

Anaesthesiologie 2023 · 72:229–244
<https://doi.org/10.1007/s00101-023-01258-4>
 Angenommen: 11. Januar 2023
 Online publiziert: 16. Februar 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Immunmodulation durch Ernährung bei kritisch kranken Patienten

Simon Hirschberger^{1,2} · Annika Schmid^{1,2} · Simone Kreth^{1,2}

¹ Klinik für Anaesthesiologie, LMU Klinikum München, München, Deutschland

² Walter-Brendel-Zentrum für experimentelle Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), München, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Klassische Immunonutrition**
Antioxidative Substanzen • Aminosäuren • Fettsäuren • Nukleotide • Gründe für die heterogene Evidenz zur Wirksamkeit
- **Mögliche zukünftige Konzepte der Immunmodulation**
Mikrobiom und Immunonutrition • Effekte von Makronährstoffen auf das Immunsystem des Menschen
- **Schlussbetrachtungen**

Zusammenfassung

Kritisch kranke Patienten leiden häufig unter einer komplexen und schwerwiegenden immunologischen Dysfunktion. Die Differenzierung und Funktion von Immunzellen werden maßgeblich durch metabolische Prozesse gesteuert. Neue immunonutritive Konzepte versuchen daher, die Immunfunktionen intensivmedizinischer Patienten über enterale und parenterale Ernährung positiv zu beeinflussen. Die vorliegende Übersichtsarbeit präsentiert kondensiert die verfügbare Evidenz zu den gängigen isolierten Supplementen (antioxidative Substanzen, Aminosäuren, essenzielle Fettsäuren) und die damit verbundenen Problematiken. Im zweiten Teil werden sich daraus ergebende neuartige und umfassendere Konzepte der Immunonutrition zur Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms und zur Modulation der Makronährstoffkomposition vorgestellt. Die Immunonutrition des kritisch kranken Patienten hat enormes Potenzial und kann sich zukünftig zu einem wertvollen klinischen Tool zur Modulation des Immunmetabolismus intensivmedizinischer Patienten entwickeln.

Schlüsselwörter

Immunonutrition · Immunmetabolische Paralyse · Mikrobiom · Makronährstoffe · Ketogene Diät

Der kritisch kranke Patient zeichnet sich in der Mehrzahl der Fälle durch eine schwere immunologische Fehlregulation aus [52, 192, 214]. Sowohl exzessive hyperinflammatorische Prozesse als auch eine protrahierte Immunsuppression bis hin zur Immunparalyse sind beschrieben [96, 204]. Diese intrinsische Kompromittierung des Immunsystems wird als eine entscheidende Determinante des klinischen Outcomes kritisch kranker Patienten betrachtet [29].

Hintergrund

Das menschliche Immunsystem wird funktionell maßgeblich durch metabolische Prozesse gesteuert [137]. Das aufstrebende Forschungsfeld des Immunmetabolismus erbrachte bislang nicht nur detaillierte Kenntnisse hinsichtlich des deutlich unterschiedlichen Bedarfs verschiedener Immunzellsubpopulationen an Nährstof-

fen und Energieträgern, sondern konnte v. a. aufschlüsseln, dass durch das verfügbare Angebot an Metaboliten auch die Differenzierung und Funktion von Immunzellen entscheidend beeinflusst werden können [31, 60, 151]. Die Untrennbarkeit von Metabolismus und Immunologie ist von pathophysiologisch großer Relevanz. Dies manifestiert sich insbesondere in der schwersten Erschöpfung zentraler Stoffwechselprozesse in Immunzellen kritisch kranker Patienten [38]. Das Prinzip der Immunparalyse kann in diesem Zusammenhang zu einer immunmetabolischen Paralyse erweitert werden.

Die Beeinflussung des menschlichen Immunsystems bei intensivmedizinischen Patienten war und ist Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte. Durch die sich erweiternden Kenntnisse der engen Verbindungen zwischen Immunologie und Metabolismus sind in den letzten Jahren zu-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

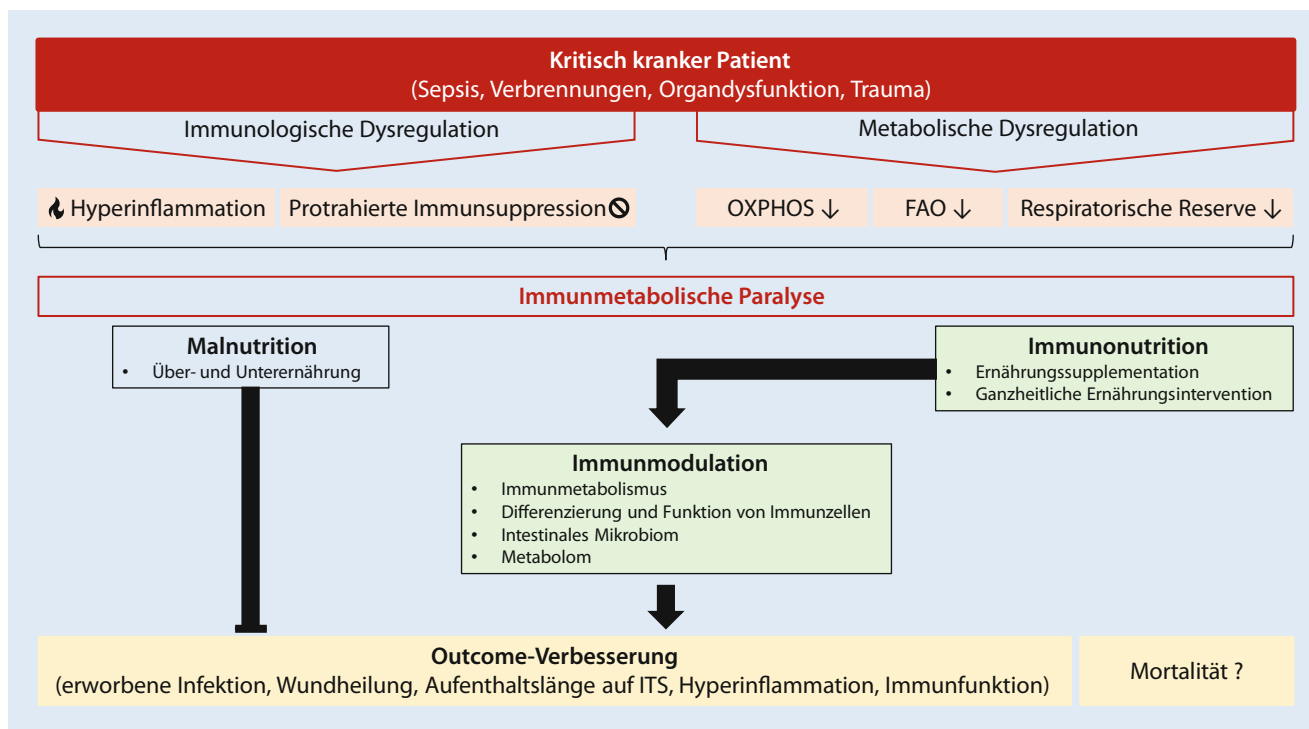


Abb. 1 ▲ Konzept der Immunonutrition beim kritisch kranken Patienten. FAO Fettsäureoxidation, ITS Intensivstation, OXPHOS oxidative Phosphorylierung [33, 38, 96, 204, 214]

nehmend nutritive Gesichtspunkte in den Fokus geraten. Es wurde versucht, über Ernährungsintervention oder -supplementation – die sog. Immunonutrition – therapeutischen Einfluss auf die Immundysregulation zu nehmen. Immunonutrition wird definiert als Ernährungsintervention mit dem Ziel einer Modulation des Immunsystems [33]. Bislang wird Immunonutrition als eine additive Therapie betrachtet, d.h. die Zugabe beispielsweise einzelner Vitamine, Amino- oder Fettsäuren zur klassischen enteralen oder parenteralen Ernährung. Durch eine supranormale Dosierung dieser Substanzen oberhalb des täglichen Bedarfs soll eine Verbesserung der immunologischen Funktion erreicht werden. In den gängigen Konzepten werden die immunologischen Auswirkungen der Zusammensetzung der Makronährstoffe noch nicht adressiert.

In dieser Übersichtsarbeit sollen die gegenwärtigen Kenntnisse über die Möglichkeiten der Immunmodulation durch Ernährung bei kritisch kranken Patienten zusammengefasst werden. Dabei fokussiert der erste Teil komprimiert auf die klassischen Supplemente hinsichtlich der Rationale ihres Einsatzes und der dazuge-

hörigen Datenlage. Im zweiten Teil wird ein Blick auf neue Konzepte gewagt, und – ausgehend von den Limitationen der gegenwärtigen Evidenz und der Problematik der optimalen Supplementierungs- und Messstrategien – werden innovative Ansätze einer immunologisch wirksamen Ernährungstherapie des kritisch kranken Patienten entwickelt (▣ Abb. 1).

Klassische Immunonutrition

Der Versuch der Einflussnahme auf das menschliche Immunsystem durch Ernährungsinterventionen wird seit vielen Jahren wissenschaftlich untersucht. Im Kontext des intensivmedizinischen Patienten basieren die eingesetzten und in klinischen Studien untersuchten Konzepte auf der Supplementation von 1) antioxidativen und antiinflammatorischen Substanzen, 2) Aminosäuren oder 3) essenziellen Fettsäuren [54]. Diese Substanzen werden – einzeln oder in Kombination – zusätzlich zur enteralen oder zur parenteralen Ernährung appliziert. Im Folgenden werden die pathophysiologischen Grundlagen sowie die verfügbare Evidenz hinsichtlich

der einzelnen immunonutritiven Konzepte vorgestellt.

Antioxidative Substanzen

Pathophysiologische Grundlagen und allgemeine Evidenzlage zur Supplementation

Im Rahmen kritischer Erkrankungen zeigt sich ein deutlicher Anstieg von radikalen Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS), die bei Erschöpfung der antioxidativen Systeme oxidativen Stress ausüben und biochemische Prozesse inhibieren, Proteine, Lipide und DNA schädigen sowie zu Zell- und schließlich Organschäden führen können [21, 22]. Eine verminderte antioxidative Kapazität bei Intensivpatienten korreliert mit einer Verstärkung der systemischen Entzündungsreaktion und einer daraus resultierenden erhöhten Morbidität und Mortalität [5, 14, 70, 163, 200]. Zusätzlich verstärken exazerbierte ROS die bereits bestehende Immundysregulation dieser Patienten [224]. Die nutritive Supplementation von antioxidativen Substanzen soll nicht nur Schäden durch oxidativen Stress minimieren, sondern auch die immunologische Ho-

möostase fördern. Vor allem die Vitamine E und C (Letzteres nachfolgend detailliert beschrieben), Kupfer, Selen und Zink üben antioxidative und antiinflammatorische Funktionen aus und sind enteral oder parenteral als antioxidative Mikronährstoffe zuführbar [21, 35].

Über das respiratorische System, das Phosphatpuffersystem und die exogene Zufuhr von Pufferlösungen bestehen mehrere leistungsstarke Möglichkeiten der iatrogenen Einflussnahme auf das Redoxsystem abseits einer Ernährungstherapie. Aufgrund fehlender validierter Messmethoden ist unklar, ob die zusätzliche, nutritive Zufuhr antioxidativer Substanzen einen relevanten Einfluss auf das oxidative Gleichgewicht ausüben kann [73, 80]. Während eine ältere Metaanalyse positive Effekte auf die 28-Tages-Mortalität beschreibt, konnte in neueren Metaanalysen bislang kein signifikanter Effekt antioxidativer Mikronährstoffe auf die Mortalität oder die Intensivstationsverweildauer identifiziert werden [74, 90, 203]. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse waren unterschiedliche Kombinationen von Mi-

kronährstoffen jeweils mit positiven Effekten auf die Mortalität, das Infektionsrisiko und den Krankenhausaufenthalt von Intensivpatienten assoziiert [75]. Zudem scheint das Ansprechen je nach Subgruppe und Substanz zu divergieren. Demnach profitieren Verbrennungs- und Traumapatienten hinsichtlich systemischer Inflammation und Infektionsanfälligkeit von der antioxidativen Wirkung einer Selen- und Zinksupplementierung [23, 25].

Fazit. Die erhebliche Heterogenität der Studien und Ergebnisse rechtfertigt bislang keine allgemeine Empfehlung für den Einsatz antioxidativer Substanzen in supranormalen Dosierungen bei kritisch kranken Patienten [107]. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) empfiehlt keine routinemäßige Supplementation antioxidativer Mikronährstoffe [57]. Die Leitlinie zur Ernährung in der Intensivmedizin der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) empfiehlt antioxidative Substanzen nur zum Ausgleich eines bewiesenen Mangels [180]. Die „Mikronährstoff-Leitli-

nie“ der ESPEN empfiehlt ebenso die Selen- und Vitamin-E-Gabe bei entsprechendem Mangel und zudem die Supplementation von Zink bei Patienten mit schweren Verbrennungen [24].

Vitamin C

Die Supplementation von Vitamin C wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht, insbesondere bei septischen Patienten. Vitamin C gilt als pleiotrope Substanz, die neben einer antioxidativen Kapazität verschiedene Funktionen des Immunsystems beeinflusst [36]. Die i.v.-Supplementation von Vitamin C erfolgte in den verschiedenen Untersuchungen in stark unterschiedlichen Dosierungen sowie in Mono- und in Kombinationstherapie, insbesondere zusammen mit Thiamin und Hydrocortison. Diese Heterogenität wirkt sich auch auf die bisherige Evidenzlage aus. Mehrere Metaanalysen haben keine Reduktion der Mortalität kritisch kranker Patienten unter Vitamin-C-Gabe aufzeigen können [119, 174, 215]. Andere aktuelle Metaanalysen geben Hinweise auf einen möglichen dosisabhängigen

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Effekt von Vitamin C. In den Subgruppen der hochdosierten Gabe von Vitamin C (6–25 g/Tag) haben sich signifikante Assoziationen zu einer verminderten Mortalität gezeigt [61, 156, 225]. In weiteren systematischen Übersichtsarbeiten ergaben sich unter Vitamin-C-Supplementation Hinweise auf eine Verbesserung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score sowie Assoziationen zu einem Rückgang der erforderlichen Dosis an Vasopressoren, ohne Einfluss auf die Mortalität der Patienten [13, 66, 172, 222].

Die Heterogenität der Studienlage spiegelt sich auch in den derzeit gültigen Leitlinien: Während die DGEM- und die ESPEN-Leitlinien zur Ernährung in der Intensivmedizin keine Empfehlung zum Einsatz von Vitamin C geben, spricht sich die aktuelle „Mikronährstoff-Leitlinie“ der ESPEN für die Gabe von 2–3 g/Tag während der akuten inflammatorischen Phase einer kritischen Erkrankung aus [24, 57, 180].

Für erhebliche Kontroverse sorgten die Daten einer neuen großen randomisierten Studie über den Einsatz von Vitamin C bei septischen Patienten: Die hochdosierte Gabe von 50 mg/kgKG Vitamin C alle 6 h führte dazu, dass der gemeinsame primäre Endpunkt aus Mortalität und Organ-dysfunktion signifikant häufiger erreicht wurde. Für die isolierten Komponenten des gemeinsamen Endpunkts (Mortalität oder Organdysfunktion) waren die Steigerungen unter Vitamin-C-Supplementation hingegen nicht signifikant [109]. Eine Vielzahl an jüngst publizierten randomisierten kontrollierten Studien hat ebenfalls – an sehr viel kleineren Patientenpopulationen – die Hochdosisgabe von Vitamin C untersucht. Teilweise sind signifikante Effekte auf sekundäre Endpunkte (weniger Vasopressorenbedarf, verbesserte Oxygenierungsleistung, Abnahme inflammatorischer Biomarker, Zunahme der Nierenersatztherapie) berichtet worden. Hinsichtlich der Mortalität, der Intensiv- oder Krankenhausverweildauer zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe [95, 104, 124, 170, 205, 223].

Fazit. Die Heterogenität der bisherigen Ergebnisse könnte ein Indikator dafür sein, dass bestimmte Subgruppen – beispielsweise Patienten mit besonders ausgeprägtem Vitamin-C-Mangel – von

hochdosierter Vitamin-C-Gabe profitieren könnten [186]. Bis weitere Studien die Datengrundlage erweitern, unterstützt die aktuelle Evidenz bislang noch nicht die routinemäßige Anwendung von Vitamin C bei septischen Patienten [160, 186, 218].

Aminosäuren

Glutamin

Glutamin ist eine semiessenzielle Aminosäure. In Stresssituationen, wie beispielsweise während intensivmedizinischer Therapie, ist die endogene Synthese nicht bedarfsdeckend, da Glutamin für zahlreiche biochemische und insbesondere auch immunologische Prozesse benötigt wird [45]. Die Rationale hinter dem immunonutritiven Einsatz von Glutamin ist seine Bedeutung als wichtiger Nährstoff für Immunzellen sowie als Vorstufe des zentralen Antioxidationsystems Glutathion [72, 189]. Eine geringe Serum-Glutamin-Konzentration bei Aufnahme auf die Intensivstation ist mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert, und ein Glutaminmangel gilt als unabhängiger Risikofaktor, der mit einem schlechteren Outcome der Patienten korreliert [27, 32, 49, 212]. Der immunmetabolische Einfluss von Glutamin ist komplex und übersteigt die Rolle als bloßer „Nährstoff“. Glutamin verstärkt die Differenzierung, Aktivierung und Immunantwort von proinflammatorischen T-Helferzellen der Typen 1 und 17 (Th1- und Th17-Zellen), wohingegen regulatorische T-Zellen supprimiert werden [98, 106, 143, 179]. Glutamin ist zudem der Ausgangsstoff der succininduzierten Interleukin(IL)-1 β -Inflammationskaskade in Makrophagen [194]. Eine deutlich erhöhte Zufuhr von Glutamin könnte den kritisch kranken Patienten immunologisch durch eine übermäßige Stärkung proinflammatorischer Prozesse weiter kompromittieren. Entsprechend sind auch erhöhte Glutaminspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und korrelieren mit einem schlechteren intensivmedizinischen Outcome [181].

In zahlreichen Studien bei intensivmedizinischen Patienten unter mechanischer Beatmung zeigte sich ein allenfalls geringer Benefit oder sogar eine erhöhte Mortalität durch Glutaminsupplementation [83, 86, 211, 221]. In mehreren Metaanalysen wurden übereinstimmend eine Re-

duktion der Intensivstationsverweildauer und eine Abnahme (nosokomialer) Infektionen durch Glutamingabe festgestellt; dies bleibt ohne signifikanten Effekt auf die Mortalität der Patienten [7, 39, 141, 150, 185, 191, 220]. Bei Verbrennungspatienten hingegen erbrachten 2 Metaanalysen eine signifikante Reduktion der Mortalität unter Glutaminsupplementation [116, 220]. In einer jüngst veröffentlichten großen randomisierten kontrollierten Studie an über 1200 Verbrennungspatienten konnte hingegen kein positiver Effekt von Glutamin auf die Krankenhausverweildauer und die Mortalität detektiert werden [85].

Fazit. Auf Basis der verfügbaren Evidenz wird bislang eine generelle enterale Glutaminsupplementationstherapie nicht empfohlen, die ESPEN Leitlinie spricht sich aber für den Einsatz bei kritisch kranken Verbrennungspatienten aus [56, 180].

Arginin

Arginin ist als ebenfalls konditionell-essenzielle Aminosäure an einer Vielzahl biochemischer Prozesse beteiligt; diese sind im Rahmen der Immunantwort, der Entzündungsreaktion, der Wundheilung und der Energiebereitstellung von Bedeutung [219]. Insbesondere ist Arginin für die Funktion und Proliferation von T-Zellen unabdingbar [147, 168, 193]. Im Rahmen der Sepsis ist ein stark erhöhter Argininbedarf bei limitierter endogener Synthese beschrieben [12], und auch nach größeren Operationen findet sich eine Suppression der Argininspiegel und infolgedessen der T-Zell-Funktion [198]. Prominent ist die Rolle von Arginin als Vorstufe des Stickstoffmonoxids (NO), dem zentralen Regulator von Gefäßtonus und -permeabilität [17, 64, 130]. Zudem soll NO über die Regulation von endothelialen Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Transkriptionsfaktoren antiinflammatorische Effekte ausüben [46, 59, 183, 184, 206]. Entsprechend war der Einsatz von Arginin beim kritisch kranken und hämodynamisch instabilen Patienten stets auch von einer gewissen Kontroverse hinsichtlich evtl. sich verschlechternder Kreislaufparameter begleitet [87, 122, 155, 188].

Die verfügbare Evidenz zur Supplementation von Arginin als Immunmodulator

beim kritisch Kranken ist ausgesprochen limitiert. Besonders kritisch ist der regelmäßige Einsatz anderer Nährstoffsupplemente wie Fettsäuren, Antioxidanzien oder Nukleotiden in Kombination mit Arginin, sodass die verschiedenen Studien nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können. Eine Argininsupplementation hat in der Zusammenschau der heterogenen Studienlage möglicherweise einen positiven Effekt auf das Auftreten von sekundären Infektionen und die Krankenhausverweildauer, aber keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität bei Intensivpatienten [18, 51, 63, 82, 84, 102, 129, 139, 155].

Fazit. Aufgrund der Heterogenität der Studien und der untersuchten Patienten (intensivmedizinisch vs. perioperativ) sowie des Mangels an Daten zur isolierten Gabe von Arginin beim kritisch kranken Patienten wird die Supplementation von Arginin bei intensivmedizinischen Patienten derzeit nicht empfohlen [56, 133].

Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Omega-3(ω 3)- und Omega-6(ω 6)-Fettsäuren („polyunsaturated fatty acids“, PUFA) stellen über ihre Metaboliten Eikosapentaen-/Dokosahexensäure (EPA/DHA; ω 3) und Arachidonsäure (ω 6) essenzielle Grundbausteine für pro- und antiinflammatorische Mediatoren (insbesondere Prostaglandine und Leukotriene) dar. Da beide Stoffwechselwege um dieselben Enzyme konkurrieren, kann durch Verschiebung des Gleichgewichtes in Richtung ω 3-PUFA eine verhältnismäßige Zunahme der Synthese antiinflammatorischer Metaboliten generiert werden [16].

Sowohl die Gabe von ω 3-PUFA als auch die Supplementation von Fischöl als Lieferant insbesondere der ω 3-Fettsäuren DHA und EPA bei kritisch kranken Patienten soll zur Abmilderung hyperinflammatorischer Zustände führen. Für nahezu alle Immunzellpopulationen ist ein inhibierender Einfluss durch EPA/DHA nachgewiesen worden [76]. Entsprechend könnte sich gleichzeitig auch das Risiko erhöhen, eine bereits bestehende Immunsuppression zu aggravieren.

Die verfügbaren Metaanalysen zum Einsatz von Fischöl oder ω 3-PUFA bei kritisch kranken Patienten konnten bisher keine Verbesserung der Mortalität nachweisen [108, 111, 114, 127, 152]. Die in neueren Veröffentlichungen untersuchten Daten zeigen aber 1) unter parenteraler Supplementation von ω 3-PUFA eine signifikante Abnahme von Infektionen, Intensivstations- und Krankenhausverweildauer, 2) unter ω 6-reduzierender parenteraler Lipidgabe ebenfalls eine Abnahme der Krankenhausverweildauer sowie 3) in der Subgruppe der isolierten Fischölsupplementation eine signifikante Abnahme der 28-Tages-Mortalität kritisch kranker Patienten [145, 161].

Fazit. Die ESPEN-Leitlinie gibt an, dass eine parenterale Supplementation von ω 3-PUFA bei kritisch kranken Patienten erfolgen kann, während die DGEM-Leitlinie bislang von einer Empfehlung absieht [56, 180].

Nukleotide

Obgleich an nahezu allen zellulären Vorgängen beteiligt, werden Nukleotide bei Notwendigkeit einer beschleunigten Zellproliferation lediglich als konditionell essenziell betrachtet. Im Rahmen intensivmedizinischer Therapie soll durch die exogene Zufuhr von Nukleotiden die hohe Zellteilungsrate von Immunzellen unterstützt werden [132]. Entsprechend konnte grundlagenwissenschaftlich die elementare Bedeutung von Nukleotiden für die Differenzierung, Proliferation und Funktion zahlreicher Immunzellpopulationen nachgewiesen werden [81]. Abseits dieser Überlegungen fehlen bislang Studien, die den Einsatz von Nukleotiden als Immunonutrition beim Erwachsenen und insbesondere beim kritisch kranken Patienten untersuchen.

Fazit. Aufgrund der fehlenden Datenlage kann keine Empfehlung zum supplementären Einsatz von Nukleotiden ausgesprochen werden.

Gründe für die heterogene Evidenz zur Wirksamkeit

Die klassische Immunonutrition hat aufgrund der heterogenen Evidenz einer Wirksamkeit bislang keinen einheitlichen Eingang in die ernährungsmedizinischen Empfehlungen und Leitlinien für intensivmedizinische Patienten gefunden [56]. Ein möglicher Grund liegt in der Heterogenität der bisherigen Studien. Die große Variabilität der eingesetzten Dosierungen und die variierenden Kombinationen verschiedener Supplemente erschweren die Kondensierung der einzelnen Datensätze.

Eine zweite Problematik ergibt sich aus der zeitlichen Dynamik der kritischen Erkrankung. In der S2k-Leitlinie („Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“) der DGEM wird bereits auf die grundlegende Beachtung der Akut- und Postakutphase für die Ernährungstherapie bei intensivmedizinischen Patienten hingewiesen [56]. In Bezug auf die immunologische Situation der Patienten erscheint die Lage noch komplexer: Entgegen früheren Annahmen treten Hyperinflammation und Immunsuppression nicht geordnet in einem biphasischen Verlauf auf. Vielmehr liegt eine komplexe Immundysregulation vor, mit dynamisch ineinander übergehenden oder parallel auftretenden hyperinflammatorischen und immunparalytischen Phasen [91, 214]. Somit ist – ähnlich der Schwierigkeit des Studiendesigns bei immunologisch wirksamen Arzneimitteln – die Frage ungeklärt, wann welcher Patient welche Form der Immunmodulation benötigt. Ohne Kenntnis des individuellen immunologischen Status der Patienten ist eine isoliert pro- oder antiinflammatorische Immunonutrition mutmaßlich nicht zielführend.

Ein dritter Erklärungsansatz findet sich in der Betrachtung des systemischen Stoffwechsels von intensivmedizinischen Patienten. Die massenspektrometrische Analyse des Metaboloms ermöglicht eine umfassende Erfassung und Quantifizierung von Metaboliten im menschlichen Serum. Diese Untersuchungen haben aufzeigen können, dass sich das menschliche Metabolom z. B. im Rahmen der Sepsis fundamental ändert [110]. In Anbetracht dessen stellt sich die Frage, ob selbst die hochdosierte Supplementation eines einzelnen

– grundlegend immunmodulatorisch wirksamen – Nahrungsbestandteils überhaupt einen relevanten biologischen Effekt und klinischen Nutzen ausüben kann.

Mögliche zukünftige Konzepte der Immunmodulation

Im Folgenden werden neue, innovative Ansätze einer immunologischen Ernährungsintervention vorgestellt; diese wirken nicht isoliert pro- oder antiinflammatorisch, sondern zielen darauf ab, eine Immunhomöostase wiederherzustellen. Die erste verfügbare Evidenz soll zusammengefasst und diese Immunonutrition auch unter dem Blickwinkel der oben beschriebenen Problemfelder bewertet werden.

Mikrobiom und Immunonutrition

Gegenwärtige Kenntnisse und bisherige Strategien

Die Bedeutung des Darmmikrobioms für die menschliche Gesundheit ist in den letzten Jahren zunehmend wissenschaftlich untersucht worden. Die zentrale Bedeutung der intestinalen Bakterienflora für den Metabolismus und die Immunologie des Menschen ist mittlerweile fest etabliert [2]. Entsprechend werden Störungen des mikrobiellen Milieus (Dysbiose) mit zahlreichen Krankheitszuständen in Verbindung gebracht [195]. Über nutritive Faktoren besteht die Möglichkeit einer fundamentalen Einflussnahme auf die Zusammensetzung des Mikrobioms [226]: Veränderungen in der Zusammensetzung der Makronährstoffe wirken sich bereits innerhalb von 24 h in gravierender Form aus [213]. Auch bei intensivmedizinischen Patienten kann z. B. die Zusammensetzung der intestinalen Flora durch die Gabe von Ballaststoffen beeinflusst werden [126]. Dadurch entwickelt sich das Darmmikrobiom zu einer wichtigen und spannenden Stellschraube in der Immunonutrition (■ **Abb. 2**).

Das Darmmikrobiom stellt durch eine Hemmung der Kolonisation humanpathogener Keime bereits einen eigenen „First-line“-Schutz gegen oral-pathogene Keime dar [19]. Das intestinale Epithel vermittelt einerseits Homöostase und Toleranz gegenüber der kommensalen Flora und beteiligt sich andererseits sowohl direkt

als auch über die Aktivierung und Steuerung einer (adaptiven) Immunantwort an der Abwehr pathogener Noxen [4, 158].

Eine entscheidende immunologische Rolle nehmen kommensale Bakterien über ihre metabolischen Interaktionen mit dem menschlichen Organismus ein. Durch die Produktion und Verstoffwechselung von Fetten, Gallensäuren und Tryptophan wirken sie mittelbar auf zahlreiche Immunzellpopulation [20, 136]. Aus der Fermentierung nichtresorbierbarer Kohlenhydrate – zugeführt als (lösliche) Ballaststoffe – erzeugen Darmbakterien kurzkettige Fettsäuren („short chain fatty acids“, SCFA). Diese stellen nicht nur das primäre Substrat zur Energieversorgung von Enterozyten dar [167], sondern üben weitreichenden Einfluss auf den humanen Immunmetabolismus aus [202]. Die SCFA stimulieren oxidative Stoffwechselwege in Makrophagen und polarisieren diese in Richtung des antiinflammatorischen M2-Phänotyps [175]. In humanen CD8-T-Zellen zeigen sich nach gesteigerter SCFA-Synthese im Rahmen einer ballaststoffreichen Diät eine verbesserte antivirale Effektorfunktion und eine vermehrte Gedächtniszellbildung, bedingt durch einen verstärkten Fettsäuremetabolismus und eine gesteigerte mitochondriale oxidative Phosphorylierung [15, 197]. Über die Produktion von SCFA und die Umsetzung von Gallensäuremetaboliten werden die Th17-Zell-Differenzierung und die IL-17A-Synthese durch die intestinale Flora supprimiert, während gleichzeitig die Differenzierung, Proliferation und Funktion von (auch intestinalen) regulatorischen T-Zellen (Treg) gestärkt werden [53, 62, 77, 154, 182]. Für B-Zellen ist durch SCFA sowohl eine verstärkte Antikörperproduktion als auch kompensatorisch die Induktion regulatorischer B-Zellen beschrieben worden [105, 171]. Diese Metaboliten dienen somit intestinal und systemisch einer Stärkung sowohl pro- als auch antiinflammatorischer Immunzellpopulationen, womit sie über die Regulierung der (adaptiven) Immunität direkten Einfluss auf die immunologische Homöostase ausüben.

Auch für die Intensivmedizin hat das intestinale Mikrobiom eine fundamentale Bedeutung. Kritische Erkrankungen per se – noch ohne antibiotische Therapie – führen bereits nach wenigen Stunden zu einer

erheblichen Abnahme der bakteriellen Besiedlung (1/1000). Dieses sog. Pathobiom ist neben einer „ultra-low diversity“ zudem von einer Zunahme pathogener und inflammationsassoziiierter Bakterien sowie einer deutlichen Abnahme der SCFA-produzierenden Bakterien geprägt [3, 79, 146]. Entsprechend ist eine geringe Diversität des Mikrobioms auch mit einer längeren intensivmedizinischen Behandlung assoziiert [1].

Diese Situation wird durch den regelmäßigen Einsatz von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten weiter aggraviert. Auch die – sowohl durch bakterizide wie auch durch bakteriostatische – Antibiotika induzierte Dysbiose ist gekennzeichnet durch einen massiven Rückgang der Anzahl und Diversität der intestinalen Flora, verminderte metabolische Aktivität sowie eine relative Zunahme pathogener Keime [125, 148, 165]. Dies hat eine schwere intestinale immunologische Dysregulation zur Folge, mit Dominanz proinflammatorischer Makrophagen und exzessiver Th1-Immunantwort [175]. Gleichzeitig führt die antibiotikainduzierte Dysbiose aber auch durch den Wegfall der gegenseitigen Signalmechanismen zu einer Kompromittierung der angeborenen und adaptiven Immunantwort [20]. Diese Veränderungen treten unmittelbar nach einer Antibiotikagabe auf und zeigen einen protrahierten Verlauf, mit teilweise über Jahre anhaltenden residuellen Veränderungen [48, 199].

Entsprechend könnte die Stärkung des intestinalen Mikrobioms einen wichtigen Ansatzpunkt für zukünftige innovative Immunonutrition darstellen. Unterschieden werden im klinischen Einsatz die Gaben von Prä- und Probiotika. Präbiotika sind (lösliche) Kohlenhydratballaststoffe, die von Darmbakterien verstoffwechselt werden. Durch die Anreicherung dieser Nährstoffe sollen Wachstum und Funktion der kommensalen Flora unterstützt werden. Der Begriff Probiotika hingegen bezeichnet lebende Mikroorganismen, die als Supplement zugeführt werden. Dadurch soll versucht werden, als vorteilhaft geltende kommensale Darmbakterien anzureichern und mittelbar schädigende Spezies zu supprimieren.

Die in zahlreichen Metaanalysen zusammengefasste Evidenz hinsichtlich des Einsatzes von Probiotika zeigt bei limitier-

Hier steht eine Anzeige.



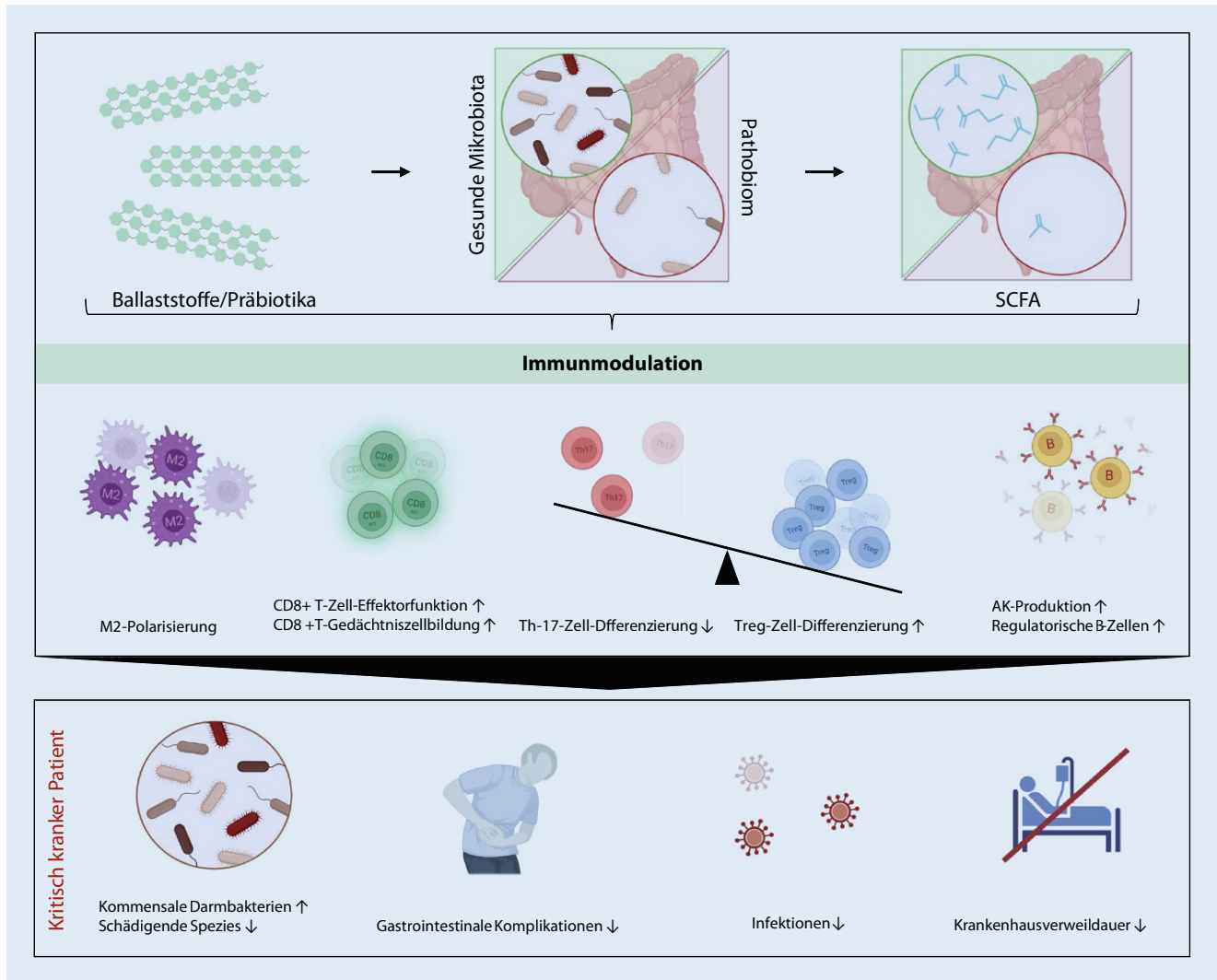


Abb. 2 ▲ Immunmodulation durch Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms und dessen mögliche Effekte beim kritisch kranken Patienten. AK Antikörper, SCFA „short-chain fatty acids“ (kurzkettige Fettsäuren), Th-Zellen T-Helferzellen, Treg regulatorische T-Zellen [3, 53, 62, 78, 105, 146, 149, 154, 165, 171, 175, 182, 197]. (Erstellt mit BioRender.com)

ter Studienqualität eine Reduktion an sekundären Infektionen und beatmungssassoziierten Pneumonien, aber keinen Effekt im Hinblick auf die Intensivstationsverweildauer oder die Mortalität der Patienten [28, 37, 97, 128, 177, 190, 208, 210]. Auch in den neuesten prospektiven randomisierten Studien konnte kein Effekt einer Probiotikagabe auf Mortalität, nosokomiale Infektionen oder den Intensivstationsaufenthalt nachgewiesen werden [99, 118, 207]. Die immunonutritive Supplementation von Probiotika basiert bislang auf der Gabeeinzeller oder weniger Spezies. Möglicherweise lässt sich dadurch die Komplexität des Mikrobioms und somit auch der theoretisch positive immunmetabolische Effekt nur insuffizient abbilden. Entspre-

chend findet sich bislang in den Leitlinien keine Empfehlung zur Gabe probiotischer Supplemente bei kritisch kranken Patienten.

Die Gabe von Ballaststoffen im engeren Sinn (Präbiotika) bei kritisch kranken Patienten ist hingegen bislang nur in wenigen Studien untersucht worden. Die bei intensivmedizinischen Patienten deutlich verminderten SCFA-Level konnten durch die Zufuhr von Ballaststoffen gesteigert werden [149]. Zudem zeigten sich eine Reduktion der Raten an Diarrhöen und gastrointestinalen Komplikationen sowie Hinweise auf positive Effekte bezüglich Blutzuckerhomöostase, infektiöser Komplikationen und Krankenhausverweildauer [71]. Bislang konnten allerdings keine

signifikanten Auswirkungen auf die Mortalität erfasst werden [34, 166]. Eine ähnliche Datenlage findet sich zur Gabe von Synbiotika – also dem kombinierten Einsatz von Pro- und Präbiotika – welche eine Abnahme nosokomialer Infektionen bewirken, aber ohne Auswirkungen auf die Mortalität [115, 128, 178].

In der Vergangenheit existierten aufgrund des Risikos einer möglichen Darmischämie keine einheitlichen Empfehlungen zur Gabe von Ballaststoffen. Gemäß neuerer Studien und Metaanalysen ist hingegen der Einsatz von Ballaststoffen bei kritisch kranken Patienten – die als hämodynamisch ausreichend stabil für eine enterale Ernährung betrachtet werden – als sicher zu bewerten [71]. Entsprechend wurde der

mögliche Einsatz von Ballaststoffen in der DGEM-Leitlinie aufgeführt [56]. Weitere experimentelle und klinische Studien hinsichtlich der immunologischen und klinischen Auswirkungen einer präbiotischen Immunonutrition sind somit wünschenswert.

Potenzieller Ansatzpunkt einer neuen Interventionsmöglichkeit

Da mutmaßlich ein erheblicher Teil der positiven immunologischen Effekte der intestinalen Flora indirekt über SCFA vermittelt werden, könnte deren direkte Supplementation einen alternativen Ansatz darstellen. Tatsächlich moduliert die Gabe von Butyrat oder Propionat in Tierversuchen und auch in ersten humanen Studien die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und vermittelt antiinflammatorische Effekte [43, 58, 65, 135, 157]. Um den Stellenwert der direkten Verabreichung von SCFA gegenüber der indirekten Anreicherung durch Pro- oder Präbiotika zu beurteilen, werden dringend weitere humane Studien benötigt, die den Einsatz von SCFA als Immunonutrition auch speziell bei kritisch kranken Patienten untersuchen.

Effekte von Makronährstoffen auf das Immunsystem des Menschen

In Anbetracht der fundamentalen Änderungen des Metaboloms kritisch kranker Patienten sind die biologischen Effekte der isolierten Supplementation von Einzelsubstanzen vielleicht insuffizient. Um einen signifikanten Einfluss auf das menschliche Immunsystem zu erreichen, muss Immunonutrition umfassender gedacht werden. Möglicherweise ist es erforderlich, auch die Grundlagen der Ernährungstherapie kritisch zu hinterfragen.

Bislang basiert die verfügbare enterale und parenterale Sondenkost in der Zusammensetzung ihrer Makronährstoffe auf den für die gesundheitliche Prävention der Allgemeinbevölkerung gedachten Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). Dies entspricht einem Verhältnis Kohlenhydrate:Fette:Proteine von ungefähr 55:30:15 Energie-%. Dabei fehlt bislang die wissenschaftliche Evidenz für eine derartige Verteilung der Makronährstoffe, und die (limitierten) verfügbaren

klinischen Daten sind bestenfalls kontrovers [47, 176].

Klar ist, dass Kohlenhydrate, Fette und Proteine weitreichende immunologische und metabolische Auswirkungen haben können [153]. Die erhebliche Bedeutung der Makronährstoffe per se für das menschliche Immunsystem ist bislang insbesondere im Kontext der als schädlich geltenden „Western Diet“ untersucht worden [40, 42, 121, 144]. Im nachfolgenden Teil werden die bisherigen Kenntnisse über die immunologischen Folgen der einzelnen Makronährstoffe zusammengefasst, und es wird ein Ausblick über neue Möglichkeiten einer Immunonutrition gegeben.

Gegenwärtige Kenntnisse und bisherige Strategien

Proteine. Die Bedeutung von Aminosäuren auf das menschliche Immunsystem wurde im Rahmen der Supplementation von Arginin und Glutamin bereits skizziert. Insbesondere die Synthese von Zytokinen und Antikörpern basiert auf einem ausreichenden Angebot von aminosäureliefernden Proteinen [196]. Dies ist bei kritisch Kranken mit entsprechend hohem „turn-over“ insbesondere von Akute-Phase-Proteinen enorm wichtig [92, 169]. Darüber hinaus erfüllen Aminosäuren wichtige Funktionen im Rahmen der Aktivierung, Proliferation und Effektorfunktion zahlreicher Lymphozyten (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, natürliche Killer[NK]-Zellen, [117]). Verzweigt-kettige Aminosäuren werden im Speziellen mit einer verstärkten Differenzierung von Treg-Zellen in Verbindung gebracht [94]. In der Betrachtung der Immunonutrition stand bislang die Supplementation einzelner Aminosäuren im Vordergrund. Es ist noch unklar, welche Menge und welche Zusammensetzung an Proteinen oder Aminosäuren einen supportiven immunologischen Effekt ausüben kann.

Fettsäuren. Die mögliche Bedeutung von ω 3- und ω 6-Fettsäuren (PUFA) auf das Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Mediatoren wurde bereits ausführlich beschrieben. Allgemein stellen FA einen elementaren Energielieferanten und Bestandteil von Zellmembranen dar. Ihre ubiquitäre Rolle im menschlichen Metabolismus umfasst die Regulation der

Genexpression und zahlreicher Zellfunktionen [196]. Als integrale Bestandteile der Zellmembran auch von Immunzellen sowie als Lieferant von Energie und Wegweiser der metabolischen Ausrichtung der Zellen beeinflussen FA die Immunzellfunktion, beispielsweise die T-Zell-Aktivierung und -differenzierung [26, 93, 173]. Fettsäuren werden über die β -Oxidation der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung zugeführt. Diese ist von zentraler Bedeutung für die immunologische Kompetenz und Grundlage der essenziellen Funktion der Mitochondrien für das menschliche Immunsystem [101, 137]. Bislang ist unklar, welche Effekte direkt auf FA oder indirekt auf einen gesteigerten mitochondrialen Metabolismus zu attribuieren sind und inwieweit die isolierte Modulation der Fettzufuhr positive immunologische Effekte vermitteln kann.

Kohlenhydrate. Die Zufuhr von Kohlenhydraten wird mitunter als essenziell bezeichnet. Tatsächlich jedoch ist der menschliche Organismus auf die exogene Zufuhr von Kohlenhydraten nicht angewiesen. Selbst unter extremer Kohlenhydratrestriktion ist über die hepatische Glukoneogenese ein ausreichendes Substratangebot für obligat glykolytische Zellen, wie Erythrozyten oder das Nebennierenmark, gegeben [89]. Neben nachteiligen metabolischen Effekten sind mittlerweile aber auch die negativen immunologischen Folgen einer primär kohlenhydrathaltigen Ernährung umfassend charakterisiert worden [41]. Über die glucoseinduzierte Aktivierung des „NLR-family-pyridin-domain-containing-3“ (NLRP3)-Inflammasoms wird eine chronische „Low-grade“-Inflammation initiiert, unterhalten und über insulinabhängige Mechanismen weiter verstärkt [40, 50]. Durch hohe Glucosezufuhr und konsekutiv hohe Insulinkonzentrationen entsteht ein immunmetabolischer „Teufelskreis“. Dieser mündet langfristig in multiplen Organdysfunktionen, in der Promotion und Aggravation zivilisatorischer Erkrankungen und in einer Schwächung des adaptiven Immunsystems [42]. Die Bedeutung der inflammatorischen Wirkung von insbesondere nichtkomplexen Kohlenhydraten zeigt sich exemplarisch darin, dass bereits die einmalige Zufuhr von Nahrung mit einem hohen glykämischen

schen Index die Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) und von proinflammatorischen Proteinen signifikant ansteigen lässt [120, 138].

Entsprechend konnten in einer Vielzahl von Studien die vorteilhaften Effekte einer Kohlenhydratrestriktion auf das Immunsystem charakterisiert werden. Diese umfassen eine reduzierte unspezifische Inflammation (bei Gesunden und auch bei Kranken) bei erhaltener oder sogar gesteigerter immunologischer Effektorfunktion auf einen spezifischen Reiz wie beispielsweise eine Infektion oder Impfung [44, 100, 134, 142, 216]. Auf zellulärer Ebene wird dies auf eine metabolische Umprogrammierung von Glykolyse hin zur Nutzung von Fettsäuren im Rahmen der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung zurückgeführt [112].

Kohlenhydratrestriktion als potenziell neue Möglichkeit der Immunonutrition

Geht man davon aus, dass Kohlenhydrate immunologisch nachteilige, Fettsäuren hingegen eher supportive Effekte ausüben, könnte durch die grundlegende Veränderung der Zusammensetzung der Makronährstoffe ein neuer Ansatzpunkt für eine zukünftige klinische Immunonutrition entwickelt werden (■ Abb. 3). Bei einer Restriktion der Kohlenhydratzufuhr und entsprechender Steigerung des nutritiven Anteils an FA wird die endogene hepatische Synthese von Ketonkörpern initiiert [162]. Eine derartige isokalorische Ernährung entspricht in der Zusammensetzung der Makronährstoffe einem Verhältnis Kohlenhydrate:Fette:Proteine von ungefähr 10:60:30 Energie-% und wird als „ketogene Diät“ bezeichnet.

Die immunologischen Auswirkungen einer ketogenen Diät sind umfassend. Ketonkörper wirken antiinflammatorisch und können durch Inhibition des NLRP3-Inflammasoms chronisch Low-grade-Entzündungen supprimieren [67, 217]. Gleichzeitig wird die antivirale Immunantwort von $\gamma\delta$ T-Zellen durch eine ketogene Diät verstärkt, sodass bereits der Einsatz von Ketonkörpern als antivirale Therapieoption postuliert wurde [68, 69, 187]. Das menschliche adaptive Immunsystem reagiert auf eine isokalorische Kohlenhydratrestriktion mit einer grundlegenden

immunometabolischen Reprogrammierung der T-Zellen in Richtung aerober mitochondrialer Energiegewinnung. Dies bewirkt eine umfassende Stärkung insbesondere der zytotoxischen Effektorfunktion der T-Lymphozyten und steigert gleichzeitig die Differenzierung von regulatorischen und Gedächtnis-T-Zellen [88, 89, 103]. Im klinisch-translationalen Setting konnten bereits die fundamentale Bedeutung des ketogenen Metabolismus für menschliche T-Zellen im Kontext des kritisch kranken COVID-19-Patienten dargestellt und zudem insbesondere die Verbesserung des T-Zell-Immunmetabolismus durch Ketonkörper auch bei kompromittierten T-Zellen von intensivmedizinischen Patienten nachgewiesen werden [88, 103].

Durch die gravierend veränderte Zusammensetzung der Makronährstoffe hat eine ketogene Diät auch erhebliche Auswirkungen auf das Metabolom und das intestinale Mikrobiom, wodurch mittelbar zusätzliche modulierende Einflüsse auf Immunzellpopulationen ausgeübt werden [6, 131].

Eine isokalorische kohlenhydratreduzierte Makronährstoffmodulation wirkt in mehrfacher Hinsicht auf das menschliche Immunsystem: 1) direkt immunologisch über Ketonkörper, 2) über Stoffwechselintermediate und ein verändertes Metabolom, 3) über den zellulären Immunmetabolismus und 4) über die kommensale Darmflora. Das additive Zusammenspiel dieser Wirkmechanismen könnte ein Erklärungsansatz für die deutliche Steigerung der immunologischen Kompetenz durch eine ketogene Diät sein. Ein weiterer entscheidender Vorteil liegt im Erhalt der immunologischen Homöostase aufgrund der Augmentierung sowohl pro- als auch antiinflammatorischer Mechanismen [89].

Damit zeigt eine ketogene Ernährungsintervention auf, wie moderne immunonutritive Konzepte zukünftig über multidimensionale und systembiologische Ansätze zentrale Schwachstellen der bisherigen Supplemente kompensieren könnten. Im klinischen Einsatz hat eine ketogene Diät zusätzlich den Vorteil, dass sie lediglich über den Austausch der enteralen Nährstofflösung erfolgt und somit denkbar einfach umzusetzen ist. Entsprechend ist eine erste klinische Studie zur Evalu-

ation der Auswirkungen einer ketogenen Ernährung auf septische Intensivpatienten bereits abgeschlossen [164]. Die Publikation der Ergebnisse wird in sehr naher Zukunft erwartet.

Schlussbetrachtungen

Grundvoraussetzung für jede Form von Immunonutrition ist die Vermeidung von Malnutrition. Eine adäquate Immunantwort benötigt eine erhebliche Zufuhr von Kalorien und Proteinen, um ihren enormen bioenergetischen Bedarf zu decken [30]. Ohne die basale Abdeckung des Energie- und Nährstoffbedarfs ist eine darüber hinausgehende Immunonutrition wenig sinnvoll [209].

Tatsächlich leidet ein Großteil der intensivmedizinischen Patienten unter einer Mangelernährung [113]. Diese korreliert mit einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation, protrahierter maschineller Beatmung, vermehrten Infektionen und einer erhöhten Mortalität [55, 123, 159, 201]. Eine adäquate Erfassung des Ernährungsstatus, die Identifikation etwaiger Risiken einer Mangelernährung, eine sinnvolle diagnostische Überwachung und kontrollierte Ernährungstherapie sind also insbesondere aufgrund des per definitionem kritischen Ernährungszustandes von intensivmedizinischen Patienten von fundamentaler Bedeutung und für das Outcome des kritisch kranken Patienten essenziell. Über diese Basisparameter hinaus jedoch ist die Umsetzung von ernährungsmedizinischen Protokollen und Standards auf Intensivstationen weiterhin ausbaufähig [87, 140].

Die klinische Ernährungsmedizin ist ein sich entwickelndes Gebiet. Die geringe Standardisierung von Ernährungsinterventionen und die fehlende Aussagekraft ausgewerteter Fragebogen zur retrospektiven Erfassung des Diätverhaltens von Probanden oder Patienten limitieren bislang die Evidenzlage und den medizinischen Einfluss von Ernährungsinterventionen erheblich [8, 10, 11].

Die nutritive Therapie von kritisch kranken Patienten hat den entscheidenden Vorteil, dass durch iatrogene Zuteilung der Nahrung tatsächlich eine standardisierte und überwachbare Ernährungstherapie durchgeführt werden kann. Klinische Ernährungstherapie basiert nicht auf „An-

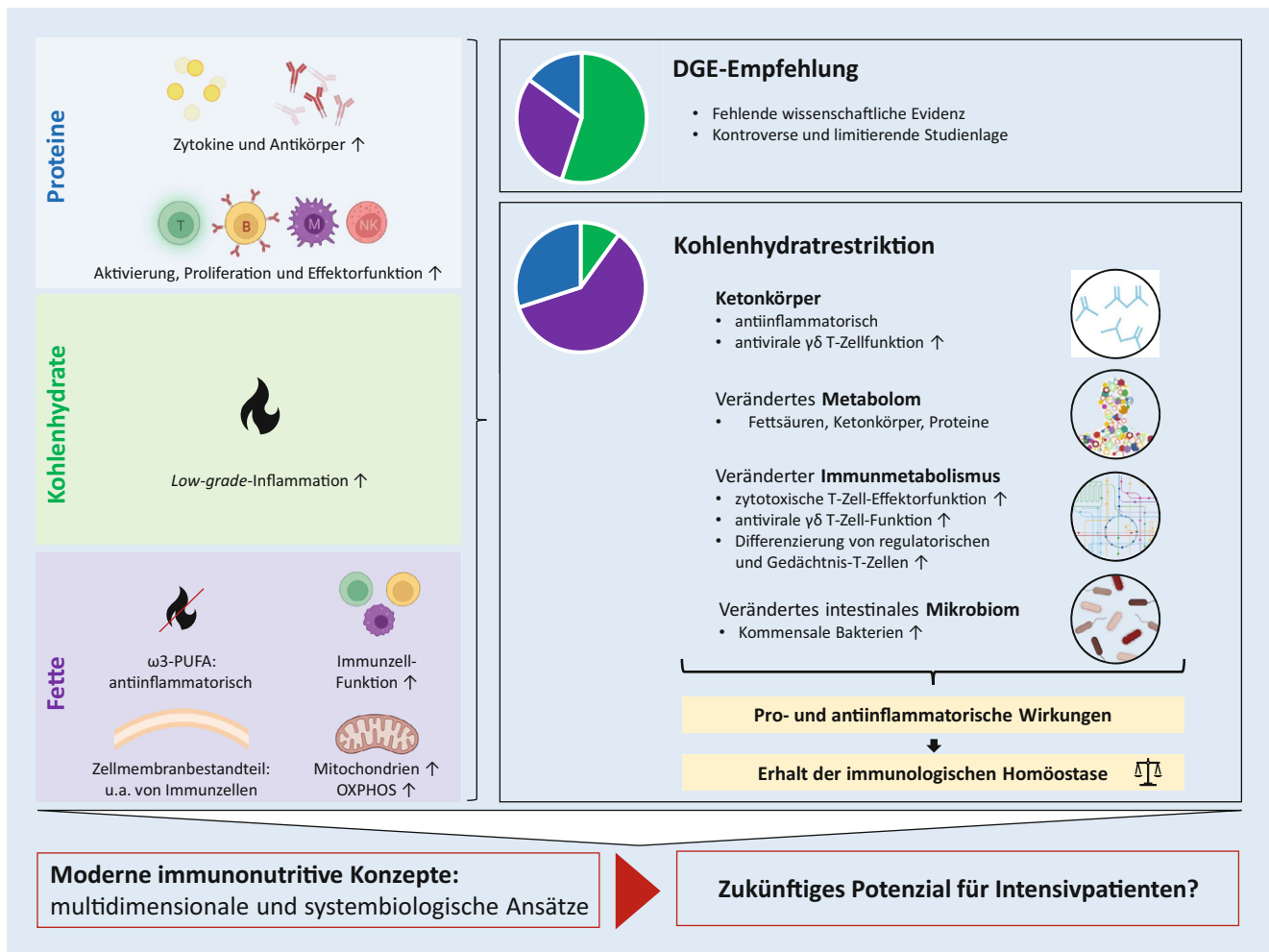


Abb. 3 ▲ Auswirkungen der Makronährstoffe auf das menschliche Immunsystem: Potenzial für neue immunonutritive Interventionskonzepte? DGE Deutsche Gesellschaft für Ernährung, ω3-PUFA „omega-3 polyunsaturated-fatty-acids“, OXPPOS oxidative Phosphorylierung [6, 26, 40, 67, 68, 93, 94, 117, 131, 164, 173, 217]. (Erstellt mit BioRender.com)

ekdoten einer Diät“ [9], sondern ermöglicht auf valider Datengrundlage die Generierung der notwendigen Evidenz. Dadurch kann erreicht werden, dass Ernährung nicht nur als „notwendiges Übel“ zur bedarfsdeckenden Energieversorgung der Patienten betrachtet wird, sondern dass Ernährungsinterventionen als innovatives und wertvolles klinisches Tool verstanden werden, um den Immunmetabolismus der kritisch kranken Patienten positiv zu beeinflussen.

Fazit für die Praxis

- Für die klassischen immunonutritiven Supplemente (Antioxidanzien, Vitamin C, Arginin, Glutamin, Fettsäuren, Nukleotide) gibt es teilweise Hinweise auf eine Reduktion sekundärer Infektionen sowie der Intensivstationsverweildauer, bislang

aber nur heterogene Evidenz bezüglich des Rückgangs der Mortalität in Subgruppen. Ihr routinemäßiger Einsatz bei kritisch kranken Patienten wird bislang nicht einheitlich empfohlen.

- Aufgrund der komplexen immunologischen Dysregulation und der fundamentalen Beeinflussung des Metaboloms intensivmedizinischer Patienten sind wahrscheinlich umfassendere immunonutritive Konzepte erforderlich.
- Die Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms über Prä- und Probiotika ermöglicht eine Stärkung der kommensalen Flora und – über Metaboliten wie Short chain fatty acids (SCFA) – weitreichende Effekte auf humane Immunzellpopulationen und könnte somit zukünftig – klinische Evidenz vorausgesetzt – eine Rolle in der Immunonutrition kritisch Kranker einnehmen.
- Die Modulation der Makronährstoffkomposition zugunsten von Fetten (Kohlenhydratrestriktion) kann über die Produktion

von Ketonkörpern, über den zellulären Immunmetabolismus sowie über ein verändertes Metabolom und Mikrobiom umfassend auf die immunologische Homöostase einwirken. Dieses Wissen birgt für die Intensivmedizin zukünftig ein großes klinisches Potenzial.

- Durch eine kontrollierte iatrogene Nährstoffzuteilung ermöglicht intensivmedizinische Immunonutrition die Generierung der erforderlichen Evidenz, um Ernährungsinterventionen zu einem klinischen Tool zur Beeinflussung des menschlichen Immunmetabolismus entwickeln zu können.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Simone Kreth

Walter-Brendel-Zentrum für experimentelle Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
Marchioninstr. 68, 81377 München, Deutschland
simone.kreth@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Hirschberger, A. Schmid und S. Kreth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Aardema H, Lisotto P, Kurilshikov A et al (2019) Marked changes in gut microbiota in cardio-surgical intensive care patients: a longitudinal cohort study. *Front Cell Infect Microbiol* 9:467
- Adak A, Khan MR (2019) An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 76:473–493
- Agudelo-Ochoa GM, Valdés-Duque BE, Giraldo-Giraldo NA et al (2020) Gut microbiota profiles in critically ill patients, potential biomarkers and risk variables for sepsis. *Gut Microbes* 12:1707610
- Allaire JM, Crowley SM, Law HT et al (2019) The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol* 39:677–696
- Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E, Carbonell LF (2002) Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 30:1782–1786
- Ang QY, Alexander M, Newman JC et al (2020) Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal th17 cells. *Cell* 181:1263–1275.e16
- Apostolopoulou A, Haidich A-B, Kofina K et al (2020) Effects of glutamine supplementation on critically ill patients: focus on efficacy and safety. An overview of systematic reviews. *Nutrition* 78:110960
- Archer E, Hand GA, Blair SN (2013) Validity of U.S. nutritional surveillance: national health and nutrition examination survey caloric energy intake data, 1971–2010. *PLoS One* 8:e76632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076632>
- Archer E, Lavie CJ (2019) Is the PURE study pure fiction? *Eur Heart J* 40:394
- Archer E, Lavie CJ, Hill JO (2018) The failure to measure dietary intake engendered a fictional discourse on diet-disease relations. *Front Nutr* 5:105
- Archer E, Marlow ML, Lavie CJ (2018) Controversy and debate: memory-based methods paper 1: the fatal flaws of food frequency questionnaires and other memory-based dietary assessment methods. *J Clin Epidemiol* 104:113–124
- Argaman Z, Young VR, Noviski N et al (2003) Arginine and nitric oxide metabolism in critically ill septic pediatric patients. *Crit Care Med* 31:591–597
- Assouline B, Faivre A, Verissimo T et al (2021) Thiamine, ascorbic acid, and hydrocortisone as a metabolic resuscitation cocktail in sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Crit Care Med* 49:2112–2120
- Ayala JC, Grimaldo A, Sequeda-Castañeda LG et al (2021) Oxidative stress in ICU patients: ROS as mortality long-term predictor. *Antioxidants (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/antiox10121912>
- Bachem A, Makhlof C, Binger KJ et al (2019) Microbiota-derived short-chain fatty acids promote the memory potential of antigen-activated CD8 T cells. *Immunity* 51:285–297.e5
- Balić A, Vlašić D, Žužul K et al (2020) Omega-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms21030741>
- Bansal V, Ochoa JB (2003) Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:223–228. <https://doi.org/10.1097/00075197-200303000-00012>
- Beale RJ, Bryd DJ, Bihari DJ (1999) Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 27:2799–2805
- Becattini S, Littmann ER, Carter RA et al (2017) Commensal microbes provide first line defense against infection. *J Exp Med* 214:1973–1989
- Becattini S, Taur Y, Pamer EG (2016) Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med* 22:458–478
- Berger MM (2005) Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 24:172–183
- Berger MM (2006) Antioxidant micronutrients in major trauma and burns: evidence and practice. *Nutr Clin Pract* 21:438–449
- Berger MM, Shenkin A (2007) Trace element requirements in critically ill burned patients. *J Trace Elem Med Biol* 21(1):44–48
- Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A et al (2022) ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr* 41:1357–1424
- Berger MM, Soguel L, Shenkin A et al (2008) Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care* 12:R101. <https://doi.org/10.1186/cc6981>
- Berod L, Friedrich C, Nandan A et al (2014) De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med* 20:1327–1333
- Blaauw R, Nel DG, Schleicher GK (2020) Plasma glutamine levels in relation to intensive care unit patient outcome. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu12020402>
- Bo L, Li J, Tao T et al (2014) Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD9066
- Boomer JS, To K, Chang KC et al (2011) Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 306:2594–2605
- Bource CD, Berkley JA, Prendergast AJ (2016) Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol* 37:386–398
- Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, Pearce EL (2017) Metabolic Instruction of Immunity. *Cell* 169:570–586. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.004>
- Buter H, Bakker AJ, Kingma WP et al (2016) Plasma glutamine levels in patients after non-elective or elective ICU admission: an observational study. *BMC Anesthesiol* 16:15
- Calder PC (2003) Immunonutrition. *BMJ* 327:117–118
- Cara KC, Beauchesne AR, Wallace TC, Chung M (2021) Safety of using enteral nutrition formulations containing dietary fiber in hospitalized critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 45:882–906
- Carocho M, Ferreira ICF (2013) A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol* 51:15–25. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>
- Carr AC, Maggini S (2017) Vitamin C and immune function. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Cheema HA, Shahid A, Ayyan M et al (2022) Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu14081600>
- Cheng S-C, Scicluna BP, Arts RJW et al (2016) Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol* 17:406–413
- Chen Q-H, Yang Y, He H-L et al (2014) The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 18:R8. <https://doi.org/10.1186/cc13185>
- Christ A, Günther P, Lauterbach MAR et al (2018) Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming. *Cell* 172:162–175.e14
- Christ A, Latz E (2019) The Western lifestyle has lasting effects on metaflammation. *Nat Rev Immunol* 19:267–268
- Christ A, Lauterbach M, Latz E (2019) Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity* 51:794–811
- Cleophas MCP, Ratter JM, Bekkering S et al (2019) Effects of oral butyrate supplementation on inflammatory potential of circulating peripheral blood mononuclear cells in healthy and obese males. *Sci Rep* 9:775
- Collins N, Han S-J, Enamorado M et al (2019) The bone marrow protects and optimizes immunological memory during dietary restriction. *Cell* 178:1088–1101.e15
- Cruzat V, Rogero MM, Keane KN et al (2018) Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical transla-

- on. *Nutrients* 10:1564. <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
46. De Caterina R, Libby P, Peng HB et al (1995) Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 96:60–68
 47. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S et al (2018) Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 392:2288–2297
 48. Dethlefsen L, Relman DA (2011) Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(1):4554–4561
 49. Dresen E, Siepmann L, Weißbrich C et al (2022) Is the amino acid pattern in medical nutrition therapy crucial for successfully attenuating muscle mass loss in adult ICU patients? Secondary analysis of a RCT. *Clin Nutr ESPEN* 47:36–44
 50. Dror E, Dalmas E, Meier DT et al (2017) Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol* 18:283–292
 51. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L et al (2011) Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 212:385–399.e1
 52. Duggal NA, Snelson C, Shaheen U et al (2018) Innate and adaptive immune dysregulation in critically ill ICU patients. *Sci Rep* 8:10186
 53. Dupraz L, Magniez A, Rolhion N et al (2021) Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal $\gamma\delta$ T cells. *Cell Rep* 36:109332
 54. Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA et al (2020) Immunonutrition for adults with ARDS: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 65:99–110
 55. Dvir D, Cohen J, Singer P (2006) Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr* 25:37–44
 56. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG et al (2018) DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. *Aktuel Ernährungsmed* 43:341–408
 57. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG et al (2019) Clinical nutrition in critical care medicine—guideline of the German society for nutritional medicine (DGEM). *Clin Nutr ESPEN* 33:220–275
 58. Fang W, Xue H, Chen X et al (2019) Supplementation with sodium butyrate modulates the composition of the gut microbiota and ameliorates high-fat diet-induced obesity in mice. *J Nutr* 149:747–754
 59. Fowler AA 3rd, Fisher BJ, Sweeney LB et al (1999) Nitric oxide regulates interleukin-8 gene expression in activated endothelium by inhibiting NF- κ B binding to DNA: effects on endothelial function. *Biochem Cell Biol* 77:201–208
 60. Fox CJ, Hammerman PS, Thompson CB (2005) Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response. *Nat Rev Immunol* 5:844–852. <https://doi.org/10.1038/nri1710>
 61. Fujii T, Salanti G, Belletti A et al (2022) Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis. *Intensive Care Med* 48:16–24
 62. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S et al (2013) Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504:446–450
 63. Galbán C, Montejó JC, Mesejo A et al (2000) An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:643–648. <https://doi.org/10.1097/00003246-200003000-00007>
 64. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB et al (2020) Arginine and endothelial function. *Biomedicines* 8:277. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277>
 65. Gao Z, Yin J, Zhang J et al (2009) Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 58:1509–1517
 66. Ge Z, Huang J, Liu Y et al (2021) Thiamine combined with vitamin C in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 28:189–195
 67. Goldberg EL, Asher JL, Molony RD et al (2017) β -hydroxybutyrate deactivates neutrophil NLRP3 inflammasome to relieve gout flares. *Cell Rep* 18:2077–2087
 68. Goldberg EL, Molony RD, Kudo E et al (2019) Ketogenic diet activates protective $\gamma\delta$ T cell responses against influenza virus infection. *Sci Immunol*. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav2026>
 69. Goldberg EL, Shchukina I, Asher JL et al (2020) Ketogenesis activates metabolically protective $\gamma\delta$ T cells in visceral adipose tissue. *Nat Metab* 2:50–61
 70. Goode HF, Cowley HC, Walker BE et al (1995) Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 23:646–651
 71. Green CH, Busch RA, Patel JJ (2021) Fiber in the ICU: should it be a regular part of feeding? *Curr Gastroenterol Rep* 23:14
 72. Grimble RF (2001) Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 60:389–397
 73. Grune T, Berger MM (2007) Markers of oxidative stress in ICU clinical settings: present and future. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:712–717
 74. Gudivada KK, Kumar A, Shariff M et al (2021) Antioxidant micronutrient supplementation in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Clin Nutr* 40:740–750
 75. Gudivada KK, Kumar A, Sriram K et al (2022) Antioxidant micronutrient supplements for adult critically ill patients: a bayesian multiple treatment comparisons meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 47:78–88
 76. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME (2019) Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci*. <https://doi.org/10.3390/ijms20205028>
 77. Hang S, Paik D, Sloan Devlin A et al (2019) Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature*. <https://doi.org/10.1101/465344>
 78. Hang S, Paik D, Yao L et al (2020) Author correction: bile acid metabolites control T17 and T cell differentiation. *Nature* 579:E7
 79. Hayakawa M, Asahara T, Henzan N et al (2011) Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults. *Dig Dis Sci* 56:2361–2365
 80. Henning T, Weber D (2021) Redox biomarkers in dietary interventions and nutritional observation studies—from new insights to old problems. *Redox Biol* 41:101922
 81. Hess JR, Greenberg NA (2012) The role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems. *Nutr Clin Pract* 27:281–294. <https://doi.org/10.1177/0884533611434933>
 82. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW et al (2003) Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27:355–373. <https://doi.org/10.1177/0148607103027005355>
 83. Heyland DK, Elke G, Cook D et al (2015) Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 39:401–409
 84. Heyland DK, Novak F, Drover JW et al (2001) Should immunonutrition become routine in critically ill patients? *JAMA* 286:944. <https://doi.org/10.1001/jama.286.8.944>
 85. Heyland DK, Wibbenmeyer L, Pollack JA et al (2022) A randomized trial of enteral glutamine for treatment of burn injuries. *N Engl J Med* 387:1001–1010
 86. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE et al (2013) A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368:1489–1497
 87. Hill A, Elke G, Weimann A (2021) Nutrition in the intensive care unit—a narrative review. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu13082851>
 88. Hirschberger S, Gellert L, Effinger D et al (2022) Ketone bodies improve human CD8 cytotoxic T-cell immune response during COVID-19 infection. *Front Med* 9:923502
 89. Hirschberger S, Strauß G, Effinger D et al (2021) Very-low-carbohydrate diet enhances human T-cell immunity through immunometabolic reprogramming. *EMBO Mol Med* 13:e14323
 90. Hofman Z, Swinkels S, van Zanten ARH (2016) Glutamine, fish oil and antioxidants in critical illness: MetaPlus trial post hoc safety analysis. *Ann Intensive Care* 6:119
 91. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 13:862–874
 92. Hsu C-C, Sun C-Y, Tsai C-Y et al (2021) Metabolism of proteins and amino acids in critical illness: from physiological alterations to relevant clinical practice. *J Multidiscip Healthc* 14:1107–1117
 93. Hu X, Wang Y, Hao L-Y et al (2015) Sterol metabolism controls T(H)17 differentiation by generating endogenous ROR γ agonists. *Nat Chem Biol* 11:141–147
 94. Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H et al (2017) SLC3a2 mediates branched-chain amino-acid-dependent maintenance of regulatory T cells. *Cell Rep* 21:1824–1838
 95. Jamal Moghadam Siahkali S, Zarezaide B, Koolaji S et al (2021) Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res* 26:20
 96. Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, Badovinac VP (2018) Sepsis-induced T cell immunoparalysis: the ins and outs of impaired T cell immunity. *J Immunol* 200:1543–1553
 97. Ji T, Zhu X, Shang F, Zhang X (2021) Preventive effect of probiotics on ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of 2428 patients. *Ann Pharmacother* 55:949–962
 98. Johnson MO, Wolf MM, Madden MZ et al (2018) Distinct regulation of th17 and th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism. *Cell* 175:1780–1795.e19
 99. Johnstone J, Meade M, Lauzier F et al (2021) Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 326:1024–1033

100. Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M et al (2019) Dietary intake regulates the circulating inflammatory monocyte pool. *Cell* 178:1102–1114.e17
101. Jung J, Zeng H, Horng T (2019) Metabolism as a guiding force for immunity. *Nat Cell Biol* 21:85–93
102. Kang K, Shu X-L, Zhong J-X, Yu T-T (2014) Effect of L-arginine on immune function: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 23:351–359
103. Karagiannis F, Peukert K, Surace L et al (2022) Impaired ketogenesis ties metabolism to T cell dysfunction in COVID-19. *Nature* 609:801–807
104. Kassem AB, Ahmed I, Omran G et al (2022) Role of ascorbic acid infusion in critically ill patients with transfusion-related acute lung injury. *Br J Clin Pharmacol* 88:2327–2339
105. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH (2016) Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe* 20:202–214
106. Klysz D, Tai X, Robert PA et al (2015) Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal* 8:ra97
107. Kristine Koekkoek W, van Zanten ARH (2016) Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract* 31:457–474
108. Kristine Koekkoek W, Panteleon V, van Zanten AR (2019) Current evidence on ω -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 59:56–68
109. Lamontagne F, Masse M-H, Menard J et al (2022) Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. *N Engl J Med* 386:2387–2398
110. Langley RJ, Tsalik EL, van Velkinburgh JC et al (2013) An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis. *Sci Transl Med* 5:195ra95
111. Langlois PL, D'Aragon F, Hardy G, Manzanares W (2019) Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 61:84–92
112. Lee AH, Dixit VD (2020) Dietary regulation of immunity. *Immunity* 53:510–523
113. Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL et al (2017) Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 41:744–758. <https://doi.org/10.1177/0148607115625638>
114. Li C, Bo L, Liu W et al (2015) Enteral immunomodulatory diet (omega-3 fatty acid, γ -Linolenic acid and antioxidant supplementation) for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 7:5572–5585. <https://doi.org/10.3390/nu7075239>
115. Li C, Liu L, Gao Z et al (2021) Symbiotic therapy prevents nosocomial infection in critically ill adult patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials based on a Bayesian framework. *Front Med* 8:693188
116. Lin J-J, Chung X-J, Yang C-Y, Lau H-L (2013) A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns* 39:565–570
117. Li P, Yin Y-L, Li D et al (2007) Amino acids and immune function. *Br J Nutr* 98:237–252
118. Litton E, Anstey M, Broadhurst D et al (2021) Early and sustained lactobacillus plantarum probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROGIT). *Intensive Care Med* 47:307–315
119. Li T, Zeng J, Li D-H et al (2021) Efficacy of intravenous vitamin C intervention for septic patients: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Am J Emerg Med* 50:242–250
120. Liu S, Manson JE, Buring JE et al (2002) Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 75:492–498
121. Liu T-C, Kern JT, Jain U et al (2021) Western diet induces Paneth cell defects through microbiome alterations and farnesoid X receptor and type I interferon activation. *Cell Host Microbe* 29:988–1001.e6
122. Luiking YC, Poeze M, Deutz NE (2015) Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability. *Clin Sci* 128:57–67
123. Lv C, Jiang X, Long Y et al (2022) Association between caloric adequacy and short-term clinical outcomes in critically ill patients using a weight-based equation: secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Front Nutr* 9:902986
124. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Sanaie S et al (2021) Effect of vitamin C on mortality of critically ill patients with severe pneumonia in intensive care unit: a preliminary study. *BMC Infect Dis* 21:616
125. Maier L, Goemans CV, Wirbel J et al (2021) Unravelling the collateral damage of antibiotics on gut bacteria. *Nature* 599:120–124. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03986-2>
126. Majid HA, Cole J, Emery PW, Whelan K (2014) Additional oligofructose/inulin does not increase faecal bifidobacteria in critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 33:966–972. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.11.008>
127. Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R et al (2015) Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 19:167
128. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE (2016) Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 19:262
129. Marik PE, Zaloga GP (2010) Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 34:378–386
130. Martí I, Linde A-A, Reith W (2021) Arginine-dependent immune responses. *Cell Mol Life Sci* 78:5303–5324
131. Masino SA, Ruskin DN, Freedgood NR et al (2021) Differential ketogenic diet-induced shift in CSF lipid/carbohydrate metabolome of pediatric epilepsy patients with optimal vs. no anticonvulsant response: a pilot study. *Nutr Metab* 18:23
132. McCarthy MS, Martindale RG (2018) Immunonutrition in critical illness: what is the role? *Nutr Clin Pract* 33:348–358
133. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al (2016) Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40:159–211
134. Meydani SN, Das SK, Pieper CF et al (2016) Long-term moderate calorie restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: a randomized controlled trial in non-obese humans. *Aging* 8:1416–1431. <https://doi.org/10.18632/aging.100994>
135. Meyer F, Seibert FS, Nienen M et al (2020) Propionate supplementation promotes the expansion of peripheral regulatory T-Cells in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 33:817–827
136. Michaudel C, Sokol H (2020) The gut microbiota at the service of immunometabolism. *Cell Metab* 32:514–523
137. Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ (2017) Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat Immunol* 18:488–498
138. Monnier L, Mas E, Ginet C et al (2006) Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295:1681–1687
139. Montejo J (2003) Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 22:221–233. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00007-4](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00007-4)
140. Mooi NM, Ncama BP (2019) Evidence on nutritional therapy practice guidelines and implementation in adult critically ill patients: a systematic scoping review. *Curationis* 42:e1–e13
141. Mottaghi A, Yeganeh MZ, Golzarand M et al (2016) Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 25:504–512
142. Myette-Côté É, Durrer C, Neudorf H et al (2018) The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 315:R1210–R1219
143. Nakaya M, Xiao Y, Zhou X et al (2014) Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation. *Immunity* 40:692–705. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.007>
144. Napier BA, Andres-Terre M, Massis LM et al (2019) Western diet regulates immune status and the response to LPS-driven sepsis independent of diet-associated microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116:3688–3694
145. Notz Q, Lee Z-Y, Menger J et al (2022) Omega-6 sparing effects of parenteral lipid emulsions—an updated systematic review and meta-analysis on clinical outcomes in critically ill patients. *Crit Care* 26:23
146. Oami T, Chihade DB, Coopersmith CM (2019) The microbiome and nutrition in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 25:145–149. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000582>
147. Ochoa JB, Strange J, Kearney P et al (2001) Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 25:23–29. <https://doi.org/10.1177/014860710102500123>
148. O'Keefe SJD (2018) The need to reassess dietary fiber requirements in healthy and critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am* 47:219–229
149. O'Keefe SJD, Ou J, Delany JP et al (2011) Effect of fiber supplementation on the microbiota in critically ill patients. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2:138–145
150. Oldani M, Sandini M, Nespoli L et al (2015) Glutamine supplementation in intensive care patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine* 94:e1319
151. Olenchok BA, Rathmell JC, Vander Heiden MG (2017) Biochemical underpinnings of immune cell metabolic phenotypes. *Immunity* 46:703–713
152. Palmer AJ, Ho CKM, Ajibola O, Avenell A (2013) The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a

- systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 41:307–316
153. Parent BA, Seaton M, Djukovic D et al (2017) Parenteral and enteral nutrition in surgical critical care: plasma metabolomics demonstrates divergent effects on nitrogen, fatty-acid, ribonucleotide, and oxidative metabolism. *J Trauma Acute Care Surg* 82:704–713
 154. Park J, Kim M, Kang SG et al (2015) Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol* 8:80–93
 155. Patel JJ, Miller KR, Rosenthal C, Rosenthal MD (2016) When is it appropriate to use arginine in critical illness? *Nutr Clin Pract* 31:438–444
 156. Patel JJ, Ortiz-Reyes A, Dhaliwal R et al (2021) IV vitamin C in critically ill patients. *Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005320>
 157. Peterson CT, Perez Santiago J, Iablokov SN et al (2022) Short-chain fatty acids modulate healthy gut microbiota composition and functional potential. *Curr Microbiol* 79:128
 158. Peterson LW, Artis D (2014) Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 14:141–153
 159. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L (2016) Hypocaloric vs normocaloric nutrition in critically ill patients: a prospective randomized pilot trial. *JPENJ Parenter Enteral Nutr* 40:242–249
 160. Plummer MP, Bellomo R (2022) Restrictive fluid therapy and high-dose vitamin C in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 18:607–608
 161. Pradelli L, Klek S, Mayer K et al (2020) Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Crit Care* 24:634
 162. Puchalska P, Crawford PA (2017) Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab* 25:262–284
 163. Quasim T, McMillan DC, Talwar D et al (2003) Lower concentrations of carotenoids in the critically ill patient are related to a systemic inflammatory response and increased lipid peroxidation. *Clin Nutr* 22:459–462
 164. Rahmel T, Hübner M, Koos B et al (2020) Impact of carbohydrate-reduced nutrition in septic patients on ICU: study protocol for a prospective randomised controlled trial. *BMJ Open* 10:e38532
 165. Ramirez J, Guarnier F, Bustos Fernandez L et al (2020) Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* 10:572912
 166. Reis AMD, Fruchtenicht AV, Loss SH, Moreira LF (2018) Use of dietary fibers in enteral nutrition of critically ill patients: a systematic review. *Rev bras ter intensiva* 30:358–365
 167. Richard ML, Sokol H (2019) The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16:331–345
 168. Rodriguez PC, Zeh AH, Culotta K et al (2002) Regulation of T cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine. *J Biol Chem* 277:21123–21129
 169. Rooyackers O, Kouckek-Zadeh R, Tjäder I et al (2015) Whole body protein turnover in critically ill patients with multiple organ failure. *Clin Nutr* 34:95–100
 170. Rosengrave P, Spencer E, Williman J et al (2022) Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial. *Crit Care* 26:26
 171. Rosser EC, Piper CJM, Matei DE et al (2020) Microbiota-derived metabolites suppress arthritis by amplifying aryl-hydrocarbon receptor activation in regulatory B cells. *Cell Metab* 31:837–851.e10
 172. Sato R, Hasegawa D, Prasitlumkum N et al (2021) Effect of IV high-dose vitamin C on mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 49:2121–2130
 173. Schieffer D, Naware S, Bakun W, Bamezai AK (2014) Lipid raft-based membrane order is important for antigen-specific clonal expansion of CD4(+) T lymphocytes. *BMC Immunol* 15:58
 174. Scholz SS, Borgstede R, Ebeling N et al (2021) Mortality in septic patients treated with vitamin C: a systematic meta-analysis. *Crit Care* 25:17
 175. Scott NA, Andrusaite A, Andersen P et al (2018) Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis. *Sci Transl Med*. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao4755>
 176. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S et al (2018) Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 3:e419–e428
 177. Sharif S, Greer A, Skorupski C et al (2022) Probiotics in critical illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 50:1175–1186
 178. Shimizu K, Yamada T, Ogura H et al (2018) Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care* 22:239
 179. Sinclair LV, Rolf J, Emslie E et al (2013) Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming essential for T cell differentiation. *Nat Immunol* 14:500–508
 180. Singer P, Blaser AR, Berger MM et al (2019) ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 38:48–79
 181. Smedberg M, Helleberg J, Norberg Å et al (2021) Plasma glutamine status at intensive care unit admission: an independent risk factor for mortality in critical illness. *Crit Care* 25:240
 182. Smith PM, Howitt MB, Panikov N et al (2013) The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 341:569–573
 183. Spiecker M, Darius H, Kaboth K et al (1998) Differential regulation of endothelial cell adhesion molecule expression by nitric oxide donors and antioxidants. *J Leukoc Biol* 63:732–739
 184. Spiecker M, Peng HB, Liao JK (1997) Inhibition of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by nitric oxide involves the induction and nuclear translocation of IkappaBalpha. *J Biol Chem* 272:30969–30974
 185. Stehle P, Ellger B, Kojic D et al (2017) Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 17:75–85
 186. Stoppe C, Preiser J-C, de Backer D, Elke G (2022) Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit: still LOVIT? *Crit Care* 26:230
 187. Stubbs BJ, Koutnik AP, Goldberg EL et al (2020) Investigating ketone bodies as immunometabolic countermeasures against respiratory viral infections. *Med (NY)* 1:43–65
 188. Suchner U, Heyland DK, Peter K (2002) Immunomodulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 87(1):S121–32
 189. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P (2000) The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 59:553–563
 190. Su M, Jia Y, Li Y et al (2020) Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Care* 65:673–685
 191. Sun Y, Zhu S, Li S, Liu H (2021) Glutamine on critical-ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 10:1503–1520
 192. Surbatovic M, Vojvodic D, Khan W (2018) Immune response in critically ill patients. *Mediators Inflamm* 2018:9524315
 193. Taheri F, Ochoa JB, Faghiri Z et al (2001) L-arginine regulates the expression of the T-cell receptor zeta chain (CD3zeta) in Jurkat cells. *Clin Cancer Res* 7:958s–965s
 194. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J et al (2013) Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature* 496:238–242
 195. Thursby E, Juge N (2017) Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 474:1823–1836. <https://doi.org/10.1042/bcj20160510>
 196. Tourkochristou E, Triantos C, Mouzaki A (2021) The influence of nutritional factors on immunological outcomes. *Front Immunol* 12:665968
 197. Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C et al (2018) Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c⁺—patrolling monocyte hematopoiesis and CD8⁺ T cell metabolism. *Immunity* 48:992–1005.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.04.022>
 198. Tsuei BJ, Bernard AC, Shane MD et al (2001) Surgery induces human mononuclear cell arginase I expression. *J Trauma Acute Care Surg* 51:497–502. <https://doi.org/10.1097/00005373-200109000-00012>
 199. Uzan-Yulzari A, Turta O, Belogolovski A et al (2021) Neonatal antibiotic exposure impairs child growth during the first six years of life by perturbing intestinal microbial colonization. *Nat Commun* 12:443
 200. de Vega JMA, de Vega JMA, Díaz J et al (2000) Plasma redox status relates to severity in critically ill patients. *Crit Care Med* 28:1812–1814. <https://doi.org/10.1097/00003246-200006000-00021>
 201. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD et al (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 24:502–509
 202. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R (2011) Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 3:858–876
 203. Visser J, Labadarios D, Blaauw R (2011) Micronutrient supplementation for critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 27:745–758
 204. van Vught LA, Wiewel MA, Hoogendijk AJ et al (2017) The host response in patients with sepsis developing intensive care unit-acquired secondary infections. *Am J Respir Crit Care Med* 196:458–470. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1225oc>
 205. Wacker DA, Burton SL, Berger JP et al (2022) Evaluating vitamin C in septic shock: a randomized controlled trial of vitamin C monotherapy. *Crit Care Med* 50:e458–e467
 206. Walley KR, McDonald TE, Higashimoto Y, Hayashi S (1999) Modulation of proinflammatory cytokines by nitric oxide in murine acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 160:698–704
 207. Wang J, Ke H, Liu K-X, Qu J-M (2021) Effects of exogenous probiotics on the gut microbiota and clinical outcomes in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med* 10:1180–1190
 208. Wang K, Zeng Q, Li K-X et al (2022) Efficacy of probiotics or synbiotics for critically ill adult

- patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Burns Trauma*. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac004>
209. Weimann A, Hartl WH, Adolph M et al (2022) Erfassung und apparatives Monitoring des Ernährungsstatus von Patient*innen auf der Intensiv- und Intermediate Care Station. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. <https://doi.org/10.1007/s00063-022-00918-4>
210. Weng H, Li J-G, Mao Z et al (2017) Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Pharmacol* 8:717
211. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B et al (2011) Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:812–818
212. Wischmeyer PE (2007) Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med* 35:S541–S544. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000278064.32780.d3>
213. Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al (2011) Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334:105–108
214. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J et al (2011) A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 208:2581–2590
215. Xing X, Xu M, Yang L et al (2021) The efficacy of intravenous vitamin C in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 40:2630–2639
216. Yang H, Youm Y-H, Dixit VD (2009) Inhibition of thymic adipogenesis by caloric restriction is coupled with reduction in age-related thymic involution. *J Immunol* 183:3040–3052
217. Youm Y-H, Nguyen KY, Grant RW et al (2015) The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21:263–269
218. Young PJ, Lamontagne F, Fujii T (2022) Vitamin C in sepsis. *Intensive Care Med* 48:1621–1624
219. Zaloga GP, Siddiqui R, Terry C, Marik PE (2004) Arginine: mediator or modulator of sepsis? *Nutr Clin Pract* 19:201–215
220. van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK (2015) Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 19:294
221. van Zanten ARH, Sztark F, Kaisers UX et al (2014) High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU. *JAMA* 312:514. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7698>
222. Zayed Y, Alzghoul BN, Banifadel M et al (2022) Vitamin C, thiamine, and hydrocortisone in the treatment of sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care Med* 37:327–336
223. Zhang J, Rao X, Li Y et al (2021) Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 11:5
224. Zhao S, Chen F, Yin Q et al (2020) Reactive oxygen species interact with NLRP3 inflammasomes and are involved in the inflammation of sepsis: from mechanism to treatment of progression. *Front Physiol* 11:571810
225. Zhu H, Xu X, Zhang K, Ye Q (2022) The effect of intravenous vitamin C on clinical outcomes in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr* 9:964484

Immunomodulation by nutritional intervention in critically ill patients

Critically ill patients often suffer from a complex and severe immunological dysfunction. The differentiation and function of human immune cells are fundamentally controlled through metabolic processes. New concepts of immunonutrition therefore try to use enteral and parenteral nutrition to positively impact on the immune function of intensive care unit patients. This review article concisely presents the currently available evidence on the commonly used isolated supplements (anti-oxidative substances, amino acids, essential fatty acids) and difficulties related to their clinical use. The second part presents new and more comprehensive concepts of immunonutrition to influence the intestinal microbiome and to modulate the macronutrient composition. Immunonutrition of critically ill patients bears enormous potential and could become a valuable clinical tool for modulation of the immunometabolism of intensive care unit patients.

Keywords

Immunonutrition · Immunometabolic paralysis · Microbiome · Macronutrients · Ketogenic diet

226. Zmora N, Suez J, Elinav E (2019) You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16:35–56

MED UPDATE SEMINARE

2023

Anästhesie Update 2023

14. Anästhesie-Intensiv-Update-Seminar
11.–12. November 2023
Wiesbaden und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Grietje Beck, Mannheim
Dr. Karin Becke-Jakob, Nürnberg
Prof. Dr. Winfried Meißner, Jena
Prof. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt

Unter der Schirmherrschaft der BDA

www.anaesthesie-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH
www.med-update.com
Tel.: 0611 - 736580
info@med-update.com



medupdate