

Kapitel 5

Diskussion

Erstmals wurde in einer großen multizentrischen Untersuchung ausführlich der Antioxidanzien- und Fettsäurenstatus von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in Remission aus verschiedenen Regionen Europas dargestellt. Die gewonnenen Erkenntnisse wurden in einer weiteren Analyse den Daten von CED-Patienten im akuten Schub sowie gesunden Kontrollen gegenübergestellt und verglichen. Des Weiteren wurden Erkenntnisse über Veränderungen von Antioxidanzien und Fettsäuren bei Patienten in Remission im Vergleich zu alters-, geschlecht- und BMI-„gematchten“ Paaren besonders berücksichtigt. Inwieweit sich die Plasmaspiegel der Antioxidanzien und Fettsäuren hinsichtlich der CED-Patienten im akuten Schub innerhalb von drei Monaten verändern, wurde erstmals beschrieben.

5.1 Vergleich der Zentren

Die aktuelle Studie beschreibt den Antioxidanzien- und Fettsäurenstatus von Patienten mit CED in Remission aus Berlin, Wien und Bari. Der Vergleich der Zentren zeigte, dass die Gesamtheit der CED-Patienten in Remission gut ernährt war und sich bezüglich ausgewählter Parameter des Ernährungsstatus nicht unterschied. Auch der Erkrankungsstatus war vergleichbar mit Ausnahme signifikant höherer CRP-Spiegel in Berlin und Wien. Zu berücksichtigen ist, dass die CRP-Konzentrationen bei 77.7% der gesamten Stichprobe <0.5 mg/dl und verglichen mit anderen Untersuchungen [59, 60] niedriger waren.

Die regionalen Unterschiede der CED-Patienten beeinflussten die Plasmaspiegel der Antioxidanzien gering. Signifikante Veränderungen wurden weniger zwischen den Zentren als zwischen CED-Patienten und Kontrollen beobachtet. Zink-, Kupfer- und Selenspiegel im Plasma differierten nicht vom Referenzbereich. Obwohl Deutschland ein Selenmangelgebiet ist, wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieses Spurenelementes beobachtet. Die Zinkspiegel in Bari waren im Vergleich zur Berliner Population signifikant vermindert. Hinweise im Zusammenhang mit einer höheren Erkrankungsaktivität wurden nicht bestätigt. Die Veränderungen könnten möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein. Die sogenannte mediterrane Ernäh-

rungsweise in Bari/Süditalien [121] lässt eine höhere Zufuhr antioxidativ wirksamer Nährstoffe als in Deutschland oder Österreich vermuten. Die Plasmaspiegel der untersuchten antioxidativ wirksamen Vitamine differierten nicht signifikant zwischen den Zentren, waren aber in Bari am niedrigsten. Informationen zum tatsächlichen Ernährungsverhalten der Patienten in Bari fehlten. Möglicherweise kennzeichnen sich CED-Patienten insgesamt durch eine ähnliche Ernährungsweise, aufgrund der Eliminierung beschwerdeauslösender Lebensmittel.

Da die regionalen Unterschiede der CED-Patienten in Remission die Plasmaspiegel der gesättigten Fettsäuren (GFS) kaum beeinflussten, ist zu vermuten, dass das Ernährungsverhalten hinsichtlich GFS-Aufnahme ähnlich ist. Obwohl keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden, waren die GFS im Plasma der Patienten aus Bari deutlich geringer im Vergleich zu Berlin und Wien. Auch die n-3- und n-6-Fettsäuren im Plasma differierten kaum zwischen den Zentren. Aber CED-Patienten aus Bari zeigten geringere n-3-Plasmaspiegel. Da die α -Linolensäure (α -linolenic acid, ALA, C18:3n-3) Ausgangssubstanz zur Desaturierung und Kettenverlängerung der n-3-Fettsäuren [23] ist und in geringeren Konzentrationen vorlag, waren auch die weiteren untersuchten n-3-Fettsäuren der Population aus Bari vermindert. Die vermutete mediterrane Ernährungsweise [23, 121] der CED-Patienten in Bari bestätigte sich nicht in den n-3-Fettsäuren. Jedoch waren aufgrund des wahrscheinlich höheren Verzehrs von Fisch und Olivenöl die Plasmaspiegel der GFS in Bari niedriger verglichen mit den Daten aus Wien oder Berlin. Die Linolsäure (linoleic acid, LA, C18:2n-6) sowie die Gesamtheit der n-6-Fettsäuren waren in Berlin und Wien signifikant höher als in der italienischen Population. Ein geringeres Angebot von n-6-Fettsäuren könnte zu einer verminderten Produktion der Eicosanoide führen [64, 130]. Daraus resultiert eine geringere Erkrankungsaktivität. Die CRP-Spiegel der Population aus Bari bestätigen diese Hypothese.

Obwohl die Population aus Bari die höchsten mittleren Ölsäurespiegel aufwiesen, waren die Unterschiede zu Berlin und Wien nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung für die höheren Ölsäurekonzentrationen ist die mediterrane Ernährungsweise: hoher Konsum Olivenöl mit hohem Anteil Ölsäure (C18:1n-9) [23]. Die tatsächliche Zufuhr von Ölsäure durch die Nahrung wurde in Bari nicht untersucht, so dass diese Hypothese nicht bestätigt werden kann.

Die Ergebnisse zeigen, dass trotz regionaler Unterschiede die untersuchten Antioxidanzien und Fettsäuren sich minimal zwischen den Zentren unterschieden. Es ist zu vermuten, dass die CED-Patienten an eine westliche Ernährung angepasst sind und/oder aufgrund der Erkrankung bestimmte Lebensmittel bevorzugen bzw. meiden. Ein Einfluss der mediterranen Ernährung, bestehend aus einer hohen Zufuhr von Vitaminen, einfach ungesättigten und n-3-Fettsäuren, auf die untersuchten Parameter wurde nicht bestätigt. Zu beachten bleibt dennoch die zu Berlin vergleichbar geringe Fallzahl in Wien und Bari.

Aufgrund der Vergleichbarkeit der Daten wurden die CED-Patienten der drei Zentren als eine gesamte Stichprobe in der folgenden multizentrischen Auswertung betrachtet. Zusätzlich erfolgte der Vergleich der Patienten in Remission mit CED-Patienten im aktiven Erkrankungsstadium und gesunden Kontrollen.

5.2 Multizentrische Auswertung

Die multizentrische Auswertung konzentrierte sich auf Daten von 80% Patienten in Remission mit CED aus allen drei Rekrutierungszentren. CED-Patienten in Remission waren anhand des BMI, Albumin und SGA gut ernährt. Lediglich 20% der CED-Patienten waren, gemessen mit CDAI bzw. CAI, akut krank. Die mittleren Konzentrationen von CRP, Erythrozyten, Lymphozyten und Monozyten differierten nicht signifikant zwischen Remission und Akutstadium und wiesen auf eine geringe Erkrankungsaktivität hin. Obwohl CRP nicht bzw. saures- α -1-Glycoprotein nur bei CED im Akutstadium als systemische Entzündungsparameter erhöht waren, wurde eine lokale Entzündung bei CED in Remission sowie im akuten Schub mittels Calprotectin beobachtet.

Zu beachten ist, dass weder Geschlecht, noch Lokalisation der Erkrankung, Raucherstatus oder Medikationen einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Antioxidanzien und Fettsäuren zeigten.

5.2.1 Kupfer, Zink, Selen

KUPFER Die mittleren Kupferspiegel der MC-Patienten in Remission waren vergleichbar mit denen der Kontrollen. Obwohl die mittleren Kupferspiegel im Referenzbereich lagen, zeigten 45.5% der Patienten in Remission, 64.7% der akut Kranken, aber auch 35.6% der Kontrollen erhöhte Kupferspiegel ($>19.2 \mu\text{mol/l}$). Vergangene Untersuchungen bestätigten, dass die Kupferspiegel gut ernährter CU-Patienten [39] sowie CED-Patienten in Remission [60, 148, 168] bzw. in der Akutphase [60, 51] höher waren als die der Kontrollen. Auch bei juveniler rheumatoiden Arthritis wurden erhöhte Kupferspiegel im Serum nachgewiesen [159].

Laut Ernährungsbericht 2000 [41] liegt die mittlere tägliche Kupferaufnahme von Frauen 157-239% und Männern 174-265% in Deutschland über der wünschenswerten Zufuhr. Aufgrund der fehlenden Dokumentation der Kupferzufuhr in dieser Studie kann der Zusammenhang zwischen erhöhter Kupferaufnahme mit der Nahrung und erhöhten Plasmaspiegeln nicht bewiesen werden. Möglicherweise sind die höheren Plasmaspiegel auf die Entzündung zurückzuführen, denn erhöhte Kupferspiegel finden sich nicht nur bei Leberschädigungen oder exokriner Pankreasinsuffizienz, sondern auch bei akuten und chronischen Erkrankungen.

Da Kupfer im Plasma an Transcuprein und Caeruloplasmin gebunden ist, könnten die erhöhten Kupferspiegel auch auf eine verminderte Konzentration dieser Proteine und der damit verbundenen reduzierten Kupferbindung zurückzuführen sein. Zur Ursachenfindung der erhöhten Kupferspiegel wären die Konzentrationen der Kupfer-bindenden Proteine hilfreich. Die Beeinflussung der Kupferkonzentrationen durch Alter, Geschlecht und/oder Medikation wurde statistisch ausgeschlossen. Ein Zusammenhang zwischen Kupfer und CRP [39] als Akut-Phase-Protein wurde nicht bestätigt.

Kupfer ist neben Zink Bestandteil von Superoxid-Dismutase sowie Metallothionein, die als endogene Antioxidanzien fungieren. Mulder et al. untersuchten entzündete und nicht-entzündete intestinale Mukosa von CED-Patienten und Kontrollen hinsichtlich des Anteils von Superoxid-Dismutase. Die Enzymkonzentrationen in der gesunden und nicht-entzündlichen Mukosa waren

vergleichbar. Die verminderte Expression der Superoxid-Dismutase in der entzündeten Mukosa [132], aufgrund verminderter Kupferspiegel, beeinträchtigte die Abwehr der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und nahm eine wichtige Funktion in der Pathogenese und Therapie mit Antioxidanzien ein [101]. Studienergebnisse über den Einfluss erhöhter Kupferspiegel auf die Funktion der Superoxid-Dismutase liegen nicht vor.

ZINK Die mittleren Zinkspiegel im Plasma wiesen auf eine optimale Zinkversorgung hin; vergleichbar mit Kontrollen und der Literatur [60, 61, 167]. Beeinträchtigungen der Zinkresorption durch eine erhöhte Erkrankungsaktivität im Dünndarm wurden nicht nachgewiesen. Lediglich von 6.0% aller CED-Patienten lagen die Zinkkonzentrationen $<10.1 \mu\text{mol/l}$. Zu berücksichtigen ist, dass der größte Zinkanteil in Muskulatur und Knochen gespeichert wird, so dass die Plasmaspiegel möglicherweise nicht den tatsächlichen Zinkstatus widerspiegeln.

Die von verschiedenen Autoren beschriebenen verminderten Zinkspiegel bei CED mit steigender Erkrankungsaktivität [14, 20, 51, 60, 75, 131] bestätigten sich in dieser Untersuchung nur für MC-Patienten im Akutstadium. Dalekos et al. untersuchten gut ernährte CU-Patienten in Remission sowie im akuten Schub, die signifikant höhere Zinkspiegel aufwiesen als Kontrollen [39]. Akute Entzündung und/oder Hypalbuminämie [75] beeinflussten in der vorliegenden Untersuchung nicht die Zinkkonzentrationen im Plasma. Brignola et al. beobachteten verminderte Zinkkonzentrationen bei MC, die durch Supplementation von täglich 200 mg Zinksulfat über sechs Wochen bzw. drei Monate anstiegen [14, 20]. Die Supplementation zeigte keinen Einfluss auf die Superoxid-Dismutase-Aktivität, die als endogene ROS-Abwehr fungiert [131]. Eine Reduktion der Lipidperoxidation durch Zinksupplementation wurde bei Insulin-abhängigen Diabetikern [58] sowie veränderte Fettsäurenprofile in den Erythrozyten bei MC-Patienten nachgewiesen [14]. Die meisten Studienergebnisse bezüglich Zinksupplementation und Reparatur des oxidierten Gewebes basieren auf experimentellen bzw. in vitro-Daten.

Anhand des Zinkspiegels im Plasma kann möglicherweise auf den Antioxidanzien- und Fettsäurenstatus im akuten Schub geschlossen werden. CU- aber vor allem MC-Patienten in der Akutphase zeigten positive Korrelationen zu MUFS, Vitamin C und α -Tocopherol. Je geringer der Anteil Serumzink als Antioxidanz, desto geringer der Anteil weiterer antioxidativ wirkender Substanzen. Dennoch müssen diese Werte kritisch betrachtet werden: bei vorliegender Entzündung existiert derzeit noch keine zufriedenstellende Methode zur Erfassung des Zinkstatus [55], so dass eine Über- oder Unterschätzung des Zinkstatus berücksichtigt werden muss.

Interessant wäre die Bestimmung der Zinkkonzentrationen in der Darmukosa, denn Serumspiegel reflektieren nicht den tatsächlichen Zinkstatus. Die Zinkkonzentrationen selbst sowie die Zink-abhängigen Enzyme Methallothionein und Superoxid-Dismutase waren signifikant vermindert bei aktiver CU-Erkrankung [168]. Kruidenier et al. beobachteten bei CED verminderte Mengen an Zink-Kupfer-abhängiger Superoxid-Dismutase mit zunehmender mukosalen Entzündung [182]. Bisher fehlen Untersuchungen mit hoher Anzahl an Biopsien und der Unterscheidung der verschiedenen Erkrankungsstadien [168]. Es ist zu vermuten, dass trotz optimaler Plasmaspiegel die Zinkkonzentrationen in der Mukosa verringert sind. Dies kann zu einer verminderten Synthe-

se der Scavenger-Enzyme führen und Zink-abhängige Enzyme mit antioxidativer Kapazität beeinträchtigen. Die Reduktion des oxidativen Stress sowie die Linderung der Entzündung werden dadurch beeinträchtigt.

SELEN MC-Patienten in Remission sowie im akuten Schub wiesen im Vergleich zu CU-Patienten und Kontrollen signifikant verminderte Selenspiegel auf. Die mittleren Selenkonzentrationen waren bei CED in Remission und im Akutstadium sowie bei Kontrollen niedriger als in der Literatur beschrieben [60, 61, 148]. Niedrige Selenspiegel wurden bisher auch bei gastrointestinalen Erkrankungen mit parenteraler oder oraler Ernährung [143], bei MC-Patienten [77, 144, 148] sowie bei CU-Patienten [148] beobachtet.

Die Einnahme von Corticosteroiden [78] beeinflusste die Selenspiegel nicht. Obwohl der Einfluss der Lokalisation der Erkrankung auf die Selenspiegel statistisch nicht bewiesen wurde, kann Malabsorption eine Ursache für die verminderten Selenspiegel der MC-Patienten sein [143]. Signifikante Unterschiede der Selenkonzentrationen hinsichtlich der verschiedenen Befallsorte wurden nicht beobachtet. Rannem et al. berichteten, dass lediglich MC-Patienten mit einer Dünndarmresektion von >200 cm signifikant verminderte Selenspiegel im Serum sowie in den Erythrozyten aufwiesen [144]. Die in dieser Studie beobachtete Korrelation zwischen Selen im Plasma, BMI und Serum-Albumin sowie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Selenspiegel und CDAI, CRP oder saures- α -1-Glycoprotein wurde nicht bewiesen [144]. Auch die Assoziation von Selen zu essenziellen Fettsäuren oder n-6-Fettsäuren [24] bestätigte sich nicht. Die fehlenden Daten zur Selen-abhängigen Glutathionperoxidase erschweren die Interpretation der verminderten Serumspiegel genauso wie die fehlenden Selenkonzentrationen in den Erythrozyten.

Verminderte Selenspiegel beeinträchtigten die Expression von Selenoproteinen (z.B. Glutathion-Peroxidase, GSHPx) und erhöhten die Produktion von Peroxiden und Lipidperoxiden [137, 145]. Eine verminderte Funktion der GSHPx, als sensitiverer Indikator des Selenstatus [61], führte zur verminderten Abwehr freier Sauerstoffradikale, die die Zellmembran schädigten [62]. Gleichzeitig war der Titer für IgG und IgM vermindert und die Funktion des Immunsystems beschränkt. Eine Supplementation mit Selen verbesserte die in den Makrophagen durch einen Selenmangel beeinträchtigte Synthese des Eicosanoids Leucotrien B_4 [8].

5.2.2 Carotinoide, Retinol

CAROTINOIDE Klinische Studien, die den Carotinoidstatus von CED-Patienten ausführlich dokumentieren, fehlten bisher. Erstmals wurde dieser in einer multizentrischen Population von CED-Patienten beschrieben. Anders als in vergangenen Untersuchungen [50, 51, 60, 105] differierten die mittleren Carotinoidspiegel der Patienten in Remission und der Patienten im akuten Schub nicht signifikant. Sowohl CED-Patienten im Akutstadium als auch in Remission hatten signifikant verminderte mittlere Plasmaspiegel von Lutein/Zeaxanthin, α - und β -Carotin sowie der Summe der Carotinoide im Vergleich zu Kontrollen. Auch die Auswertung der „gematchten“ Paare zeigte verminderte Plasmaspiegel von α -Carotin bei CED-Patienten in Remission und Lutein/Zeaxanthin

bei MC-Patienten in Remission im Vergleich zu Kontrollen.

Die aktuellen Ergebnisse bestätigen bisherige Untersuchungen: β -Carotin war bei MC-Patienten signifikant niedriger verglichen mit Kontrollen [60, 61]. Genser et al. berichteten im Vergleich zu Kontrollen von signifikant verminderten α - und β -Carotin- sowie β -Cryptoxanthinspiegeln bei MC [63]. Sowohl MC-Patienten verglichen mit Kontrollen [82] als auch mangelernährte verglichen mit gut ernährten CED-Patienten [38] zeigten signifikant geringere Gesamtcarotinoidkonzentrationen. Des Weiteren bestätigten sich die gewonnenen Erkenntnisse auch bei Patienten nach Myokardinfarkt [146] und kritisch Kranken [142].

Epidemiologische Studien stellten inverse Zusammenhänge zwischen Serum- β -Carotinspiegeln und kardiovaskulären Erkrankungen dar, die sich auch durch erhöhten oxidativen Stress kennzeichnen. In den meisten Untersuchungen führten wünschenswerte Plasmaspiegel von β -Carotin oder Gesamtcarotin zu einem verminderten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, wahrscheinlich durch Reduktion der Lipidperoxidation [98]. Auch bei kritisch-Kranken mit Atemwegserkrankungen waren die α - und β -Carotin-Spiegel im Vergleich zu Gesunden signifikant vermindert [142].

Eine beeinträchtigte Resorption der Carotinoide in dieser Untersuchung ist fraglich, da 1) ein Einfluss der Erkrankungslokalisation statistisch nicht signifikant nachweisbar war, 2) von lediglich 27.4% der MC-Patienten der Gastrointestinaltrakt befallen war und 3) keine signifikanten Unterschiede in den Carotinoidspiegeln zwischen MC- und CU-Patienten vorlagen. Eine aktuelle Untersuchung berichtete, dass MC-Patienten mit einem BMI $<18.5 \text{ kg/m}^2$ eine signifikant höhere Malabsorptionsrate hatten als MC-Patienten mit einem BMI $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ [177]. Da in der vorliegenden Studie lediglich 5.5% der CED-Patienten einen BMI $<18.5 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen, müssen weitere Faktoren als Ursache für die beeinträchtigten Carotinoidspiegel berücksichtigt werden: Die Bildung eines Seifenkomplexes aufgrund einer Steatorrhoe könnte ebenso ursächlich sein wie die Bildung nicht-absorbierbarer Subkomplexe bestehend aus zweiwertigen Kationen (Magnesium, Selen, Zink) und malabsorbiertem Fett [61].

Die Carotinoidresorption wird durch die Anwesenheit GFS beschleunigt. Da die Häufigkeit des Verzehrs der GFS nicht signifikant zwischen CED-Patienten in Remission bzw. im Akutstadium und Kontrollen differierte, ist eine fehlende Resorptionsbeschleunigung bei CED-Patienten auszuschließen. Ein Zusammenhang zwischen Carotinoiden und dem Fettgehalt der Nahrung [5], speziell GFS, muss in weiteren Untersuchungen geprüft werden. Ein Zusammenhang zwischen Carotinoiden und GFS oder Cholesterin im Plasma wurde nicht bestätigt. Die EUFS im Plasma waren bei CED zwar signifikant erhöht im Vergleich zu Kontrollen, jedoch wurde ein Zusammenhang zwischen verminderten Carotinoiden und erhöhten EUFS bisher nicht beobachtet. Die von Geerling et al. dargestellten Assoziationen zwischen Antioxidanzien, Erkrankungsaktivität und dem Fettsäurenprofil bei MC bestätigten sich in dieser Population nicht [60].

Eine weitere mögliche Ursache des verminderten antioxidativen Status bei CED in Remission und Akutstadium könnte eine verminderte Carotinoidzufuhr mit der Nahrung sein. Filippi et al. untersuchten mittels prospektivem 3-Tage-Ernährungsprotokoll die Nährstoffaufnahme von MC-Patienten in Remission. Obwohl die durchschnittliche Zufuhr der Hauptnährstoffe nicht signi-

fikant differierte, nahmen MC-Patienten signifikant weniger Antioxidanzien (β -Carotin, Vitamin C) auf [52]. Hingegen zeigten Geerling et al., dass die Zufuhr von β -Carotin zwischen CED und „gematchten“ Kontrollen vergleichbar war [60, 61]. Postprandiale abdominelle Schmerzen oder Nahrungsrestriktionen können ebenso zu einer Mangelernährung führen.

Die grobe quantitative Darstellung der aufgenommenen Nahrungsmittel ließ in der aktuellen Untersuchung erkennen, dass die Häufigkeit des Konsums von Obst/Gemüse bei CED-Patienten in Remission, nicht im Akutstadium, signifikant geringer war im Vergleich zu Kontrollen. Dies könnte zumindest bei CED in Remission die beeinträchtigten Plasmaspiegel erklären. Da sich Menge und Qualität des Obst/Gemüses anhand des eingesetzten Food Frequency Questionnaires (FFQ) nicht bestimmen lassen, sind keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen verminderten Carotinoidspiegeln und der Carotinoidaufnahme mit der Nahrung möglich. Unter der Annahme, dass Qualität und Quantität bei CED-Patienten und Kontrollen vergleichbar waren, kann erhöhter oxidativer Stress mit erhöhtem Verbrauch der Carotinoide Ursache der verminderten Carotinoidspiegel im Plasma sein [46, 181]. Besonders bei CED verursachen ROS Gewebeschäden im Darm durch die Imbalance von pro- und anti-oxidativen Mechanismen. Exzessive ROS-Produktionen überfluten das endogene Abwehrsystem von Antioxidanzien und führen zu einem Antioxidanzienmangel.

Da der Anteil von Rauchern mit CED signifikant höher war als der der Kontrollen, könnte der Konsum von Zigaretten tabak für verminderte Plasma-Antioxidanzien verantwortlich sein. Ein statistisch signifikanter Einfluss des Rauchens auf die Plasmaspiegel fehlte. In dem „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ wurden 14.470 Raucher, Ex-Raucher sowie Nichtraucher hinsichtlich β -Carotin und den Entzündungsmarkern CRP und Leukozyten untersucht. Die beobachtete starke und inverse Assoziation des β -Carotins mit CRP bzw. Leukozyten deutete auf einen Zusammenhang zwischen β -Carotin, Erkrankungsrisiko und Entzündung hin [46], die in der aktuellen Studie nicht bestätigt wurde.

Obwohl β -Carotin das bekannteste Antioxidanz ist, zeigten Heber und Lu [74], dass Lycopin, welches bei CED im Akutstadium signifikant vermindert war verglichen mit Kontrollen, das meist potente Antioxidanz ist. Die Arbeitsgruppe stellte folgendes Ranking hinsichtlich antioxidativer Kapazität auf: Lycopin > α -Tocopherol > β -Cryptoxanthin > Zeaxanthin = β -Carotin > Lutein [74]. In einer Querschnittsstudie wurden bei 85 Nonnen mit erhöhter Erkrankungsaktivität und verminderten Plasmaspiegeln von Lycopin, α - und β -Carotin beobachtet [74]. Durch die verminderten Konzentrationen zirkulierender Antioxidanzien konnte sich der oxidative Stress erhöhen und die Entzündung verstärken [74]. Die tägliche Aufnahme von Fruchtsaft (reich an β -Cryptoxanthin) reduzierte das Risiko der Entstehung entzündungsbedingter Erkrankungen [138], chronischer Erkrankungen und hemmte die Proliferation verschiedener Krebszellen. Für CED-Patienten könnte sich eine erhöhte Zufuhr an Lycopin-reichen Nahrungsmitteln positiv auf den oxidativen Stress auswirken. Insgesamt ist es wichtig, verschiedene Antioxidanzien gleichzeitig aufzunehmen, da diese sich im Zusammenspiel in ihrer Wirkung verstärken [74] und die Synthese inflammatorischer Cytokine (Interleukin, IL-1, IL-6) hemmen.

Ein positiver Einfluss einer β -Carotin-Supplementation auf den oxidativen Stress bei CED wurde bisher nicht beobachtet. Festgehalten werden kann, dass eine Supplementation mit Carotinoiden in Kombination mit weiteren Antioxidanzien die reduzierten β -Carotinspiegel der CED-Patienten erhöhte, so dass diese vergleichbar waren mit denen der gesunden Kontrollen [58]. Erst wenn die physiologischen Prozesse der Carotinoide und anderer Nährstoffe vollständig verstanden sind, können die genannten Parameter als relevante Biomarker für die antioxidative Kapazität bzw. den oxidativen Stress fungieren [46].

RETINOL Die mittleren Retinolspiegel im Plasma waren vergleichbar zwischen CED-Patienten in Remission bzw. im Akutstadium und Kontrollen. Auch bei den „gematchten“ Paaren wurden keine Veränderungen hinsichtlich Retinol sichtbar. Geerling et al. [61] und Imes et al. [82] bestätigten diese Ergebnisse bei MC-Patienten. Hingegen zeigte eine frühere Untersuchung, dass die mittleren Retinolspiegel bei aktiven MC-Patienten signifikant vermindert waren verglichen mit Patienten in Remission und diese wiederum signifikant niedriger als die der Kontrollen [60]. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin A und β -Carotin lag nicht vor. Die signifikant reduzierten β -Carotinspiegel der CED-Patienten spiegelten sich nicht in den mittleren Retinolkonzentrationen im Plasma wider, obwohl Retinol in der Mukosazelle aus β -Carotin gespalten werden kann. Die Ursachen für die vergleichbaren Retinol- und die verminderten β -Carotinspiegel können nicht eindeutig geklärt werden. Vermutet wird, dass die Retinolresorption nicht nur von GFS, sondern auch von Ölsäure, Vaccensäure, γ -Linolensäure und Arachidonsäure beschleunigt wurde.

5.2.3 Vitamin C, Vitamin E

VITAMIN C Wie bisherige Studien [50, 60, 61, 78] beschrieben, waren auch in der aktuellen Untersuchung die mittleren Plasma-Vitamin C-Spiegel der CED-Patienten in Remission und im Akutstadium signifikant vermindert verglichen mit Kontrollen. Des Weiteren zeigten CU in Remission signifikant niedrigere Vitamin C-Konzentrationen als „gematchte“ Kontrollen. Eine Ursache, dass in dieser Subpopulation nur CU-Patienten verminderte Plasmaspiegel zeigten, könnte die geringere Fallzahl der CU-Patienten sein. Ausgeschlossen werden kann eine erhöhte Häufigkeit in der Obst- und Gemüsezufuhr der den CU-Patienten in Remission gegenübergestellten gesunden Kontrollen.

Eine geringere Vitamin C-Aufnahme mit der Nahrung von CED-Patienten könnte die reduzierten Plasmaspiegel erklären. Des Weiteren sinken Vitamin C-Konzentrationen im Plasma sehr schnell in Folge einer Infektion oder oxidativen Stress. Die Redoxintegrität der Zellen wird durch Vitamin C bestärkt und schützt während einer Entzündung vor ROS [184]. Da die Vitamin C-Spiegel auch bei CED-Patienten in Remission vermindert waren, könnte erhöhter oxidativer Stress bzw. Rauchen die Ursache der geringeren Plasmaspiegel sein. Des Weiteren wird Vitamin C für die Regenerierung des Vitamin E verbraucht.

Die Supplementation von Vitamin C erhöhte die Plasmaspiegel bei MC-Patienten in Remission [4] und verbesserte verschiedene Komponenten des Immunsystems, z.B. Aktivität der natürlichen

Killerzellen oder Lymphozytenproliferation [184]. In nicht-entzündlichen mukosalen Biopsien von CED-Patienten war der Vitamin C-Anteil sehr gering. Eine mögliche Erklärung ist, dass die mukosale Umgebung selbst Ort erheblichen oxidativen Stress ist und vermehrt Vitamin C verbraucht. Da die Resorption von Vitamin C bereits in der Mundschleimhaut beginnt, aber hauptsächlich im oberen Dünndarm erfolgt und keine signifikanten Unterschiede der Plasmaspiegel zwischen MC und CU vorlagen, ist eine beeinträchtigte Resorption unwahrscheinlich. Des Weiteren ist bekannt, dass z.B. Vitamin C, Vitamin E und Glutathion integrale Komponenten des regenerierenden Redoxcyclus sind. Eine Veränderung der Konzentration eines der Antioxidanzien resultiert in einem Ausgleich durch ein anderes Antioxidanz. Verminderte Carotinoid-Plasmaspiegel können den Verbrauch von Vitamin C fördern, so dass auch diese Konzentration sinkt.

VITAMIN E Alpha-Tocopherol repräsentiert das wichtigste fettlösliche Antioxidanz in der Zellmembran [22], welches ROS transformiert und ein notwendiger Biomarker für oxidativen Stress und Inflammation darstellt [42]. Die mittleren Plasmaspiegel von α -Tocopherol unterschieden sich nicht signifikant zwischen CED-Patienten und Kontrollen, jedoch zeigten MC-Patienten in Remission im Vergleich zu „gematchten“ Kontrollen signifikant höhere Plasmakonzentrationen. Gamma-Tocopherol hat im Vergleich zu α -Tocopherol eine geringe antioxidative Kapazität und war bei MC im Akutstadium signifikant höher verglichen mit Kontrollen.

Die Ergebnisse von Hoffenberg et al., die Kinder mit CED in Remission oder milder Entzündung untersuchten [78], bestätigen die aktuellen Daten. Auch die mittleren α -Tocopherolspiegel waren in der Hoffenberg-Studie signifikant höher als die der Kontrollen [78]. Die in der Literatur vorgestellten CED-Daten präsentierten signifikant verminderte Vitamin E-Spiegel bei MC in Remission und Akutphase verglichen mit Kontrollen [50, 60, 61] sowie bei CU im akuten Schub [105]. Auch kritisch Kranke [142] wiesen signifikant niedrigere α -Tocopherolspiegel als Kontrollen auf, Patienten mit Myokardinfarkt hatten vergleichbare α -Tocopherol- und signifikant geringere γ -Tocopherolkonzentrationen [146] und Hepatitis C-Patienten wiesen signifikant verminderte α - bzw. γ -Tocopherolkonzentrationen auf [187]. Obwohl CED mit erhöhtem oxidativen Stress einhergehen, können die Ursachen für die vergleichbaren α - und erhöhten γ -Tocopherolspiegel nicht eindeutig erklärt werden. Ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsaktivität und Tocopherolspiegeln wurde nicht beobachtet. Möglich ist, dass die Resorption durch die Anwesenheit von Nahrungsfetten im Dünndarm [42] erhöht war. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien können auf eine divergierende Erkrankungsaktivität oder Erkrankungslokalisation zurückzuführen sein.

Auffällig war, dass 45.2% der CU- (18.0% MC-) Patienten rauchten verglichen mit Nichtraucher-Kontrollen. Die in Studien dargestellten verminderten Plasmaspiegel von α - bzw. γ -Tocopherol bei Rauchern [21, 111] bestätigten sich in dieser Untersuchung nicht. Zigarettenrauch fungiert als potente exogene Quelle des oxidativen Stress, aufgrund des Vorhandenseins von ROS im Rauch und der induzierten Entzündungsreaktion. Wie Bruno et al. beschrieben, sind Veränderungen der Tocopherolspiegel bisher nur in vitro dargestellt worden. Sollte der Zigarettenrauch-induzierte oxidative Stress die Tocopherolspiegel im Plasma beeinflussen, sind sensitivere Techniken zur Prüfung dieser Hypothese notwendig [21].

Da Vitamin C und E gemeinsam in der Eliminierung von Lipidperoxid-Radikalen agieren, führt ein beeinträchtigter Vitamin E- und C-Status zu erhöhter Lipidperoxidation, vor allem bei Patienten mit chronisch oxidativem Stress [183]. Durch orale Gabe beider Antioxidanzien erhöhten sich nach einer 4-Wochen-Supplementation die Plasmaspiegel signifikant und es erfolgte der Abbau der Lipidperoxid-Radikale. Der oxidative Stress wurde vermindert. Dies beweist, dass die Imbalance zwischen ROS-Produktion und dem anti-oxidativen Abwehrsystem durch Vitaminsupplementation ausgeglichen werden kann [4]. Zu beachten ist, dass die Supplementation von α -Tocopherol die Plasmakonzentrationen von γ -Tocopherol senkten [42]. Jiang et al. zeigten, dass auch γ -Tocopherol anti-inflammatorische Aktivität besitzt, da es die Prostaglandin E_2 -Synthese durch Hemmung der Cyclooxygenase-2-Aktivität erhöht. Hingegen vermindert α -Tocopherol die Prostaglandin E_2 -Synthese ohne Einfluss auf die Cyclooxygenase-2-Aktivität [42]. Des Weiteren senkte die Supplementation von α -Tocopherol die LDL-Oxidation in vitro und in Zellkulturen. Beim Menschen konnte die α -Tocopherolgabe die Anfälligkeit des LDL gegenüber der Oxidation vermindern [162]. Die Lipidperoxidation bei Diabetes mellitus Typ-2 sowie bei Gesunden wurde durch Supplementation von α -Tocopherol (1200 IU/d) gesenkt und beeinflusste signifikant die Monozytenfunktion. Eine verminderte Freisetzung von IL-6 durch Monozyten sowie reduzierte CRP-Spiegel wurde dokumentiert [162].

5.2.4 Fettsäuren

Abweichungen im Fettsäurenprofil bei MC-Patienten wurden bereits 1932 beobachtet [37]. Seitdem wurde das Fettsäurenprofil in wenigen Studien hauptsächlich von MC-Patienten im akuten Schub mit divergierenden Ergebnissen [48, 47, 59, 60, 158, 104, 163, 174] beschrieben. Die untersuchten Populationen kennzeichneten sich durch kleine Fallzahlen und unvollständigen Darstellungen der Fettsäuren im Plasma.

Die aktuelle Studie beschreibt zum ersten Mal das vollständige Fettsäurenprofil von CED-Patienten in Remission im Vergleich zum Akutstadium und zur gesunden Kontrolle. Der Fettsäurenstatus von MC-Patienten in Remission differierte nicht signifikant von CU-Patienten in Remission. Auch die erhöhte Erkrankungsaktivität wirkte sich nicht signifikant auf den Fettsäurenstatus aus. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden jedoch Veränderungen bezüglich Fettsäurenprofil sichtbar. Des Weiteren wurden zum ersten Mal Zusammenhänge zwischen Antioxidanzien und Fettsäuren bei einer multizentrischen CED-Population in Remission sowie mit aktiver Erkrankung dargestellt.

Die mittleren Plasmaspiegel der GFS differierten nicht signifikant zwischen den Patienten in Remission. Signifikante Unterschiede von Patienten in Remission im Vergleich zum Akutstadium wurden ebenfalls nicht beobachtet. Die Veränderungen der GFS zeigten sich hauptsächlich bei MC und CU im akuten Schub verglichen mit der Kontrollpopulation. Untersuchungen von Kuroki et al. [104] sowie Geerling et al. [59] berichteten von vergleichbaren Plasmaspiegeln der GFS bei MC in Remission und im akuten Schub. Da die Veränderungen der GFS lediglich bei drei von sieben GFS

und diese nicht ausschließlich bei einer Gruppe auftraten, ist die unterschiedliche Zufuhr von GFS mit der Nahrung nicht ursächlich für die Differenzen. Auch eine beeinträchtigte Resorption der GFS wird als Ursache ausgeschlossen, da z.B. C16:0 bei MC im Akutstadium signifikant erhöht und nicht vermindert war. Eine weitere mögliche Ursache für höhere GFS im Plasma könnte eine gesteigerte Lipolyse vor allem bei CED-Patienten im akuten Schub sein.

Verschiedene Studien beschrieben signifikant verminderte [59, 104, 113], erhöhte [47, 48, 59] bzw. vergleichbare n-3-Fettsäurenspiegel [104, 113, 163, 175] im Plasma oder Phospholipiden bei CED. In der aktuellen Untersuchung hatten CED-Patienten sowohl in Remission als auch im Akutstadium zu Kontrollen vergleichbare n-3-Fettsäurenspiegel. Die Docosahexaensäure (docosahexaen acid, DHA, C22:6n-3) war jedoch bei MC in Remission und im akuten Schub signifikant vermindert im Vergleich zu Kontrollen. Verminderte n-3-Fettsäuren im Plasma erhöhen die n-6:n-3-Ratio, die zu einer erhöhten Synthese pro-inflammatorischer Eicosanoide führt. Diese spezifische Verbindung zwischen MUFS, Immunsystem und der Pathogenese sollte durch die weitere Bestimmung der Eicosanoide nachgewiesen werden.

Da Fettsäuren aus der Nahrung Modulatoren für den Fettsäurenstatus im Organismus sind, ist die Dokumentation der Nahrungszufuhr hinsichtlich der Fettsäureaufnahme wichtig. Hinweise für die vergleichbaren n-3-Spiegel lieferte die Auswertung der FFQ: Die Häufigkeit der Zufuhr von Fisch, reich an n-3-Fettsäuren, differierte bei CED, sowohl in Remission als auch im Akutstadium, und Kontrollen nicht signifikant. Auch die Resorption war möglicherweise nicht beeinträchtigt, denn MC, CU und Kontrollen zeigten vergleichbare n-3-Spiegel. und das obere Jejunum als Resorptionsort der Fettsäuren war bei 94.5% der MC-Patienten nicht befallen. Auch die Summe der Fettsäuren wies nicht auf eine beeinträchtigte Resorption hin.

Lediglich DHA war bei MC in Remission und im akuten Schub verglichen mit Kontrollen signifikant vermindert. MC-Patienten mit langer Erkrankungsdauer zeigten in zwei Untersuchungen [59, 104] signifikant verminderte DHA-Spiegel im Vergleich zu Kontrollen. Ebenso wurden signifikant erhöhte DHA-Spiegel bei CED in Remission [104] und im akuten Schub [47, 48] beobachtet. Da DHA und die essenzielle α -Linolensäure (α -linolenic acid, ALA, C18:3n-3) gleichzeitig mit der Nahrung aufgenommen werden, aber nur DHA signifikant im Plasma vermindert war, beruht der beeinträchtigte DHA-Status möglicherweise auf einer reduzierten DHA-Synthese. DHA wird im Organismus mit Hilfe der Desaturase und eines Elongationsenzymys aus ALA gebildet. Möglicherweise wurde bei MC-Patienten mehr ALA zur Eicosanoidsynthese verbraucht, so dass weniger Substrat zur DHA-Synthese zur Verfügung stand. Geerling et al. hypothetisierten, dass die Veränderungen des Fettsäurenprofils auf Beeinträchtigungen der Desaturase- und Elongaseaktivitäten durch die Steroidtherapie zurückzuführen sind [59]. Der Einfluss dieser wurde in der aktuellen Studie statistisch ausgeschlossen. Des Weiteren fassten Muskiet et al. zusammen, dass Menschen insgesamt wenig DHA synthetisieren können und der DHA-Status weniger gut reguliert ist im Vergleich zum Arachidonsäurestatus [133]. Unklar bleibt, ob die unterschiedlichen DHA-Spiegel durch eine eingeschränkte Nahrungszufuhr, Syntheseleistung oder Malabsorption bedingt sind. Da die Nahrungsaufnahme die n-3-Plasmaspiegel beeinflusst [94], könnte eine Ursache für

die verminderten DHA-Konzentrationen ein geringerer Fisch- bzw. Ölkonsum sein. Die Häufigkeit des Fisch- bzw. Ölkonsum differierte nicht zwischen CED-Patienten in Remission bzw. im Akutstadium und Kontrollen.

Auch für n-6-Fettsäuren sind bisher divergierende Plasmakonzentrationen bei CED beschrieben wurden [29, 48, 59, 60, 113, 163, 175]. In dieser Studie war die essenzielle Linolsäure (linoleic acid, LA, C18:2n-6) bei CU in Remission signifikant höher als bei MC in Remission. Die erhöhten LA-Konzentrationen spiegelten sich auch in der signifikant höheren Summe der n-6-Fettsäuren bei CU in Remission wieder.

Da die MUFS in dieser Studie nur im Plasma bestimmt wurden, müssen weitere Untersuchungen zeigen, ob sich die beobachteten Ergebnisse in der Mukosa, in Phospholipiden oder Adipozyten bestätigen. Obwohl die n-6-Fettsäuren lediglich bei CU in Remission erhöht waren, bleibt zu hypothetisieren, ob die steigende Inzidenz der CED verbunden ist mit einer erhöhten Zufuhr von n-6-Fettsäuren mit der Nahrung. Plausible Mechanismen könnten die Hemmung der Eicosapentaensäure (eicosapentaen acid, EPA, C20:5n-3)- und DHA-Synthese, erhöhte Bildung und Aufnahme der Arachidonsäure (arachidonic acid, AA, C20:4n-6) in die Membran mit gesteigerter Synthese pro-inflammatorischer Eicosanoide sein. Die Folge wäre ein erhöhter oxidativer Stress in der Membran [83].

Die n-3- und n-6-Fettsäuren fungieren als Vorstufen der Eicosanoidsynthese. Während AA für die Bildung pro-inflammatorischer Eicosanoide verantwortlich ist, fungieren die n-3-Fettsäuren, vor allem EPA, als anti-inflammatorische Agenzien. Liegt EPA in ausreichender Konzentration vor, wird diese und weniger die AA zur Bildung der Eicosanoide herangezogen. Die daraus entstehenden Serien der Prostaglandine wirken weniger stark pro-inflammatorisch [64] und hemmen kompetitiv die Transformierung der Eicosanoide, die aus AA gebildet werden [62]. In der Literatur wurde berichtet, dass ein Zusammenhang zwischen dem aktiven Erkrankungsstatus und der Produktion der AA-assoziierten Eicosanoide besteht [179]. Je höher die Plasmaspiegel der AA und LA waren, desto höher war die Syntheserate der pro-inflammatorischen Eicosanoide [179]. Da CED-Patienten in Remission bzw. im Akutstadium sowie Kontrollen vergleichbare Konzentrationen von AA und EPA im Plasma aufwiesen, ist zu vermuten, dass vermehrt anti-inflammatorische Eicosanoide gebildet worden sind, die die Entzündungsaktivität reduzierten. Die Auswirkungen der Veränderungen im Plasmaspiegel der CED-Patienten hinsichtlich Eicosanoide wurden nicht untersucht.

Die EUFS differierten nicht zwischen CED in Remission bzw. im akuten Schub. Anders als in der Literatur beschrieben [60, 104], war die Summe der analysierten EUFS bei CED-Patienten sowohl in Remission als auch im akuten Schub signifikant höher im Vergleich zu Kontrollen/gematchten Kontrollen. Levy et al. beobachteten ebenso höhere durchschnittliche EUFS im Plasma bei Kindern mit MC im Vergleich zu „gematchten“ Kontrollen, jedoch waren die Unterschiede nur für Ölsäure (C18:1n-9) signifikant [113]. Öl- und Vaccensäure (C18:1n-7) waren in der aktuellen Population insgesamt, aber auch im Vergleich CED in Remission versus „gematchte“ Kontrolle signifikant erhöht. Siguel und Lerman untersuchten Patienten mit chronisch gastrointestinaler

Erkrankung (hauptsächlich MC), die ebenso erhöhte Plasmaspiegel der EUFS aufwiesen [158]. Es wurde vermutet, dass der Mangel essenzieller Fettsäuren durch eine gesteigerte Synthese der EUFS kompensiert wird. Es erfolgte ein Austausch essenzieller Fettsäuren gegen EUFS, um die Membranfluidität zu erhalten [158]. Diese inverse Korrelation wurde in der aktuellen Untersuchung nicht beobachtet, da CED-Patienten keinen Mangel essenzieller Fettsäuren im Plasma zeigten. Insgesamt wurde deutlich, dass lediglich CU im akuten Schub kein verändertes EUFS-Profil aufwiesen. Möglicherweise ist die fehlende Signifikanz auf die geringe Fallzahl in dieser Gruppe zurückzuführen. Die erhöhten Plasmaspiegel lassen eine höhere Biosynthese der EUFS oder eine höhere EUFS-Aufnahme mit der Nahrung vermuten. Der Vorteil höherer Ölsäurespiegel ist, dass die pro-inflammatorischen Effekte der Eicosanoide unterdrückt werden [67]. Untersuchungen zeigten auch, dass hohe Plasmakonzentrationen von n-9- oder n-3-Fettsäuren die Lymphozytenproliferation und die zellvermittelte Immunität verringern. Des Weiteren reduzierte Ölsäure die TNF- α -Produktion und die damit verbundene Entzündungsreaktion.

Der essenzielle Fettsäuren(EFS)-Index war bei MC in Remission signifikant niedriger als bei CU in Remission. Ein von Geerling et al. beschriebener verminderter EFS-Index [60] bei aktivem MC verglichen mit Patienten in Remission wurde in der vorliegenden Studie nicht bestätigt. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen bzw. „gematchten“ Kontrollen hatten CED-Patienten einen signifikant geringeren EFS-Index, zurückzuführen auf die erhöhten EUFS-Konzentrationen. Insgesamt waren die essenziellen Fettsäuren bei CU in Remission signifikant höher verglichen mit Kontrollen. Da diese nur im Plasma analysiert wurden, muss eine weitere Untersuchung der essenziellen Fettsäuren Aufschluss über den Fettsäurenstatus in den Zellmembranen geben.

5.2.5 Malondialdehyd

Malondialdehyd (MDA) ist ein hoch toxisches Hauptprodukt der Lipidperoxidation und fungiert als grober Marker dieser [145]. Wie bereits beschrieben [18, 145, 176] differierte MDA auch in der aktuellen Studie weder in Remission noch im akuten Schub zwischen MC und CU und zeigte keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollen. Jedoch waren die mittleren MDA-Konzentrationen der Kontrollen sowie der gesunden „gematchten“ Paare höher als die der CED-Patienten. Tüzün et al. beschrieben ebenfalls signifikant höhere MDA-Spiegel im Plasma von Kontrollen verglichen mit MC-Patienten in Remission [176]. Wissenschaftler beobachteten signifikant höhere MDA-Spiegel in Mukosabiopsien bei CED verglichen mit Kontrollen [32, 45, 100]. Levy et al. zeigten bei Kindern mit MC erhöhte zirkulierende MDA-Spiegel [113]. Unklar ist, ob das überschüssige MDA im Blut gebildet worden ist oder vom entzündlichen Darm synthetisiert und in die Zirkulation abgegeben wurde [113]. Untersuchungen von Patienten mit chronischer Hepatitis C wiesen auf höhere MDA-Spiegel hin, die mit Zunahme des oxidativen Stress und der Schwere der Entzündung anstiegen [187].

Ein Zusammenhang zwischen Lipidperoxidation, CDAI/CAI sowie ausgewählten Entzündungsparametern wurde nicht beobachtet. Jedoch war der Anteil MDA um so höher, je mehr MUFS, die

nicht Vorstufen des MDA sind, im Plasma vorhanden waren.

Aufgrund fehlender Daten zur Aktivität der GSHPx in der vorliegenden Studie ist eine Interpretation der Daten schwierig. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die oxidative Schädigung mit anschließender Lipidperoxidation nicht ausreichte, um die MDA-Spiegel bei CED im Plasma zu erhöhen. Zu berücksichtigen bleibt, dass MDA nur ein grober Indikator der Lipidperoxidation ist.

5.2.6 Zusammenhang Antioxidanzien- und Fettsäurenstatus

Cabré et al. [24] und Geerling et al. [60] hypothetisierten, dass die Präsenz von Antioxidanzien das Fettsäurenprofil bei CED beeinflusst. Inverse Korrelationen zwischen Carotinoiden, Vitamin C, Selen und ungesättigten Fettsäuren [60] bestätigten sich in der aktuellen Untersuchung nicht. Jedoch wurde ein positiver Zusammenhang zwischen α - bzw. γ -Tocopherol und ungesättigten Fettsäuren deutlich. Obwohl vor allem GFS die Tocopherol-Resorption beschleunigen, könnten auch EUFS und MUFS die Tocopherol-Resorption erhöhen. Da Zink langkettige Fettsäuren zur Desaturierung und Elongation moduliert, ist Zinkmangel möglicherweise ein wichtiger ursächlicher Parameter für ein n-6-Fettsäuredefizit [36]. Durch Zinksupplementation konnte bei MC-Patienten das beeinträchtigte Fettsäurenprofil in den Erythrozyten normalisiert werden [14]. Da sowohl Zink als auch die n-6-Fettsäuren bei CED-Patienten vergleichbar waren mit Kontrollen, wurde in der aktuellen Untersuchung deutlich, dass ein nicht beeinträchtigtes Fettsäurenprofil durch einen guten Zinkstatus bedingt ist.

Eine zusätzliche Analyse der Antioxidanzien und Fettsäuren z.B. in der Mukosa bzw. endogener Antioxidanzien und Eicosanoide ist notwendig, um weitere Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Antioxidanzien und Fettsäuren zu erhalten.

5.2.7 Zusammenhang Antioxidanzien-/Fettsäurenstatus und Entzündung

Kuroki et al. [104] und Esteve-Comas et al. [47] beschrieben bei MC inverse Zusammenhänge zwischen der Erkrankungsaktivität, gemessen am CDAI, und dem Fettsäurenprofil. Diese Veränderungen der Plasmaspiegel können auf einen Hypermetabolismus der Fettsäuren zurückgeführt werden. Der Hypermetabolismus kann aus einem erhöhten Energiebedarf, aufgrund der Entzündung, oder Reparaturmechanismen in der Mukosa resultieren. In der vorliegenden Untersuchung wurde dies nicht bestätigt, aber ein inverser Zusammenhang zwischen dem lokalen Entzündungsparameter Calprotektin und der Fettsäurensomme bzw. n-3-Fettsäuren bei MC im Akutstadium sichtbar. Calprotektin ist ein Calcium-bindendes Protein, das von neutrophilen Granulozyten und Monozyten gebildet und bei einer entzündlichen Darmerkrankung vermehrt freigesetzt wird. Je höher der Anteil Granulozyten und Monozyten, desto höher ist die vorliegende lokale Entzündung im Darm, gemessen mittels Calprotektin. Während einer Entzündung steigt der Verbrauch der n-3-Fettsäuren für die Synthese anti-inflammatorischer Eicosanoide, so dass die n-3-Plasmaspiegel sinken.

Geerling et al. zeigten, dass die Erkrankungsaktivität, gemessen am CRP, mit der Summe der MUFS sowie der GFS negativ korrelierte. Da CRP während einer Entzündung extrem schnell und in hohen Mengen synthetisiert wird, kann dies zu einer negativen Assoziation mit dem Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren führen [60]. Die aktuelle Untersuchung bestätigte dies nicht, möglicherweise aufgrund der sehr geringen CRP-Spiegel. Ein Zusammenhang zwischen n-6-Fettsäuren und Lymphozyten wurde für CED-Patienten im akuten Schub beobachtet. Je höher die Entzündungsaktivität und der Anteil n-6-Fettsäuren, desto mehr pro-inflammatorische Eicosanoide werden in Makrophagen und Lymphozyten gebildet. Sowohl die Menge als auch die Art der Fettsäuren in der Nahrung kann die Lymphozytenfunktion beeinflussen. Möglicherweise können die Ursachen für die Zusammenhänge zwischen Entzündungsparametern und Fettsäuren mittels Cytokine erklärt werden. Weitere Untersuchungen müssen dies zeigen. Vergangene Untersuchungen berichteten, dass proinflammatorische Cytokine den Lipidmetabolismus ungünstig beeinflussen: TNF- α und IL-6, beides Faktoren, die exzessiv bei MC synthetisiert werden, können die intestinale Fettverwertung und den Fettstoffwechsel beeinflussen [126]. IL-1 sowie TNF- α sind für die Anlagerung der Leukozyten im Endothel, in die Biosynthese von Prostaglandin E_1 und IL-6, -8 involviert. Tierstudien haben bewiesen, dass Fischöl, über die Nahrung aufgenommen, die Produktion pro-inflammatorisch wirkender Cytokine der Makrophagen unterdrückten [86].

Die aktuellen Daten zeigen keinen klaren Zusammenhang zwischen Erkrankungsaktivität und Fettsäurenanteil. Obwohl erhöhte n-6-Fettsäurenspiegel nicht eindeutig beobachtet wurden, wird bei CED-Patienten eine geringe Zufuhr von n-6-Fettsäuren propagiert, da diese die Produktion der pro-inflammatorischen Eicosanoide und Cytokine fördern. Die Aufnahme von n-3-Fettsäuren hingegen beeinflusst die Lipidperoxidation positiv, aufgrund der anti-inflammatorischen Effekte durch die Wirkung als freie Radikalfänger. Mills et al. [128] führten in einem aktuellen Review weitere mögliche Interaktionen zwischen MUFS und Entzündungsprozessen im Darm an, die in weiteren Untersuchungen geprüft werden müssen.

Des Weiteren können n-3-Supplemente vorteilhaft in der Behandlung sowie in der Rezidivprävention bei CED sein [123]. Untersuchungen an Tieren zeigten, dass die Zufuhr von Fischöl bzw. die Aufnahme von Supplementen mit EPA die Symptome von Autoimmunkrankheiten verbesserte. Hauptziel einer n-3-Supplementation ist die Erhöhung der Synthese der anti-inflammatorischen Eicosanoide. Der Austausch der Nahrungsfette durch 5% EPA und/oder DHA führte zur einer ausreichenden Produktion immunsuppressiver Effekte [89, 122]. Bei rheumatoider Arthritis wurde deutlich, dass 3.2% EPA der Gesamtfettsäuren in den Phospholipiden ausreichen, um die IL-1- und TNF- α -Synthese zu unterdrücken [28].

In klinischen Studien hatte die Supplementation mit n-3-Fettsäuren einen positiven Effekt bei Atherosklerose, CED, Psoriasis und rheumatoider Arthritis [27]. MacLean et al. veröffentlichten aktuell einen Überblick über die Effekte der n-3-Fettsäuren bei CED [7]. Die bisherigen unvollständigen Daten erschweren Schlussfolgerungen über die Wirkung der n-3-Supplemente hinsichtlich induzierter Remission, Rezidivrate oder Empfehlungen für immunsuppressive Therapien. Insgesamt beobachteten sieben von acht Studien keine Effekte der n-3-Fettsäuren auf Remission oder

Rezidivrate [7, 14, 119, 66, 73, 117, 127]. Belluzzi et al. beschrieben eine geringere Rezidivrate in der Fischölgruppe verglichen mit Placebo [14]. Weitere Studien beobachteten Veränderungen in der Steroidtherapie durch n-3-Supplemente [73, 165]. Die tägliche Prednisoloneinnahme konnte im Vergleich zur Placebogruppe durch Zufuhr von n-3-Supplementen reduziert werden [73]. Die Studie der Arbeitsgruppe Stenson zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Supplement und Placebo. Beachtet werden muss, dass die Supplementgruppe geringere Prednisolondosen aufwies als die Placebogruppe [73].

Die meisten Studien kennzeichnen sich durch einen Mangel unterschiedlicher Variablen, die den Einfluss von n-3- und n-6-Fettsäuren bei CED erklären. Die Untersuchungen unterschieden sich in der Dosis, Quelle und Typ der n-3-Fettsäuren. Informationen über die Fettsäureaufnahme mit der Nahrung sind notwendig, da diese die Plasmafettsäuren beeinflussen [158]. In einigen Studien substituierten CED-Patienten n-3- und n-6-Fettsäuren. Letztere zeigen pro-inflammatorische Wirkung durch die Bildung der Eicosanoide, die die Effekte der n-3-Fettsäuren beeinflussen können. Des Weiteren gibt es kein „optimales“ Placebo: Sojaöl und Olivenöl enthalten geringe Mengen an ALA, die den Effekt der LA des zu testenden Präparates beeinflussen [10].

5.3 Follow-up

Ein weiteres Novum dieses Projektes war, das Antioxidanzien- und Fettsäurenprofil von CED-Patienten im Akutstadium drei Monate (Untersuchungstag 2) nach der Erstbefragung (Untersuchungstag 1) nochmals zu erheben. Eine Verbesserung des Ernährungsstatus hinsichtlich BMI, Gewicht und SGA wurde statistisch nicht bewiesen. Das höhere durchschnittliche Körpergewicht am Untersuchungstag 2 könnte auf die mit der Steroidtherapie verbundenen Gewichtszunahme zurückzuführen sein. Der CAI differierte nicht signifikant bei CU. Obwohl die mittleren CDAI-Werte bei MC am Untersuchungstag 2 geringer waren, wurde eine große Streubreite der Daten beobachtet. CRP, als systemischer Entzündungsparameter, war am Untersuchungstag 2 höher als am Untersuchungstag 1. Zu berücksichtigen ist auch hier die vergleichbare 25. und 75. Perzentile. Weitere in Tabelle 4.27 aufgeführten Entzündungsparameter differierten nicht signifikant.

Weder die untersuchten exogenen Antioxidanzien noch die Fettsäuren im Plasma haben sich innerhalb der drei Monate signifikant verändert. Jedoch wurde ein Trend zu höheren Plasmakonzentrationen sichtbar. Dies könnte auf die verminderte klinische Erkrankungsaktivität zurückzuführen sein. Auch für die gesättigten und ungesättigten Fettsäuren wurden abnehmende Plasmaspiegel beobachtet. Zu beachten ist, dass auch Plasmaspiegel der n-3-Fettsäuren abnahmen, wodurch weniger Substrat für die Synthese anti-inflammatorischer Eicosanoide zur Verfügung stand. Möglicherweise ist dies eine Ursache für die nicht signifikant veränderten Entzündungsparameter. Insgesamt muss die geringe Fallzahl berücksichtigt werden, mit der eine klinisch relevante Aussage hinsichtlich Erkrankungsaktivität, Antioxidanzien- und Fettsäurenstatus nicht möglich ist.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welchen Einfluss ein beeinträchtigter Antioxidanzien- und Fettsäurenstatus auf die Rezidivhäufigkeit bzw. den Remissionsstatus hat. Des Weiteren sollte

berücksichtigt werden, ob der gewählte Zeitraum von drei Monaten für ein Follow-up zu kurz ist.

Fazit

Erstmalig wurde in einer großen multizentrischen Untersuchung der Antioxidanzien- und Fettsäurenstatus von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) in Remission ausführlich beschrieben. Die Auswertung der multizentrischen Population zeigte, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollen vor allem MC in Remission und im Akutstadium einen beeinträchtigten Antioxidanzienstatus aufwiesen. Zurückzuführen ist dies möglicherweise auf eine verminderte Antioxidanzienaufnahme mit der Nahrung bzw. auf einen erhöhten Antioxidanzienverbrauch aufgrund des oxidativen Stress. Die Antioxidanzien- und Fettsäurenspiegel der MC- und CU-Patienten sowohl in Remission als auch im Akutstadium unterschieden sich nicht signifikant.

Nur wenige signifikante Unterschiede hinsichtlich gesättigter und mehrfach ungesättigter Fettsäuren von CED-Patienten in Remission bzw. im Akutstadium im Vergleich zu Kontrollen waren zu beobachten. Dennoch hatten CU-Patienten in Remission signifikant höhere Spiegel von n-3- und n-6-Fettsäuren im Vergleich zu MC-Patienten in Remission. Die Ursache für die erhöhten Spiegel bei CU in Remission müssen in weiteren Untersuchungen erklärt werden. Aufgrund der erhöhten Produktion pro-inflammatorischer Eicosanoide und damit verbundendem erhöhten Verbrauch mehrfach ungesättigter Fettsäuren wurden möglicherweise vermehrt einfach ungesättigte Fettsäuren zur Aufrechterhaltung der Membranfluidität synthetisiert.

Die Studie zeigte weiterhin, dass CED-Patienten in Remission mit gutem Ernährungsstatus und systemischen Entzündungsparametern (CRP, saures α -1-Glycoprotein) im Normbereich eine subklinische lokale Entzündung aufweisen. Der beeinträchtigte Antioxidanzienstatus kann auf die lokale Entzündung zurück geführt werden.

Obwohl nur wenige Zusammenhänge zwischen Antioxidanzien- bzw. Fettsäurenstatus beobachtet wurden, sind diese Ergebnisse bedeutend im Hinblick auf die Verbesserung des Antioxidanzienstatus mit gleichzeitiger Reduktion der Erkrankungsaktivität. In zukünftigen Untersuchungen sollte neben dem Antioxidanzien- und Fettsäurenstatus im Plasma dieser vor allem in der Darmmukosa untersucht werden. Finden sich ebenso Hinweise auf einen beeinträchtigten Antioxidanzienstatus, muss der Zusammenhang zwischen diesem und einer erhöhten Rezidivhäufigkeit geprüft werden. Des Weiteren ist zu untersuchen, ob eine Supplementation antioxidativer Vitamine und Spurenelemente den Antioxidanzienstatus im Plasma verbessert, den oxidativen Stress und die Rezidivhäufigkeit reduziert. Beachtung finden sollte in nachfolgenden Studien, dass neben der Bestimmung von Antioxidanzien und Fettsäuren in

Plasma und Darmmukosa auch endogene Antioxidanzien bestimmt werden. Anhand dieser kann eine mögliche Beeinträchtigung der endogenen Antioxidanzienabwehr bestimmt bzw. ausgeschlossen werden. Auch die Konzentrationen der aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren gebildeten Eicosanoide können weitere Informationen über den Erkrankungsstatus im Zusammenhang mit Antioxidanzien bzw. Fettsäuren liefern. Auch die detaillierte Erfassung der Nährstoffaufnahme mittels 3- oder 7-Tage-Ernährungsprotokoll ist hilfreich für die qualitative Bewertung des Antioxidanzien- bzw. Fettsäurenstatus. Die Frage, die sich abschließend stellt, lautet: Kann oxidativer Stress bzw. ein beeinträchtigter Antioxidanzienstatus bei CED-Patienten sowohl in Remission als auch im Akutstadium ernährungstherapeutisch beeinflusst werden?