



Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Sektion Thüringen

**Kurzreferate anlässlich der
25. Ernährungsfachtagung zum Thema:**

„Der Darm ist, was er isst!“

unter der Schirmherrschaft des Thüringen Ministeriums für Migration, Justiz und Verbraucherschutz (TMMJV) und gefördert vom TMMJV



Referenten

Prof. Dr. Michael Blaut Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE), Gastrointestinale Mikrobiologie Arthur-Scheunert-Allee 114-116, 14558 Nuthetal	Seite 1
Prof. Dr. Andreas Pfeiffer Charité Berlin & Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE) Klinische Ernährung , Arthur-Scheunert-Allee 114-116, 14558 Nuthetal	Seite 2
Dr. Katharina Hotfiel Medizinische Klinik II, Waldkrankenhaus St. Marien Rathsberger Straße 57, 91054 Erlangen	Seite 3
Oberarzt Dr. Marko Weber Klinik für Innere Medizin IV Haus A, Am Klinikum 1, 07747 Jena	Seite 4
Dr. Katharina Scherf Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, Leibniz Institut, Lise-Meitner Straße 34, 85354 Freising	Seite 5
Prof. Dr. Anna Kipp Friedrich Schiller-Universität Jena, Institut für Ernährungswissenschaften Dornburger Straße 24, 07743 Jena	Seite 6
Prof. Dr. Christine Brombach DSM Nutritional Products Ltd. R & D Human Nutrition and Health Wurmisweg 576, CH 4303 Kaiseraugst, Schweiz	Seite 7

Prof. Dr. Michael Blaut

Das Mikrobiom des Darmes

Der Darm des Menschen ist mit einer komplexen Lebensgemeinschaft von Mikroorganismen besiedelt, die man als intestinale Mikrobiota bezeichnet. Als Mikrobiom bezeichnet man die Gesamtheit aller mikrobiellen Genome im Darm. Die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota in den einzelnen Darmabschnitten unterscheidet sich aufgrund der jeweils vorherrschenden, unterschiedlichen Bedingungen. Die intestinale Mikrobiota beeinflusst die Physiologie des Wirtsorganismus auf vielfältige Weise: sie spielt nicht nur bei der Reifung des Immunsystems und der Aufrechterhaltung seiner Funktion eine wichtige Rolle sondern auch bei der Verwertung nicht verdaulicher Nahrungsinhaltsstoffe, wie Ballaststoffe und sekundäre Pflanzenstoffe. Die Ernährung übt einen starken Einfluss auf Zusammensetzung und Aktivität der intestinalen Mikrobiota aus. Eine der Hauptaufgaben des Mikrobioms liegt in der Fermentation von nicht verdaulichen, komplexen Kohlenhydraten zu kurzkettigen Fettsäuren. Diese liefern einerseits Energie und dienen als Bausteine für Glukoneogenese und Lipogenese, andererseits üben sie verschiedene regulatorische Funktionen aus. Darmbakterien spielen auch bei der Bioaktivierung von ernährungsrelevanten Flavonoiden eine Rolle, denen eine präventive Wirkung gegenüber der Entstehung von Krebs, kardiovaskulären Erkrankungen, Adipositas und Osteoporose zugeschrieben wird. Verschiedene Erkrankungen wie Adipositas und chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind mit Veränderungen in der intestinalen Mikrobiota assoziiert. Allerdings ist weitgehend ungeklärt, ob diese Zusammenhänge kausal sind und welche molekularen Mechanismen ihnen zugrunde liegen.

Prof. Dr. Andreas F.H. Pfeiffer

Der endokrine Darm

Essen löst eine differenzierte Hormon-, Neuropeptid- und Neurotransmitterantwort aus, die zusammen mit den Nahrungsmetaboliten den Stoffwechsel steuert und in engem Zusammenspiel mit dem Mikrobiom steht.

Einige intestinale Antworten sind vom Ort der Nahrungsresorption abhängig: Glucose-induziertes Insulintrophisches Peptid (GIP) wird von K-Zellen im oberen Dünndarm sowohl durch Fette wie durch Kohlenhydrate freigesetzt. Zucker die erst im distalen Dünndarm resorbiert werden stimulieren die Freisetzung von GLP-1. Das GIP steuert neben der Insulinsekretion auch den Fettstoffwechsel und ist für die Entwicklung einer Fettleber wie auch einer Insulinresistenz in Antwort auf Kohlenhydrate mit hohem glykämischen Index erforderlich. Das distal aus L-Zellen freigesetzte GLP-1 ist dagegen ein aus der intestinalen Prozessierung des Pro-Glucagons gebildetes protektives Hormon das in der Diabetestherapie eingesetzt wird. Weitere Peptide aus dem Proglucagonmolekül wie Oxyntomodulin, haben gemischte Agonistenfunktion am Glucagon- und GLP-1 Rezeptor und werden als Appetithemmer und Medikamente zum Abnehmen untersucht. PYY, ebenfalls aus den L-Zellen, wird auf andere Stimuli sezerniert wie beispielsweise Bitter-Rezeptor-Agonisten oder auf Glucosinolate.

Gallensäuren stimulieren im terminalen Ileum den Transkriptionsfaktor FXR der über FGF15/19 neben der Gallensäuresynthese auch zentral den Energiestoffwechsel reguliert und die dauerhafte Gewichtsreduktion nach Roux-Y Magenbypässen zu vermitteln scheint. Ein weiteres Fettstoffwechsel- und Sättigungspeptid ist CCK, das ebenfalls durch Fette freigesetzt wird und u.a. die intestinale Motorik und Sekretion zusammen mit Motilin, Enkephalinen, VIP und weiteren neuroendokrinen Peptiden steuert.

Die Proteindigestion steuert durch die Aminosäurekinetik unmittelbar die Freisetzung von Glucagon, das seinerseits die Aminosäureoxidation in der Leber neben der Zuckerproduktion durch Glykogenolyse oder Gluconeogenese reguliert. Proteinaufnahme steuert eine sehr unterschiedliche Freisetzung von Glucagon durch Unterschiede in der Aminosäure-Kinetik und -Zusammensetzung mit entsprechenden Folgen für den Insulinbedarf von Diabetespatienten.

Ein Beispiel für die endokrine Neurotransmittersteuerung ist der Tryptophan- Kynurenin-Kynureninsäure Stoffwechsel der sowohl psychische wie immunologische Regelkreise durch Interaktion mit den peripheren Rezeptoren GPR35 und AhR, sowie zentralen NMDA und α 7NACHr im Zusammenspiel mit Einflüssen des Mikrobioms wie auch der körperlichen Aktivität reguliert.

Dr. Katharina Hotfiel

Der gereizte Darm – Pathophysiologie

Das Reizdarmsyndrom, oder auch Irritable Bowel Syndrom (IBS) ist eine häufige funktionelle Erkrankung des Gastrointestinaltraktes. Die Diagnosestellung basiert nach dem revidierten Rom-II-Konsens auf typischen, mindestens seit drei Monaten bestehenden Symptomen (Flatulenz, diffuse Bauchschmerzen etc.), Lebensqualitätsbeeinträchtigung und dem Ausschluss anderer organischer Ursachen (z.B. Zöliakie). Weiterhin ist das IBS oft mit somatischen bzw. psychischen Störungen vergesellschaftet. Die endgültige Diagnose gestaltet sich aufgrund des komplexen Beschwerdebildes und das Fehlen von IBS-spezifischen Biomarkern oft als schwierig und langwierig. Je nach vorherrschendem Leitsymptom kann zwischen dem Diarrhoe-, Obstipations-, Bläh-, gemischten und postinfektiösem Typ unterschieden werden. Grundsätzlich muss keine Konstanz eines typischen Symptoms vorliegen und ein Wechsel zwischen den verschiedenen Symptomtypen ist möglich. Die Pathogenese und Pathophysiologie des IBS ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Generell ist zu betonen, dass das IBS eine organische Erkrankung als Folge einer komplexen Störung des autonomen, enterischen bzw. zentralen Nervensystems und des enteralen Immunsystems ist. Neben einer alterierten Darmflora wird auch die genetische Disposition als möglicher Einflussfaktor des IBS diskutiert. Weiterhin ist bei IBS-Patienten eine Störung der intestinalen Motilität, Barriere und Sekretion zu finden. Auf mikrostruktureller Ebene zeigt sich eine Vielzahl lokal aktivierter Immunzellen, wobei Mastzellen und T-Lymphozyten die höchste und konstanteste Präsenz mit einer Aktivierung bei allen IBS-Subtypen aufweisen. Gerade die Mastzellaktivierung kann sowohl klinische als auch subklinische Symptome hervorrufen, denn typische Mastzellmediatoren wie Trypsin oder Histamin induzieren eine Aktivierung sensorischer submukosaler Neurone und führen zur Überaktivität nozizeptiver viszeraler Nerven. Neuere Studien befassen sich außerdem noch mit einem gestörten Gallensäuremetabolismus oder auch einer Störung des Mikrobioms als Ursachen eines IBS. Weiterhin werden verschiedene Kanalstörungen (z.B. SCN5A) als mögliche IBS-Faktoren diskutiert.

Dr. Marko Weber

Der gereizte Darm II, FODMAPs

Das Reizdarmsyndrom ist eine Ausschlussdiagnose und liegt gemäß den Kriterien der DGVS vor, wenn >3 Monate bestehende Beschwerden (z.B. Blähungen, Bauchschmerzen) von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden, in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen, die Lebensqualität des Betroffenen beeinträchtigen und keine anderen Erkrankungen vorliegen, die diese Symptome erklären.¹ Bereits in den 80er und 90er Jahren konnten erste Studien einen Zusammenhang zwischen Aufnahme kurzkettiger Kohlenhydrate (v.a. Fruktose, Sorbitol) und vermehrten Beschwerden bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom feststellen.² Im Umkehrschluss liegen mittlerweile eine Reihe von Studien vor, die belegen, dass durch eine Ernährung die arm an fermentierbaren Oligo-, Di- und Monosacchariden sowie Polyolen (FODMAP) ist, Symptome von Reizdarmpatienten reduziert werden können.³ FODMAP sind Nahrungsbestandteile aus der Gruppe der Kohlenhydrate und der mehrwertigen Alkohole, welche in sehr vielen Nahrungsmitteln vorkommen. Sie zeigen häufig eine schlechte Absorption im Dünndarm, z.B. durch eine limitierte Transportkapazität oder fehlende Abbauenzyme. Teilweise sind FODMAP aber auch sehr klein und osmotisch aktiv, welches zu einer Erhöhung der Flüssigkeitsmenge im Darm führt. Hinzu kommt, dass diese FODMAPs im Darm von Bakterien schnell fermentiert, d.h. zersetzt werden unter Bildung von Methan, Kohlendioxid und Wasserstoff. Über diese Mechanismen kommt es zu Veränderungen der Motilität, zu Diarrhoe, Blähungen und Flatulenzen, sowie zu Schmerzen. Zu den FODMAPs zählen Laktose, Fruktose, Fruktane und Galaktane sowie Polyole. Diese kommen in unterschiedlichen Nahrungsmitteln vor.⁴ Patienten mit einem Reizdarmsyndrom und der Bereitschaft zur Ernährungsumstellung kann unter Verwendung eines Ernährungs- und Symptomtagebuchs eine FODMAP-arme Diät empfohlen werden. Obgleich dies keine Heilung der Erkrankung darstellt, kann hiermit einem Großteil der Reizdarmpatienten geholfen werden. Ursächlich scheint auch hier neben den o.g. Effekten eine Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms zu sein, so dass auch hier gilt: der Darm ist, was er isst.

1. Layer, P. *et al.* [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z. Gastroenterol.* **49**, 237–293 (2011).
2. Monsbakken, K. W., Vandvik, P. O. & Farup, P. G. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. *Eur. J. Clin. Nutr.* **60**, 667–672 (2006).
3. Ong, D. K. *et al.* Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **25**, 1366–1373 (2010).
4. Halmos, E. P. *et al.* Diarrhoea during enteral nutrition is predicted by the poorly absorbed short-chain carbohydrate (FODMAP) content of the formula. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **32**, 925–933 (2010).

Dr. Katharina Scherf

Der Weizen-sensitive Darm?

Mit einer weltweiten Produktionsmenge von über 700 Millionen Tonnen pro Jahr zählt Weizen neben Mais und Reis zu den wichtigsten Grundnahrungsmitteln. Das Weizenmehl ist aufgrund der viskoelastischen Eigenschaften der Speicherproteine (Weizenkleber bzw. Gluten) in seiner Funktionalität und seinen Backeigenschaften einzigartig. Allerdings ist der Weizen in den letzten Jahren durch populärwissenschaftliche Bücher und das daraus resultierende Medienecho zunehmend in Verruf geraten. Der Weizenverzehr wird darin für Gewichtszunahme, Diabetes, mentale Erkrankungen und viele weitere gesundheitliche Risiken verantwortlich gemacht. Infolgedessen liegt die glutenfreie Ernährung als Teil eines gesunden Lifestyle im Trend, obwohl häufig keine klare medizinische Notwendigkeit gegeben ist.

Weizen enthält eine komplexe Mischung aus hunderten von Proteinen, die sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in Albumine/Globuline, Gliadine und Glutenine einteilen lassen. Bei prädisponierten Personen können diese Proteine tatsächlich Überempfindlichkeitsreaktionen des Immunsystems auslösen. Dazu zählen IgE-vermittelte Allergien wie Bäcker-Asthma, die Lebensmittelallergie gegenüber Weizen, bewegungsinduzierte Anaphylaxie (WDEIA) und Kontaktallergien, nicht-IgE-vermittelte Allergien, sowie Gluten-induzierte Immunerkrankungen wie Zöliakie, Gluten-Ataxie und Dermatitis herpetiformis oder Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität (NCGS). Die aktuellsten Angaben zur Häufigkeit von Weizenallergien liegen bei etwa 0,5 %, von Zöliakie bei 1 % und von NCGS bei 1 - 6 % der Bevölkerung in Deutschland.

Je nach Pathomechanismus wurden verschiedenste Weizenproteine identifiziert, die an der Auslösung von Hypersensitivitäten beteiligt sind. Dazu zählen α -Amylase-Inhibitoren (Bäcker-Asthma), ω 5-Gliadine und HMW-Glutenine (WDEIA), Glutenproteine von Weizen, Roggen und Gerste (Zöliakie, Weizenallergie) und α -Amylase-Trypsin-Inhibitoren (NCGS). Gerade in Zusammenhang mit Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome, IBS) werden jedoch auch Kohlenhydrate, die fermentierbaren Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole (FODMAPs), für die auftretenden Symptome verantwortlich gemacht.

Somit können verschiedenste Weizeninhaltsstoffe Hypersensitivitäten auslösen, die je nach Pathomechanismus durch Vermeidung der Exposition mit Getreidemehl und -staub oder glutenfreie Diät therapiert werden. Bei Verdacht auf eine entsprechende Hypersensitivität ist eine gründliche ärztliche Diagnosestellung wichtig, um nicht eine ernstzunehmende Erkrankung zu übersehen. Für die überwiegende Mehrheit der Bevölkerung (ca. 95 %) ist der Weizenverzehr jedoch als unbedenklich und, besonders beim Verzehr von Vollkornprodukten, als ernährungsphysiologisch positiv anzusehen.

Prof. Dr. Anna Kipp **Der entartete Darm – Krebsprävention**

Die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken steht mit der Zellteilungsrate eines Gewebes und der damit einhergehenden statistischen Fehlerhäufigkeit im Zusammenhang. Insbesondere im Darm steigt aufgrund der hohen Teilungsrate der Stammzellen die Gefahr, dass wichtige Gene von einer spontanen Mutation betroffen sind. Trotz der unbestreitbaren Rolle des Zufalls bei der Tumorentstehung haben Lebensstilfaktoren und damit auch die Ernährung vor allem bei Darmkrebs präventives Potential.

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Herangehensweisen, den Einfluss von Ernährung und von Nahrungsinhaltsstoffen auf die Krebsentstehung zu untersuchen. Mit Hilfe von Humanstudien wird z. B. das Ernährungsverhalten dokumentiert und dieses mit der Häufigkeit der im Verlauf des Lebens auftretenden Tumorerkrankungen ins Verhältnis gesetzt. Experimentelle Ansätze hingegen beschäftigen sich meist mit bestimmten Eigenschaften von Tumorzellen, die durch Nahrungsinhaltsstoffe in einer Zellkultur oder einem Modellorganismus moduliert werden können. Zu diesen Eigenschaften gehören u. a. die Fähigkeiten, dem gerichteten Zelltod zu entgehen oder sich vor Immunzellen zu verbergen. Beide methodischen Ansätze haben ihre Grenzen und führen deshalb oft zu widersprüchlichen Ergebnissen. Beispielsweise wurde das mit hohem Obst- und Gemüseverzehr assoziierte verminderte Darmkrebsrisiko auf den hohen Gehalt an antioxidativ wirksamen Verbindungen wie Vitamin C und sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe zurückgeführt. Ein Ungleichgewicht im Redoxstatus von Zellen kann dazu führen, dass es durch einen Überschuss an reaktiven Verbindungen zur Schädigung der DNA kommt. Tatsächlich kann in Zellkulturexperimenten die antikanzerogene Wirkung von antioxidativen Einzelsubstanzen meist bestätigt werden. Interventionsstudien mit isolierten Nahrungsinhaltsstoffen konnten diese schützenden Effekte in der Regel jedoch nicht bestätigen oder zeigten sogar negative Effekte. Wie lässt sich dieses Paradoxon erklären?

Auch das Spurenelement Selen wirkt als Bestandteil von Selenoproteinen antioxidativ und eine ausreichende Selenzufuhr ist mit einem verminderten Risiko für Darm- und Leberkrebs assoziiert. Selen gehört also offensichtlich zu den präventiven, antioxidativen und somit antikanzerogenen Nahrungsinhaltsstoffen. In Modellorganismen hängt der Effekt von Selen und Selenoproteinen jedoch davon ab, ob an der Tumorigenese eine Entzündung beteiligt ist oder nicht. Selen vermindert die Entzündung und damit auch die nachfolgende Tumorentstehung. Dagegen profitieren bereits etablierte Tumorzellen in einem nur durch Mutationen ausgelösten Modell sogar von einer guten Selenversorgung und können folglich ihr Wachstum steigern. Abhängig von der konkreten Situation kann Selen, ebenso wie andere antioxidativ wirksame Verbindungen, also sowohl schützende als auch tumorfördernde Effekte haben. Dies zeigt, dass die generelle Einstufung von Lebensmitteln bzw. Nahrungsinhaltsstoffen in Kategorien wie „antikanzerogen“ oft missverständlich und wenig zielführend ist.

Dr. Robert E. Steinert, Dr. Sophie Fehlbaum

Der gesunde Darm – Ballaststoffe, Prä- und Probiotika, industrielle Umsetzung

Mit der Aussage 'Alle Krankheiten beginnen im Darm' verdeutlichte Hippokrates bereits vor mehr als 2000 Jahren die zentrale Rolle des Magen-Darm-Trakts für die Gesundheit des Menschen. Was genau 'Darmgesundheit' ausmacht, wie man sie definiert und bewertet, bleibt jedoch bis heute umstritten.

Der Magen-Darm-Trakt ist ein hoch komplexes System, das in vielerlei Wechselbeziehungen mit unserem Organismus steht. Der Darm mit seiner Gesamtoberfläche von mehr als 450 m² verarbeitet aufgenommene Nahrung und erschließt in komplexen Umwandlungsprozessen die darin enthaltenen Mikro- und Makronährstoffe. Er erkennt dabei toxische Stoffe, eliminiert sie und schützt vor Krankheitserregern. Der Darm kommuniziert auf neuroendokrinen Wegen mit anderen Organen und steuert auf diese Weise Verdauungsprozesse sowie Glukosestoffwechsel, Appetit und Essverhalten. Die dicht nebeneinanderliegenden Zellen der Darmschleimhaut bilden beim gesunden Menschen eine hochselektive Barriere gegenüber dem Darmlumen. Schliesslich hat der Darm eine wichtige immunologische Funktion. Circa 70 Prozent aller Immunzellen befinden sich im Darm.

Die Bedeutsamkeit der intestinalen Mikrobiota wurde lange Zeit unterbewertet und nur hinsichtlich ihrer Funktion der Spaltung von Nahrungsfasern verstanden. Fortschritte in Technologien der DNA Sequenzierung und der Mikrobiomanalyse sowie mit funktionellen Studien in Labortieren haben dieses Verständnis in den letzten Jahrzehnten revolutioniert. Es ist davon auszugehen, dass die Darmmikrobiota sowohl für die Erhaltung der Gesundheit als auch in der Pathogenese vieler Krankheiten eine entscheidende Rolle spielt. Für die Lebensmittelindustrie und die Ernährungsforschung ergeben sich daraus diverse Herausforderungen. Es bedarf der Erforschung und Entwicklung wirksamer Prä- Pro-, und Synbiotika, welche durch eine gezielte Modulation der intestinalen Mikrobiota die Gesundheit positiv beeinflussen. Schon heute gibt es eine fundierte Datenlage hinsichtlich des Effekts von Probiotika in der Prävention von Erkrankungen der oberen Atemwege und in der Behandlung von Durchfallerkrankungen bei Kindern. Wichtig wird sein, Darmgesundheit als komplexes Wechselspiel verschiedener Funktionen zu verstehen (Verdauungsfunktion, Barrierefunktion, immunologische und neuroendokrine Funktion, etc.) und neue Produkte zur Modulation des Mikrobioms mit gängigen Interventionen wie Ballaststoffen oder Verdauungsenzymen zu kombinieren.