

Die Rolle der Ernährung

«Low grade inflammation» und chronisch-degenerative Erkrankungen



Andreas Hahn

Andreas Hahn, Wiebke Jonas und Isabel Behrendt

Entzündungen, wie sie durch Infektionen oder Traumata hervorgerufen werden, sind durch einen akuten Verlauf mit ausgeprägten Symptomen und eine begrenzte Dauer gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu verläuft die chronische systemische Entzündung niederschwellig, symptomlos und über Jahre unbemerkt. Sie stellt einen wesentlichen Risikofaktor bei der Entstehung chronisch-degenerativer Erkrankungen dar. Nachfolgend ein kurzer Überblick, der beispielhaft einige Zusammenhänge aufzeigt.

Entzündungen sind für die Homöostase essenzielle Reaktionen, die den Organismus vor den Folgen von Infektionen und anderen Schädigungen schützen sollen. Sie zielen darauf ab, Pathogene zu beseitigen und den Heilungsprozess zu initiieren sowie eine Gewebereparatur einzuleiten, oder, wo das nicht möglich ist, das Gewebe zu zerstören. Die typischen Merkmale der akuten Entzündung (Rubor, Tumor, Dolor, Calor, Functio laesa) sind Zeichen der dabei stattfindenden immunologischen Reaktionen, die durch zahlreiche Zytokine und andere Mediatoren gesteuert werden. Das inflammatorische Geschehen kontrolliert sich normalerweise selbst und klingt über autoregulatorische Mechanismen wieder ab. Hierzu tragen neben antiinflammatorisch wirkenden Zytokinen u. a. spezifische Lipidmediatoren wie Maresine, Protektine und Resolvine bei. In den meisten Fällen bleiben Entzündungen lokal beschränkt; ist das nicht der Fall, treten systemische Symptome wie Fieber und Leukozytose auf.

Auslöser einer akuten Entzündung sind Interaktionen der Mustererkennungsrezeptoren (Pattern Recognition Receptors; PRR) auf Immunzellen mit pathogen-assoziierten molekularen Mustern (pathogen associated molecular pattern, PAMP), die auf vielen Erregern vorkommen und evolutionär hochkonserviert sind. Gleichermassen können schadensassoziierte molekulare Muster (damage associated molecular pattern, DAMP) eine Entzündungsreaktion einleiten. Diese Molekülstrukturen sind Teil des angeborenen Immunsystems und werden von geschädigten Körperzellen als Reaktion auf Traumata sowie chemische und metabolische Noxen freigesetzt, ohne dass eine Infektion vorliegt. Sie stellen somit endogene Signale dar, die ebenfalls an Mustererkennungsrezeptoren andocken und so eine Inflammation initiieren.

Akute versus chronische systemische Inflammation

Während sich akute und subakute Entzündungsprozesse durch ausgeprägte Symptome und eine begrenzte Dauer auszeichnen, handelt es sich bei der

chronischen systemischen Inflammation um einen persistierenden Vorgang, der niederschwellig und weitgehend unbemerkt abläuft (Tabelle 1) (1, 2). Daher wird diese Form der Entzündung auch als «silent inflammation» oder «low grade inflammation» bezeichnet. Da der Prozess zudem in engem Zusammenhang mit der Immunseneszenz, dem altersabhängigen Leistungsverlust des Immunsystems steht, ist er auch als «Inflammaging» bekannt, wobei die unterschiedlichen Begrifflichkeiten bislang nur unzureichend abgegrenzt werden. Die «low grade inflammation» ist charakterisiert durch erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Marker wie TNF- α oder IL-6, die aber weitaus niedriger liegen als bei akuten Infektionen. Auslöser der SCI sind typischerweise DAMP, die als Reaktion auf unterschiedliche Stressoren freigesetzt werden.

Ursachen

Die chronische systemische Inflammation beruht auf einem komplexen Ursachengefüge, das nicht in allen Details verstanden ist. Da die zelluläre Immunseneszenz mit einer vermehrten Bildung seneszenten CD8⁺-Zellen und einer gleichzeitig erhöhten Sekretion proinflammatorischer Zytokine einhergeht, begünstigen chronische Infektionen, beispielsweise mit dem Cytomegalievirus, die «low grade inflammation» (3), wenngleich der Einfluss nicht isoliert von Genetik und Umwelteinflüssen betrachtet werden kann (2). *Abbildung 1* zeigt, welche ätiologischen Faktoren zum Tragen kommen. Plakatativ vereinfacht lässt sich festhalten, dass ein bewegungsarmer Lebensstil, der mit einer ungünstigen Ernährungsweise im Sinne einer typischen «western diet» einhergeht, zu Adipositas führt und noch dazu durch psychosoziale Stressoren, Schlafmangel und eine hohe Exposition gegenüber Xenobiotika (z. B. Farbstoffe, Pestizide, Lösungsmittel) gekennzeichnet ist, eine besonders ungünstige Konstellation darstellt.

Bereits seit rund 30 Jahren ist bekannt, dass Adipozyten das proinflammatorische Zytokin TNF- α sezernieren und dessen Expression bei adipösen und



Wiebke Jonas



Isabel Behrendt

insulinresistenten Mäusen erhöht ist (4). Da die Entzündung des viszeralen Fettgewebes einen zentralen Trigger für die «low grade inflammation» darstellt, sei sie exemplarisch näher dargestellt.

Die Hypertrophie des Fettgewebes als Reaktion auf eine Imbalance zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch ist zunächst ein physiologischer Prozess. Oberhalb eines nicht bekannten Schwellenwerts reagiert das Fettgewebe jedoch mit einer Stressreaktion, die sich in einer Entzündungsreaktion mit verändertem Adipozytokinprofil äussert (Abbildung 2) (5). Als molekulare Auslöser der Fettgewebsinflammation wird das Zusammenspiel verschiedener Stressoren diskutiert (2, 6, 7):

- Bei einem Teil der Fettzellen kommt es mit einer Zunahme der Fettmasse aufgrund einer nicht schritt haltenden Vaskularisierung zu Hypoxie und Nekrosen, so dass phagozytierende Zellen einwandern, um die zerstörten Fettzellen zu entfernen (8) (Abbildung 2). Während im Fettgewebe eines gesunden Menschen T_H2-Zellen und primär antientzündliche M2-Makrophagen vorherrschen, werden während des Inflammationsprozesses vorwiegend T_H1-Zellen und M1-Makrophagen aktiv. M1-Makrophagen wirken proinflammatorisch und sezernieren Zytokine wie TNF- α und IL-6 sowie monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), wodurch weitere Makrophagen und T-Helferzellen ins Fettgewebe gelockt werden.
- Die absterbenden Adipozyten setzen DAMP frei, welche die Synthese proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-6, IL-1 β und IL-18 steigern (9). Die Bildung antiinflammatorischer Mediatoren wie IL-10 und Adiponektin sinkt hingegen. Die DAMP bewirken dies über einen intrazellulären NOD-like-Rezeptor (NLR), der das zum unspezifischen Immunsystem gehörende Inflammasom (NLR Family Pyrin Domain Containing 3, NLRP3) aktiviert und so die Bildung proinflammatorischer Zytokine auslöst (Abbildung 3).
- Endogen freigesetzte oder direkt aus der Nahrung stammende freie Fettsäuren vermögen proinflammatorische Signalkaskaden auszulösen, indem sie an die Toll-Like-Rezeptoren-(TLR-)2 und insbesondere 4 anbinden und dadurch den Transkriptionsfaktor NF- κ B aktivieren (10). Diskutiert wird eine solche Wirkung auch als Folge der hypoxischen Stoffwechsellaage.
- Mit der Zunahme der Fettmasse geht auch eine verstärkte Peroxidation von in Adipozyten gespeicherten Fettsäuren einher, die zu einem Anstieg reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies führt. Dies erhöht den Einstrom von Immunzellen und verstärkt die lokale Inflammation zusätzlich (11).
- Die Hypertrophie des Fettgewebes übt mechanischen Stress auf die im dichten Netzwerk der extrazellulären Matrix eingebetteten Adipozyten aus. Dies soll über die Rho-assoziierte Proteinkinase (RhoA-Rock) ebenfalls auf den NF- κ B-Signalweg einwirken.
- Adipositas steht im Zusammenhang mit einer intestinalen Dysbiose und einer erhöhten Darmperme-

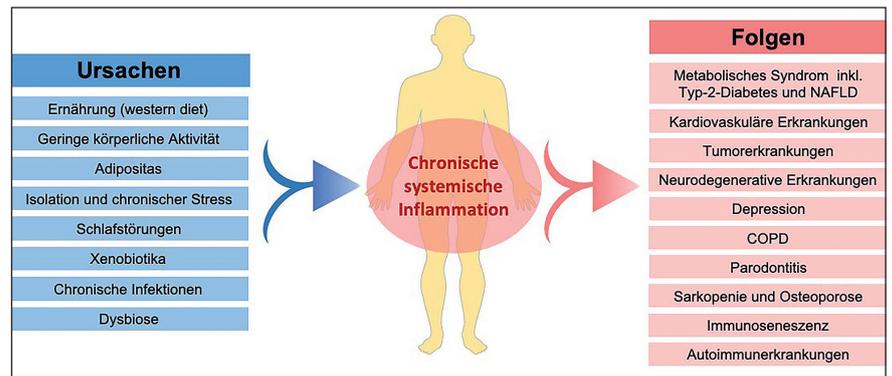


Abbildung 1: Ursachen und Konsequenzen der chronischen systemischen Inflammation.

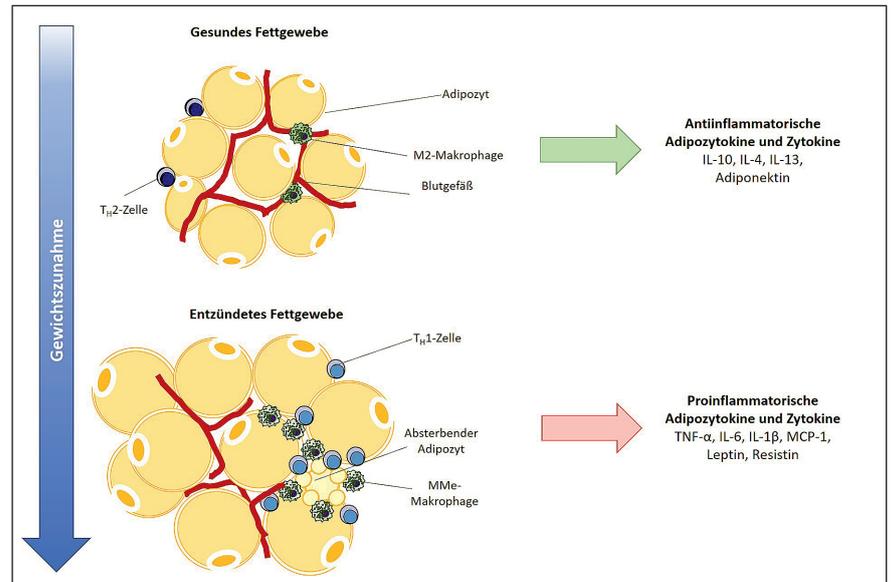


Abbildung 2: Gewichtsabhängige Inflammation des Fettgewebes.

Aus der Zunahme der Fettmasse resultiert ein proinflammatorischer Zustand (Details s. Text).

IL: Interleukin, MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, MMe-Makrophage: metabolisch aktivierte M1-Makrophage, T_H1-Zelle: T-Helferzelle-1, T_H2-Zelle: T-Helferzelle-2, TNF- α : Tumornekrosefaktor Alpha. Modifiziert nach (5).

abilität. Hierdurch können die von gramnegativen Bakterien stammenden Lipopolysaccharide (LPS) und andere Antigene die Darmwand durchdringen. Sie sind in der Lage, über TLR4 der Adipozyten eine proinflammatorische Reaktion in Gang zu setzen.

Folgen

Die auf verschiedenen Wegen und an unterschiedlichen Organen lokal in Gang gesetzten inflammatorischen Prozesse führen zu einer dauerhaften Sekretion proinflammatorischer Zytokine und anderer Mediatoren, die auf dem Blutweg verteilt werden und systemische Effekte auslösen. Signalmoleküle erreichen andere Organe und verstärken dort bereits vorhandene Entzündungsvorgänge oder lösen sie möglicherweise auch aus (12). Wie *Abbildung 1* zeigt, steht die chronische systemische Inflammation mit einer Vielzahl von Erkrankungen in Verbindung. Die dauerhafte Entzündung ist dabei eine Reaktion auf bereits erfolgte Schädigungen und stellt gleichzeitig einen Risikofaktor für Folgeerkrankungen dar. Für die metabolischen Folgen zentral ist die Tatsache, dass die «low grade inflammation» die Entstehung

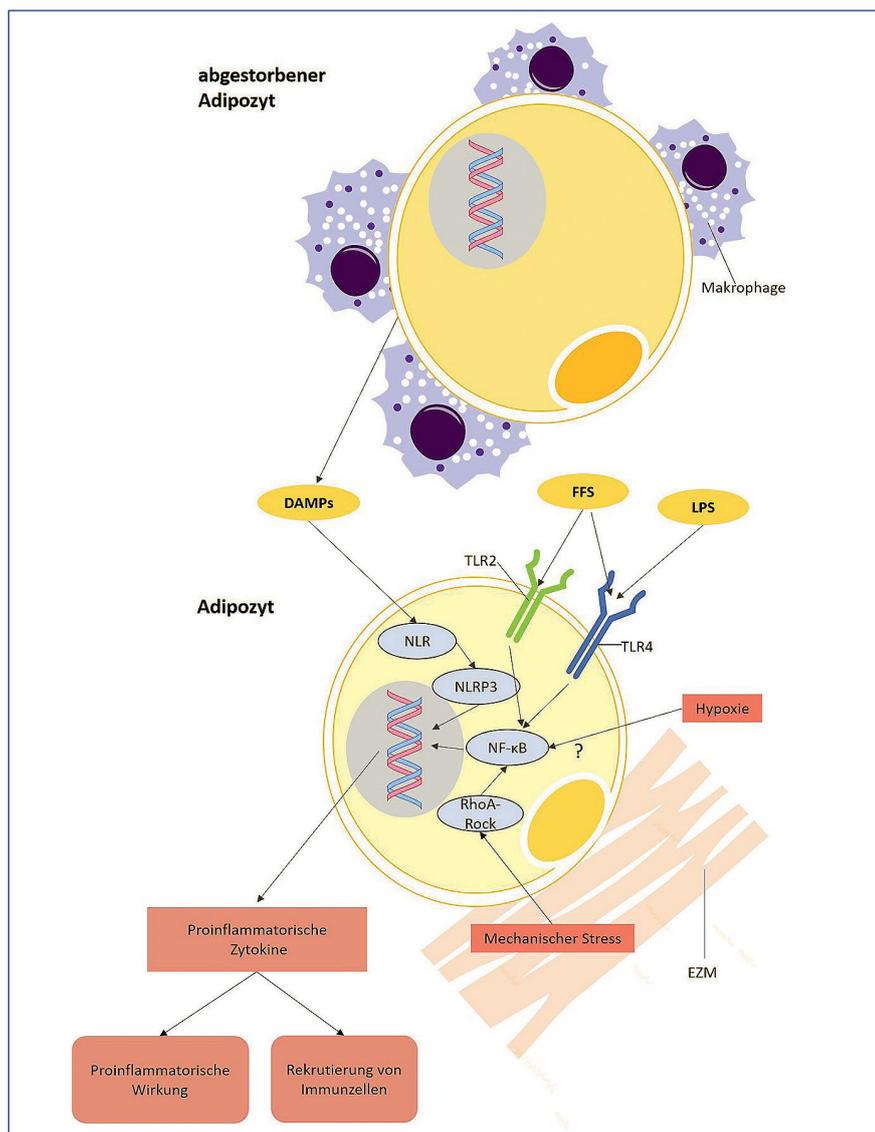


Abbildung 3: Mögliche Initiatoren der adipozitasassoziierten Inflammation des Fettgewebes. DAMP: damage-associated molecular patterns, EZM: extrazelluläre Matrix, FFS: freie Fettsäuren, LPS: Lipopolysaccharid, NF-κB: nukleärer Faktor, der an den Promotor leichter Kappa-Ketten von B-Lymphozyten bindet, NLR: NOD-like Rezeptor, NLRP3: NLR Family Pyrin Domain Containing 3, RhoA-Rock: Rho-assoziierte Proteinkinase, TLR: Toll-like Rezeptor. Modifiziert nach (9).

einer Insulinresistenz fördert (1, 6, 7), weshalb Störungen im Rahmen des metabolischen Syndroms resultieren. Darüber hinaus können zahlreiche andere Gewebe und Organe betroffen sein. Beziehungen bestehen u. a. zu Tumor- und Autoimmunerkrankungen, Sarkopenie und Osteoporose, Neurodegeneration und Depression, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie Parodontitis. Die jeweiligen Erkrankungen wiederum verstärken ihrerseits das systemische Entzündungsgeschehen, so dass ein Teufelskreis entsteht.

Inzwischen liegt eine Vielzahl von Einzelbefunden zu den Wirkungen und Mechanismen vor, die proinflammatorische Mediatoren ausüben. Von zentraler Bedeutung ist die Auslösung und Verstärkung einer Insulinresistenz (13). So sind TNF-α und IL-6 an der Entwicklung einer Insulinresistenz beteiligt, indem sie verschiedene Serinkinasen (Iκ Kinase β und Jun-N-terminale Kinase) aktivieren. Hierdurch erfolgt am Insulinrezeptor statt einer Phosphorylierung am Tyrosylresten der Insulinrezeptorsubstrate (ISR) eine Phosphorylierung von Serylresten, so dass die Signaltransduktion gestört ist. IL-6 und C-reaktives Protein (CRP) beeinflussen den Glukosestoffwechsel, indem sie die Expression von Genen unterdrücken, die an Glukoseaufnahme und -verarbeitung beteiligt sind (14). Adiponektin erhöht die Insulinwirksamkeit, indem es die Expression von Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha (PPAR-α) erhöht, einem Transkriptionsfaktor, der an der Fettsäureoxidation beteiligt ist. Die gesteigerte Fettsäureoxidation hilft dabei, die Ansammlung von Lipiden in Leber und Muskelzellen zu reduzieren und somit die Insulinsensitivität zu verbessern (15, 16). Die inflammationsbedingte Verschiebung des Adipozytokinprofils führt zu einer reduzierten Sekretion von Adiponektin und vermindert deshalb die Insulinsensitivität.

Ernährung und Inflammation

Ernährungsfaktoren beeinflussen Entstehung und Verlauf einer chronischen systemischen Inflammation auf verschiedenen Wegen. Die zentrale Bedeutung der viszeralen Adipositas erklärt, warum bereits eine Normalisierung des Körpergewichts mit einer Reduktion von entzündungsfördernden Faktoren einhergeht (6). Auch unabhängig hiervor können Ernährungsfaktoren das inflammatorische Geschehen vermindern. Dabei zeigt sich, dass Lebensstiländerungen (vor allem die Kombination von Ernährung und Bewegung) alleinigen Modifikationen des Ernährungsmusters und diese wiederum der Gabe von Einzelsubstanzen überlegen sind.

Unstrittig ist, dass eine typische «Western Diet», gekennzeichnet durch eine hohe Energiedichte, hohe Anteile an schnell verfügbaren Kohlenhydraten, trans-Fettsäuren und Salz sowie einer vergleichsweise geringen Zufuhr an pflanzlichen Lebensmitteln (Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte, Gemüse, Obst, Nüsse) und einer geringen Aufnahme an Ballaststoffen, sekundären Pflanzenstoffen sowie einigen Vitaminen und Mineralstoffen das Erkrankungsrisiko erhöht.

Tabelle 1:

Gemeinsamkeiten und Unterschiede von «klassischer» Entzündungsreaktion chronischer systemischer Inflammation (6)

	klassische Entzündung	low grade inflammation
Dauer	akut, subakut	persistierend
Lokalisierung	lokal	insulinabhängige Gewebe, systemisch
Ausmass	ausgeprägt	schwach
Altersabhängigkeit	nein	ja
Folgen	Heilung, Entfernung des Auslösers, Gewebereparatur	Kollateralschäden
Gewebsinfiltration durch	Neutrophile, Eosinophile, NK-Zellen, T-Lymphozyten, Makrophagen	vor allem T-Lymphozyten, Makrophagen
Entzündungsfördernde Faktoren/Zytokine	IL-6, IL-1β, TNF-α, ROS	IL-6, IL-1β, TNF-α, CRP, ROS, Leptin
Aktivierung	DAMP (Infektionen), PAMP (Traumata, Zellschädigungen)	DAMP (endogene und exogene Faktoren, metabolische Störungen, Gewebeschädigungen)

CRP: C-reaktives Protein, DAMP: damage-associated molecular patterns, IL: Interleukin, NK-Zellen: Natürliche Killerzellen, PAMP: pathogen-associated molecular patterns, ROS: reaktive Sauerstoffspezies, TNF: Tumornekrosefaktor.

Demgegenüber können andere Kostformen den Entzündungsprozess vermindern. Gut hierzu eignen sich «klassische» mediterrane Ernährungsformen, wie sie lange Zeit auf den griechischen Inseln üblich waren. Sie zeichnen sich durch hohe Anteile der vorab genannten pflanzlichen Lebensmittel, hohe Gehalte an Monoenfettsäuren und – durch den Verzehr von Fisch – Omega-3-Fettsäuren aus. Dass solche Ernährungsweisen entzündlichen Vorgängen entgegenwirken können, ist u. a. aus der Ernährungstherapie der rheumatoiden Arthritis bekannt, hat aber auch für die «low grade inflammation» Bedeutung (18, 19).

Auf mechanistischer Ebene wurden für eine Vielzahl von Lebensmittelinhaltsstoffe anti-inflammatorische Eigenschaften postuliert. Demgegenüber ist die Evidenz für die jeweiligen Effekte aus Humanstudien vielfach gering, was vor allem methodische Gründe hat. So wird der Bioeffekt eines Nährstoffs massgeblich bestimmt von dessen Dosierung und der Expositionsdauer auf der einen, sowie der Nährstoffversorgung vor Beginn der Nährstoffgabe auf der anderen Seite. Dieser für Nährstoffe charakteristische kontextabhängige Dosis-Wirkungs-Zusammenhang ist bei vielen Supplementierungsstudien nicht berücksichtigt, was ihre Aussagekraft deutlich einschränkt (20). In Interventionsstudien wurde häufiger gezeigt, dass bestimmte Ernährungsweisen mit Veränderungen des Blutspiegels an einzelnen Lebensmittelinhaltsstoffen einhergingen und gleichzeitig inflammatorische Parameter verändert waren. Derartige Daten erlauben allerdings meist keine kausalen Rückschlüsse.

Ausblick

Die chronische systemische Inflammation ist eine persistierende und niederschwellige Entzündungsreaktion, die den Gesamtorganismus betrifft. Sie ist gekennzeichnet durch erhöhte Konzentrationen an proinflammatorischen Zytokinen und anderen Mediatoren und stellt einen Risikofaktor für vielfältige Folgeerkrankungen dar, die den Prozess wiederum verstärken. Zu den Ursachen zählen neben Fehlernährung, Bewegungsmangel und Adipositas auch psychosoziale Faktoren, Umwelteinflüsse sowie Infektionen. Mit zunehmendem Verständnis des komplexen Geschehens erweitern sich die Möglichkeiten, präventiv und therapeutisch einzugreifen. Die zentrale Bedeutung kommt dabei Ernährung und Bewegung zu.

Co-Autorinnen

M.Sc. Wiebke Jonas und Dr. Isabel Behrendt

Leibniz Universität Hannover (LUH)

Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Andreas Hahn

Leibniz Universität Hannover (LUH)

Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung

Am Kleinen Felde 30

D-30167 Hannover

E-Mail: hahn@nutrition.uni-hannover.de

Referenzen:

1. Calder PC et al.: Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2014; 106, Suppl 3: S5-S78.
2. Purman D et al.: Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine* 2019; 25: 1822-1832.
3. Wang C et al.: Effects of aging, cytomegalovirus infection, and EBV infection on human B cell repertoires. *J Immunol* 2014;192: 603–611.
4. Hotamisligil GS et al.: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
5. Tilg H, Moschen AR: Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology* 2006; 6: 772-783
6. Hahn A et al.: Ernährung – Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie. 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2023.
7. Krüger K: Inflammation during obesity – pathophysiological concepts and effects of physical activity. *Dtsch Z Sportmed* 2017; 7-8: 163-168.
8. Murano I et al.: Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008; 49: 1562.
9. Reilly SM et al.: Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 633-643.
10. Rogero MM et al.: Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients* 2018; 10, 432
11. León-Pedroza JI et al.: Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: From the molecular evidence to the clinical practice. *Cirugía y Cirujanos.* 2015; 83: 543-551.
12. Gregor MF et al.: Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-445.
13. Kojta I et al.: Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients* 2020; 12: 1305
14. Stanimirovic J et al.: Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm* 2022; 2022: 1–15.
15. Achari, A. E. & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *I J Mol Sci* 2017; 18: 1321.
16. Petersen MC et al.: Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018; 98: 2133–2223.
17. Christ A et al.: Western diet and the immune system: An inflammatory connection. *Immunity* 2019; 51: 794-811*
18. Al-Aubaidy HA et al.: Twelve-Week Mediterranean Diet Intervention Increases Citrus Bioflavonoid Levels and Reduces Inflammation in People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2021; 13: 1133
19. Mena M et al.: Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular anti-inflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 248–256.
20. Ströhle A et al.: Nährstoffsupplemente – Möglichkeiten und Grenzen. Teil 5: Supplemente in der Primärprävention – Methodologische Aspekte. *Med Monatsschr Pharm* 2014; 37: 13-26.