

# Zytokine und Ernährung

Die beiden Fragen «Wie wirken Zytokine auf die Ernährung?» und umgekehrt «Wie reguliert die Ernährung die Zytokinexpression?» sollen im nachfolgenden Beitrag kurz beleuchtet werden.

---

Peter M. Villiger

---

### **Wie Zytokine die Ernährung beeinflussen**

Der Rückblick auf Publikationen der Achtzigerjahre zeigt, dass bereits damals ein Protein nachgewiesen wurde, das bei Nagern eine Kachexie induzierte. Wenige Jahre später, nach Aufreinigung dieses «Cachectins», wurde festgestellt, dass es sich um dasselbe Protein handelte, das im Experiment Nekrose von Tumorzellen induzierte, folglich also das Cachectin und der Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ ) ein und dasselbe Molekül darstellen. Diese Entdeckungsgeschichte ist typisch für viele Zytokine. Da Zytokine in der Regel verschiedenste zelluläre Funktionen regulieren, wurden nicht selten in einem ersten Schritt zelluläre Funktionen beschrieben, und erst in einem zweiten Schritt wurde festgestellt, dass es sich um ein und dasselbe Protein handelte. Der TNF- $\alpha$  induziert beispielsweise Fieber, die Aktivierung proteolytischer Enzyme (e.g. Kollagenasen), die Heraufregulierung der hepatischen Akutphasereaktion mit Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) und Abfall von Albumin. Zusammenfassend wirkt TNF- $\alpha$  proinflammatorisch und auf die Ernährung bezogen katabol. Neuere Studien haben gezeigt, dass TNF- $\alpha$  – sowohl peripher wie auch zentral verabreicht – zu Appetitverlust führt, wobei die genauen zentralen Mechanismen noch nicht lückenlos beschrieben sind. Die für viele Malignome charakteristische Kachexie wird durch TNF- $\alpha$  und andere inflammatorische Zytokine vermittelt.

Offenbar spielt TNF- $\alpha$  also eine zentrale Rolle in der Appetit- und Gewichtsabnahme bei Tumoren und chronisch entzündlichen Krankheiten wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis. Es war deshalb interessant zu prüfen, ob die therapeutische Verabreichung von TNF-Hemmern eine Gewichtszunahme auslöst. Tatsächlich nehmen die meisten PatientInnen unter TNF-Hemmern zu: Einige klagen, dass sie im Laufe der Monate oder Jahre eine unliebsame Zunahme des Körpergewichts erfahren haben, sodass sie deutlich mehr wiegen als vor Erkrankungsbeginn. Es ist uns leider nicht gelungen, von den Herstellerfirmen Daten über die Gewichtsentwicklung im Rahmen der randomisierten Studien zu erhalten, mit anderen Worten ist nach wie vor nichts über mögliche Mechanismen der Appetitregulation durch TNF- $\alpha$ -Hemmer bekannt. Interessant mag der Hinweis sein, dass es im Rahmen einer bei uns durchgeführten prospektiven randomisierten plazebokontrollierten Austestung von Infliximab (monoklonaler Antikörper gegen TNF) den Patienten nicht möglich war, Verum von Plazebo zu unterscheiden. Offenbar war ein potenzieller, appetitsteigernder Effekt der TNF-Hemmung klinisch nicht erkennbar.

Was für TNF- $\alpha$  gilt, trifft im Wesentlichen auch für das Interleukin-1 (IL-1) zu. IL-1 trug früher den Namen «Catabolin». Die proinflammatorischen Effekte von IL-1 unterscheiden sich nur graduell von denjenigen des TNF. Wichtig ist die Tatsache, dass sich beide Zytokine in der Expression gegenseitig induzieren und in der Wirkung dadurch verstärken. Der natürliche Gegenspieler des IL-1 ist der so genannte IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra). Die Infusion dieses natürlichen Antagonisten löst beim Probanden keinerlei biologische Reaktionen aus.

Zusammenfassend handelt es sich bei TNF- $\alpha$  und IL-1 um hoch wirksame Zytokine, die in der Lage sind, den Organismus innert Minuten auf Verteidigung einzustellen, bei chronischer Überproduktion führen sie dagegen zur Kachexie. Diese Tatsachen lassen

auf die Notwendigkeit prompter und potenter Gegenreaktionen schliessen. Tatsächlich kommt es bei parenteraler Verabreichung sowohl von TNF- $\alpha$  als auch von IL-1 zu einem sehr raschen Anstieg von löslichem TNF-Rezeptor (sTNFR) und von IL-1ra. Während die sTNFR die TNF binden und dadurch neutralisieren, wirkt IL-1ra – seinem Namen entsprechend – als kompetitiver Antagonist auf Höhe des Zellmembranrezeptors. Molekular erreichen die biologischen Gegenspieler Konzentrationen, die etwa tausendfach höher sind als diejenigen der Zytokine selbst. Bemerkenswert ist ferner, dass sowohl die sTNFR wie auch der IL-1ra während Tagen nachweisbar bleiben, die Zytokine hingegen innert Stunden aus dem System verschwinden.

### **Wie wirkt die Ernährung auf Zytokine?**

Wie wirkt die Ernährung auf die Zytokine? Diese zweite Frage ist weniger eindeutig zu beantworten. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass die Ernährung eine wesentliche Rolle bei der Entzündungsregulation spielt. Das Sprichwort «Man ist, was man isst» hat auch im Hinblick auf entzündungsregulierende Mechanismen seine Berechtigung. Bekanntlich werden die Fette, aus denen die Zellwände bestehen, aus der Nahrung gewonnen, und sie bilden das Substrat zur Prostaglandinsynthese. Öl aus Nachtkerzen führt beispielsweise zu einem Substrat, das durch die enzymatische Verarbeitung zu antiinflammatorischen Metaboliten führt. Viele Arbeiten haben sich der Frage nach der Bedeutung der ungesättigten Fettsäuren als Entzündungsregulatoren gewidmet. Viele haben auch interessante Effekte nachgewiesen, wie beispielsweise der günstige Effekt auf multiple Sklerose, auf rheumatoide Arthritis und andere chronisch entzündliche Erkrankungen. Bei der Beratung von Patienten äussere ich mich dahingehend, dass man bei der Umstellung von proinflammatorischer Ernährung auf antiinflammatorische etwa 75 mg Diclofenac pro Tag einsparen kann. Bei sehr milden chronischen Entzündungen kann diese Mass-

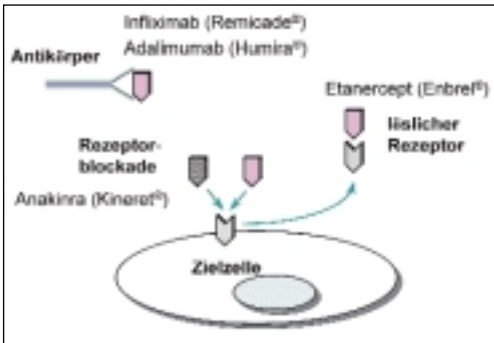


Abbildung 1: Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$  oder IL-1) violett. Interaktion am Rezeptor (IL-1) oder Neutralisierung des Zytokins durch einen monoklonalen Antikörper oder durch einen löslichen, von der Zellmembran abgespaltenen Rezeptor (TNF).

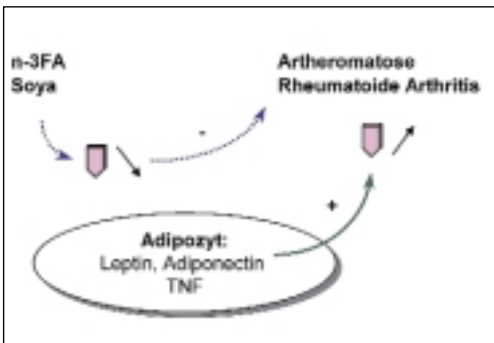


Abbildung 2: Interaktion zwischen Nahrungsbestandteilen (n-3FA = Omega-3-Fettsäuren) und Zytokinen (violett) wie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1

nahme ausreichend sein, um auf konventionelle Medikamente zu verzichten – in der Regel bringt sie mindestens eine Einsparung an Medikamenten mit sich.

Es stellt sich nun die Frage, wie die Prostaglandine mit den Zytokinen verknüpft sind. Diese Interaktion wurde zwar in vielen Arbeiten beschrieben, im klinischen Alltag hat sie aber keine wesentliche Bedeutung. Dies wird einleuchtend durch die Tatsache illustriert, dass eine Modulation der Prostaglandinsynthese oder auch die Hemmung dieser Synthese mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) keinen messbaren Einfluss auf das CRP hat. CRP wird in der Leber nach Aktivierung mit IL-6 (TNF- $\alpha$  und IL-1) de novo synthetisiert. Ein klinisch relevanter Effekt der Prostaglandine auf die Produktion der genannten Zytokine müsste am CRP-Anstieg messbar werden.

Wie wirken einzelne Nahrungsmittel auf Zytokine? Omega-3-Fettsäuren bewirken eine Änderung des Verhältnisses von sogenannten Th1- zu Th2-Zytokinen. Th1-Zytokine sind im Wesentlichen proinflammatorisch, Th2 gelten dagegen eher als antiinflammatorisch. Es ist denkbar, dass diesem

Mechanismus – neben dem erwähnten Effekt auf die Prostaglandinsynthese – eine protektive Rolle hinsichtlich der Arteriosklerose zukommt. Soja bewirkt eine Dämpfung der Expression von monozytenchemoattraktivem Protein (MCP-1). MCP-1 seinerseits spielt eine wichtige Rolle in der Rekrutierung und Aktivierung von Monozyten in die atheromatösen Plaques. Indirekt hilft also auch Soja in der Hemmung der Arteriosklerose. Ob diese und andere diätetischen Massnahmen klinisch relevant sind oder ob es sich lediglich um zellbiologische Wahrheiten handelt, ist zurzeit unklar. Diesbezügliche Studien müssten gross angelegt sein, was leider heute kaum finanziert werden kann.

Man könnte sich vorstellen, dass die genannten entzündungsdämpfenden Einflüsse die Bekämpfung der Infekte infrage stellen. Dies wurde kürzlich im Rahmen einer Studie untersucht. Es zeigte sich jedoch, dass man sich durch ungesättigte Fettsäuren kein Immundefizit einhandeln kann. Umgekehrt finden sich jedoch Situationen des Nahrungsmangels, die mit einer ungenügenden Infektabwehr einhergehen. Hier lässt sich die Fähigkeit der Synthese von Th1-Zytokinen durch Vitamine und Spurenelemente (wie Zink beispielsweise) wiederherstellen.

Anstatt die Ernährung zu ändern, kann man gemäss historischen Kenntnissen auch fasten, um die Entzündung zu dämpfen. Fasten führt beispielsweise zu einer Abnahme der Krankheitsaktivität einer Polyarthrit. Offensichtlich handelt es sich aber leider nur um eine temporäre therapeutische Möglichkeit. Wie aber wirkt Fasten auf Zytokine? Leider bestehen auch diesbezüglich viele Lücken in der pathogenetischen Kette. Einen indirekten Hinweis auf die Rolle der Unternahrung liefert eine neue Studie, die zeigt, dass Betagte, die im Vergleich zu Kontrollpopulationen das tiefste Körpergewicht hatten, die tiefsten Albuminspiegel und die höchsten IL-6-Spiegel im Blut aufwiesen.

Eine Übersicht über Ernährung und Zytokine kann heute nicht geschrieben werden, ohne auf interessante Zusammenhänge zwischen dem Fett-

gewebe und Zytokinen hinzuweisen. Die Adipozyten spielen gewissermassen eine Mediatorrolle zwischen Nahrung und Entzündungsregulation. Es wird in diesem Zusammenhang oft von sogenannten Adipozytokinen gesprochen, von denen dem Leptin und dem Adiponectin zentrale Rollen zukommen. Unter anderem wurde gezeigt, dass TNF- $\alpha$  und MCP-1 über Adipo(zyto)kine induziert werden, TNF- $\alpha$  wird aber auch durch Adipozyten selbst synthetisiert. Über diese Mediatoren ist ein pathogenetischer Weg zur Arteriosklerose aufgezeichnet. Andere Faktoren, zum Beispiel metabolische Mechanismen wie eine diabetische Stoffwechsellaage, spielen selbstverständlich ebenfalls entscheidende Rollen, was die Risiken für koronare Erkrankungen, Infekte, Autoimmunerkrankungen und Neoplasien betrifft. Die heutige Datenlage erlaubt es erst ansatzweise, ein Bild über die Interaktion zwischen Ernährung, Fettgewebe und entzündlichen Erkrankungen zu skizzieren.

Zusammenfassend lassen sich folgende Punkte festhalten:

- Proinflammatorische Zytokine spielen eine zentrale Rolle in katabolen Körperreaktionen bis hin zur Kachexie.
- Natürliche (biologische) Antagonisten wie die sTNFR und IL-1ra vermögen beim Immungesunden die potenziell deletären Wirkungen von TNF- $\alpha$  und IL-1 zu neutralisieren.
- Über die Ernährung kann auf die Bereitschaft des Körpers, proinflammatorische Zytokine zu produzieren, Einfluss genommen werden.
- Da die chronische Entzündung die Grundlage für degenerative Gefässleiden bildet, erscheint es plausibel, dass die Ernährung nicht nur über metabolische Mechanismen, sondern auch über Zytokine einen regulatorischen Einfluss auf die Atherosclerose ausübt.
- Im Netzwerk zwischen Ernährung und Zytokinen spielt das Fettgewebe eine wichtige regulatorische Rolle. ■

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Peter M. Villiger  
Klinikdirektor  
Universitätsklinik Rheumatologie  
und klinische Immunologie/Allergologie  
Inselspital Bern  
3010 Bern

Literatur auf Anfrage beim Verfasser erhältlich.