



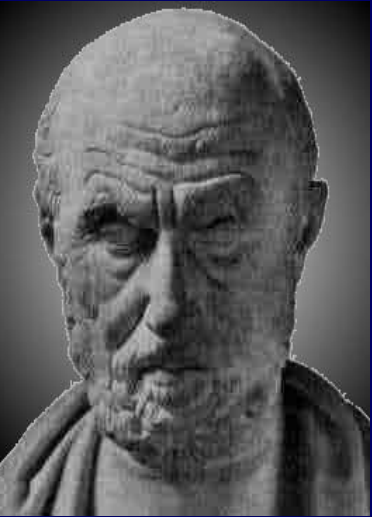
# Ernährung und Inflammation

**Prof. Dr. Dr. med. Peter Fürst, Bonn**

**DGEM, München 2004**

# Modulation der Stress-Antwort – Wie?

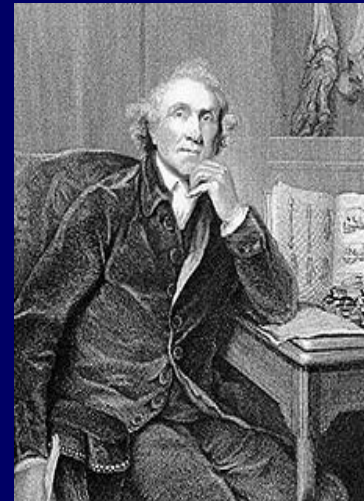
## Frühe Bemerkungen



*Hippocrates*

*„.....Fieber und Entzündungen können als Heilungsprozesse betrachtet werden, wenn sie auf ein gewisses Limit beschränkt sind, aber können sich zu schädlichen Vorgängen entwickeln, wenn diese Grenzen überschritten werden....“*

*„....Viele Verletzungsarten produzieren eine ähnliche Art der Entzündung....“*



*J. Hunter*

**Diese können den Heilungsprozess beschleunigen oder verlangsamen**

# Entzündungsprozesse – Definitionen

- Entzündungen sind charakteristische Reaktionen des Organismus auf Infektionen und Traumata
- Entzündungsprozesse sind verantwortlich für die Eliminierung von Pathogenen durch die Ausbildung eines “feindlichen” Umfeldes (Produktion von oxidierenden Metaboliten; Aktivierung von T- und B-Lymphocyten
- Substrate zur Unterstützung der T- und B-Zell-Aktivität und zur Verstärkung der antioxidativen Abwehr werden aus endogenen Quellen bereit gestellt  
⇒ Ziel: Schutz des noch “gesunden” Gewebe

Grimble R, 2001, 2003

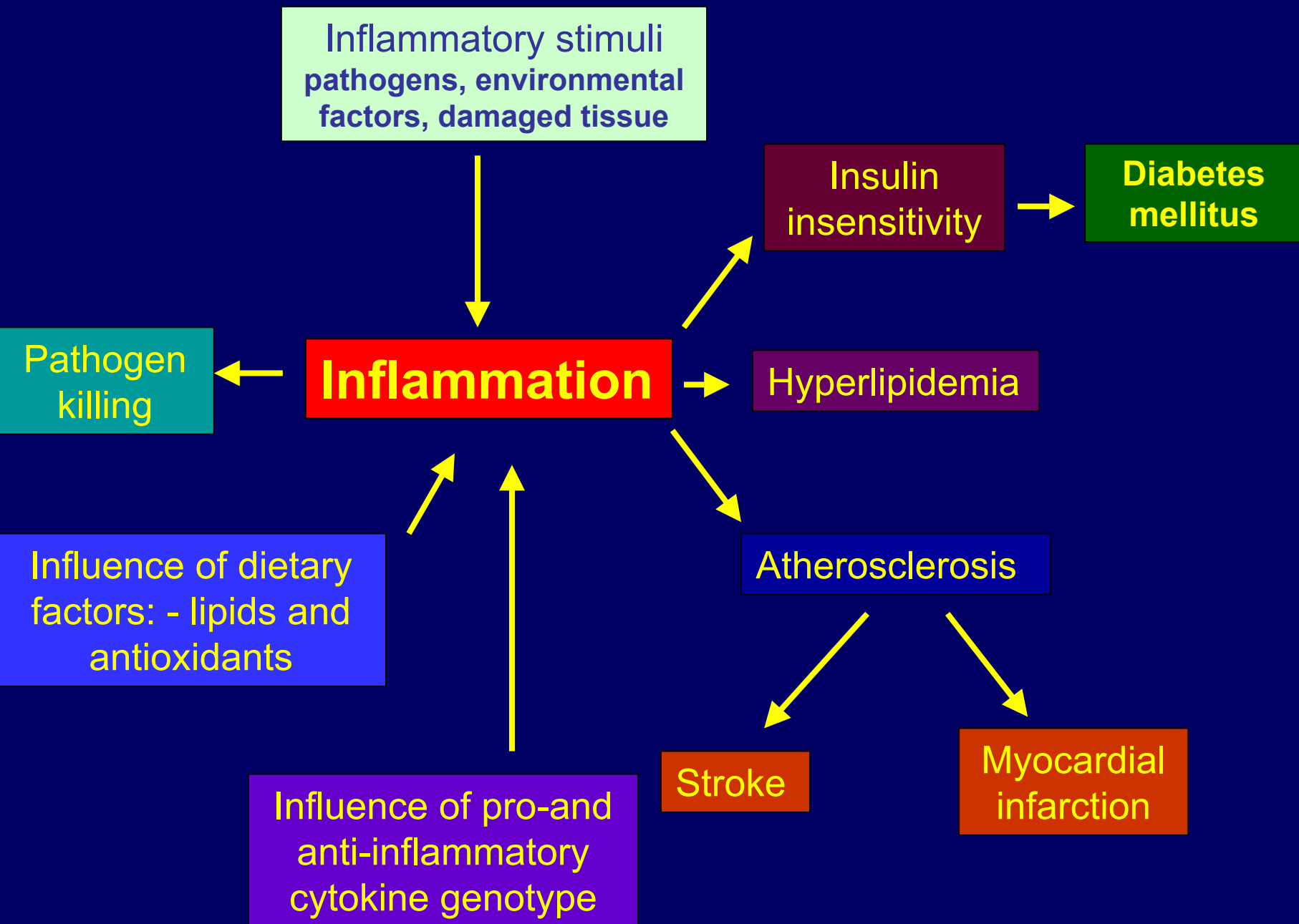


# Entzündungsprozesse

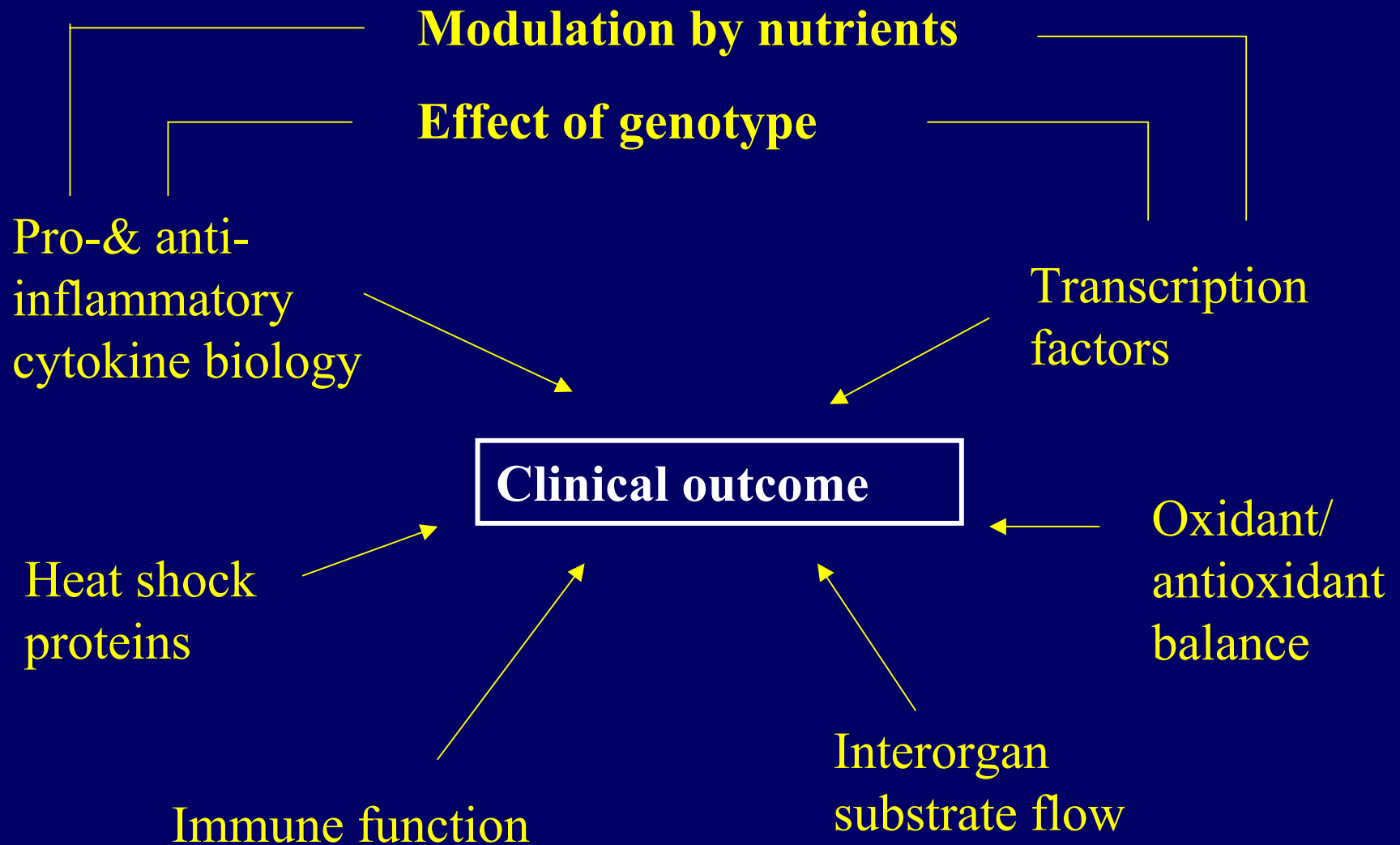


- **Übergewicht induziert chronische Entzündungsprozesse**
  - **Altern kann mit der Entwicklung von chronischen Entzündungen einher gehen**
- Prädisponierende Faktoren:**
- **erhöhter oxidativer Stress**
  - **bei Frauen: Klimakterium**
  - **bei Männern: verminderte stress-induzierte Gluco-corticoid-Sensitivität der Produktion von pro-inflammatorischen Cytokinen**
  - **Erhöhte Inzidenz von asymptomatischer Bakteriurie**





# Schlüsselmoleküle und Vorgänge, die das Patienten-Outcome nach Verletzung oder Entzündung beeinflussen



Viele dieser Faktoren sind durch den Genotyp beeinflusst und können potentiell durch Nährstoffe modifiziert werden.

Adapted from Crimble, 2006

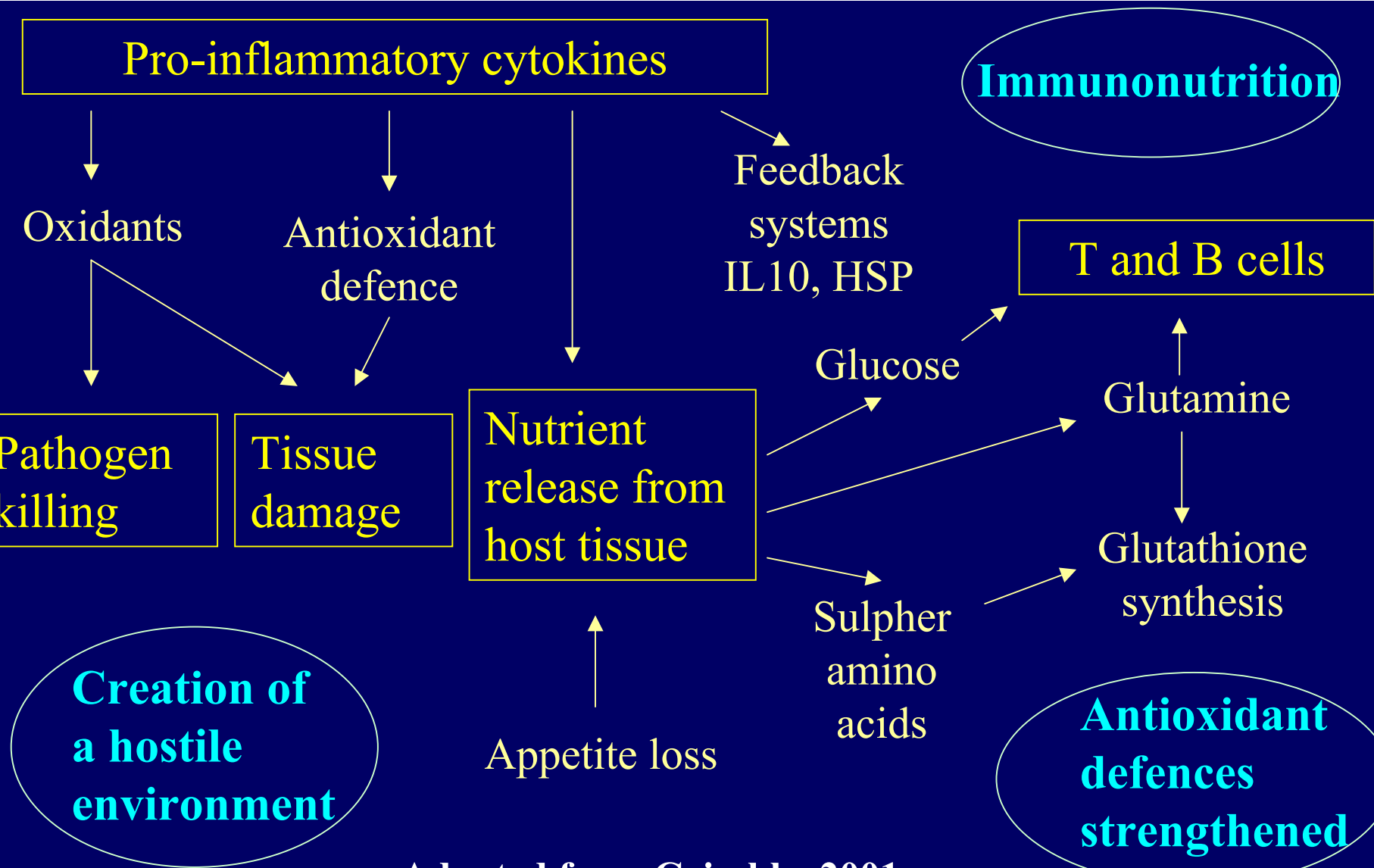
# Die metabolische Antwort auf Trauma, Inflammation (Infektion) und Verbrennung



Pro-inflammatorische Cytokine führen eine koordinierte Antwort herbei, indem sie eine feindliche Umgebung für Pathogene schaffen. Endogene Substrate werden zur Unterstützung des Immunsystems und antioxidativer Abwehr sowie zum Schutz des gesunden Gewebes vor der metabolischen Antwort freigesetzt.



# Die metabolische Antwort auf Trauma, Infektion und Verbrennung





**Beeinflusst das Ausmaß des  
Entzündungsprozesses die endogene  
Cytokin-Produktion?**

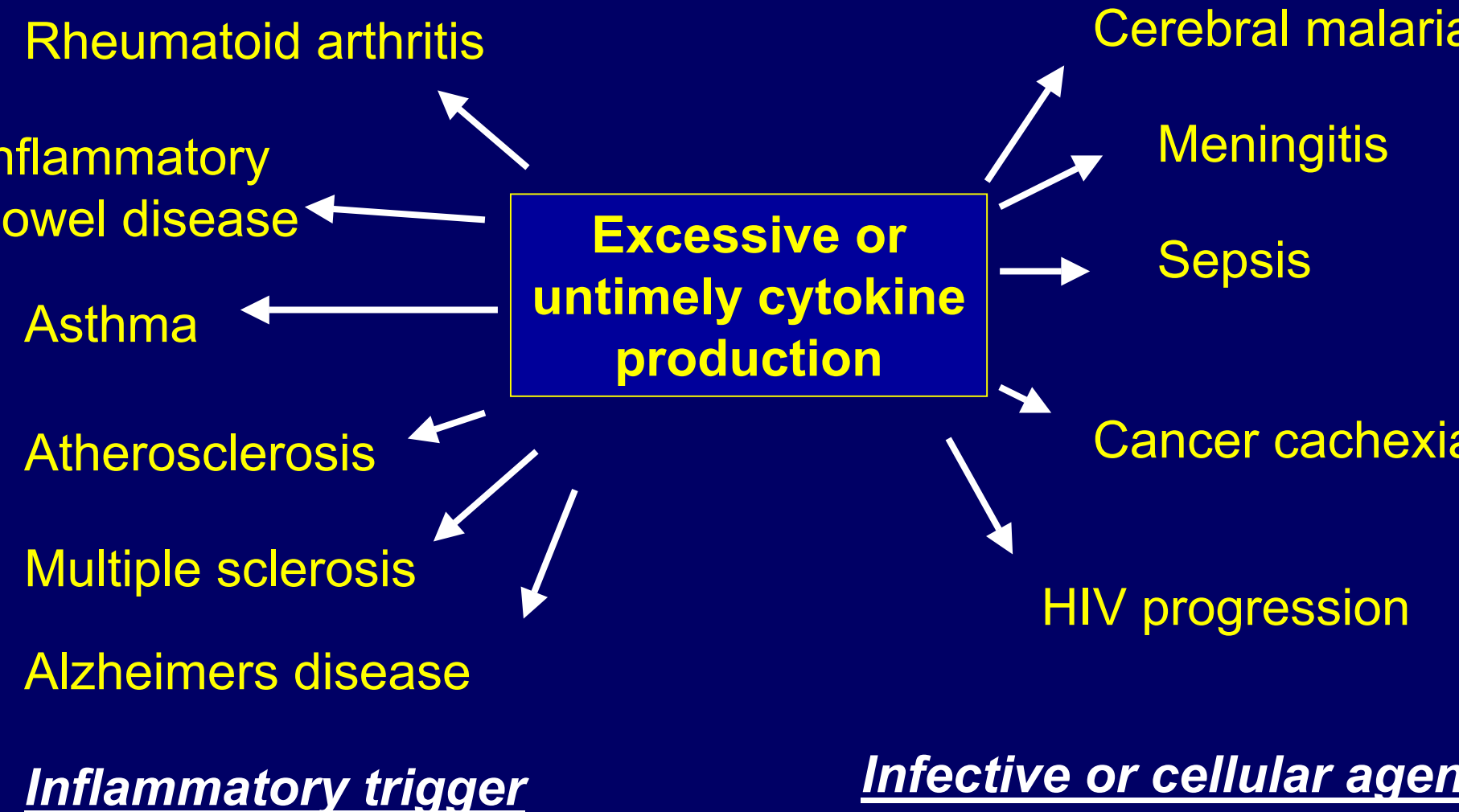
# Cytokin-Biologie

Während des Entzündungsprozesses (bei Infektionen, nach Trauma) gebildete pro-inflammatorische Cytokine und Oxidantien (Trauma, Infektion) können sowohl günstig als auch nachteilig sein, abhängig von

- Menge
- Klinische Situation

Bei Entzündungen (z.B. Sepsis) wurde eine unphysiologische oder exzessive Produktion beobachtet.

# Diseases and conditions in which pro-inflammatory cytokines produce pathological effects



# **Die wichtigsten Modulatoren – pro-inflammatorische Cytokine (IL-1, IL-6, TNF)**

- **Erhöhung der Blutlipide**
- **Abbau von Muskelprotein**
- **Erhöhte Gluconeogenese-Rate**
- **Produktion kataboler Hormone**
- **Verminderte Insulinsensitivität**

**Vergleichbare Effekte treten im Verlauf von entzündlichen Erkrankungen wie RA und Morbus Crohn und bei Krankheiten mit nicht direkt offensichtlichem entzündlichem Hintergrund wie Atherosklerose und Diabetes mellitus auf.**

# Modulation der Cytokin-Biologie

---

**Die Up-Regulation der Cytokin-Produktion durch NF $\kappa$ B and NFIL-6 Aktivierung via Oxidantien erhöht die Wahrscheinlichkeit einer durch Cytokine ausgelösten Mortalität und Morbidität.**

**Die Cytokin-Produktion und die oxidative Aktivität wird durch ein komplexes, engmaschiges System kontrolliert.**

# Kontrolle der Cytokin-Produktion und der oxidativen Aktivität

durch

- **Hormone von Hypophyse/Hypothalamus, Akutphase-Proteine und endogene Inhibitoren von IL-1 und TNF.**
- **endogen synthetisierte (GSH) und nutritive (Tocopherole, Ascorbat und phytochemicals) Antioxidantien**

## 20. Jahrhundert

*Frühe Meinung:* Exzessive Produktion von pro-inflammatorischen Cytokinen ist mit erhöhter Morbidität und/oder Mortalität verbunden

## 21. Jahrhundert

Das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Cytokines ist für das outcome wichtiger



# Gleichgewicht pro- und anti-inflammatorischer Cytokine

**Mortalität bei Sepsis:**

**↑ IL-6 and ↓ IL-10 als bei überlebenden Patienten**

Arnalich et al. 2000, Infect Immun 68, 1942

Taniguchi et al. 1999, Crit Care Med 27, 1262

**Unabhängig vom klinischen Klassifizierungsgrad einer intercurrent Infektion ist bei Verstorbenen der Quotient IL-10/TNF $\alpha$  im Plasma höher als bei den Überlebenden.**

van Dissel et al. 1998 Lancet, 351, 950



# Gleichgewicht anaboler und kataboler Mediatoren

*Neue Erkenntnisse zur Pathogenese von chronisch entzündlichen Erkrankungen*

## Osteoarthritis:

**Anabole Mediatoren** (IGF-1, TGF $\alpha$ , BMGP, CDMGP, IL-4) stimulieren Synthese und inhibieren Abbau der Knochenmatrix

**Katabole Mediatoren** (TNF, IL-1, IL-17, IL-18) bewirken das Gegenteil

**Andere Mediatoren** (IL-6, IL-10, IL-13) spielen eine **regulatorische** Rolle

Van der Kraan, van den Berg 2000  
Curr Opin Nutr Metab Care 3, 205

**BMGP: Bone Morpho-Genetic Proteins**

**CDMGP: Cartilage Derived Morpho-Genetic Proteins**

# **Modulation der Cytokin-Biologie durch Nährstoffe**

**Einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFA) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren der n-3-Reihe (n-3 PUFAs) unterdrücken Produktion und Wirkung von IL-1 und TNF, während MUFS der n-6 Reihe bezüglich der Eicosanoid-Synthese die gegenteiligen Effekte aufweisen.**

**Hwang 1989; Grimble 1994**

# Ersatz von n-6 PUFAs durch n-3 PUFAs oder MUFAs ?

*- offene Fragen -*

---

- Hemmung der Thrombozytenaggregation ?
- Adäquates Mischungsverhältnis -  
Abhängigkeit von der klinischen Situation ?
- Entkoppelung der „feed back Hemmung“  
durch  $\text{PGE}_2$  ?

# Modulation der Cytokin-Biologie durch Nährstoffe

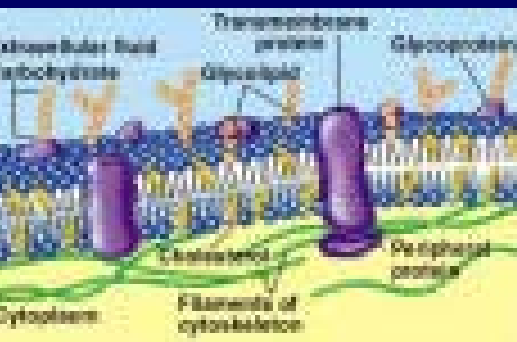
Produktion zelluläre Effekte von Cytokinen werden durch Hydrolyseprodukte der Membran-Phospholipide (PL) vermittelt und moduliert.



Veränderung der FS-Zusammensetzung der Zellmembran-PL



Membran-Fluidität



Clamp et al, 1994

# **Modulation der Cytokin-Biologie durch Nährstoffe**

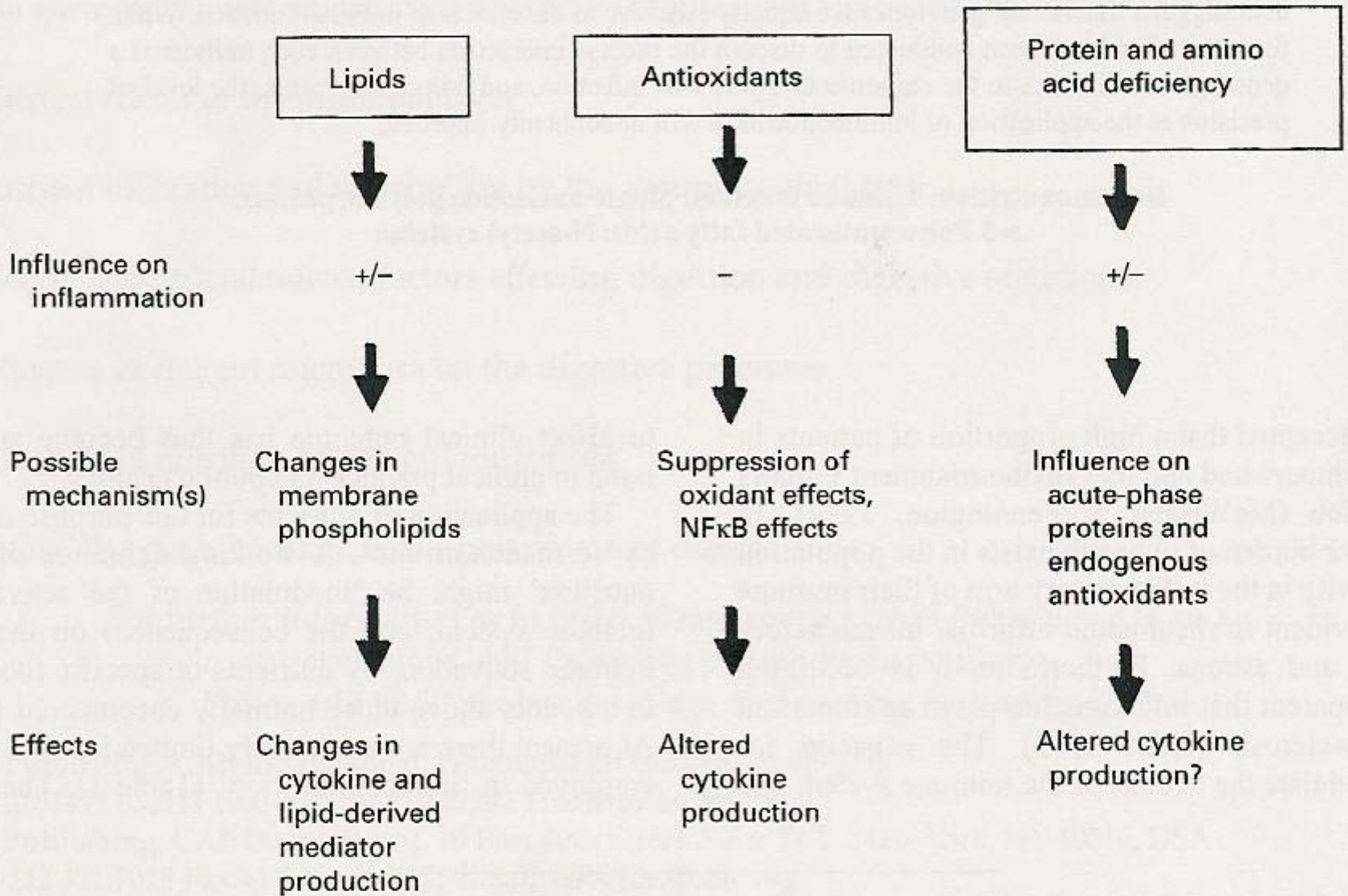
**Geringe Zufuhr an Antioxidantien führt zu verstärkter Cytokin-Produktion und –Wirkung.**

**Nährstoffe können direkt oder indirekt zur antioxidativen Abwehr beitragen und dadurch die Kapazität von NFκB and NFIL-6 aktivierenden Oxidantien während einer Entzündung begrenzen.**

**Grimble R, 199**

**Die bei Entzündungen häufig zu beobachtende Anorexie könnte es ermöglichen, Substrat aus endogenen Quellen zur Unterstützung und Kontrolle des Entzündungsgeschehens freizusetzen.**

**Murray and Murray, Cachexia  
a “last ditch” mechanism of host defence?, 198**



Overview of the modulatory effects of nutrients on the response of animal models to inflammatory stimuli and the mechanisms underlying modulatory effects. +, Stimulatory; -, inhibitory; NFκB, nuclear factor κB.

# Cat breaks paw!

---



**Drei Vorgänge sind offensichtlich:**

- **Die Katze versteckt sich und bewegt sich nicht**
- **Anorexie**
- **Muskelabbau und Schwielenbildung**

# Anderungen im Protein turnover und deren Konsequenzen

- **Stress-Antwort:**
  - Turnover des Muskelproteins → Proteinabbau
  - Turnover des Visceralproteins → Proteinaufbau
  - Turnover des Wundproteins → Proteinaufbau
  - Lymphocytenstoffwechsel → Proteinaufbau
  - Proteinabbau im Muskel liefert Substrat für Proteine der Immunabwehr
  - Dieser Prozess ist ineffizient!



# **(Anti-)Hormontherapie I**

---

- **bei generalisierter Sepsis nicht erfolgreich**
- **erfolgreich bei Organbezogenen Erkrankungen (Crohn's Disease, RA)**
- **anti-inflammatorische (anti-katabole) Wirkungen auf das Muskelgewebe sollten nicht die pro-inflammatorischen Effekte auf Leber und Wundgewebe inhibieren!**  
**Beispiel Growth Hormone**

# Cytokin-Gleichgewicht – Morbus Crohn

Trotz des Kontaktes mit Zahlreichen luminalen Antigen ist die Darmmucosa normalerweise nicht entzündet → verschiedene Mechanismen inhibieren die T-Zell-Antwort.

- **Gestörtes Gleichgewicht zwischen CD4<sup>+</sup> Th1 und Th2 Lymphocyten**
  - Th1: IL-2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  pro-inflammatory
  - Th2: IL-4, IL-10 anti-inflammatory
- Entzündung ausgelöst durch überhöhte Th1 response

**Die lokal begrenzte anti-TNF Therapie wird als Durchbruch betrautet, obwohl die Effekte nur kurz anhalten und das Antiserum teuer ist.**

IL-10, rhuIL-11, antisense oligonucl, binding mRNA encoding ICAM-1

Hommes van Deventer Amsterdam

# **(Anti-)Hormontherapie II**

**Insulin bei kritisch Kranken**

**Arginin zur Stimulation von Hormonen? → GH?**

**GH**

- bei Kurzdarmsyndrom zur Regeneration**
- nicht bei kritisch Kranken (unterstützt Muskelstoffwechsel, kann aber Immunantwort unterdrücken)**

TABLE 2. IN-HOSPITAL DEATHS AND CAUSES OF DEATH DURING INTENSIVE CARE.\*

DEATHS AND CAUSES	FINNISH STUDY			MULTINATIONAL STUDY		
	GROWTH HORMONE (N=119)	PLACEBO (N=123)	P VALUE	GROWTH HORMONE (N=139)	PLACEBO (N=141)	P VALUE
Deaths						
Total — no. of patients (%)	47 (39)	25 (20)	<0.001	61 (44)	26 (18)	<0.001
Relative risk of death (95% CI)	1.9 (1.3–2.9)			2.4 (1.6–3.5)		
Diagnostic group — no. of patients/total no. (%)						
Cardiac surgery	10/24 (42)	6/25 (24)		21/40 (52)	8/47 (17)	
Abdominal surgery	17/33 (52)	11/36 (31)		12/25 (48)	10/25 (40)	
Trauma	2/7 (29)	1/8 (12)		4/20 (20)	1/25 (4)	
Acute respiratory failure	18/55 (33)	7/54 (13)		24/54 (44)	7/44 (16)	
APACHE II score during first 24 hr — no. of patients/total no. (%)						
≤20	30/79 (38)	12/83 (14)		42/100 (42)	13/92 (14)	
>20	17/40 (42)	13/40 (32)		19/39 (49)	13/49 (27)	
APACHE II score at enrollment — no. of patients/total no. (%)						
≤20	34/97 (35)	22/110 (20)		43/115 (37)	16/115 (14)	
>20	13/22 (59)	3/13 (23)		18/24 (75)	10/26 (38)	
Age — no. of patients/total no. (%)						
<55 yr	9/36 (25)	7/47 (15)		8/34 (24)	0/35	
55–70 yr	17/45 (38)	7/44 (16)		28/61 (46)	14/61 (23)	
>70 yr	21/38 (55)	11/32 (34)		25/44 (57)	12/45 (27)	
Causes of death during intensive care — no. of patients			0.66			0.71
Multiple-organ failure	12	6		22	11	
Septic shock or uncontrolled infection	15	4		16	4	
Cardiovascular cause	3	2		9	2	
Refractory respiratory failure	2	1		4	1	
Other	4	4		3	2	

\*P values are for comparisons between the treatment groups in each study. CI denotes confidence interval, and APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

# **Glykämische Kontrolle – Kohlenhydrate oder Insulin?**

## **Frage**

**Ist die Anwendung von “carbohydrate underfeeding” und frühe enterale Ernährung ähnlich effektiv in der Reduktion von Morbidität und Mortalität??**

## **Mechanismus?**

**Die Effekte der glykämischen Kontrolle können nicht von denen bei Einsatz von größeren Mengen Insulin unterschieden werden!**

## **Eine “verspätete” Erklärung?**

**Fehlende Wirkung der growth hormone-Therapie bei kritisch kranken Patienten (European study, Takala et al, 1999): GH verstärkt Hyperglykämie und Insulinresistenz erheblich!**

# Influence of Genotype



# Interaktionen Genom - Entzündung

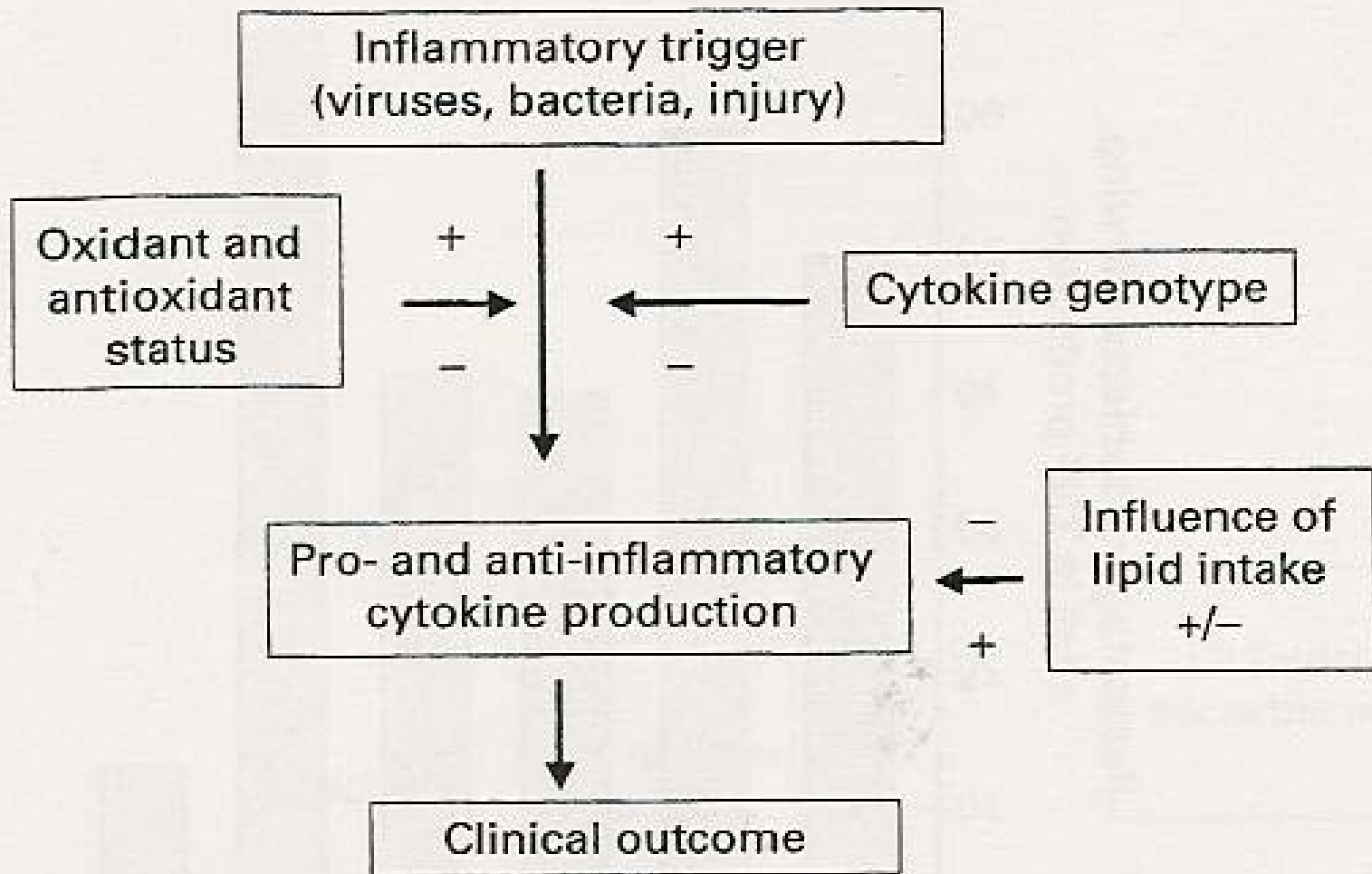
**Die individuelle Cytokin-Produktionsrate wird durch einzelne Nucleotid-Polymorphismen (SNPs) in sog. “cytokine genes” beeinflusst**

**Das Auftreten einer Kombination von SNPs könnten den relativen Stresslevel nach Entzündungsstimulation und Krankheiten beeinflussen**



- **Der Genotypus beeinflusst die Effektivität der Ernährungstherapie (n-3 FS, Glutamin, Antioxidantien)**
- **Der Genotypus beeinflusst Lebensdauer, Morbidität und Mortalität bei Krankheiten mit entzündlichem Hintergrund**

*Grimble R, 2001; Poloni-Giacobino et al 2003*



Summary of nutritional and genetic influences on cytokine production and clinical outcome. +, A stimulatory effect; -, an inhibitory influence.



Inflammatory stimulus

+

Inflammatory cytokine production

+

Inflammatory intensity

Polymorphisms in cytokine and related genes NRAMP, TNF, IL1, MIF, TGF-beta, IL10, HSP

Polymorphisms in signal transduction proteins. Toll receptors, NFkB, AP1, IRA kinase, etc.

Nutrient modulation

# Schlussfolgerungen

---

- **Bei akuten Erkrankungen baut die Muskulatur Protein ab, während Leber, Immunsystem und verletztes Gewebe Protein aufbaut**
- **Netto weist der Organismus einen Proteinverlust auf**
- **Muskelprotein-Turnover reflektiert weniger als 40 % des gesamten Körperproteinumsatzes bei akuten Krankheiten**

# Schlussfolgerungen

- Ernährung unterstützt den Heilungsprozess bei längerer Erkrankung
- Ernährung beeinflusst die Muskelatrophie im Akutzustand nicht substantiell
- Modulierende Substrate haben keine nachzuweisende Wirkung bei akuten allgemeinen Erkrankungen, sind jedoch effektiv bei chronisch entzündlichen Erkrankungen
- Selektive Stimulation und Inhibition von pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren sollte berücksichtigt werden

# Schlussfolgerungen

- **Initiale als auch begleitende Nährstoffzufuhr ist ein wichtiger Faktor hinsichtlich des outcome bei Entzündungsprozessen.**
- **Herausforderung für den Arzt und den Wissenschaftler ist es, wie die aus experimentellen Ansätzen bekannten Nährstoff-Cytokin Interaktionen genutzt werden können, eine gesundheitsfördernde Ernährungstherapie mit klinischem Benefit zu formulieren.**

*Maseioli et al, 1988; Bast et al, 1991; Grimble R, 1998*

**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit**

