

Supplementierung inklusive therapeutische Formelnahrung

M. B. Krawinkel

- 29.1 Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) – 620**
 - 29.1.1 Entwicklung von Frühgeborenen – 620
 - 29.1.2 Peroxisomale Erkrankungen – 620
 - 29.1.3 Phenylketonurie – 620
 - 29.1.4 Zystische Fibrose (Mukoviszidose) – 621
 - 29.1.5 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) – 621
- 29.2 Künstliche Ernährung bei M. Crohn – 621**
- 29.3 Transforming growth factor β (TGF- β) in der Therapie des M. Crohn – 622**
- 29.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren bei Hypertriglyceridämie – 622**
- 29.5 Nukleotide bei Hypertriglyceridämie – 622**
- 29.6 Stärke bei gastroösophagealem Reflux – 622**
 - Literatur – 622

Bei der Nutzung der Ernährung für Krankheitsprävention und -therapie wird häufig der Begriff „Functional food“ verwendet. Er bezieht sich auf Inhaltsstoffe, denen gesundheitsförderliche bzw. therapeutische Effekte zugesprochen werden, z. B. mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Vitamine und Ballaststoffe sowie pro- und präbiotische Zusätze. Functional food hat in der Lebensmittelindustrie weite Verbreitung gefunden; teilweise geht die Werbung mit den besonderen Eigenschaften deutlich weiter als Effekte wissenschaftlich gesichert werden konnten.

29.1 Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA)

Einer der Unterschiede in der Zusammensetzung von Muttermilch und künstlichen Säuglingsnahrungen auf Kuhmilchbasis besteht im Gehalt an langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren („long chain polyunsaturated fatty acids“, LCPUFA). Die Zugabe von Nervon-, Docosapentaen- und Docosahexaensäure zu Formulamilchen wurde empfohlen (Sala-Vila et al. 2004) und inzwischen teilweise von den Herstellern umgesetzt, obwohl auch festgestellt wurde, dass dies keinen Vorteil erbringt, wenn bereits 10 % der Energie als Linolensäure und 1 % als α -Linolensäure zugeführt werden (Auestad et al. 2004).

29.1.1 Entwicklung von Frühgeborenen

Die Versorgung von Frühgeborenen mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren wird als ein wesentlicher Faktor für die gesamte Entwicklung der Kinder angesehen. Durch diätetische Zufuhr von Arachidonsäure und Docosahexaensäure mit der Formelnahrung für Frühgeborene kann der gleiche Fettsäurestatus erreicht werden wie bei gestillten Säuglingen. Aufgrund der Auswertung klinischer Studien wurden ein Gehalt an Docosahexaensäure von 0,4 % und ein Verhältnis von Arachidon- zu Docosahexaensäure von 1 : 1,5 empfohlen. Hinsichtlich des Nutzens der Anreicherung von Frühgeborenenformelnahrung ist die Diskussion allerdings durchaus nicht abgeschlossen. Sowohl der Nutzen für die statomotorische Entwicklung und die Sehfunktion als auch derjenige für einzelne Untergruppen, z. B. männliche Frühgeborene oder solche mit einem Gestationsalter von unter 30 Wochen, konnten im Rahmen eines Cochrane-Reviews nicht gesichert werden (Simmer et al. 2008).

➤ **Man geht heute von der Annahme eines generellen Nutzens der Zufuhr von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren für die neurologische Entwicklung nicht gestillter Frühgeborener aus (Hadders-Algra et al. 2007), nicht aber von einem Vorteil für Reifgeborene (Simmer et al. 2008).**

29.1.2 Peroxisomale Erkrankungen

Pathologische Fettsäurespiegel sowie Plasmalogene im Plasma oder in Erythrozyten sind für die Diagnostik peroxisomaler Erkrankungen konstitutiv. Diätetisch kann ein Behandlungsversuch mit einer fettreduzierten Kost erfolgen, die arm an sehr langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist. Dazu wird ein Gemisch aus 4 Teilen Ölsäure und einem Teil Erucasäure verabreicht, das unter dem Namen „Lorenzos Öl“ bekannt geworden ist. Diese Therapie führt bei Patienten mit X-chromosomal vererbter Adrenoleukodystrophie zu einer Anhebung der Werte für sehr langkettige Fettsäuren im Plasma, hat aber gleichzeitig verminderte Spiegel an n-3- und n-6-Fettsäuren zur Folge (Moser et al. 1999). Neben der sehr aufwendigen Therapie mit Lorenzos Öl wurde ein lebensmittelbasiertes Konzept unter Verwendung von Rapsöl als Quelle für Erucasäure und Olivenöl als Quelle für Ölsäure entwickelt, für das bislang keine klinischen Erfahrungen vorliegen (Jürgens et al. 2007).

Die Zufuhr von Docosahexaensäureethylester führte bei Patienten mit **Zellweger-Syndrom** nach einigen Wochen zur Normalisierung der Docosahexaensäurewerte im Plasma und zu einem Absinken der Konzentrationen der sehr langkettigen Fettsäuren bei Patienten mit peroxisomalen Erkrankungen. Die zunächst beschriebenen Verbesserungen der Sehfähigkeit, der Leberfunktion, des Muskeltonus und der Kontaktaufnahme konnten in einer randomisierten Doppelblindstudie nicht bestätigt werden (Martínez et al. 2000; Paker et al. 2010).

29.1.3 Phenylketonurie

Bei Kindern mit Phenylketonurie, welche ihre Diät strikt einhalten, sind niedrige Werte für Arachidonsäure und Docosahexaensäure im Plasma und in Erythrozytenmembranphospholipiden festgestellt worden. Daher stellt sich die Frage, ob diese Patienten von einer Supplementierung profitieren könnten, wobei unklar ist, ob die Befunde eine Folge der eiweißarmen Diät oder spezifisch für die Phenylketonurie sind. Agostoni et al. (2003) beobachteten einen Zusammenhang zwischen einem höheren Psychomotor Development Index und höheren Arachidonsäurespiegeln bei betroffenen Kindern und führten dies auf den Anteil der Muttermilch an der Ernährung zurück. In einer anderen Studie profitierten Kinder mit Phenylketonurie von einer **Fischölsupplementierung**, und zwar durch eine geringere Verzögerung visuell evozierter Potenziale. Schließlich konnte gezeigt werden, dass durch eine erhöhte Zufuhr von mehrfach ungesättigten langkettigen Fettsäuren eine Zunahme des Docosahexaensäuregehalts der Erythrozytenphospholipide bei Kindern mit Phenylketonurie zu erreichen ist (Cleary et al. 2006).

Aufgrund der physiologischen Bedeutung, insbesondere auch für das Gehirn und die Retina, sollte bei Patienten mit Phenylketonurie aller Altersgruppen der Fettsäurestatus überwacht und ggf. eine Supplementierung durchgeführt werden.

29.1.4 Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

Nachdem durch die i.v. Applikation von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei Patienten mit zystischer Fibrose über 4 Wochen zunächst keine Effekte auf die Lungenfunktion gezeigt werden konnten, geriet die Frage der LCPUFA-Versorgung derjenigen Patienten mit **exokriner Pankreasinsuffizienz** erneut in die Diskussion, als gezeigt werden konnte, dass die unvollständige Normalisierung der Fettverdauung und -resorption unter Pankreasenzymersatztherapie u. a. auf eine mangelhafte Verdauung von LCPUFA zurückzuführen ist (Kalivianakis et al. 1999). Diese Erkenntnis führte zu der Empfehlung, bei Patienten mit zystischer Fibrose und Wachstumsretardierung LCPUFA zu substituieren. Inzwischen erscheint eine breitere Anwendung zumindest ungefährlich. Weiterhin wird über einen spezifischen Effekt der essenziellen Fettsäuren in Zusammenhang mit dem der Erkrankung zugrunde liegenden Membrandefekt spekuliert (Colombo et al. 2006).

Die Frage, ob durch eine LCPUFA-Supplementierung bei Patienten mit zystischer Fibrose klinische Vorteile erzielt werden können, muss aktuell als nicht sicher beantwortbar angesehen werden (Agostoni et al. 2011). Patienten mit niedrigen Fettsäurewerten sollten jedoch eine Supplementierung erhalten.

29.1.5 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)

Bei Kindern mit dem sog. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) wird deren Versorgung mit mehrfach ungesättigten langkettigen Fettsäuren Bedeutung zugeschrieben. Dabei scheinen die n-3-Fettsäuren von größerer Bedeutung zu sein als die n-6-Fettsäuren: Niedrige Konzentrationen an Arachidon- und Docosahexaensäure wurden als verhaltenswirksam beschrieben. Dies mag darin begründet sein, dass die Synthese von Eicosanoiden, die als Mediatoren der Nervenleitung im Zentralnervensystem bedeutsam sind, vermindert ist.

Allerdings fanden sich bei Kindern mit ADHS auch ein höherer Ölsäure- und ein geringerer Nervensäuregehalt der Phospholipide in der Erythrozytenmembran; **Nervensäure** wird durch Verlängerung der C-Kette aus Ölsäure gebildet. Einige Kinder mit einem geringen Anteil an diesen Fettsäuren zeigten mehr Verhaltensauffälligkeiten sowie Lern-, Schlaf- und Gesundheitsprobleme als Kinder mit einem höheren Anteil. Dabei wird neben der Aufnahme von essenziellen Fettsäuren auch ein erhöhter Metabolismus als Wirkprinzip diskutiert, da die Funktion von Neurotransmittern und ihren Rezeptoren durch den Fettsäureversorgungsstatus beeinflusst wird. Ein Problem der Studien besteht in ihrer relativ kurzen Dauer, da funktionell relevante Veränderungen des Fettsäurestatus im Zentralnervensystem erst nach frühestens 3 Monaten der kontinuierlichen Anwendung zu erwarten sind. Dies bedeutet, dass sowohl hinsichtlich der Ernährungsanamnese bei Studienbeginn weit zurückgegangen werden muss als auch dass die Studiendauer entsprechend lang anzusetzen ist.

Insgesamt kommt der Beseitigung einer Unterversorgung an essenziellen Fettsäuren für die Milderung der ADHS-Symptomatik eine größere Bedeutung zu als der Supplementierung gut versorgter Kinder. Docosahexaensäure allein erwies sich in einer Studie als weniger effektiv (Antalis et al. 2006). Neben den ungesättigten Fettsäuren vermag auch eine relativ geringe Aufnahme gesättigter Fettsäuren die ADHS-Symptomatik günstig zu beeinflussen. In Studien mit Primrose-Öl, das viel γ -Linolensäure enthält, zeigte sich kein positiver Einfluss auf die Symptomatik. Dagegen wurde für **Flachsöl** (als Quelle für α -Linolensäure) und für **Fischöl** (als Quelle für Docosahexaensäure) ein positiver Effekt beschrieben (Joshi et al. 2006).

29.2 Künstliche Ernährung bei M. Crohn

Der M. Crohn hat **drei Ernährungsaspekte**, die im Grunde getrennt zu betrachten sind:

- Prävention und Behandlung der krankheitsbedingten Mangelernährung,
- Therapie der Darmschleimhautentzündung durch den zeitweisen Ersatz der „normalen“ Ernährung durch Formelnahrungen,
- direkte Beeinflussung der Entzündungsvorgänge am Darm durch gezielte Anreicherung oder Supplementierung von immunologisch oder antiphlogistisch besonders relevanten Nährstoffen.

Bei der Pathogenese der **Mangelernährung** sind 4 Aspekte von Bedeutung (Gassull u. Cabre 2001):

- geringe Nahrungsaufnahme,
- erhöhter Energieumsatz,
- vermehrte intestinale Eiweißverluste,
- Malabsorption von Nährstoffen.

Gegenüber der normalen Kost bieten **Formelnahrungen** die Vorteile der leichteren Bilanzierung sowie der Sicherstellung einer ausreichenden Energie- und Nährstoffzufuhr. Dabei haben sich makromolekulare Formelnahrungen gegenüber niedermolekularen als gut verträglich und geschmacklich überlegen erwiesen.

Die zeitweise Ernährung mit nährstoffdefinierten makromolekularen **Trinknahrungen** ist bei der Initialbehandlung des M. Crohn im Kindesalter etabliert und hilft in vielen Fällen, zunächst ohne Kortikosteroide auszukommen (Gassull u. Cabre 2001). Dabei erhalten Patienten über 3–6 Monate möglichst ausschließlich eine bilanzierte Trinknahrung, die alle Nährstoffe in einer auf den Bedarf abgestimmten Relation enthält. Anschließend – nach Abklingen der Entzündungsvorgänge – wird nach einem Stufenplan schrittweise auf eine vollwertige Normalkost umgestellt, die insbesondere reich an Ballaststoffen ist. Studien zu Langzeiteffekten der Ernährungstherapie stehen jedoch noch aus, so dass insbesondere die Kombination mit Sulfasalazinpräparaten weiterer Untersuchungen bedarf. Die Anwendung von Folsäurepräparaten in Kombination mit Sulfasalazin wird hier nicht als Nahrungsergänzung behandelt, da es sich eher um eine Komedikation handelt.

- Bei Patienten mit M. Crohn konnte im Zusammenhang von individuellem Fettsäurestatus und Entzündungsaktivität gezeigt werden, dass ein niedriger Fettsäuregehalt mit einer erhöhten und ein besserer Versorgungsstatus mit einer geringeren Krankheitsaktivität assoziiert ist. Allerdings wird auf das Risiko einer wachstumshemmenden Wirkung der vermehrten Zufuhr von n-3-Fettsäuren hingewiesen (Socha et al. 2005).

29.3 Transforming growth factor β (TGF- β) in der Therapie des M. Crohn

In einer Pilotstudie führte der Einsatz einer Nahrung, die mit „transforming growth factor β “ (TGF- β) angereichert ist, bei Patienten mit aktivem M. Crohn nicht nur zu einer Abnahme von intestinaler mRNA für die Synthese von Interleukin 1b, Interferon γ und Interleukin 8 sowie zu einem Konzentrationsanstieg der mRNA für TGF- β , sondern es kam in einigen Fällen auch zu einer kompletten Remission der endoskopischen und histologischen Veränderungen im terminalen Ileum und im Kolon (Fell et al. 2000). Diese Befunde müssen allerdings durch weitere Studien abgesichert werden, bevor man eine allgemeine Empfehlung aussprechen kann.

29.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren bei Hypertriglyceridämie

Durch Supplementierung mehrfach ungesättigter Fettsäuren kann eine Senkung erhöhter Triglyceridwerte erreicht werden. Dabei kommt es zu einer leichten Erhöhung der LDL-Cholesterin-Konzentration und zu einem Anstieg des HDL-Cholesterin-Spiegels (Durrington et al. 2001). Aufgrund schlechter Compliance wegen des fischigen Geschmacks und Geruchs spielt diese Supplementierung in der Praxis jedoch nur eine geringe Rolle.

29.5 Nukleotide bei Hypertriglyceridämie

Im Tierversuch gelang es, die Bildung von ApoB-100-mRNA in der Leber durch ein Antisense-Oligonukleotid zu unterdrücken und so die Bildung von LDL-Cholesterin dosis- und zeitabhängig zu vermindern. Dabei wurden Senkungen um 25–55 % (Gesamtcholesterin) und 40–88 % (LDL-Cholesterin) beobachtet. Die verwendete Substanz verursachte keine hepatische oder intestinale Steatose und keine Erhöhung der Transaminasenwerte; sie interferierte auch nicht mit der Fettabsorption. Daher wird dieser Behandlungsansatz von den Untersuchern als sicher und effektiv angesehen (Crooke et al. 2005).

29.6 Stärke bei gastroösophagealem Reflux

Bei der Erörterung diätetischer Maßnahmen zur Behandlung des gastroösophagealen Refluxes ist zunächst darauf hinzuweisen, dass etwa zwei Drittel aller Kinder im Alter von 4 Monaten postprandial einen Reflux oder eine anstrengungslose Rumination von Mageninhalt in die Mundhöhle zeigen.

Eine Behandlungsindikation besteht nur bei pathologischem Reflux mit der Gefahr von Ösophagitis und Aspiration (Vandenplas et al. 1996). Bei der Ernährungstherapie steht das **Andicken der Säuglingsnahrung** (Erhöhung der Viskosität) im Vordergrund. Dazu werden verschiedene Zusätze verwendet: Reismehl, Johannisbrotmehl (z. B. Nestargel), Pektin, Zellulose, Kartoffel- oder Maisstärke.

Bei Verwendung aller Zusätze können **unerwünschte Effekte** auftreten, z. B. vermehrtes Schlucken von Luft durch ein größeres Saugerloch und Meteorismus durch bakterielle Fermentierung. Auch Urolithiasis und ein Laktobezoar im Magen wurden nach Gabe von Pektin und Silizium beobachtet.

Neben viskositätswirksamen Zusätzen haben sich **Formelnahrungen** mit einer bis zu 10-fach erhöhten Viskosität (z. B. Aptamil AR2, Humana AR) bewährt gegenüber unveränderter Milch, der Johannisbrotmehl zugesetzt ist. Dazu darf Säuglingsnahrungen nach EU-Recht bis zu 2 g vorgekochte oder gelatinisierte Stärke oder Johannisbrotmehl pro 200 ml zugesetzt werden. Als Zusatz und für therapeutische Nahrungen ist Johannisbrotmehl in der EU zugelassen, für gesunde Kinder jedoch nicht.

Nahrungen mit primärem **Antirefluxzusatz** sind weniger dickflüssig als solche mit Zusatz von Andickungsmitteln und daher besser zu füttern. Ihre Viskosität steigt im Magen noch einmal deutlich an und verhindert so den Reflux (Miyazawa et al. 2006).

Literatur

- Agostoni C, Verduci E, Massetto N et al. (2003) Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria. *Develop Med Child Neurol* 45: 257–261
- Agostoni C, Braegger C, Decsi T et al. (2011) Supplementation of N-3 LCPUFA to the diet of children older than 2 years: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 53(1): 2–10
- Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M et al. (2006) Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids* 75: 299–308
- Auestad N, Halter R, Hall RT et al. (2004) Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics* 108(2): 372–381
- Cleary MA, Feillet F, White FJ et al. (2006) Randomised controlled trial of essential fatty acid supplementation in phenylketonuria. *Eur J Clin Nutr* 60: 915–920

- Colombo C, Bennato V, Costantini D et al. (2006) Dietary and circulating polyunsaturated fatty acids in cystic fibrosis: Are they related to clinical outcomes? *JPGN* 43: 660–665
- Crooke RM, Graham MJ, Lemonidis KM et al. (2005) An apolipoprotein B antisense oligonucleotide lowers LDL cholesterol in hyperlipidemic mice without causing hepatic steatosis. *J Lipid Res* 46: 872–884
- Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI et al. (2001) An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 85(5): 544–548
- Fell JME, Paintin M, Arnaud-Battandier F et al. (2000) Mucosal healing and a fall in mucosal proinflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in pediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 281–289
- Gassull MA, Cabre E (2001) Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutrition Metab Care* 4: 561–569
- Hadders-Algra M, Bouwstra H, Goor SA van et al. (2007) Prenatal and early postnatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome. *J Perinat Med* 35: S28–S34
- Joshi K, Lad S, Kale M et al. (2006) Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids* 74: 17–21
- Jürgens K, Kraft J, Jahreis G (2007) Ernährung von Patienten mit Adrenoleukodystrophie und Adrenomyeloneuropathie. *Ernährungsumschau* 4: 188–193
- Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CMA et al. (1999) Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 69: 127–134
- Martínez M, Vázquez E, García-Silva MT et al. (2000) Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders. *Am J Clin Nutr* 71: 376S–385S
- Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H et al. (2006) Effect of formula thickened with locust bean gum on gastric emptying in infants. *J Paediatr Child Health* 42: 808–812
- Moser AB, Jones DS, Raymond GV et al. (1999) Plasma and red blood cell fatty acids in peroxisomal disorders. *Neurochem Res* 24 (2): 187–197
- Paker AM et al (2010) Docosahexaenoic acid therapy in peroxisomal diseases: results of a double-blind, randomized trial. *Neurology* 75(9): 826–830
- Sala-Vila A, Castellote AI, Campoy C et al. (2004) The source of long-chain PUFA in formula supplements does not affect the fatty acid composition of plasma lipids in full-term infants. *J Nutr* 134: 868–873
- Simmer K, Patole SK, Rao SC (2008) Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD000376
- Socha P, Ryzko J, Koletzko B et al. (2005) Essential fatty acid depletion in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 40: 573–577
- Vandenplas Y, Belli D, Benhamou PH et al. (1996) Current concepts and issues in the management of regurgitation of infants: A reappraisal. *Acta Paediatr* 85: 531–534