Darmkrebszellen, vaskulären Endothelzellen und Makrophagen hin. Darüber hinaus hatten bereits Sakakima et al. für das hier diskutierte PPC aus der Sojabohne eine apoptotische Wirkung auf die Krebszellen vom Typ HepG2, Hep3B, Alexander und HuH-7 in vitro belegt [23, 24].

Kim et al. beobachteten, dass PPC speziell zu einem Abfall der Lebensfähigkeit reifer Adipozyten und weniger von 3T3-L1-Präadipozyten führte, während es unter DC zu einem unspezifischen Zelltod der Präadipozyten und Adipozyten kam [25]. Die PPC-Verabreichung verringerte bevorzugt Genexpression in reifen Adipozyten, während die DC eine starke entzündliche Reaktion auslöste. PPC schien eine stärkere Wirkung auf die Abnahme der Lipidvakuolen zu haben, verursacht durch spezifische Lysis der reifen Adipozyten. Sie belegten dies nach Behandlung mit PPC/DC und PPC alleine verglichen mit DC alleine sowohl

an einem Abfall der Fettsäuren bindenden Proteins 4 (FABP4), einem Marker reifer Adipozyten, als auch mittels Live-Bildern.

Diese Daten werden durch die sehr interessanten Erkenntnisse der erst im vergangenen November publizierten Ergebnisse von Jung et al. Ergänzt [26]. PPC steigerte die TNF-Expression und infolgedessen induzierte Lipolyse und Apoptose sowohl differenzierter 3T3-L1-Zellen als auch abdominaler subkutaner Fettzellen bei Mäusen. Die in vivo Untersuchungen zeigten eine signifikant veränderte mRNA-Expression Lipolyse assoziierter Gene, wie zum Beispiel von Perilipin, das abnahm, und von Hormon sensitiver Lipase, die zunahm. Desweiteren reduzierte PPC die mRNA-Werte der Apoptose relevanten Gene für die Verhältnisse von Bcl-2/BAX und Bcl-xl/BAX, was das Ausmaß der Apoptose widerspiegelt. Schließlich erhöhte PPC signifikant die durch TUNEL-Färbung bestimmte apoptotische Zellmasse. Dementsprechend führte PPC zu einem körperlichen wie abdominalen subkutanen Gewichtsverlust. Interessant war auch, dass PPC die Fettneubildung verhinderte, indem es einerseits eine durch fettreiche Diät induzierte mRNA-Expression Lipogenese assoziierter Gene hemmte, so wie von FAS, PPAR- und GLUT-4, andererseits die mRNA-Expression der Adipokine Adiponectin und Leptin ausgeprägt unterdrückte. Diese wissenschaftliche Erkenntnis korrespondiert auch mit den praktischen Erfahrungen der Mitglieder des NETZWERKS-Lipolyse.

#### PPC/DC VERSUS DC ALLEINE – DER EINFLUSS VON PPC AUF TOXIZITÄT UND NEBENWIRKUNGSPROFIL VON DC BEI DER IL

In ihrer Publikation von 2011 verwiesen Duncan und Rotunda auf den Puffereffekt von PPC, der die potenzielle Toxizität von DC reduziert, ohne näher auf das Thema einzugehen [21].

Andererseits ist bereits seit 1969 bekannt, dass PPC die Toxizität von DC maßgeblich reduziert [27]. In einem Leserbrief spricht Duncan 2013 als Antwort auf einen von Hasenschwandtner und Gundermann verfassten Leserbrief davon, dass PPC den unmittelbaren Verlust der Zellvitalität reduziert [28, 29].

Die Doppelblindstudie einer italienischen Gruppe aus 2008 hat zu den Wirkungen und Nebenwirkungen der Injektionslösungen mit und ohne PPC für erste Klarheit sorgen können [30]. In ihrem Halbseitenvergleich mit 40 Patienten, von denen 37 die Studie vollständig durchliefen, konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Effektivität der Fettreduktion beider Injektionslösungen beobachtet werden. Unterschiedlich waren jedoch der Verlauf und die Schwere der aufgetretenen Nebenwirkungen. Während einige Nebenwirkungen wie Schwellungen, Brennen oder Erytheme bei beiden Gruppen gleich waren, traten andere, insbesondere Schmerzen, Dauer der Nebenwirkungen sowie Hämatombildung signifikant häufiger/stärker auf als bei Kombination der DC mit PPC.

Die bereits genannte koreanische Forschergruppe von Chung et al. bestätigte mit ihren Untersuchungen an Mäusen, dass die Entzündung durch DC verursacht wird [4]. Im Vergleich

von DC alleine zu DC mit PPC stellten die Autoren fest, dass die Entzündung bei DC ohne PPC weitaus stärker war als bei der Kombination mit PPC, nachgewiesen mittels der Entzündungsmediatoren IL-1 $\beta$ , IL-6 und PGE2. Darüberhinaus war bei den Patienten das histologische Bild nach PPC/DC-Gabe deutlich von dem nach Gabe von DC alleine verschieden. Unter anderem zeigte sich unter PPC/DC eine „organisiertere“ Fettnekrose im Vergleich zu DC alleine.

Weitere Studien stützen die Hypothese, dass PPC als Puffer eine wichtige Rolle spielt [32–35]. Insbesondere Dial und Lichtenberger vom Department of Integrative Biology and Pharmacology der Universität Houston haben sich mit der schützenden Wirkung von Phosphatidylcholin(PC) auf toxische Substanzen wie Gallensalzen auf den Gastrointestinaltrakt beschäftigt und mehrere Publikationen zu diesem Thema veröffentlicht [36–39].

Ihre Nachweise der Dosis abhängigen Reduktion der Toxizität von DC durch PPC sowohl bei Hepatozyten als auch bei Darmkrebszellen bestätigen die Reduktion der Toxizität der sekundären Gallensäure DC durch die Anwesenheit von PPC: „We showed that a submicellar concentration of the bile salt SDC (= sodium deoxycholate) was toxic to the hepatocytes and that this toxicity was overcome by mixing the SDC with PC before exposure of the cells“ [39]. Auch Tan et al. beobachteten eine die Zytotoxizität hemmende Wirkung von PPC auf DC, indem sie Caco-2 Zellen prüften, und Ikeda et al. bestätigten kürzlich die protektiven Wirkungen von Eigelb-PC auf HepG2-Zellen und primäre humane Hepatozyten gegen die Zytotoxizität von Gallensalzen [40, 41]. Im Unterschied zum körpereigenen PC - so die Lichtenbergergruppe - ist PPC weitaus besser geeignet, Darmzellen, rote Blutkörperchen und synthetische Liposome vor der DC-Aggressivität zu schützen [36].

Die genannten Studien belegen, dass PPC die durch DC auftretenden Nebenwirkungen: „allgemeine Entzündung, lokale Schmerzen und Hämatombildung“ reduzieren und schneller zum medizinischen Status quo vor der Injektion zurückkehren lässt, also entzündliche Prozesse schneller abbauen kann. PPC verkürzt die Erholungsphase, und entzündliche Prozesse werden schneller beendet. Folglich ist eine höhere Konzentration an DC in PPC/DC im Vergleich zu DC alleine möglich.

Kybella™, ein in den USA von der FDA zugelassenes Medikament zur Behandlung des submentalen Fettes (unter bestimmten Bedingungen), enthält als alleinigen Wirkstoff die DC. Als Höchstdosis werden 50 Injektionen mit 2 mg DC je Injektion, also eine Maximaldosis von 100 mg angegeben. Demgegenüber liegt die Höchstdosis gemäß Standardprotokoll des NETZWERKS-Lipolyse bei 1,250 mg DC pro Anwendung oder 6,25 mg DC je Injektion. Die zu behandelnde Fläche umfasst bei Kybella™ 5x10 cm, also insgesamt 50 cm<sup>2</sup>, der Injektionsabstand beträgt 1 cm. Im Protokoll des NETZWERKS ist der Injektionsabstand 1,5 cm, und die zu behandelnde Fläche umfasst 15x30 cm, also 450 cm<sup>2</sup>. Durch den geringeren Injektionsabstand von Kybella™ unterscheidet sich die lokale Dosis nicht so signifikant vom NETZWERK-Protokoll, wie es die angeführten Zahlen zunächst vermuten lassen. Dennoch kann festgehalten werden, dass die Maximaldosis von 100 mg bei Kybella™ bei

gleicher Fläche um mehr als die Hälfte der angewendeten Menge von 208 mg gemäß NETZWERK-Protokoll abweicht [42, 43].

#### DISKUSSION

Angesichts der Zulassung von Kybella™ könnte vermutet werden, dass sich eine pragmatische, an einfachen Ursache-Wirkungszusammenhängen orientierte Lösung durchgesetzt hat. Seine Anwendung beschränkt sich jedoch auf eine relativ niedrige Dosierung, um ernstere Nebenwirkungen zu vermeiden, und gegenwärtig ist die Zulassung von reiner DC wie erwähnt auf das kleine submentale Fettgebiet bei Erwachsenen begrenzt, die unter psychischen Problemen ihres Aussehens leiden.

Hingegen weisen serielle histologische Untersuchungen daraufhin, dass DC besser toleriert wird und zu kosmetisch günstigerer Struktur der Fettnekrose und Fibrose führt, wenn PPC hinzugegeben wird [31, 44].

Zudem hat PPC, wie in der Literatur beschrieben, nicht nur relevante günstige Eigenschaften auf den Fettstoffwechsel im Allgemeinen, sondern auch einen spezifischen apoptotischen Einfluss auf reife Adipozyten, wie auch durch den stärkeren Abfall der Lipidvakuolen dieser Zellen belegt. Während die Wirkung der DC auf das Fettgewebe durch eine unspezifische Zellerstörung erfolgt, bedeutet die spezifische Wirkung des PPC's auf die Vitalität der Adipozyten (weniger auf die Präadipozyten), dass PPC ein vielversprechendes Mittel ist, um selektiv adipozytäre Gewebemasse zu reduzieren.

Eine nicht chirurgische Fettreduktion ist mit beträchtlichen Vorteilen verbunden, da sie kostengünstig ist, keiner allgemeinen Anästhesie oder eines Krankenhausaufenthaltes bedarf und nicht das Risiko operativer Narbenbildung beinhaltet. Dennoch muss die Sicherheit der Behandlung auch mit einem solchen Verfahren im Vordergrund stehen. Da die DC ein starkes, nicht spezifisches Detergens ist, dass die Zellviabilität unterbricht, ist zu berücksichtigen, dass ihre Anwendung mit Entzündungen mit vielen Nebenwirkungen einhergehen kann wie Schmerz, Ödembildung, Taubheitsgefühl und Schwellung, wengleich diese in der Regel vorübergehend und auf den Anwendungsbereich beschränkt sind. Intramuskuläre Injektionen können jedoch auch zu nekrotischen Löchern führen. Desweiteren klagten Patienten über stärkeren Schmerz also solche nach PPC/DC-Behandlung. Obwohl auch eine reine PPC-Injektion bei Tieren lokale Schwellungen auslösen konnten, waren diese milder als nach reiner DC-Gabe [25–30]. Das bessere Nebenwirkungsprofil von PPC/DC gegenüber DC alleine und die verringerte Toxizität von DC, wenn in Verbindung mit PPC appliziert, sind weitere Gründe, warum die kombinierte Gabe sinnvoll erscheint.

Will die Injektionslipolyse auch zukünftig im Repertoire Fettreduzierender Therapien neben Kryo-, Ultraschall- und Laserlipolyse eine Rolle spielen, sollte sie ihr Potential in mehreren Domänen suchen:

1. Kleinere Fettdepots wie im Gesicht können sehr gut weiterhin ein Schwerpunkt der Injektionslipolyse sein.

2. Korrekturbehandlungen nach Fettabaugungen haben und werden auch zukünftig eine Rolle spielen.
3. Indikationen, die durch andere Therapien nur bedingt behandelbar sind, wie Lipome, sind in Betracht zu ziehen.
4. Ebenso kommen Kombinationstherapien wie von PPC/DC mit dual-frequentem Ultraschall infrage [46].
5. Auch Kombinationstherapien mit Kryolipolyse sind möglich [47].
6. Die Injektionslipolyse als Singulärtherapie ist gegeben, wenn Nebenwirkungen und Dosierung die Behandlung größerer Regionen möglich machen, und dies zu Bedingungen der Zulassung von neuen Medikamenten führt, die – dies ist die Minimalforderung – wenigstens aus der Kombination der Wirkstoffe DC und PPC bestehen.
7. Ergänzende intravenöse Anwendungen von PPC zur Unterstützung der Stoffwechselprozesse in Blut und Leber einschließlich der Mitochondrien erscheinen vernünftig.

Ebenfalls sollte nach anderen Wirkstoffen gesucht werden, die entweder in Verbindung mit PPC stehen – was eine gute Möglichkeit wäre, wenn sich der apoptotische Prozess als ausbaufähig erweist –, oder durch vollständig andere Wirkstoffe. Diese sollten in jedem Fall entweder die Wirkung des Eingriffs verbessern oder Nebenwirkungen und eventuelle Komplikationen der therapeutischen Maßnahmen weiter reduzieren.

Zwar ist es durchaus legitim, wie in diesem Diskurs geschehen, nicht nur solche Studien heranzuziehen, die den Einfluss des PPC's auf den lipolytischen Prozess von Adipozyten belegen, sondern auch solche, die in anderen Zusammenhängen für die Injektionslipolyse relevante Wirkungen zeigen, dennoch sind weitere Studien durchzuführen, die die genannten Wirkmechanismen in direktem Zusammenhang mit den Injektionen ins subkutane Fettgewebe zum Prüfgegenstand haben. PPC ist ein hoch gereinigter Extrakt natürlicher PC-Moleküle aus der Sojabohne und unschädlich für alle Zellen außer den Adipozyten. PPC ist nicht nur ein vielversprechendes Agens für die gut untersuchten Anwendungsgebiete wie Dyslipidämie oder der Fettleber verschiedenen Ursprungs, sondern auch für die IL [48, 49].

#### ZUSAMMENFASSUNG

PPC, insbesondere das in PPC/DC Lösungen enthaltene DLPC haben wesentlichen positiven Einfluss auf den Prozess der Injektionslipolyse, wenn man Studien zum Wirkmechanismus und zur experimentellen und klinischen Wirkung bei der nicht chirurgischen IL, aber auch bei anderen Prozessen wie dem Lipidmetabolismus zugrunde legt. Es vermindert die lokalen Nebenwirkungen und die potentielle Toxizität der DC, verkürzt die entzündlichen Abläufe bei der IL und fördert die Aktivität fettabbauender Enzyme und den Rücktransport von Triglyceriden und Cholesterolester insbesondere via HDL zur Leber. Der Abbau der Lipide in der Leber und die Energiegewinnung in den Mitochondrien werden durch EPL gesteigert. Erste wichtige Daten sprechen für eine Apoptose als zweiten wesentlichen Wirkmechanismus des PPC's bei der IL.

**Conflict of Interest**

Keine finanziellen Interessen

**Korrespondenzadresse:**

Adj. Prof. Dr. Dr. Karl-Josef Gundermann  
GunderMannConsulting  
Kornelimünsterstraße 28  
D-50933 Köln  
gmc-gundermann@netcologne.de

**Literatur:**

- Rittes PG (2001) The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol Surg* 27(4): 391-392.
- Rotunda AM, Suzuki H, Moy RL, Kolodney MS (2004) Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Dermatol Surg* 30(7): 1001-1008.
- Klein SM, Schremel S, Nerlich M, Prantl L (2009) In vitro studies investigating the effect of subcutaneous phosphatidylcholine injections in the 3T3-L1 adipocyte model: lipolysis or lipid dissolution? *Plast Reconstr Surg* 124(2): 419-427.
- Chung SJ, Chung HL, Ho SL, et. al. (2014) The role of phosphatidylcholine and deoxycholic acid in inflammation. *Life Sci* 108(2): 88-93.
- Lieber CS, Robins SJ, Li J, DeCarli LM, et. al. (1994) Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 106(1): 152-159.
- Desreumaux C, Dedonder E, Dewailly P, Sézille G, Fruchart JC (1979) Effects of unsaturated fatty acids in phospholipids on the in vitro activation of the lipoprotein lipase and the triglyceride lipase. *Drug Res* 29(10): 1581-1583.
- Rosseneu M, Declercq B, Vandamme D, et. al. (1979) Influence of oral polyunsaturated and saturated phospholipid treatment on the lipid composition and fatty acid profile of chimpanzee lipoproteins. *Atherosclerosis* 32(2): 141-153.
- Zierenberg O, Assmann G, Schmitz G, Rosseneu M (1981) Effect of polyene phosphatidylcholine on cholesterol uptake by human high density lipoprotein. *Atherosclerosis* 39(4): 527-542.
- Spann W, Wolfram G, Zöllner N (1987) Effects of equal amounts of linoleic acid in orally administered, polyunsaturated phospholipids or in safflower oil on blood lipoproteins. *Klin Wochenschr* 65(20): 980-984.
- Spann W, Wolfram G, Zöllner N (1987) Decrease of serum lipoproteins and increase in apolipoproteins A-I and A-II following oral administration of multiple unsaturated phospholipids. Observations on the effect of nutrition on the results. *Klin Wochenschr* 65(13): 590-595.
- Jimenez MA, Scarino ML, Vignolini F, Mengheri E (1990) Evidence that polyunsaturated lecithin induces a reduction in plasma cholesterol level and favorable changes in lipoprotein composition in hypercholesterolemic rats. *J Nutr* 120(7): 659-667.
- Verghese PB, Arrese EL, Soulages JL (2007) Stimulation of lipolysis enhances the rate of cholesterol efflux to HDL in adipocytes. *Mol Cell Biochem* 302(1-2): 241-248.

- Kuntz E (1991) „Essential“ phospholipids in hepatology - 50 years of experimental and clinical experience. *Z Gastroenterol* 29(suppl 2): 7-13.
- Chatterjee C, Young EK, Pussegoda KA, et. al. (2009) Hepatic high-density lipoprotein secretion regulates the mobilization of cell-surface hepatic lipase. *Biochemistry* 48(25): 5994-6001.
- Oette K, Kühn G, Römer A, Niemann R, Gundermann K-J, Schumacher R (1995) The absorption of dilinoleoylphosphatidylcholine after oral administration. *Drug Res* 45(8): 875-879.
- Gundermann KJ (1993). The „essential“ phospholipids as a membrane therapeutic. *European Society of Biomedical Pharmacology, JotA press Szczecin, Poland.*
- Ellithorpe RA, Settineri R, Jacques B, Nicolson GL (2012) Lipid replacement therapy functional food with NT factor for reducing weight, girth, body mass, appetite, carvings for foods and fatigue while improving blood lipid profiles. *Funct Food Health Dis* 2(1): 11-24.
- Nicolson GL, Ash ME (2014) Lipid Replacement Therapy: a natural medicine approach to replacing damaged lipids in cellular membranes and organelles and restoring function. *Biochim Biophys Acta* 1838(6): 1657-1679.
- Galluzzi L, Kepp O, Trojel-Hansen C, Kroemer G (2012) Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circ Res* 111(9): 1198-1207.
- Navder KP, Lieber CS (2002) Dilinoleoylphosphatidylcholine is responsible for the beneficial effects of polyenylphosphatidylcholine on ethanol-induced mitochondrial injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 291(4): 1109-1112.
- Duncan D, Rotunda AM (2011) Injectable therapies for localized fat loss: state of the art. *Clin Plast Surg* 38(3): 489-501, vii.
- Li H, Lee JH, Kim SY, et. al. (2011) Phosphatidylcholine induces apoptosis of 3T3-L1 adipocytes. *J Biomed Sci* 18: 91.
- Sakakima Y, Hayakawa A, Nagasaka T, Nakao A (2007) Prevention of hepatocarcinogenesis with phosphatidylcholine and menaquinone-4: in vitro and in vivo experiments. *J Hepatol* 47(1): 83-92.
- Sakakima Y, Hayakawa A, Nakao A (2009) Phosphatidylcholine induces growth inhibition of hepatic cancer by apoptosis via death ligands. *Hepato-Gastroenterol* 56(90): 481-484.
- Kim J-Y, Kwon M-S, Son J, Kang S-W (2017) Selective effect of phosphatidylcholine on the lysis of adipocytes. *PLoS ONE* 12(5): e0176722.
- Jung TW, Kim ST, Lee JH, et. al. (2017) Phosphatidylcholine causes lipolysis and apoptosis through the tumor necrosis factor alpha-dependent pathway. *Pharmacology* 101(3-4): 111-119.
- Nagasaka Y, Inai S, Osumi Y, Takaori S, Shimamoto K (1969) Acute and subacute toxicities of the essential phospholipids injection. *Pharmacometrics* 3(1): 45-56.
- Hasengschwandtner F, Gundermann K-J (2013) Injection lipolysis with phosphatidylcholine and deoxycholate. *Aesthet Surg J* 33(7): 1071-1072.
- Duncan DI (2013) Letter to the Editor – Response to “injection lipolysis with phosphatidylcholine and deoxycholate”. *Aesthet Surg J* 33(7): 1073-1075.
- Salti G, Ghersetich I, Tantussi F, Bovani B, Lotti T (2008) Phosphatidylcholine and sodium deoxycholate in the treatment of localized fat: a double-blind, randomized study. *Dermatol Surg* 34(1): 60-66.
- Duncan D, Rubin JP, Golitz L, et. al. (2009) Refinement of technique in injection lipolysis based on scientific studies and clinical evaluation. *Clin Plast Surg* 36(2): 195-209.
- Palumbo P, Melchiorre E, La Torre C, et. al. (2010) Effects of phosphatidylcholine and sodium deoxycholate on human primary adipocytes and fresh human adipose tissue. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23(2): 481-489.

- El-Hariri LM, Marriott C, Martin GP (1992) The mitigating effects of phosphatidylcholines on bile salt- and lysophosphatidylcholine - induced membrane damage. *J Pharm Pharmacol* 44(8): 651-654.
- Okazaki M, Hara I, Kobayashi T, Hayashi M (1980) Effect of phosphatidyl choline on the hemolytic activities of bile salts. *J Jap Oil Chem Soc* 29(10): 743-747.
- Martin GP, Marriott C (1981) Membrane damage by bile salts: the protective function of phospholipids. *J Pharm Pharmacol* 33(12): 754-759.
- Dial EJ, Dawson PA, Lichtenberger LM (2015) In vitro evidence that phosphatidylcholine protects against indomethacin/bile acid-induced injury to cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 308(3): G217-G222.
- Dial EJ, Darling RL, Lichtenberger LM (2008) Importance of biliary excretion of indomethacin in gastrointestinal and hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol* 23(8 Pt2): e384-e389.
- Dial EJ, Rooijakkers SHM, Darling RL, Romero JJ, Lichtenberger LM (2008) Role of phosphatidylcholine saturation in preventing bile salt toxicity to gastrointestinal epithelia and membranes. *J Gastroenterol Hepatol* 23(3): 430-436.
- Dial EJ, Doyen JR, Lichtenberger LM (2006) Phosphatidylcholine-associated nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibit DNA synthesis and the growth of colon cancer cells in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 57(3): 295-300.
- Tan Y, Qi J, Lu Y, Hu F, Yin Z, Wu W (2013) Lecithin in mixed micelles attenuates the cytotoxicity of bile salts in Caco-2 cells. *Toxicol in Vitro* 27(2): 714-720.

- Ikeda Y, Morita S-y, Terada T (2017) Cholesterol attenuates cytoprotective effects of phosphatidylcholine against bile salts. *Sci Rep* 7(1): 306.
- Weidmann M, Lettko M, Prantl L. Injektionslipolyse. *J Ästhet Chir DOI* 10.1007/s12631-016-0047-2.
- <http://reference.medscape.com/drug/kybella-deoxycholic-acid-999993>
- Kamalpour S, Leblanc Jr K (2016) Injection adipolysis: mechanisms, agents, and future directions. *JCAD* 9(12): 44-50.
- Humphrey S, Sykes J, Kantor J, Bertucci V, et. al. (2016) 3rd. ATX-101 for reduction of submental fat: a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 75(4): 788-797.e7.
- Tausch I, Kruglikov I (2015) The benefit of dual-frequency ultrasound in patients treated by injection lipolysis. *J Clin Aesthet Dermatol* 8(8): 42-46.
- Sandhofer M, Schauer P, Faulhaber J (2017) Untersuchungsergebnisse des nicht-operativen Bodycontouring mittels Kombination aus Kryolipolyse, IL und Stoßwelle an 22 Patienten. *Spitzenforschung Ästhet Dermatol. Dermatochir, Annual Magazine* pp.122-125.
- Gundermann K-J, Kuenker A, Kuntz E, Dro dzik M (2011) Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep* 63(3): 643-659.
- Gundermann K-J, Gundermann S, Drozdzik M, Prasad M (2016) Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol* 9(5): 105-117.