

Pathophysiologie der Entzündung

OLAF ADAM*



Die Entzündung ist eine Abwehrreaktion des Organismus auf schädigende Einwirkungen, deren Ziel die Beseitigung der schädigenden Noxe ist. Sie leitet die Beseitigung eingedrungener Keime ein und hilft die Homöostase des Gewebes wiederherzustellen. Akute Entzündungen sind in aller Regel selbstbegrenzend, durch die fein abgestimmte Regulation der Aktivität immunkompetenter Zellen. Bei Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, kann die auslösende Ursache jedoch nicht vom Immunsystem beseitigt werden; dadurch entfällt die Selbstregulation der Entzündung. Die Persistenz der auslösenden Noxe bewirkt die chronische Entzündung, mit den Folgen des protrahierten Krankheitsverlaufs und der Krankheitsprogression. Nachfolgend werden die pathophysiologischen Mechanismen beschrieben und die Möglichkeiten der nutritiven Entzündungshemmung angesprochen.

In der Evolution der Tierreihe ist die Entzündung seit Urzeiten bekannt, und sogar im Pflanzenreich sind die Komponenten der Entzündung, wie Eicosanoide, nachweisbar. Unabhängig davon, ob es sich um die Abwehr von eingedrungenen Keimen, um die Schädigung von körpereigenem Gewebe durch Gewalteinwirkung, ionisierende Strahlen oder Verbrennungen oder um eine Autoimmunerkrankung handelt – die Entzündung als Abwehrreaktion des Körpers verläuft ähnlich. Sogar die allergische Reaktion weist immunologische Komponenten des Entzündungsgeschehens auf (6). Das Ziel der Entzündung ist immer die Beseitigung der schädigenden Noxe. Bei den Infektionen ist es die Beseitigung von Bakterien, Viren, Pilzen oder Parasiten. Bei den Autoimmunerkrankungen und Neoplasien richtet sich die Entzündung gegen die (veränderten) körpereigenen Zellen (8). Letzterer Entzündung geht ein jahrzehntelanger Prozess voraus, der

durch genetische Faktoren sowie durch zusätzliche auslösende Noxen (z.B. Bakterienbestandteile, Viren) bestimmt wird. Bei der rheumatoiden Arthritis zeigen Anti-Citrullinierte Protein/Peptid-Antikörper (ACPA) bereits Jahre vor dem Ausbruch der Erkrankung die Entzündung an. Bei einer irreparablen Zellschädigung durch Verletzungen dient die Entzündungsreaktion der Reparatur oder der Beseitigung des geschädigten Gewebes. Die arteriosklerotische Plaque ist der Versuch, den durch Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus ausgelösten Zellschaden zu reparieren. Die Entzündung als gemeinsames Merkmal so verschiedener Ursachen legt die Vermutung nahe, dass eine Art der Entzündung auch andere Entzündungsprozesse begünstigen kann. Tatsächlich können in den Körper eingedrungene Keime, wie zum Beispiel Salmonellen, Shigellen oder Campylobacter, eine Gelenkentzündung (sogenannte reaktive Arthritis) auslösen, die in einer chronischen Autoimmunerkrankung enden kann. Hierher gehört auch das gehäufte Auftreten der Arterio-

sklerose bei den Autoimmunerkrankungen. Patienten mit rheumatoider Arthritis leiden doppelt so häufig an den Folgen der Arteriosklerose wie die Durchschnittsbevölkerung (*Abbildung 1*). Diese Arbeit soll die Pathophysiologie der chronischen Entzündung darstellen und deren mögliche Beeinflussung durch Umwelt- und Ernährungsfaktoren.

Pathophysiologie der Entzündung

Die Entzündung ist eine multifaktoriell gesteuerte Reaktion, bei der immunkompetente Zellen aktiviert werden und Mediatoren sezernieren, die spezifisch oder unspezifisch auf die Elimination des als fremd erkannten Gewebes zielen. Makrophagen, Mastzellen, monozytäre Zellen und dendritische Zellen erkennen körperfremde Stoffe durch die fehlende Übereinstimmung mit dem körpereigenen MHC-Komplex (Major Histocompatibility Complex). Es folgt die Aktivierung der T-Lymphozyten, deren abgestimmte Reaktion durch die T-Helfer- und T-Suppressorzellen und andere Subgruppen moduliert wird. Einige der lokalen Ent-

*Ernährungsmedizin, Physiologikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

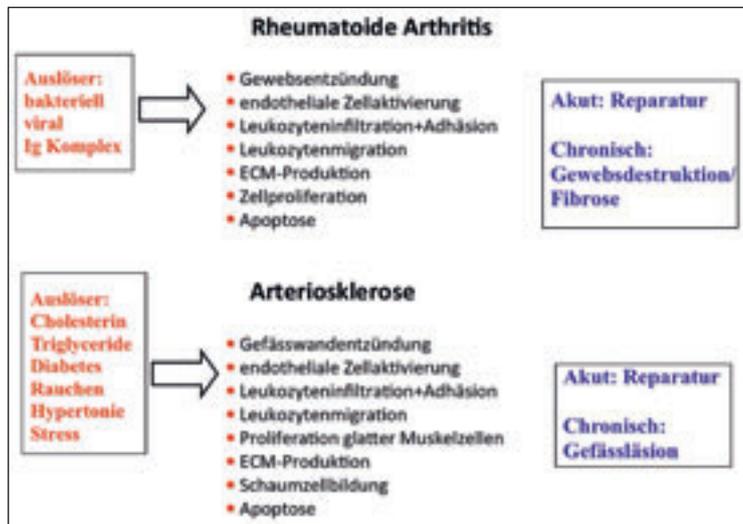


Abbildung 1: Die molekularen Abläufe bei der rheumatoiden Arthritis und bei der Arteriosklerose sind weitgehend identisch. Es handelt sich um eine Entzündung der Gefäßwand beziehungsweise des synovialen Gewebes.

zündungstoffe sind darauf spezialisiert, die Proliferation spezifischer Immunzellen im Knochenmark zu stimulieren, andere bewirken die Adhäsion der Immunzellen an der Gefäßwand am Entzündungsherd und deren Penetration zum Entzündungsgeschehen (z.B. MCP, VCAM und ICAM). Bei abklingender Entzündung erlischt die Produktion proinflammatorischer Signale; damit ist die akute Entzündung in der Regel selbstbegrenzend.

Die chronische Entzündung bei Autoimmunerkrankungen ist durch eine verminderte Antigen clearance gekennzeichnet, die in einer Persistenz des Antigens resultiert. Signaltransduktionswege werden aktiviert, mit deren Hilfe die Biosynthese von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), Zytokinen, Chemokinen und Eicosanoiden sowie die Neusynthese proinflammatorischer Substanzen, vor allem in der Leber, gestartet wird. Systemisch wirkende Mediatoren sind unter anderen das C-reaktive Protein (CRP), Interleukine, Methallothionine und Immunglobuline. Zusätzlich gelangen proliferationsfördernde Signale an das Knochenmark, die eine klonale Vermehrung der Abwehrzellen auslösen. Das Resultat ist eine systemische Entzündungsreaktion mit der Bildung von Immunkomplexen und der Aktivierung des Komplementsystems. Die Bedeutung des oxidativen Stresses für den Verlauf entzündlich-rheumati-

scher Erkrankungen wurde lange Zeit unterschätzt. Der Nachweis der signifikant grösseren Gelenkdestruktion bei Rauchern ist ein Beispiel (4). Der Multiligand Rezeptor für Advanced Glycation End products (RAGE) ist ein Signaltransduktionsrezeptor der Immunglobulinsuperfamilie. Die Ligandenfamilie von RAGE ist in akute und chronische Stressreaktionen involviert. Obgleich anfänglich nur als ein Rezeptor für die AGE (Advanced Glycation Endproducts), der nicht enzymatischen Glykosylierung und Oxydierung von Proteinen, beschrieben, übermitteln RAGE auch Signale, die durch hochregulierte/neu synthetisierte Moleküle der Immunreaktion ausgelöst werden. Via Aktivierung von Signaltransduktionskaskaden und Transkriptionsfaktoren wie NF-κB bewirkt die RAGE-AGE-Verbindung oxidativen Stress und steigert die Expression inflammatorischer und prothrombotischer Signale (12).

Modulation der Entzündungsreaktion

Entsprechend der Stärke des Antigens erfolgt die Abwehrreaktion. Hochakute Entzündungen, wie eine septische Arthritis, gehen mit den bekannten Zeichen der Entzündung, Rubor, Tumor, Dolor, Calor und functio laesa einher. Chronische Entzündungen, wie sie für Autoimmunerkrankungen üblich sind, resultieren nicht in einer messbaren Temperaturstei-

gerung und zeigen geringere klinische und laborchemische Entzündungszeichen. Eine besondere Art der Entzündung ist die «low grade Inflammation», wie sie bei der Adipositas, im Rahmen des metabolischen Syndroms auftritt.

Das Ausmass der Entzündung wird durch die Menge der gebildeten proinflammatorischen Substanzen und die Verfügbarkeit antiinflammatorischer Wirkstoffe bestimmt. Initiatoren der Entzündung sind ROS, die Aktivatoren der Arachidonsäurekaskade sind. Mehr als 80 proinflammatorische Substanzen werden aus der mehrfach ungesättigten Fettsäure Omega-6-Arachidonsäure (20:4 n-6) gebildet (Abbildung 2). Je mehr Arachidonsäure auf einen gegebenen Reiz freigesetzt wird, um so mehr Eicosanoide werden gebildet und umso intensiver die Entzündung. Je weniger Arachidonsäure sich in den Phospholipiden der Zellmembran befindet, desto geringer das Ausmass der Bildung proinflammatorischer Eicosanoide (2).

Ursachen der chronischen Entzündung

Im Darm befinden sich mehr als 800 verschiedene Keime, die insgesamt mehr Zellen aufweisen, als der Körper selbst besitzt; man bezeichnet sie insgesamt als Mikrobiota. Neben nützlichen und ungefährlichen Keimen finden sich auch gefährliche Keime, zu denen *Hafnia alvei*, *Pseudomonas ceruminosa*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas putida*, *Citrobacter koseri* und *Klebsiella pneumoniae* gehören. Der Darm steht vor der schwierigen Aufgabe, Nährstoffe möglichst effizient aufzunehmen, aber den Übertritt (Translocation) der Schadstoffe und Keime wirksam zu verhindern. Besonders die oben genannten gefährlichen Keime scheinen die Möglichkeit zu haben, unter besonderen Bedingungen die Darmwand teilweise oder ganz zu durchdringen. Man weiss, dass die günstigen Keime der Mikrobiota, wie Lactobacillen, Bifidusbakterien oder *Escherichia coli*, die gefährlichen Bakterien unterdrücken und deren Wachstum hemmen können. Fettreiche und hochkalorische Ernährung verschiebt das Gleichgewicht zugunsten



Abbildung 2: Die nur von Pflanzen gebildeten und für den Menschen essenziellen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Linolsäure und α -Linolensäure, können vom tierischen Organismus in die Eicosa-Fettsäuren, Dihomogamma-Linolensäure, Arachidonsäure und Eicosapentaensäure (EPA) umgewandelt werden. Aus diesen Eicosa-Fettsäuren können Eicosanoide gebildet werden (blaue Balken), die sich in der Struktur nur durch die Zahl der Doppelbindungen (Serie 1 = 1 Doppelbindung usw.) unterscheiden. Dagegen ist ihre Wirkung sehr verschieden. Aus Arachidonsäure gebildete Eicosanoide wirken entzündungsverstärkend, alle anderen entzündungshemmend.

der pathogenen Keime. Denselben Effekt haben die meisten Antibiotika, Allergene und zahlreiche Medikamente, wie nicht-steroidale Antirheumatika, Kortison und Immunsuppressiva. Somit ist die Mikrobiota des Darmes ein System, das durch zahlreiche Faktoren aus dem Gleichgewicht gebracht werden kann, wodurch das Darmepithel geschädigt würde. Studien der letzten Jahre weisen auf die Rolle des geschädigten Darmepithels für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Das Darmepithel wird heute als integraler Bestandteil des Immunsystems (Mucosa Associated Lymphoid Tissue, [MALT]-System) angesehen (13). Die Schädigung des Darmepithels führt zu einer raschen Hochregulation von Metallothioneinen (eine Familie von kleinen Proteinen mit hohem Cysteinanteil), die beim Entzündungsgeschehen wesentlichen Einfluss auf die Aktivierung von NF- κ B haben (5).

Nutritive Steuerung der Immunreaktion

Seit den Untersuchungen von Samuelson und Dyerberg an Grönlandeskimos wurde die Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie der Omega-6- und der Omega-3-Fettsäuren, auf das Entzün-

dungsgeschehen intensiv erforscht (7). Man unterscheidet die für den Menschen essenziellen pflanzlichen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Linolsäure Omega-6 und α -Linolensäure Omega-3) von den in Tieren, also auch im Menschen, gebildeten Folgeprodukten (Abbildung 2). Die pflanzlichen Vertreter der Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren haben keine oder nur geringe Wirkungen auf das Entzündungsgeschehen. Die im tierischen Organismus aus ihnen gebildeten Eicosa-Fettsäuren (eicosa = griechisch 20, Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen) sind die Konkurrenten im Entzündungsgeschehen (Abbildung 2). Die Wirkung der Nahrungsfettsäuren auf die Immunreaktion erfolgt durch die gezielte Veränderung des Fettsäurespektrums in der Zellmembran immunkompetenter Zellen. Die relevanten Eicosa-Fettsäuren werden in die Phospholipide der Zellmembran eingebaut und verändern die Fluidität der Zelle, die Signaltransduktion und vor allem die Menge und die Art der auf einen Reiz hin gebildeten Eicosanoide. Eicosanoide werden aus allen mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen gebildet. Das sind die Arachidonsäure, die Omega-6-Fettsäure mit 4 Doppelbindungen (20:4, n-6), die

Dihomo-Gamma-Linolensäure, eine Omega-6-Fettsäure mit 3 Doppelbindungen (20:3, n-6) und die Eicosapentaensäure (EPA), eine Omega-3-Fettsäure mit 5 Doppelbindungen (20:5, n-3) (Abbildung 2). Entzündungsfördernd wirken nur die aus Arachidonsäure gebildeten Eicosanoide. Aus den beiden anderen Eicosa-Fettsäuren entstehen entzündungshemmende Eicosanoide. Für alle Stoffwechselschritte (Resorption, Transport in den Lipoproteinen, Einbau in die Zellen, Umwandlung in Eicosanoide) besteht eine Konkurrenz zwischen den Omega-6- und den Omega-3-Fettsäuren. Bei all diesen Schritten des Stoffwechsels hat die Omega-6-Fettsäure (z.B. Arachidonsäure) gegenüber der Omega-3-Fettsäure (z.B. EPA) erste Priorität. Dies beruht auf den unterschiedlichen Stoffwechselwegen. Arachidonsäure hat einen Stoffwechselweg, der zum Ziel hat, möglichst viel der mit der Nahrung zugeführten Arachidonsäure in die (Immun-)Zellen einzubauen. Um dies zu erreichen, wird die Arachidonsäure bevorzugt über die Darmwand aufgenommen und in die Chylomikronen eingebaut. Dort findet sie sich vor allem in den Phospholipiden und Triglyzeriden an einer Position, die von der Lipase nicht erreicht werden kann. Dadurch entgeht die Arachidonsäure der Oxidation zur Energiegewinnung. Während 70 Prozent der gesättigten Fettsäuren, 60 Prozent der einfach ungesättigten Fettsäuren und 50 Prozent der pflanzlichen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren zur Energiegewinnung oxidiert werden, sind es von der Arachidonsäure weniger als 10 Prozent (2). Aus den beiden anderen Eicosa-Fettsäuren entstehen entzündungshemmende Eicosanoide. Dies ist besonders für die Dihomo-Gamma-Linolensäure erstaunlich, da sie die direkte Vorstufe der Arachidonsäure ist. Klinische Studien konnten durch eine Supplementierung einen Anstieg dieser Omega-6-Fettsäure im Blut nachweisen, jedoch fand sich niemals eine Zunahme der Arachidonsäure. Dies beweist, dass die Aktivität der Desaturasen, unter den Bedingungen unserer Ernährung, sehr gering ist. Aus diesem Grund führt auch die Zufuhr der Linolsäure zu keinem Anstieg der Arachidonsäure (2).

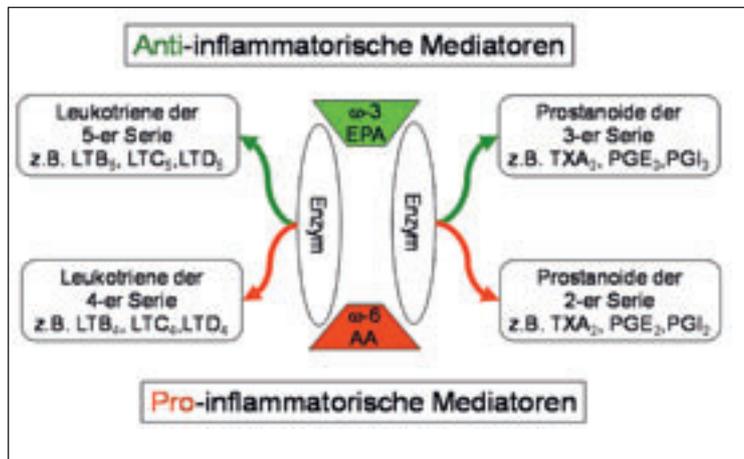


Abbildung 3: Das Mengenverhältnis der Ω (Omega)-3-EPA und der Ω -6-Arachidonsäure (AA) in den Phospholipiden der Zellmembran von Immunzellen entscheidet über das Ausmass der Bildung von entzündungsfördernden Eicosanoiden aus AA und entzündungshemmenden Eicosanoiden aus EPA.

Der oft zitierte Omega-6-/Omega-3-Quotient zeigt nur das Mengenverhältnis der wenig bedeutsamen Pflanzen-Fettsäuren; die in 30-fach geringerer Konzentration vorkommenden länger-kettigen Fettsäuren (Arachidonsäure, EPA) beeinflussen den Quotienten dagegen kaum (1).

Klinische Evidenz für die nutritive Entzündungshemmung

Die immunologische Wirkung der sehr langkettigen Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren geht auf Untersuchungen an Grönlandeskimos in den Jahren 1950 bis 1967 zurück. Dyerberg und verschiedene andere Forscher stellten fest, dass Grönlandeskimos unter ihrer traditionell maritimen Kost zwar eine hohe Inzidenz der Tuberkulose hatten, die Prävalenz der entzündlichen und allergischen Erkrankungen war jedoch deutlich seltener als in den Industrienationen (10). Zunächst fiel auf, dass Fischölfettsäuren offenbar vor Herzinfarkt schützen, da die beobachtete Fallzahl von 3 pro 1000 deutlich niedriger war als die Inzidenz in den Industrienationen von 40 pro 1000. In den folgenden Jahren konnten die entzündungshemmenden Wirkungen der Fischölfettsäuren biochemisch und klinisch bewiesen werden. Es handelt sich dabei um eine Verdrängung der Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmem-

bran durch die EPA. Zudem ist EPA ein Inhibitor der Cyclo- und Lipoxigenase, wie dies auch die nicht-steroidalen Antirheumatika (COX-1- und COX-2-Inhibitoren) sind. Im Gegensatz zu der pharmakologischen Entzündungshemmung handelt es sich bei der nutritiven Intervention um einen kompetitiven Prozess, bei dem das Verhältnis der Kompetitoren (Arachidonsäure und EPA) das Ausmass der Entzündung bestimmt (Abbildung 3). Eine Erhöhung der Arachidonsäure bedingt demnach eine Steigerung des Entzündungsprozesses, während EPA den gegenteiligen Effekt hat. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine nutritive Entzündungshemmung eintritt, sobald das Verhältnis zwischen der Arachidonsäure und EPA in den Phospholipiden des Plasmas oder den Erythrozyten-lipiden kleiner als 5 geworden ist (1). Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass ein schlechter Antioxidanzienstatus die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen erhöht (11). Patienten mit Autoimmunerkrankungen haben zudem regelmässig erniedrigte Spiegel von Antioxidanzien, wie Vitamin C, Selen, Vitamin E und Vitamin D. Damit ergeben sich zahlreiche nutritive Möglichkeiten der Entzündungshemmung, die dem Patienten nicht vorenthalten werden sollten (9).

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Olaf Adam
Ernährungsmedizin, Physiologikum der LMU
Goethestrasse 31, D-80336 München
Tel +49-(0)89-2180-75764
Fax +49-(0)89-218075765
E-Mail: olaf.adam@lrz.uni-muenchen.de

Literatur:

- Adam O. Diät und Rat bei Rheuma und Osteoporose. Aktualisierte Neuauflage, Walter Hädecke Verlag, Weil der Stadt, ISBN 978-3-7750-0577-7, 2010.
- Adam O. Entzündungshemmende Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. In: Ernährungsmedizin in der Praxis. O. Adam (Hrsg) Perimed Spitta Med. Verl. Ges. Balingen, 3/15.2–3/15.3.9, 2010.
- Adam O, Pera S, Langer E, Karger T. Entzündlich-rheumatische Krankheiten – Ernährungstherapie und Ernährungsberatung im interdisziplinären Team. *Aktuel Ernährungsmed* 2010; 35: 245–251.
- Auger I, Martin M, Balandraud N, Roudier J. Rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to peptidyl arginine deminase type 4 inhibit citrullination of fibrinogen. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 126–131.
- Bao B, Prasad AS, Beck FW, Fitzgerald JT, Snell D, Bao GW, Singh T, Cardozo LJ. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91 (6): 1634–1641.
- Calder PC, Albers R, Antoine JM, Blum S, Bourdet-Sicard R, Ferns GA, Folkerts G, Friedmann PS, Frost GS, Guarner F, Løvik M, Macfarlane S, Meyer PD, M'Rabet L, Serafini M, van Eden W, van Loo J, Vas Dias W, Vidry S, Winklhofer-Roob BM, Zhao J. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr.* 2009; 101 Suppl 1: S1–45.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (6 Suppl): 1505S–1519S.
- Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2007; 1; 121 (11): 2381–2386.
- Langer HE, Karger T, Adam O. Ernährungstherapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in Schwerpunktpraxen: Die Aufgaben des Ernährungsmediziners. *Der Ernährungsmediziner*, 2010; 12: 1–4. www.daem.de/publikationen/ernaehrungsmediziner/Heft-12-1.pdf
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted county, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (6) 1576–1582.
- Sang-Cheol B, Soo-Jin K, Mi-Kyung S. Inadequate Antioxidant Nutrient Intake and Altered Plasma Antioxidant Status of Rheumatoid Arthritis Patients. *Journal of the American College of Nutrition*, 2003; Vol. 22, No. 4, 311–315.
- Shi FY, Ravichandran Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE Axis: A Fundamental Mechanism Signaling Danger to the Vulnerable Vasculature; *Circ. Res.* 2010; 806; 842–853.
- Waeytens A, De Vos M, Laukens D. Evidence for a potential role of metallothioneins in inflammatory bowel diseases. *Mediators Inflamm.* 2009; Article ID 2009: 729172; doi 10.1155/2009/729172