

Ernährung 2004

6.- 8.Mai 2004, München, Klinikum Großhadern

Beeinflusst die Ernährungstherapie das
Immunsystem der intestinalen Mukosa?

Dr. med. Martin Holtmann

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

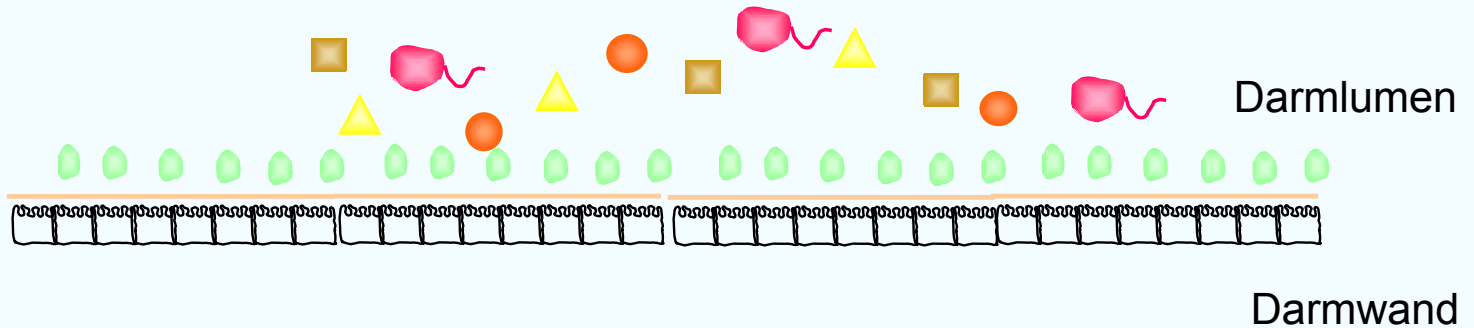
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

07.05.04



Holtmann 2004

Intestinale Barriere



unspezifische Faktoren

- Darmepithel
- Schleim
- Glykokalix
- Mikroflora
- Peristaltik
- Proteolytische GI-Sekrete

intestinales Immunsystem

Das intestinale Immunsystem

GALT (= gut-associated lymphoid tissue)

Lymphgewebe

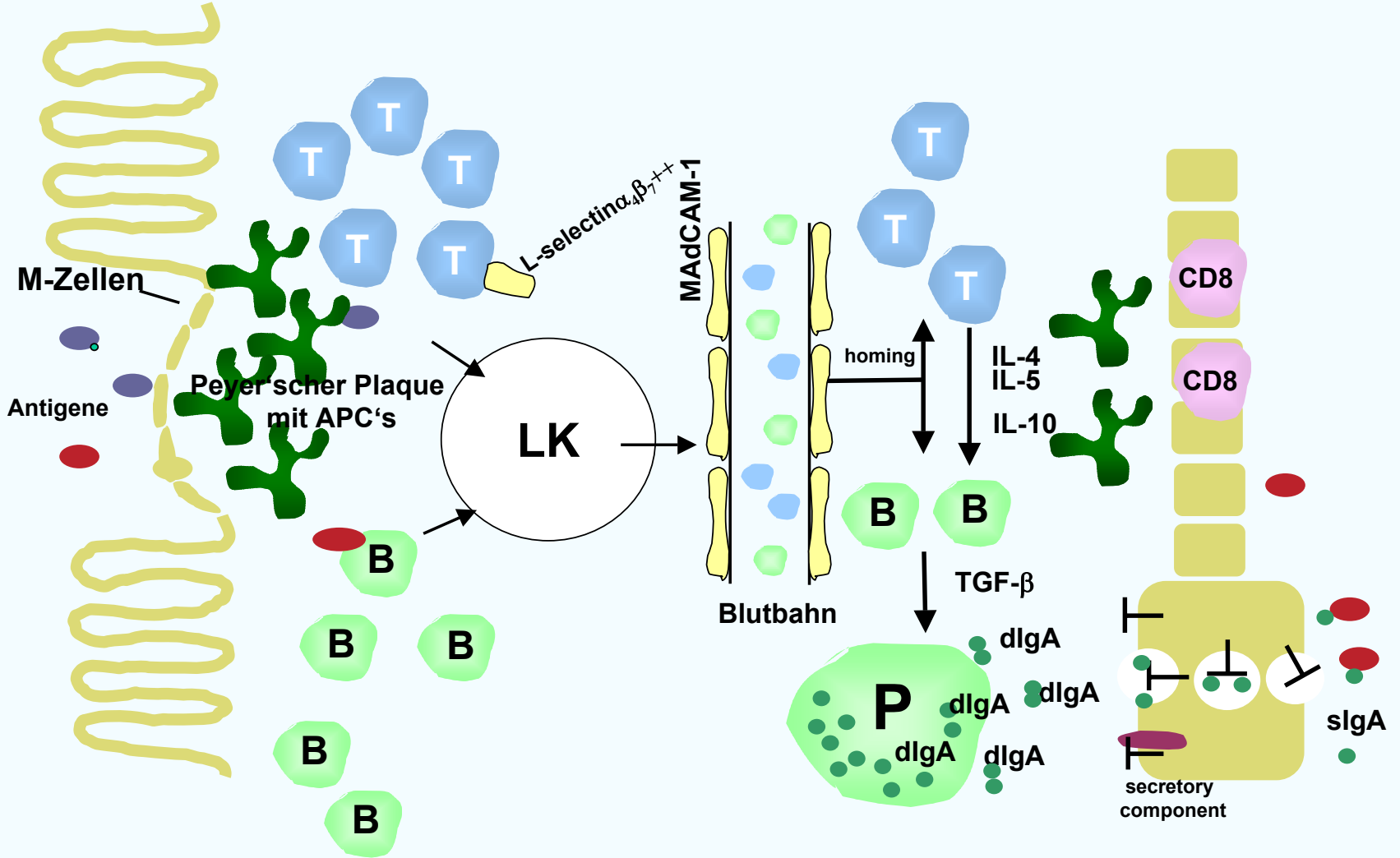
- Peyer'sche Plaques (Dünndarm)
- Lymphfollikel (Dickdarm)
- Lamina propria mononukleäre Zellen (LPMZ)
- Mesenteriale Lymphknoten

Zellpopulationen

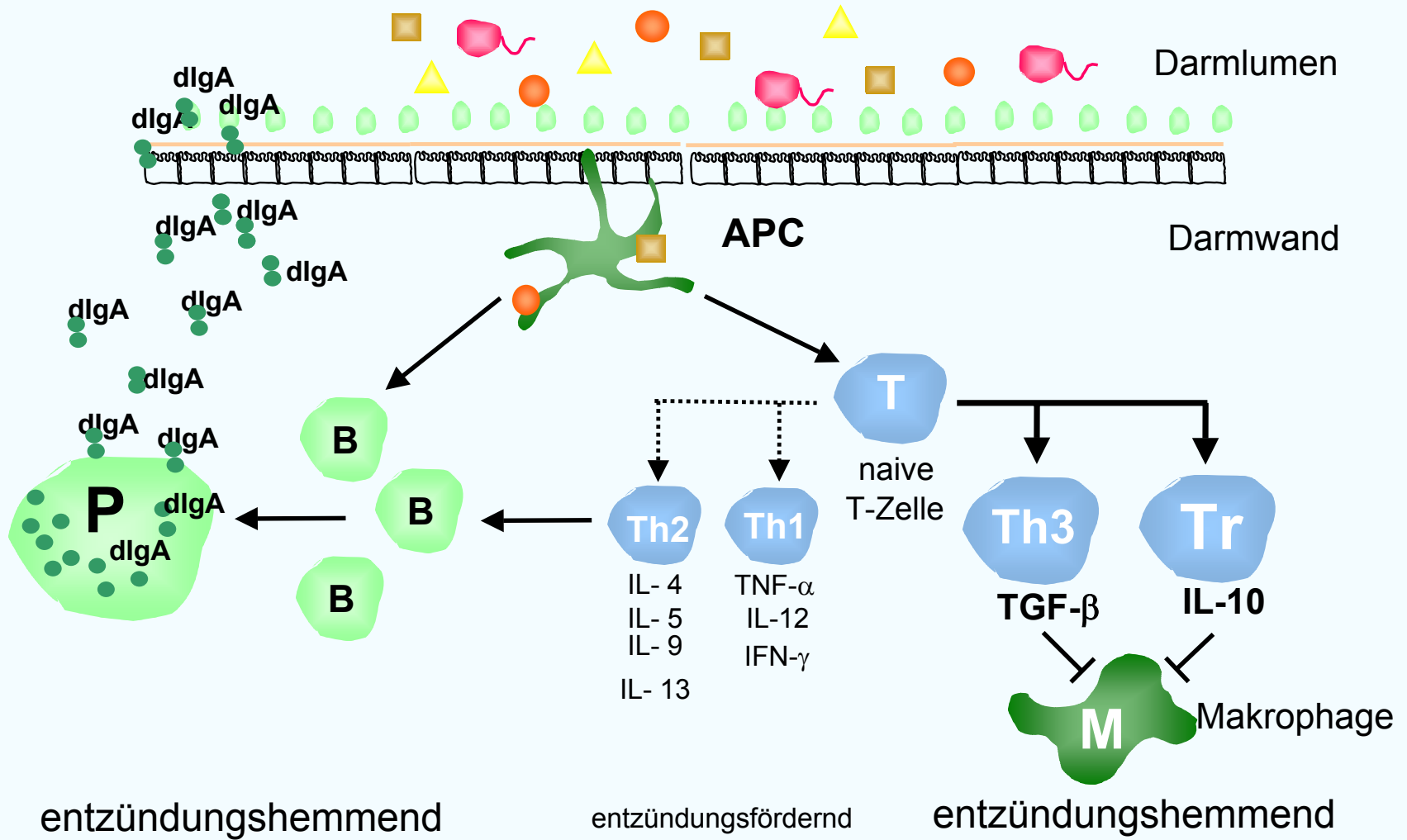
- Makrophagen, dendritische Zellen → Antigenpräsentation
- CD4⁺T-Zellen → Th1/Th2-Zytokine
- CD8⁺T-Zellen → Zytotoxizität
- B-Zellen, Plasmazellen → Produktion von sekretorischem IgA
- CD8⁺ Intraepitheliale Lymphozyten (IEL), 1 IEL/6 Epithelzellen

afferenter Schenkel

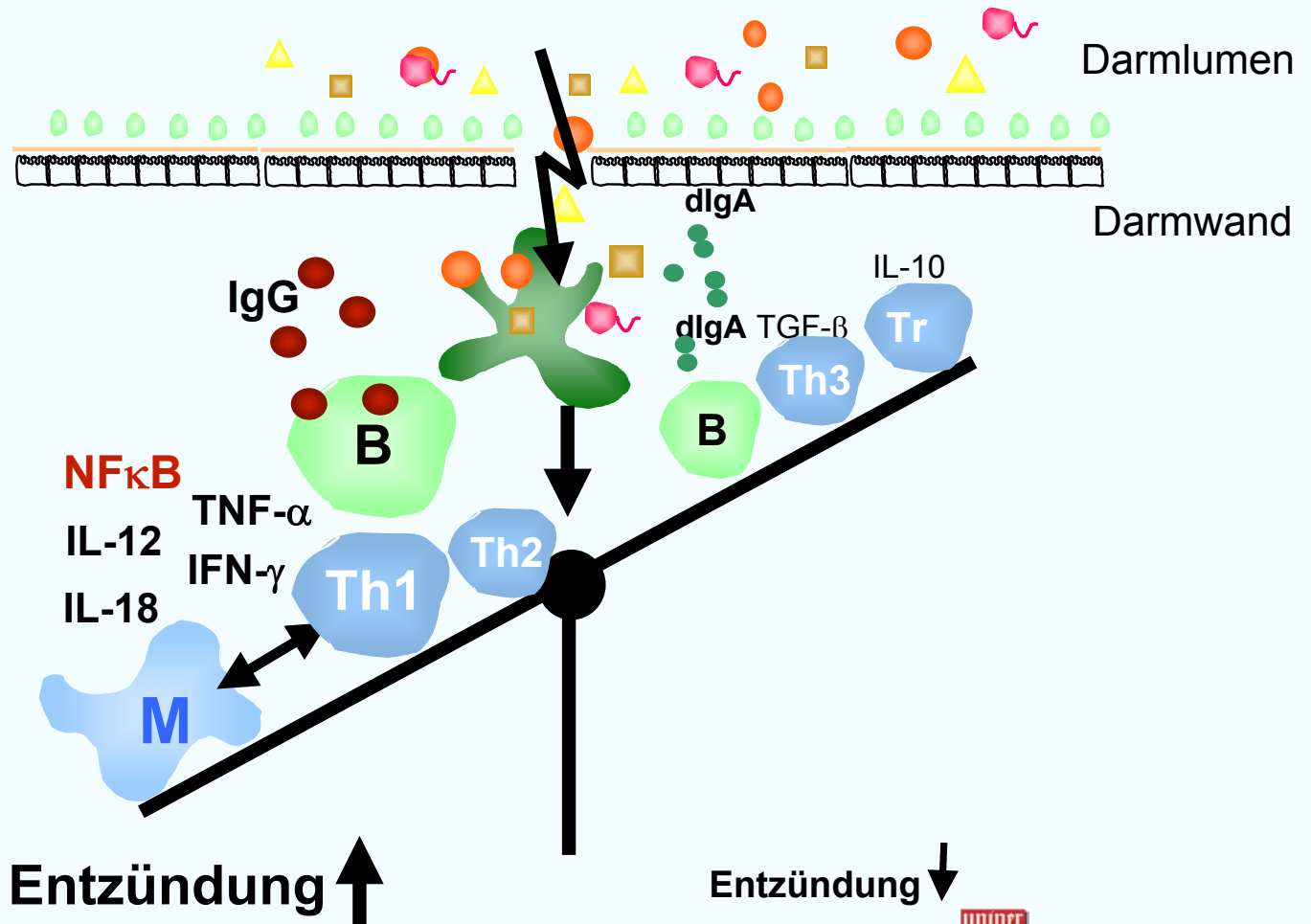
efferenter Schenkel



Immunsystem des gesunden Darms



Ungleichgewicht des Immunsystems im entzündeten Darm



Lokale und gemeinsame mukosale Immunität

Hypothese: Wechselwirkung der mukosalen Immunsysteme des GI-Traktes und anderer Schleimhäute (z.B. Respirations-trakt)

- Kommunikation zwischen verschiedenen Schleimhäuten durch den Kreislauf
- Ausbildung eines allgemeinen Schleimhautschutzes durch lokale Immunisierung

Lokale und gemeinsame mukosale Immunität

Experimentelle Daten

- Ausscheidung von spezifischen anti-E.coli IgA Antikörpern im Kolostrum und Speichel innerhalb weniger Tage nach Ingestion von lebenden E. coli 083 *Goldblum et al. Nature 1975*
- geringerer Kariesbefall durch Streptococcus mutans bei Ratten nach oraler Impfung mit toten S. mutans *Michalek et al. Science 1976*
- Proteinmangel führt zu Abnahme der Zahl IgA produzierender Plasmazellen, mukosalen IgA und systemischen IgG Spiegel *Sullivan et al. Immunol 1993*

Einfluß des GI-Traktes auf die Immunabwehr

Klinische Hinweise

- Unterdrückung der Zell-vermittelten Immunantwort bei Protein-Mangelernährung (Marasmus, marasmischer Kwashiorkor) *Smythe et al. Lancet 1971*
- weniger postoperative infektiöse Komplikationen (abdominelle Sepsis, Pneumonie) bei Patienten mit intraabdominellen Verletzungen durch frühe enterale Ernährung *Moore et al. J Trauma 1986, Moore et al. J Trauma 1989, Kudsk et al. Ann Surg 1992*
- Reduktion der Mortalität (Sepsis, MODS) durch angereicherte enterale Ernährung (ω -3 Fettsäuren, Arginin, Nukleotiden, Glutamin) *Moore et al. J Trauma 1994, Kudsk et al. Ann Surg 1996*
- Weniger erhöhte Endotoxin-Spiegel, schnellere Senkung der postop. IL-6 Spiegel nach Thorakotomie durch enterale Ernährung *Takagi et al. Nutrition 2000*

Einfluß der Ernährung auf das intestinale Immunsystem

Applikationsweg und Art der Nahrung beeinflussen

- Histologie
- Cytokine
- IgA Produktion
- Effektivität der Immunabwehr

Tiermodell Maus

- TPN parenteral
- TPN enteral
- Standardernährung enteral
- Speziell angereicherte Ernährung enteral

→ Untersuchung immunologischer Parameter

: Kudsk et al. Dep. of Surgery, University of Wisconsin - Madison

Einfluß auf Histologie und Immunzellen

- nach wenigen Tagen TPN
 - Reduktion der Lymphozytenzahl in PP, LP und der IEL
 - Änderung der CD4:CD8 Verhältnisses in der LP von 2:1 zu 1:1
 - Abnahme der intestinalen und respiratorischen IgA
Li et al. J Trauma 1995
- Normalisierung nach 2-3 Tagen enteraler Fütterung
Janu et al. Ann Surg 1997
- Weitgehende Normalisierung durch Glutamin-Supplementierung
Li et al. Surgery 1997

Einfluß auf Cytokine

- nach 5 Tagen TPN Abnahme von IL-4 und IL-10 in Lamina propria GALT Zellen *Wu et al. Ann Surg 1999*
- Protein-Mangelernährung fördert Nematodeninfektion durch Herabregulation der Th2-Antwort (IL-4) und Hochregulation der Th1-Antwort (IFN- γ) *Ing et al. PNAS 2000*
- Auslösung eines Wasting-Syndroms mit mukosaler Atrophie und Malassimilation durch transgene TNF-Expression in T-Zellen *Probert et al. J Immunol 1993*

Einfluß auf Adhäsionsmoleküle

MAdCAM-1 = mucosal addressin cellular adhesion molecule-1

- Ligand für L-Selektin und $\alpha 4\beta 7$ Adhäsionsmoleküle auf B-Zellen
- Nach 4 Tagen TPN
 - Abnahme der MAdCAM-1 Expression um 60%
 - Atrophie des GALT
 - Abnahme der Lymphozyten in den Peyer'schen Plaques um 50-60%
- Gleiche Abnahme durch anti-MAdCAM-1 Blockade bei enteraler Ernährung

Fukatsu et al. Surg Forum 2000

Einfluß auf antivirale Immunität

APR/8 Haemophilus influenza Virus Modell *Kudsk et al. Ann Surg 1996*

- Infektkontrolle im Wirt durch IgA-AK
- Nach Erstinfektion IgA-Bildung innerhalb von 2 Wochen
- Bei Zweitinfektion Viruselimination innerhalb weniger Stunden
- Unter TPN Verlust des Virusschutzes durch IgA in 50% der Tiere
- Wiederherstellung des IgA Schutzes nach 5 Tagen enteraler Ernährung
- Verbesserung des antiviralen Schutzes durch Glutamin-Supplementierung

Einfluß auf antibakterielle Immunität

Pseudomonas aeruginosa Modell *King et al. Ann Surg 1999*

- intratracheale Applikation von *P. aeruginosa*
- Lineare Dosisabhängige Mortalität 0% ($1,0 \times 10^7$) - 100% ($1,0 \times 10^8$)
- Reduktion der Mortalität auf 20% durch vorherige intranasale Immunisierung mit *P. aeruginosa* Antigen
- Unter TPN Verlust des Impfschutzes, Mortalität 100% bei $1,0 \times 10^8$
- Verbesserung des antibakteriellen Schutzes durch Glutamin-Supplementierung *De Witt et al. J Surg Res 1999*

Einfluß einzelner Nährstoffe/Faktoren

| Nährstoff, Vitamin, Spurenelement | Zielzelle | Effekt | Mechanismus |
|------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Langkettige Fettsäuren | T-Zellen | Migration zu Peyer'schen Pl. | Hochregulation von Adhäsionsmolekülen |
| Fischöl (N-3 mehrfach ungesättigte Fettsäuren) | Makrophagen | Entzündungshemmung | Reduktion der ICAM-1 Expression |
| Glutamin | T-Zellen | Verstärkte T-Zell-Antwort und IgA Produktion im Darm | Förderung der Th2-Antwort |
| Arginin | T-Zellen und Makrophagen | Verstärkte Phagozytose und Tötung | Modulation der TNF-Produktion, Verstärkung der H2O2 Produktion |
| Zink | GALT | Mangel fördert Infektion und hemmt Lymphopoese | Zytokin-Shift, Glukokortikoid-vermittelte T-Zell-Apoptose |
| Carotenoide | T-Zellen | Antioxidativ und anti-entzündlich | Erhöhte IL-4 und IFN-gamma Produktion |
| Vitamin A | GALT | Bei Mangel erhöhte Infektrate, reduzierte NK-Zell-Aktivität | Modulation von Keratin und Mucin, IL-2 Rbeta IFN regulatorem Faktor, IL-10, IL-12 |

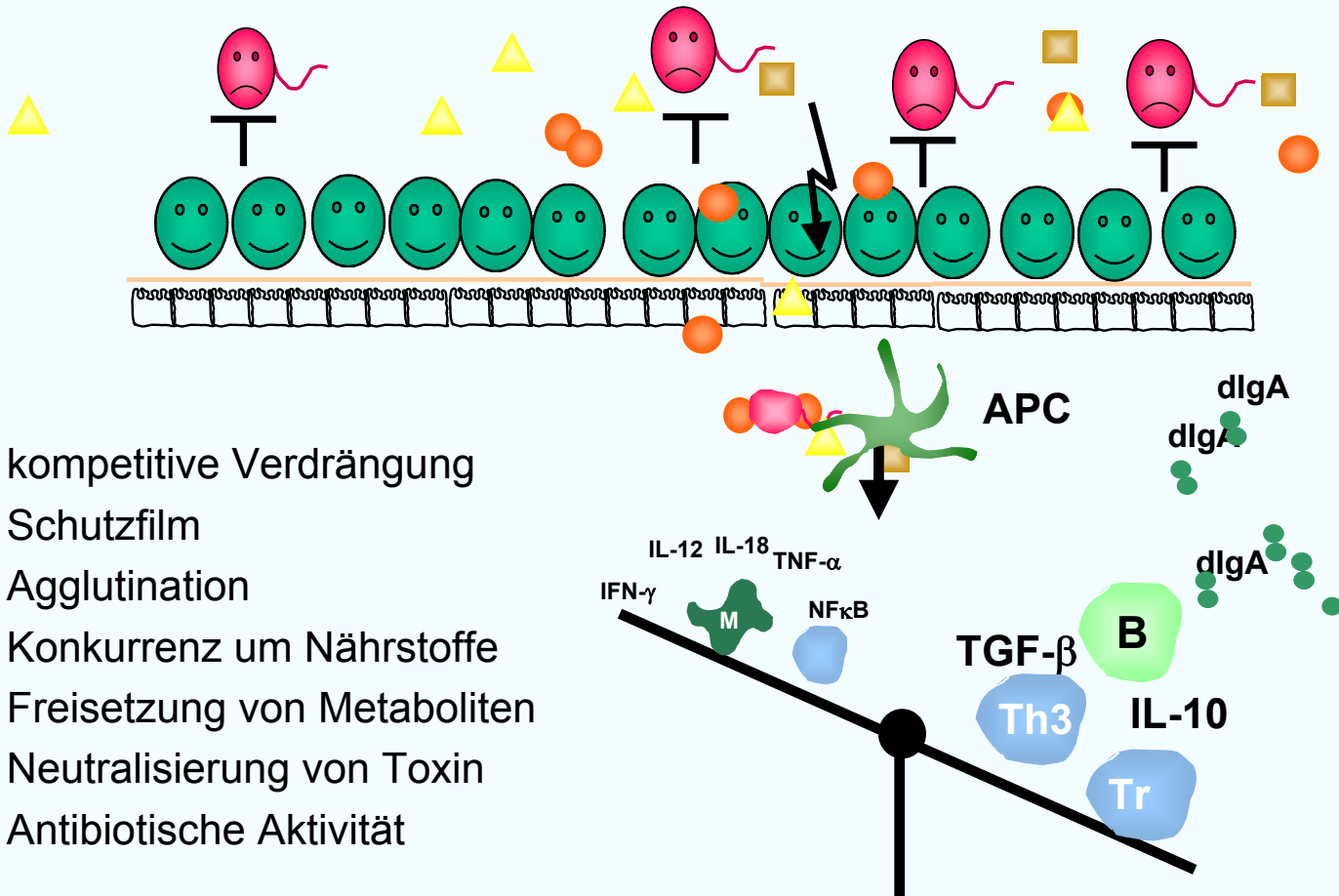
Cunningham-Rundles, Current Op in Gastroenterol 2001



Probiotika - Präbiotika

- seit Jahrhunderten Einsatz von fermentierten Milchprodukten und Probiotika
- Wissenschaftliche Theorie von **Metschnikoff** Anfang 20. Jhr.: positive Wirkung von Mikroorganismen auf den Makroorganismus

Wirkungsmechanismen von Probiotika/Präbiotika



- kompetitive Verdrängung
- Schutzfilm
- Agglutination
- Konkurrenz um Nährstoffe
- Freisetzung von Metaboliten
- Neutralisierung von Toxin
- Antibiotische Aktivität

Entzündungsförderung ↓

Entzündungshemmung ↑



Holtmann 2004

Wirkmechanismen von Probiotika

- **Kompetitive Verdrängung** der pathogenen Keime *Davidson et al. Infect. Immun. 1976*
- **Ausbildung eines Schutzfilms** apathogener Keime auf der Mukosa *Muralidhara et al. J Dairy Sci 1973*
- **Agglutination** *Gedek et al. Ökosystem und Darm, Springer 1990*
- **Konkurrenz um Nährstoffe** *Wilson et al. Infect. Immun. 1988*
- **Freisetzung von Metaboliten** *Floch et al. Am J Clin Nutr 1972*
- **Neutralisation bakterieller Toxine** *Brandao et al. Appl. Environ. Microbiol. 1998*
- **Synthese antibiotisch wirksamer Substanzen** durch Laktobazillen in **vitro** *Oxford et al. Biochem. J. 1944, Mattick et al. Nature 1944*

Einfluß von Milchsäurebakterien

| Referenz | Spezies | Immungewebe | Immuneffekt |
|--------------------------------|---------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| De Simone et al. 1987, 1988 | Maus | Peyer'sche Plaques | ↑Anzahl der B-Zellen ↑Anwort der T- und B-Zellen auf Mitogene ↑Antibakterielle Aktivität durch IgA |
| Takahashi et al. 1993, 1998 | Maus | Peyer'sche Plaques | ↑Zellproliferation ↑IgA Produktion |
| Perdigon et al. 1990 | Maus | GALT | ↑IgA |
| Shu et al. 2000 | Maus | GALT MLN | ↑intestinales IgG |
| Chiang 2000 | Mensch | Blut | ↑NK-Zell-Aktivität |
| Halpern et al. 1991 | Mensch | Blut | ↑ IFN- γ Produktion |
| Matsuzahki et al. 1998 | Maus | Milz | ↑IgE, IFN- γ , IL-2 ↓IgE |
| Moineau et Goulet 1991 | Maus | Lungenmakrophagen | ↑Phagozytenfunktio |

Schley et al. British Journal of Nutrition 2002s



Holtmann 2004

Einfluß von Ballaststoffen

| Referenz - | Tiermodell | Experimenteller Ballaststoff | Kontrolldiät | Immuneffekt |
|-----------------------|------------|-----------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Field et al. 1999 | Hund | pflanzlich, 8,7g/kg | Zellulose 8,3 g/kg | ↑ CD8+Zellen in IEL, PP, LP |
| Gaskins et al. 1996 | Maus | Oligofruktose 30g/l Trinkwasser | Ensure® | ↑ Makrophagen in Zökum und Colon |
| Kudoh et al 1998 | Ratte | Pflanzlich | Dextrin 5% | ↑κ-Leichketten und IgA pos. Zellen in Dünndarm und Zökum ↓CD4+ : CD8+ in Milz |
| Limm et al. 1997 | Ratte | Pectin, Kanjak Mannin, Chitosan 5% | Zellulose 5% | ↑IgA Sekretion im Zökum ↑Serum IgA und IgG ↑IgA und IgG in mes. LK ↑CD4+ Zelen in mesl LK ↓ IgE in Serum und mes. LK |
| Nagal et al. 2000 | Ratte | Zuckerrübe 10% | fiberfrei | ↑CD8+ IEL im Colon |
| Pierre et al. 1997 | Maus | Oligofruktose, Weizen, Stärke 5,8% | Zellulose 2% | ↑ Zahl der PP im Jejunum |
| Yamada et al. 1999 | Ratte | Teilhydrolysierter Guargummi, Pektin, Glucomanan 5% | Zellulose 5% | ↑IgA und IgG in Milz und mes. LK ↑Serum IgG und IgA |

Schley et al. British Journal of Nutrition 2002s



Holtmann 2004

Immunonutrition, Supplemente und Sonderdiäten in der klinischen Praxis

Immunonutrition → Zufuhr von Sondennahrung, angereichert mit ω -3 Fettsäuren, Glutamin, Antioxidantien, Nukleotiden

Probleme:

- Zusammensetzung nicht standardisiert (Substrate, Mischungsverhältnisse)
- Nur 4 prospektive, randomisierte Studien zur Wirksamkeit
 - Galban et al. Crit Care Med 200
 - Atkinson et al. Crit Care Med 1998
 - Bower et al. Crit Care Med 1995
 - Bertolini et al. Intensive Care Med 2003. Interimsanalyse

Immunonutrition, Supplemente und Sonderdiäten in der klinischen Praxis

Studienergebnisse

- Keine meßbare Wirksamkeit im Gesamtkollektiv
- Reduktion der Liegedauer von mehreren Tagen nur bei Patienten, die in den ersten 3 Tagen > 2,5 l einnehmen konnten
- In der Studie von Bower et al. erhöhte Mortalität (16% vs. 8%, $p < 0,05$), in der Subgruppe der unzureichend Ernährten (28% vs. 9%)
- In der Studie von Galban et al. (181 Patienten mit Sepsis und Apache II Score ≥ 10) Senkung der Mortalität im Gesamtkollektiv von 28% auf 19%; größter Effekt in Subgruppe mit Apache II Score 10-15: Mortalität 3,5% vs 27,6%, $p = 0,02$)
- In der Studie von Bertolini (Interimsanalyse der Subgruppe mit schwerer Sepsis) 3fach erhöhte Mortalität bei frühzeitiger Sondenkost (44% vs. 14%, $p = 0,039$)

→ starke Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch Immunonutrition

Leitlinien der DGEM zur Immunonutrition

Kreymann et al. Akt Ernähr-Med 2003

- Angereicherte Sondenernährung bei
 - weniger schwer kranken Intensivpatienten (z.B. elektive Operationen) (Evidenzgrad 1A)
 - Bei leichter Sepsis, APACHE II < 15 (Evidenzgrad 1B)
- Keine Empfehlung bei schwer kranken Intensivpatienten (Evidenzgrad 1A)