

Zukünftige Entwicklungen in der Ernährung des Kindes

Hansjosef Böhles

»DES KINDES ERNÄHRUNG« war ein erstes Standardwerk, welches von A. Czer-ny und A. Keller 1923 publiziert wurde. Es trug eindeutig dazu bei, dass die deutsche Kinderheilkunde eine führende Rolle in der internationalen pädiat-rischen Ernährungswissenschaft einnehmen konnte. Im Verlauf des 20. Jahr-hunderts wurden die Basiskenntnisse zu den Nahrungsgrundbestandteilen Proteine, Kohlenhydrate und Fette erarbeitet. Diese zunehmend detaillierter werdenden Kenntnisse haben sich vor allem positiv in der Säuglingsernährung und der Verbesserung der Zusammensetzung von Säuglingsmilchnahrungen niedergeschlagen.¹ Diesen Verbesserungen lagen jeweils Visionen zugrunde, die in folgender annähernder zeitlichen Abfolge benannt werden können:

Zeitliche Abfolge	
1890	Verstehen der Milchzusammensetzung und Entwicklung eines Bewusstseins für das Schädigungspotenzial einer unausgewogenen Milchzusammensetzung
1920	Verbesserung der Verdaubarkeit vor allem des Milchproteins
1950	Entwicklung sogenannter adaptierter und teiladaptierter Säuglingsmilch
1970	Proteinadaptierte Säuglingsmilch. Wechsel von einem Casein- : Molkeprotein-Verhältnis von 80 : 20 zu 40 : 60
1980	Entwicklung hypoallergener Säuglingsmilch in Form von Teil- und Vollhydrolysaten
1990	Verständnis für die Bedeutung langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren (LCPUFA)
2000	Pro- und prebiotische Säuglingsmilch

In den zukünftigen Entwicklungen der pädiatrischen Ernährungsphysiologie wird hinsichtlich der Nahrungszusammensetzung eine immer größere Ziel-orientierung im Rahmen von Problemlösungsstrategien erfolgen. Im Folgen-den seien vier Bereiche besonders hervorgehoben.

¹ Vgl. den Beitrag »Des Kindes Ernährung – Ein Rückblick« von Walter Nützenadel in diesem Band.

Immunonutrition

Darunter ist die Betonung immunmodulierender Nahrungsbestandteile zu verstehen.

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, ω -Fettsäuren

Während die Arteriosklerose noch vor einigen Jahren als »degenerative Gefäßerkrankung« angesehen wurde, sieht man in ihr heute eine Entzündung der Arterien. Die Entzündungsreaktion in der Arterienwand ist mit den bei Infektionen oder Autoimmunerkrankungen auftretenden Veränderungen identisch. Die Entzündung ist eine multifaktoriell gesteuerte Reaktion. Proinflammatorische Signale gehen von den aus Arachidonsäure gebildeten Mediatoren aus. Prostaglandine, Leukotriene, Lipoxine und Hydroxyfettsäuren stimulieren die Adhäsionsmoleküle Cytokine und Chemokine. Die für eine Entzündungshemmung wichtigste ω -3-Fettsäure ist die Eikosapentaensäure (EPA) (20:5, ω -3), aus der entzündungshemmende Eikosanoide entstehen. Die entzündungsfördernde Arachidonsäure gehört dagegen der ω -6-Fettsäurefamilie an. Der Vorläufer dieser immunologisch wirksamen EPA ist die α -Linolensäure. Die Arachidonsäure (20:4, ω -6) dagegen wird aus der Linolsäure (18:2, ω -6) gebildet. ω -3-Fettsäuren sind vor allem im Öl fetter Seefische (Planktonfresser!) enthalten, während ω -6-Fettsäuren hauptsächlich in Pflanzenölen enthalten sind. Rapsöl erscheint dabei besonders günstig, da es mit der α -Linolensäure (18:3, ω -3) eine wesentliche Vorläuferfettsäure der ω -3-Familie enthält.

Mengenmäßig werden EPA und Arachidonsäure in nur geringen Mengen gebildet. Mit der Ernährung ist ein ω -6/ ω -3-Verhältnis von mindestens 5:1 anzustreben. In der bei uns üblichen Kost dagegen liegt der Quotient über 10. Für Patienten mit Arteriosklerose oder Autoimmunerkrankungen sollte ein Quotient von < 4 angestrebt werden.

Mit ω -3-Fettsäuren ist ein wesentliches ernährungsvermitteltes antientzündliches Prinzip erkannt worden. Zusätzliche Wirkungen sind die Absenkung von Blutdruck und LDL-Cholesterin.

Docosahexaensäure (22:6, ω -3) (DHA), die wichtigste ω -3-Fettsäure, ist eine Hauptkomponente der Myelinscheide und somit an einer regelrechten Gehirnentwicklung beteiligt. Zwischenzeitlich konnten zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Kinder vor allem intellektuell von einer regelmäßigen

DHA-Zufuhr profitieren.² Es sind jedoch auch wesentliche Wirkungen auf die Gentranskription nachgewiesen worden. Fettsäuren sind Mediatoren der Aktivität von Transkriptionsfaktoren des hepatischen Kohlenhydrat-, Triglyzerid-, Cholesterin- und Gallensäurestoffwechsels. Es sind damit vor allem folgende Mechanismen angesprochen:

1. PPAR- α , - β und - γ
2. Leber-X-Rezeptor- α und - β
3. Hepatischer nukleärer Faktor 4 (HNF-4)- α
4. Regulatorische Sterolbindungsproteine (SREBP) 1 und 2 (3)

Fette, die reich an langkettigen, mehrfach ungesättigten ω -3-Fettsäuren (LC-PUFA) sind, supprimieren die hepatische Lipogenese und vermindern die hepatische Triglyzeridabgabe. Außerdem wird die Fettsäureoxidation in Leber und Skelettmuskulatur induziert. Vor allem PPAR- α wird als der entscheidende Transkriptionsfaktor angesehen, der Gene der Fettoxidation und der Thermogenese hochreguliert.³ Arachidonsäure (ω -6-Reihe) hat eine stark antilipolytische Wirkung,⁴ während Eikosapentaensäure (ω -3-Reihe) eine hemmende Wirkung auf die Fettzellendifferenzierung hat und die adipozytendifferenzierenden Gene (d. h. PPAR, Adiponin) downreguliert werden.⁵

Das Wirkungsspektrum ist damit jedoch noch nicht erschöpft; ω -3-LC-PUFA haben auch eine eingehende Wirkung auf die Expression von Genen, die Auswirkung auf die Leukozytenfunktion haben.⁶

Aminosäuren: Glutamin

Glutamin repräsentiert >60% des Aminosäurepools der Muskelzelle (ohne Taurin). Seine zelluläre Konzentration übersteigt die Plasmakonzentration um ca. den Faktor 30. In Stresssituationen, wie Trauma oder Sepsis, erfolgt

² Vgl. Innis, S. M.; Gilley, J.; Werker, J.: Are human milk long chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast fed term infants? *Journal of Pediatrics* 139 (2001), S. 532–538; Zimmer, L.; Vancassel, S.; Cantagrel, S.; Breton, P.: The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *American Journal of Clinical Nutrition* 75 (2002), S. 662–667.

³ Clarke, S. D.: Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *British Journal of Nutrition* 83 (2000) (Suppl. 1), S. 59–66.

⁴ Gregoire, F. M.; Smas, C. M.; Sul, H. S.: Understanding adipocyte differentiation. *Physiological Reviews* 78 (1998), S. 783–809.

⁵ Okuno, M.; Kajiwara, K.; Imai, S.; Kobayashi, T.: Perilla oil prevents the excessive growth of visceral adipose tissue in rats by down-regulation of adipocyte differentiation. *Journal of Nutrition* 127 (1997), S. 1752–1757.

⁶ Gorjao, R.; Verlengia, R.; Martins de Lima, Th. et al.: Effect of docosahexaenoic acid-rich fish oil supplementation on human leukocyte function. *Clinical Nutrition* 25 (2006), S. 923–938.

eine massive Glutaminfreisetzung aus der Skelettmuskulatur. Glutamin ist die Hauptenergiequelle immunkompetenter Zellen, wie Lymphozyten und Makrophagen, wie auch ein wichtiger Energiedonator für Intestinalzellen. Das sehr instabile Glutamin kann in Form stabiler Dipeptide (Alanyl-Glutamin; Glycyl-Glutamin) der Nahrung zugesetzt werden.

Nukleotide

Nukleotide sind die Phosphatester der Nukleoside. Circa 13 Nukleotide sind in Muttermilch enthalten, vor allem große Mengen an Cytidin, Adenin, Uridin und Inosin. Nukleotide machen in Muttermilch ca. 2–5% des Nichtproteinstickstoffs aus. Muttermilch hat einen ca. 3-mal höheren Anteil von Nichtprotein-N als Kuhmilch. Nukleotide haben eine trophische Wirkung auf die Dünndarmmukosa und unterstützen die mukosale Erholung nach chronischem Durchfall. Folgende Wirkungen von Nahrungsnukleotiden auf das Immunsystem konnten nachgewiesen werden:

- Hochregulation der Typ-1-T-Helferzellimmunantwort
- Höhere Impfantikörperkonzentrationen nach HIB- und Diphtherie-Impfung
- Höhere Aktivität natürlicher Killer-Zellen

Pro- und Prebiotika

Darmbakterien, Darmepithel, Darmimmunsystem und Darmnervensystem bilden nach heutigem Kenntnisstand unter dem Begriff »Darmbarriere« eine funktionelle Einheit. Die Barriere gewährleistet gleichzeitig die Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme und verhindert das Eindringen von Bakterien und Toxinen. Zweifellos bestehen Zusammenhänge zwischen der Art der Ernährung, der Darmbarrierefunktion und der Pathogenese von Erkrankungen. Speziell angereicherte Nahrungsprodukte können das Immunsystem positiv beeinflussen. Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen, positive gesundheitliche Auswirkungen haben können. Es handelt sich dabei um verschiedene Stämme von Laktobazillen (*Lactobazillus Reuteri*) und Bifidusbakterien, *Streptococcus Thermophilus* und Hefe (*Saccharomyces Boulardii*). Sie bewirken eine Immunmodulation, mit der sie vor Infektionen schützen können. Andererseits kann eine gestörte Darmflora auch die Funktion des intestinalen

Immunsystems stören. Darmbakterien stehen in enger Wechselwirkung mit Komponenten des Darmimmunsystems, des Darmepithels und des Darmnervensystems.

Prebiotika dagegen sind spezifische unverdauliche Stoffe, die selektiv Bifidusbakterien in ihrem Wachstum im Darm fördern und dadurch positive Wirkungen erzielen. Diese Eigenschaften erfüllen vor allem Inulin und andere langkettige Fruktooligosaccharide (FOS) wie auch kurzkettige Galaktooligosaccharide (GOS). Derartige Oligosaccharide kommen in einer Menge von 0,8–1,0 g pro 100 ml in Muttermilch vor. Darin wurden bisher ca. 130 Oligosaccharide charakterisiert. Kommerzielle Produkte wurden bisher bereits mit einer GOS:FOS-Mischung von 90:10 angereichert. Man verspricht sich davon vor allem eine präventive Wirkung gegenüber Allergien und Infektionen. In Analogie zu den Erkenntnissen um Pre- und Probiotika sind zukünftig weitere Erkenntnisse aus der Physiologie der Muttermilchernährung vorstellbar, welche noch spezifischere, problemorientierte Ernährungsformen zulassen.

Nutrigenomics

Nutrigenomics bezeichnet den Einfluss von Nahrungsmitteln und Nahrungsbestandteilen auf die Genexpression. Nahrungsbestandteile werden als Signalgeber der Genexpression und damit einer spezifischen Proteinsynthese erkannt.

Die häufig ausgeprägte unterschiedliche Reaktion von Individuen auf Nahrungsbestandteile war bisher ein Rätsel. Obwohl lange eine genetische Grundlage vermutet worden war, konnte die endgültige Verbindung erst nach Fertigstellung des »Human Genome Projects« hergestellt werden.⁷ Im Folgenden werden »Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)« an Kandidatengenomen mit Bezug auf den Stoffwechsel von z. B. Fettsäuren, Cholesterolem und Lipoproteinen dargestellt.⁸ Zwischenzeitlich findet die Theorie weite Unterstützung, dass die genetische Variation in speziellen SNPs, Haplotypen und Kopievarianten eine ausgeprägte Wirkung nicht nur auf die Reaktion, sondern auch auf Nah-

⁷ Venter, J. C.; Adams, M. D.; Myers, E. W.; Peter, W.; Mural, R. J.; Sutton, G. G.: The sequence of human genome. *Science* 291 (2001), S. 1304–1351.

⁸ Ordovas, J. M.; Kaput, J.; Corella, D.: Nutrition in the genomic area: cardiovascular disease risk and the Mediterranean diet. *Molecular Nutrition & Food Research* 51 (2007), S. 1293–1299.

rungsvorlieben und deren optimale Utilisierung hat.⁹ Das zunehmend größer werdende Feld der Nutrigenomics gibt in der Zukunft die Möglichkeit, individualisierte, an der genetischen Ausstattung orientierte Ernährungsformen zu konzipieren.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Gene mit nutrigenomischem Potenzial entdeckt. Zwei SNPs im Methylentetrahydrofolatreduktase(MTHFR)-Gen gehören zu den ersten dokumentierten Polymorphismen, deren funktionelle Auswirkungen durch Ernährung modifiziert werden konnten.¹⁰ Durch Folsäuresupplementierung können die negativen Auswirkungen dieser SNPs im MTHFR-Gen vermieden werden.¹¹ Im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen wurde eine signifikante Häufung von SNPs (hauptsächlich in den Genen für Apo-E, Apo-A-1 und der hepatischen Lipase) gefunden, die mit der Steigerung des Risikoprofils auf eine fettreiche Ernährung reagieren.¹²

Personen mit einer G→A-Mutation in der Promoterregion des Apo-A-1-Gens brauchen eine höhere Menge an langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren, um ihre Plasma-HDL-Konzentration anzuheben.¹³

Epigenetische Beeinflussung durch Ernährung (Nutriepigenomics)

Der Begriff »Epigenetik« wurde 1942 von C. H. Waddington aus den Worten »Genetik« und »Epigenese« gebildet. Zu dieser Zeit war kaum ein Wissen über Gene und deren Rolle bei der Vererbung vorhanden. Waddington gebrauchte den Begriff als konzeptuelles Modell, wie die Substanzen der Vererbung mit ihrer Umgebung interagieren und einen bestimmten Phänotyp zur Ausbildung bringen könnten. Im modernen Sinn verstehen wir unter Epigenetik alle vererbaren Veränderungen außer einer Änderung der DNA-Sequenz, welche die Entwicklung eines Organismus beeinflussen. Die zwei wichtigsten Mechanismen sind die DNA-Methylierung und die Modifizierung von Histonen.

⁹ Ferguson, L. R.: Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research. *Molecular Diagnosis and Therapy* 10 (2006), S. 101–108.

¹⁰ Frosst, P.; Blom, H. J.; Milos, R.; Goyette, R.; Shephard, C. A.; Methews, R. G.: A candidate for genetic risk factor for vascular disease: common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics* 10 (1995), S. 111–113.

¹¹ Molloy, A. M.; Scott J. M.: Folates and prevention of disease. *Public Health Nutrition* 4 (2001), S. 601–609.

¹² Loctionov, A.; Scollen, C.; McKeowan, N.; Bingham, S. A.: Gene-nutrient interactions: dietary behaviour associated with high coronary heart disease risk particularly affects serum LDL cholesterol in apolipoprotein E ε4-carrying free-living individuals. *British Journal of Nutrition* 84 (2000), S. 885–890.

¹³ Ordovas, J. M.; Corella, D.; Cupples, L. A.; Demissie, S.; Kelleher, A.; Coltel, O.: Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex specific manner. *The Framingham Study. American Journal of Clinical Nutrition* 75 (2002), S. 38–46.

Histone sind kleine Proteinbereiche, die von DNA eingehüllt werden. Mit einer Veränderung der Histone und der dadurch bedingten veränderten DNA-Umhüllung kann es zu einer veränderten Genexpression kommen. Spezifische epigenetisch beeinflusste Prozesse sind u. a. Imprintingphänomene, Gene-Silencing, X-Chromosomeninaktivierung, Positionseffekte und vieles mehr.

Die gedankliche Verbindung zur Ernährung besteht über die Bereitstellung von Methylgruppen hauptsächlich aus der Aminosäure Methionin. Die Anlagerung von Methylgruppen an die DNA erfolgt in CpG-Position, d. h. die Base Cytosin in Nachbarposition zu Guanin wird zu 5-Methylcytosin verändert. In Regionen des Genoms, die einer starken Methylierung unterliegen, führt das z. B. zu einer verminderten Transkriptionsaktivität. Auch während der frühen Embryogenese spielen Methylierungsvorgänge eine wichtige Rolle. Vor der Implantationsphase findet eine drastische Demethylierung der DNS statt, nach der Implantation kommt es zu einer umfangreichen De-novo-Methylierung.¹⁴ Modifikationen von Histonproteinen finden vorwiegend an spezifischen Aminosäuren (z. B. Lysin, Arginin, Threonin und Serin) an ihren aminoterminalen Schwanzdomänen statt. Durch den Austausch einzelner Histonproteine durch spezifische Histonvarianten wird die Zugänglichkeit der Enzyme des Transkriptionsapparates zu den Genen beeinflusst.¹⁵

Diese Ausführungen stellen nur ein kleines Beispiel von zwischenzeitlich weitreichenden Auswirkungen auf genetische Abläufe dar. Die genetische spezifische DNS-Hypermethylierung in Promoterbereichen sowie die globale Hypomethylierung haben heute in der Tumorforschung eine große Bedeutung. Hypermethylierungen in Promoterbereichen der Gene führen zu deren Inaktivierung. Sind davon Tumorsuppressorgene betroffen, führt dies zu unkontrolliertem Wachstum.

Einen starken Bezug zur Ernährung haben z. B. generationenübergreifende epigenetische Beobachtungen. M. Pembrey et al. beobachteten z. B., dass die väterlichen (nicht aber die mütterlichen) Enkelsöhne von schwedischen Jungen, die vor der Pubertät im 19. Jahrhundert eine Hungersnot durchmachen mussten, weniger häufig einer kardiovaskulären Erkrankung erlagen. Bei reich-

¹⁴ Jirtle, R. L.; Skinner, M. K.: Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics* 8 (2007), S. 253–262.

¹⁵ Varga-Weisz, P. D.; Becker, P. B.: Regulation of higher-order chromatin structures by nucleosome-remodelling factors. *Current Opinion in Genetics & Development* 16 (2006), S. 151–156.

licher Nahrungsverfügbarkeit trat bei den Enkelsöhnen dagegen vermehrt ein Diabetes mellitus auf.¹⁶ Das Gegenteil wurde bei väterlichen (nicht aber mütterlichen) Enkeltöchtern von Frauen beobachtet, die in ihrer Schwangerschaft einen ausgeprägten Hungerzustand durchgemacht hatten. Diese Enkeltöchter hatten eine geringere Lebenserwartung.

Verschiedene biologische Modelle zeigen, dass eine 20- bis 40%ige Kalorienrestriktion auch über epigenetische Mechanismen die Lebensspanne verlängern kann. Dabei spielt das SIR2-Gen eine zentrale Rolle. SIR2 kodiert für ein Protein, das eine Histon-Deacylase-Funktion aufweist und über eine Chromatinkondensation zur Stilllegung bestimmter Gene führt. Durch ihre NAD⁺-Abhängigkeit ist die Histon-Deacylase auch an den Energiestatus der Zelle gekoppelt. Eine Kalorienrestriktion verschiebt das Verhältnis NADH zu NAD⁺ zugunsten von NAD⁺. Dies führt zu einer erhöhten SIR2-Aktivität mit lebensverlängernder Wirkung.

Es wird vermutet, dass durch Ernährungsfaktoren und über einen erhöhten Homocysteinspiegel anomale DNS-Methylierungsmuster entstehen können, deren Bedeutung im Tiermodell in der frühen Atherogenese bereits nachgewiesen wurde.¹⁷ Ein Tiermodell, welches einen direkten Einfluss von Nährstoffen, insbesondere von Faktoren des C1-Metabolismus auf epigenetische Prozesse zeigt, ist das »Agouti viable yellow (Avy/a)«-Mausmodell. Das Agouti-Protein kann auch als Antagonist des im Hypothalamus aktiven Melanokortinrezeptors 4 (Mc4r) wirken, der an der Vermittlung des Sättigungsgefühls beteiligt ist. Der Expressionsstatus des Avy-Allels unterliegt ernährungsbedingten Einflüssen. Durch die Supplementierung weiblicher Mäuse während der Trächtigkeit mit Metaboliten bzw. Kofaktoren des C1-Stoffwechsels (Folat, Vitamin B₁₂, Cholin, Betain) konnte auch die Ausbildung von Adipositas und Diabetes bei den Nachkommen reduziert werden. Diese nährstoffabhängige epigenetische DNS-Methylierung im Agouti-Gen scheint während einer kritischen frühen Phase des Embryonalstadiums zu erfolgen.¹⁸

¹⁶ Pembrey, M. E.; Bygren, L. O.; Kaati, G.: Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *European Journal of Human Genetics* 14 (2006), S. 159–166.

¹⁷ Lund, G.; Andersson, L.; Lauria, M. et al.: DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein. *E. J. Journal of Biological Chemistry* 279 (2004), S. 29147–29154.

¹⁸ Waterland, R. A.; Jirtle, R. L.: Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cell Biology* 23 (2003), S. 5293–5300.

Eine Vielzahl von Nahrungsfaktoren kann somit zu Veränderungen des Epigenoms und damit zur langfristigen Modulation der Genexpression führen.

Dies waren nur einige Beispiele aktueller Erkenntnisse und der zu erwartenden Weiterentwicklung in der Ernährung von Kindern. Es kann erwartet werden, dass die Ernährung der Zukunft unter Einbezug der individuellen genetischen Eigenheiten der Person zielgerichtet im Sinne der Vermeidung oder der Therapie medizinischer Probleme gestaltet werden kann.

*Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hansjosef Böhles
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt am Main
hansjosef.boehles@kgu.de*