

Neue Aspekte in der Ernährungstherapie entzündlicher Erkrankungen

Anika Kühn

Krankheiten mit gesteigerter Immunreaktion treten heute in den Industrienationen etwa 50 % häufiger auf, als noch vor 50 Jahren. Während der Kriegsjahre mit der damals üblichen Mangelernährung waren immunologische Erkrankungen weitaus seltener als heute. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass neben genetischer Prädisposition auch Umweltfaktoren, Lebensgewohnheiten und Ernährung wichtige Einflussfaktoren für das Auftreten dieser Krankheiten sind. Gemeinsames Merkmal ist die überhöhte Produktion proinflammatorischer Mediatoren aus Immunzellen (2). Chronisch inflammatorische Erkrankungen sind heute ein sehr häufiges Phänomen und stellen die Mehrzahl der ambulant behandelten Krankheitsbilder. Die Diagnostik ist häufig nicht leicht, die Therapiemöglichkeiten sind (z.T.) stark begrenzt. Akute Infektionen andererseits sind zwar heute in der Regel beherrschbar, aber auch sie haben in Deutschland eine große Bedeutung (ca. 50 Mio. Arbeitstageausfall pro Jahr, neue Antibiotikaresistenzen, immense Kosten).

Entzündliche Prozesse treten von Kopf bis Fuß auf (z.B. Hirnhautentzündung oder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises), können ausschließlich innerlich oder auf der Körperoberfläche sichtbar sein (z.B. arteriosklerotische Veränderungen, chronische Hepatitis oder Psoriasis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen), können sich auf einzelne Organe beschränken oder Auswirkungen auf den gesamten Organismus haben (Leberzirrhose, Multiple Sklerose). Diskutiert werden die Auswirkungen entzündlicher Prozesse auch auf Demenz und Epilepsie.

Trotz der völlig unterschiedlichen Phänotypen der einzelnen Krankheitsbilder lassen sich viele der entstehenden Beschwerden auf dieselben Mechanismen zurückführen.

Gleichzeitig mit der erheblichen Zunahme der Häufigkeit dieser Erkrankungen zeigen die Entwicklungen im Bereich der Ernährungsforschung, dass sich die immunologischen und inflammatorischen Prozesse im Körper durch Modifikation der Ernährungsform durchaus positiv beeinflussen lassen. Für die selektive Fettzufuhr konnte dieser Einfluss klar nachgewiesen werden (10). Bei vielen Patienten mit entzündlichen Erkrankungen kann eine unzureichende Ernährung beobachtet werden, z.B. sind etwa 40 % der Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen fehl- bzw. mangelernährt.

Ursachen

Unter normalen Bedingungen ist die Entzündungsreaktion eine sinnvolle Schutzfunktion des Körpers, mit der er sich gegen verschiedene entzündungsauslösende Faktoren (wie bak-

terielle Infektionen, chemische oder physikalische Reize) verteidigt. Wenn der Körper diese Faktoren jedoch nicht in den Griff bekommt, beginnt mit dem Entzündungsmechanismus eine unheilvolle Kaskade von Folgeaktionen, an denen auch die Zellen des Immunsystems und Entzündungsmediatoren beteiligt sind.

Diese aktivieren ihrerseits wieder neue Abwehrprozesse, sodass sich die laufende Entzündung letztlich selbst unterhält. Oberstes Therapieziel ist daher die Verhinderung der Bildung neuer Entzündungsmediatoren, um sowohl eine Ausweitung der Entzündung als auch ein Wiederaufflammen einer bereits abgeheilten Entzündung zu verhindern.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass genetische Faktoren bei den meisten entzündlichen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Das erklärt auch, warum dieselben Reize nicht bei allen Menschen zur Erkrankung führen.

Autoimmunerkrankungen sind das Resultat eines Angriffs von Entzündungszellen auf körpereigenes Gewebe (2). Die Ursache für diese Fehlsteuerung ist letztlich noch unbekannt. Diskutiert wird auch hier auf Grund der familiären Häufung der Erkrankungen eine genetische Disposition sowie eine Entwicklung nach Streptokokken-Infektionen (wahrscheinlich auf Grund eines „molekularen Mimikry“: Streptokokken exprimieren auf ihrer Oberfläche Strukturen, die denen einiger menschlicher Organe sehr ähnlich sehen; nach erfolgreicher Bekämpfung der Fremdantigene dehnt sich die Immunreaktion fatalerweise auf die eigenen Organe aus).

Symptome

Die klinischen Symptome resultieren vor allem aus der Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren (Eicosanoide, Cytokine), hauptsächlich aus Leukozyten. Die typischen Zeichen einer Entzündung sind Rubor (Rötung), Calor (Wärmeentwicklung), Tumor (Schwellung) und Dolor (Schmerz). Massive Entzündungsreaktionen gehen zusätzlich mit Funktionsverlust einher.

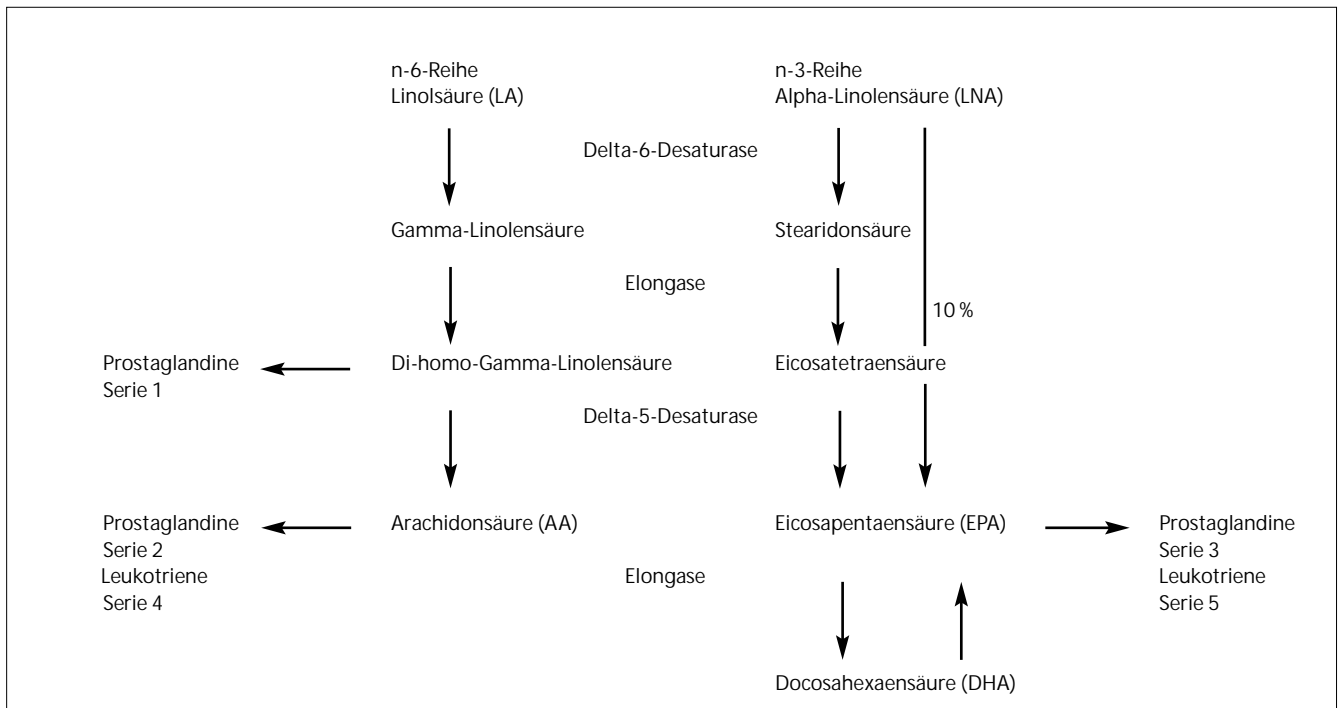
Je nach Krankheitsbild leiden die Patienten auch unter Juckreiz oder anderen speziellen Auswirkungen. Ziel dieser körpereigenen Reaktionen ist die Ausschaltung der entzündungsauslösenden Faktoren. Bei einigen Erkrankungen verläuft die Entzündung lange Zeit symptomlos, bis es zur Manifestation der Erkrankung kommt (Diabetes mellitus Typ 1).

Darstellung der Abläufe bei entzündlichen Reaktionen

Neben Eicosanoiden sind die Cytokine Interleukin-1 β und TNF- α wichtige Kommunikationsmoleküle bei entzündlichen Prozessen. In der frühen Entzündungsphase werden vor allem Interleukine und Lipidmediatoren ausgeschüttet (Heller et al. 1998).

Lipidmediatoren

Neben ihrer Funktion als Energielieferant (Brennstoff) haben Fettsäuren strukturelle Funktionen in Zellmembranen



▲ **Abb. 1: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und ihre Umwandlung in die Ausgangssubstanzen für die Eicosanoidsynthese**

(Baustoff) und wirken als Vorläufersubstanz der Eicosanoid-Hormone (Wirkstoff). Diese Hormone haben entscheidenden Einfluss auf die Entzündungsreaktionen im Körper, wirken aber hauptsächlich lokal (autokrin, parakrin). Ausgangssubstanzen der Eicosanoide sind mehrfach ungesättigte C20-Fettsäuren, Omega-3 (n-3 oder ω -3-) Fettsäuren und Omega-6 (n-6 oder ω -6-) Fettsäuren.

Der menschliche Körper kann diese beiden Fettsäurearten nicht ineinander transformieren. Das Gleichgewicht der beiden Fettsäurereihen spielt eine wichtige Rolle in der Vermittlung und Regulation entzündlicher Prozesse sowie der immunologischen Antworten des Körpers.

Die wichtigsten pro-inflammatorischen Mediatoren sind die Eicosanoide aus Arachidonsäure (AA) (v.a. Leukotrien B_4).

α -Linolensäure (LNA), Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) sind die wichtigsten n-3 Fettsäuren. EPA und DHA können im menschlichen Organismus nur in sehr kleinen Mengen (max. 10 %) aus LNA hergestellt werden. Daher sollte die Ernährung nicht nur die so genannten „essentiellen Fettsäuren“ sondern auch ausreichende Mengen der langkettigen Derivate EPA und DHA liefern (13).

Bei der Eicosanoidbildung werden von AA und EPA dieselben Enzymsysteme benutzt (**Abb. 1**). Die Menge der synthetisierten Eicosanoide ist jeweils von der Menge der verzehrten Fettsäuren abhängig, wobei die einzelnen Zwischenprodukte auch unterschiedliche Affinitäten zu den Enzymen besitzen (z.B. hat die Lipoxigenase eine deutlich höhere Affinität zu EPA als zu AA, was die Bildung der EPA-Eicosanoide begün-

stigt). Da Eicosanoide in ng- und pg-Konzentrationen gebildet werden, reichen bei antagonistischer Wirkung oft kleinste Mengen, um das Gleichgewicht zu verschieben.

Die in allen Zellmembranen enthaltenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind zum größten Teil AA (10–16 %), in geringem Maße auch EPA (0,1–0,3 %). Auf Grund dieses Fettsäure-Verhältnisses ist die weitaus wichtigste Quelle von Eicosanoiden AA, aus der unter anderem die Mediatorsubstanzen LTB_4 (Leukotrien B_4) und TXA_2 (Thromboxan A_2) entstehen.

Diese Mediatoren wirken stark pro-entzündlich, vasokonstriktorisch und koagulativ. Ihre Pendanten LTB_5 und TXA_3 , die aus EPA gebildet werden, haben dagegen schwache antagonistische Effekte.

Eicosanoide aus Arachidonsäure (AA):

- PGI_2 gefäßerweiternd, gerinnungshemmend
- PGE_2 Entzündungsinduktor, Schmerz-, Fiebermediator
- TXA_2 gefäßverengend, gerinnungsfördernd
- LTB_4 stark entzündungsfördernd, zelladhäsiv, chemotaktisch.

Eicosanoide aus Eicosapentaensäure (EPA):

- PGI_3 gefäßerweiternd, gerinnungshemmend
- PGE_3 gefäßerweiternd
- TXA_3 biologisch nahezu inaktiv
- LTB_5 schwach entzündungshemmend, nicht zelladhäsiv, nicht chemotaktisch.

Der Schwede Bengt Samuelsson erhielt 1982 für die Aufklärung von Struktur und Funktion der Eicosanoide den Nobelpreis für Medizin.

Da die Eicosanoidbildung bestimmend für das Ausmaß der immunologischen Reaktion ist (2), sind Medikamente, die den Eicosanoidstoffwechsel beeinflussen, eine wichtige therapeutische Option (z.B. Cortison). Mittlerweile konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass sich der Eicosanoidstoffwechsel auch durch Ernährungsmodifikationen direkt beeinflussen lässt (s.u.).

Cytokine

Cytokine sind interzelluläre Mediatoren, die verschiedene inflammatorische Interaktionen zwischen Zellen regulieren und zur Aktivierung von Immunzellen beitragen. Spezifische T-Zellen sprechen auf Antigene an, in dem sie die löslichen Faktoren freisetzen und damit zu einer effektiven Immunantwort beitragen.

Interleukin-1 β und TNF- α sind die hauptsächlich freigesetzten Cytokine, die die stärksten pro-inflammatorischen zellulären Wirkungen haben (z.B. Stimulation der Kollagenasen und vermehrte Expression der Adhäsionsmoleküle, die für die Einwanderung der Leukozyten in die Gewebe nötig sind).

Aus Tierversuchen weiß man, dass diese beiden Cytokine die Hauptauslöser für die Beschwerden und Aufrechterhaltung der entzündlichen Prozesse z.B. bei rheumatoider Arthritis sind (6). Erhöhte Konzentrationen an Interleukin-1 konnten auch bei Patienten mit Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Arthritis etc. nachgewiesen werden (12).

Beeinflussung dieser Reaktionen durch Ernährung

Wir wissen heute, dass Ernährung und Immunantwort miteinander in direkter Wechselwirkung stehen: Der Ernährungszustand hat Einfluss auf Entzündungsreaktionen aller Art, und entzündliche Erkrankungen beeinflussen die Nahrungsaufnahme oft ebenfalls in erheblichem Ausmaß (14).

Die heute oft beschriebene „anti-inflammatory diet“ (AID) besteht aus einer möglichst vegetarischen Ernährung, die reich an n-3-Fettsäuren, Antioxidantien, schwefelhaltigen Aminosäuren und Mikronährstoffen ist. Auf Grund der Wichtigkeit und der erzielten Erfolge wird im Folgenden hauptsächlich auf eine Fettmodifikation eingegangen.

n-6-Fettsäuren

Arachidonsäure aus tierischen Nahrungsmitteln hat einen besonders privilegierten Stoffwechsel: Sie wird mit einem vergleichsweise hohen Prozentsatz aus dem Darm aufgenommen und zielstrebig in die Zellmembran-Lipide eingelagert, die bevorzugt zur Bildung der Eicosanoide herangezogen werden. Fast 90 % der mit der Nahrung aufgenommenen Arachidonsäure steht auf diese Weise direkt der Eicosanoidbildung zur Verfügung. Der entscheidende Faktor für die Menge der auf einen Reiz hin gebildeten Eicosanoide ist die Konzentration der in die Zellmembran-Lipide eingelagerten Arachidonsäure (3).

Die hauptsächlich proentzündlichen AA-Eicosanoide werden gebildet, wenn mehr als 50 mg Arachidonsäure pro Tag verzehrt werden – eine Menge, die bei der in Deutschland üblichen Ernährung täglich bis zum achtfachen überschritten wird (4). Die entstehenden Leukotriene und Prostaglandine verstärken Beschwerden wie Schwellungen oder Gelenkschmerzen.

Bei einigen entzündlichen Erkrankungen empfiehlt sich die isolierte Zufuhr an Di-homo- γ -Linolensäure, um die Prostaglandine der Serie 1 verstärkt zu bilden.

Neben allen anderen therapeutischen Interventionen muss im Rahmen einer AID auf eine strikt arachidonsäurearme Ernährung geachtet werden!

n-3-Fettsäuren

Ziel einer diätetischen Therapie mit Omega-3-Fettsäuren ist es, das Gleichgewicht von AA und EPA in Zellmembranen und damit das Profil der gebildeten Eicosanoide zu beeinflussen. Wenn die pro-entzündlichen Eicosanoide PGE₂, TXA₂ und LTB₄ durch die entzündungshemmenden Hormone PGE₃, TXA₃ und LTB₅ ersetzt werden, können auf diese Weise Entzündungen, Immunfunktion, Thrombozytenaggregation und Blutdruck positiv modifiziert werden.

Unter den n-3-Fettsäuren ist EPA diejenige mit der größten anti-inflammatorischen Kapazität. Sie ist der effektivste Gegenspieler der Arachidonsäure. EPA und DHA verdrängen im Rahmen einer kompetitiven Hemmung AA sowohl aus dem Cyclooxygenase- als auch aus dem Lipoxygenase-Reaktionsweg (11).

Eine geringere Zufuhr von AA steigert die EPA-Wirkung, eine vermehrte Zufuhr von AA führt zur Aufhebung der kompetitiven Hemmung. Außerdem werden aus EPA konkurrierende Eicosanoide gebildet, die die inflammatorische Kapazität (im Vergleich zu denen aus AA) insgesamt deutlich reduzieren.

Wenn also durch eine zusätzliche EPA-Zufuhr AA aus den Zellmembranen verdrängt wird und in der Folge vermehrt EPA-Eicosanoide freigesetzt werden, werden überschießende inflammatorische Prozesse nachhaltig geschwächt.

Dieser zunächst theoretische Wirkmechanismus konnte mittlerweile durch viele Studien belegt werden: Es wurde gezeigt, dass durch eine AA-arme, aber EPA-reiche Ernährung alle entzündlichen Beschwerden positiv beeinflusst werden (1, 5, 9, 12). Rheumapatienten beispielsweise, die ausreichend mit EPA versorgt sind, haben deutlich weniger Symptome als Patienten mit unzureichender EPA-Zufuhr.

Verbesserungen sind vor allem im Bereich der Gelenksteifigkeit und der Gelenkschmerzen am Morgen dokumentiert, aber auch als Zunahme der allgemeinen Beweglichkeit und in Form geringerer notwendiger Dosen an Schmerzmittel (8). Zusätzlich zur Wirkung über die Eicosanoide mehrten sich die Hinweise darauf, dass eine LNA- und EPA-reiche Ernährung die Bildung des TNF- α und IL-1 β reduziert und damit zu einer insgesamt abgeschwächten Immunantwort beiträgt (6, 10, 14,

11). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die erhöhte diätetische Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren die Expression des Major Histocompatibility Complex (MHC) II, der Adhäsionsmoleküle und der Thrombospondinrezeptoren verringert (10).

In einer weiteren Untersuchung waren die Gehalte an C-reaktivem Protein (CRP) invers mit dem Gehalt an DHA in Granulozyten korreliert (Madsen et al. 2001), ein weiterer Hinweis für das antiinflammatorische Potenzial der langkettigen n-3-Fettsäuren.

Besonders bei Patienten mit chronischen Erkrankungen werden durch die mittlerweile gut belegten Erkenntnisse auch langfristig Erfolge erzielt. Die Intervention mit immunmodulatorischen Fettsäuren ist deutlich physiologischer als die chemische Blockade der gesamten Arachidonsäurekaskade (z.B. durch Cortison oder Aspirin). Die Modulation der Eicosanoid-Biosynthese durch die Bildung von Eicosanoiden mit grundsätzlich wünschenswerten Eigenschaften ist eine potente nebenwirkungsfreie Alternative in der Therapie entzündlicher Erkrankungen.

Die Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren hat so positive Auswirkungen, dass viele Patienten ihre Medikamentendosis (wie z.B. Steroide) reduzieren können. Gleichzeitig vermindern sie so die zum Teil schweren Nebenwirkungen der als Standardtherapie verwendeten Medikamente sowie die dafür nötigen hohen Kosten.

Da die n-3-Fettsäuren ihre pharmakologischen Wirkungen erst entfalten, wenn die Konzentration von EPA mindestens 1 % der Gesamtfettsäuren in den Plasmalipiden erreicht (13), müssen die dafür nötigen Mengen an EPA und DHA im allgemeinen über entsprechende Supplemente (z.B. BIOMOL OMEGA-3) aufgenommen werden.

Antioxidantien

Durch zahlreiche Untersuchungen ist belegt, dass Patienten mit entzündlichen Erkrankungen einen schlechten antioxidativen Status haben. Ein genau abgestimmter Mix an Antioxidantien kann wahrscheinlich dazu beitragen, den oxidativen Prozess der Umwandlung von AA in die pro-inflammatorischen Eicosanoide zu mindern (14).

Vitamin E besitzt als fettlösliche Substanz eine hohe Mobilität in den Zellmembranen und eine höhere Affinität zu Sauerstoffradikalen als ungesättigte Fettsäuren. Daher ist es in der Lage, AA vor der Oxidation zu schützen und damit die unerwünschte Eicosanoidbildung zu unterbinden. Zur Regeneration von Vitamin E wird Vitamin C benötigt.

Auch Selen, Glutathion, Kupfer und Zink werden zur Steigerung der antioxidativen Kapazität der Patienten diskutiert (14).

In jedem Fall sollten die Patienten zur Aufgabe des Nikotin- und Alkoholkonsums angehalten werden, da die prooxidative Wirkung dieser Substanzen klar belegt ist. Über die genauen Mengen der einzelnen Mikronährstoffe, die zur Therapie entzündlicher Erkrankungen eingesetzt werden müssen, herrscht

noch nicht ausreichend Klarheit, um allgemeingültige Aussagen zu formulieren.

Zusammenfassung

Das Auftreten von entzündlichen Erkrankungsformen nimmt massiv zu. Allein die rheumatischen Erkrankungen haben seit dem 2. Weltkrieg eine um etwa 160 % gesteigerte Prävalenz (3). Wir als Ernährungsfachkräfte haben ein gewaltiges Potenzial, das viele Ärzte nur sehr bruchstückhaft kennen. Wir können wesentlich zu einem verbesserten Gesamt-Therapie-Ergebnis bei vielen Patienten beitragen! Neue Aspekte sind vor allen die in den letzten Jahren wissenschaftlich untermauerten Erkenntnisse bzgl. des immensen positiven Einflusses von Omega-3-Fettsäuren. Die jeweiligen Fachgesellschaften im internationalen Raum sind folglich gerade dabei (oder haben es bereits getan), die Empfehlungen zur Zufuhr der langkettigen Omega-3-Fettsäuren deutlich anzuhäben. Beispielsweise hat die British Nutrition Foundation ihre Empfehlung auf 1 g EPA und DHA pro Tag im Rahmen der Primärprävention erhöht (13). Eine insgesamt ausgewogene Ernährung mit Betonung der täglichen Zufuhr an Omega-3-Fettsäuren ist schon für gesunde Personen immens wichtig. Der – bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen stark erhöhte – Bedarf an Omega-3-Fettsäuren kann über normale Lebensmittel keinesfalls gedeckt werden und bedarf daher einer täglichen Supplementation (13). Omega-3-Supplemente sind heute in ausreichendem Maße verfügbar, durch standardisierte Konzentrationen genau zu dosieren und im Vergleich zu manchen stark schwermetallbelasteten Fischarten hochgereinigt. Auch Personen, die keinen Fisch mögen bzw. Fisch nicht verzehren wollen, können durch Supplemente ihren Bedarf leicht decken. Da die Fischvorräte begrenzt sind, werden in der Zukunft Omega-3-Nahrungsergänzungen aus Mikroalgen und arktischem Krill zum Mittel der Wahl werden (11). Auch die American Heart Association schließt seit 2000 Omega-3-Supplemente ausdrücklich in ihre Empfehlungen ein (7). Wichtig ist aber nicht nur die absolute Zufuhr an n-3 sondern auch das Verhältnis n-3/n-6. Die Reduktion der Arachidonsäure-Zufuhr ist notwendiger Bestandteil der Therapie. Die entzündungshemmenden Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren sind bereits seit 20 Jahren bekannt (3); sie wurden bisher bei Tausenden von Patienten problemlos eingesetzt. Neu ist die Darreichungsform als Pulver, das völlig ohne Fischgeschmack ist und nicht aufstoßen lässt (z.B. BIOMOL OMEGA-3). Die zur Therapie nötigen Mengen (3 g pro Tag) können so problemlos eingenommen werden.

Literatur

- 1 Adam O: Ernährungstherapie bei rheumatoider Arthritis. Akt Ern Med 21 (1996): 333–9.
- 2 Adam O: Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Kohlenhydrate und Immunfunktion. Mod Ern heute 1 (2003a): 6–9.
- 3 Adam O: Rheumatische Erkrankungen. In: Schauder P, Ollenschläger G: Ernährungsmedizin. 2. Auflage Urban und Fischer München 2003b
- 4 DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Hrsg.): Ernährungsbericht 2000. 393 S. DGE Frankfurt / Main, 2000.
- 5 Gröber U: Orthomolekulare Medizin. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2000. S. 137–145.
- 6 James MJ et al: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am J Clin Nutr 71 (2000): 343S–8S.
- 7 Krauss RM et al: AHA Dietary Guidelines Revision 2000 : A Statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation 102(2000): 2284–99.
- 8 Kremer J: n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. Am J Clin Nutr 71 (2000) 349S–51S.
- 9 Linker U et al.: Besserung klinischer Symptome von Psoriasis durch Fischöl. Akt Dermatol. 17 (1991): 70–74.
- 10 Mayer K et al.: Clinical use of lipids to control inflammatory disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1 (1998): 179–84.

- 11 Metz G: Omega-3-Fettsäuren eine Standortbestimmung zum Millennium. Forum Medizin Verlagsgesellschaft München 2000.
- 12 Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr.* 21 (2002): 495–505.
- 13 Singer P; Wirth M: Omega-3-Fettsäuren marinen und pflanzlichen Ursprungs: Versuch einer Bilanz. *Ernährungsumschau* 50 (2003): 296–304.
- 14 Spittler, A et al: Immunologie und Ernährung. In: Biesalski HK (Hrsg): *Ernährungsmedizin*. 2. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart 1999.

Anika Kühn

*KyraMed Biomol Naturprodukte GmbH
Waldstr. 67b
35440 Linden*

E-Mail: kuehn@kyramed.de