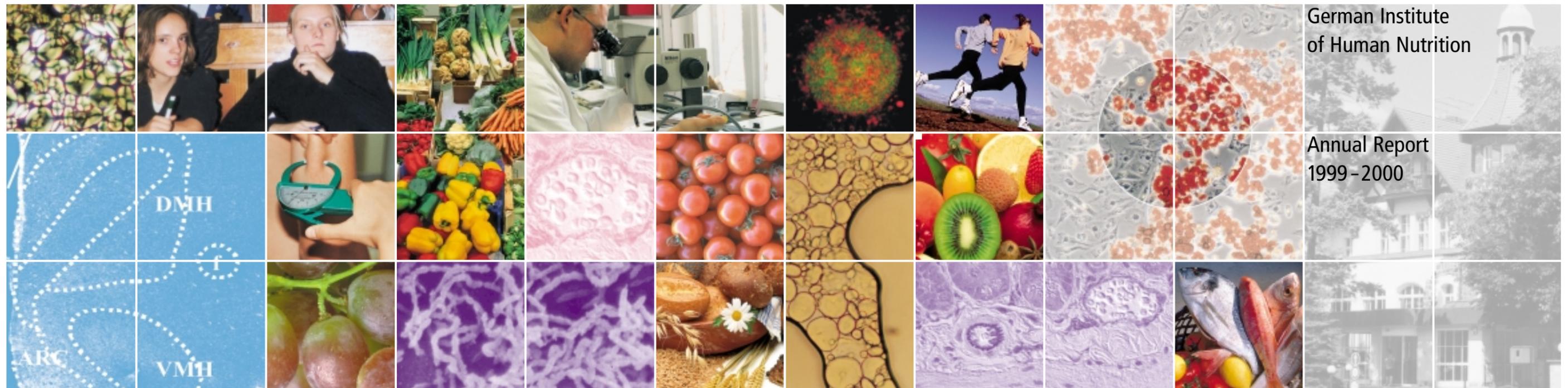


Deutsches Institut
für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke

Jahresbericht
1999 - 2000



DfE

Sie erreichen das DIfE

mit dem Auto:

von Potsdam

- Heinrich-Mann-Allee Richtung Bergholz-Rehbrücke zur Arthur-Scheunert-Allee (Entfernung ab Stadtzentrum ca. 7 km)

von Berlin

- A 115 (AVUS) Richtung Hannover bis Ausfahrt Saarmund, biegen Sie rechts ab.
- A 115 (AVUS) Richtung Hannover bis Ausfahrt Babelsberg folgen Sie dem Wegweiser „Potsdam Zentrum“ bis zur Ausfahrt Neuendorfer Str./Bergholz-Rehbrücke und dann weiter der Wegebeschilderung Potsdam-Rehbrücke bis zur Arthur-Scheunert-Allee, dort biegen Sie links ab. Das DIfE liegt nach ca. 800 Metern an der linken Straßenseite (Entfernung ab Berlin-Charlottenburg ca. 25 km)

aus allen anderen Richtungen

- über den Berliner Ring, Dreieck Nuthetal, die A 115 Richtung Berlin bis Ausfahrt Saarmund, biegen Sie rechts ab. Nach 2 km liegt das DIfE auf der rechten Seite.

mit öffentlichen Verkehrsmitteln:

von Potsdam

- mit dem Bus 611 ab „Bassinplatz“ oder Bahnhof „Potsdam-Hauptbahnhof“ bis Haltestelle „Ernährungsinstitut“
- mit der Straßenbahn 90, 93 oder X91 bis Endstation „Bahnhof Rehbrücke“, dann weiter mit dem Bus 611 bis Haltestelle „Ernährungsinstitut“ oder zu Fuß ca. 1.300 Meter auf der Arthur-Scheunert-Allee (~ 15 Minuten)

von Berlin

- mit der Regionalbahn ab Bahnhof „Berlin-Zoologischer Garten“ oder Bahnhof „Berlin-Wannsee“ in Richtung Belzig bzw. Jüterbog bis Bahnhof „Potsdam-Rehbrücke“, dann weiter mit dem Bus 611 bis Haltestelle „Ernährungsinstitut“ oder zu Fuß ca. 1.300 Meter auf der Arthur-Scheunert-Allee (~ 15 Minuten)

aus allen anderen Richtungen

- mit der Bahn bis Bahnhof „Berlin-Wannsee“ oder „Potsdam Stadt“
- mit dem Flugzeug bis Berlin-Tegel, -Schönefeld oder -Tempelhof. Dann wie oben beschrieben weiter mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder einem Mietwagen/Taxi

Travel to DIfE

by air

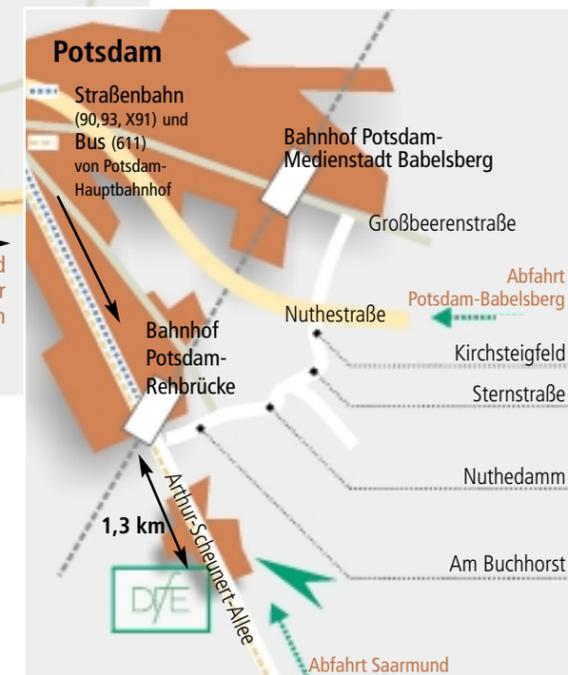
- preferably to Berlin-Tegel airport, from there with bus line 109 to trainstation „Charlottenburg“ and further by train (in the direction of Jüterbog or Belzig) to station „Bahnhof Rehbrücke“; continue along Arthur-Scheunert-Allee by bus line 611 (bus stop near the tram platform) to bus stop „Ernährungsinstitut“ or on foot in the same direction (around 15 minutes walking time)

by train

- to „Potsdam-Hauptbahnhof“, from there by tram line 90, 93 or X91 out of town to the end of the line, „Bahnhof Rehbrücke“; continue along Arthur-Scheunert-Allee by bus line 611 (bus stop near the tram platform) to bus stop „Ernährungsinstitut“ or on foot in the same direction (around 15 minutes walking time)
- to „Berlin-Wannsee“, from there by train to station „Potsdam-Rehbrücke“ (in the direction of Jüterbog or Belzig); continue along Arthur-Scheunert-Allee by bus line 611 (bus stop near the tram platform) to bus stop „Ernährungsinstitut“ or on foot in the same direction (around 15 minutes walking time)

by car

- via the Berliner Ring to the junction „Dreieck Nuthetal“, from there in the direction of Berlin to exit „Ausfahrt Saarmund“, further on to the right and continue for 2 km. DIfE will be on the right



Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke

Arthur-Scheunert-Allee 114-116
D-14558 Bergholz-Rehbrücke

Telefon +49(0)33 200-88 0
Telefax +49(0)33 200-88 444
www.dife.de

Das Deutsche Institut für Ernährungs-forschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) ist vom Minister für Wissenschaft, For-schung und Kultur des Landes Branden-burg als selbstständige Stiftung des öffentlichen Rechts errichtet worden. Es ist aus dem Zentralinstitut für Ernäh-rung der ehemaligen Akademie der Wissenschaften der DDR hervorgegan-gen und fußt somit auf einer über 50-jährigen Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Ernährung des Menschen. Die Neugründung erfolgte 1992.

Das DIfE ist Mitglied der Wissenschafts-gemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz. Es hat die Aufgabe, neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Ernährung und Gesundheit zu gewin-nen. Zu diesem Zweck arbeiten Ernäh-rungswissenschaftler, Mediziner, Lebensmittelchemiker, Biochemiker, Molekularbiologen und Immunologen zusammen. Ihr Ziel ist es, weitere Grund-lagen zur Verhütung von ernährungs-abhängigen Krankheiten zu erforschen. Ein weitgefasstes Methodenspektrum wird hierfür gebraucht: von der bio-chemischen Untersuchung im Reagenz-glas über tierexperimentelle Ansätze bis zur klinischen Beobachtung an Patien-ten mit ernährungsabhängigen Krank-heiten. Als Ergebnis sollen wissenschaft-lich gesicherte Empfehlungen für eine

gesunde Lebensführung und Ernährung an die Bevölkerung weitergegeben werden.

Die wissenschaftliche Tätigkeit des DIfE leistet im Gesundheitssystem der Bundesrepublik Deutschland einen wichtigen Beitrag zur zielorientierten Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Präventivmedizin. Über die natur-wissenschaftlichen Ansätze hinaus sollen mit epidemiologischer Methodik Zusammenhänge zwischen der Lebens-führung und der Entstehung von ernäh-rungsbedingten Krankheiten aufgespürt werden.

Seit 1994 gibt es am DIfE ein Ernäh-rungsberatungszentrum. Dieses steht allen Bürgerinnen und Bürgern für Fragen zur Ernährung und Gesundheit offen. Das DIfE betreibt seit Ende 2000 mit dem Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin die Stoffwechselstation „Siegfried Thannhauser“ zur Erforschung und Betreuung von Patienten mit ernährungsabhängigen Krankheiten.

Eine noch engere Verbindung zur Öffentlichkeit wurde wiederum durch zahlreiche Presse- und Medienkontakte sowie die Teilnahme des DIfE an Aus-stellungen, Messen und öffentlichen Veranstaltungen hergestellt.

Deutsches Institut für Ernährungs-forschung Potsdam-Rehbrücke
German Institute of Human Nutrition

Arthur-Scheunert-Allee 114-116
14558 Bergholz-Rehbrücke

Phone: +49(0)33200/88-0
Fax: +49(0)33200/88-444
www.dife.de

Wissenschaftlicher Direktor/
Scientific Director:
Prof. Dr. Christian A. Barth

Administrativer Direktor/
Administrative Director:
Dr. Ing. Hartmut Schulz

The German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke (DIfE) was established by the Minister of Science, Research, and Cultural Affairs of Brandenburg as an independent institution (Stiftung des öffentlichen Rechts). It derives from the Zentralinsti-tut für Ernährung (Central Institute for Nutrition) of the former Academy of Sciences of the GDR and is thus based on more than 50 years of research in the area of human nutrition. It was reestablished 1992.

The DIfE is a member of a group of scientific institutions (Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz, WGL). The institute has the task of gathering new evidence in the relationship between nutrition and health. Nutritional scientists, physicians, food chemists, biochemists, molecular biologists, and immunologists cooperate to achieve this. It is their purpose is to carry out further research on the fundamentals of prevention of nutrition-linked diseases. This requires an extensive spectrum of methods, ranging from biochemical analyses at the test-tube level to experiments with animals and to the clinical observation of patients with nutrition-related diseases. As a result, scientifically-based recommendations for a healthy lifestyle including nutrition are to be made known to the general public.

Within the health system of the Federal Republic of Germany, DIfE's scientific activities make an important contribution to purposeful basic research in the field of preventive medicine. Beyond the scope of natural science, an epidemiological approach should reveal the relationship between lifestyle and the development of nutrition-related diseases.

There has been a nutritional consultation center at the DIfE since 1994. It is open to those of the public who have questions on nutrition and health. Since the end of 2000, the DIfE has main-tained, together with the Universitätsklinikum Benjamin Franklin of the Freie Universität Berlin, the metabolic ward, "Siegfried Thannhauser" for research and care of patients with nutrition-related diseases.

DIfE has intensified its contacts with the public with numerous presentations in the press and in other media as well as at exhibits, information fairs, and public events.

Deutsches Institut
für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke

Jahresbericht
1999 - 2000

German Institute
of Human Nutrition

Annual Report
1999 - 2000



Inhalt



— Das DfE von 1999 bis heute	5
Prof. Dr. Christian Barth, Dr. Hartmut Schulz	
— Chronisch degenerative Erkrankungen und Nahrungsergänzungsmittel	8
Prof. Dr. Christian Barth	
— Typ 2-Diabetes mellitus: ein mismatch von Umwelt und Anlage	14
Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer	
— Abteilung Molekulare Genetik	20
Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof	
— Abteilung Biochemie und Physiologie der Ernährung	24
Prof. Dr. Susanne Klaus	
— Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie	28
Prof. Dr. Michael Blaut	



Impressum Imprint

Herausgeber **Publisher:**
Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke
Mitglied der Wissenschaftsgemeinschaft
Gottfried Wilhelm Leibniz (WGL)
Arthur-Scheunert-Allee 114-116
14558 Bergholz-Rehbrücke
www.dife.de

Redaktion **Editors:**
Dr. Jörg Häselser
Dr. Dieter Johnsen
Dr. Lynne Rogers

Gesamtherstellung **Production:**
BKB Verlag
Gestaltung **Design:** Darja Süßbier & Urte von Bremen
Herwarthstraße 23
50672 Köln
Telefon: +49(0)221-952 14 58
E-Mail: Bieck.BKB@t-online.de
www.bieck-bkb.de

DfE from 1999 to the present	
Prof. Dr. Christian Barth, Dr. Hartmut Schulz	5
Chronic degenerative diseases and nutritional supplements	
Prof. Dr. Christian Barth	8
Typ II diabetes mellitus: a mismatch of environment and genetics	
Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer	14
Department of Molecular Genetics	
Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof	20
Department of Biochemistry and Physiology of Nutrition	
Prof. Dr. Susanne Klaus	24
Department of Gastrointestinal Microbiology	
Prof. Dr. Michael Blaut	28

— Abteilung Klinische Ernährung Prof. Dr. Andreas F. H. Pfeiffer	32	— Forschungsprojekte	58
— Abteilung Vitamine und Atherosklerose Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé	34	— Publikationsliste	63
— Abteilung Ernährungstoxikologie Prof. Dr. Hans Rudolf Glatt	38	— Nicht-wissenschaftliche Mitarbeiter	73
— Abteilung Immunologie Dr. Lutz Heinevetter	42	— Wissenschaftliche Veranstaltungen	74
— Arbeitsgruppe Präventiv-Medizinische Lebensmittelforschung Prof. Dr. Giseal Jacobasch, PD Dr. Ralf Stohwasser	46	— Max-Rubner-Laboratorium Dr. Katrin Schmehl	76
— Abteilung Epidemiologie PD Dr. Heiner Boeing	50	— Ernährungsberatungszentrum Dr. Dieter Johnsen, Dr. Christiana Einig	80
— Abteilung Interventionsstudien Prof. Dr. Hans-Joachim F. Zunft	54	— Presse und Öffentlichkeitsarbeit Dr. Jörg Häsel, Dr. Andrea Dittrich	82
		— Institutsbibliothek Dagmar Kollhoff	86
		— Gäste und Begegnungen	87
		— Organe des DfE	88



Department of Clinical Nutrition Prof. Dr. Andreas Pfeiffer	32	Research Projects	58
Department Vitamins and Atherosclerosis Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé	34	List of Publications	63
Department of Nutritional Toxicology Prof. Dr. Hans Rudolf Glatt	38	Non-scientific personnel	73
Department of Immunology Dr. Lutz Heinevetter	42	Lectures and Conferences	74
Research Group of Food Chemistry and Preventive Nutrition Prof. Dr. Gisela Jacobasch, PD Dr. Ralf Stohwasser	46	Max Rubner Laboratory Dr. Katrin Schmehl	76
Department of Epidemiology PD Dr. Heiner Boeing	50	Nutrition Consultation Center Dr. Dieter Johnsen, Dr. Christiana Einig	80
Department of Intervention Studies Prof. Dr. Hans-Joachim F. Zunft	54	Press and Public Relations Dr. Jörg Häsel, Dr. Andrea Dittrich	82
		Library of the Institute Dagmar Kollhoff	86
		Guests and Meetings	87
		Board of DfE	88

Das DIfE von 1999 bis heute

Die Forschungsarbeiten des Instituts sind seit Gründung 1992 von Bautätigkeiten begleitet. Im Berichtszeitraum 1999/2000 kulminierte die Bautätigkeit in Neubau bzw. Sanierung des größten Teiles der Labore, doch konnte die Arbeitsfähigkeit weitestgehend erhalten bleiben und die Ernährungsforschung weiter gedeihen.

Die letzte Etappe der Baumaßnahmen, die 2001 abgeschlossen wird, hat ein finanzielles Volumen von 53 Mio. DM (50 % davon EU-Kofinanzierung). Als erster Abschnitt wurde im Sommer 1999 mit dem Otto-Warburg-Labor ein neues Laborgebäude von 1.000 m² Hauptnutzfläche in



Prof. Dr. Johanna Wanka, überreichte am 27. Januar 2001 das Bundesverdienstkreuz an Prof. Dr. Hannes B. Stähelin, Basel (Schweiz)

Betrieb genommen. Im Sommer 2001 können die Mitarbeiter/innen ihre Ausweichquartiere verlassen und die frisch sanierten Gebäude beziehen.

Der wissenschaftliche Direktor des DIfE, Prof. Dr. Christian Barth, wurde im Februar 2000 pensioniert. Bis zur Benennung eines Nachfolgers leitet er die wissenschaftlichen Geschicke des Hauses weiter.

In Anerkennung seiner herausragenden Verdienste um das DIfE hat der Bundespräsident das Bundesverdienstkreuz an Prof. Dr. Hannes B. Stähelin, Basel (Schweiz) verliehen. Die Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kultur, Prof. Dr. Johanna Wanka, überreichte am 27. Januar 2001 die Auszeichnung und würdigte in ihrem Grußwort insbesondere das fortdauernde Engagement von Prof. Dr. Stähelin für das Institut. Er habe „als Mitglied des Gründungskomitees die Grundzüge des DIfE entscheidend geprägt und gestalte als Vorsitzender des Wissenschaftlichen Komitees und Kuratoriumsmitglied verantwortlich das Forschungsprofil des Instituts“, so die Ministerin.

Die Arbeitsaufgaben der Abteilung „Präventiv Medizinische Lebensmittel-forschung“ werden nach dem alters-

bedingten Ausscheiden der Abteilungsleiterin, Prof. Dr. Gisela Jacobasch, in einer Arbeitsgruppe weitergeführt. Im März 2000 hat PD Dr. Ralf Stohwasser die Leitung dieser Arbeitsgruppe übernommen. Er wird die Untersuchungen auf dem Gebiet der natürlichen Lebensmittelinhaltsstoffe wie resistenten Stärken und sekundären Pflanzenstoffe fortsetzen und hat dazu eine methodische Neuorientierung hin auf innovative molekulargenetische Verfahren eingeleitet. Einen neuen thematischen Schwerpunkt wird er bei der Signalweiterleitung in Zellen des Gastrointestinaltraktes setzen und untersuchen, wie diese durch Lebensmittel und Lebensmittelinhaltsstoffe beeinflusst wird.

Im Oktober 2000 hat die Abteilung „Klinische Ernährung“ unter neuer Leitung ihre Arbeit am DIfE aufgenommen. Prof. Dr. Andreas Pfeiffer hat mit seiner Berufung an das Universitätsklinikum Benjamin Franklin (UKBF) der Freien Universität Berlin zugleich die Leitung der Abteilung übernommen. Mit genetischen Methoden soll es gelingen, Risikogruppen für Diabetes, Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen zu identifizieren. Ernährungsempfehlungen könnten dann gezielt auf den gefährdeten Personenkreis zu-

Prof. Dr. Johanna Wanka presented the order of merit of the Federal Republic of Germany on January 27, 2001, to Prof. Dr. Hannes B. Stähelin, Basel (Switzerland)

The research work of the institute has been accompanied by building projects ever since its founding in 1992. During 1999 and 2000 projects resulted in new buildings or laboratory renovation, but keeping up the work of the institute as far as possible and making progress in the field of nutritional science.

The last construction stage, to be completed in 2001, means an expenditure of 53 million DM (53% from the EU). The first stage was the Otto-Warburg-Laboratorium with 1,000 m² usable floor space, dedicated in June 1999. In the summer of 2001, staff members will be able to move into newly renovated buildings.

DIfE's Scientific Director, Prof. Dr. Christian Barth, retired in February 2000. Until his successor has been appointed, he will continue to head the scientific activities of the institute.

In recognition of his outstanding services to the DIfE, Prof. Dr. Hannes B. Stähelin was granted the Bundesverdienstkreuz (order of merit of Germany) by the Bundespräsident. The Minister of Science, Research, and Cultural Affairs, Prof. Dr. Johanna Wanka, presented the order on January 27, 2001, and in her opening words acknowledged particular-

ly the continuous involvement of Prof. Dr. Hannes B. Stähelin in the institute, who "as a member of the founding committee decisively determined the fundamental features of the DIfE and, as chairman of the Scientific Committee and member of the Board of Advisors, shaped the research profile of the institute."

After the retirement of the department head, Prof. Dr. Gisela Jacobasch, the Department of Food Chemistry and Preventive Nutrition will continue as a Research Group. Since March 2000, the Research Group has been headed by PD Dr. Ralf Stohwasser. He will continue research in the area of natural food components, e.g. resistant starches and secondary plant metabolites such as flavonoids. In order to clarify these mechanisms, he has begun a methodologic reorientation toward innovative molecular-genetic methods. A new focal point will be the transmission of signals in cells of the gastrointestinal tract, and the effect of foods and food metabolites on this process.

In October 2000, the Department of Clinical Nutrition, began its work under a new leadership: Prof. Dr. Andreas Pfeiffer was appointed professor at the Universitätsklinikum Benjamin Franklin of the Freie Uni-

geschnitten werden. In der neu eingerichteten Stoffwechselstation „Siegfried Thannhauser“ des UKBF soll bis hinunter auf die zelluläre Ebene untersucht werden, wie gesunde und erkrankte Probanden auf einzelne Lebensmittel reagieren. Die damit vorhandene klinische Kompetenz bildet eine wesentliche Voraussetzung für die Beteiligung des DIfE an zukunftsweisenden, interdisziplinär angelegten Forschungsprogrammen.

Ein solches Programm wurde im Mai 2001 im Rahmen der Ausschreibung „BioProfile“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) in der Region Potsdam-

Berlin etabliert. 35 Millionen DM stehen für fünf Jahre den Antragstellern für das Projekt mit dem Titel „Genomforschung und Pflanzenbiotechnologie im Dienst der Diagnostik, Verhütung und Therapie ernährungsabhängiger Krankheiten“ zur Verfügung.

Die Forschungseinrichtungen und Unternehmen der Region haben sich darauf geeinigt, ihre Kompetenz auf den Gebieten der Genomforschung, der Pflanzenbiotechnologie und der Ernährungswissenschaft in den Dienst der Prävention ernährungsabhängiger Krankheiten zu stellen. Für das Management von

Projekten, die künftig gemeinsam initiiert werden sollen, gründeten sie im November 2000 den „Verein zur Förderung der Nutrigenomik“ (www.nutrigenomik.de). Sein Ziel ist es, die Forschung auf diesem Gebiet voranzutreiben. Die Kenntnis individueller Risikofaktoren soll die Entwicklung neuer Lebensmittel mit gesundheitsfördernden Inhaltsstoffen ermöglichen.

Die Entwicklung derartiger „Novel Foods“ wird in der Öffentlichkeit mit hoher Aufmerksamkeit verfolgt und z.T. kritisch beurteilt. Um eine gesellschaftliche Diskussion über die Chancen und Risiken

22. Mai 2001. Die Gewinner im BioProfile-Wettbewerb werden bekannt gegeben. Dazu gehört das Projekt, das durch Prof. Dr. Christian Barth geleitet wird. (v.l.n.r.) Prof. Dr. Christian Barth, wissenschaftlicher Direktor des DIfE, Wolf-Michael Catenhusen, Parlamentarischer Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung, Prof. Dr. h.c. Karl Molitor, Vorsitzender der BioProfile-Jury und Dr. Babette Regierer, Interdisziplinärer Forschungsverbund Humangenomforschung



versität Berlin and head of the department. Genetic methods will be used to identify people with a high risk for diabetes and cardiovascular/metabolic diseases. Nutritional recommendations can thus be tailored specifically to high-risk groups. In the new metabolic ward „Siegfried Thannhauser“ investigations will be carried out to examine the reactions of healthy/diseased subjects to individual foods. Thus, the presence of clinical competence is a key prerequisite for DIfE's participation in new interdisciplinary research programs.

Such a program was set up in May 2001, within the framework of the call for applicants, „BioProfile,“ of the Federal Ministry of Education and Research, for the Potsdam-Berlin region. The applicants will have 35 million DM at their disposal for 5 years for the project „Genome research and plant technology serving the diagnosis, prevention, and treatment of nutrition-related diseases.“

Regional research institutions and companies have agreed to unite their competence in genome research, plant biotechnology, and nutritional science to serve the prevention of nutrition-related diseases. The „Verein zur Förderung der Nutrigenomik“ was established in Novem-

ber 2000 to manage future, joint projects (www.nutrigenomik.de). Information on individual risk factors should make it possible to develop new health-promoting foods.

The development of such „novel foods“ is being followed with interest and critique by the public. In order to begin a discussion of the chances and risks of biotechnology and gene technology in society, the Federal Minister of Research, Edelgard Bulmahn, has declared 2001 as „Life Science Year,“ in which the DIfE will participate with activities.

Together with the Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm and the Universität Potsdam, the DIfE set up an interfaculty lecture series „Biotechnologie und Ernährung“ during the winter semester of 2000. Subjects such as the application of biotechnology to plants and animals, as well as their evaluation from the viewpoint of nutritional science and toxicology, served to encourage a discourse not only for specialists but also for the general public. These events will continue in 2001.

May 22, 2001. The winners of the BioProfile competition are being announced. Among those is the project headed by Prof. Dr. Christian Barth. (from left to right) Prof. Dr. Christian Barth, DIfE's Scientific Director; Wolf-Michael Catenhusen, Parliamentary Undersecretary of the Federal Ministry of Education and Research; Prof. Dr. h.c. Karl Molitor, Chairman of the BioProfile Jury; and Dr. Babette Regierer, Interdisciplinary Research Organization for Human Genome Research.

Das DfE von 1999 bis heute

der Bio- und Gentechnologie in Gang zu bringen, hat die Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn das Jahr 2001 zum „Jahr der Lebenswissenschaften“ erklärt, an dem sich das DfE mit publikumswirksamen Aktivitäten beteiligen wird.

Das DfE hat bereits im Wintersemester 2000 gemeinsam mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm und der Universität Potsdam eine Ringvorlesung „Biotechnologie und Ernährung“ ins Leben gerufen. Themen wie die Anwendung der Biotechnologie bei Pflanzen und Tieren sowie ihre ernährungswissenschaftliche und toxikologische Bewertung sollen nicht nur Fachleute, sondern auch interessierte Bürger der Region zum Diskurs einladen. Die Veranstaltung wird 2001 fortgesetzt.

Im Berichtszeitraum 1999/2000 hat sich das Institut wirkungsvoll in der Öffentlichkeitsarbeit engagiert, wie Sie dem Bericht ab Seite 82 entnehmen können. Ein „Highlight“ war die Pressekonferenz im Februar 2000, auf der das DfE seine Broschüre „Krebsprävention durch Ernährung“ vorstellte. Sie fasst den derzeitigen Stand der Forschung zum Einfluss der Ernährung auf das Krebsrisiko in kompakter Form zusammen. Wissenschaftler der Abteilung Epidemiologie haben darin die Ergebnisse eines sehr umfassenden

Reports des World Cancer Research Fund auf Grundlage der neuesten in Deutschland erhobenen Daten verarbeitet. Der Bedarf an diesen Informationen ist überwältigend: Innerhalb weniger Monate waren Startauflage und Nachdruck mit je 15.000 Exemplaren vergriffen. Die Broschüre kann weiterhin auf den Internetseiten des DfE heruntergeladen werden.

Immer mehr Rat suchende Bürger wenden sich auch an das Ernährungsberatungszentrum, dessen Leitung Dr. Christiana Einig im Februar 2000 übernommen hat (s. S. 80). In einem Modellprojekt wird derzeit eine Beratungsstrategie zur langfristigen und dauerhaften Gewichtsreduktion entwickelt, in der die Teilnehmer/innen über die Dauer von 15 Monaten begleitet werden.

Um das Ansehen der Wissenschaft in der Öffentlichkeit und im politischen Raum zu stärken, stellt die Gründung der „Landesvereinigung außeruniversitärer Forschung Brandenburg (LAUF) e.V.“ ein neues Forum dar. In diesem Verein haben sich im Dezember 1999 die außeruniversitären Forschungseinrichtungen des Landes zusammengeschlossen, um gemeinsam ihre Interessen zu vertreten. Als eine ihrer ersten Aktivitäten hat LAUF zusammen mit der Universität Potsdam und der Fachhochschule Potsdam ein Konzept für ein Science Center Potsdam vorgelegt, welches die

lokale Spitzenforschung einem jugendlichen Publikum populär und verständlich machen soll.

An wissenschaftlichen Veranstaltungen im Jahr 2000 ist das Minisymposium „Pflanzen für Functional Food“ im Januar hervorzuheben sowie der DFG-Workshop „Role of nutrition on gut flora-mediated host functions“ im Juli 2000 in Schleswig-Holstein, der von den Mitarbeitern der Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie initiiert und organisiert wurde. Mit dem International Society for Neurochemistry/European Society for Neurochemistry (ISN/ESN) Satellite Meeting über Somatostatin Rezeptoren organisierten die Mitarbeiter der Abteilung Molekulare Genetik im August 1999 eine herausragende Veranstaltung von internationaler Bedeutung. Auf gemeinsamen Klausurtagungen mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (im August 2000) und mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (Dies Academicus im September 2000) wurde die Gründung des „Vereins zur Förderung der Nutrigenomik“ vorbereitet. In einer 14-tägigen Summer School „Grundlagen der Ernährungsepidemiologie“ gaben die Mitarbeiter der Abteilung Epidemiologie auch in den letzten beiden Jahren ihre auf diesem Gebiet in Deutschland noch immer weiter ausbaubare Expertise an den wissenschaft-

In 1999 and 2000, the institute was effectively engaged in public relations (p. 82). One highlight was the press conference in February 2000, when the DfE presented its brochure, "Cancer Prevention by Nutrition" with the latest developments in research on the influence of nutrition on cancer risk. It was prepared by scientists of the Department of Epidemiology using the results of a detailed report by the World Cancer Research Fund and the latest data collected in Germany. The demand was overwhelming: Within a few months, the 1st and 2nd editions, 15,000 copies each, were out of print. The brochure can still be downloaded (www.dife.de).

More and more people have contacted the Nutrition Consultation Center, headed by Dr. Christiana Einig, who took over this position in February 2000 (p. 80). At present, there is a model project to develop a consultation strategy for long-term and permanent weight reduction in which the participants are accompanied for 15 months.

A new forum was founded in order to interest the public and politics in science, the "Landesvereinigung außeruniversitärer Forschung Bran-

denburg e.V." The nonuniversity research institutions in Brandenburg formed this alliance in December 1999 in order to look after their common interests. One of its first activities together with the Universität Potsdam and the Fachhochschule Potsdam was to present plans for a "Science Center Potsdam," in order to introduce local top-ranking research to a young public.

Among the scientific events in 2000, there was the minisymposium "Pflanzen für Functional Food" in January and the DFG workshop "Role of nutrition on gut flora-mediated host functions" in July in Schleswig-Holstein, initiated and organized by the staff of the Department of Gastrointestinal Microbiology. An outstanding event was the satellite meeting of the International Society for Neurochemistry/European Society for Neurochemistry (ISN/ESN) on somatostatin receptors in August 1999, organized by the staff of the Department of Molecular Genetics. At closed conferences with the Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (August 2000) and the Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (at the Dies Academicus, September 2000), preparations were made to set up the "Verein zur Förderung

lichen Nachwuchs weiter (Eine Liste der Tagungen und Symposien finden Sie auf den Seiten 74/75).

Die Anzahl der in den letzten beiden Jahren am DIfE abgeschlossenen Diplom- und Doktorarbeiten war erfreulich hoch. So haben 1999/2000 24 junge Wissenschaftler ihre Promotionsverfahren am DIfE beendet und 31 Studenten ihre Diplomarbeiten angefertigt, zwei weitere schlossen mit Magister ab. Am Jahresende 2000 arbeiteten 32 Doktoranden an ihrer Dissertation und 14 Studenten an ihrer Diplomarbeit. Dass im Februar 2001 mit Frau Dr. Cornelia Metges erstmals eine Wissenschaftlerin ihre Habilitation am DIfE einreichen konnte, zeigt, dass das Institut

auch in der Nachwuchsförderung die Aufbauphase hinter sich gelassen hat.

Auch bei der Einwerbung von Drittmitteln ist eine sehr positive Entwicklung zu verzeichnen. So konnten im Jahr 2000 z.B. 3,1 Millionen DM eingeworben werden, davon entfallen etwa 1 Millionen DM auf EU-Projekte aus dem 5. Rahmenprogramm. Mit einer Bewilligungsquote von 57 % bei der EU liegt das DIfE damit auf einem Spitzenplatz. Einige dieser Projekte werden zudem von Abteilungsleitern des Instituts koordiniert. Weitere wichtige Förderungsquellen des Instituts sind die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) mit ca. 0,9 Mio. DM sowie Stiftungen und Fonds der Industrie.

Das im November 2000 veröffentlichte System-Gutachten der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz (WGL) lässt uns zuversichtlich in die Zukunft blicken. Die positive Beurteilung des Wissenschaftsrates zeigt, dass sich die gemeinsame Förderung von Bund und Ländern im Rahmen der Blauen Liste zu einem wichtigen Instrument der Forschungspolitik in Deutschland entwickelt hat.

Über die Arbeit der einzelnen Abteilungen können Sie sich in den folgenden Berichten selbst ein Bild machen. Wir hoffen, dass Sie die Darstellung ebenso ansprechend wie verständlich finden und wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen.

Bergholz-Rehbrücke im Sommer 2001



Prof. Dr. Christian A. Barth



Dr. Hartmut Schulz

der Nutrigenomik." As in the past two years, there was a summer school, "Grundlagen der Ernährungsepidemiologie," in which the staff of the Department of Epidemiology passed on its expertise in this area to young scientists, an area still capable of development in Germany (List of meetings: p. 74/75).

The number of "Diplom" and doctoral theses completed is encouraging. In 1999/2000, 24 young scientists completed their doctorate, 31 students, their "Diplom" theses, and 2 others, their "Magister." At the end of 2000, 32 doctoral candidates were working on their dissertations and 14 students, their "Diplom" theses. Dr. Cornelia Metges was the first one to complete her habilitation at the DIfE in February 2001, showing that the institute is beyond the developmental stage in the promotion of young academics.

There was also a very positive development in external funding: in 2000, more than 3.1 million DM were granted, including nearly 1 million DM for EU projects within the 5th Research Frame Program. With an external grant-approval quota of 57 % from EU grants, the DIfE is

ranked near the top. Some of these projects are coordinated by departmental heads of the institute. Additional, important sources of funding are, above all, the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) with more than 0.9 million DM as well as industry foundations and funds.

The evaluation published in November 2000 by the Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz allows us to look to the future with optimism.

In the following reports, you will be able to form your own impression of the work of the individual departments. We hope that you will find the presentation appealing as well as understandable and enjoyable.

Chronisch-degenerative Erkrankungen und Nahrungsergänzungsmittel

Christian A. Barth*

Der Vergleich des Gesundheitszustandes verschiedener Bevölkerungen hat schon immer den Gedanken nahegelegt, dass der Lebensstil und die Ernährung bedeutsam seien für die Manifestation solcher Gesundheitsstörungen wie Fettsucht, Herz-Kreislaufkrankheiten, Diabetes und bösartige Erkrankungen (Junge & Hoffmeister, 1982).

Darüber hinaus untermauerte die Framingham-Studie diesen Gedanken durch die epidemiologische Beobachtung eines Zusammenhangs zwischen Serum-Cholesterolspiegeln und Herzinfarkt (Kannel & Wilson, 1997). Serum-Cholesterolspiegel ihrerseits sind von der Ernährung abhängig (Mensink & Katan, 1992).

Die Erkenntnis der Framingham-Studie wurde bestätigt und erweitert in neueren, prospektiven epidemiologischen Studien, die überwiegend eine Risikominderung für Herzinfarkt bei einem reichlichen Verzehr von pflanzlichen Lebensmitteln in Form von Gemüse und Obst nachweisen (Abb. 1). Andere Studien wiederum ergaben, dass eine solche Ernährungsweise durch Vermittlung mehrerer Inhaltsstoffe der Pflanzen zu niedrigeren Serum-Cholesterolspiegeln führt (Hornstra et al., 1998).

Auch für maligne Erkrankungen, wie die Karzinome im oberen Verdauungstrakt, Colon- und Lungen-Karzinom liegen gleichgeartete Befunde vor, was die Risikominderung durch pflanzliche Lebensmittel und die Wiederholbarkeit und Anzahl konordanter epidemiologischer Studien angeht (DifE, 1999; World Cancer Research Found, 1997). Hier gilt ebenfalls: Diejenigen, die sich in einer Bevölkerung reichlich mit Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs ernähren, haben ein vergleichsweise geringeres Risiko, an solchen bösartigen Leiden zu erkranken.

In diesen Untersuchungen wurde darauf geachtet, dass „confounder“ – wie Tabak- und Alkoholkonsum, Körpergewicht, Fett- und Fleischverzehr und andere möglicherweise krankheitsrelevante Einflüsse – statistisch berücksichtigt und korrigierend herausgerechnet wurden. So bleibt beim jetzigen Kenntnisstand nur eine Deutung übrig: Pflanzliche Lebensmittel müssen protektive Substanzen enthalten, die zur Vermeidung von Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen beitragen.

Das Lebensmittel – Substanz – Paradoxon

Was lag also näher, als alle denkbaren Inhaltsstoffe von Pflanzen – seien es Vitamine wie Tocopherol und Ascorbat, oder Carotinoide wie auch andere „nicht-nutritive“ sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe – auf ihre gesundheitliche Wirkung zu überprüfen. Dazu bediente man sich sogenannter Interventionsstudien: Die Reinsubstanzen wurden als Supplemente an Probanden verabreicht und die Häufigkeit von Herzinfarkten oder Tumoren in Verum- und Placebogruppe verglichen.

Für Herz-Kreislaufferkrankungen ergab sich keine Risikominderung in solchen Studien (Tab. 1). Auch für Tumoren zeigten diese Interventionsstudien keine Effekte bis auf einige Ausnahmen, bei denen Vitamin E und Selen sich als risikomindernd für Prostata-, Bronchial- sowie Colon-Karzinom erwiesen (Boeing, 2001). Die überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen zeigte jedoch keinen Effekt (Boeing, 2001).

Wir stellen fest: Pflanzliche Lebensmittel sind wirksam – so lehrt die analytische Epidemiologie – aber eine Beweisführung durch Interventionen und eine Heraus-

* Der Autor bedankt sich für hilfreiche Kritik bei PD Dr. Heiner Boeing und Dr. Kerstin Klipstein-Grobusch

* The author acknowledges gratefully helpful critic by PD Dr. Heiner Boeing and Dr. Kerstin Klipstein-Grobusch

A comparison of the state of health of different populations has always suggested that lifestyle and nutrition are of importance for the manifestation of health disorders, such as obesity, cardiovascular diseases, diabetes, and malignancies (Junge & Hoffmeister, 1982).

In addition, the Framingham Study has substantiated these ideas with epidemiologic observations as to the relationship between the cholesterol level in serum and cardiac infarction (Kannel & Wilson, 1987). On the other hand, the cholesterol level in serum is dependent on the diet (Mensink & Katan, 1997). The results of the Framingham Study have been confirmed and extended in more recent, prospective epidemiologic studies, which for the most part have demonstrated a lower risk for cardiac infarction when the diet is rich in foods of plant origin, such as fruits and vegetables (fig. 1). Other studies have shown that this type of diet causes lower cholesterol levels in serum due to several plant metabolites (Hornstra, 1998).

There are similar findings for malignancies, e. g., carcinomas of the upper digestive tract, the colon, and the lung, as to risk reduction by foods of plant origin and the reproducibility and number of concordant epidemiologic studies (DifE, 1999; World Cancer Research Found, 1997). It is also true in this case: a population that consumes mainly foods of plant origin has a comparatively low risk of contracting such malignant diseases.

These studies were careful to include so-called "confounders," e. g., tobacco and alcohol consumption, body weight, intake of fat and meat, and other possibly disease-relevant factors, in the statistics and to correct for these. The present state of information allows only one interpretation: foods of plant origin contain protective substances that help prevent cardiovascular and tumoral diseases.



filtration der dabei wirksamen Einzelsubstanzen im Sinne eines modernen pharmakologischen Ansatzes gelang bisher nicht.

Und dies, obwohl Einzelsubstanzen eingesetzt wurden, die in zellulären oder biochemischen *In-vitro*-Ansätzen deutliche Hinweise auf eine protektive Wirkung gegeben hatten (Ames, 1998).

Die Ursachen dieser Paradoxie sind unklar. Mehrere Hypothesen werden diskutiert. Zum einen könnte es sein, dass nur ein Gemisch sich gegenseitig verstärkender Einzelsubstanzen Wirksamkeit entfaltet. Zum anderen ist bei der methodisch bedingten Unschärfe der epi-

demologischen Erhebungsmethoden eben doch nicht völlig auszuschließen, dass der eine oder andere „confounder“ nicht adäquat statistisch berücksichtigt wurde. Schließlich verlieren bei den relativ niedrigen Inzidenzen der untersuchten Krankheiten und deren langen Inkubationszeiten die eingesetzten epidemiologischen Methoden an Präzision und damit

möglicherweise eine hinreichende statistische Mächtigkeit.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass kürzlich mitgeteilt wurde, dass eine gleichzeitige Änderung des Verzehrs einer ganzen Reihe von Lebensmitteln deutliche Blutdrucksenkungen hervorrief, obwohl sich die dabei in Frage stehenden Reinsubstanzen



- wie z.B. Calcium, Polyensäuren und Kalium - nicht oder kaum nachweisbar wirksam zeigten (Appel et al., 1997). Auch hier haben wir es mit der gleichen Paradoxie zu tun, deren zugrundeliegende Mechanismen noch der Aufklärung bedürfen.

Die aktuelle Botschaft für den Verbraucher:

Angesichts dieser Daten stellt sich nun die Frage: Kann dem Verbraucher eine Empfehlung für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln gegeben werden?

Wir wissen aus mehreren Untersuchungen, dass 25 % der erwachsenen deutschen Verbraucher solche „Supplemente“ einnehmen (Abb. 2).

Beruht das auf einer rational begründeten Handlungsweise? Selbstverständlich ist nichts dagegen einzuwenden, dass bei nachgewiesenem Mangel oder ärztlicher Indikation Vitamin- und Mineralstoffpräparate eingenommen werden. Ganz besonders trifft das z. B. auf die Folatversorgung bei Frauen mit Kinderwunsch oder der Vitamin-D-Versorgung von gebrechlichen Hochbetagten zu.

Für eine breit gestreute „ungerichtete“ Einnahme von solchen Nährstoffpräparaten fehlt aber - wie oben ausgeführt - die wissenschaftliche Begründung. Ganz besonders trifft das auf hoch-dosierte Gaben von Vitaminen zu, für die unerwünschte Nebenwirkungen wie Risikoerhöhung für Herzinfarkt, Bronchialkarzinome, hämorrhagische Schlaganfälle und Osteoporose sowie teratogene Effekte berichtet wurden (Albanes & Heinonen, 1994; Boeing, 2001; Meyer, 2000; Eichholzer et al., 2001). Aber auch für andere Nährstoffe können abträgliche

Abbildung 1 · Figure 1

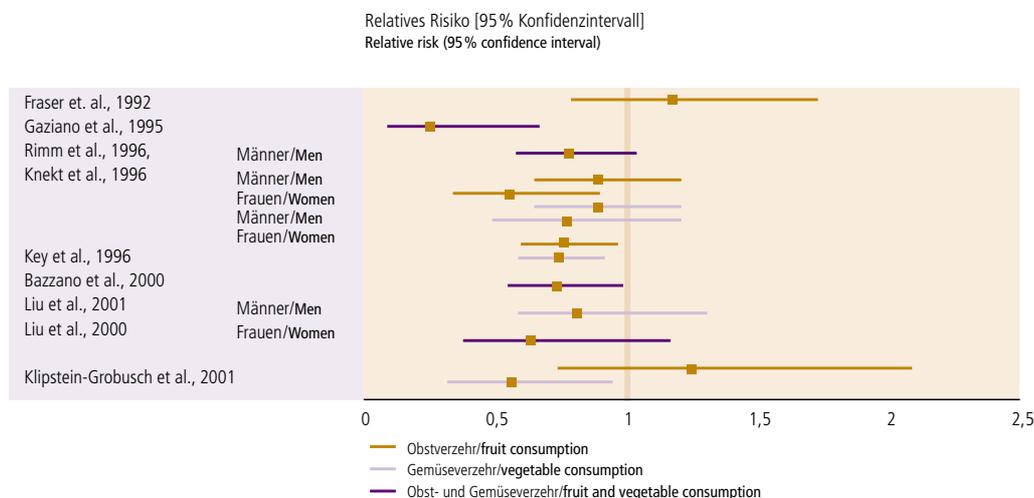


Abbildung 1 Synopsis von Studien zum Zusammenhang von Herz-Kreislaufkrankungen und Gemüse- und/oder Obstverzehr). In sechs von neun Studien wird ein hoher Verzehr von Obst und/oder Gemüse mit einem reduzierten Risiko für koronare Herzkrankheiten in Verbindung gebracht (Klipstein-Grobusch et al., 2001)

Figure 1 Synopsis of studies relating relative risk for coronary heart disease to the consumption of vegetables and/or fruit. Six observations in nine publications show a reduced risk for coronary heart disease with high consumption of foods of plant origin

The food-substance - paradox

What was more obvious than to test the health effects of all conceivable plant constituents - vitamins such as tocopherol and ascorbic acid, or carotenoids, or other "non-nutritive" secondary plant metabolites? To do this, so-called intervention studies are used in which probands are given pure substances as supplements and the incidence of cardiac infarction or tumors in the test group and the placebo group are compared.

In the case of cardiovascular disease, no risk reduction was observed in such studies (tab. 1). In such intervention studies, there were also no effects on the incidence of tumors, with the exception of vitamin E and selenium, which proved to reduce the risk of prostate, bronchial, and colon carcinomas (Boeing, 2001). Most of the investigations did not reveal any effects (Boeing, 2001).

We know for certain that foods of plant origin are effective - analytical epidemiology teaches us this - but this has not yet been proved with intervention studies and, in the sense of a modern pharmacological

approach, a selection of single constituents that are effective. This is true, even though individual constituents were tested that clearly had a protective effect in cellular or biochemical *in-vitro* tests (Ames, 1998).

The reasons for this paradox are unknown. A number of hypotheses have been discussed. On the one hand, it is possible that only a mixture of single constituents with a potentiating effect may prove effective. On the other hand, it cannot be completely ruled out that the "fuzziness" of epidemiologic study methods does not sufficiently eliminate confounders from the statistics. Then, too, the relatively low incidence of the diseases investigated and their long incubation periods tend to cause a loss of precision in the epidemiologic methodology used and, thus, a loss of statistical significance.

In this connection, there have also been remarkable results: It was recently reported that altering the intake of a whole series of foods at the same time caused a noticeable drop in blood pressure, even though the pure substances, e. g., calcium, polyenic acids, and potassi-

— Tabelle 1 · Table 1

Studie/ Study	Tagesdosis/ Daily dose mg	Dauer/ Length of study Jahre / Years	Patienten/ Patients Anzahl/Number	Placebo Ereignisse/Incidents (%)	Vitamin E	Reduktion der Ereignisse/ Reduction of incidents (%)	Relatives Risiko/ Relative risk (95% CI)
ATBC	50	5,3	904	21,5	20,2	1,3	0,90 (0,67; 1,22)
CHAOS	400/800	1,4	2002	6,6	4,0	2,6	0,53 (0,34; 0,83)
GISSI	300	3,5	11334	10,3*	10,1	0,2	0,98 (0,87; 1,10)
HOPE	400	4,5	9541	15,5	16,2	-0,7**	1,05 (0,95; 1,16)

<p>CI = Konfidenzintervall Confidence intervall</p> <p>* unbehandelte Kontrollgruppe, kein Placebo! Untreated control group, no placebo!</p> <p>** Minuswerte bedeuten Risikoerhöhung durch Vitamin E! Negative values mean an increase in risk with vitamin E!</p> <p>Quelle/Source: Meyer (2000)</p>	<p>ATBC (α-Tocopherol β-Carotene Cancer Prevention Study) Männliche Raucher zwischen 50 und 69 Jahren. Primärprävention. Ereignisse: Koronarer Herztod oder nicht tödlicher Herzinfarkt</p> <p>ATBC (α-Tocopherol β-Carotene Cancer Prevention Study) Male smokers between 50 and 69 years of age. Primary prevention. Incidents: cardiac death or non-fatal cardiac infarction.</p> <p>CHAOS (Cambridge Heart Antioxydant Study) Patienten mit angiografisch bestätigter koronarer Atherosklerose. Sekundärprävention. Ereignisse: Kardiovaskulärer Tod oder nicht tödlicher Herzinfarkt. In der CHAOS-Studie traten zwar weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf, die Gesamt mortalität war aber unter Tocopherol höher als unter Placebo</p> <p>CHAOS (Cambridge Heart Antioxydant Study) Patients with angiogram-confirmed coronary atherosclerosis. Secondary prevention. Incidents: cardiovascular death or non-fatal cardiac infarction. There are fewer cardiovascular incidents in the CHAOS Study, but total mortality was higher with tocopherol than with a placebo.</p>	<p>GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocardico) Patienten mit Herzinfarkt in den letzten drei Monaten. Sekundärprävention. Ereignisse: Kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall</p> <p>GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocardico) Patients with cardiac infarction within the past 3 months. Secondary prevention. Incidents: cardiovascular death, non-fatal cardiac infarction or stroke.</p> <p>HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Sekundärprävention. Ereignisse: Kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall</p> <p>HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Patients with a high risk of cardiovascular incidents. Secondary prevention. Incidents: cardiovascular death, non-fatal cardiac infarction or stroke.</p>
--	---	---

um, had little or no effects (Appel et al. 1997). This is also an example of the same paradox, of which the mechanism has yet to be explained.

The latest message for the consumer:

In face of this data, the question is: can the use of supplements be recommended to the consumer? We know that several studies have revealed that 25% of adult German consumers take such "supplements" (fig. 2). Is this based on rationally justified behavior?

Of course, there is nothing to be said against taking vitamins and minerals when there is a proven deficiency or a medical indication. This is especially true of folate supplementation in women who want to have a child or of vitamin D supplementation for frail individuals very advanced in years.

However, as explained above, there is no scientific reason for the widespread "aimless" consumption of such supplements. This is especially the case with high-dose vitamins, for which sideeffects such as cardiac infarction, bronchial carcinoma, hemorrhagic stroke, osteo-

porosis and teratogenic effects have been described (Albanes & Heinonen, 1994; Boeing, 2001; Meyer, 2000; Eichholzer et al., 2000). It cannot be ruled out that other supplements could have detrimental effects, unless detailed studies are carried out. There are examples of interaction of nutrients in relation to absorption and mechanism of action.

Thus, the nutritional scientist and physician can only point to the "5 a day" campaign of the Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (German Nutrition Society) and the Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (German Cancer Society; www.5amtag.de), meaning five portions of fruits or vegetables per day. The recommendations are based on numerous concordant epidemiologic studies and are at present the best scientifically based strategy of primary prevention, in order to reduce the incidence of malignant and cardiovascular diseases and of obesity (Boeing, 2001).

Chronisch-degenerative Erkrankungen und Nahrungsergänzungsmittel

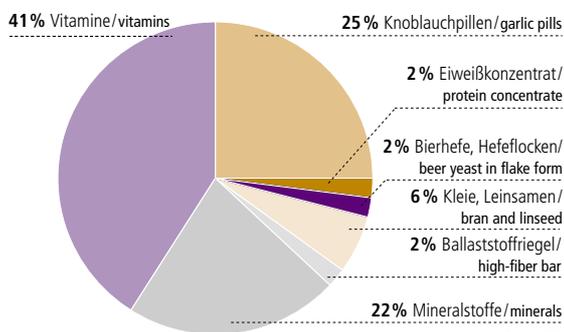
Effekte ohne eingehende Studien nicht ausgeschlossen werden, gibt es doch Beispiele der Wechselwirkung von Nährstoffen untereinander, die Resorption und Wirkmechanismus betreffen.

So bleibt dem Ernährungswissenschaftler und Arzt lediglich, auf die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. initiierte „Fünf am Tag“-Kampagne zu

verweisen (www.5amtag.de). Die darin empfohlenen Maßnahmen (5 Portionen Obst und Gemüse am Tag) sind durch zahlreiche konkordante epidemiologische Studien begründet und stellen derzeit die wissenschaftlich am besten abgesicherte primär-präventive Strategie zur Minderung von bösartigen Erkrankungen und Herz-Kreislaufkrankungen sowie Adipositas dar (Boeing, 2001).

Abbildung 2 · Figure 2

Männer (n = 1.147) / Men (n = 1,147)



Frauen (n = 1.964) / Women (n = 1,964)

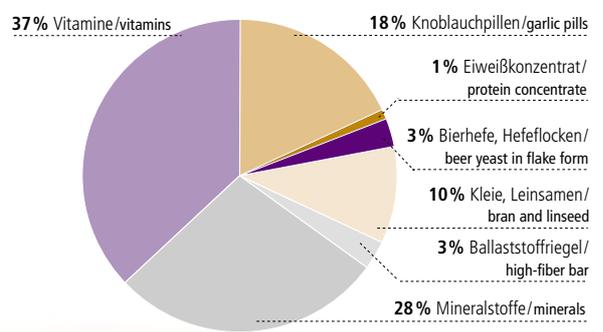


Abbildung 2
Art der Supplemente in der Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie, Mehrfachnennung möglich (Klipstein-Grobusch et al., 1998)

Figure 2
Categories of supplements as consumed in a Potsdam population, multiple choices possible (Klipstein-Grobusch et al., 1998)

— Literatur

Albanes, D., Heinonen, O.P., and the α -Tocopherol, β -Carotene Cancer Prevention Study Group (1994)

The effect of vitamin E and β -carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers
N. Engl. J. Med., 330: 1029-1035

Ames, B. N. (1998)

Micronutrients prevent cancer and delay aging
Tox. Letters, 102-103: 5-18

Appel, L.J., Moore, T.J., Obarzanek, E., Vollmer, V.M., Svetkey, L.P., Sacks, F.M., Bray, G.A., Vogt, T.M., Cutler, J.A., Windhauser, M.M., Lin, P.H., Karanja, N. (1997)

A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure
DASH Collaborative Research Group
N. Engl. J. Med., 336: 1117-1124

Bazzano, L.A., He, J., Ogden, L.G., Vupputuri, S., Loria, C., Meyers, L., Whelton, P.K. (2000)

Food and vegetable intake reduces cardiovascular disease mortality: results from the NHANES I Epidemiologic follow-up study (NHEFF)
Abstract: 40th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention. 1-4 March, San Diego, USA

Boeing, H. (2001)

Calcium und Antioxidantien als Supplemente in der Krebsprophylaxe – Statusbericht zu den Interventionsstudien
Akt. Ernährungsmedizin, im Druck

DfE (1999)

Krebsprävention durch Ernährung
Deutsches Institut für Ernährungsforschung und World Cancer Research Fund (Hrsg.), Potsdam-Rehbrücke

Eichholzer, M., Lüthy, J., Gutzwiller, F., Stähelin, H.B. (2001)

The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in the prevention of cardiovascular disease: the epidemiological evidence
Int. J. Vitam. Nutr. Res., 71(1): 5-17

Fraser, G.E., Sabate, J., Beeson, W.L., Strahan, T.M. (1992)

A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study
Arch Intern Med. 152(7):1416-24

Gaziano, J.M., Manson, J.E., Branch, L.G., Colditz, G.A., Willett, W.C., Buring, J.E. (1995)

A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly
Ann Epidemiol. 5(4):255-60.

Hornstra, G., Barth, C.A., Galli, C., Mensink, R.P., Mutanen, M., Riemersma, R.A., Roberfroid, M., Salminen, K., Vansant, G., Verschuren, P.M. (1998)

Functional food science and the cardiovascular system
Brit. J. Nutr., 80, Suppl. 1: S113-S146

Junge, B., Hoffmeister, H. (1982)

Civilisation - associated diseases in Europe and industrial countries outside of Europe: regional differences and trends in mortality
Prev. Med., 11: 117-130

Kannel, W.B., Wilson, P.W. (1997)

Comparison of risk profiles for cardiovascular events: implications for prevention
Adv. Intern. Med., 42: 39-66

Klipstein-Grobusch, K., Kroke, A., Voß, S., Boeing, H. (1998)

Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Verwendung von Supplementen in der Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie
Z. Ernährungswiss. 37: 38-46

Klipstein-Grobusch, K., Geleijnse, J.M., Goldbohm, R.A., Boeing, H., Hofmann, A., Witteman, J.C.M. (2001)

Herzinfarkttrisiko – ist eine erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme von Vorteil?
38. Wissenschaftlicher Kongreß der DGE, Gießen. Proc Germ Nutr. Soc 2001; 3:14

Knekt, P., Jarvinen R., Reunanen A., Maatela J. (1996)

Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study
BMJ 312(7029):478-81

Key, T.J., Thorogood, M., Appleby, P.N., Burr, M.L. (1996)

Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up
BMJ 313(7060):775-9

Liu, S., Manson, J.E., Lee, I.M., Cole, S.R., Hennekens, C.H., Willett, W.C., Buring, J.E. (2000)

Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study
Am. J. Clin. Nutr. 72(4):922-8

Liu, S., Lee, I.M., Ajani, U., Cole, S.R., Buring, J.E., Manson, J.E. (2001)

Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study
Int J Epidemiol. 30(1):130-5

Mensink, R.P., Katan, M.B. (1992)

Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials
Arteriosclerosis and Thrombosis 12: 911-919

Meyer, F.P. (2000)

Große Hoffnungen – keine Beweise
Deutsches Ärzteblatt, 97: 2360-2361

Rimm, E.B., Ascherio, A., Giovannucci, E., Spiegelman, D., Stampfer, M.J. (1996)

Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men
JAMA 275(6):447-51

WCRF (1997)

Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective
World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Washington DC

Typ 2-Diabetes mellitus: ein mismatch von Umwelt und Anlage

Andreas F. H. Pfeiffer

Der Typ 2-Diabetes mellitus entsteht durch eine Entgleisung des Glucose- und Fettmetabolismus, dem ein relativer Insulinmangel im Vergleich zu den biologischen Erfordernissen zugrunde liegt. Die Glucose im Blut des Menschen wird erstaunlich präzise zwischen 4 mmol/l und 5 mmol/l reguliert. Der Glucosestoffwechsel ist notwendigerweise

direkt mit dem Fettstoffwechsel verknüpft, da Glucose und Fett alternative Substrate im postprandialen oder Fastenzustand sind. Die Feinabstimmung der Glucose- und Fettspiegel wird vorwiegend durch Insulin und Glucagon je nach Verwendung von körpereigenem Fett oder zugeführter Nahrung als Energiequelle reguliert. Der Typ 2-Diabetes mellitus (T2DM) beginnt schleichend über viele Jahre und wird erst spät bemerkt, da die Entgleisung des Stoffwechsels keine Symptome verursacht. Die Folgen der metabolischen Entgleisung und Hyperglykämie sind vaskuläre Schäden, die sich als Atherosklerose und Zerstörung der großen

auch der kleinen Gefäße manifestieren. Im Verlauf einiger Jahre bedingt dies eine zwei- bis fünffach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und ein massiv gesteigertes Risiko für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen wie Erblindung, Neuropathie mit der Folge der Beinamputation, Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit (Abb. 1). Für all diese Erkrankungen ist Diabetes mellitus die häufigste Ursache in der westlichen Welt. Die Inzidenz des Typ 2-Diabetes mellitus nimmt rapide zu und beträgt gegenwärtig etwa 140 Millionen weltweit. Diese Zahl wird sich bis 2030 nach aktuellen Schätzungen mehr als verdoppeln und den Diabetes mellitus zu einer der teuersten und häufigsten Erkrankungen weltweit machen.

Die Ursache der metabolischen Entgleisung beruht sowohl auf einer gestörten Insulinwirkung wie auch auf einer gestörten Insulinsekretion. Die Erblichkeit ist hoch und ein Typ 2-Diabetes mellitus bei einem oder beiden Eltern bringt ein Erkrankungsrisiko für die Nachfahren von 40 % bzw. 70 % mit sich. Trotzdem spielen Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle, da Überernährung und Fehlernährung, sowie physische Inaktivität den Acker darstellen, auf dem die genetische Disposition sich entwickeln kann.

Type II diabetes mellitus (T2DM) results from deregulated metabolism of glucose and fat caused by a lack of insulin relative to optimal biological needs. In humans, blood glucose homeostasis underlies amazingly tight regulation between 4-5 mmol/l. Glucose control is necessarily tightly linked to fat metabolism, since glucose and fat are the substrates alternatively used in the fasting and fed states. Fine regulation of glucose and fat levels is primarily achieved by insulin and glucagon in response to the use of food or fat-store as energy source. In T2DM the disease begins slowly over many years, and goes unnoticed since the derailment of metabolic control does not cause immediate symptoms. The consequences of hyperglycemia and loss of metabolic control are vascular damage, which become manifest as atherosclerosis and destruction of the large and small vessels. Over the years, the devastating consequence of vascular damage to large vessels causes a 2-5-fold increase in risk for cardiac infarction or stroke and damage to the microvasculature leads to blindness, neuropathy, renal insufficiency, and limb amputation, for all of which diabetes is the leading cause in Western countries.





Insulinresistenz und Fettstoffwechsel

Longitudinale Studien zeigen, dass der T2DM durch eine längere Phase eingeschränkter Insulinwirkung auf die Glut-4-Glucosetransporter-vermittelte Aufnahme von Glucose in Muskel- und Fettzellen charakterisiert ist. Die Ursache der Insulinresistenz ist unklar. Insulinresistenz in Muskeln und Fett wird physiologischerweise durch zirkulierende freie Fettsäuren bedingt, was beim Fasten sinnvoll ist, um die wertvolle Glucose für das zentrale Nervensystem zu reservieren. Überernährung bedingt insbesondere abdominelle Adipositas. Die abdominellen Fettzellen erwiesen sich als resistent gegenüber der antilipolytischen Insulinwirkung und tragen zu den erhöhten freien Fettsäuren wesentlich bei. Die abdominell freigesetzten freien Fettsäuren überfluten insbesondere die Leber mit hohen Konzentrationen und steuern dort die Produktion der VLDL-Lipoproteinpartikel (very low density lipoprotein), und bedingen dadurch die typische Dyslipidämie des metabolischen Syndroms mit erhöhten

Triglyceriden, erniedrigtem HDL-Cholesterin (dem „guten“ Cholesterin, das den reversen Cholesteroltransport aus den atherosklerotischen Plaques vermittelt), was häufig mit normalem LDL-Cholesterin einhergeht. Die freien Fettsäuren sind gleichzeitig systemisch erhöht. Zudem wird die Gluconeogenese durch die Energiezufuhr aus freien Fettsäuren gesteigert. Freie Fettsäuren sind somit eindeutig eine wesentliche Ursache der Insulinresistenz.

Tatsächlich haben Mäuse mit reduzierter Aufnahme von freien Fettsäuren in Skelettmuskelzellen durch knock out des Shuttleproteins CD36 eine gesteigerte Insulinsensitivität, obwohl sie massiv erhöhte Spiegel freier Fettsäuren durch die verminderte Clearance haben. Gleichermassen steigert eine Deletion der Lipoproteinlipase, die die Fettaufnahme in Zellen vermittelt, die Insulinsensitivität, während

eine Re-Expression im Skelettmuskel durch den vermehrten Flux von freien Fettsäuren wiederum Insulinresistenz auslöst. In der Leber steigert Überexpression der Lipoproteinlipase die Gluconeogenese. Gleichermassen führt eine Störung oder ein Nichtvorhandensein des Fettgewebes z.B. bei Lipodystrophiesyndromen zu einer ausgeprägten Insulinresistenz durch die erhöhten freien Fettsäuren. Diese werden in den Fettdepots sozusagen neutralisiert. Freie Fettsäuren sind also eine gesicherte Ursache der Insulinresistenz und aktuell die beste Erklärung für die Adipositas-assoziierte Insulinresistenz.

Die Verteilung von Fett in die peripheren Gewebe ist deshalb ein präzise regulierter Prozess, der vor allen Dingen durch das Hormon Leptin offenbar in Koordination mit dem Transkriptionsfaktor PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) gesteuert wird. Fettsäuren und andere Liganden aus der



Typ 2-Diabetes mellitus: ein mismatch von Umwelt und Anlage

Nahrung regulieren die Aktivität des Transkriptionsfaktors PPAR γ . Ein interessantes Beispiel ist die Phytansäure, die im Fleisch von Wiederkäuern als Chlorophyll-Abbauprodukt auftritt und ein wichtiger Agonist des PPAR γ ist. Hier findet sich gleichzeitig eine Verbindung zur Ernährung von Wiederkäuern und der Frage, was eine angemessene Nahrung für diese sei.

Fettgewebe ist ein endokrin aktives Gewebe und bildet verschiedene Hormone wie z.B. Leptin (Leptos = dünn). Dieses Hormon ist ein Zytokin und informiert das Gehirn über Fettvorräte. Es ist direkt

verbunden mit der Kontrolle der Fertilität und dem Knochenstoffwechsel. Seine Hauptfunktion ist die Regulation der Energiehomöostase und die Steuerung orexigener und anorexigener Signalsysteme im Gehirn. Bemerkenswerterweise ist Leptin wiederum durch Insulin, Glucose und freie Fettsäuren reguliert. Insgesamt finden sich hochgradig vernetzte integrierte Steuerkreise, die die Nahrungsaufnahme offenbar weitgehend unabhängig von intellektueller Kontrolle regulieren.

Genpolymorphismen und Insulinresistenz

Knock out-Mäuse haben die Identifikation vieler Kandidatenproteine, die mit Insulinresistenz assoziiert sind, erlaubt. Viele dieser Kandidatengene sind in der Insulinrezeptorsignalkaskade lokalisiert. Obwohl vielerlei Polymorphismen in Kandidatengenen identifiziert wurden, gelang es bisher nicht, die entscheidenden prädiktiven Polymorphismen, die zu dysfunktionellen Proteinen oder zu einer veränderten Proteinexpression führen, zu identifizieren. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand

Abbildung 1 · Figure 1

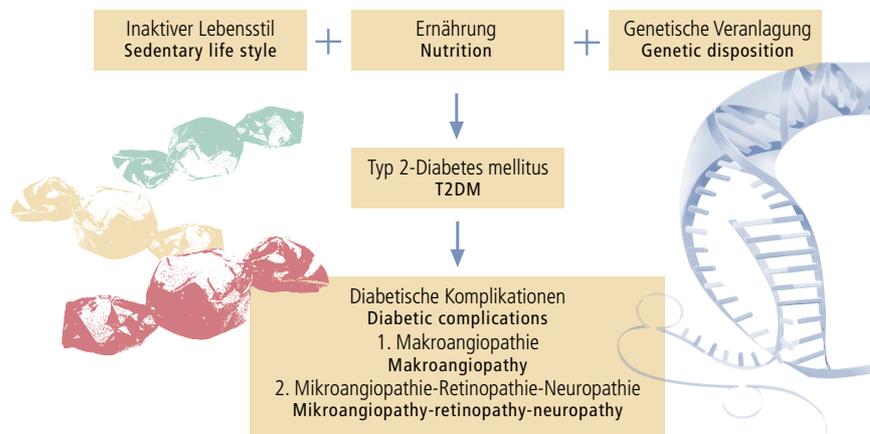


Abbildung 1
Pathophysiologisches
Konzept der Diabetes-
Entstehung

Figure 1
Pathophysiology
of T2DM

The incidence of type II diabetes mellitus rises and the number of 140 million affected persons at present is estimated to double by 2030, making it one of the most prevalent and expensive diseases worldwide.

Deregulation of metabolism is now thought to involve impairment of insulin action and insulin secretion. Heritability is high and T2DM in one or both parents confers a risk of about 40% and 70% respectively. However, environmental factors also play a decisive role, since overnutrition and dysnutrition as well as physical inactivity are the soil nourishing the disease, which also explains its rising incidence.

Insulin resistance and fat metabolism

Longitudinal studies show that the onset of T2DM is preceded by an impaired action of insulin on Glut-4 glucose transporter-mediated uptake of glucose in muscle and fat cells. The cause for this insulin resistance is only partly understood. Insulin resistance in muscle and fat is physiologically caused by circulating free fatty acids, which is otherwise important in preventing uptake of glucose in times of fasting in

the presence of low insulin levels, when glucose is reserved for CNS use. Obesity is associated with fat accumulation and, particularly, with abdominal obesity. Abdominal fat cells appear to be relatively unresponsive to the antilipolytic action of insulin, resulting in elevated free fatty acids. The latter flow into the portal circulation, causing the liver to assemble more very low density lipoprotein (VLDL) particles, which lead to dyslipidemia with elevated triglycerides, low HDL-cholesterol (HDL-cholesterol mediates reverse cholesterol transport and removes cholesterol from atherosclerotic plaques), and often normal LDL-cholesterol. Moreover, free fatty acids are elevated. The flow of abnormally derived free fatty acids also sustains gluconeogenesis in the liver. Thus, free fatty acids are an important contributor to insulin resistance.

Indeed, mice with impaired free fatty acid uptake into skeletal muscle due to deletion of the shuttle protein CD36 have increased insulin sensitivity despite elevated blood levels of free fatty acids. Similarly, deletion of lipoprotein lipase in mice, the primary lipase cleaving triglycerides to supply tissues with free fatty acids, increases insulin sensitivity.

führen mehrere, als alleinige Mutation relativ schwach wirkende Genvariationen, in gemeinsamer Wirkung zu dem Phänotyp der Insulinresistenz. Wegen dieses geringen Einflusses einzelner Polymorphismen erweist es sich als außerordentlich schwierig, ihre funktionelle Bedeutung nachzuweisen.

β-Zell-Versagen als Voraussetzung für die Entwicklung eines T2DM

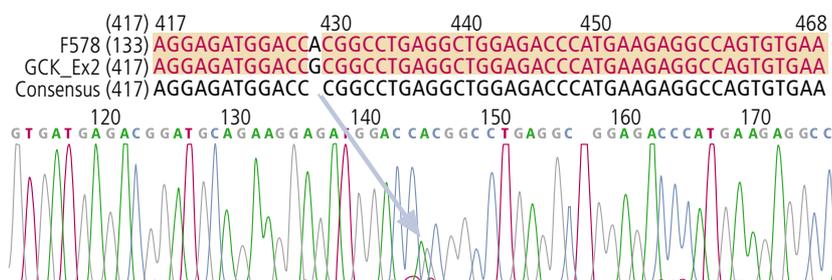
Viele Insulinresistente haben eine normale Glucosetoleranz und entwickeln keinen Diabetes mellitus. Bei diesen findet sich im Allgemeinen eine hohe Sekretionsreserve der β-Zelle, die den gesteigerten Anforderungen begegnen kann. Diese Individuen sind dadurch gegen den Diabetes mellitus geschützt. Umgekehrt führt eine verminderte β-Zell-Kapazität zur frühen Entwicklung eines T2DM. Dies ist der Fall bei den dominant vererbten Diabetestypen, den MODY-Typen 1, 3, 4, und 5 (Maturity Onset Diabetes of the Young). Bei diesen

Varianten finden sich molekulare Defekte von Transkriptionsfaktoren, die das normale Funktionieren und die Entwicklung der β-Zellen vermindern. Als Ergebnis findet sich ein früh auftretender Diabetes bei schlanken Individuen. Dieses kann als das andere Extrem betrachtet werden, bei dem β-Zell-Versagen durch eine verminderte Insulinsekretionskapazität bedingt wird.

Transgene Mausmodelle haben eine wichtige Funktion vieler Proteine für die β-Zell-Funktion gezeigt. Beispielsweise werden Mäuse, die keinen Insulinrezeptor auf den β-Zellen haben, diabetisch. Damit öffnet sich eine Verbindung zwischen der Insulin-

Abbildung 2 · Figure 2

Beispiele für Mutationen
Samples for mutations



Aminosäureaustausch (R43H)
Amino acid exchange

Abbildung 2
Sequenz des Exon 2
der Glucokinase eines
MODY-2-Patienten mit
heterozygoter Mutation
(Doppelpeak A/C = Pfeil)

ty, and re-expression in skeletal muscle causes insulin resistance. In liver, overexpression of lipoprotein lipase increased gluconeogenesis. Deletion of fat similarly causes insulin resistance, since free fatty acids disposal is seriously disturbed. Thus, elevated fatty acids and their action in insulin-sensitive tissues are one important cause for insulin resistance, and perhaps the major explanation for nutritionally caused insulin resistance.

Disposal of fat in peripheral tissues is a precisely regulated process in which the hormone leptin plays a lipostatics role, apparently in coordination with regulation of the transcription factor PPAR γ (peroxysome proliferator activated receptor), which is regulated by circulating fatty acids and other ligands, which are partly derived from food. For example, the PPAR γ -ligand phytanic acid is generated from chlorophyll by cows and thus is present in meat of animals fed plant material.

Fat was identified recently as an endocrinologically active tissue generating several hormones, the first of which was discovered was leptin (leptos = slim). This hormone belongs to the cytokine family and serves to inform the brain about fat stores. It is linked to control of

fertility and other endocrine functions requiring sufficient energy stores and counteracts insulin action peripherally. Most importantly, it is closely linked with energy homeostasis and the regulation of orexigenic as well as anorexigenic signaling systems in the brain. Notably, leptin transcription is regulated by insulin, glucose, and free fatty acids. The entire system is apparently controlled by highly integrated regulatory loops, which probably largely escape control by intellectual reasoning.

Gene polymorphisms and insulin resistance

Knockout mice have provided a large number of candidate proteins associated with the control of insulin sensitivity. Most of them are localized within the insulin receptor-signaling pathway via insulin receptor substrate 1 or 2 via lipid kinases to several distinct protein kinase cascades or the respective phosphatases. Although many candidate genes, which may show polymorphic variants, have been identified, there is little knowledge about the actually dysfunctional proteins causing a genetic predisposition to insulin resistance. However, the conclusion from studies up to now appears to be that most likely a set

Figure 1
Sequence of Exon 2 of
glucokinase from a
MODY 2-patient with a
heterozygous mutation
(double peak A/C)

Typ 2-Diabetes mellitus: ein mismatch von Umwelt und Anlage

resistenz und der β -Zell-Dysfunktion, da eine Insulinresistenz der β -Zell-Insulinrezeptoren ein β -Zell-Versagen begünstigen könnte.

Der Energiestoffwechsel der β -Zellen wirkt zentral für die β -Zell-Funktion. Störungen der Bildung von ATP und des Prozesses der mitochondrialen oxydativen Phosphorylierung führen zu der gestörten Insulinsekretion. ATP schließt den Kaliumkanal komplex (SUR1-KIR6.2) auf β -Zellen, und bedingt dadurch eine Depolarisation der Zellmembran, was wiederum spannungsabhängige Calciumkanäle öffnet, und durch den Kalziumeinstrom die Insulin-

sekretion auslöst. Die Mitochondrien enthalten Entkopplungsproteine, die Energie ablassen können ohne ATP-Bildung. Hohe Spiegel dieses „uncoupling proteins“, in β -Zellen UCP2, hemmen die Insulinsekretion durch Entkopplung der ATP-Bildung. Da UCP2 selbst durch freie Fettsäuren reguliert wird, ergibt sich hier eine wichtige Verbindung zur Lipotoxizität, der β -Zell-schädigenden Wirkung der Fettsäuren.

Perinatale Malnutrition bestimmt die β -Zell-Masse und die Insulinsensitivität als Erwachsener

Die mütterliche Ernährung steuert die intrauterine und perinatale Entwicklung des Fötus. Hohe Kohlenhydrataufnahme in der Frühschwangerschaft und geringer Proteinkonsum in der späten Schwangerschaft korrelieren mit einer verminderten Plazentagröße und reduziertem Geburtsgewicht der Kinder. Der Fötus kann an diese ungünstigen Einflüsse adaptieren, in dem er eine frühzeitige Reifung von Pankreas, Leber und Muskel auslöst. Dieses geschieht durch einen vermehrten Cortico-

Abbildung 3 · Figure 3

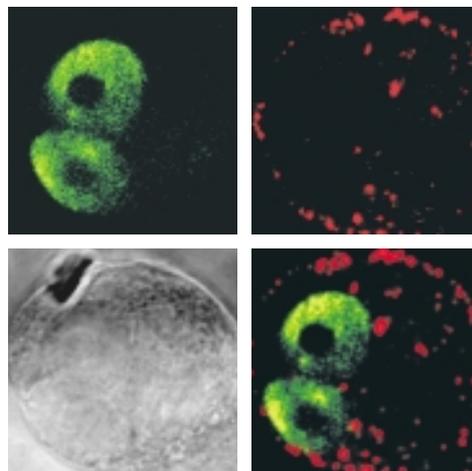


Abbildung 3
 β -Zelle: Glucokinase (grün), das geschwindigkeitsbestimmende Enzym des Glucosestoffwechsels der β -Zelle, ist perinukleär lokalisiert während Insulingranula (rot) in der Peripherie der β -Zelle angereichert zu finden sind. Immunfluoreszenzdarstellung in konfokaler Mikroskopie und Lichtmikroskopie (unten links).

Figure 3
 β -cell: Glucokinase, the rate limiting enzyme of glucose metabolism, is shown in perinuclear localisation (green) while insulin granula (red) are enriched peripherally in β -cells. Confocal immune fluorescence and light microscopy (lower left panel).

of diverse mutations is inherited, which acts in concert to result in insulin resistance. Each polymorphism alone apparently has only a very small effect on glucose homeostasis, making it very difficult to detect its role functionally.

Failing of the β -cell is a prerequisite for development of T2DM

Although insulin resistance is closely associated with the development of T2DM many insulin resistant individuals show a normal glucose tolerance. An investigation of the causes shows that a higher secretory reserve of the β -cells allows for more insulin secretion in response to the increased demand. Thus, despite insulin resistance, these individuals are protected from diabetes by their β -cell capacity for insulin secretion. Inversely, a reduced β -cell capacity is associated with the development of T2DM. Moreover, the greater the defect of the β -cell, the earlier failure will occur. This is the case with the dominantly inherited types of diabetes, the MODY-types 1,3,4, and 5 (Maturity Onset Diabetes of the Young). In these variants of the disease, molecularly identified defects occur in transcription factors important for proper func-

tion and regeneration of the beta cell. This results in diminished β -cell mass and β -cell function-leading to insufficient insulin production and release already in young, normal-weight individuals. This may be viewed as an extreme on one side, in which β -cell failure occurs due to highly limited insulin production capacity. The other extreme is due to extensive insulin resistance requiring large amounts of insulin for compensation.

Transgenic mouse models have proven an important role of numerous proteins in maintaining β -cell function. Of particular interest was the discovery of an important role of insulin receptors on β -cells. Knockout mice lacking insulin receptors on β -cells became diabetic. This opens a possible link between insulin resistance and beta cell dysfunction, since the possible resistance of β -cell insulin receptors may support β -cell failure.

Energy metabolism in β -cells is another important component, since insulin secretion is regulated by glucose metabolism. Impairment of mitochondrial oxidative phosphorylation and of the generation of ATP

steroideneinfluss, der durch Regulation der 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase in der Plazenta kontrolliert wird. Dieses Enzym konvertiert das mütterliche Cortisol in inaktives Cortison und schützt damit den Fötus. Eine verminderte Expression führt zu einem vermehrten Cortisoleinfluss aus der mütterlichen Zirkulation. Die frühe Differenzierung bringt eine verminderte Proliferation mit sich, sowie ein reduziertes Gewicht von Pankreas, Leber und Muskel. Durch die verminderte β -Zell-Masse wird die Insulinsekretionskapazität des Erwachsenen reduziert, während die verminderte Muskelmasse die Insulinsensitivität min-

dert und damit Übergewicht und Insulinresistenz Vorschub leistet.

Der T2DM wirft viele grundlegende Fragen über den Energiestoffwechsel von Fett und Kohlenhydraten, die Ernährungseinflüsse auf die intrauterine Entwicklung und die Bezüge des Stoffwechsels zu der Genetik auf. Angesichts der weltweiten Epidemie des T2DM besteht ein fundamentales Interesse, neue Strategien für eine erfolgreiche Prävention dieser Erkrankung zu entwickeln, die weitgehend auf einer günstigen Beeinflussung der Erkrankung durch Ernährung und allgemeine Gesundheitsmaßnahmen erfolgen wird.

Abbildung 4 · Figure 4



Abbildung 4
Anlage einer Blutzuckerregulationsmessung in der Stoffwechselstation des DIFE

results in impaired insulin secretion. ATP negatively regulates opening of the potassium channel complex (SUR1 – KIR6.2) on β -cells and thereby the membrane potential. An increase in membrane potential causes depolarization and opening of potential-sensitive Ca^{2+} -channels, which triggers the metabolic pathway of insulin secretion. A dissipation of the mitochondrial proton gradient by uncoupling proteins (UCP) reduces metabolic stimulation of insulin secretion. This appears to play an important role in regulating secretory capacity. Since UCP2 in β -cells is itself regulated by free fatty acids, this may open a link to "lipotoxicity" in the β -cell.

Perinatal malnutrition determines β -cell mass and insulin sensitivity in later life.

Intrauterine and perinatal development of the fetus is highly influenced by maternal nutrition. High intake of carbohydrates in early pregnancy and low intake of protein in late pregnancy correlates with diminished placental size and reduced birth weight. The fetus is able to adapt to this adverse influence by inducing early maturation of the

pancreas, the liver, and muscle. An enhanced influence of corticosteroids, regulated by the expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the placenta, which converts maternal cortisol to the inactive cortisone and protects the fetus from maternal glucocorticoids, appears to play a role in this process. The reduced weight of the pancreas with reduced β -cell mass apparently limits insulin secretory capacity in later life and the reduced quantity of muscle may support the development of obesity and insulin resistance in adulthood.

T2DM continues to open many exciting questions closely linked to energy metabolism of fat and carbohydrate, nutritive influences on intrauterine development, and links of metabolism to inherited predispositions. In view of the worldwide epidemic of T2DM, there is a tremendous interest in strategies for successful prevention of the disease in at-risk subjects, which will be based on nutritional strategies combined with general health-care approaches such as increased physical activity.

Figure 4
Starting a glucose-regulation experiment at the DIFE-metabolic ward

Abteilung Molekulare Genetik

Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof

Die Forschungsvorhaben der Abteilung Molekulare Genetik sollen zum Verständnis der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beitragen. Wir gehen davon aus, dass externe und interne Signale in einem orexischen Netzwerk von Nervenzellen verrechnet werden, das durch die Steuerung des neuroendokrinen Systems und des autonomen Nervensystems Körpergewicht und Nahrungsaufnahme reguliert (Abb. 1). Geruchs- und Geschmacksinformation über die Nahrung stellen externe Signale dar. Als interne Signale gelten die Plasmakonzentrationen von Nährstoffmolekülen selbst, wie z.B. die von Glucose. Es zählen

dazu aber auch Hormone, die den metabolischen Zustand anzeigen oder Hunger bzw. Sättigungssignale darstellen, wie Leptin, Insulin, Wachstumshormon, Cholecystokinin und Somatostatin.

Funktionelle Identifizierung von Leptin-sensitiven Nervenzellen im ZNS

Thomas Hübschle*, Anna Watson*

Die Plasmakonzentration des überwiegend von Fettzellen produzierten Hormons Leptin stellt ein Maß für die Größe der Fettdepots dar. Plasma-Leptin ist im Hypothalamus, einer phylogenetisch alten

Struktur des Gehirns, an der Regulation des Körpergewichtes und der Nahrungsaufnahme beteiligt. Von den fünf bekannten Leptin-Rezeptoren ist nur einer, Ob-Rb, in der Lage, die volle Leptinwirkung zu vermitteln. Die zelluläre Verteilung dieses Rezeptors im Hypothalamus wurde verwendet, um die potenziellen Zielneurone für Leptin zu identifizieren. Deren Verteilung entsprach aber nicht der des neuronalen Erregungsmarkers cFos nach Leptin-Stimulation. Daraus wurde auf eine inhibitorische Wirkung von Leptin auf solche Ob-Rb-Neurone geschlossen, die mit dem Nachweis von cFos nicht erfasst wurden. Zur funktionellen Identifizierung aller Leptin-Zielneurone, unabhängig davon, ob sie erregt oder inhibiert werden, haben wir in Zusammenarbeit mit der Abteilung Biochemie und Physiologie der Ernährung ein eleganteres Nachweisverfahren entwickelt. Es beruht auf der immunhistochemischen Detektion der Leptin-induzierten Translokation des Transkriptionsfaktors STAT3 aus dem Zytoplasma in den Zellkern, die als Folge der Aktivierung des Ob-Rb Rezeptors auftritt. Unsere Experimente zeigten eine starke nukleäre STAT3 Immunfluoreszenz in abgegrenzten hypothalamischen Arealen, und zwar im Nucleus Arcuatus (ARC), im ventromedialen (VMH)- und dorsomedialen hypothalamischen Nucleus (DMH) und im lateralen Hypothalamus (LHA; Abb. 2). Unsere Befunde erhärten daher die Bedeutung des

* Beschäftigt während eines Teils der Zeit.

Abbildung 1 · Figure 1

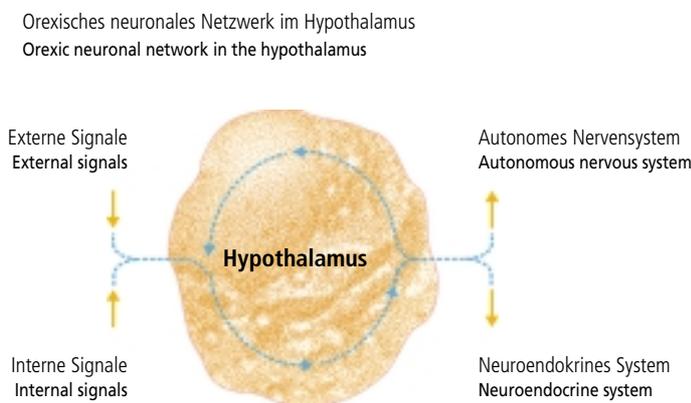


Abbildung 1
Der Hypothalamus als zentraler Regulator von Körpergewicht und (Fr)essverhalten.

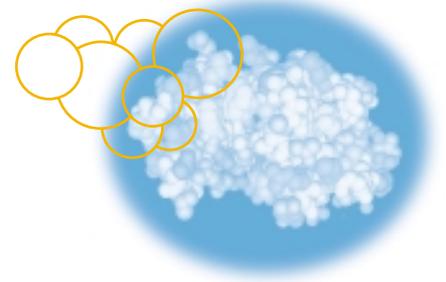
Figure 1
The hypothalamus as the central regulator of body weight and feeding behavior.

The research projects of the Department of Molecular Genetics are intended to elucidate the mechanisms underlying the control of food intake. We assume that external and internal signals are being fed into a neuronal orexic network. Following integration of the input information, it acts on the neuroendocrine system and the autonomous nervous system to regulate body weight homeostasis and feeding behavior (fig. 1). Olfactory and gustatory information are examples of external signals. Plasma concentrations of nutrients themselves, such as glucose may be considered as internal signals, as well as also hormones that indicate the metabolic state or mediate hunger and satiety signals, including leptin, insulin, growth hormone, cholecystokinin, and somatostatin.

Functional identification of leptin-sensitive neurones in the CNS

The plasma concentration of leptin, which is mainly produced and secreted by fat cells, signals the size of the body's fat stores. In the hypothalamus, a phylogenetically old brain structure, leptin is involved in the regulation of body weight and food intake. Only one out of five known leptin receptors, Ob-Rb, displays the full capacity of mediating

the leptin signal. The cellular distribution of Ob-Rb in the hypothalamus has been used to identify leptin target neurones. However, the distribution of this receptor subtype did not match that of the neuronal excitation marker cFos following leptin stimulation. From this observation an inhibitory action of leptin on neurones that express Ob-Rb but escaped cFos detection has been assumed. In order to functionally map all leptin target neurones irrespective whether leptin-mediated neuronal activation or inhibition occurs, we developed a more suitable technique, in cooperation with the Department of Biochemistry and Physiology of Nutrition. It relies on the immunohistochemical detection of leptin-induced translocation of the transcription factor STAT3 from the cytoplasm into the nucleus, a process that results from Ob-Rb activation. Our experiments (fig. 2) clearly showed strong nuclear STAT3 immunoreactivity in distinct hypothalamic structures, the arcuate nucleus (ARC), the ventromedial (VMH) and dorsomedial (DMH) hypothalamic nucleus, and the lateral hypothalamic area (LHA). These findings strongly support the importance of the ventral hypothalamus as the primary leptin target area and identify the leptin-responsive neurones as players in the orexic network regulating body weight and feeding behavior.



ventralen Hypothalamus als dominantes Zielgebiet der zentralen Leptinwirkung und identifizieren die Leptin-Zielneurone als Bestandteil des orexischen neuronalen Netzwerkes, das Nahrungsaufnahme und Körpergewicht kontrolliert.

Molekularbiologie der Geschmackswahrnehmung

Bernd Buße, Christophe Robert, Maik Behrens*, Ellen Schöley-Pohl, Stephanie Klingner*

Dem Geschmackssinn kommt im täglichen Leben eine wichtige Funktion bei der Prüfung der Nahrung zu. Der Bittergeschmack warnt vor giftigen Substanzen, während der Süß- und Umamigeschmack den Energiegehalt der Lebensmittel erfassen. Der Salz- und der Sauergeschmack sind für die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes von Bedeutung. Die Geschmackswahrnehmung beginnt in der Mundhöhle, in der die Geschmacksstoffe in Kontakt mit Geschmacksrezeptorzellen treten. Diese sind in speziellen Strukturen, den so genannten Geschmacksknospen organisiert, die sich ihrerseits überwiegend in den Pilzpapillen des Zungenvordergrundes, den Blätterpapillen am Zungenhintergrund und dem Geschmacksstreifen im Gaumen befinden.

In diesem Vorhaben wollen wir die molekularen Mechanismen der Geschmackswahrnehmung aufklären. Ein Ansatz ver-

folgt das Ziel, mit Hilfe der PCR-selektierten cDNA-Subtraktion Gene zu identifizieren, die spezifisch im Geschmacksepithel exprimiert werden. Für eine Reihe bekannter Gene konnte die bevorzugte Expression im Geschmacksepithel nachgewiesen werden. Gleichzeitig haben wir aber auch bislang unbekannte Gene isoliert. Durch alternatives Spleißen seiner prä-mRNA kodiert eines dieser neuen Gene für drei verschiedene Proteine. Alle enthalten einen carboxyterminalen Bereich mit großer Ähnlichkeit zu Serinproteasen. Auf Grund der Expression dieses Gens im äußeren Bereich der Geschmacksknospen sowie in einzelnen Epithelzellen im Stratum generativum, vermuten wir, dass die Funktion dieses Proteins im Zusammenhang mit zellulären Differenzierungspro-

zessen stehen könnte. Die gegenwärtigen Untersuchungen, zur Biosynthese, subzellulären Lokalisation und Biochemie sollen die Funktion dieses Proteins aufdecken.

Die Identifizierung und Charakterisierung von Geschmacksrezeptormolekülen stellt den eigentlichen Schwerpunkt dieses Forschungsvorhabens dar. Wir konzentrieren uns zur Zeit auf die molekulare Untersuchung von Ionenkanälen, die am Sauer- geschmack beteiligt sind sowie auf die Charakterisierung von Bitterstoff-Rezeptoren. Die in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Bernd Lindemann (Homburg/Saar) und U. Benjamin Kaupp (Jülich) erbrachten Befunde weisen klar darauf hin, dass zwei Mitglieder der HCN-Kanäle am Sauer- geschmack beteiligt sind.

Abbildung 2 · Figure 2

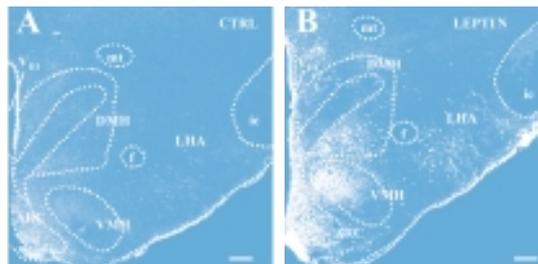


Abbildung 2
Detektion von hypothalamischen Leptin-Zielneuronen im ARC, DMH, VMH und LHA durch nukleär lokalisierte STAT3 Immunreaktivität unter Kontrollbedingungen (A) und nach intracerebroventrikulärer Applikation von Leptin (B). V. = 3. Ventrikel, f = Fornix, mt = Mammillo-thalamischer Trakt, ic = interne Kapsel. Maßstab = 200 µm.

Molecular biology of taste perception

In everyday life, taste sensation plays an important role in the assessment of food quality. A bitter taste may indicate the toxic potential of foodstuffs while a sweet and umami taste, its caloric value. Salty and sour tastes are involved in the water and electrolyte balance. Taste perception is initiated in the oral cavity where tastants come in contact with specialized taste receptor cells, which are located in particular structures called taste buds. These are mostly organized in the fungiform, vallate, and foliate papillae of the anterior, posterior, and lateral parts of the tongue. Many extra-lingual taste buds appear in the geschmacksstreifen of the palate.

In this research project, we investigate the molecular mechanisms of taste perception. One approach aims at the identification of genes that are specifically expressed in taste epithelium. This goal has, at least in part, been achieved by a technique referred to as PCR-selected cDNA subtraction. We observed that a number of known genes are preferentially expressed in taste epithelium. In addition, we cloned several new genes, one of which encodes at least three proteins by

alternative splicing of its pre-mRNA. All variants display a carboxy-terminal domain with high similarity to serine-type proteases. Due to the preferred expression sites of this gene in the external areas of taste buds and in some individual epithelial cells in the stratum generativum, we assume that the function of the encoded proteins could be related to cellular differentiation. The current experiments on the biosynthesis, subcellular localization, and biochemistry of this family of proteins are expected to uncover its function.

The identification and characterization of taste receptor molecules is the primary objective of this research plan. At present, we are focusing on ion channels that contribute to the sour taste and on the analysis of bitter taste receptors. Findings obtained in collaboration with the research groups of Bernd Lindemann (Homburg) and U. Benjamin Kaupp (Jülich) strongly suggest that two members of the hyperpolarization and cyclic-nucleotide activated ion channels mediate part of the sour taste. A library of all known putative T2R taste receptors was established towards characterizing receptors for bitter substances. Moreover, we have cloned several members (T2RP1-T2RP9)

Figure 2
Hypothalamic leptin target neurons in the ARC, DMH, VMH, and LHA mapped by the detection of nuclear STAT3 immunoreactivity under control conditions (A) and after intracerebroventricular leptin application (B). V. = third ventricle, f = fornix, mt = mammillo-thalamic tract, ic = internal capsule. Bar, 200µm.

Zur Charakterisierung von Rezeptoren für Bitterstoffe haben wir eine Bibliothek aller bislang bekannten T2R Bitterstoff-Rezeptoren angelegt sowie die Gene für eine weitere bislang unbekannte T2R Subfamilie, T2RP1-T2RP9 isoliert. Parallel zu diesen Arbeiten wurde ein Messverfahren entwickelt, welches die Identifizierung von Rezeptor/Geschmacksstoff-Kombinationen mit hohem Durchsatz erlauben soll.

Molekularbiologie der Geruchswahrnehmung

Dietmar Krautwurst, Elena Chirokova, Kristin Schmiedeberg, Ellen Sattler*, Anna Kristina Hegele*, Ines Puschendorf*

Mit dem enormen Repertoire von 500 – 1000 verschiedenen Geruchsrezeptoren besitzen Menschen die Fähigkeit eine Vielzahl von Geruchsstoffen aus ihrer Um-

welt wie auch aus Lebensmitteln wahrzunehmen und zu bewerten. Von den ca. 8.000 aus Lebensmitteln identifizierten flüchtigen Substanzen sind, aufgrund ihrer Geruchsschwellen und Konzentrationen in Lebensmitteln, jedoch weniger als 5% aromaaktiv. Wir wollen die Geruchsrezeptoren für Schlüsselaromastoffe aus Lebensmitteln, zunächst aus einer cDNA-Bibliothek olfaktorischer Rezeptoren der Maus als Modell, und später beim Menschen identifizieren. Es gelang uns bisher in Kooperation mit Andrea Büttner (München) olfaktorische Rezeptoren für Decadienal, ein Schlüsselaroma in erhitzten Lebensmitteln, mit Hilfe der Calcium-Imaging-Methode zu identifizieren. Die Kombinatorik in den Screeningverfahren von mindestens 400 Aromastoffen versus 500 Geruchsrezeptoren erfordert funktionelle Testsysteme, die einen entsprechen-

den Durchsatz ermöglichen. Dazu wurden Multititerplattenassays entwickelt, die Geruchsrezeptor-induzierte biochemische Signale verschiedener Signaltransduktions- und Zellsysteme messen und quantifizieren können (Abb. 3).

Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Regulation der Expression olfaktorischer Gene durch wichtige Nahrungskomponenten, wie z.B. Vitamin-A-Derivate, und wird in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Florian Schweigert (Potsdam) durchgeführt. Es konnte mittels *in-situ*-Hybridisierung gezeigt werden, dass das Aldehyd-Dehydrogenase-1-Gen im olfaktorischen Epithel der Maus exprimiert wird. Nach Vitamin-A-Fütterungsversuchen mit Mäusen und nachfolgenden RT-PCR-Experimenten haben wir auch Hinweise auf die Regulation der ALDH-1-Genexpression

Abbildung 3 · Figure 3

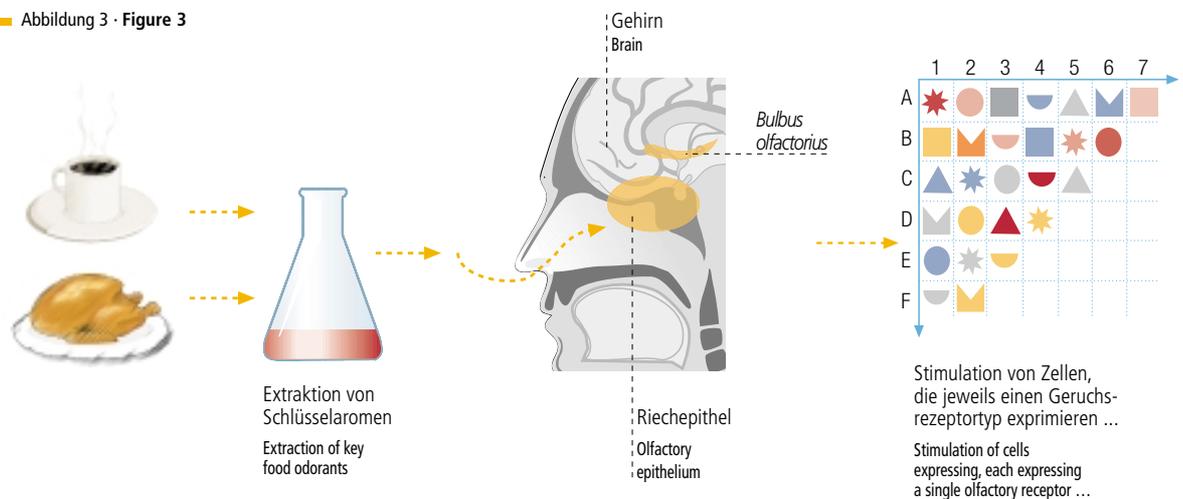


Abbildung 3 Schematische Darstellung der Messmethode zur Identifikation von Geruchsstoffrezeptoren.

Figure 3 Scheme of the recording strategy to identify olfactory receptors.

of another, as yet unrecognized, T2R subfamily from rat and human species. In parallel, a high-throughput detection method was developed, allowing the functional identification of receptor/tastant combinations.

Molecular biology of olfaction

Using an enormous repertoire of 500-1000 different olfactory receptors, humans are able to perceive and assess numerous odorants in the environment as well as in food. Due to their concentrations and odor thresholds, only 5% of the some 8,000 volatile compounds identified in foodstuffs are considered to be aroma-active. Our intention is the identification of olfactory receptors for key food odorants, first from mice as a model and later from humans. Using single-cell calcium imaging, we already have identified in collaboration with Andrea Büttner (Munich) an olfactory receptor for decadienal, a key food odorant frequently found in heated food. In the screening procedure, the combination of at least 400 aromatic compounds versus 500 olfactory receptors requires a test system with high throughput. Taking

this into account, we developed multititer plate assays capable of quantifying olfactory receptor-induced biochemical signals that arise in different cell systems and from various signal-transduction mechanisms (fig. 3).

In another project, in collaboration with the research group of Florian Schweigert (Potsdam), the regulation of genes expressed in the olfactory neuroepithelium by micronutrients, such as vitamin A derivatives, was analyzed. Using *in situ* hybridization, we demonstrated the expression of the gene for aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH-1) in the murine olfactory epithelium, an enzyme that oxidizes retinal to retinoic acid. In mice that underwent vitamin-A feeding experiments, RT-PCR studies, suggested that ALDH-1 gene expression is susceptible to retinoic acid. Support for a regulation of olfactory receptors by retinoic acid comes from the presence of retinoic acid response element consensus sequences in the promoter regions of six olfactory receptor genes located in one cluster on mouse chromosome 17.

durch Retinsäure erhalten können. Als Evidenz für die Regulation olfaktorischer Rezeptoren durch Retinsäure kann zunächst die Beobachtung gewertet werden, dass die Promoterregionen von sechs olfaktorischen Rezeptoren eines Genclusters auf Chromosom 17 der Maus Retinsäure-Response Elemente (RARE) enthalten.

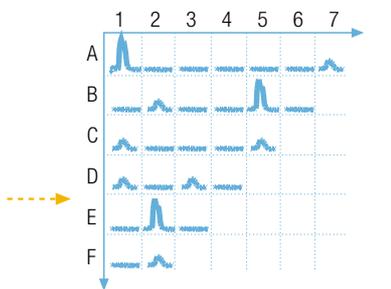
Regulation von Somatostatin-Rezeptoren

Hans Baumeister*, Oliver J. Kreuzer

Somatostatin vermittelt seine Wirkungen, zu denen die Regulation der Spiegel der anabolisch bzw. katabolisch wirksamen Hormone Insulin und Wachstumshormon zählt, über sechs bekannte Rezeptoren. Obwohl das Gen für einen davon, dem *sst1*, weit verbreitet exprimiert wird und seine mRNA in manchen Geweben die

dominante Spezies darstellt, sind seine biologischen Funktionen unbekannt geblieben. Die zusammen mit Hans Scherübl (Berlin) gemachte Beobachtung der *sst1*-vermittelten Inhibition von Calciumkanälen in pankreatischen β -Zellen ließ uns vermuten, dass der *sst1* an der Hemmung der Insulinfreisetzung beteiligt sein könnte. Die Annahme, dass dem *sst1* eine Rolle bei der Hemmung der Hormonsekretion zukommt, wurde durch eine mit der Arbeitsgruppe von Dietmar Richter (Hamburg) durchgeführte *in vitro* Untersuchung von *sst1*-knock-out-Mäusen erhärtet. An kultivierten Zellen des Hypophysenvorderlappens, zeigten wir, dass *sst1* an der Inhibition der basalen Freisetzung von Wachstumshormon beteiligt ist. Da diese Befunde den *sst1* als möglichen metabolisch wirksamen Regulator ausweisen, interessierten wir uns für die

Regulation des *sst1*-Gens in Zellen des Hypophysenvorderlappens und in pankreatischen β -Zellen. Als entscheidend für die *sst1*-Genregulation erwies sich ein kurzes Sequenzelement im *sst1*-Genpromotor. Dieses Element wird von Transkriptionsregulatoren der POU-Familie erkannt. Die Bindung von Pit-1 in Hypophysenzellen und Tst-1 in pankreatischen β -Zellen (Abb. 4) transaktiviert den Promotor. Mutationen des Elementes bewirken den Verlust beider Eigenschaften. Diese Befunde lassen uns vermuten, dass dieses Sequenzelement durch Bindung an verschiedene POU-Proteine in neuroendokrinen Zellen entscheidend zur spezifischen Expression des *sst1*-Gens beiträgt.



... führt zu messbaren, intrazellulären Ca^{2+} -Signalen im Fluoreszenz Imaging Plate Reader (FLIPR)-System.
... generates intracellular Ca^{2+} -signals that can be recorded in a Fluorescence Imaging Plate Reader (FLIPR)-System.

Abbildung 4 · Figure 4

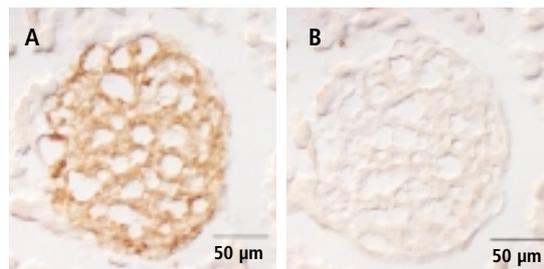


Abbildung 4
Nachweis des *sst1*-Genregulators Tst-1 in pankreatischen Inselzellen mit einem spezifischen Antiserum (A). Die Kontrolle bleibt ungefärbt (B).

Regulation of somatostatin receptors

Somatostatin mediates its action, including the control of the plasma levels of the major anabolic or catabolic hormones insulin and growth hormone, via six known receptors. Although the gene for one of them, *sst1*, is widely expressed in the body and its mRNA represents the major somatostatin receptor mRNA species, its biological function has not been identified. The observation of an *sst1*-mediated inhibition of calcium channels in insulin-producing pancreatic β -cells, made in a joint effort with Hans Scherübl (Berlin), allows us to assume that this receptor subtype could be involved in the control of hormone release. This assumption was further supported by data obtained in a collaboration with the group of Dietmar Richter (Hamburg) with *sst1* gene-targeted mice. It turned out that the *sst1* receptor inhibited basal growth-hormone secretion from cultured anterior pituitary cells. In view of these findings, which point to a role of *sst1* as an important metabolic regulator, we started to investigate *sst1* gene regulation in

the anterior pituitary and pancreatic islets. In the course of these studies we identified an essential sequence element in the *sst1* gene promoter which is recognised by transcriptional regulators of the POU-family. Binding of Pit-1 in anterior pituitary cells and of Tst-1 in pancreatic β -cells (fig. 4) transactivates the *sst1* gene. Mutations introduced in this sequence element prevents both binding and transactivation. These findings allow the assumption that the identified sequence element could be a common element in conferring neuroendocrine cell-specific expression to the *sst1* gene by binding to different members of the POU-protein family.

Figure 4
Detection of the *sst1* gene regulator Tst-1 in pancreatic islet cells with a specific antiserum (A). The control section remained unstained (B).

Abteilung Biochemie und Physiologie der Ernährung

Leitung: Prof. Dr. Susanne Klaus

Die Makronährstoffe (Proteine, Kohlenhydrate und Fette) sind für den Menschen sowohl „organischer Baustoff“ für den Aufbau seiner körpereigenen Substanz und die Aufrechterhaltung lebenswichtiger physiologischer Prozesse, als auch „Brennstoff“, d.h. Energielieferant für sämtliche biochemischen Prozesse und Arbeitsleistungen des Körpers. Ziel unserer Abteilung ist es, die Regulationsmechanismen des Stoffwechsels aufzuklären, die mit diesen beiden Funktionen der Nahrung verbunden sind, ausgehend von der molekularen Ebene bis hin zum Gesamtorganismus.

Die Abteilung besteht aus zwei Arbeitsgruppen: die AG Energiestoffwechsel und die AG Proteinstoffwechsel. Die AG Energiestoffwechsel hat die Regulation der Energiehomöostase zum Thema, wobei einerseits grundlegende Mechanismen der metabolischen Regulation und andererseits die molekulare und metabolische Heterogenität dieser Mechanismen untersucht werden. Schwerpunkte sind die Ätiopathogenese von Adipositas im Rahmen des metabolischen Syndroms und Untersuchungen zu Entwicklung und Funktion von Fettgewebe und Fettzellen. Die AG Proteinstoffwechsel untersucht vor allem den Stoffwechsel und Bedarf von essentiellen und nicht essentiellen Amino-

säuren unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen. Obwohl Tierversuche an verschiedenen Modellen (Ratten, Mäuse, transgene Mäuse, Hamster, Mini-Pigs) im Vordergrund stehen, werden auch Humanversuche durchgeführt. Ziel ist es letztendlich, die an Tieren gewonnenen Erkenntnisse auch beim Menschen zu überprüfen und anzuwenden.

AG Energiestoffwechsel

Frauke Adams, Stephane Boeuf, Michael Boschmann, Sylvia Ortmann, Petra Wiedmer

Wechselwirkung von Angiotensin II (Ang II) und Stickstoffmonoxid (NO) auf Durchblutung und Stoffwechsel im weißen Fettgewebe

In den letzten zehn Jahren hat sich unser Verständnis über die Rolle des Fettgewebes bei der Regulation des Energiestoffwechsels grundlegend verändert. Das

Abbildung 1
Wechselwirkung von Angiotensin II (Ang II) und Stickstoffmonoxid (NO) auf die Durchblutung (A) und Lipolyse (B) im weißen Fettgewebe beim Menschen.

Das Verhältnis $[EtOH]_{dialysat}/[EtOH]_{perfusate}$ diente als Marker für Änderungen in der lokalen Durchblutung. Ein Anstieg in diesem Verhältnis weist auf eine Abnahme, ein Abfall auf einen Anstieg in der Durchblutung hin. L-NAME hemmt die NO-Synthase, während D-NAME wirkungslos ist (Kontrolle). Die Änderung der Glycerol-Konzentration im Dialysat diente als Marker für die lipolytische Aktivität. Einzelheiten siehe Text.

Abbildung 1A - Figure 1A

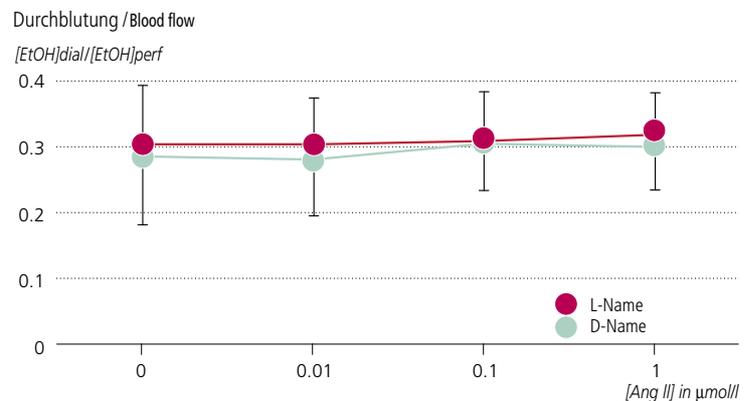


Figure 1
Influence of angiotensin II (Ang II) and nitric oxide (NO) on blood flow (A) and lipolysis (B) on human white adipose tissue.

The ratio $[EtOH]_{dialysate}/[EtOH]_{perfusate}$ is a marker for changes in blood flow. An increased ratio reflects a decrease in blood flow and vice versa. L-NAME inhibits NO-synthesis, whereas D-NAME has no effect (control). Glycerol levels reflect lipolytic activity.

“You are what you eat”

Food provides the necessary organic compounds to generate building blocks for the human organism and to maintain crucial physiological functions, such as host defence and neural and muscular functions. In addition, the energy needed for metabolic conversions and physical activity is supplied by foodstuffs.

The aim of our department is the investigation of metabolic regulatory processes and their integration from the molecular level up to that of the whole organism with special focus on nutrition related diseases, i.e., obesity or certain pathophysiological conditions, which have special requirements regarding protein nutrition (e.g., renal and liver diseases).

The department consists of the Energy Metabolism group and the Protein Metabolism group. The Energy Metabolism group is focused on the regulation of energy homeostasis, especially obesity pathogenesis and function as well as differentiation of adipose tissue and

fat cells. The Protein Metabolism group is specifically interested in the utilization and requirement of essential and non-essential amino acids with regard to the maintenance of physiological functions.

Energy Metabolism Group

Interaction of angiotensin II and nitric oxide on the hemodynamics and metabolism of white adipose tissue

It is now clear that adipose tissue is not only a site of fat, i.e., energy storage, but also an endocrine organ actively involved in the regulation of energy metabolism. Among the signalling substances produced are, for example, angiotensin II (Ang II) and nitric oxide (NO). Both are well-known for their role in the regulation of systemic blood pressure. Ang II increases and NO decreases blood pressure through vasoconstriction and vasodilation, respectively. Ang II also promotes cell growth and differentiation whereas NO restrains those processes. However, it is presently not known how Ang II and NO may influence the regulation of metabolic processes in different organs.



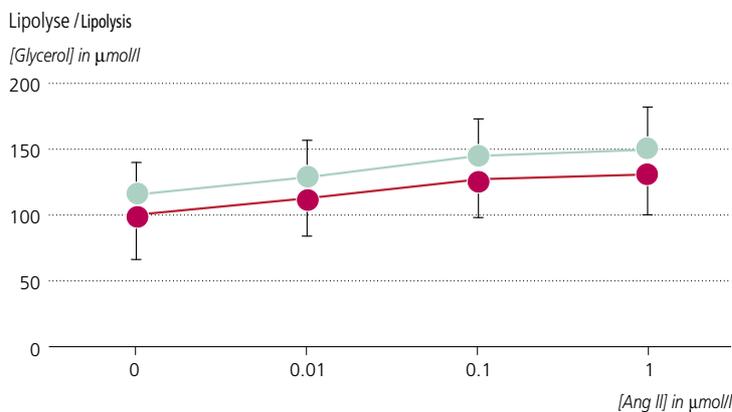
Fettgewebe gilt heute nicht mehr nur als ein von außen regulierter Ort der Fett- bzw. Energiespeicherung, sondern durch seine eigene Produktion von Hormonen und anderen Signalmolekülen auch als endokrines Organ, welches aktiv und direkt in die Regulation des Energiestoffwechsels eingeschaltet ist. Zu den im Fettgewebe produzierten Signalmolekülen zählen neben dem Leptin auch die vasoaktiven Substanzen Angiotensin II (Ang II) und Stickstoffmonoxid (NO). Beide Substanzen stehen in enger Wechselbeziehung

bei der Regulation des systemischen Blutdrucks. Angiotensin II wirkt an den Blutgefäßen primär blutdrucksteigernd und fördert Zellwachstum und -differenzierung, während NO die genau entgegengesetzten Wirkungen auslöst. Adipöse Patienten zeigen eine erhöhte Synthese von Ang II und NO im Fettgewebe. Unklar ist, warum diese Substanzen im Fettgewebe gebildet werden und ob sie die Regulation von Durchblutung und Stoffwechsel im Fettgewebe direkt beeinflussen können.

In einer ersten Studie wollten wir zum einen klären, ob Ang II eine Wirkung auf die Gewebepfusion sowie auf die Lipolyse und Glycolyse im weißen subkutanen Fettgewebe des Menschen zeigt und zum anderen, ob diese Wirkung durch endogen produziertes NO beeinflusst werden kann.

Dazu wurden acht gesunde, männliche Probanden (29 ± 4 Jahre, BMI: $23,62 \pm 1,82 \text{ kg/m}^2$) mittels Mikrodialyse-Technik untersucht. Kernstück dieser Technik ist ein dünner Katheter, (Durchmesser $< 1 \text{ mm}$) der über einen gewissen Abschnitt semi-permeabel, d.h. durchlassig für niedrigmolekulare Substanzen, ist. Wird so ein Katheter beispielsweise in das Fettgewebe implantiert und mit einer Testlösung (Perfusat) durchströmt (perfundiert), so können Substrate und Signalmoleküle aus dem Perfusat in das Gewebe und Stoffwechselprodukte aus dem Gewebe in das Perfusat diffundieren. Aus dem Perfusat wird dadurch ein Dialysat. Der Katheter wirkt daher wie eine künstliche Kapillare. Setzt man dem Perfusat eine bestimmte Marker-Substanz beispielsweise Ethanol (EtOH) zu, so kann man unter Ausnutzung des Fick'schen Prinzips auch Aussagen zu Änderungen der Durchblutung machen. Die Mikrodialyse-Technik ermöglicht es

Abbildung 1B · Figure 1B



Obesity is strongly associated with the development of hypertension, diabetes, disturbed lipid metabolism, and coronary heart disease. Hypertensive patients frequently display increased plasma levels of Ang II and obese patients show a strongly increased expression of Ang II in adipose tissue. It is neither clear if there is a causal relationship between increased Ang II in adipose tissue and in plasma nor is it known if Ang II can influence adipose tissue metabolism directly, i.e., independent of its hemodynamic effects.

Therefore, we investigated possible effects of Ang II on blood flow and metabolism in white adipose tissue dependent on NO availability. Eight young, healthy, non-obese men (age: 29 ± 4 years, BMI (body mass index): $23,62 \pm 1,82 \text{ kg/m}^2$) were investigated using the microdialysis technique. This technique centers around a thin catheter (diameter $< 1 \text{ mm}$), which is semi-permeable over a fixed distance. This catheter is introduced into the tissue and perfused with Ringer's solution. Substances added to the perfusate or metabolites generated in the tissue can freely diffuse out of the perfusate or into the dialysate, respectively. Therefore, the catheter functions in part like a capillary. By

adding ethanol (EtOH) to the perfusate, a semi-quantitative estimation of changes in blood flow can be made in all tissues which do not metabolize ethanol (ethanol dilution technique). Major advantages of the microdialysis technique are the only very small area of a tissue region affected and the absence of systemic effects.

In our study, two microdialysis catheters were implanted simultaneously into the abdominal subcutaneous adipose tissue and perfused with Ringer's solution (+50 mM EtOH) and incremental doses of Ang II either in the presence of 100 μM L-NAME (effective in blocking endogenous NO synthesis) or 100 μM D-NAME (ineffective in blocking endogenous NO synthesis), respectively, at a flow rate of 2.1 $\mu\text{l/min}$. Dialysate concentrations of ethanol, glycerol, glucose, lactate, and pyruvate were measured in order to estimate changes in blood flow, lipolysis, and glycolysis.

Basal blood flow did not differ between L-NAME and D-NAME treatments (figure 1) and Ang II did not induce any changes in blood flow of white adipose tissue. Glycerol concentrations, however, increased

also, verschiedene Regulationsebenen des Stoffwechsels lokal, direkt und ohne systemische Nebenwirkungen in einem Organ simultan zu untersuchen. In unserer Studie wurden jeweils zwei Mikrodialyse-Katheter ins subkutane abdominale Fettgewebe implantiert und mit Ringer-Lösung (+ 50 mM Ethanol) sowie steigenden Dosen von Ang II unter Zusatz von 100 µM L- bzw. D-NAME (N⁶-Nitro-L-Arginin-Methyl Ester/HCl) perfundiert. L-NAME ist das wirksame, die endogene NO-Synthese hemmende, D-NAME das unwirksame, als Kontrolle dienende optische Isomer. Die Dialysat-Konzentrationen von Ethanol, Glycerol, Glucose, sowie von Lactat wurden zur Abschätzung

von Änderungen in der Durchblutung (Ethanol-Dilutions-Technik), der Lipolyse und der Glycolyse gemessen.

Die basale Durchblutung war vergleichbar zwischen L- bzw. D-NAME. Ang II führte zu keiner Veränderung der Durchblutung im Fettgewebe, weder unter L- noch unter D-NAME (Abb. 1, Seite 24/25). Die basale Glycerol-Konzentration war höher unter L- als unter D-NAME. Ang II führte sowohl mit L- als auch mit D-NAME zu einem deutlichen, dosisabhängigen Anstieg der Glycerol-Konzentration, der prozentual gleich war zwischen L- und D-NAME (Abb. 1, Seite 24/25). Die Glucose- und Lactat-Konzentrationen im Dialysat zeigten keine Veränderungen während der Perfusion mit Ang II.

Ang II und NO spielen offenbar keine bedeutende Rolle bei der Regulation der Durchblutung im Fettgewebe. Die konstanten Konzentrationen von Glucose und Lactat im Dialysat sprechen dafür, dass auch Glucose-Versorgung und -Stoffwechsel unbeeinflusst bleiben. Allerdings aktiviert Ang II deutlich und dosisabhängig die Lipolyse im Fettgewebe, wobei die Ursache dieser Wirkung vorerst noch unklar ist. Sowohl basale als auch Ang II-stimulierte Lipolyse sind deutlich höher bei Hemmung der endogenen NO-Synthese. Das erklärt sich daraus, dass NO normalerweise die Aktivität des peripheren sympathischen Nervensystems drosselt. Fällt diese Drosselung weg, so ist die Aktivität

Abbildung 2 - Figure 2

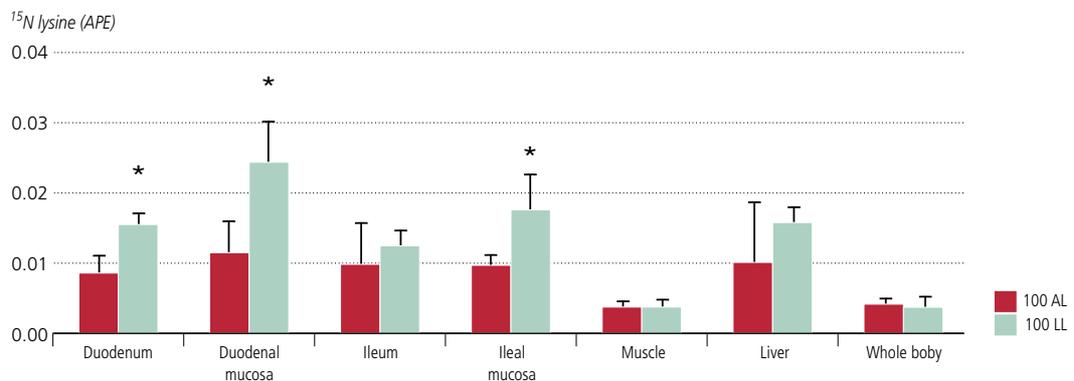


Abbildung 2
¹⁵N-Lysinianreicherung in verschiedenen Organen des Minischweines nach 100-tägiger Adaptation an adäquate (AL) oder geringe (LL) Lysinversorgung. Einzelheiten siehe Text.

Figure 2
¹⁵N-Lysine enrichment in various organs of the minipig after 100 days of adaptation to an adequate (AL) or low (LL) dietary lysine.

dose-dependently during Ang II perfusion and this increase was in tendency higher with L-NAME than with D-NAME (figure 1). Dialysate glucose and lactate was not changed during Ang II perfusion (not shown).

We conclude that Ang II and NO apparently do not play a role in adipose tissue blood flow and glucose metabolism. However, Ang II increases lipolysis, an effect which is even more pronounced when NO-production is inhibited. The pathophysiological significance of this effect is not yet clear. It could be hypothesized that this effect compensates in part a diminished β-adrenergic sensitivity of adipose tissue lipolysis observed in obesity.

Protein Metabolism Group

Microbial lysine synthesis and lysine absorption in the monogaster

It has been suggested that the lysine requirement of man and monogastric animals is not only met by the dietary supply but also perhaps by an additional input of lysine derived from de novo microbial synthesis. This led to the novel concept that possibly one has to distinguish between metabolic and dietary amino acid requirements. We and others have previously shown that microbially derived lysine is absorbed and incorporated into body protein of the mammalian host. Diets in developing countries are low in dietary lysine due to the intake of proteins mainly from grains, in particular wheat. Various metabolic adaptation and accommodation processes ensure survival given that the protein or indispensable amino acid intake is not severely compromised. We hypothesized, therefore, that under conditions of a low dietary lysine intake the body may be supplied by an increased amount of lysine made available by an enhanced intesti-

des Sympathikus erhöht, was eine gesteigerte Stimulation der Lipolyse im weißen Fettgewebe zur Folge hat.

Die pathophysiologische Bedeutung dieser Effekte ist bisher unklar. Es wäre denkbar, dass eine erhöhte Ang II-Synthese im Fettgewebe dazu beitragen könnte, die bei Adipösen über das sympathische Nervensystem vermittelte, verminderte Stimulierbarkeit der Lipolyse zu kompensieren.

AG Proteinstoffwechsel

Gunda Backes, Cornelia Metges,
Klaus-J. Petzke

Mikrobielle Lysinsynthese und -absorption beim Mini-Schwein

Basierend auf einem neuen Konzept, dass möglicherweise zwischen diätetischem und metabolischen Aminosäurebedarf zu unterscheiden ist, beschäftigte sich die AG Proteinstoffwechsel unter anderem mit der Frage, inwieweit Bakterien im Dünndarm von Monogastriden (Säuger mit nur einem Magen, wie z.B. Schwein und Mensch) unentbehrliche Aminosäuren *de novo* synthetisieren und dadurch neben der Lysin-zufuhr über die Nahrung einen Beitrag zur Aminosäureversorgung des Wirtsorganismus leisten können. Nicht-essentieller Stickstoff kann von der gastrointestinalen Mikroflora des Monogastres für die Lysin-synthese genutzt werden kann. Dies könnte besonders bei nicht-adäquater Lysinversorgung von Bedeutung sein, wie

dies in vielen Entwicklungsländern aufgrund von Mangel an tierischem Protein der Fall ist. Als Hauptproteinlieferant dient dort vorwiegend lysinarmes Getreide. Möglich wäre daher, dass es bei chronisch niedriger Lysin-zufuhr zu einer Anpassung (Adaptation) der mikrobiellen Lysin-zufuhr kommt, dies aber aufgrund einer starken Konservierung von Lysin im Organismus erst nach einer entsprechend langen Adaptationsperiode nachzuweisen ist.

In einem Kooperationsprojekt mit dem Institut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere (Dummerstorf-Rostock) wurde der mikrobielle Lysinbeitrag beim Modell-tier Minischwein in unterschiedlichen Fütterungsgruppen (adäquate oder geringe Lysinversorgung: AL oder LL) und nach unterschiedlicher Adaptationsdauer an die Diät (10 oder 100 Tage) mit Hilfe von ¹⁵N- und ¹³C-Tracerstudien verglichen. Dabei wurde anorganischer Stickstoff (¹⁵NH₄Cl) oral verabreicht, um das mikrobiell synthetisierte Lysin zu markieren. Da Lysin im Säugerorganismus nicht transaminiert wird, ist das Erscheinen von ¹⁵N-markiertem Lysin im Körperprotein ein Hinweis für die mikrobielle Lysin-synthese und -absorption. Aus dem über eine ileo-ileale Kanüle am terminalen Dünndarm gewonnenen Dünndarm-Chymus wurde die Bakterienfraktion gewonnen und darin die ¹⁵N-Lysin-anreicherung bestimmt. Zusätzlich wurde mit ¹³C-markierten Lysininfusionen die Kinetik ermittelt, die zur Berechnung des mikrobiellen Lysinbeitrags benötigt wird.

Entgegen unserer Hypothese ist der mikrobielle Lysinbeitrag im Vergleich zu einer adäquaten Lysinaufnahme bei niedriger Lysinversorgung sowohl nach 10- als auch nach 100-tägiger Adaptation an die Diät deutlich reduziert (10 Tage: AL vs. LL: 62.4 vs. 32.9; 100 Tage: AL vs. LL: 43.3 vs. 27.2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹; P ≤ 0.05). Es kommt demnach bei chronisch niedriger diätetischer Lysinversorgung nicht zu einer Adaptation im Sinne einer verstärkten Bioverfügbarkeit von mikrobiellem Lysin. Im Darmgewebe wird dagegen bei restriktiver Lysin-zufuhr verstärkt mikrobielles Lysin eingebaut, während Gesamtkörperprotein und Muskelprotein nicht von der mikrobiellen Lysinquelle zu profitieren scheinen (Abb. 2). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass es selbst bei niedriger Lysin-zufuhr nicht zu einer Reduzierung der Extraktion von Nahrungs- und mikrobiellem Lysin durch das Darmgewebe kommt, was auf einen hohen obligatorischen Lysinbedarf im Splanchnikusgebiet hinweist. Die Deckung des Lysinbedarfs in Darmgeweben hat gegenüber peripheren Geweben offensichtlich Priorität. Dies könnte in den vielfältigen Aufgaben des Darmes (Aufrechterhaltung des Immunstatus, Schutz vor bakterieller Translokation, Nährstoffabsorption) begründet sein.

nal microbial lysine synthesis due to an adaptational response. Since lysine is an amino acid particularly well conserved in the body, we anticipated that an increased contribution of microbial lysine might be only seen after an extensive adaptation period. Therefore, in a collaborative project with the Research Institute for the Biology of Farm Animals, Dummerstorf-Rostock, Germany, using ¹⁵N- and ¹³C-tracer studies, we compared changes in whole-body and microbial lysine and nitrogen metabolism occurring within 10 and 100 days of adjustment to a low (LL) or adequate (AL) dietary lysine level. Since lysine is not transaminated in mammals, inorganic ¹⁵N was administered to label microbial lysine. The appearance of ¹⁵N-lysine in body fluids and protein has been shown to originate from the intestinal microflora. We investigated four groups of adult minipigs equipped with an ileo-ileal cannula to collect intestinal microbial protein, which we considered the surrogate for the ¹⁵N-lysine precursor pool. To measure lysine turnover, ¹³C-lysine was continuously infused over 10 h (4 h fast/6 h fed) via a jugular catheter and blood samples were collected from the carotid artery.

In contrast to our working hypothesis, the microbial lysine contribution to whole-body lysine turnover was significantly reduced under conditions of low lysine intake, whereas at the same time microbial lysine incorporation into intestinal tissues and liver was enhanced, but it did not differ in whole-body and skeletal muscle protein between the AL and LL diets (fig. 2). Both changes occurred irrespective of the adaptation period. In the piglet, others have shown that at low levels of protein (lysine) intake, intestinal lysine oxidation is virtually absent while the total lysine extraction of the portal-drained viscera was largely unaffected by low-protein feeding. Our observations are in line with these findings and are interpreted as follows: The intestinal tissues have a high obligatory lysine requirement; this is met, in part, at the expense of peripheral tissues by microbial lysine during the first pass when the dietary lysine intake is low. Consequently, microbial lysine contribution to protein synthesis in peripheral tissues is not affected by the level of lysine in the diet because its contribution to whole-body lysine homeostasis is rather decreased when dietary lysine intake is low.

Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie

Leitung: Prof. Dr. Michael Blaut

Aufgabenstellung

Die Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie hat die Aufgabe, die Rolle der gastrointestinalen Mikroflora für die Gesundheit des Menschen in ihrer Abhängigkeit von der Ernährung zu untersuchen und zu beschreiben. Ziel unserer Arbeit ist insbesondere die Erfassung und Charakterisierung mikrobiell katalysierter Prozesse im Gastrointestinaltrakt, die durch Nahrungsbestandteile ausgelöst oder beeinflusst werden, sowie deren Auswirkungen auf den Wirtsorganismus.

Es wird in der Abteilung unter anderem folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- Welchen Einfluss haben sogenannte Präbiotika (Oligofruktose und Inulin) auf die Zusammensetzung der Darmflora und auf die durch sie gebildeten Fermentationsprodukte?
- Welche Bakterien sind an der Bildung und am Verbrauch von molekularem Wasserstoff, einem typischen bakteriellen Fermentationsprodukt, beteiligt und wie interagieren diese Gruppen miteinander?
- Wie werden antioxidativ wirksame Nahrungsinhaltsstoffe pflanzlichen Ursprungs durch die intestinale Mikroflora verändert? Über welche Stoffwechselwege werden diese Substanzen

durch die Bakterien im Darm abgebaut? Wie können Flavonoid-abbauende Bakterien nachgewiesen werden?

Welchen Einfluss haben sogenannte Präbiotika (Oligofruktose und Inulin) auf die Zusammensetzung der Darmflora und auf die durch sie gebildeten Fermentationsprodukte?

Brigitta Kleeßen, Ludger Hartmann

Präbiotika sind unverdauliche Lebensmittelinhaltsstoffe, die die Gesundheit des Wirtes durch selektive Stimulierung des Wachstums einzelner oder einer begrenzten Anzahl von Bakterienarten im Darm günstig beeinflussen. Um den Einfluss von Präbiotika auf die Zusammensetzung der Darmflora und die Bildung mikrobieller Fermentationsprodukte zu untersuchen, wurden kurzkettige Oligofruktose (OF) und langkettiges Inulin (IcIN) an Ratten verfüttert, die mit humaner Stuhlflora assoziiert waren. Die Zellzahlen der zehn wichtigsten bakteriellen Populationsgruppen wurden mittels *In-situ*-Hybridisierung bestimmt, indem spezifische Oligonucleotidsonden eingesetzt wurden, die mit der 16S ribosomalen RNA hybridisieren. Zur Charakterisierung der bakteriellen Fermentation im Colon wurden die kurzkettigen Fettsäuren in den Darminhalten mittels Gaschromatographie bestimmt. Gehalte von 5% Fructan (OF oder IcIN) in der Diät führten zu signifikanten Veränderungen in der Zell-

Abbildung 1 · Figure 1

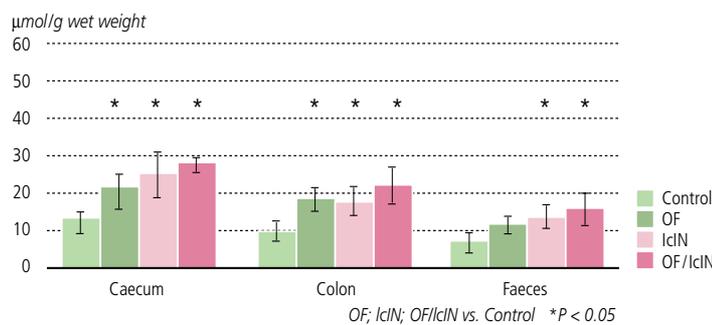


Abbildung 1
Butyrat-Konzentrationen in Faeces sowie Caecum- und Colon-Inhalten von Ratten, denen eine Diät gefüttert wurde, die 5% Oligofruktose (OF), langkettiges Inulin (IcIN) oder eine Mischung aus beidem enthielt (OF/IcIN).

Figure 1:
Butyrate concentrations in feces and cecal and colonic contents of rats fed a diet supplemented with 5% oligofruktose (OF), long-chain inulin (IcIN) or a mixture of both (OF/IcIN).

Tasks of the department

The Department of Gastrointestinal Microbiology aims to describe and elucidate the influence of the gastrointestinal microbiota on human health. We are particularly interested in the assessment and characterization of those microbially catalyzed processes that are induced or modulated by dietary components and their effects on the host organism.

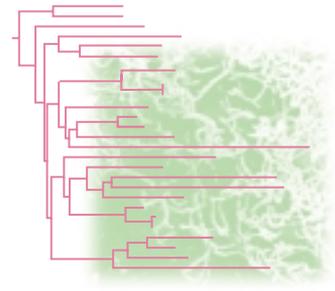
The following questions are some of those under investigation in the department:

- What's the influence of prebiotics (oligofruktose and inulin) on the composition of the intestinal microflora and the formation of bacterial fermentation products?
- Which bacterial population groups in the human intestine are involved in the formation and consumption of molecular hydrogen, a typical bacterial fermentation product? How do these groups interact?
- How do food ingredients with an antioxidative potential undergo transformation by the intestinal microorganisms? Which degra-

dational pathways do intestinal bacteria use for the degradation of these substances? How can flavonoid-degrading bacteria be detected?

What's the influence of prebiotics (oligofruktose and inulin) on the composition of the intestinal microflora and the formation of bacterial fermentation products?

Prebiotics are defined as non-digestible food ingredients that beneficially affect the host by selectively stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of potentially health-promoting bacteria in the large intestine. To study the effect of prebiotics on the composition of the intestinal microflora and the formation of bacterial fermentation products, short-chain oligofruktose (OF) and long-chain inulin (IcIN) were administered to gnotobiotic rats associated with a human fecal flora. The cell counts of the ten most dominant bacterial population groups were determined by applying specific 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes to *in-situ*-hybridization. To characterize the bacterial fermentation in the colon, short-chain fatty acids in the intestinal contents were analyzed by gas chromatography. Fructan contents of 5% (OF or IcIN) induced significant differences in some of



zahl einiger Bakteriengruppen. Unter der Inulin-haltigen Diät erhöhte sich der Anteil der zur *Clostridium coccooides/Eubacterium rectale*-Gruppe gehörenden Bakterien, während es unter der Oligofruktose-haltigen Diät zu einem Anstieg der Zahl der Lactobazillen und Bifidobakterien kam. Beide Diäten führten im Vergleich zu einer Präbiotika-freien Kontrolldiät auch zu signifikant höheren Butyrat-Konzentrationen (Abb. 1). Der letzte Befund könnte für die Vorbeugung gegen entzündliche Darmerkrankungen und Darmkrebs von Bedeutung sein.

Welche Bakterien sind an der Bildung und am Verbrauch von molekularem Wasserstoff, einem typischen bakteriellen Fermentationsprodukt, beteiligt und wie interagieren diese Gruppen miteinander?

David Taras, Ludger Hartmann, Beate Kamlage

Im Colon des Menschen entstehen durch die bakterielle Fermentation unverdaulicher Kohlenhydrate teilweise erhebliche Mengen an molekularem Wasserstoff (H₂). Der größte Teil des gebildeten H₂ wird durch H₂-oxidierende Bakterienpopulationen wie Methanogene, Sulfatreduzen-

ten und Acetogene wieder verbraucht, so dass nur ein geringer Anteil des gebildeten H₂ ausgeschieden wird. Um das Zusammenspiel der H₂-bildenden und H₂-verbrauchenden Bakterienpopulationen besser zu verstehen, wurden zunächst einzelne Vertreter dieser Gruppen aus humanen Faeces isoliert. Es wurden insgesamt 94 H₂-produzierende Bakterienstämme aus Faeces isoliert. Zwei dieser Isolate unterscheiden sich von bislang beschriebenen Bakterien so stark, dass ihre Eingruppierung als *Dorea longicatena* in eine neue Gattung vorgeschlagen wurde.

Abbildung 2 · Figure 2

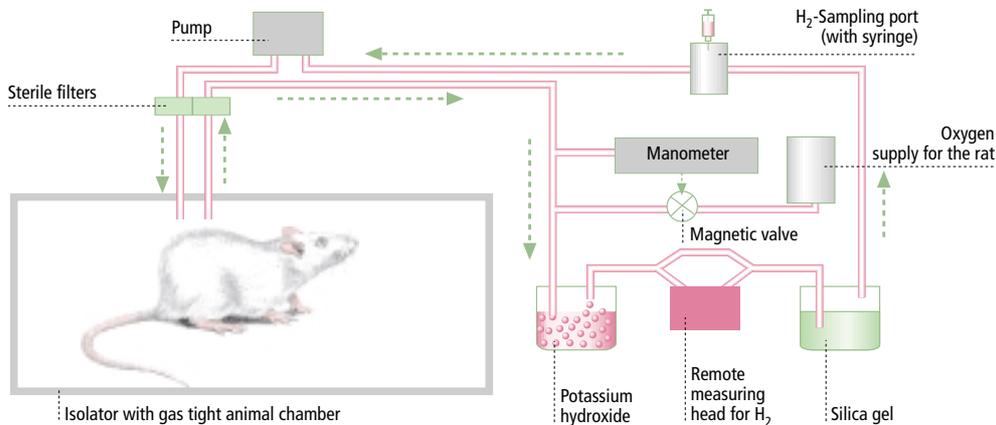


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Isolators und des Lebenserhaltungssystems zur Quantifizierung der Wasserstoff-Freisetzung durch gnotobiotische Ratten

the bacterial population groups. Inulin-containing diets led to an increase in the number and proportion of bacteria belonging to the *Clostridium coccooides/Eubacterium rectale*-group. In rats fed oligofruktose a noticeable increase of lactobacilli and bifidobacteria was observed. Fructan-containing diets resulted also in higher intestinal concentrations of butyrate than the control diet (Fig. 1). The stimulation of butyrate formation could be of interest for the prevention of ulcerative colitis and colon cancer.

Which bacterial population groups in the human intestine are involved in the formation and consumption of molecular hydrogen, a typical bacterial fermentation product? How do these groups interact?

Considerable amounts of molecular hydrogen (H₂) are produced in the colon by bacterial fermentation of carbohydrates. Only a small portion of the produced hydrogen is excreted, while the rest is utilized by methanogenic archaea, sulphate-reducing bacteria and acetogenic bacteria. To better understand the interactions between the H₂-producing and the H₂-consuming bacterial populations, selected species representing these populations were isolated from human feces and

subsequently introduced, singly or in combination, into germ-free rats. Altogether, 94 hydrogen-producing strains were isolated from human feces. Two strains were hitherto unknown and it was proposed that these strains be classified in a new genus, *Dorea*, as *Dorea longicatena*. Taking advantage of a species-specific fluorescently labelled oligonucleotide probe targeting the 16S rRNA, *D. longicatena* was detected in feces of eleven human individuals at cell counts of 0.18 - 4.26 x 10⁹ per gram of fecal dry mass. Hence, *D. longicatena* may represent up to 1.54% of the total bacterial cells, a proportion that is comparable to that of *Escherichia coli*.

To investigate the hydrogen transfer between bacterial populations under controlled *in-vivo* conditions, an experimental system was established which allows the quantification of hydrogen gas excreted by gnotobiotic rats under isolator conditions (Fig. 2). Gnotobiotic rats associated simultaneously with *Escherichia coli* and *Methanobrevibacter* RT-1 or with *E. coli* and *Desulfovibrio* sp. (DSM 7057) produced less H₂ than rats associated exclusively with *E. coli*. Interestingly, the amount of H₂ excreted by the rats associated with *E. coli* and *Desulfovibrio* was independent of the amount of orally adminis-

Figure 2 Scheme depicting the isolator and the life-support system used to quantify hydrogen gas excreted by gnotobiotic rats

Mit Hilfe einer spezifischen fluoreszenzmarkierten Oligonucleotidsonde wurde die Verbreitung und die Zellzahl von *Dorea longi-catena* sp. nov. in elf humanen Faecesproben durch Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung erfasst. Der Organismus wurde in allen untersuchten Proben nachgewiesen, wobei die Zellzahlen zwischen $0,18 - 4,26 \times 10^9$ Zellen pro g Faeces-Trockenmasse lagen. *D. longicatena* erreicht somit einen Anteil von bis zu 1,54 % an der gesamten Faeces-Flora, ein Anteil, der mit dem von *Escherichia coli* vergleichbar ist.

Zur Untersuchung des H_2 -Transfers zwischen Bakterienpopulationen wurde ein Untersuchungssystem etabliert, das die Untersuchung der Wasserstoffausscheidung gnotobiotischer Ratten unter Isolatorbedingungen ermöglicht (Abb. 2). Mit *Escherichia coli* und *Methanobrevibacter* RT-1

oder mit *E. coli* und *Desulfovibrio* sp. (DSM 7057) diassozierte Ratten schieden weniger H_2 aus als Ratten, die nur mit *E. coli* besiedelt waren. Allerdings hatte die Erhöhung der oral zugeführten Sulfatmenge keinen signifikanten Einfluss auf die H_2 -Ausscheidung der Ratten, die Lebendzellzahl von *Desulfovibrio* oder die Sulfidkonzentration in den Faeces der Versuchstiere. Obwohl Sulfat für *Desulfovibrio* der bevorzugte Elektronenakzeptor ist, war der beobachtete H_2 -Verbrauch scheinbar unabhängig von der oralen Zufuhr von Sulfat. *In vitro*-Untersuchungen an Darminhalten dieser Versuchstiere zeigten jedoch, dass es in Sulfat-haltigen Medien unter H_2 -Verbrauch zur Sulfidbildung kam. Aus diesen Beobachtungen ist der Schluss zu ziehen, dass die H_2 -verbrauchenden bakteriellen Populationsgruppen einen wesentlichen Beitrag zur Verringerung des im Darm gebildeten Wasserstoffs leisten.

Wie werden antioxidativ wirksame Nahrungsinhaltsstoffe pflanzlichen Ursprungs durch die intestinale Mikroflora verändert?

Über welche Stoffwechselwege werden diese Substanzen durch die Bakterien im Darm abgebaut? Wie können Flavonoid-abbauende Bakterien nachgewiesen werden?

Annett Braune, Lilian Schoefer, Claudia Herles, Rainer Simmering

Flavonoide sind polyphenolische Verbindungen pflanzlichen Ursprungs. Sie sind damit Bestandteil vieler Nahrungsmittel. Die über 4.000 bekannten Flavonoide können aufgrund struktureller Merkmale in Flavonole, Flavone, Flavanone, Catechine, Anthocyanidine und Isoflavone unterteilt werden. Die Flavonoide zeigen antioxidative und eine Reihe weiterer biologischer Aktivitäten. Sie bieten deswegen möglicherweise einen natürlichen Schutz vor Krebs, koronaren Herzerkrankungen und

Abbildung 3 - Figure 3

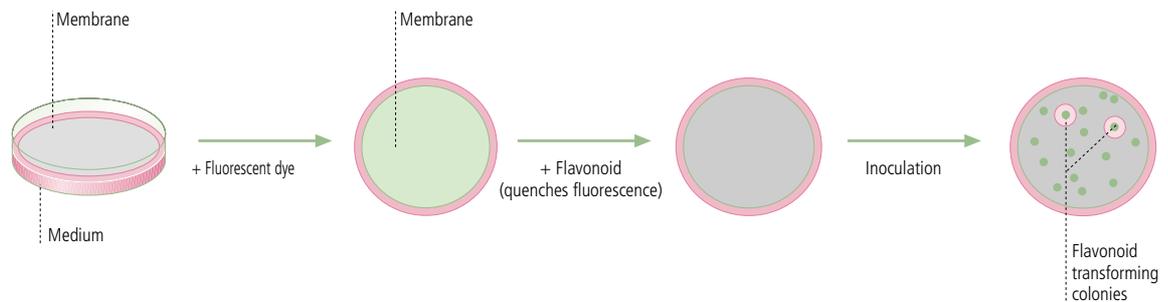


Abbildung 3
Nachweis von Bakterien,
die Flavonoide umsetzen

Figure 3:
Detection of flavonoid-
transforming bacteria

tered sulfate. Dietary sulfate had also no significant effect on the *Desulfovibrio* cell counts and the fecal sulfide concentration. Although sulfate is the preferred electron acceptor for *Desulfovibrio* the observed H_2 consumption was apparently not influenced by dietary sulfate. However, *in-vitro* experiments on intestinal contents of these diassociated animals clearly demonstrated sulfate-dependent sulfide formation and concomitant H_2 consumption. It has to be concluded that the H_2 -consuming bacterial population groups contribute significantly to a reduction of the amount of intestinal H_2 .

How do food ingredients with an antioxidative potential undergo transformation by the intestinal microorganisms? Which degradational pathways do intestinal bacteria use for the degradation of these substances? How can flavonoid-degrading bacteria be detected?

Flavonoids are polyphenolic compounds that are present in foods and beverages of plant origin. Depending on structural features, the over 4000 known flavonoids can be subdivided into flavonols, flavones, flavanones, catechins, anthocyanidins, and isoflavones. These com-

pounds show antioxidative and various other biological activities and may protect against cancer, coronary heart disease, and stroke. To judge the potential beneficial health effects of flavonoids in humans, studies on their fate in the gastrointestinal tract, including their microbial transformation, are necessary. Intestinal bacteria degrade both unabsorbed flavonoids and flavonoids that were absorbed, transported to the liver, and secreted with bile into the intestine. The bacterial metabolites formed may have biological activities that differ from those of the original flavonoids. These metabolites might be absorbed and further metabolized in the human body. Therefore, it is essential to identify and characterize these products originating from the microbial metabolism.

Eubacterium ramulus was selected as a model organism to study the transformation of flavonoids. This strictly anaerobic bacterium, which is found regularly in the human intestinal tract, was found to cleave the ring system of several flavonols and flavones, giving rise to the corresponding hydroxyphenylacetic and hydroxyphenylpropionic acids, respectively, acetate and butyrate. In order to verify the proposed degradation pathways, the fermentation of the flavonols quercetin

Herzinfarkt. Um diese potenziell günstigen Einflüsse auf die menschliche Gesundheit beurteilen zu können, sind Kenntnisse zum Abbauverhalten der Flavonoide im Gastrointestinaltrakt einschließlich ihrer Transformation durch Bakterien erforderlich. Bakterien des Intestinaltraktes bauen sowohl nicht resorbierte Flavonoide ab als auch solche, die resorbiert, zur Leber transportiert und mit der Galle in den Darm sekretiert wurden. Die bakteriellen Metabolite, die im Vergleich zu den ursprünglichen Flavonoiden unter Umständen andere biologische Wirkungen zeigen, können wiederum vom menschlichen Organismus aufgenommen und weiter umgesetzt werden. Aus diesem Grund ist es notwendig, die Produkte der mikrobiellen Flavonoid-Metabolisierung zu identifizieren und zu charakterisieren.

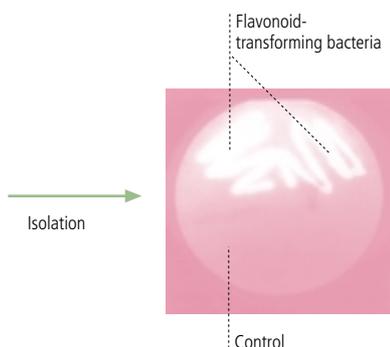
Die Transformation der Flavonoide wird an dem Modellorganismus *Eubacterium ramulus* untersucht. Dieses strikt anaerobe

Bakterium, das regelmäßig im Intestinaltrakt des Menschen gefunden wird, spaltet das Grundgerüst verschiedener Flavonole und Flavone unter Bildung der entsprechenden Hydroxyphenylessigsäuren bzw. Hydroxyphenylpropionsäuren sowie Acetat und Butyrat. Um die vorgeschlagenen Abbauewege zu verifizieren, wurde die Fermentation der Flavonole Quercetin und Kämpferol, des Dihydroflavonols Taxifolin und des Flavons Luteolin durch ruhende Zellen von *E. ramulus* untersucht. Mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) und HPLC-gekoppelter Massenspektrometrie wurden einige der postulierten Intermediate und die Endprodukte der Fermentation nachgewiesen und identifiziert. Die erhaltenen Ergebnisse werden auch durch die gelungene Detektion postulierter Enzyme unterstützt: So wurde die Isomerisierung von Taxifolin, die Hydrolyse des Phloretins und die Reduktion von Phloroglucinol nachgewiesen. Die Phloroglucinol-Reduktase, die die Reduktion des aromatischen Ringes katalysiert und vermutlich Bestandteil vieler Flavonoid-Abbauewege ist, wurde gereinigt und charakterisiert. Phloroglucinol wird durch die Phloretin-Hydrolase, welche das Chalkon Phloretin spaltet, gebildet. Das Gen dieses Enzyms wurde unter Verwendung einer vollständigen Genbank von *E. ramulus* kloniert. Die transformierten *E. coli*-Klone wurden mit Hilfe eines neu entwickelten Fluoreszenz-Tests (s.u.) auf ihre Fähigkeit zur Phloretin-Umsetzung untersucht.

Es gibt Hinweise darauf, dass es neben *Eubacterium ramulus* noch weitere Bakterien im Gastrointestinaltrakt des Menschen gibt, die in der Lage sind,

Flavonoide abzubauen. In Anbetracht der Vielzahl der im Darm vorkommenden Spezies ist es jedoch schwierig und zeitaufwendig, weitere Flavonoid-abbauende Bakterien zu finden, da jede einzelne Kolonie auf ihre Abbaufähigkeit hin getestet werden muss. Um diese Schwierigkeiten zu überwinden, wurde mit Hilfe eines speziellen Fluoreszenzfarbstoffs ein neues Testsystem entwickelt. Das zu testende Flavonoid und der Fluoreszenzfarbstoff werden in Dimethylsulfoxid gelöst. Eine runde Nylon-Membran in der Größe einer Petrischale wird mit diesem Gemisch vollständig benetzt. Unter ultraviolettem Licht fluoresziert die Membran nicht, da das anwesende Flavonoid die Fluoreszenz löscht. Die so behandelte Membran wird nun auf die Agaroberfläche einer Petrischale gelegt und die zu testenden Mikroorganismen werden darauf ausgestrichen (Abb. 3). Nach Inkubation der Petrischale bei 37 °C, wachsen Bakterien auf der Oberfläche der Membran zu Kolonien heran. Kolonien von Bakterien, die Flavonoide umsetzen, weisen unter Bestrahlung mit ultraviolettem Licht aufgrund der Umsetzung des Fluoreszenz-hemmenden Flavonoids fluoreszierende Höfe auf.

Der Abbau der Flavonoide Quercetin, Luteolin, Eriodictyol, Naringenin und Phloretin konnte mit Hilfe dieses Testverfahrens erfolgreich nachgewiesen werden. Das Testverfahren kann nicht nur zur Isolierung flavonoidabbauender Bakterien, sondern auch zum „Screening“ flavonoidumsetzender Klone aus Genbanken zur Identifizierung der verantwortlichen Gene angewendet werden.



and kaempferol, the dihydroflavonol taxifolin, and the flavone luteolin was studied in resting cells of *E. ramulus*. Some of the proposed intermediates and the final degradation products were detected and identified by high performance liquid chromatography (HPLC) and HPLC coupled with mass spectrometry (LC-MS). The obtained results are supported by the detection of enzymes that catalyze reactions, such as taxifolin isomerization, phloretin hydrolysis, and phloroglucinol reductase, presumably part of all flavonoid degradation pathways, was purified and characterized. Phloroglucinol results from the cleavage of the chalcone phloretin as catalyzed by phloretin hydrolase. The gene coding for this enzyme was cloned from a *E. ramulus* gene library taking advantage of a newly developed fluorescence test for activity screening of the transformed *E. coli* clones (described below).

There are indications that the intestinal tract harbors flavonoid-degrading bacteria in addition to *E. ramulus*. However, considering the high diversity of the bacterial species resident in the intestinal tract, it is still very difficult and time-consuming to isolate other flavonoid-degrading bacteria because every single colony has to be

individually tested for this activity. To overcome these problems, a screening system using a special fluorescent dye was developed (Fig. 3). The flavonoid of interest and the fluorescent dye are dissolved in dimethylsulfoxide. A circular nylon membrane the size of a petri dish is immersed in this mixture and laid onto the surface of an agar plate containing rich medium. Subsequently, an aliquot of a bacterial suspension is spread over the surface of the filter and the agar plate is incubated until colonies appear. Flavonoid-degrading bacteria are recognized under UV light by a fluorescing halo around the colony because the quenching is abolished in this zone due to bacterial degradation of the flavonoid. The degradation of the flavonoids quercetin, luteolin, eriodictyol, naringenin, and phloretin could be successfully detected with this method, which not only can be used for the isolation of flavonoid-degrading gut bacteria but also for the screening of flavonoid-degrading clones in gene libraries in order to identify the corresponding genes.

Abteilung Klinische Ernährung

Leitung: Prof. Dr. Andreas Pfeiffer

Seit dem 1. Oktober 2000 besteht diese Abteilung am Institut, die sich hier mit ihrer Abteilungsphilosophie vorstellt.

Die ernährungsbedingt steil ansteigende Häufigkeit von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ist eines der führenden Gesundheitsprobleme in Industrienationen, insbesondere da sie mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eng assoziiert sind. Verantwortlich dafür sind führend äußere Faktoren, wie Überernährung und mangelnde körperliche Betätigung, neben genetischen Faktoren, die sich einer therapeutischen Einflussnahme zur Zeit weitgehend entziehen.

Übergewicht entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch. Beim Menschen gibt es erhebliche individuelle Unterschiede, wie ein Übermaß an zugeführter Energie verarbeitet werden kann. Während manche Menschen ein zuviel an Energie als Fett speichern, können andere die Energie durch einen erhöhten Energieverbrauch neutralisieren. Der Erbgang von ernährungsabhängigen Erkrankungen ist fast nie monogen, sondern komplex, und sie werden durch ein Zusammentreffen mehrerer Gen-varianten bedingt, die jede für sich nur einen geringen Einfluss haben.

Die genetischen Faktoren bestimmen letztlich, wie der Organismus exogene Reize, z. B. Ernährung verarbeiten kann. Störungen auf molekularer Ebene in der Verarbeitung von Ernährung bei einer gegebenen genetischen Prädisposition stellen damit eine entscheidende Ursache für die zur Zeit häufigsten ernährungsabhängigen Erkrankungen in Industrienationen dar.

Die Abteilung Klinische Ernährung wurde neu geschaffen und besteht seit Oktober 2000. Sie erarbeitet Erkenntnisse zur Pathogenese und zu genetischen Grundlagen ernährungsabhängiger Erkrankungen. Es soll die Verbindung zwischen reiner Grundlagenforschung und klinischer Anwendung für den Patienten geschaffen werden. Hierfür liegen gute Bedingungen vor, da sich die Abteilung aus einem grundlagenorientierten Forschungslabor im

Abbildung 1 · Figure 1



This department was established in October, 2000, and would like to introduce itself with a statement on the department's philosophy.

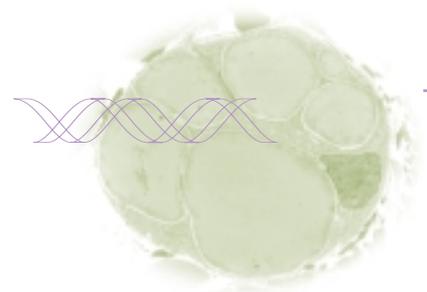
The steep increase in the incidence of obesity and type-II diabetes mellitus (T2DM), causally related to nutrition, is one of the leading health problems in industrialized nations, especially because they are closely associated with cardiovascular disease. Extrinsic factors such as overnutrition and sedentary life style are primarily responsible in addition to genetic factors, which presently are not amenable to the therapeutic intervention.

Obesity arises from an imbalance between energy intake and energy expenditure. There are considerable, individual differences in how humans are able to react to an excess of energy. Whereas some humans store this energy excess as fat, others are able to "neutralize" this energy via higher energy consumption of muscle tissue. The genetic

background of nutrition-dependent diseases, never simple but always complex, is caused by the concurrence of several genetic variants, each of which has only a small effect.

In the end, genetic factors determine how the organism reacts to extrinsic stimuli such as food. Molecular-level disorders related to the metabolism of food, together with a given genetic predisposition, are thus the decisive causes of the most wide-spread, nutritionally dependent diseases in the industrialized nations.

The Department of Clinical Nutrition was newly established in October of 2000. The department focuses on knowledge of the pathogenesis of nutrition-related diseases and their genetic basis, creating the link between purely basic science and clinical, patient-oriented applications. The conditions for this are ideal: the department consists of the



DIfE in Potsdam-Rehbrücke und aus der Abteilung für Ernährung, Endokrinologie und Stoffwechsel im Universitätsklinikum Benjamin-Franklin in Berlin-Steglitz zusammensetzt. Patienten mit Stoffwechselleiden und ernährungsabhängigen Erkrankungen werden dort vom Frühstadium bis zu ausgeprägten Krankheitsbildern eingehend diagnostiziert, beobachtet und behandelt. Zusätzlich wurden sowohl in Potsdam als auch in Berlin Ambulanzen eröffnet, die eine unmittelbare Betreuung von Patienten

ermöglichen. Damit bietet die Abteilung Klinische Ernährung in einmaliger Art eine Verknüpfung von Grundlagenforschung und direkter Arbeit mit dem Patienten. Durch diese zukunftsweisende Konstruktion wird die zum Teil erhebliche Kluft zwischen Grundlagenforschung und dem eigentlichen „Verbraucher“, nämlich dem Patienten geschlossen und diesem kann sowohl in Berlin als auch in Potsdam eine ideale Betreuung angeboten werden. Zusätzlich kann Patienten und Probanden die

Teilnahme an klinischen Studien ermöglicht werden. Dies ist für Patienten mit einer optimalen Betreuung und mit dem Angebot von neuesten Therapieverfahren verbunden. Es ist ausdrücklich das Ziel der Abteilung, Risikopatienten, z.B. Verwandte von Diabetespatienten, zu untersuchen, um ihnen ihr individuelles Krankheitsrisiko vorherzusagen und ggf. frühzeitig Therapieoptionen anbieten zu können.



Abbildung 1
 Von links: Wiltraut von Kraack, Dr. Roland Assert, Heike Trölenberg, Prof. Dr. Andreas Pfeiffer, Dr. Matthias Möhlig, Farideh Salami Shojaie, Dr. Joachim Spranger, Martin Osterhoff, Helga Käding, Susann Richter
 Nicht im Bild: Anke Koske, Melanie Hannemann, Martina Kiunke, Manja Reimann und Dr. Michael Ristow

research laboratory in the DIfE in Potsdam-Rehbrücke that is oriented toward basic science and the Department of Nutrition, Endocrinology, and Metabolism (Abteilung für Ernährung, Endokrinologie und Stoffwechsel) at the university hospital (Universitätsklinikum) Benjamin Franklin in Berlin-Steglitz. Patients with metabolic disorders and nutrition-related diseases from the early stage to the pronounced syndrome are diagnosed, placed under observation, and treated there. In addition, there are outpatient facilities in both Potsdam and Berlin, allowing for the direct care of patients. Thus, the Department of Clinical Nutrition offers a unique link between basic research and direct work with the patient. With its orientation toward the future, this entity will serve to close the in part considerable gap between basic research and the actual “consumer”, the patient, who can be assured of optimal care both in Berlin and in Potsdam. It is also possible for

patients and probands to participate in clinical studies. For patients, this means the availability of optimal care coupled with the newest therapeutic methods. It is the explicit goal of the department to care for high-risk patients, e.g., relatives of patients with diabetes, by offering each of them an individual health-risk prognosis and, when necessary, early therapeutic options.

Figure 1
 From left to right: Wiltraut von Kraack, Dr. Roland Assert, Heike Trölenberg, Prof. Dr. Andreas Pfeiffer, Dr. Matthias Möhlig, Farideh Salami Shojaie, Dr. Joachim Spranger, Martin Osterhoff, Helga Käding, Susann Richter
 Not in the picture: Anke Koske, Melanie Hannemann, Martina Kiunke, Manja Reimann and Dr. Michael Ristow

Abteilung Vitamine und Atherosklerose

Leitung: Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé

Das Symbol alter chinesischer Philosophie erscheint nicht zufällig im Emblem unserer Abteilung, es soll unsere bevorzugten Forschungsfelder symbolisieren. Sauerstoff liefert aerobem Leben die Energie durch Verbrennung von Nährstoffen, er wird aber auch unter Umständen zu schädlichen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), wie Superoxidradikalen, Hydroxyradikalen und Peroxiden, reduziert. Durch Schädigung von Proteinen, DNA, Lipiden und Polysacchariden sind ROS toxisch, sie sind aber unverzichtbar für die Immunabwehr und modulieren die Antworten von Zellen auf unterschiedlichste Stimuli. Die Grenze zwischen Yin und Yang wird durch Selen bzw. Schwefel markiert, die als Bestandteile von Biomolekülen die empfindliche Balance zwischen oxidierenden und reduzierenden Prozessen aufrechterhalten. Bei dieser Aufgabe werden besagte Elemente von redoxaktiven Vitaminen unterstützt und komplementiert. Die Rolle von Vitaminen (Vitamin E) und essenziellen Spurenelementen (Selen) in der zellulären Homöostase und die Einsatzmöglichkeiten bei mit oxidativem Geschehen assoziierten Krankheiten sind die Hauptthemen der AVA.

Das Selen-Projekt

Gaby-Fleur Böl, Gerlinde Aust, Edith Wendt, Cordula Müller, Dagmar Kupper

Glutathionperoxidasen

Vier der inzwischen 19 zumindest in ihrer Sequenz, aber noch lange nicht in ihrer Funktion charakterisierten Selenproteine sind Glutathionperoxidasen (GPx). Die Redundanz dieser Enzyme, die alle mit unterschiedlicher Spezifität Hydroperoxide reduzieren, lässt die Frage aufkommen, ob es so essenziell ist, auch geringste Mengen Hydroperoxide zu entfernen, dass gleich vier Glutathionperoxidasen vorhanden sein müssen, oder ob diese vielleicht unterschiedliche Funktionen haben. Unterschiede in der Bedeutung von Selenproteinen lassen sich aus ihrem unterschiedlichen Verhalten bei Selenmangel ablesen, einem Phänomen, das man als Hierarchie der Selenproteine bezeichnet. Selenoproteine reagieren nicht in gleicher Weise auf die Verfügbarkeit von Selen. Einige verlieren bei Selenentzug schnell Aktivität, Protein und auch mRNA. Ein typisches Beispiel ist die cytosolische GPx (cGPx). Andere reagieren langsam und verlieren erst bei schwerem Selenmangel Aktivität und Protein, aber nicht unbedingt mRNA. Ein Beispiel ist die Phospholipidhydroperoxid-GPx (PHGPx). Umgekehrt brauchen die, die

schnell verschwunden sind, länger für die Neusynthese nach Resupplementierung mit Selen; die stabilen erholen sich schneller. Es erscheint deshalb logisch, den stabilen Selenproteinen eine essenziellere Funktion zuzuschreiben. Die hierarchische Rangordnung innerhalb der GPx-Familie stellt sich folgendermaßen dar:

GI-GPx > PHGPx > cGPx = pGPx(plasma GPx)

Die gastrointestinale GPx (GI-GPx) wird bevorzugt im Gastrointestinaltrakt exprimiert und wurde deshalb als Barriere gegen eine Absorption von Hydroperoxiden angesehen. Viele, auch eigene Befunde unterstützen diese Hypothese: Der Transport von Hydroperoxiden von der apikalen auf die basolaterale Seite in Modellen für die gastrointestinale Absorption wurde nur beobachtet, wenn das absorptive Epithel geschädigt war. Hydroperoxide schädigten die Epithelschicht nur bei Selenmangel. Solange auch bei niedrigen Selenkonzentrationen GI-GPx aber keine cGPx vorhanden war, wurden keine Hydroperoxide auf der basolateralen Seite gefunden. Somit dürfte die GI-GPx zumindest im Selenmangel eine effizientere Barriere gegen eine Hydroperoxidresorption darstellen als die cGPx.

The symbol of ancient Chinese philosophy does not appear by chance on the emblem of our department; it serves to symbolize our main fields of research. Oxygen, by combustion of nutrients, provides energy in aerobic life but is also reduced to potentially harmful reactive oxygen-species (ROS) such as superoxide radicals, hydroxy radicals, and peroxides. ROS are toxic by damaging proteins, DNA, lipids and polysaccharides, but are indispensable for host defense and modulate the responses of cells to various stimuli. The interface between Yin and Yang is marked by selenium or sulfur, which, as constituents of biomolecules, maintain the delicate balance of oxidative and reductive processes. These elements are supported and complemented in this task by redox-active vitamins. The impact of micronutrients on the cellular redox homeostasis and its biomedical implications is our basic topic.

The selenium project

Glutathione peroxidases

So far, 19 selenoproteins have been identified at least by their sequence, fewer by their function. Four of them are glutathione peroxidases. The redundancy of these enzymes, which all reduce hydroperox-

ides with differing specificities, raises the question whether removal of tiny amounts of hydroperoxides is so important that four glutathione peroxidases have to be expressed or whether they might have functions exceeding the counteraction of oxidative stress. Selenoproteins do not respond equally to the selenium supply. This phenomenon has been addressed to as the "hierarchy of selenoproteins". Selenoproteins ranking low in the hierarchy respond to selenium deprivation with a rapid loss of activity, protein, and even mRNA levels. An example is the classical glutathione peroxidase (cGPx). Those ranking high in the hierarchy respond slowly in terms of activity and protein, and the mRNA levels remain stable. An example is the phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx). Conversely, those selenoproteins that disappear rapidly need a longer time to recover after resupplementation and those that are stable recover more rapidly. It thus appears plausible to state that slow responders exert more vital functions than fast responders. The hierarchy of glutathione peroxidases is as follows:

GI-GPx > PHGPx > cGPx = pGPx (plasma GPx)



Die GI-GPx wurde außer im Gastrointestinaltrakt auch in einigen Tumorzelllinien nachgewiesen. Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen GI-GPx mRNA Spiegeln und der Resistenz gegen chemisch induzierte Tumore in Ratten, sowie eine Erhöhung der GI-GPx mRNA in colorectalen Adenomen beim Menschen beobachtet. Immunhistochemische Untersuchungen in humanen colorectalen Adenomen und angrenzendem unbetreffendem Gewebe ergaben eine charakteristische Lokalisation der GI-GPx in Zellen der Kryptenspitze in Strukturen apikal über dem Kern (Abb. 1). Weiter zeigte sich eine generelle Zunahme des GI-GPx Proteins in

malignem Gewebe. In frühen Stadien der Malignität war die Lokalisation in den typischen Strukturen deutlich ausgeprägt, während sich diese in späteren Stadien auflösen. Dies spricht nicht für eine reine Barrierenfunktion der GI-GPx.

Die Funktion der GI-GPx in der Regulation der fortwährenden Regeneration und Differenzierung des intestinalen Epitheliums soll deshalb verstärkt Beachtung finden.

Die Identifikation der PHGPx als struktureller Bestandteil der mitochondrialen Kapsel von Spermien erklärt die Essentialität von Selen für die Spermatogenese, und damit der männlichen Fertilität, verlangt

aber auch ein Umdenken in der Funktion von Glutathionperoxidasen. In der hier beschriebenen Situation entfernt die PHGPx nicht Hydroperoxide, um sie zu „entgiften“, sondern nutzt sie für Proteinvernetzungen, die letztendlich die strukturelle Integrität von Spermien garantieren.

Auch weibliche Individuen exprimieren PHGPx, deshalb sollte man neue Funktionen der PHGPx auch in anderem Zusammenhang suchen.

In vielen Signaltransduktionsprozessen sind reaktive Sauerstoffspezies, wie z. B. H_2O_2 oder Hydro- (per)oxide von Linolsäure, beteiligt. Diese kurzlebigen und

Abbildung 1 · Figure 1

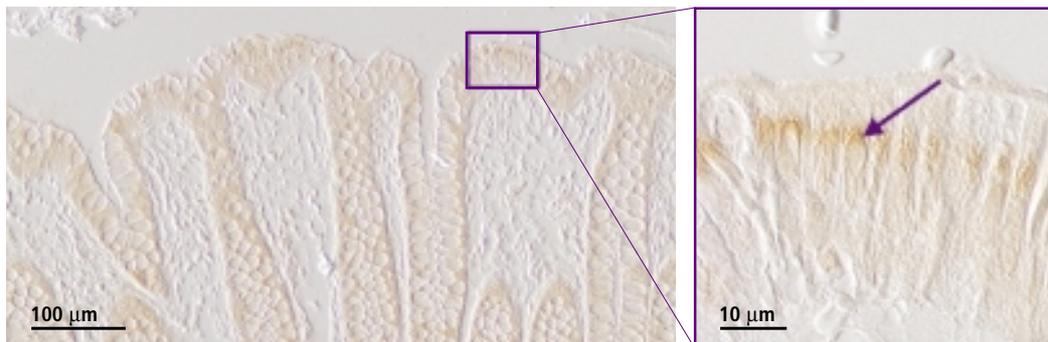


Abbildung 1 (Sub)zelluläre Immunverteilung der GI-GPx in humanem Colongewebe
Das Bild zeigt morphologisch unauffälliges Colongewebe eines Patienten mit colorectalem Adenom. Die GI-GPx wurde mit einem spezifischen Antikörper identifiziert (HRP/POD, braune Farbe). Das Insert ist eine im Originalbild angezeigte Vergrößerung und zeigt deutlich die subzelluläre Lokalisation der GI-GPx in Strukturen oberhalb des Kerns in Zellen der luminalen Region der Krypten (Pfeil).

The gastrointestinal GPx (GI-GPx) is preferentially expressed in the gastrointestinal system and was thus suggested to act as a barrier against hydroperoxide absorption. Some of our own observations support this hypothesis. Transfer of hydroperoxides from the apical to the basolateral side in models for the gastrointestinal absorption was only observed after epithelial damage by applied hydroperoxides. Epithelial damage was only observed under selenium deficiency. At low selenium concentrations, in which cGPx was absent but GI-GPx was still present, transfer was prevented and tissue damage delayed. This indicates that GI-GPx plays a major role in the prevention of hydroperoxide absorption at least under a limiting supply of selenium.

GI-GPx was also found in some tumor cell lines, and a correlation between GI-GPx mRNA levels and resistance against chemically induced tumors was observed in rats. Furthermore, the mRNA of GI-GPx was enhanced in human colorectal adenomas. Immunohistochemical investigations revealed a specific localization of GI-GPx in structures apically capping the nucleus in luminal cells of colon crypts (Fig. 1) whereas in crypt grounds and in all other intestinal segments, GI-GPx was distributed over the cytosol. GI-GPx was generally enhanced in adenocar-

cinomas. It was still structure-bound at early stages of malignancy, whereas at advanced stages the structures disintegrated and GI-GPx became more uniformly distributed. These observations are not in favor of a mere barrier function. The role of GI-GPx in the permanent regeneration and differentiation of the intestinal epithelium thus merits preferential consideration.

The identification of PHGPx as a structural component of the mitochondrial capsule of spermatozoa explains the essentiality of selenium for spermatogenesis. It further requires a reconsideration of the function of glutathione peroxidases in general. In the process of spermatogenesis, PHGPx rather exerts its biological role by oxidizing thiols at the expense of hydroperoxides than by eliminating peroxides at the expense of thiols. This might be the principle on which PHGPx is able to function in the redox regulation of signaling processes.

A large number of signaling pathways appear to be regulated by ROS. Since ROS are short-lived and unspecific molecules, they must in some way intersect with the well established signaling cascades. This implies that oxidants may have direct protein targets wherein a modifi-

Figure 1 (Sub)cellular immunolocalization of GI-GPx in human colon
The picture shows morphologically inconspicuous colon tissue obtained from a patient with colorectal adenoma. GI-GPx was identified by a specific antibody (HRP/POD, brown). The insert is a magnification of that portion of the original indicated. It clearly shows the subcellular localization of GI-GPx in structures capping the nucleus in cells of the luminal part of the crypt (arrow).

unspezifischen Moleküle müssen spezifischen Anschluss an die bekannten Signalkaskaden finden. Eine Änderung von Enzymaktivitäten kann über den Redoxstatus einer Zelle oder eine direkte Modifizierung von z. B. Thiolgruppen im Protein initiiert werden. Als Regulator solcher Prozesse bietet sich die PHGPx an. Mit dem Nachweis einer Hemmung der IL-1-vermittelten Aktivierung von NFκB in PHGPx überexprimierenden Zellen ist der Anfang gemacht.

IL-1-Signaltransfer

Die Regulation von Signaltransduktionsprozessen durch Glutathionperoxidasen setzt voraus, dass (1) Hydroperoxide nach Stimulierung gebildet werden und (2) Signale durch Glutathionperoxidasen

beeinflusst werden. In Kooperation mit der Universität Padua konnten wir sowohl $O_2^{\bullet-}$ als auch H_2O_2 im Medium von IL-1-stimulierten Zellen nachweisen. Ein Teil des freigesetzten H_2O_2 stammte aus einem intrazellulären Pool und konnte durch Selen-Supplementation verringert werden. Gleichzeitig wurde die NFκB-Aktivierung verhindert. Zusammen mit der oben beschriebenen Hemmung der NFκB-Aktivierung in PHGPx-überexprimierenden Zellen machen diese Befunde deutlich, dass Hydroperoxide tatsächlich am IL-1 Signaltransfer beteiligt sind. Dieser ist somit einer Regulation durch Glutathionperoxidasen zugänglich.

Bei der Suche nach intrazellulären Angriffspunkten einer Redoxregulation des IL-1 Signalweges machten wir eine überras-

schende Entdeckung: den Transport der IL-1 Rezeptor assoziierte Kinase (IRAK) in den Kern nach Stimulierung mit IL-1. Dies geschah sowohl in T-Zellen als auch in Epithelzellen (Abb. 2) und scheint somit kein Einzelbefund sondern ein generelles Phänomen zu sein. Der Transport von Kinasen in den Kern nach Stimulierung mit Cytokinen wurde vereinzelt auch von anderen Gruppen beobachtet. Eine Funktion von in den Kern transportierten Kinasen kann derzeit allerdings nicht zugeordnet werden.

Das Atherosklerose-Projekt

Kerstin Schnurr

Für die Untersuchungen Atherosklerose-relevanter Prozesse, die vom Hydroperoxidstoffwechsel beeinflusst werden, wurden glatte Muskelzellen (SMC) mit PHGPx (SMC-PHGPx) und mit 15-Lipoxygenase (SMC-LOX) stabil transfiziert. Diese Zellen reagierten deutlich unterschiedlich auf Initiatoren früher atherogener Ereignisse: ihre durch oxidierte LDL stimulierte Proliferation und die IL-1-induzierte Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen. Welche Mechanismen dem unterschiedlichen Verhalten zugrunde liegen, wird derzeit untersucht.

Das Vitamin E-Projekt

Marc Birringer

Der Metabolismus von Tocopherolen über den im Schema vorgeschlagenen Weg stand weiterhin im Vordergrund unserer Untersuchungen. Nachdem am DfE erstmals α -CEHC beschrieben wurde, haben wir nun auch den Vorläufer, α -CMBHC, identifiziert. Eigene und Befunde anderer

Abbildung 2
IL-1-vermittelter Transport der IL-1 Rezeptor assoziierten Kinase (IRAK) in den Kern von ECV Zellen. Die IRAK wurde mit einem spezifischen Antikörper identifiziert und dieser mit einem TRITC-konjugierten Zweitantikörper markiert (rot). Im konfokalen Lasermikroskop erkennt man deutlich IRAK (rot) im Kern (grün) 60 min nach Stimulierung der ECV Zellen mit IL-1 (rechtes Bild). In der Kontrolle ist der Kern IRAK-frei (linkes Bild).

Abbildung 2 · Figure 2

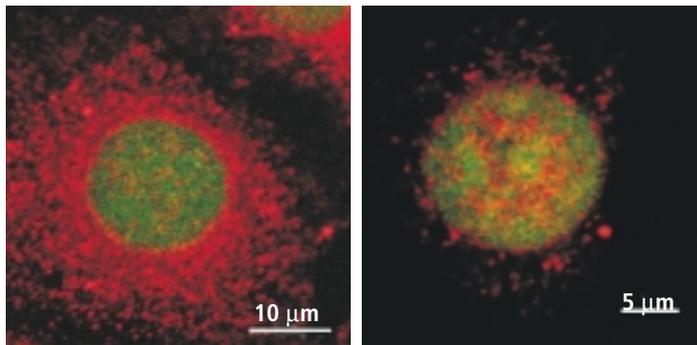


Figure 2
IL-1-mediated nuclear transfer of the IL-1 receptor associated kinase (IRAK) in ECV cells. IRAK was identified by a specific antibody which was labelled by a TRITC-conjugated second antibody (red). In the confocal laser microscope IRAK is clearly visible in the nucleus (green) 60 min after stimulation with IL-1 (right), whereas in control cells the nucleus is IRAK-free (left).

cation of thiol groups, for example, alters the function. PHGPx is a candidate to catalyze specific modifications by means of hydroperoxides generated in the signaling process. The finding that IL-1-induced activation of NFκB is inhibited in PHGPx-overexpressing cells is the beginning of such investigations.

Signal transduction of IL-1

Prerequisites for the regulation of IL-1-mediated signaling processes by glutathione peroxidases are: (1) the formation of hydroperoxides after stimulation of cells with IL-1, and (2) the effects of glutathione peroxidases on IL-1-mediated signals.

Together with our partners in Padua, Italy, we detected $O_2^{\bullet-}$ as well as H_2O_2 in the medium of IL-1-stimulated cells. A fraction of released H_2O_2 originated from an intracellular pool and was diminished by selenium supplementation. Concomitantly, NFκB activation was inhibited. This goes along with the inhibition of NFκB activation in PHGPx-overexpressing cells. It further confirms that hydroperoxides are involved in IL-1 signaling and targets for redox regulation catalyzed by PHGPx

are waiting to be identified. By looking for such targets we came across one of the most interesting observations of the past year: the nuclear translocation of the IL-1 receptor associated kinase (IRAK) after IL-1 stimulation. This was observed in ECV cells (a human bladder carcinoma epithelial cell line) (Fig. 2) and EL4 cells (murine thymoma cells), indicating that this appears to be a general step in the IL-1 signaling pathway. Nuclear translocation of other kinases after cytokine stimulation also was observed by other groups. A function, however, could not be addressed so far.

The atherosclerosis project

To further investigate atherosclerosis-relevant processes influenced by hydroperoxide metabolism, smooth muscle cells overexpressing PHGPx (SMC-PHGPx) and 15-lipoxygenase (SMC-LOX) were created. These cells demonstrated a different response to inducers of two of the early events in the process of atherogenesis: oxidized LDL-stimulated proliferation and IL-1-induced expression of cellular adhesion molecules. The underlying mechanisms are presently under investigation.

Gruppen deuten auf Cytochrom P₄₅₀ abhängige Enzyme als für die ω -Oxidation verantwortlich hin. Somit wird der postulierte Abbauweg immer wahrscheinlicher (Abb. 3).

α -CEHC wird im Urin ausgeschieden. Die Menge steigt bei Gesunden, wenn eine Schwelle von α -Tocopherol im Plasma überschritten wird. Deshalb haben wir α -CEHC als potenziellen Marker für eine adäquate Vitamin E-Versorgung vorgeschlagen. In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Charité, der Humboldt-Universität zu Berlin und der Kinderklinik der Universität Hamburg haben wir die α -CEHC-Ausscheidung in Patienten untersucht, die einen genetischen Defekt im Gen für das α -Tocopherol-Transferprotein (α -TTP) aufweisen und an schwerem Vitamin-E-Mangel leiden, der sich in neurologischen Störungen und Ataxien manifestiert. Diese Patienten scheiden auch bei marginalen α -Tocopherol-Plasmaspiegeln α -CEHC aus (Abb. 4). Demnach scheint nicht die α -Tocopherol-Konzentration im Plasma, sondern eher die Kapazität des α -TTP oder eines anderen am Metabolismus und Verteilung von α -Tocopherol beteiligten Proteins den Abbau zu α -CEHC zu bestimmen. Welcher Mechanismus auch immer verantwortlich ist, beim Gesunden kann die Ausscheidung von α -CEHC nach wie vor Hinweise auf den individuellen Versorgungsstatus mit α -Tocopherol geben.

Abbildung 3 · Figure 3

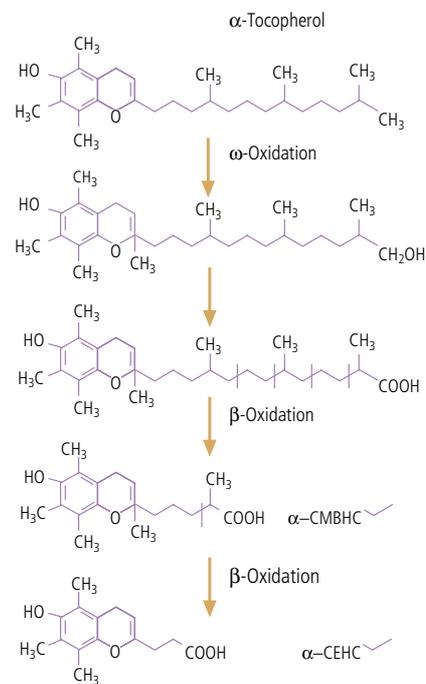


Abbildung 3
Vorgeschlagener Mechanismus des Abbaus von α -Tocopherol. Der Abbau startet mit der ω -Oxidation der Seitenkette gefolgt von mehreren Schritten der β -Oxidation. Das Endprodukt ist α -CEHC. Mögliche Zwischenprodukte sind aufgeführt, die bereits identifiziert sind 'abgehakt'.

Abbildung 4 · Figure 4

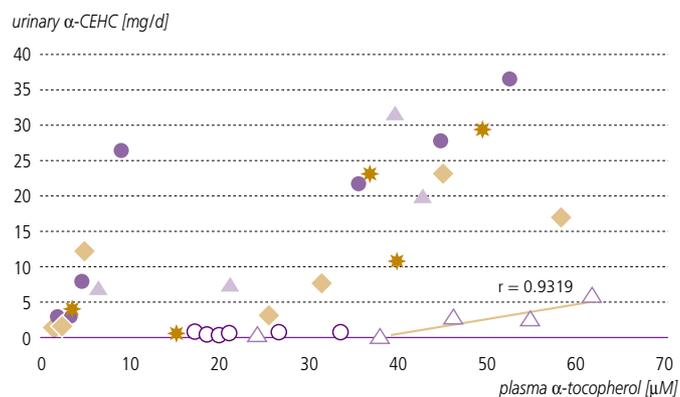


Abbildung 4
 α -CEHC-Ausscheidung in Abhängigkeit der Plasma α -Tocopherol-Konzentrationen bei Gesunden und Patienten mit einem α -TTP-Defekt. Daten von supplementierten Gesunden (Δ) sind durch eine Trendlinie verbunden die zeigt, dass α -CEHC erst ausgeschieden wird, wenn eine α -Tocopherol-Schwellenwert im Plasma überschritten ist. Patienten ($\ast, \blacktriangle, \bullet, \blacklozenge$), zeigen einen solchen Schwellenwert nicht. Die α -CEHC-Ausscheidung unsupplementierter Gesunder (\circ) ist marginal.

The vitamin E project

Having detected the metabolite of α -tocopherol, α -carboxyethyl hydroxychroman (α -CEHC), the elucidation of the degradation pathway is one of the central projects in the research of the Department Vitamins and Atherosclerosis (AVA). The proposed mechanism is an ω -oxidation followed by β -oxidation (Fig. 3). The recent finding of the immediate precursor of α -CEHC, α -(4'-carboxy 4-methyl)-butyl hydroxychroman (α -CMBHC), strongly supports the proposed mechanism. Our own observations and those of other groups show that enzymes of the cytochrome P₄₅₀ family might be involved in the ω -oxidation step.

α -CEHC is excreted in the urine. In healthy subjects, the amount of urinary α -CEHC increases after a threshold of plasma α -tocopherol has been exceeded (Fig. 4). For this reason, we proposed α -CEHC as a potential marker for an adequate vitamin E status. We are now investigating the excretion of α -CEHC in patients suffering from a defect in the gene for the α -tocopherol transfer protein (α -TTP), in cooperation

with the university hospital Charité of the Humboldt-University, Berlin, and the children's hospital of the University of Hamburg. The α -TTP defect results in a severe vitamin E deficiency leading to neurological disorders and ataxias. The patients excrete high amounts of α -CEHC also at marginal plasma α -tocopherol concentrations (Fig. 4). This shows that the factor that determines α -CEHC excretion cannot be the plasma α -tocopherol level but rather may be the capacity of α -TTP or of a so-far unidentified protein involved in the metabolism and distribution of α -tocopherol. We nevertheless believe that for healthy subjects, α -CEHC excretion might indeed be a marker for the individual vitamin E status.

Figure 3
Proposed mechanism of α -tocopherol degradation. Degradation starts with the ω -oxidation of the side chain followed by β -oxidation. The final product is α -CEHC. Putative intermediates are listed; those which have been identified have a check mark.

Figure 4
 α -CEHC excretion and plasma α -tocopherol levels in patients with an α -TTP defect and healthy subjects. Data obtained from supplemented healthy volunteers (Δ) are connected by a trend line and indicate that α -CEHC is not excreted before a threshold of α -tocopherol in plasma is exceeded. Patients ($\ast, \blacktriangle, \bullet, \blacklozenge$) do not show such a threshold. Unsupplemented volunteers (\circ) excrete only marginal amounts of α -CEHC.

Abteilung Ernährungstoxikologie

Leitung: Prof. Dr. Hans-Rudolf Glatt

Lebensmittel enthalten nicht nur *Nährstoffe*, sondern auch *nicht-nutritive Komponenten (Fremdstoffe)*. Diese können natürlichen oder anthropogenen Ursprungs sein und wesentlich Geruch, Geschmack und Aussehen von Nahrungsmitteln bestimmen. Viele Fremdstoffe werden resorbiert und wirken auf den Organismus ein. Unabhängig davon, ob die Wirkung im Einzelfall günstig oder ungünstig ist, muss eine Akkumulation vermieden werden. Die Elimination von Fremdstoffen ist häufig mit einer stofflichen Umwandlung verbunden. Diese *Biotransformation* bedeutet in der Regel eine Entgiftung, kann aber im Einzelfall zur Bildung von stark toxischen Produkten

führen. Sie ist deshalb ein zentraler Aspekt für das Verständnis toxikologischer Wirkungen, zumal sie hoch variabel ist. Ein wesentliches Forschungsinteresse der Abteilung bilden die individuellen genetischen Faktoren und die Nahrungseinflüsse, die das fremdstoffprozessierende System und die damit verbundenen Risiken bestimmen.

Die Arbeit der Abteilung hat das Ziel, natürliche und anthropogene Schadstoffe in der Nahrung zu erfassen, deren Wirkmechanismen aufzuklären und Art und Höhe der sich ergebenden Gesundheitsrisiken abzuschätzen. Zudem sollen individuelle genetische Faktoren und Nahrungseinflüsse erkannt werden, die

Risiken verstärken oder vermindern. Von besonderem Interesse sind Wirkungen, die durch chemisch reaktive Metaboliten vermittelt sind, da diese bereits bei niedriger Exposition zu irreversiblen und kumulierenden Schäden führen können. Die pathophysiologischen Folgen – wie Krebs, degenerative Veränderungen, Allergien und Missbildungen oder Erbschäden in Nachkommen – manifestieren sich dabei typischerweise erst nach einer Latenzzeit, die Jahre, Jahrzehnte oder sogar mehrere Generationen betragen kann. Dies erschwert das Erfassen von ätiologischen Zusammenhängen mit epidemiologischen Methoden enorm. Auf Mechanismen basierende Biomarker für Disposition, Exposition, interne Belastung und frühe pathophysiologische Wirkungen werden in Zusammenarbeit mit der Abteilung Epidemiologie in epidemiologische Untersuchungen über Zusammenhänge von Ernährung und Gesundheit integriert.

Rekombinante *In-vitro*-Systeme für toxikologische Untersuchungen

Eva Muckel, Walter Meinel, Ulrike Pabel

Die Biotransformation wird in erster Linie durch die *fremdstoffmetabolisierenden Enzyme* bestimmt. Je nach Spezies, Gewebe, individuellen genetischen Faktoren, Ernährungsweise und anderen Umwelteinflüssen kann die Ausstattung

Abbildung 1 · Figure 1

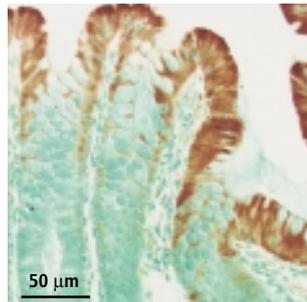


Abbildung 1
Immunohistochemische Lokalisation der SULT1A-Unterfamilie im Colon des Menschen. Die SULT (braun) werden vor allem in den differenzierten Zellen, die das Darmlumen umgeben, exprimiert.

Figure 1
Immunohistochemical localization of SULT1A subfamily in the human colon. The SULT (brown) are primarily expressed in the differentiated enterocytes surrounding the gut.

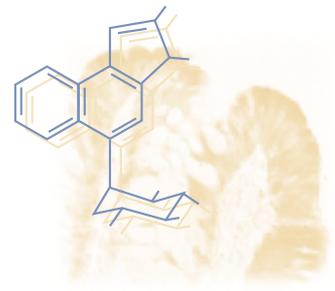
Food is not only comprised of nutrients, but also contains natural and anthropogenic *non-nutritive* components (*xenobiotics*). Xenobiotics are major factors which determine smell, taste, and look of foods. Many may be absorbed and interfere with functions of the organism. Independent of whether these effects are favorable or harmful in the individual case, an accumulation of xenobiotics has to be avoided. The elimination of xenobiotics usually involves their structural transformation. Although this *biotransformation* means a detoxification in principle, it can lead to toxicologically highly active metabolites in some cases. Biotransformation is therefore a central aspect for understanding toxicological effects, in particular as it is extremely variable. Major research interests of the Department of Nutritional Toxicology deal with individual genetic and dietary factors which influence the xenobiotic-processing system and the associated risks.

The studies in this department are aimed at the determination of natural and anthropogenic toxic substances in food, the elucidation of their mechanism of action, and the assessment of the type and extent of the resulting health risks. In addition, individual genetic factors and nutritional effects that enhance or reduce the risks should be recognized. Toxicological effects mediated by chemically reactive metabo-

lites are of special interest because, even at low exposure, they may lead to irreversible and cumulating damage. The pathophysiological consequences of this damage – such as cancer, degenerative changes, allergy, and malformation or inherited defects in descendants – are only manifested after a latency period, which can be several years or decades or sometimes even generations. Therefore, it is almost impossible to elucidate the causal relationships only by using epidemiological methods. Mechanism-based biomarkers for disposition, exposure, internal dose, and early pathophysiological changes are devised and integrated, in cooperation with the *Department of Epidemiology*, in epidemiological studies on relationships between diet and health.

Recombinant *in vitro* test systems for toxicological investigations

Biotransformation is determined primarily by the xenobiotic-metabolizing enzymes, whose levels and characteristics may extremely vary between species and tissues, and are also influenced by the individual genetic constitution, diet, and other environmental factors. Due to the decisive role of biotransformation with most toxicological effects, these variations have to be taken into account in all experimental and



mit diesen Enzymen und damit die Empfindlichkeit gegenüber Schadstoffen extrem unterschiedlich sein. Die Berücksichtigung der Biotransformation ist überdies für die *In-vitro*-Toxikologie an Bakterien und Zellen in Kultur unentbehrlich. Hierzu exprimieren wir mit gentechnischen Methoden definierte Enzyme des Menschen in Zellen, die sich für toxikologische Studien eignen. Zur Zeit untersuchen wir vor allem die Sulfotransferasen (SULT). Diese Klasse von Enzymen zeichnet sich durch ein hohes Detoxifizierungs- wie ein hohes Toxifizierungspotenzial aus (in Abhängigkeit vom Wirkstoff). Bis jetzt wurden 18 SULT des Menschen und 13 SULT von Versuchstieren exprimiert. Sie waren in der Lage, zahlreiche Stoffe zu Mutagenen zu aktivieren. Häufig erfolgte die Aktivierung eines bestimmten Stoffes durch eine einzige oder wenige SULT, z.B. nur durch ein humanes Enzym, aber nicht durch Rattenenzyme. Neben den SULT wurden in der Abteilung auch andere Enzyme exprimiert. Ziel ist die Verfügbarkeit aller fremdstoffmetabolisierenden Enzyme des Menschen und wichtiger Versuchstierspezies in *In-vitro*-Testsystemen.

Lokalisation von SULT

Wera Teubner, Andreas Kuhlow

Wegen der ausgeprägten Selektivität der verschiedenen SULT bei der Aktivierung

bestimmter Fremdstoffe ist es wichtig zu wissen, in welchen Geweben die einzelnen Formen vorkommen. Die Kenntnisse über das Aktivierungspotenzial und die Gewebeverteilung der Enzyme soll zu Voraussagen genutzt werden, welche Gewebe für Schädigungen durch die betreffenden Substanzen disponiert sind. Immunblot-Analysen zeigten, dass die meisten SULT in der Ratte vor allem in der Leber exprimiert werden, während sie im Menschen über den ganzen Organismus verteilt sind, je nach Form in unterschiedlichen Geweben. Besonders gut ausgestattet mit SULT ist der Gastrointestinaltrakt.

Polymorphismen von SULT

Walter Meinel, Christina Engelke, Doreen Pomplun

Für mehrere SULT des Menschen sind genetische Polymorphismen nachgewiesen. SULT1A1 und 1A2 sind in der Lage, nahrungsrelevante Kanzerogene (z.B. heterozyklische Amine – siehe Kasten) zu aktivieren und inaktivieren, wobei markante Unterschiede zwischen Alloenzymen bestehen. Zur Zeit untersuchen wir, ob die Häufigkeit der verschiedenen SULT-Genotypen bei Colon- und Blasen-tumorpatienten sich von jener in Kontrollprobanden unterscheidet, wobei Ernährungsgewohnheiten mitberücksichtigt werden.

Abbildung 2 · Figure 2



Abbildung 2
Nachweis des Einbaus einer humanen DNA-Sequenz in ein Chromosom der V79-Zelllinie. Die Integration wurde durch *In-situ*-Hybridisierung (rot) in Zusammenarbeit mit Dr. Thomas Liehr, Universität Jena, nachgewiesen. Die integrierte Sequenz kodiert eine SULT, die in Lebensmitteln vorkommende Fremdstoffe zu Kanzerogenen aktiviert. Die konstruierte Zelllinie eignet sich zum Erfassen von Substanzen, die spezifisch durch dieses humane Enzym toxisiert werden.

epidemiological investigations. Moreover, an appropriate biotransformation is a fundamental prerequisite for the usage of bacteria and cells in culture for toxicological investigations. Genetic engineering allows the expression of defined enzymes from humans directly in cells used for toxicological studies.

At present, our research activities in this area focus on the sulfotransferases (SULT). This class of enzymes is characterized by a high detoxification as well as a high toxification potential (depending on the chemical studied). We have expressed 18 human SULT and 13 SULT from laboratory animals in *in vitro* test systems. They were capable of activating numerous chemicals to mutagens. The activation of various chemicals occurred by a single or a few SULT, for example by a human SULT but not by any rat enzymes. In addition to the SULT, other enzymes have been brought to expression in the department. The ultimate goal is the availability of all xenobiotic-metabolizing enzymes of human and important laboratory species in recombinant test systems.

Localization of SULT

Owing to the pronounced selectivity of the various SULT in the toxification of individual xenobiotics, it is important to know in which tissues and cells they are expressed. The knowledge about the specific activation potential and the tissue distribution of the enzymes is used to predict which tissues are at risk for a particular chemical. Using immunoblotting, it was detected that most rat SULT are expressed chiefly in the liver, whereas several human SULT are present at high levels in other tissues. The individual human SULT show very different tissue distributions. Particularly high levels and many forms were found in the mucosa of the gastrointestinal tract.

Polymorphisms of SULT

Genetic polymorphisms have been detected for several human SULT. We demonstrated that SULT1A1 and 1A2 are capable of activating various diet-borne carcinogens (e.g., heterocyclic amines – see *insertion*). We are studying whether the frequency of different SULT genotypes varies between different groups of colon and bladder tumor pa-

Figure 2
Demonstration of the integration of a human DNA sequence into a chromosome of V79 cells. The integrated sequence was labeled by *in situ* hybridization (red) in cooperation with Dr. Thomas Liehr, Universität Jena. It encodes a SULT that activates various food-borne pro carcinogens. The constructed cell line is employed for the detection of compounds that are toxified specifically by this enzyme.

Heterozyklische Amine (HA)

Eva Muckel, Heli Hollnagel

HA sind starke Mutagene, die beim Braten von Fleisch entstehen. Sie sind die einzigen nahrungsrelevanten Substanzen, für die im Tierversuch eine Induktion von Colontumoren nachgewiesen ist. Im humanen Colon ließen sich HA-induzierte DNA-Schäden nachweisen, die bei Berücksichtigung der Dosis wesentlich stärker als in Tierversuchen waren. Die Gefährdung hängt dabei nicht nur von der Belastung mit HA ab, sondern auch von der individuellen Kapazität zur Biotransformation. Ein Schutz könnte von Nahrungsinhaltsstoffen ausgehen, welche die Biotransformation von HA modulieren. Offene Fragen zur Gefährdung durch HA werden im Rahmen des von der EU geförderten Projekts untersucht (siehe Tabelle).

Im DiFe wird die Aktivierung von HA untersucht. Diese erfolgt in zwei Stufen unter Beteiligung von Cytochrom P450 (vorwiegend CYP1A2) und Acetyltransferasen (NAT) oder SULT, von denen mehrere Formen im humanen Colon exprimiert werden. Wir simulieren die Aktivierung, indem wir CYP1A2 zusammen mit jeweils einer NAT oder SULT in Zellen exprimieren. Diese Zellen eignen sich zur Bestimmung der Genotoxizität von HA und erlauben, die Bedeutung einzelner NAT- und SULT-Formen bei der Aktivierung abzuschätzen. Weiterhin kann durch Expression von Alloenzymen der polymorphen NAT- und SULT-Formen untersucht werden, wie individuelle genetische Faktoren die Aktivierung beeinflussen.

Weitere Information zum EU-Projekt: <http://www.cis.TUGraz.at/ilct/hca/hca.html>

Abbildung 3 · Figure 3

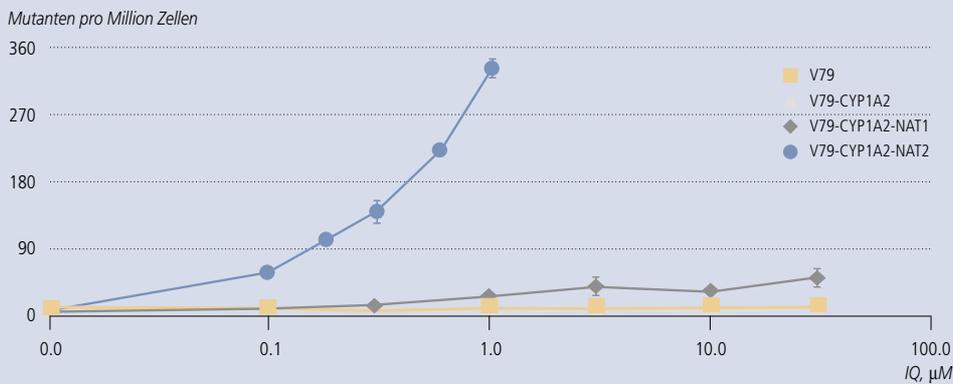


Abbildung 3
Aktivierung des heterozyklischen Amins IQ zu einem Mutagen nach Expression humaner Enzyme in V79-Zellen.

Figure 3
Activation of the heterocyclic amine IQ to a mutagen in V79-derived cells expressing human enzymes.

Heterocyclic amines (HA)

HA are potent mutagens that are formed during the frying of meat. They are the only known food-borne compounds that induce colon tumors in animal experiments. In human colon, much stronger HA-induced DNA damage was observed than in the animal experiments, taking into account the dose levels used. It is probable that the cancer risk not only depends on the level of exposure to HA but also on the individual capacity of biotransformation. Moreover, other food components that modulate the biotransformation of HA may protect against their harmful effects. Open questions to the individual risk and to prevention are being investigated in a joint-project financed by the EU (Table).

The role of the DiFe in this project concerns the enzymology of the activation of HA. This activation involves two metabolic steps that are catalyzed by cytochrome P450 (chiefly CYP1A2) and a conjugating enzyme, i.e., an acetyltransferase (NAT) or a SULT. Several forms of both enzyme classes are expressed in human colon. We simulate the activation of HA by co-expression of CYP1A2 together with an individual NAT or SULT form in a cell line. These cells are used for the determination of the genotoxicity of HA and for the assessment of the role of individual enzyme forms in the activation. Furthermore, expression of alloenzymes of polymorphic SULT and NAT allows an investigation of how individual genetic factors may affect the activation.

Further information on this EU project: <http://www.cis.TUGraz.at/ilct/hca/hca.html>

Die Ergebnisse sollten Schlüsse auf die tatsächliche Bedeutung potenzieller Kanzerogene in Lebensmitteln ermöglichen.

Biomarker für die Bildung und Inaktivierung reaktiver Metaboliten

Heiko Schneider, Wolfram Engst, Lan Ma

Akut toxische Stoffe kommen in den industrialisierten Ländern nur noch selten in relevanter Konzentration in Nahrungsmitteln vor. Dagegen ist der Organismus mit vielen natürlichen und anthropogenen Stoffen konfrontiert, die grundsätzlich ein Potenzial haben, Krebs zu verursachen. Da eine völlige Vermeidung dieser Stoffe

unmöglich ist, muss abgeschätzt werden, welche Belastungen ein reales Risiko beinhalten. Wir versuchen, aus bestimmten Klassen von ausgeschiedenen Substanzen auf die Art, Menge und Prozessierung der gebildeten reaktiven Metaboliten und auf die Wirksamkeit von Schutzmaßnahmen zu schließen: Reaktive Metaboliten können entweder metabolisch detoxifiziert werden oder unkontrolliert mit Zellstrukturen reagieren. Von herausragender Bedeutung für die Detoxifizierung ist die Konjugation mit Glutathion. Die Konjugate werden vorwiegend zu Mercaptursäuren prozessiert und als solche ausgeschieden. Wich-

tige Zielstrukturen für toxikologische Wirkungen sind die Basen der DNA. Geschädigte Basen werden bei der DNA-Reparatur oder beim Zelltod als Basen- oder Nucleosid-Addukte freigesetzt. Aus der Struktur der ausgeschiedenen Mercaptursäuren und Basen/Nucleosid-Addukte kann auf die Struktur des reaktiven Metaboliten geschlossen werden. Das Verhältnis der Mengen an Mercaptursäuren zu Basen/Nucleosid-Addukten aus einem reaktiven Metaboliten in einem Individuum stellt ein Maß für seine aktuelle Detoxifizierungskapazität dar.

Tabelle 1 · Table 1

EU-Projekt „Heterocyclic amines in cooked foods - Role in human health“ Fragestellungen EU project “Heterocyclic amines in cooked foods - Role in human health” Questions

Exposition Exposure	Endogene Faktoren (Metabolismus) Endogenous factors (metabolism)	Exogene Faktoren/Protektion Exogenous factors/prevention
<ul style="list-style-type: none"> Entwicklung validierter analytischer Methoden Develop validated analytical methods Abschätzung der HA-Belastung unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in Europa Determine HA levels in cooked foods, regional European cuisine Entwicklung von Biomarkern für die Belastung Develop biomarkers for estimating the internal dose 	<ul style="list-style-type: none"> Identifizierung der an der Aktivierung beteiligten Enzymen Identify the role of individual enzymes in the activation of HA Bestimmung des Einflusses genetischer Polymorphismen Assess the role of genetic polymorphisms for the individual risk Bestimmung des Einflusses von Darmbakterien Determine the influence of intestinal bacteria 	<ul style="list-style-type: none"> Identifizierung protektiver Nahrungsinhaltsstoffe <i>in vitro</i> Identify dietary constituents with protective effects towards HA-induced damage using <i>in vitro</i> models Nachweis protektiver Effekte in Tiermodellen Study modifying effects in animal models Humane Interventionsstudien Explore putative protective factors in human intervention studies

Tabelle 1
Ziele: Identifizierung von Risikogruppen, Abschätzung/ Reduzierung der Belastung, Verminderung der toxischen Wirkung

tients and control subjects; dietary habits are also taken into account in these studies. The results should be useful to assess the real role of individual classes of potential carcinogens present in the diet.

Insight from biomarkers on the nature and fate of reactive metabolites formed in the organism

Nowadays, acutely toxic chemicals reach relevant levels in foods only in exceptional cases in Western countries. However, the organism is still exposed to numerous natural and anthropogenic chemicals which have a principle potential of causing cancer. Since the complete avoidance of these compounds is impossible, it is important to assess the risks resulting from individual exposures and to learn which are substantial and real. We try to use certain classes of chemicals present in urine (and other biological samples) to characterize the chemical structure, the level, and the further processing of the reactive metabolites formed in the organism: reactive metabolites are either detoxified or react in an uncontrolled manner with cellular components. For detoxification, the conjugation with glutathione represents a major

mechanism. The conjugates are usually further processed to, and then excreted as, mercapturic acids. Important targets for toxicological effects of reactive intermediates are the base residues of the DNA. Modified bases or their nucleosides are released when the DNA is repaired or the cell dies. The mercapturic acids and base/nucleoside adducts contain much structural information from which the nature of the reactive species may be inferred. Furthermore, the ratio of the levels of mercapturic acids versus base/nucleoside adducts from a specific reactive metabolite in a subject represents a measure of its actual detoxification capacity.

Table 1
Objectives: Identify susceptible populations, estimate/ reduce exposure, reduce toxic effects

Abteilung Immunologie

Leitung (komm.): Dr. Lutz Heinevetter

Im Mittelpunkt unserer Forschungsarbeit stehen das darmassoziierte lymphatische Gewebe (GALT) und teilweise das bronchienassoziierte lymphatische Gewebe (BALT) als die mucosalen Immunsysteme, die in hohem Maße mit Nahrungs- und Umweltantigenen konfrontiert werden. Neben Abwehrfunktionen gegen Nahrungsschadstoffe und pathogene Mikroorganismen müssen die Immunzellen des GALT auch in der Lage sein, Toleranzmechanismen gegen Nährstoffe und die eigene Darmflora zu induzieren und zu unterhalten. Die sich daraus ergebende lokale Immunreaktivität und -regulation sind noch wenig aufgeklärt.

Die Ätiopathogenese der meisten entzündlichen Darmerkrankungen, Lebensmittelunverträglichkeiten und -allergien wird mit Störungen der Immunregulation des GALT in Zusammenhang gebracht. Deshalb studieren wir die Grundlagen der intestinalen Immunität und Immunregulation im Hinblick auf ihre Induktion und Modulation durch Nahrungsbestandteile und Mikroorganismen, um zukünftig auf diesen Erkenntnissen aufbauend, Empfehlungen zur Optimierung von Lebensmitteln, auch hinsichtlich ihres prophylaktischen und therapeutischen Potenzials (Functional Foods), geben zu können.

Zur Erfassung der lokalen (GALT, BALT) sowie systemischen Immunreaktionen untersuchen wir Immunzellen, besonders B- und T-Lymphozyten der Maus und der Ratte. Die Immunglobulinfreisetzung (Antikörperbildung) wird bei den B-Lymphozyten und besonders die Zytokinausschüttung bei den T-Zellen erfasst. Cytokine stehen als zelluläre Botenstoffe im Zentrum der Immunregulation des Verdauungssystems. Um diese Immunfunktion zu studieren, ist es wichtig, möglichst das gesamte intestinale Cytokinmilieu zu charakterisieren. Wir sind deshalb dazu übergegangen, Cytokine nicht nur mittels ELISA oder der Durchflusszytometrie, nach intrazellulärer Immunfärbung, zu messen, sondern nutzen auch zunehmend die RNA-Technologie, um möglichst viele Cytokine simultan, in Abhängigkeit von oral oder nasal applizierten nahrungsrelevanten Substanzen nachzuweisen.

Als Antigene verwenden wir ausgewählte Nahrungsproteine, kommensale Bakterien des menschlichen Darms und als Adjuvantien bzw. Immunmodulatoren bakterielle Oberflächenantigene und sekundäre Pflanzenstoffe.

Bei unseren Arbeiten im Bereich der Allergieforschung, die wir im Rahmen eines Innovationskolleges an der Universität Potsdam durchführen, betrachten wir ebenfalls das darmvermittelte Immun-

Abbildung 1
Agarosegel-Elektropherogramm von Ovomucoïd-cDNA nach RT-PCR von RNA aus dem Ovidukt des Haushuhns

Proben:
1. und 10. DNA-Standard, Größe: 1 kbp mit 100 bp pro Bande,
2. 80 µg Ovidukt-RNA in die RT-PCR eingesetzt, Gelbeladung 2µl RT-PCR-Produkt
3. 60 µg Ovidukt-RNA in die RT-PCR eingesetzt, Gelbeladung 2µl RT-PCR-Produkt
4. 40 µg Ovidukt-RNA in die RT-PCR eingesetzt, Gelbeladung 2µl RT-PCR-Produkt
5. 10 µg Ovidukt-RNA in die RT-PCR eingesetzt, Gelbeladung 2µl RT-PCR-Produkt
6.-9. wie 2.-5., aber mit einer Gelbeladung von 1µl RT-PCR-Produkt

Abbildung 1 · Figure 1

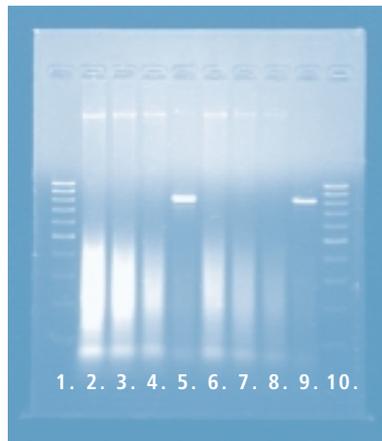


Figure 1
Gel electrophoretic investigation of ovomucoid-cDNA obtained by RT-PCR from chicken oviduct RNA

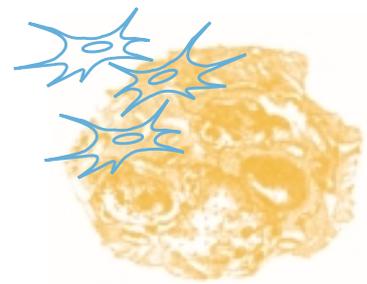
samples:
1. & 10. DNA-ladder 1 kbp, 100 bp per rung
2. 80 µg oviduct-RNA for RT-PCR, 2µl RT-PCR-product on gel
3. 60 µg oviduct-RNA for RT-PCR, 2µl RT-PCR-product
4. 40 µg oviduct-RNA for RT-PCR, 2µl RT-PCR-product
5. 10 µg oviduct-RNA for RT-PCR, 2µl RT-PCR-product
6.-9. like 2.-5., but with 1µl RT-PCR-product on gel

Our research centers around the gut-associated lymphoid tissue (GALT) and, in part, the bronchial-associated lymphoid tissue (BALT), those parts of the mucosal immune system that are particularly exposed to allergens from foods and the environment. Apart from their defence function against harmful substances in foods and against pathogenic microorganisms, the immune cells of the GALT must be able to initiate and support tolerance mechanisms toward nutrients and the body's own intestinal microflora. Until now, the resulting immunoreactivity and regulation mechanisms of the GALT have been poorly understood.

The etio-pathogenesis of most inflammatory gut diseases, food intolerances and allergies is considered to be linked with disorders of the immunoregulation of the GALT. To this end we are studying the basis of intestinal immunity and immunoregulation with regard to their induction and modulation by food ingredients and microorganisms. These results will enable us to offer recommendations for optimizing foods also in terms of their prophylactic and therapeutic potential (functional foods).

In order to identify the local (GALT, BALT) and systemic immunoreactivity, we study immune cells, mainly B- and T-lymphocytes from mice and rats. The immunoglobulin release (development of antibodies) is measured in B-lymphocytes, while in particular the cytokine secretion is recorded in T-lymphocytes. Cytokines are cellular messengers that play the dominant role in the immunoregulation of the gut. In order to study this immune function it is important to characterize as much of the cytokine pattern as possible. We therefore proceeded to measure cytokines not only by ELISA or flow cytometry after intracellular staining, but also by using more and more the "RNA technology" in order to simultaneously analyze as many cytokines as possible because they constitute the immune response to orally or nasally administered food-relevant substances. As antigens, selected food proteins and commensal bacteria of the human intestine were applied; bacterial surface antigens and secondary products of plants were used as adjuvants or immune modulators.

In our work in the field of allergy research, within an interdisciplinary research project of the University of Potsdam (Innovationskolleg), we



system als Hauptwirkungsort der Nahrungsallegene. So werden diese Allergene chemisch oder enzymatisch modifiziert und ihre Immunreaktivität mit Hilfe der bereits beschriebenen Methoden und Tiermodelle charakterisiert. Auch die gentechnologische Darstellung von Allergenen in verschiedenen Expressionssystemen ist aufgegriffen worden. Diese Methodik liefert sehr reine Allergene oder Allergenmodifikate, die auf biochemischen Weg nur schwer oder gar nicht zu erhalten sind. Ein weiterer Vorteil ist, dass es die Genkonstrukte der Allergene erlauben, Vakzine für die genetische Immunisierung zu konstruieren.

Reaktivität und Regulation des intestinalen Immunsystems

Die Etablierung eines weizenprotein-(gliadin)-sensitiven Mausmodells (vgl. Bericht 97/98) hat Forschungen zum Phänomen der oralen Toleranz ermöglicht.

Zum einen konnten wir das Auftreten deutlicher Immunantworten an Hand der lokalen und systemischen Ausschüttung spezifischer Antikörper nach oraler oder nasaler Immunisierung von gliadin-sensitiven Mäuse zeigen. Zum anderen trat die gliadin-spezifischen Antikörperbildung bei oraler Immunisierung und paralleler, uneingeschränkter Fütterung (ad libitum) mit einer gliadin-reichen Diät nicht auf.

Es wurde festgestellt, dass sich eine Toleranz gegenüber Gliadin einstellt und diese sich in der T-Helferzellen(T_H)-Balance widerspiegelt. Im Zustand der oralen Toleranz finden sich keine Anhäufungen entweder von T_H1 oder T_H2 -Zellen (hypothetischer Zustand T_H0). Deutliche und dauerhafte Auslenkungen des T_H -Gleichgewichts, die zur Dominanz entweder der T_H1 - oder T_H2 -Regelzellen führen, sind von entzündlichen Darmerkrankungen oder Allergien begleitet.

Für zukünftige prophylaktische oder therapeutische Anwendungen ist interessant, dass bestimmte bioaktive Substanzen dieses gliadin-induzierte T_H -Gleichgewicht, verschieben können. Wir fanden dies bei

Abbildung 2 · Figure 2

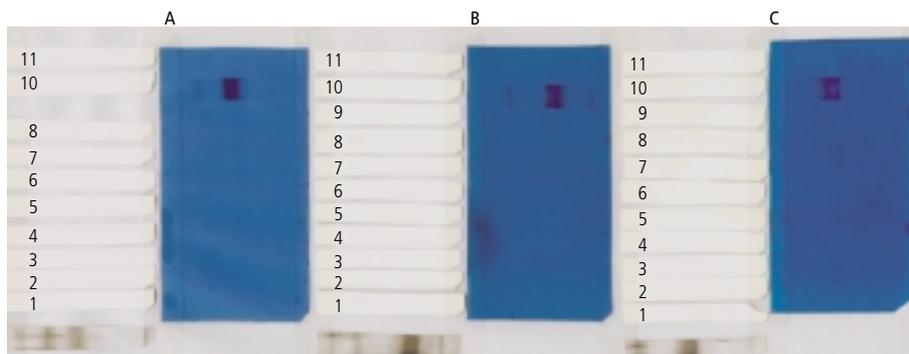


Abbildung 2
Immuno-(Western)-Blot-Analyse von Ovomucoïd und Ovomucoïd-modifikaten mit Eiallergikerseren
A: Ovomucoïd;
B: Ovomucoïd, chemisch deglycosyliert;
C: Ovomucoïd, enzymatisch deglycosyliert;
Ovomucoïd/-modifikate mit Eiallergikerseren (1-10) inkubiert, Serum 11
Negativkontrolle

also regard the gut-associated immune system as a main site where reactions to food allergenstake place. This means allergens are modified chemically or enzymatically and their immunoreactivity is characterized by the methods and animal models mentioned above.

We also proceeded to prepare allergens developed by means of gene technology in various expression systems, because this method supplies very pure allergens or allergen modifications which are difficult if not impossible to obtain by means of biochemical synthesis. Another advantage is the fact that gene constructs of allergens can be used to create vaccines for genetic immunization.

Reactivity and regulation of the intestinal immune system

The establishment of a wheat protein (gliadin)-sensitive mouse model (cf. DIFE-Annual report 97/98) has made it possible to investigate the phenomenon of oral tolerance.

After the oral or nasal immunization of gliadin-sensitive mice, there was a distinct immune response indicated by the local and systemic

release of specific antibodies. However, in the case of unlimited feeding (ad libitum) of a gliadin-rich diet together with simultaneous oral immunization, no gliadin-specific antibody could be detected. We found that the tolerance induced by gliadin was reflected in the T-helper (T_H) cell balance. In the state of oral tolerance there was no accumulation of T_H1 or T_H2 cells (hypothetical state T_H0). Strong and constant shifts of the T_H balance resulting in the dominance of either T_H1 or T_H2 are connected with gut disease or food allergies. For future prophylactic or therapeutic treatment it will be of interest to consider that certain bioactive substances are able to modulate this gliadin-specific T_H balance. We found this in some triterpens, which shift the T_H balance slightly in the direction of T_H1 .

In collaboration with the Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry at the University of Leipzig, we tested the feasibility of using our mouse model in the investigation of gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). The results available so far have revealed no connection between gliadin-specific antibody release and celiac disease. This

Figure 2
Immuno-(Western)-Blot-Analyse of Ovomucoïd and -derivatives with sera of patients suffering from egg allergy
A: Ovomucoïd,
B Ovomucoïd: chemically deglycosylated,
C: Ovomucoïd, enzymatically deglycosylated;
Ovomucoïds protein incubated with sera of patients (1-10), No. 11 control serum

einigen Triterpenen, die das T_H -Gleichgewicht tendenziell in Richtung T_H1 drücken.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Leipzig sind wir der Frage nachgegangen, ob sich unser Mausmodell zur Erforschung der glutensensitiven Enteropathie (Zöliakie) einsetzen lässt. Die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse belegen, dass der in unserem Tiermodell festgestellte erhöhte gliadin-spezifischer Antikörpertiter nicht in Beziehung zu anderen biochemischen Zöliakiemarkern steht. Dies ist ein erneuter Beleg für die geringe diagnostische Aussagekraft gliadin-spezifischer Antikörper.

Dass die körpereigene Mikroflora entscheidend das gastrointestinale Immunsystem beeinflusst gilt als gesichert. Wir haben mit Hilfe des Modells der keimfreien Ratte (in Zusammenarbeit mit der Abteilung Gastro-

intestinale Mikrobiologie) und dessen gezielter intestinaler Besiedlung mit nicht-pathogenen Vertretern der menschlichen Darmflora versucht, noch offenen Detailfragen in Bezug auf die Entstehung der Darmimmunität zu beantworten. So konnte gezeigt werden, dass die Immunreaktivität der Bakterien von deren Oberflächenstruktur abhängt und ihre Immunogenität spezies-abhängig, auch über das lokale Immunsystem des Gastrointestinaltraktes hinaus wirken kann. Für die Immunlage des GALT ist weiterhin die Reihenfolge der Besiedlung mit dem jeweiligen Bakterienvertreter entscheidend. Die gegenseitige Wechselwirkung der verwendeten Bakterien moduliert das T-Helfer-Gleichgewicht und ist an Hand der Cytokine messbar. So regulierte z.B. die Anwesenheit von *B. adolescentis* die humorale Immunität gegen *B. thetaiotaomicron* herunter, was

einer T_H -Gleichgewichtsverschiebung in Richtung T_H1 bedeutet.

Lebensmittelallergien und intestinales Immunsystem

Lebensmittelallergien und -intoleranzen haben an Bedeutung zugenommen und sind deshalb schon 1996 von der DFG zum Thema eines Expertensymposiums gemacht worden. Auch vor dem Hintergrund der Zulassung gentechnisch veränderter Organismen, die als Lebensmittelroh- oder -zusatzstoff, in die menschliche Nahrungskette gelangen können, muss die Erforschung von Lebensmittelallergien intensiviert werden. Ein Hauptproblem bei der Untersuchung von Lebensmittelallergien ist der Umstand, dass der Entstehungs- und Wirkort dieser Allergieform, der Gastrointestinaltrakt des Menschen ist. Direkte Versuche an Patienten sind aus ethischen Gründen nicht vertretbar und müssen an

Abbildung 3A · Figure 3A



Abbildung 3
Nachweis allergierelevanter Moleküle und Zellen im oberen Jejunum einer oral gegen Ovomucoid sensibilisierten BALB/c Maus
A) Aldehyd-Fuchsin-Färbung zum Nachweis von Mastzellen
B) Immunchemischer Nachweis von IgE

Abbildung 3
Detection of allergy relevant molecules and cells in upward jejunum of a BALB/c mouse orally sensitised with ovomucoid

A: Aldehyde-fuchsin-staining for detection of mast cells
B: Immunostaining of IgE

is once more evidence for the low diagnostic validity of gliadin-specific antibodies.

It is in principle recognized that the endogenous microflora markedly influences the gastrointestinal immune system. In the germ-free-rat model (in collaboration with the Department of Gastrointestinal Microbiology), the oral administration of non-pathogenic bacteria from the human gut flora revealed a few more details about the emergence of gut immunity.

As could be shown, the immunoreactivity depends on the surface structure of the bacteria used; with certain species of bacteria, their immunogenicity may even spread beyond the immune system of the gut. The order in which the strains of bacteria colonize in the gut is obviously of great importance for the resulting immune status. The interaction of the bacteria used served to modulate the intestinal immune regulation and could be measured by the T_H cell cytokines present. Thus, the presence of *B. adolescentis* downregulated the

humoral immunogenicity against *B. thetaiotaomicron*, which meant a shift of the T_H -balance in the direction of the T_H1 -cells.

Food allergies and intestinal immune system

As food allergies and intolerances have gained in importance, the DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) devoted a special symposium to this topic in 1996. Allergy research also will have to be intensified because, in the foreseeable future, raw materials and additives for foods will include a number of genetically modified organisms that can enter the human food chain. The main problem in the investigation of food allergies is that the site of emergence and reaction is the human gastrointestinal tract. For ethical reasons, direct tests in the gastrointestinal tract of patients are prohibited and thus must be carried out in model systems. Cell and tissue cultures are only of limited relevance. Thus, it is essential to use animal models for the analysis of interactions between local and systemic immunity of the whole organism.

Modellsystemen ausgeführt werden. Zell- oder Gewebekulturen zeigen dabei nur beschränkte Aussagekraft, so dass es unumgänglich ist, auf Tiermodelle zurückzugreifen, die das Studium der Wechselwirkungen von lokaler und systemischer Immunität in einem Gesamtorganismus erlauben.

Im Teilprojekt 4, des Ende 2000 ausgelauenen Innovationskolleges an der Universität Potsdam haben wir an der Thematik „Beeinflussung intestinaler Immunzellen durch nahrungsrelevante Glykokonjugate“ gearbeitet. Der Einfluss von Zuckerketten im Allergenmolekül auf dessen Immunreaktivität wurde an Hühnereiallergenen studiert. Ovomucoid (*Gal d 1*), ein Glycoprotein mit einer molaren Masse von 28000 zählt zu den Hauptallergenen des Hühnereis. Wegen seines hohen Gehaltes an Zuckerseitenketten ist Ovomucoid intensiv von uns untersucht und enzyma-

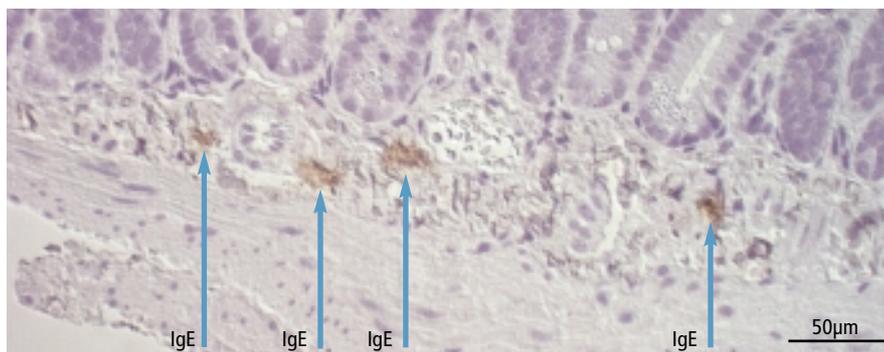
tisch sowie chemisch modifiziert worden. Wir konnten zeigen, dass die intramolekularen Glykoketten eine Schutzhülle um das Ovomucoidmolekül bilden, so dass die Primärstruktur der Proteinkette vor den antigen-spaltenden Enzymen des Magens und Darms geschützt bleibt. Die Zuckerketten des Ovomucoids spielen bei der Anlagerung an die Glycokalyx der Darmzotten und der Einschleusung in das darmassoziierte Immunsystem eine wichtige Rolle.

Zum weiteren Studium der Immunreaktivität der Glycosylierung ist auch damit begonnen worden, das Ovomucoid gentechnologisch zu gewinnen. Die cDNA des Ovomucoids konnten wir durch RT-PCR aus RNA-Proben amplifizieren, die wir aus dem Eileiter eines Haushuhnes isolierten.

Mit dieser cDNA kann ein Expressionsvektor konstruiert und in das *E.coli*-System eingebracht werden, um ein zuckerkettenfreies Ovomucoidmolekül zu erhalten. Mit der Ovomucoid cDNA werden auch Versuche zur genetischen Immunisierung möglich, so dass neue Wege in der spezifischen Immuntherapie (SIT) von Eiallergien beschriftet werden können.

Bei diesen Untersuchungen konnte weiterhin gezeigt werden, dass glycosylierte, oberflächenaktive Verbindungen pflanzlicher Herkunft, hochwirksame Modulatoren des darmeigenen Immunsystems sind. Offenbar, weil sie den Antigeneinstrom in das intestinale Immunsystem forcieren und helfen eine lokale Immunreaktion auszulösen. Damit ist es lohnend, einer Reihe von bioaktiven Minorbestandteilen der Nahrung (Lectine, Terpene, Flavanoide) im Hinblick auf ihre Fähigkeit zur intestinalen Immunmodulation zu untersuchen.

Abbildung 3B · Figure 3B



In a subproject of the Innovationskolleg “Mechanisms of gastrointestinal bioactivation and inactivation” of the University of Potsdam, which expired in 2000, we studied the “Influence of food-relevant glyco-conjugates on intestinal immune cells”. The effect of the sugar residues of the allergen molecule on its immunoreactivity was mainly examined using allergens from hen’s eggs. Ovomucoid (*Gal d 1*), a glycoprotein with a molecular mass of 28,000, is one of the main allergens of hen’s eggs. Because of its high content of sugar chains, ovomucoid was analyzed intensively and modified chemically as well as enzymatically. We were able to show that the intramolecular sugar chains cover the ovomucoid molecule so that its primary structure, the protein chain, is protected from the enzymatic action of stomach and gut enzymes.

These sugar chains play an important role in the process involving their deposition on the glycocalyx of the gut villi and their infiltration into the gut-associated immune system.

For further studies of the immune reactivity of glycosylation, first steps were taken to develop an ovomucoid by using gene technology. The cDNA of ovomucoid was amplified by RT-PCR from RNA samples isolated from the oviduct of a domestic hen. With this cDNA, an initial expression vector can be constructed and introduced into the *E. coli* system in order to obtain an ovomucoid molecule that is free of sugar chains. With the use of the ovomucoid cDNA, genetic immunization trials will become possible, thus opening new vistas in the field of specific immune therapy (SIT) of egg allergies.

These investigations also revealed that glycosylated surface-active substances of plant origin are effective modulators of the gut-associated immune system. These modulators apparently speed up the flow of antigens into the intestinal immune system, thus helping to initiate a local immune response. It is therefore worth investigating a number of minor bioactive components (lectins, terpenoids, flavonoids) in foods with regard to their ability to influence the intestinal immune modulation.

Arbeitsgruppe Präventiv-Medizinische Lebensmittelforschung

Leitung: Prof. Dr. Gisela Jacobasch (bis 2/00), PD Dr. Ralf Stohwasser (seit 3/00)

Einige epidemiologische Studien belegen Korrelationen zwischen der Prävention verschiedener Krankheiten und dem Konsum natürlicher Lebensmittelinhaltsstoffe in Obst, Gemüse und Tees. Nahrungsbestandteilen wie Flavonoiden und Ballaststoffen werden gesundheitsfördernde Wirkungen zugeschrieben. Die molekular- und zellbiologischen Mechanismen, über die solche Verbindungen ihre protektiven Wirkungen entfalten, sind aufgrund der komplexen Komposition von Lebensmitteln und unterschiedlicher genetischer Prädisposition in der Bevölkerung, nur unzureichend untersucht.

Die Arbeitsgruppe Präventiv-Medizinische Lebensmittelforschung erforscht physiologische Wirkungen von „Polysacchariden“ und „Bioaktiven Sekundärmetaboliten“ bei der Prävention und Therapie inflamma-

torischer und neoplastischer Darmerkrankungen. Die analytischen Möglichkeiten der Arbeitsgruppe umfassen die Quantifizierung von bioaktiven Komponenten in Lebensmitteln, die Analyse der Metabolisierung solcher Komponenten im tierischen und menschlichen Organismus sowie die biochemische und molekularbiologische Untersuchung der Wirkungen von bioaktiven Lebensmittelinhaltsstoffen auf zellulärer Ebene.

Ziel unserer Arbeiten ist es, die physiologischen, zellbiologischen und molekularen Grundlagen der protektiven Wirkung von Lebensmittelinhaltsstoffen aufzuklären. Aus den gewonnenen Erkenntnissen können praktische Ernährungsempfehlungen abgeleitet werden. Informationen zu Wirkungsmechanismen natürlicher Ernährungsfaktoren können in das Design spezi-

fischer pharmazeutischer Produkte wie auch in die Entwicklung von gesundheitsfördernden Lebensmitteln einfließen.

Polysaccharide - Resistente Stärke

Simone Florian, Undine Lehmann, Morana Marinovic, Christine Rössler, Katrin Schmehl, Detlef Schmiedl

Resistente Stärken (RS) sind Polyglucane von sehr unterschiedlicher Struktur, die wegen möglicher gesundheitsfördernder Wirkungen im Blickpunkt kommerzieller wie auch wissenschaftlicher Interessen stehen.

Resistente Stärke - Eigenschaften und Struktur

Verschiedene Lebensmittel enthalten Stärkeformen, die im oberen Verdauungstrakt und Dünndarm des Menschen schnell abgebaut werden. Resistente Stärke (RS) hingegen passiert den Dünndarm des Menschen unverdaut und wird im mikrobiellen Ökosystem des Dickdarms von Bakterien als Energiesubstrat genutzt und zu kurzkettigen Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) anaerob fermentiert. Die physikalisch unzugängliche Stärke aus unvollständig gemahlene Samen wird als RS Typ I bezeichnet. Rohe Kartoffeln und grüne Bananen enthalten resistente Stärkekerne (RS Typ II). In gekochten, abgekühlten Kartoffeln oder im Brot befindet sich ein α -Amylase-resistenter Stärkeanteil, die RS Typ III. Die RS-Gehalte in herkömmlichen Lebensmitteln sind zumeist niedrig.

Abbildung 1 · Figure 1

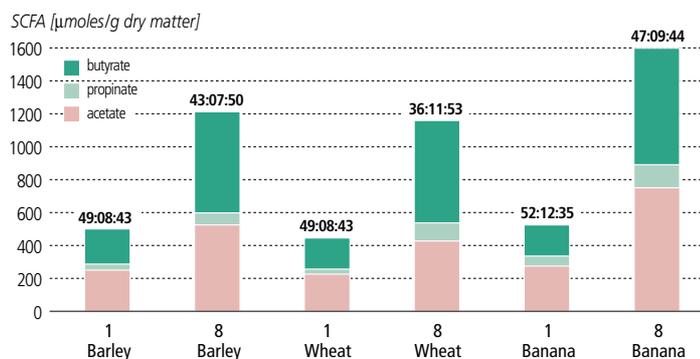


Abbildung 1
Anaerobe *In-vitro*-Fermentation von RS mit Faecesflora eines Probanden.
Die Quelle der RS-Präparation, die Fermentationsdauer [h] sowie die molaren Verhältnisse kurzkettiger Fettsäuren (short chain fatty acids (SCFA)) sind angegeben.

Figure 1
Anaerobic *in vitro* fermentation of RS with fecal microflora from a proband.
Source of RS preparation, duration of fermentation [h] and molar ratio of SCFA as indicated.

Several epidemiological studies supply evidence for correlations between the prevention of various diseases and the consumption of non-nutritive substances in fruits, vegetables, and tea. Food components such as flavonoids and dietary fibers are assumed to promote human health. Due to the complex composition of food and diverse genetic predispositions among humans, molecular mechanisms by which plant components exert their protective effects have been unraveled insufficiently so far.

We investigate the impact of polysaccharides and bioactive secondary plant metabolites upon the prevention and therapy of inflammatory and neoplastic bowel diseases. Our analytical skills and tools are suitable for determination of bioactive compounds in foods and specimens, analyzing their metabolism and molecular effects in animals or humans down to the cellular level.

Our research is aimed at elucidating the physiological, cell-biological, and molecular bases of the protective efficacy of food substances. New knowledge would serve the development of nutritional recommendations, facilitate the design of specific pharmaceutical drugs for therapeutic purposes, and support the development of health-promoting food.

Polysaccharides - Resistant Starch

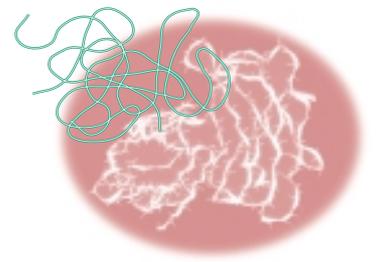
Resistant starch (RS) is the collective term for polyglucans with variant structures. Due to the possible health-promoting properties of RS, commercial and scientific interests have focused on these food compounds.

RS - features and structure

Foods contain different kinds of starch that are degraded immediately in the upper gastrointestinal tract of humans. In contrast, RS passes through the small intestine without being digested. In the colon, RS is utilized by bacteria of the microbial ecosystem as an energy source during anaerobic fermentation into short-chain fatty acids (SCFA).

Physically inaccessible starch, as derived from incompletely ground seeds, is termed type I RS. Raw potatoes and unripe bananas contain resistant grains of starch (type II RS). An α -amylase-resistant portion of starch, type III RS, is found in cooked, chilled potatoes and in bread. In common foods, the RS content is rather low.

The relative amount of type III RS can be increased by retrogradation. Procedures for the preparation of type III RS from cereals, potatoes,



Der Anteil von RS Typ III kann durch Retrogradation erhöht werden. Verfahren zur Herstellung von RS-Typ-III aus Getreiden, Kartoffeln, Bananen, Erbsen sowie aus *in vitro* synthetisierten α -1,4- Amyloglucanen wurden mit Unterstützung von Industriepartnern ausgearbeitet und patentiert.

Wird Stärke bei Wasserüberschuss über eine charakteristische Temperatur (55 – 80°C) erwärmt, so erfolgt zunächst eine Verkleisterung, d.h. die Stärkekörner verlieren ihre kristalline Ordnung. Bei der Retrogradation wird dieser Prozess durch Optimierung geeigneter Bedingungen umgekehrt, d.h. bei Abkühlung reassoziieren die Amyloseketten über Wasserstoffbrücken zu neuen doppelhelikalen Strukturen, die α -Amylase-resistent sind.

Durch Kombination des hydrothermischen Verfahrens mit der Methode der enzymatischen Entzweigung wurden hohe RS-Ausbeuten erreicht (Banane 51 %, Gerste 31 %, Weizen 40 %, Erbse 53 %) sowie RS-Strukturen von hoher thermischer Stabilität und hohem Kristallisationsgrad gewonnen.

Physiologische Charakterisierung resistenter Stärken Typ III

Die RS-Präparate werden durch die intestinale Mikroflora des Menschen *in vitro* gut fermentiert (Abb. 1). Derartige Untersuchungen dienen als Modell der im Kolon ablaufenden Stoffwechselfvorgänge.

Bakterielle Fermentationsprodukte wie Butyrat werden bei entzündlichen Darmkrankungen, wie der Colitis ulcerosa,

therapeutisch eingesetzt, da sie sowohl als Energiemetabolit für Epithelzellen im Kolon, als auch als Signalmetabolit im Zellzyklus und bei der Apoptose wirksam sind. Die Mechanismen sind auch hier nur unzureichend erforscht.

Prävention und Therapie inflammatorischer und neoplastischer Darmerkrankungen

Pathoanatomisch ist die Colitis ulcerosa (CU) charakterisiert durch eine chronisch-hämorrhagische Entzündung der Mucosa/Submucosa von Rectum und Kolon. Epitheliale Veränderungen wie die irreguläre Kryptenarchitektur (Abb. 2, 1 & 2) oder eine verminderte Zahl der Becherzellen manifestieren sich im distalen Kolon. Die Apoptose-Aktivität ist vor allem in Binde-

Abbildung 2 · Figure 2

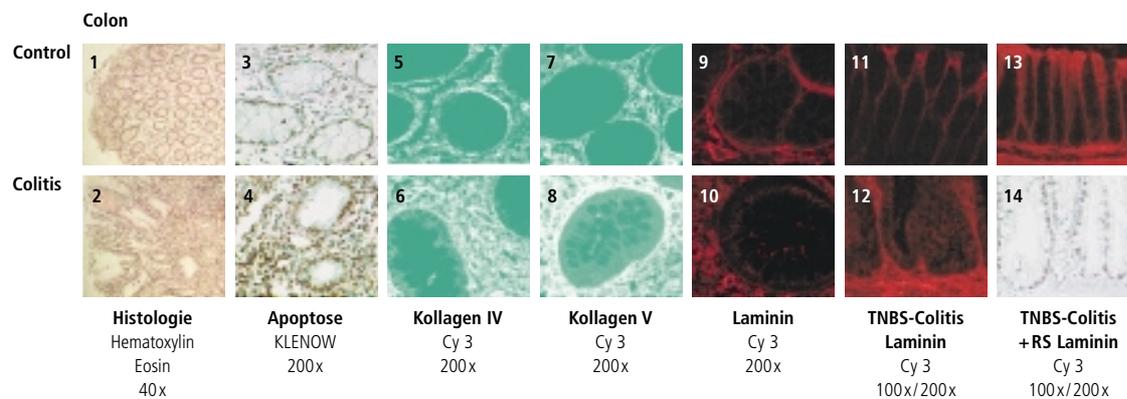


Abbildung 2
Histologische und immunohistochemische Untersuchung von Kolon-Gewebeschnitten. Humanstudie: 1-10, Tiermodell - TNBS-Colitis in Ratte: 11-14. Färbetechnik, mikroskopische Vergrößerung und markiertes Antigen wie angegeben.

bananas, and peas as well as from synthesized α -1,4-amylo-glycans have been elaborated and patented with the support of industrial partners.

Heating of starch above a characteristic temperature (55 – 80°C) with an excess of water at first results in pasting, i.e., the starch grains lose their crystalline arrangement. This process is reversed during retrogradation by optimization of appropriate conditions. During cooling, the amylose chains reassociate via hydrogen-bond formation resulting in new double-helical structures that are resistant to α -amylase. The combination of a hydrothermic and an enzymatic debranching procedure results in high yields of RS (banana, 51 %; barley, 31 %; wheat, 40 %; pea, 53 %) and in RS structures with a high thermal stability and a high degree of crystallization.

Physiological characterization of type III resistant starch

The RS preparations are fermented well by intestinal microflora *in vitro* (fig.1). Such investigations model metabolic processes in the colon. Bacterial fermentation products, such as butyrate, are used therapeutically in the treatment of inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, CU), due to their function both as an energy metabolite in colon epithelial cells and as a signal metabolite in the cell cycle and in apoptosis. The mechanisms involved have been elucidated insufficiently as well.

Prevention and therapy of inflammatory and neoplastic bowel diseases

CU is characterized pathoanatomically by a chronic, hemorrhagic inflammation of the mucosa/submucosa of rectum and colon. Epithelial changes, such as an irregular architecture of the crypts (fig. 2, 1 & 2) and a reduced number of goblet cells, are manifested in the distal colon. The apoptotic activity is increased particularly in cells of the connective tissue (fig. 2, 3 & 4). An imbalance in the interactions between the extracellular matrix (ECM) and epithelial cells is under discussion as a pathomechanism. Therefore, immunohistochemical studies were carried out on colon samples from colitis patients to localize ECM components, such as laminin and collagen (fig. 2, 5-10). Reduced expression of laminin in the epithelial layer and increased incorporation into the endothelial architecture were detected (fig. 2, 9 & 10). Obviously, laminin is replaced by other ECM components, e.g., types IV and V collagen (fig. 2, 5-8). Type I collagen, an inhibitor of apoptosis, was not detected.

Administration of 2,4,6-trinitrobenzene-sulfonic acid (TNBS) is known to induce colitis in rats. Effects of resistant starch on histological parameters, such as the structure of the mucosa, arrangement and morphology of crypts, and immunohistological markers, were studied in

Figure 2
Histological and immunohistochemical examination of colon sections. Human study: 1-10, TNBS colitis in rats: 11-14. Staining technique, enlargement and stained antigen are indicated.

gewebszellen erhöht (Abb. 2, 3 & 4). Als Pathomechanismus werden Störungen der Interaktionen von extrazellulärer Matrix (ECM) und Epithelzellen diskutiert. Immunhistochemische Studien zur Lokalisation von ECM-Komponenten wie Laminin und Kollagen wurden daher in Kolonproben von Colitis-Patienten durchgeführt (Abb. 2, 5-10). Eine verminderte Expression von Laminin in der Epithelzellschicht sowie ein verstärkter Einbau in die Endothelarchitektur wurden nachgewiesen (Abb. 2, 9 & 10). Offensichtlich wird das Laminin durch andere ECM-Komponenten, wie Kollagen Typ IV und V ersetzt (Abb. 2, 5-8). Kollagen Typ I, ein Inhibitor der Apoptose, wurde nicht detektiert.

In Ratten kann durch Applikation von 2,4,6-Trinitrobenzen-Sulfonsäure (TNBS) eine Colitis induziert werden. In diesem Tiermodell werden Effekte von RS auf histologische Parameter, wie Mucosastruktur, Anordnung und Morphologie der Krypten und immunhistologische Marker untersucht. Die Fütterung von gesunden Ratten mit RS führte zu einer erhöhten Epithelzellproliferation in kolonalen Krypten (Abb. 2, 14). Außerdem wurde eine erhöhte Laminin-Expression beobachtet (Abb. 2, 11 & 13).

Bioaktive Sekundärmetabolite – Flavonoide

Hartmut Böhm, Jürg Hempel, Hella Jürgens, Holger Pforte, Barbara Raab, Brigitte Riese

Nicht-nutritive sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe sind aufgrund gesundheitlich positiver, wie auch negativer biologischer Wirkungen in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Die Flavonoide, also polyphenolische Verbindungen, die in zahl-

reichen Obst- und Gemüsesorten vorkommen, werden in diesem Kontext intensiv untersucht. Die Flavonoide umfassen ca. 4.000 verschiedene Verbindungen. Die Heterogenität dieser potentiell bioaktiven Moleküle wird durch bakterielle Umsetzungsprozesse, wie auch durch Biotransformationen in verschiedenen zellulären Systemen des Organismus erweitert.

Resorption, Metabolisierung und Bioverfügbarkeit von Flavonoiden

Analysen zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit sind eine wesentliche Voraussetzung für molekularbiologische Analysen biologischer Wirkungen von Flavonoiden. In Humanstudien und Resorptionsstudien mit keimfreien Ratten bzw. mit Humanflora-assoziierten Ratten, lassen sich die Metabolisierungswege von Flavonoiden untersuchen. Die Kapazität der wirtseigenen Metabolisierungswege kann so unabhängig von den StoffwechsellLeistungen der gastrointestinalen Mikroflora untersucht werden.

Keimfreien Ratten wurden definierte Mengen des Flavonol-Aglycons Quercetin sowie des Quercetin-Glycosids Rutin zugefüttert (Abb. 3A). Die Gewebeverteilung und ihrer Metabolite mit HPLC-Analytik untersucht (Abb. 3B, C). Rutin kann in keimfreien Tieren resorbiert werden. Offensichtlich können gastrointestinale Enzyme der Ratte die β -glycosidische Bindung spalten. Eine Aufnahme des Quercetin-3-rutinosids in die Epithelzelle, nebst späterer Metabolisierung in der Leber, wird ebenfalls in der Literatur diskutiert. Der Nachweis von Phenylcarbonsäuren (3,4-Dihydroxyphenylacetic acid (3,4-DHPES), Homovanillinsäure (HVA)) in keimfreien

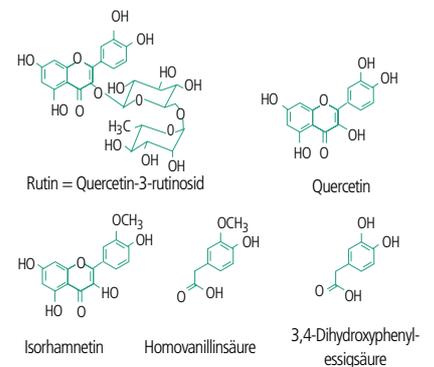
Tieren (Abb. 3) zeigt, dass eine Spaltung der Aglycone im Säurerorganismus auch ohne Beteiligung der gastrointestinalen Mikroflora möglich ist.

Charakterisierung innovativer Apfelsaftprodukte und ihrer physiologischen Wirkungen

Gerhard Dongowski, Susanne Förster, Sabine Sembries

In einem zweistufigen Verfahren zur Gewinnung von Apfelsaftprodukten wurde nach herkömmlicher Maischeenzymierung mit pectolytischen Enzymen (A-Saft) durch Extraktion der Tresterfraktion der B-Saft gewonnen (Kooperation: Forschungsanstalt Geisenheim). B-Säfte enthielten gegenüber A-Säften eine 10-fache Menge an Ballaststoffen und 3-fach höhere Konzentrationen an Quercetin und Quercetin-Glycosiden.

Abbildung 3A · Figure 3A



this animal model. Feeding of healthy rats with RS resulted in increased proliferation of epithelial cells in colon crypts (fig. 2, 14). In addition, increased expression of laminin could be observed (fig. 2, 11 & 13).

Bioactive secondary plant metabolites – flavonoids

Due to reports of their positive as well as negative effects on human health, non-nutritive secondary plant metabolites have been the focus of scientific interest in recent years. Therefore, flavonoids i.e., polyphenolic compounds occurring in numerous varieties of fruits and vegetables, are also a main topic of our research. Flavonoids include nearly 4,000 different compounds. The heterogeneity of this group of putatively bioactive molecules is further increased by bacterial metabolism and mammalian biotransformation.

Absorption, metabolism, and bioavailability of flavonoids

Analysis of pharmacokinetics and bioavailability are an important prerequisite for examining the molecular and biological effects of flavonoids. Resorption studies in man and in gnotobiotic rats or in rats associated with human microflora are suitable for investigation of the pathways of flavonoid metabolism. It is thereby possible to estimate

the host's own capacity to metabolize flavonoids without participation of the gastrointestinal microflora.

Gnotobiotic rats were fed defined amounts of the flavonolic aglycon quercetin or the quercetin glycoside rutin (fig. 3A). Tissue distribution of flavonoids and their metabolites was determined by HPLC analysis after extraction from tissues (fig. 3B,C). Rutin is absorbed in gnotobiotic animals. Obviously, rat gastrointestinal enzymes are capable of cleaving β -glycosidic bonds. An uptake of the quercetin-3-rutinoside into epithelial cells followed by metabolization in the liver, has also been discussed in the literature. The cleavage of the aglycon can be performed in the mammalian organism without participation of the gastrointestinal microflora, as indicated by the detection of phenylcarboxylic acids (3,4-dihydroxyphenylacetic acid (3,4-DHPES); homovanillic acid (HVA)) in gnotobiotic animals.

Characterization of innovative apple-juice products and their physiological effects

A process for the production of apple juices based on a conventional pectolytic first step and a cellulolytic second step, yielding so-called A- and B-juices, has been developed in cooperation with the Research

Die Wirkung der in den technologischen Varianten eingesetzten Enzymkombinationen wurde auch modellmäßig an Zellwandmaterial untersucht, das aus Äpfeln präpariert wurde. Dabei wurden die während der Enzymierung in beiden Stufen eintretenden Veränderungen in den Ballaststoff- und Pektinfraktionen sowie in funktionellen Eigenschaften der Apfelzellwände (z.B. im Wasserbindungsvermögen) und in der Zusammensetzung der löslichen Kolloide charakterisiert.

Bei der *In-vitro*-Fermentation mit Faecesflora vom Menschen wurde eine hohe Umsetzung der isolierten Kolloide aus den B-Säften zu SCFA (Hauptprodukte: Acetat), verbunden mit einer pH-Absenkung und geringer Laktatbildung, beobachtet.

In Fütterungsversuchen an Wistar-Ratten (6 Wochen; Diäten mit 5 % der aus B-Säften isolierten Ballaststoffe oder Zell-

wandmaterial aus Äpfeln) wurden die physiologischen Wirkungen der Ballaststoffe in den genannten Apfelsaftprodukten untersucht. Die Darminhalte waren besonders in Gegenwart des Zellwandmaterials erhöht. Die isolierten Ballaststoffe wurden im Caecum der Ratten sehr gut fermentiert: In den Versuchsgruppen mit Apfelballaststoffen wurden 33 – 97 % mehr SCFA gebildet als in der Kontrollgruppe. Die Abnahme der SCFA-Konzentration zum distalen Kolon weist auf eine erwünschte hohe Resorption der SCFA hin. Im Caecum der Ratten aller Versuchsgruppen wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Konzentrationen an Gallensäuren und neutralen Sterolen gefunden. Bei der ballaststoffhaltigen Diät wurden sowohl mehr Gesamt- als auch primäre Gallensäuren ausgeschieden.

In einer Ernährungsstudie erhielten 10 gesunde Probanden (Alter: 23 – 25 Jahre) zusätzlich zu ihrer Normaldiät über 2 Wochen täglich 1,4 l B-Saft, der 7,2 % Ballaststoffe, 13 mg Quercetin und 363 mg Quercetin-Glycoside pro Liter enthielt.

Die Einflüsse des pectolytisch und cellulolytisch produzierten Apfelsaftes auf die pH-Werte des Urins und der Faeces, des Lactats im Faeces und der Serumlipide sind gering. Hingegen stieg die Exkretion von Quercetin und seiner Metabolite (3,4-DHPES, HVA, vgl. Abb. 3A) in Folge des B-Saft-Konsums. Diese erhöhte Ausscheidung der Metabolite impliziert eine gesteigerte Aufnahme und erhöhte Konzentration von Quercetin und von Metaboliten im Blut. Systemische Wirkungen bioaktiver Polyphenole und ihrer Metabolite werden in Zukunft möglicherweise aus präventiv-medizinischer Sicht an Bedeutung gewinnen.

Abbildung 3B · Figure 3B

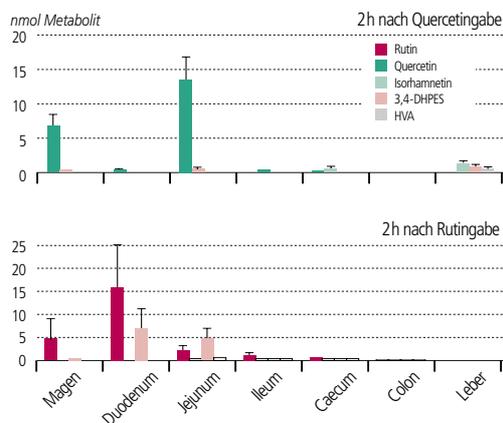
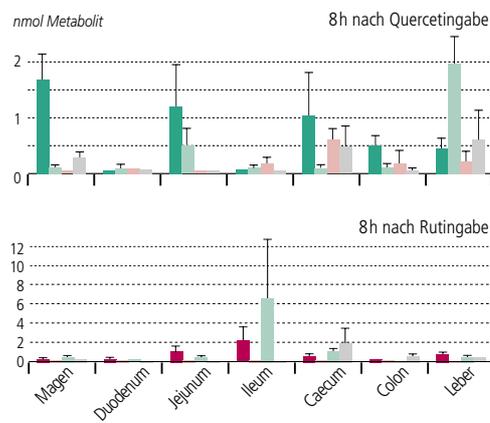


Abbildung 3C · Figure 3C



Institute in Geisenheim. Cell-wall material prepared from apples was used as a model to investigate the efficacy of the technological variants. Changes in the dietary fiber and pectin fractions, in functional properties of the cell walls (for example, water-binding capacity), and in the composition of the soluble colloids were characterized. The B-juice contained approximately ten times more dietary fiber and three times more quercetin and its glycosides compared to the corresponding A-juice. *In-vitro* fermentation with human fecal flora showed the excellent fermentability of colloids isolated from B-juices. The formation of short-chain fatty acids (predominantly acetate) lowered the pH value, and small amounts of lactate were observed. The physiological value of dietary fibers from the apple-juice products mentioned was investigated in feeding experiments with conventional Wistar rats (six weeks of control diet or supplementation with 5 % dietary fiber isolated from B-juices or cell-wall material from apples, respectively). The volume of the gut content increased, especially with cell-wall material, whereas the isolated dietary fiber from B-juices were fermented very well in the rat caecum. The test groups fed with dietary fiber from apples produced 33 – 97 % more SCFA than the control group. A decrease in the SCFA concentration towards the distal colon points to the desirable high absorption of SCFA. Significantly higher concentra-

tions of bile acids and neutral sterols were found in the ceum of rats from both test groups compared to controls. During consumption of fiber-enriched diets, more total as well as primary bile acids were excreted.

The influence of the soluble and partially depolymerized dietary fiber of the B-juices on the composition of the serum lipid fraction (level of triglycerides, cholesterol, LDL, and HDL) in humans and rats, an important diagnostic parameter for evaluation of the risk of atherosclerotic diseases, was analyzed in a nutritional study with ten healthy persons (23 – 35 years of age) and with Wistar rats as well. In addition to their normal food, the probands consumed 1.4 liters of B-juice daily for two weeks; the juice contained 7.2 % dietary fiber and 13 mg quercetin and 363 mg of its glycosides per liter.

The effects of pectolytically and cellulolytically produced apple juice on the pH values of urine and feces, on lactate in feces, and on serum lipids are minor. However, the excreted amount of quercetin and its metabolites (3,4-DHPES, HVA, compare fig. 3A) was increased by B-juice consumption. The increased secretion implies an elevated uptake and increased levels in blood. Therefore, systemic effects of these bioactive polyphenols cannot be excluded.

Abbildung 3 Resorptionsstudie an keimfreien Ratten. Die in A aufgeführten Flavonoide bzw. deren Metabolite wurden über HPLC-Analytik anhand von Referenzsubstanzen detektiert und quantifiziert (B, C).

Figure 3 Absorption study with gnotobiotic rats. A. Molecular structure of flavonoids and metabolites. B and C: Substances as indicated in A were detected and quantified using HPLC methods and reference substances.

Abteilung Epidemiologie

Leitung: PD Dr. Heiner Boeing

Die Beziehung von Lebensstil- und biologischen Variablen untereinander und deren Bezug zum Erkrankungsrisiko ist das wissenschaftliche Forschungsfeld der Abteilung Epidemiologie. Als Datenbasis dazu dient hauptsächlich die Studie „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC). Diese Studie in Potsdam ist eine prospektive Kohortenstudie mit rund 27.500 Teilnehmern (Frauen im Alter von 35 bis 64 Jahren und Männer im Alter von 40 bis 64 Jahren). Deren Erstuntersuchung erfolgte von 1994 bis 1998 in einem speziell dafür eingerichteten Studienzentrums im Gesundheitsamt der Stadt Potsdam. Die EPIC-Potsdam-

Studie ist Teil einer europäischen Kohortenstudie mit insgesamt ca. 480.000 Teilnehmern, die den Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von Krebs und anderen chronischen Erkrankungen erforschen will. Zusammen mit dem EPIC-Studienzentrum in Heidelberg am Deutschen Krebsforschungszentrum bilden die beiden EPIC-Deutschland-Zentren die größte Kohortenstudie in Deutschland mit über 53.000 Teilnehmern. Die wissenschaftliche Perspektive der Studie, der Ablauf und die Erfahrungen bei der Rekrutierung der Teilnehmer, die Prozeduren der Qualitätskontrolle der Datenerhebungen, die erste Nachbeobachtungswelle und erste Be-

schreibungen der Ernährungsdaten in den beiden deutschen Kohorten waren Bestandteil einer Ausgabe der Zeitschrift *Annals of Nutrition and Metabolism* (1999; 43. Jahrgang, Heft 4).

Die EPIC-Potsdam-Studie

Die Erstuntersuchung bestand aus Fragen zur Ernährung in den letzten 12 Monaten, zu soziodemografischen und Lebensstilvariablen, zu medizinischen Aspekten sowie aus anthropometrischen Untersuchungen, einer Blutdruckmessung, einer Blutabnahme und bei Frauen zur Abklärung des Osteoporoserisikos zusätzlich aus einer Ultraschallmessung des Femurs

Abbildung 1 · Figure 1



Abbildung 1
Angaben zum
Alkoholkonsum im
Vergleich zu Werten einer
Referenzmethode bei
107 EPIC-Potsdam-
Studienpersonen

Figure 1
Alcohol consumption in
107 EPIC-Potsdam study
participants with
relation to values
obtained using a
reference method

The relationship between lifestyle variables and biological parameters and the relationship of these variables to the risk of chronic diseases is the field of research of the Department of Epidemiology. The database for this research is mainly the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Potsdam study, a prospective cohort study with about 27,500 participants (females 35 - 65 years of age and males 40 - 65 years of age at study begin). The basic examination took place between 1994 and 1998 in a special study center established at the Department of Public Health of the City of Potsdam. The EPIC-Potsdam study is part of an European cohort study with approximately 480,000 study participants to investigate the impact of nutrition on the development of cancer and other chronic diseases. Together with the EPIC study center in Heidelberg at the German Cancer Research Center, the two German EPIC centers represent the largest cohort study in Germany with nearly 53,000 study participants. The scientific perspective of this study, the actual conduction and experiences during study-participant recruitment, the selected study procedures, the quality-control aspects of data collection, the experiences during the first follow-up period, and the description of the nutritional data in the two German cohorts have been published (*Annals of Nutrition and Metabolism*, 1999, 43 (4)).

The EPIC-Potsdam study

The EPIC-Potsdam study is a long-term study and requires continuous data collection until it ends probably, after 15 to 20 years of follow-up. The follow-up generates data on the occurrence of new diseases among the study participants as well as changes in previously surveyed factors such as smoking, diet, physical activity, and the use of medications and hormones. Contact with the study participants is maintained in the follow-up period with questionnaires, which are mailed every two years to the study participants. The range of diseases surveyed (24 diseases) was approved upon at the beginning of the study by the data-protection office of the State of Brandenburg. Each follow-up questionnaire contains questions on the present body weight and change of diet in the previous two years. The follow-up questionnaire is returned by more than 96% of the study participants.

Research issues

A cohort study such as the EPIC-Potsdam study offers the unique possibility of assessing simultaneously the importance of specific factors such as diet and other aspects of lifestyle, e.g., physical activity, for the risk of heart disease, neoplasms, and diabetes. The department has a particular interest in the diseases of the metabolic syndrome, which



zur Schätzung der Knochendichte. Das Blut wurde in Flüssigstickstoff eingelagert und steht in der Zukunft für biochemische und molekulargenetische Untersuchungen zur Verfügung.

Die EPIC-Potsdam-Studie ist eine Langzeitstudie und erfordert bis zu ihrem voraussichtlichen Ende nach 15 bis 20 Jahren Nachbeobachtungszeit eine kontinuierliche Datenerhebung. In der Nachbeobachtung werden sowohl Daten über das Auftreten von neuen Erkrankungen als auch über den weiteren Verlauf der einmal erfassten Faktoren wie Rauch- und Ernährungsverhalten, körperliche Aktivität und Medikamenten- und Hormoneinnahme gesammelt. Der Kontakt zu den Studienteilnehmern erfolgt in der Nachbeobachtung über Fragebogen, die dem Teilnehmer alle zwei Jahre zugeschickt werden. Jeder Nachbeobachtungsfragebogen enthält neben Fragen nach 24 Erkrankungen außerdem Fragen zum aktuellen Körpergewicht und zur Umstellung der Ernährung in den vergangenen zwei Jahren. Der Nachbeobachtungsbogen wird von über 96 % der Studienteilnehmer zurückgeschickt.

Forschungsinhalte

Bei einer Kohortenstudie wie der EPIC-Potsdam-Studie besteht die einmalige Gelegenheit, die Bedeutung von bestimmten Faktoren wie Ernährung und anderen

Merkmale des Lebensstils wie körperliche Aktivität für das Herzinfarkt-, Krebs- und Diabetes-Erkrankungsrisiko simultan zu untersuchen. Ein besonderes Interesse der Abteilung gilt dabei den Erkrankungen des metabolischen Syndroms, zu dem Adipositas und die Folgeerkrankungen Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 sowie Herz-Kreislauferkrankungen gehören und nach neuesten Hypothesen auch einige Krebserkrankungen. Es gibt Hinweise, dass die durch das metabolische Syndrom bedingten Stoffwechselveränderungen wie die Erhöhung der Konzentration von Glucose sowie von Wachstums- und Sexualhormonen im Blut bei diesen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Ein weiteres Interessengebiet der Abteilung gilt der Rolle von Veränderungen der Lebensstil- und anderen Risikovariablen bei der Entstehung von chronischen Erkrankungen (Erkrankungsrisiko).

Forschungsmethoden

Die Bearbeitung der Fragen erfolgt sowohl mit traditionellen epidemiologischen Ansätzen als auch mit modernen molekulargenetischen und biochemischen Methoden. Die Grundlage dafür ist die bestehende Blutprobensammlung von Teilnehmern der EPIC-Studie Potsdam. In die speziellen Forschungsprojekte sind zumeist interne und externe Kooperationspartner einbezogen.

Methodische Arbeiten konzentrierten sich inhaltlich auf die mit der Durchführung der Kohortenstudie verbundene Datenqualität. Einerseits ist es unabdingbar, die Funktionstüchtigkeit der wichtigsten Erhebungsinstrumente der Erstuntersuchung nachzuweisen, andererseits ist es bei einer prospektiven Studie auch wichtig, Instrumente und Prozeduren der Nachbeobachtung immer wieder zu evaluieren. Nur so können Lücken und Verzerrungen in der Datensammlung erkannt und verringert werden.

Beispielsweise sind Angaben im Ernährungsfragebogen mittels detaillierten 24-Stunden-Erinnerungsprotokollen und aus Blut und Urin gewonnenen Biomarkern validiert worden. Außerdem gibt es einen methodischen Beitrag zur Frage der korrekten Erfassung des Alkoholkonsums durch die Validierung von Angaben zum Alkoholkonsum an einer objektiven Referenzmethode (biochemische Marker), die einen Vergleich zwischen berichteter und tatsächlicher Aufnahme erlaubt. In der durchgeführten Validierungsstudie zum Alkoholkonsum wurde das renale Exkretionsverhältnis von 5-Hydroxytryptophol (5-HTOL) zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im 24-Stunden-Urin mit Angaben zum Alkoholkonsum während der 24-stündigen Sammelperiode verglichen. Das Ausscheidungsverhältnis der Serotoninmetaboliten 5-HTOL zu 5-HIAA wird durch

includes obesity and subsequent diseases such as hypertension and type-II diabetes mellitus as well as cardiovascular disease and, according to recent hypotheses, some neoplasms. There is evidence that metabolic changes due to the metabolic syndrome, such as an increase in the concentration of glucose as well as of growth and sexual hormones in the blood might play an important role in the aetiology of chronic diseases. A further area of interest of the department deals with the role of changes in lifestyle and other risk factors in the development of chronic diseases.

Research methods

Research in such and in other specific scientific areas is based on traditional epidemiological approaches as well as modern molecular-genetic and biochemical methods. The basis for this approach is the collection of biological material from the participants of the EPIC-Potsdam study. Methodological research concentrated on the data quality associated with the conduction of the cohort study.

As an example, information from the food frequency questionnaire was validated by detailed 24-hour recalls and by biomarkers obtained from blood and urine. In addition, a methodological contribution to the question of the correct recording of alcohol consumption was

made by using an objective reference method (biomarker) to validate the information on alcohol consumption and to allow a direct comparison of reported and actual intake. In the validation study with respect to alcohol consumption, the urinary ratio of 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) to 5-hydroxyindole-3-acetic acid (5 HIAA) in 24-hour-urines was compared to the information given on alcohol consumption during the previous 24 hour collection period. The ratio of the serotonin metabolites (5-HTOL to 5-HIAA) is altered by alcohol consumption. In the data of 107 study participants, a dose-related association between reported alcohol consumption and the ratio of 5-HTOL to 5-HIAA was observed (fig. 1). Five persons (marked with *) could be identified who reported no alcohol consumption, however, but must have consumed alcohol according to the biomarker values. As for the remaining study participants, reported alcohol consumption and blood analysis agreed well. This study showed that alcohol intake values in the EPIC-Potsdam study are reliable and can be used in the analysis. However, the exact significance of the biomarkers needs to be explored further.

Dietary pattern

Nutritional epidemiology recently changed its focus from the exclusive consideration of single nutrients or food groups to that of nutritional patterns or dietary styles. An international workshop on this topic,

Alkoholkonsum verändert. Anhand der Daten von 107 Studienteilnehmern ist eine dosisabhängige Beziehung zwischen berichteter Alkoholaufnahme und der 5-HTOL / 5-HIAA-Ausscheidung beobachtet worden (Abb. 1). Fünf Personen (mit * markiert) konnten identifiziert werden, die keinen Alkoholkonsum berichteten, aber bei denen aufgrund der Ausscheidungswerte von einem Alkoholkonsum ausgegangen werden muss. Ansonsten stimmen die Angaben zum Alkoholkonsum und die Blutwerte gut überein.

Diese Arbeit ist die erste, die den potentiellen Nutzen dieses Biomarkers in der Ernährungsforschung beschreibt. Sie hat gezeigt, dass die in EPIC erhobenen Alkoholdaten den Alkoholkonsum gut widerspiegeln. Jedoch sind weitere Studien notwendig, um die Aussagefähigkeit dieses Parameters weiter abzusichern.

Ernährungsmuster

Die Ernährungsepidemiologie ist in der jüngeren Vergangenheit von der ausschließlichen Betrachtung einzelner Nährstoffe oder einzelner Lebensmittelgruppen zur Betrachtung ganzer Ernährungsmuster oder Ernährungsstile übergegangen. Die Abteilung hat dazu ein von

der DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) geförderten internationalen Workshop durchgeführt, der sich mit der statistischen Ermittlung von Ernährungsmustern beschäftigt hat. Eine solche statistische Methode stellen die Strukturgleichungsmodelle dar, die bisher in der soziologischen Forschung Anwendung gefunden haben. Sie sind aber möglicherweise auch für den Nachweis und statistischen Bewertung von Ernährungsmustern anwendbar. Eine andere bisher verwendete Methode zur Ermittlung von Ernährungsmustern ist die Faktorenanalyse. Empirische Untersuchungen, die in der Abteilung durchgeführt wurden, haben die Anwendung der Faktoranalyse in der Ernährungsepidemiologie vereinfacht und weiterentwickelt. Die aus der statistischen Faktoranalyse abgeleiteten Ernährungsmuster sind so in höherem Maße reproduzierbar.

Forschungsergebnisse

Die Rolle der Ernährung bei der Entstehung chronischer Erkrankungen wurde in der EPIC-Potsdam-Studie aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit, wie in den Vorjahren, bevorzugt in Querschnittsanalysen untersucht. Eine Arbeit widmete sich dem glycierten Hämoglobin (HbA_{1c}), das

Auskunft über den langfristigen Glucosepiegel im Blut gibt, und seiner Assoziation mit Lebensstilfaktoren und prävalentem Bluthochdruck. HbA_{1c} wurde in Blutproben von 1.773 Personen bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass ein hoher HbA_{1c}- Spiegel mit Alter, Menopause, Übergewicht sowie einer Ernährung assoziiert ist, die viel gesättigte Fettsäuren enthält. Aufgrund der engen Korrelation von HbA_{1c} mit den genannten Lebensstilaspekten ist für das HbA_{1c} keine eigenständige Prädiktionskraft für einen bestehenden Bluthochdruck gefunden worden.

Zusammenarbeit mit anderen Forschern

Neue Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen Lebensstilaspekten und biologischen Messgrößen konnten im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen der medizinischen Fakultät der Universität Ulm gewonnen werden. Dafür wurden Restseren der ca. 2.000 Probanden der VERA-Studie (Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren-Analyse), einer 1988/89 in der alten Bundesrepublik durchgeführten repräsentativen Unterstudie der Nationalen Verzehrsstudie, verwendet. In der Arbeitsgruppe um Prof.



funded by the DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), was conducted by the department, which focused on the statistical evaluation of dietary patterns. One statistical approach might be structural equation models, which are in use in sociological research. They might also be suitable for the identification and statistical analysis of dietary patterns. A further, already applied method to identify dietary patterns is factor analysis. Empirical investigation conducted in this department further simplified and developed the application of factor analysis in nutritional epidemiology. Nutritional patterns derived from factor analysis might therefore be reproducible to a much higher degree than before.

Research results

Due to the short follow-up period, the role of nutrition in the development of chronic diseases was investigated mainly in cross-sectional study designs. One project was related to glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), which reflects the long-term glucose level in blood and the association with lifestyle factors and prevalent hypertension. HbA_{1c} was determined in blood specimens of 1,773 study participants. It could be shown that a high HbA_{1c} level is positively associated with

age, menopause, obesity, as well as a diet rich in saturated fatty acids. Due to the high correlation of HbA_{1c} with lifestyle factors, it was found that HbA_{1c} is not an independent predictor for already existing hypertension.

Cooperation with other researchers

New insights into the relation between lifestyle factors and biomarkers could be obtained in collaboration with working groups at the Medical Faculty of the University in Ulm. In this project, the remaining serum of approximately 2,000 study participants of the VERA-study (Verbundstudie Ernährungserhebung und Risikofaktoren-Analyse), a representative substudy of the National Health and Nutrition Survey conducted from 1986 to 1989 in the former West-German population, was utilized. The working group of Prof. Hermann Brenner determined the status of *Helicobacter pylori* infections in the samples and associated these values with existing dietary data and results of serum analyses such as iron status. This study generated representative data on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in this population and was able to conclude that a moderate alcohol consumption is associated with a decreased frequency of the infection of the stomach

Hermann Brenner wurde in einem Teil der Serumproben der Infektionsstatus mit *Helicobacter pylori* bestimmt und mit vorhandenen Ernährungsdaten und Serumwerten wie Eisenstatus in Verbindung gebracht. Dabei gab es neben neuen repräsentativen Aussagen über die Prävalenz der *Helicobacter pylori*-Infektion in dieser Population die Erkenntnis, dass ein moderater Alkoholverzehr mit einer geringeren Häufigkeit der Besiedlung des Magens mit *Helicobacter pylori* einhergeht. Mit der Arbeitsgruppe um Prof. Wolfgang König konnten wichtige Erkenntnisse über die Assoziation des Entzündungsparameters c-reaktives Protein (CRP) mit Übergewicht und Alkoholkonsum erarbeitet werden.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung Epidemiologie der Universität Rotterdam wurde anhand einer prospektiven Studie mit ca. 8.000 Personen über 55 Jahre der Kleinstadt Ommoord bei Rotterdam die Bedeutung von Ernährungsfaktoren für das Myokardinfarktrisiko untersucht. Für Serumferritinwerte über 200 µg/l und eine alimentäre Hämeisenaufnahme wurden in verschiedenen Analysen erhöhte Risiken gefunden. Weiterhin wurde ein mäßiger Effekt der alimentären Antioxidanzien-

aufnahme, bzw. der Serumlycopinkonzentration auf das Vorhandensein einer Atherosklerose beobachtet; die β-Carotinaufnahme war jedoch invers mit dem Myokardinfarktrisiko assoziiert. Die Aufnahme von Vitamin C und Vitamin E zeigte keine Effekte auf das Auftreten eines Myokardinfarktes. Jedoch zeigten sich bei Personen, die momentan rauchen oder zu einem früheren Zeitpunkt geraucht haben, bei einer erhöhten Aufnahme von β-Carotin und Vitamin C oder bei erhöhten Serumlycopinspiegel vorteilhafte Effekte auf das Atheroskleroserisiko, bzw. das coronare Risiko.

Eine prospektive Kohortenstudie eignet sich besonders zum Nachweis modifizierender Effekte funktional bedeutsamer Genvarianten (Polymorphismen), die Stoffwechsel und pathogenetische Prozesse unmittelbar beeinflussen. Die genetische Betrachtungsebene besitzt auch deshalb eine starke Attraktivität für die epidemiologische Forschung, weil damit möglicherweise inkonsistente Ergebnisse und individuell verschiedene Reaktionen erklärt werden können. In einer Kooperation mit der Abteilung Toxikologie ging es zunächst hauptsächlich um die Möglichkeit der Analyse von Sulfotransfer-

asen und deren genetische Varianten in den Blutproben der EPIC-Potsdam Studienteilnehmer. Sulfotransferasen sind fremdstoffmetabolisierende Enzyme und verstoffwechseln verschiedene Substanzklassen, darunter auch phenolische Verbindungen. Diese bilden sich u.a. beim Braten von Fleisch und werden als ein Risikofaktor für das colorektale Carcinom diskutiert. In einer Promotionsarbeit wurden diesbezüglich erste Erfahrungen gesammelt, die in Zukunft in konkrete Projekte einmünden werden.

Die Abteilung Epidemiologie ist eine der wenigen Gruppen in Deutschland im Bereich der Ernährungsforschung, die originäre epidemiologische Untersuchungen in Bezug auf Erkrankungsrisiken durchführt. Für die Auswahl effektiver Präventionsprogramme ist es jedoch unabdingbar, populationspezifische Daten über Erkrankungsrisiken aus repräsentativen Surveys hinzuzuziehen. Aufgrund der komplexen Datenstrukturen beim Lebensmittelverzehr und der Nährstoffaufnahme sind Analogieschlüsse von einer Population auf die andere nicht möglich.

Wissenschaftliche Mitarbeiter/innen

Manuela Bergmann:
Methodische Fragen der Nachbeobachtung, Probandenrekrutierung und epidemiologischen Datensammlung

Christina Engelke:
Genetische Variabilität der Sulfotransferasen-Gene

Kurt Hoffmann:
Statistische Fragestellungen der Ernährungs-epidemiologie,

Andro Jeckel:
Antioxidative Kapazität im peripheren Blut

Kerstin Klipstein-Grosbusch:
Ernährungsgewohnheiten, Ernährung und Herz-Kreislaufkrankungen

Anja Kroke:
Ernährung und metabolisches Syndrom, Ernährung und Krebs, methodische Fragen der Ernährungs-epidemiologie

Matthias Schulze:
Ernährungsgewohnheiten, Ernährungsmuster, Ernährung und Hypertonie



with *Helicobacter pylori*. The cooperation with the group of Prof. Wolfgang Koenig gained important insights into the association of the inflammation parameter C-reactive protein with obesity and alcohol consumption.

In collaboration with the Department of Epidemiology of the University of Rotterdam, a prospective study with nearly 8,000 subjects over 55 years of age in the small town of Ommoord near Rotterdam was used to define nutritional factors for the risk of myocardial infarction. Serum ferritin values above 200 µg/l and intake of heme iron could be related to increased risk. Further, only a moderate effect of dietary antioxidant intake or the lycopene concentration in serum could be observed with respect to the prevalence of atherosclerosis. The β-carotene intake, however, was inversely related to the risk of myocardial infarction. The intake of vitamins C and E did not show an association with the occurrence of myocardial infarction. However, subjects who smoke or previously smoked profited from an increased intake of β-carotene and vitamin C or an increased level of serum lycopene with respect to the risk of atherosclerosis or coronary risk.

A prospective cohort study is especially suitable for proof of modifying effects of functionally important polymorphisms that influence metab-

olism and pathogenic processes directly. The genetic view is especially attractive to epidemiological research because genetic variation might explain inconsistent results and individually different reactions. In cooperation with the Department of Toxicology, this possibility was tested to analyze sulfotransferases and their genetic variation in blood samples from the EPIC-Potsdam study participants. Sulfotransferases belong to the xenobiotic-metabolizing group of enzymes and metabolize different classes of substances, including phenolic compounds. Such compounds, among others, are generated during the frying of meat and are discussed as risk factors for colorectal carcinomas. In a doctoral thesis, initial experience has been gained that might lead to further projects in the future.

The Department of Epidemiology is one of the few scientific groups in Germany in the area of nutrition research that conducts original epidemiological investigations with respect to disease risk. However, in order to develop effective prevention programs, population-based data on disease risk from representative surveys are mandatory. Due to the complex data structure with respect to food intake and nutrient consumption, the direct application of conclusions drawn from one population to an other population is impossible.

Abteilung Interventionsstudien

Leitung: Prof. Dr. Hans-Joachim Zunft

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung Interventionsstudien liegt darin, mit experimentellen epidemiologischen Methoden neue Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen der Ernährung und Erkrankungen des metabolischen Syndroms zu liefern. Unter dieser allgemeinen Zielstellung widmet sich die Abteilung folgenden Themen:

- Prävention des Übergewichts,
- Einfluss von Ernährungsmustern auf die Hypertonie und
- Gesundheitsförderung bei alten Menschen.

Mit den dabei gewonnenen Erkenntnissen sollen Beiträge für Strategien geliefert werden, die im Public-Health-Bereich solche Erkrankungen wie Adipositas, Hyper-

tonie, aber auch andere, vor allem altersabhängige Gesundheitsschäden abwenden helfen.

Auf Seiten der Exposition werden folgende Größen untersucht:

- Fettverzehr,
- Fettsäurezusammensetzung,
- Kohlenhydratzusammensetzung,
- Ballaststoffgehalt/-zusammensetzung,
- Lebensalter und
- sensorische Akzeptanz von Kostformen und Lebensmitteln.

Die Abteilung stützt sich zur Ergebnisgewinnung auf folgende methodische Instrumente:

- Zentrum für experimentell epidemiologische Studien,
- Anthropometrielabor,

- Einrichtungen zur Energieumsatzmessung,
- Verfahren zur Ernährungserhebung und
- Sensoriklabor.

Die spezielle Kompetenz der Abteilung liegt in der Verbindung zwischen

- methodisch abgesicherter Durchführung experimenteller epidemiologischer Studien am Menschen und
- Untersuchungen der Akzeptanz von Ernährungsregimen bzw. essentiellen Bestandteilen dieser Ernährungsmuster.

Damit schlägt sie eine Brücke von der grundlagenorientierten Forschung hin zu Anwendungsmöglichkeiten sowohl im Bereich der Ernährungsberatung und Verhaltensbeeinflussung als auch in der Lebensmittelindustrie.

Abbildung 1

Die Intervention in der CARMEN-Studie bestand über 6 Monate in einer fettreduzierten Kost mit einem hohen Anteil entweder an Zucker (SCHO-Gruppe) oder an Stärke (CCHO-Gruppe). Die Kontrollgruppe (CD) ernährte sich habituell. Dargestellt sind die Veränderungen des Körpergewichts, des Körperfetts und der fettfreien Körpermasse.

Abbildung 1A · Figure 1A

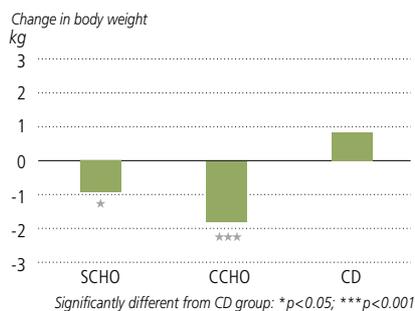


Abbildung 1B · Figure 1B

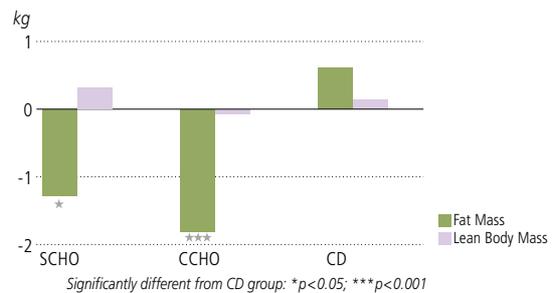


Figure 1
In the CARMEN study the 6 months intervention was a low-fat diet with either a high intake of sugar (SCHO-group) or starch (CCHO-group). The food intake in the control group (CD) was habitually. The figure shows changes in body weight, body fat and fat-free mass during intervention.

Research of the Department of Intervention Studies is focused on experimental epidemiological studies into nutrition and diseases of the metabolic syndrome.

Specific tasks are

- preventive strategies for overweight and obesity,
- influence of dietary patterns on hypertension, and
- health promotion in the elderly.

With these research goals in mind, the department contributes to public-health strategies to diminish the risk of obesity, hypertension, as well as cardiovascular and other, age-related, diseases.

The following exposure variables are under investigation:

- food intake,
- fatty acid composition of food,
- carbohydrate composition,
- quality of dietary fiber,
- age, and
- sensory preferences and acceptance of food.

The methodological know-how of the department is based on:

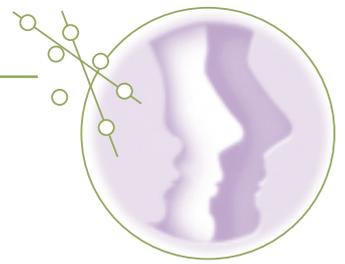
- a center for experimental trials,
- an anthropometric laboratory,
- the measurement of energy expenditure,
- dietary and nutritional assessment, and
- a sensory laboratory.

The department is especially competent in:

- the methodological know-how of intervention studies, and
- experience in estimating consumer preferences and acceptance of food patterns and food products.

CARMEN study

An example of this approach is the CARMEN study (Carbohydrate Ratio Management in European National Diets) funded by the EU-FAIR program. In five institutions (Maastricht, Barcelona, Cambridge, Copenhagen, Potsdam) a total of 300 subjects with a mean BMI of 30 kg/m² were randomly allocated into three groups and were provided food products free of charge. The control group (CD) continued with its habitual diet. Both the other groups consumed a low-fat diet,



CARMEN-Studie

Brigitte Seppelt, Jutta Möseneder, Frank Thielecke, Dieter Johnsen

Ein typisches Beispiel dieser Herangehensweise ist die im Rahmen des FAIR-Programms (Fisheries, Agriculture and agro-Industrial Research) geförderte CARMEN-Studie (Carbohydrate Ratio Management in European National Diets). Diese multizentrische Interventionsstudie lief in Kooperation von fünf europäischen Instituten (Maastricht, Barcelona, Cambridge, Kopenhagen, Potsdam). Insgesamt 300 Personen mit einem mittleren BMI von 30 kg/m² wurden altersstratifiziert drei Gruppen zugeteilt. Die Kontrollgruppe (CD) setzte ihre habituelle Ernährungsweise fort. Die beiden anderen Gruppen erhielten fettreduzierte Lebensmittel, unterschieden sich aber durch entweder höheren Zucker-(SCHO) oder Stärkekonsum (CCHO). Nach 6 Monaten hatte die Kontrollgruppe leicht zugenommen, beide Interventionsgruppen dagegen signifikant abgenommen, und zwar zu Lasten des Körperfettanteils. Als wesentliches Mittel der Gewichtsreduktion ist also die Verminderung der Fettaufnahme, nicht aber des Verzehrs einfacher Kohlenhydrate zu propagieren.

Follow-up einer Interventionsstudie mit fettreduzierter Kost

Brigitte Seppelt

Bereits 1993 waren in einer experimentellen Langzeitstudie bei übergewichtigen

Frauen normal-fetthaltige durch fettreduzierte Produkte ausgetauscht worden. Dies hatte die Energie- und Fettzufuhr und das Körpergewicht signifikant vermindert. Nun, 6 Jahre nach dem Ende der Intervention, wurde gefragt, ob die empfohlene fettreduzierte Kost beibehalten und das Körpergewicht weiter reduziert werden konnte. In der Nachuntersuchung lagen Energieaufnahme (bzw. Fettanteil) bei 1.782 kcal (35,7 Energieprozent) im Vergleich zu 1.804 kcal (34,9) vor 6 Jahren. Das Körpergewicht war aber um 4,2 kg gestiegen, unabhängig von der zurückliegenden Intervention. Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe korrelierte die Gewichtsentwicklung während der damaligen Interventionsperiode negativ mit der in der Folgezeit. Die Probandinnen, die während der Studie ihr Körpergewicht reduziert hatten,

nahmen also wieder zu und umgekehrt. Damit bestätigten sich Beobachtungen, dass ein Gewichtsreduktionsprogramm ohne weiterführende Beratung nicht zu einer stabilen Gewichtskontrolle führt.

Ernährungsmuster und Bluthochdruck

Jutta Möseneder

Unter streng kontrollierten Bedingungen senkte in der DASH-Studie (Dietary Approaches to Stop Hypertension) eine fettreduzierte Mischkost, reich an Obst, Gemüse und Milchprodukten, den Blutdruck signifikant. In einer eigenen Pilotstudie sollte geprüft werden, ob sich dieses Ergebnis auch (1) in der deutschen Bevölkerung, (2) unter habituellen Lebensbedingungen, (3) unter Verzicht auf das streng kontrollierte Design allein durch Ernährungsberatung und Bereitstellung

Abbildung 2 · Figure 2

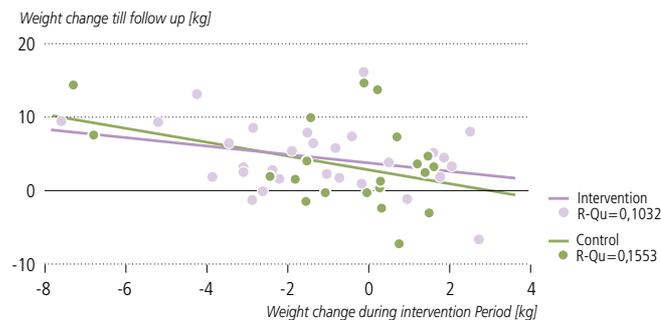


Abbildung 2 Körpergewichtsveränderung 6 Jahre nach einer Intervention mit fettreduzierten Produkten, bezogen auf die Körpergewichtsveränderungen während der Intervention.

one of them with a high sugar (SCHO), the other one with a high starch content (CCHO). After 6 months, the control group had an increase in body weight, which decreased significantly in both low-fat groups. The weight reduction was exclusively caused by a decrease in body fat. Thus, a low-fat, but not low-sugar diet has to be propagated as the decisive nutritional means for body weight reduction.

Follow-up of a low-fat diet intervention study

In 1993 we did an experimental long-term study to investigate the effect of low-fat products on the fat and energy intake and body weight of overweight women. The results were a significant reduction of all of these parameters in the group with low-fat products. We wondered whether, 6 years later, the participants had maintained the recommended low-fat intake. The results showed an unaltered energy (1804 vs. 1782 kcal formerly) and nutrient intake (e.g., 35.7 vs. 34.9 energy% fat). However, body weight had increased clearly by 4.2 kg, independent of the type of former intervention. There was a negative correlation between the changes in body weight during the former study and those up to now. These results confirm other observations that a single weight-reduction program does not enable overweight subjects to control their weight on a long-term basis.

Dietary effects on blood pressure

The DASH study (Dietary Approaches to Stop Hypertension) provides compelling evidence that a low-fat diet, rich in dairy products, fruits and vegetables can lower blood pressure significantly under strictly controlled conditions. In a pilot study, we attempted to confirm this result in (i) a German hypertensive population, (ii) allowed to maintain their habitual life-style, and (iii) allowed ad libitum intake following diet consultation, instead of a strictly controlled diet. A group of 53 overweight, borderline-hypertensive subjects were randomly allocated to a diet low in fat and rich in dairy products, fruits, and vegetables or to the habitual diet as control. The results revealed no reduction of blood pressure in the intervention group because the baseline intake (especially of calcium, potassium, and fiber) of the German control subjects was already near that targeted for the DASH intervention group. Thus, the German intervention group was unable to increase its intake of those nutrients by the same percentage as in the DASH study. Therefore, food-based dietary guidelines to reduce the risk of hypertension must carefully take into account (i) the genetic background as well as (ii) the dietary and (iii) the lifestyle situation of the target population.

Figure 2 Change in body weight 6 years after an intervention with fat-reduced foods, related to weight changes during intervention.

entsprechender Lebensmittel erzielen lässt. 53 übergewichtige Borderline-Hypertoniker wurden randomisiert entweder der Interventionsgruppe mit einer fettarmen Kost, reich an Milchprodukten, Obst und Gemüse, oder der Kontrollgruppe mit habitueller Ernährung zugeteilt. Über 5 Wochen wurden den Probanden ca. 50 % ihres täglichen Lebensmittelbedarfes entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit bereitgestellt. Die Ergebnisse zeigten allerdings keine signifikante Blutdrucksenkung in der Interventionsgruppe. Dies erklärt sich daraus, dass die Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme (insbesondere an Calcium, Magnesium und Ballaststoffen) der deutschen Kontrollgruppe schon jener der amerikanischen Idealgruppe nahe kam und daher die deutsche Interventionsgruppe kaum Spielraum für eine blutdrucksenkende Ernährungsumstellung und erhöhte Zufuhr der genannten Nährstoffe besaß. Um Ergebnisse kontrollierter Studien in lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen umzusetzen, müssen demnach Ernährungs- und Lebensstilgewohnheiten sowie der genetische Hintergrund der Zielgruppe berücksichtigt werden.

Kontrolle der Fettzufuhr durch Rückkopplung an die individuell erreichte Senkung des Serumcholesterols

Brigitte Seppelt

Erstmalig wurde ein Doppel-Blind-Ansatz genutzt, um den Einfluss der Nahrungsfettreduktion auf das Serumcholesterol zu prüfen. Ausgangspunkt war, dass der Grad

der Cholesterolsenkung durch eine Nahrungsintervention individuell erheblich schwankt. Für die Akzeptanz einer fettreduzierten Kost ist deshalb sinnvoll, die Einflussgröße Fettreduktion an die Zielgröße Serumcholesterol rückzukoppeln. Deshalb wurde der Fettgehalt in der Kost im Verlauf einer 4-wöchigen Interventionsstudie umso stärker vermindert, je geringer die bereits erzielte Cholesterolsenkung war und umgekehrt. Die Kost enthielt 15 Energie % Fett, wenn die Differenz zwischen dem nach jeder Woche erreichten Cholesterol- und dem Zielwert von 170 mg/dl um weniger als 75 % reduziert worden war, ansonsten wurden 20 Energie % beibehalten. In der Kontrollgruppe mit konstantem Nahrungsfettanteil von 20 Energie % verminderte sich das Gesamtcholesterol um 22,2 mg/l, jedoch um 29,2 mg/l in der Interventionsgruppe mit Feedbackkontrolle. Mit der Rückkopplungsprozedur kann daher die Kost für jede Testperson optimiert und damit der Effekt und die Compliance verbessert werden.

Konjakmannan und Fettresorption

Jutta Möseneder

In einer Doppel-Blind-Studie konnte gezeigt werden, dass der wasserlösliche Ballaststoff Konjakmannan bereits in einer relativ geringen Dosierung von täglich 2 g in der Tendenz die Fettabsorption vermindert und somit die im Stuhl ausgeschiedene Fettmenge erhöht. Das in Kastenweißbrot eingebackene Konjakmannan war von gesunden Probanden mit habitueller Ernährungs- und Lebensweise

verzehrt worden. Dies bestätigt andere beschriebene positive Wirkungen von Konjakmannan auf den Lipidstoffwechsel.

Healthsense Studie

Stephan Hoyer, Brigitte Seppelt

Im von der EU geförderten, multizentrischen Projekt „Healthy ageing: How changes in sensory physiology, sensory psychology and socio-cognitive factors influence food choice“ ist die Abteilung in 2 von 8 Arbeitsprogrammen tätig. Zum einen wird untersucht, ob und in welchem Ausmaß sich sensorische Präferenzen und sensorisches Leistungsvermögen im Alterungsprozess verändern und ob sich diese Veränderungen in verschiedenen europäischen Ländern unterscheiden. Dies könnte die Akzeptanz bestimmter Lebensmittel beeinflussen. Bislang wurden in den Studienzentren Potsdam, Dijon (Frankreich) und Kolding (Dänemark) an jeweils 300 Personen verschiedener Altersgruppen (20 – 35, 36 – 50, 51 – 60, 61 – 70 und über 70 Jahre) Präferenzwerte für je 12 verschiedene Varianten von 3 Produktgruppen erhoben. Aus den Ergebnissen lassen sich altersgerechte Empfehlungen für optimale sensorische Eigenschaften von gesundheitsfördernden Lebensmitteln ableiten. Zum anderen wird der Einfluss der Situation bei der Nahrungsaufnahme, z.B. des sozialen Ambientes, untersucht. Gefragt ist, ob sensorische Tests im Labor als Prädiktoren für die Nahrungsaufnahme in der gewohnten Lebenssituation dienen können.

Feedback-control of fat intake based on the individually achieved reduction of blood cholesterol

This study was based on the fact that the cholesterol reduction resulting from dietary intervention varies greatly between individuals. Therefore, compliance with dietary recommendations for cholesterol reduction may be improved if dietary fat reduction is feedback-controlled by observing the effect on the individual's cholesterol level. In an intervention study, the level of fat in a wholesome diet was set at 15 energy-% if the difference between the current cholesterol level and the target of 170 mg/dl was reduced by less than 75 % during the previous week; otherwise, the proportion of fat remained at 20 energy-%. In this feedback-controlled group the total cholesterol decreased by 29.2 mg/l and in the control group on a constant 20 energy-% dietary fat, by 22.2 mg/l. Thus, the applied, feedback-based control procedure allows an optimization of each individual's diet and results in improved compliance.

Effect of konjac glucomannan on fat absorption

In a double-blind study with healthy volunteers, who maintained their nutritional habits and life style, it was shown that the addition of water-soluble dietary fiber, konjac glucomannan, to white bread with a

low dosage of 2 g per day tends to decrease fat absorption and to increase the amount of fecal fat. Thus, the study confirmed similar reports of positive effects of konjac mannan on lipid metabolism.

Healthsense Study

Within the EU-funded multi-center project “Healthy ageing: How changes in sensory physiology, sensory psychology and socio-cognitive factors influence food choice“ one of our tasks is to evaluate whether and to what extent ageing can modify sensory preferences, to compare such modifications of individual preferences in several European countries, and to relate preferences to the changes in sensory functions accompanying ageing. In each participating country (France, Denmark and Germany), 60 test subjects in each of the age groups (20 – 35, 36 – 50, 51 – 60, 61 – 70 and over 70 years) have been recruited to investigate these questions.

Mathematical model to derive food-based dietary guidelines

Food-based dietary guidelines are considered more effective than nutrient-based guidelines to urge the European population to change its nutritional behavior and to accept healthy nutrition. However, their applicability and long-term benefits for individual subjects will

Mathematisches Modell zur Ableitung Lebensmittel-orientierter Verzehrsempfehlungen

Gottfried Ulbricht

Lebensmittelorientierte Verzehrsempfehlungen werden gegenüber nährstofforientierten Empfehlungen als effektiveres Instrument angesehen, um die europäische Bevölkerung auf ein gesundheitsförderliches Ernährungsverhalten zu orientieren. Die Anwendbarkeit und der Nutzen solcher Verzehrsempfehlungen hängt aber ab vom spezifischen individuellen Bedarf, dem klaren Informationsgehalt, der Variabilität und der Freiheit des Individuums, eine Auswahl zu treffen und den Ernährungstraditionen der Zielpopulation. Um diese Aufgabe zu lösen, ist ein mathematisches Optimierungsmodell in Entwicklung, das am Beispiel der deutschen Bevölkerung seine Vorzüge gegenüber den üblichen empirischen Verfahren zur Aufstellung von Verzehrsempfehlungen belegen soll.

Ernährung, körperliche Aktivität und Gesundheitszustand in mittel- und osteuropäischen Ländern

Gottfried Ulbricht

Die politischen, ökonomischen und sozialen Bedingungen haben sich in den mittel- und osteuropäischen Ländern um 1990 drastisch verändert. Dies hat sich auf verschiedene Charakteristika ausgewirkt wie Nährstoffaufnahme, körperliche Aktivität und Gesundheitszustand. Diese Änderungen verlaufen in unterschiedlichen Ländern parallel zueinander, wie am Beispiel Polens, Litauens, Tschechiens und Ostdeutschlands demonstriert werden konnte. So kehrte sich der vormalige

Anstieg der Energieaufnahme um in einen Abfall. Kontinuierlich setzte sich der Trend zu verminderter körperlicher Aktivität fort. Die Lebenserwartung stieg in den 90er Jahren deutlicher an als zuvor, besonders bei Männern, vor allem durch die seit 1991 beträchtlich sinkende Mortalität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Kompartimentmodell des Süßrezeptors

Konrad Hoppe

Diesem Projekt liegt die Aufgabe zugrunde, eine geforderte Süßintensität durch eine beliebige Mischung lebensmittelrechtlich zugelassener, süßschmeckender Substanzen zu erreichen. Die Lösung stößt

auf die Schwierigkeit, dass die Süßintensität von Mischungen sich nicht additiv aus den jeweiligen Beiträgen der beteiligten Substanzen ergibt. Es treten Wechselwirkungen auf, die sich entweder als Synergie- oder als Suppressionseffekte offenbaren. Die Aufgabe wird über ein kinetisches Modell gelöst, für dessen Bestätigung die gleichsüße Saccharosekonzentration binärer und teilweise auch ternärer Mischungen von Saccharin, Acesulfam, Aspartam, Cyclamat, Fructose, Saccharose und Glucose experimentell ermittelt werden muss. Nach erfolgreicher Prüfung wird das Modell handhabbare Berechnungsformeln für die lebensmitteltechnologische Praxis bereitstellen.

Abbildung 3 · Figure 3

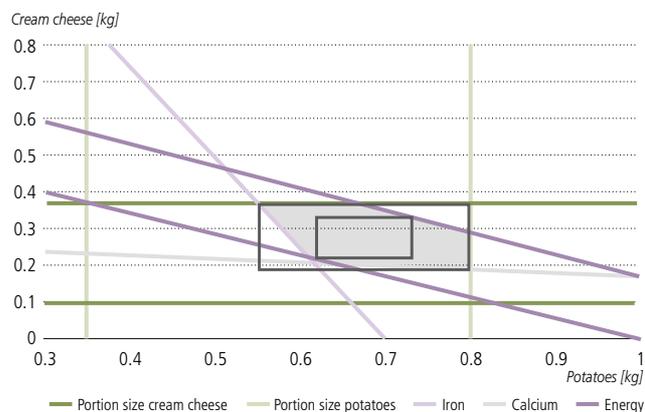


Abbildung 3
2-dimensionales Beispiel des Modells zur Ableitung Lebensmittel-orientierter Verzehrsempfehlungen (Feld der den vordefinierten Bedingungen entsprechenden Mahlzeiten-Zusammensetzung).

improve if the guidelines (1) are tailored to the specific needs of an individual, (2) give clear recommendations for food choice, (3) avoid excessive regulation by a strict dietary plan, (4) take into consideration consumer attitudes to food quality and price. Research methods have been developed to achieve these different goals. The methodology takes into consideration many different specific variables, such as individual or group-specific needs, seasonal and regional influences, and social, economical and cultural conditions. This type of mathematical model may be used as an approach to develop and to optimize food-based dietary guidelines in European countries.

Nutrition, physical activity, and health status in Central- and East- European countries

In Central- and East-European countries, the political, economic, and social situation changed fundamentally in 1989 and 1990. These changes are reflected in markers of dietary intake, physical activity, and health with similar trends in the Czech Republic, East Germany, Lithuania, and Poland. Thus, the previous increase in energy consumption stopped and was followed by a decline. The increasing preference for a lower level of physical activity is demonstrated by the increasing number of private cars. During the eighties, life expectancy had been

increasing only slightly. After the situation changed, the rate increased even more. The rate difference is higher in men than in women. As of 1991, the mortality of cardiovascular-disease (CVD) has decreased considerably.

Compartment model of receptors for sweeteners

This project is based on the problem of predicting the sweetness of mixtures of approved sweeteners. The solution of this task is complex, due to the fact that the sweetness of mixtures depends not only on the sweetness of the constituents but also on synergistic and/or suppressive effects. To solve this problem, a kinetic model has been established. Its validity has to be confirmed by determining the sweetness of binary and ternary mixtures of saccharin, acesulfam, aspartam, cyclamate, fructose, sucrose, and glucose. After confirmation, the model will deliver formulas for calculating the sweetness of mixtures for practical applications.

Figure 3
2-dimensional example of the model to derive food-based directory guidelines (Area of applicable meal compositions meeting a set of conditions).

Forschungsprojekte

Abteilung Molekulare Genetik

Titel: Molekularbiologie der Geschmackswahrnehmung/
Molecular biology of taste reception
Laufzeit: seit 05/97
Finanzierung: DFG/DiFe-Haushalt/
Stiftung Danone e.V.

Titel: Molekularbiologie des Geruchsinn/
Molecular biology of olfaction
Laufzeit: seit 11/98
Finanzierung: DFG/Daimler Benz
Stiftung/Internationale Stiftung für
Ernährungsforschung/DiFe-Haushalt

Titel: Molekulare Physiologie von
Somatostatin Rezeptoren/Molecular
physiology of somatostatin receptors
Laufzeit: seit 06/94
Finanzierung: Fonds der Chemischen
Industrie/DiFe-Haushalt/Europäische
Union

Titel: Zentrale Regulation der
Nahrungsaufnahme/Central regulation of
food uptake
Laufzeit: seit 06/99
Finanzierung: DiFe-Haushalt/
Stiftung Danone e.V.

Abteilung Biochemie und Physiologie der Ernährung

Titel: Molekulare Grundlagen der
funktionalen Differenzierung brauner und
weißer Adipocyten/Molecular basis of
functional differentiation of white and
brown adipocytes
Laufzeit: 06/97 – 12/01
Finanzierung: DFG, Universität Potsdam,
EU COST Aktion 918

Titel: Energiehomöostase von transgenen
UCP-DTA Mäusen/Energy homeostasis in
transgenic UCP-DTA mice
Laufzeit: 01/98 – 12/01
Finanzierung: DiFe-Haushalt

Titel: Einfluss der prä- und postnatalen
Proteinzufuhr auf die Entwicklung von
Adipositas bei jungen Ratten/Influence of
pre- and post-natal protein intake on
development of obesity in young rats
Laufzeit: 01/99 – 12/02
Finanzierung: DiFe-Haushalt

Titel: Physiologische und patho-physio-
logische Rolle des Renin-Angiotensin-
Systems im weißen Fettgewebe des
Menschen / Physiological and patho-
physiological role of renin-angiotensin
system in human white adipose tissue
Laufzeit: 01/00 – 12/02
Finanzierung: DiFe-Haushalt

Titel: Pharmakogenetik und Physiologie
des β -2 Adrenorezeptors beim Menschen/
Pharmacogenetics and physiology of
 β -2 adrenergic receptor in humans
Laufzeit: 09/00 – 09/02
Finanzierung: DFG

Titel: Mikrobielle Lysin-synthese und
-absorption im monogastrischen Tiermodell
(Schwein): Einfluss der Höhe der diäteti-
schen Lysin-zufuhr und der Adaptations-
dauer an die Diät/Microbial synthesis and
absorption of lysine in the pig: influence of
dietetic lysine and adaptation time
Laufzeit: 08/98 – 07/01
Finanzierung: DFG

Titel: Leucin- und Phenylalaninstoffwech-
sel bei nüchternen Zirrhosepatienten vor
und nach Anlegen eines transjugulären
intrahepatischen porto-systemischen
Shunts/Leucine and phenylalanine
metabolism in liver cirrhosis patients
before and after an intrahepatic porto-
systemic shunt
Laufzeit: 10/97 – 06/01
Finanzierung: BMBF

Titel: Untersuchung des intestinalen
Glutaminstoffwechsels bei Patienten mit
Leberzirrhose: Beitrag der intestinalen
Mukosa zur Hyperammonämie/
Investigation of intestinal glutamine
metabolism in liver cirrhosis patients: role
of intestinal mucosa in hyper-ammonemia
Laufzeit: 01/99 – 06/01
Finanzierung: DiFe-Haushalt, Charité

Titel: Untersuchungen zum Glutathion-
Turnover auf whole-body Ebene und in
ausgewählten Organgeweben im
monogastrischen Tiermodell Minischwein
in Abhängigkeit von der Proteinqualität in
der Diät/Investigation of glutathione
turnover in the pig dependent on protein
quality of the diet
Laufzeit: 01/00 – 12/01
Finanzierung: DiFe-Haushalt

Titel: Lipogenese und mRNA-Expression
in weißen und braunen Adipocyten unter
dem Einfluss von c/t 9,11 und c/t 10,12
konjugierte Linolensäureisomere/Effect of
conjugated linoleic acid isomers on
adipogenesis and gene expression in white
and brown adipocytes
Laufzeit: 06/99 – 06/01
Finanzierung: DiFe-Haushalt

Titel: Einfluss natürlicher RXR und PPAR
Liganden auf Differenzierung von
Fettzellen *in vitro* und Adipositas-
entwicklung *in vivo*/Influence of natural
RXR and PPAR ligands on differentiation of
adipocytes and development of obesity
Laufzeit: 06/99 – 12/01
Finanzierung: DiFe-Haushalt,
Universität Potsdam

Titel: Untersuchungen zur Wirkung
potenzieller Anorektika auf Parameter des
Energiehaushaltes bei Ratten/
Effect of potential anorectics on energy
metabolism of rats
Laufzeit: 06/99 – 08/01
Finanzierung: Aventis

Titel: Physiologischer Brennwert von
künstlichen Süßstoffen/Physiological
energy value of artificial sweeteners
Laufzeit: 06/99 – 12/99
Finanzierung: Nordzucker AG

Titel: Wahre Verdaulichkeit von
Aminosäuren und die postprandiale
Kinetik von Soja- und Milchproteinen im
Ileum von Menschen/True ileal amino acid
digestibilities and postprandial kinetics of
soy and milk proteins in humans
Laufzeit: 01/99 – 12/00
Finanzierung: Fa. Arilait, DAAD

Titel: Untersuchung zur Nettoproteinverwertung und wahren Proteinverdaulichkeit und Bestimmung des PDCAAS eines Soja-Milchprotein-Gemisches im Tierexperiment/Determination of net protein utilization, true protein digestibility, and PDCAAS of a mixture of soy and milk protein.

Laufzeit: 10/00 – 03/01

Finanzierung: Fa. Almased

Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie

Titel: Entwicklung und Anwendung von molekularen Methoden zur Bestimmung der intestinalen Mikroflora/Development and application of molecular approaches for assessing the human gut flora in diet and health

Laufzeit: 08/97 – 10/00

Finanzierung: EU

Titel: Charakterisierung neuer bakterieller Isolate des humanen Intestinaltraktes/Characterization of new bacterial isolates from the human intestinal tract

Laufzeit: 08/97 – 10/00

Finanzierung: EU

Titel: Einfluss von Oligofruktose und Inulin auf die Darmflora gnotobiotischer Ratten/Influence of oligofruktose and inulin on the intestinal flora of gnotobiotic rats

Laufzeit: bis 06/00

Finanzierung: EU

Titel: Schutzwirkungen von Präbiotika und/oder Probiotika gegen *Salmonella*-Infektionen/Protective effects of prebiotics and/or probiotics against *Salmonella* infections

Laufzeit: bis 02/01

Finanzierung: EU

Titel: Variation in der Mucinverteilung im Intestinaltrakt: Effekte von mikrobieller Besiedlung und Diät/Variation in mucin distribution in the intestinal tract: effects of microbial colonization and diet

Laufzeit: bis 04/01

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Aufklärung des Mechanismus der bakteriellen Linolsäure-Konjugation unter *In-vivo*-Bedingungen/Elucidation of the mechanism of bacterial linoleic-acid conjugation under *in-vivo* conditions

Laufzeit: bis 02/01

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Bakterientranslokation bei entzündlichen Darmerkrankungen/Bacterial translocation associated with inflammatory bowel diseases

Laufzeit: seit 97

Finanzierung: DfE-Haushalt

(in Kooperation mit Prof. Buhr, UKBF)

Titel: Bakterieller

Wasserstoffmetabolismus im Intestinaltrakt des Menschen/Bacterial hydrogen metabolism in the human intestinal tract

Laufzeit: 05/97 – 04/00

Finanzierung: DFG

Titel: Bedeutung der gastrointestinalen Mikroflora für die Bioaktivierung/Role of the gastrointestinal microflora in bioactivation

Laufzeit: 11/98 – 10/00

Finanzierung: DFG (Teilprojekt des Innovationskollegs: Mechanismen der gastrointestinalen Bioaktivierung und -inaktivierung)

Titel: Transformation von Flavonoiden durch Bakterien der intestinalen Mikroflora/Transformation of flavonoids by bacteria of the intestinal microflora

Laufzeit: seit 10/95

Finanzierung: DfE-Haushalt, DFG (Innovationskolleg)

Titel: Einfluss von Flavonoiden auf die humane Intestinalflora/Influence of flavonoids on the intestinal flora of humans

Laufzeit: 01/99 – 10/00

Finanzierung: DfE-Haushalt, DFG (Innovationskolleg), EU

Titel: Reinigung und Charakterisierung einer NADH-Oxidase aus *Eubacterium ramulus*/Purification and characterization of a NADH-oxidase from *Eubacterium ramulus*

Laufzeit: 11/99 – 03/01

Finanzierung: DFG (Innovationskolleg)

Titel: Modulation der spezifischen Immunantwort durch Darmbakterien in gnotobiotischen Ratten/Modulation of the specific immune response by intestinal bacteria in gnotobiotic rats

Laufzeit: 05/97 – 10/00

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Untersuchung von Oligosacchariden auf ihre bifidogene Wirkung und das Fermentationsverhalten der intestinalen Mikroflora/Investigation of oligosaccharides for their bifidogenic effect and pattern of fermentation by the intestinal microflora

Laufzeit: 07/99 – 01/00

Finanzierung: Fresenius AG

Titel: Einfluss von Prüfsubstanzen auf die Zusammensetzung und Aktivität der intestinalen Humanflora/Influence of test substances on the composition and activity of intestinal flora of humans

Laufzeit: 06/99 – 01/00

Finanzierung: Nordzucker

Abteilung Klinische Ernährung

Titel: Bedeutung der Ca²⁺/Calmodulin Kinase II für die Insulinsekretion/Significance of Ca²⁺/Calmodulin Kinase II in insulin secretion

Laufzeit: bis 12/01

Finanzierung: DFG

Titel: Gewebsspezifische Inaktivierung von Frataxin, einem mitochondrialen Regulator des Energiestoffwechsels/Tissue-specific inactivation of frataxin, a mitochondrial regulator of energy metabolism

Laufzeit: bis 08/02

Finanzierung: DFG

Titel: Untersuchung zur Relevanz von „Diabetesgenen“ in der deutschen Bevölkerung im Rahmen einer Studiengruppe/Investigation within the framework of a study group: relevance of “diabetes genes” in the German population

Laufzeit: bis 03/02

Finanzierung: Deutsche Diabetes Stiftung

Forschungsprojekte

Titel: Etablieren der SSCP-Methodik zum Nachweis von MODY-3-Mutationen und Häufigkeit von MODY-2 und MODY-3 in Deutschland/Establishment of the SSCP-method to detect MODY-3-mutations and the frequency of MODY-2 and MODY-3 in Germany
Laufzeit: bis 12/00
Finanzierung: Deutsche Diabetes Stiftung

Titel: Etablierung eines Mausmodells mit Überexpression der calcium-/calmodulin-abhängigen Proteinkinase II d2 in den β -Zellen des Pankreas/Establishment of a mouse model with overexpression of the calcium-/calmodulin-dependent protein-kinase II d2 in pancreatic β -cells
Laufzeit: bis 02/02
Finanzierung: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Titel: Analyse von Angiostatin im Glaskörper des Auges/Analysis of angiostatin in the vitreous body of the eye
Laufzeit: bis 02/01
Finanzierung: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Titel: Ist durch eine fettsäuregesteuerte Abnahme von UCP-2 in humanen β -Zellen eine Reduktion der Hyperinsulinämie bei Adipositas erzielbar?/Can a fatty-acid-regulated decrease in UCP-2 in human β -cells serve to reduce hyperinsulinemia in obesity?
Laufzeit: bis 10/01
Finanzierung: Institut Danone für Ernährung

Abteilung Vitamine und Atherosklerose

Titel: Redoxregulation im IL-1 Signaltransfer und Glutathionperoxidasen/Redox regulation of IL-1 signalling and glutathione peroxidases
Laufzeit: seit 94
Finanzierung: erst DFG, dann DfE-Haushalt

Titel: Gastrointestinale Glutathionperoxidase: Eine Barriere für die Hydroperoxidresorption?/Gastrointestinal glutathione peroxidase: a barrier for hydroperoxid resorption?
Laufzeit: 12/95 – 11/98, verlängert bis 12/2000
Finanzierung: DFG (Teilprojekt 3 im Innovationskolleg: „Mechanismen der gastrointestinalen Bioaktivierung und -inaktivierung“)

Titel: Gewebsspezifische Regulation der Expression individueller Glutathion-Peroxidasen/Tissue-specific regulation of the expression of individual glutathione peroxidases
Laufzeit: 1/2000 – 12/2001
Finanzierung: DFG (Im Schwerpunktprogramm „Selenoproteins – Biochemistry and Clinical Relevance“)

Titel: Gerichteter Elektronentransport in Modellsystemen/Polarized electron transport in model systems
Laufzeit: 11/95 – 10/98, verlängert bis 12/2000
Finanzierung: DFG (Teilprojekt 2.2 im Innovationskolleg „Biomolekulare Erkennungssysteme für die biochemische Analytik“)

Titel: Phospholipid Hydroperoxid Glutathionperoxidase: Promoter, Expression, Regulation, genetische Veränderung und Rolle in der Pathogenese von Atherosklerose/Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase: Promoter, expression, regulation, genetic manipulation and role in the pathogenesis of atherosclerosis.
Laufzeit: 5/98 – 4/2001
Finanzierung: EU

Titel: PHGPx und Lipoxygenasen in der Regulation von zellulären Adhäsionsmolekülen/PHGPx and lipoxygenases in the regulation of cell adhesion molecules
Laufzeit: seit 94
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Metabolismus von Vitamin E/Metabolism of vitamin E
Laufzeit: seit 94
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Vitamin-E-Stoffwechsel in Patienten mit α -TTP-Defekt/Vitamin-E metabolism in patients with α -TTP-defect
Laufzeit: 04/99 – 12/01
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Vitamin A, Vitamin E und Carotenoid-Status und Stoffwechsel während des Alterns. Funktionelle und ernährungsrelevante Konsequenzen/Vitamin A, vitamin E and carotenoid status and metabolism during ageing. Functional and nutritional consequences
Laufzeit: 01/00 – 12/02
Finanzierung: EU

Abteilung Ernährungstoxikologie

Titel: Heterologe Expression von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen und Fremdstoff-Transmembrantransportern – Sulfotransferasen/Heterologous expression of xenobiotic-metabolizing enzymes and transmembrane xenobiotic transporters – sulfotransferases
Laufzeit: seit 01/95
Finanzierung: DFG-INK, BMBF, NATO

Titel: Heterologe Expression von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen und Fremdstoff-Transmembrantransportern – andere Enzyme (Acetyltransferasen, Cytochrome P450, Sulfatasen, Reduktasen)/Heterologous expression of xenobiotic-metabolizing enzymes and transmembrane xenobiotic transporters – other enzymes (acetyltransferases, cytochromes P450, sulfatases, reductases)
Laufzeit: seit 01/99
Finanzierung: DfE-Haushalt, BgVV (1999; weitere Förderung in Aussicht gestellt), EU (ab 02/00) DFG-INK, BMBF, NATO

Titel: Heterologe Expression von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen und Fremdstoff-Transmembrantransportern – transgene Tiermodelle für fremdstoffmetabolisierende Enzyme/Heterologous expression of xenobiotic-metabolizing enzymes and transmembrane xenobiotic transporters – transgenic animal models for xenobiotic-metabolizing enzymes
Laufzeit: seit 06/00
Finanzierung: DfE-Haushalt, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik

Titel: Mercaptursäuren und Addukte von DNA-Bausteinen im Urin/Mercapturic acids and adducts of DANN in urine constituents
Laufzeit: seit 01/98
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Genetische Polymorphismen von Sulfotransferasen/Genetic polymorphisms of sulfotransferases
Laufzeit: 01/98
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Rolle von Darmbakterien bei der Bioaktivierung von Kanzerogenen/Role of intestinal bacteria in the bioactivation of cancerogens
Laufzeit: seit 04/00
Finanzierung: DfE-Haushalt (Kooperation mit GAMI)

Titel: Enzymologie der Toxifizierung und Detoxifizierung von Fremdstoffen in Zellen des Gastrointestinaltraktes/Enzymology of the toxification and detoxification of xenobiotics in cells og the gastrointestinal tract

Laufzeit: 11/95 – 06/01

Finanzierung: DFG (INK Universität Potsdam)

Titel: Serviceprojekt chemische Synthesen/ Service project: chemical synthesis

Laufzeit: 11/95 – 06/01

Finanzierung: DFG (INK Universität Potsdam)

Titel: Die Nutzung hepatischer Funktionen für *In-vitro*-Verfahren zur Prüfung von Stoffen mit dem Ziel der Einsparung von Versuchstieren/Use of hepatic functions as a basis for *in-vitro* methods for testing chemicals in order to use fewer experimental animals

Laufzeit: 03/98 – 02/01

Finanzierung: BMBF (Teilprojekt: Heterologe Zelllinien für Sulfotransferasen)

Titel: Heterozyklische aromatische Amine in gekochten Lebensmitteln – Rolle in der menschlichen Gesundheit/Heterocyclic aromatic amines in cooked foods – role in human health

Laufzeit: 02/00 – 01/03

Finanzierung: EU

Abteilung Immunologie

Titel: Einflussfaktoren und Mechanismen der oralen Immuntoleranz/Influencing factors and mechanisms of oral immunotolerance

Laufzeit: 01/96 – 12/01

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Einfluss der bakteriellen Erstbesiedlung auf die Entwicklung des Immunsystems gnotobiotischer Ratten/ Influence of primary bacterial colonization in the development of the immune system of gnotobiotic rats

Laufzeit: 07/97 – 04/00

Finanzierung: DfE-Haushalt/HSP III

Titel: Beeinflussung intestinaler Immunzellen durch nahrungsrelevante Glykokonjugate/The influence of food-relevant glycoconjugates on the intestinal immune cells

Laufzeit: 11/98 – 11/00

Finanzierung: DFG (Innovationskolleg)

Titel: Biomarker für die Interventionsstudien mit neuartigen, nicht-zöliakieaktiven Getreideprodukten/Biomarkers for the intervention studies with new celiac-inactive grain products

Laufzeit: 02/00 – 02/04

Finanzierung: Zusammen mit Abteilung Interventionsstudien, im Rahmen des Teilprojektes VIII/BMBF-Leitprojekt

Titel: Arznei-Lebensmittel-Wechselwirkungen/Interactions between pharmaceuticals and foods

Laufzeit: 01/98 – 09/00

Finanzierung: DfE-Haushalt

Arbeitsgruppe Präventiv-Medizinische Lebensmittelforschung

Titel: Herstellung und Charakterisierung resistenter Stärken Typ III/Preparation and characterization of type III resistant starch

Laufzeit: 04/99 – 01/00

Finanzierung: DfE-Haushalt & Bestfood Europe R&D Center Heilbronn & AgrEvo

Titel: Untersuchungen zur gesundheitsfördernden Wirkung von Resistente-Stärke-Typ-III-Präparaten/Investigations on the health-promoting effects of type III resistant starch preparations

Laufzeit: 01/00 – 12/01

Finanzierung: DfE-Haushalt & Bestfood Europe R&D Center Heilbronn & AgrEvo

Titel: Protektive Wirkungen von Resistenten Stärken im TNBS-Rattenmodell/ Protective effects of resistant starches in the TNBS rat model

Laufzeit: 01/00 – 09/01

Finanzierung: DfE-Haushalt & Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Aventis

Titel: Therapeutische Wirkung resistenter Erbsenstärke bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen/Therapeutic effect of resistant starch from peas on chronic, inflammatory bowel diseases

Laufzeit: 01/00 – 12/01

Finanzierung: DfE-Haushalt (Kooperation: Prof. Dr. H.-J. Schulz, Krankenhaus Berlin-Lichtenberg)

Titel: Resorption, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Rutin, Quercetin und Flavonoidmetaboliten in Tiermodellen und Humanstudien/Absorption, pharmacokinetics, and bioavailability of rutin, quercetin, and flavonoid metabolites in animal models and in humans

Laufzeit: 01/98 – 12/01

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Einfluss nicht-nutritiver sekundärer Pflanzenstoffe auf die Genexpression: cDNA-Microarray und Proteom-Analyse Flavonoid-behandelter Zellen und Zelllinien des Gastrointestinaltraktes/Influence of non-nutritive, secondary plant compounds on gene expression: cDNA microarray and proteome analysis of flavonoid-treated cells and cell lines of the gastrointestinal tract

Laufzeit: 10/00 – 10/03

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Einsatz cellulasehaltiger Enzympräparate zur Verflüssigung von Apfeltrester. Analyse und physiologische Charakterisierung der gewonnenen Produkte/Use of enzyme preparations that contain cellulase to liquefy apple pomace. Analysis and characterization of the products

Laufzeit: 09/98 – 08/00

Finanzierung: BMWi, AiF-Projekt FV 11588 B

Abteilung Epidemiologie

Titel: Methodische Fragestellungen der Ernährungsepidemiologie/Methodological issues in nutritional epidemiology

Laufzeit: seit 93

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Ernährung und maligne Entartung / Nutrition and malignancy

Laufzeit: 00 – 05

Finanzierung: Deutsche Krebshilfe

Titel: Ernährung und kardiovaskuläre Erkrankungen/Nutrition and cardiovascular diseases

Laufzeit: 00 – 02

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Ernährung und Adipositas/ Nutrition and obesity

Laufzeit: 00 – 01

Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Genetische Grundlage adipositas-assoziiierter Hypertonie/Genetic basis of hypertension associated obesity

Laufzeit: 99 – 00

Finanzierung: Klinisches Kooperationsprojekt

Forschungsprojekte

Titel: Ernährungsmuster als neuer Ansatz zum Verständnis der Rolle der Ernährung in der Ätiologie der essenziellen arteriellen Hypertonie/Nutritional pattern as a new approach to understanding the role of nutrition in the etiology of essential arterial hypertension
Laufzeit: 06/00 – 05/02
Finanzierung: DFG

Titel: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Studie)
Laufzeit: 04/97 – 06/02
Finanzierung: EU

Titel: Ernährung, Biomarker und Inzidenz von Diabetes mellitus Typ II/Nutrition, biomarkers, and incidence of type II diabetes mellitus
Laufzeit: 10/00 – 11/01
Finanzierung: DfE-Haushalt

Abteilung Interventionsstudien

Titel: Nutritiver Einfluss auf Hypertonie: Effekt einer fettreduzierten, milch-, obst- und gemüsereichen Kost auf den Bluthochdruck bei Borderline-Hypertonikern/Influence of nutrition on hypertension: Effect of a fat-reduced diet rich in dairy products, fruits, and vegetables on blood pressure in cases of borderline hypertension
Laufzeit: 98 – 01
Finanzierung: DfE-Haushalt, Drittmittel (Lebensmittelsponsoring) durch Industriepartner sowie durch Promotionsstipendium Universität Potsdam

Titel: Gesundes Altern: Wie Veränderungen der sensorischen Physiologie, der sensorischen Psychologie und soziokognitive Faktoren die Lebensmittelauswahl beeinflussen/Healthy ageing: How changes in sensory physiology, sensory psychology and socio-cognitive factors influence food choice
Laufzeit: 02/00 – 01/03
Finanzierung: EU

Titel: Follow-up zur Studie: „Einfluss des Verzehrs fettreduzierter Produkte auf das Körpergewicht und die Serum-Blutwerte“ / Follow-up zur Studie: “Influence of the consumption of fat-reduced products on body weight and serum values”
Laufzeit: 10/99 – 04/00
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Kontrolle der Fettzufuhr durch Rückkopplung an die individuell erreichte Senkung des Serumcholesterolspiegels in einer Doppelblind-Studie unter Einbeziehung erhöhter körperlicher Aktivität/Control of fat consumption by feedback on the individual lowering of serum cholesterol values; a double blind study including increased physical activity
Laufzeit: 03/99 – 05/99, 08/00 – 12/00
Finanzierung: Stoll-Vita-Stiftung, Albat + Wirsam Software, Linden

Titel: Adipositas – Management: Erprobung und Evaluierung eines integrativen Programms zur Betreuung übergewichtiger Kinder und Jugendlicher in der Stadt Potsdam/Obesity management: Testing and evaluating an integrative program to care for overweight children and youths in the city of Potsdam
Laufzeit: 11/99 – 12/02
Finanzierung: MASGF des Landes Brandenburg und DfE-Haushalt

Titel: Einfluss von Konjakmannan auf die Fettresorption/Influence of konjac mannan on fat absorption
Laufzeit: 08/00 – 03/01
Finanzierung: Industrie

Titel: Ermittlung von Lebensmittelverbrauchsempfehlungen durch lineare Optimierungsberechnungen/Recommendations for food consumption determined by linear optimization calculations
Laufzeit: seit 04/00
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Einstellungen der deutschen Bevölkerung zum Einfluss von Ernährung und körperlicher Aktivität auf die Gesundheit/Attitude of Germans toward the influence of nutrition and physical activity on health
Laufzeit: 11/99 – 12/00
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Weiterführende Auswertungen der pro-agro-Studie über das Kauf- und Ernährungsverhalten der Berliner, insbesondere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Nutzung verschiedener Medien und der Qualität der Ernährung/Follow-up to the pro-agro investigation of purchasing and nutritional behavior of Berliners, especially the relationship between the different media used and the quality of the food consumed
Laufzeit: 99 – 00
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Methodenvergleich zur Körperzusammensetzung/Comparison of anthropometric methods to determine body composition
Laufzeit: 01/98 – 06/00
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Der Einfluss einer prä- und postnatalen Proteinzufuhr auf die Körpergewichtsentwicklung und verschiedene Komponenten des Energieumsatzes bei Ratten. Teilaufgabe: Untersuchungen zur Körperzusammensetzung mittels DEXA/Influence of a pre- and post-natal protein supply on body-weight development and various components of energy turnover in the rat. Subproject: Investigations of body composition by DEXA
Laufzeit: 10/99 – 03/00
Finanzierung: DfE-Haushalt

Titel: Erstellung eines Compartmentmodells des Süßrezeptors zur Vorhersage der Süßintensität beliebiger Mischungen ausgewählter süßer Verbindungen in wässriger Lösung/Establishment of a compartment model of the receptor for sweetness to predict the sweetness intensity of mixtures of selected sweet compounds dissolved in water
Laufzeit: 07/99 – 06/01
Finanzierung: AiF

Titel: Ballaststoffe aus Rückständen der Weizenstärkegewinnung/Dietary fibers from wheatstarch-production residues
Laufzeit: 00 – 02
Finanzierung: Deutsche Bundesstiftung Umwelt

Publikationsliste

(Veröffentlichungen, an denen zwei oder mehrere Abteilungen des DIfE beteiligt sind, erscheinen in der Publikationsliste nur einmal. Die Zuordnung erfolgt nach der Abteilungszugehörigkeit des erstgenannten Autors.)

Abteilung Molekulare Genetik

Originalarbeiten/Original papers

Baumeister, H., Gronostajski, R.M., Lyons, G.E., Margolis, F.L. (1999)
Identification of NFI-binding sites and cloning of NFI-cDNAs suggest a regulatory role for NFI transcription factors in olfactory neuron gene expression
Mol. Brain. Res. 72, 65-79

Baumeister, H., Meyerhof, W. (2000)
The POU domain transcription factor Tst-1 activates somatostatin receptor 1 gene expression in pancreatic b-cells
J. Biol. Chem. 275, 28882-28887

Baumeister, H., Wegner, M., Richter, D., Meyerhof, W. (2000)
Dual regulation of somatostatin receptor subtype 1 gene expression by Pit-1 in anterior pituitary GH3 cells
Mol. Endocrinol. 14, 255-271

Bufe, B., Schmale, H., Meyerhof, W. (2000)
Induction of membrane chloride currents in *Xenopus laevis* oocytes by the sulfonyl amide sweeteners acesulfame K and saccharin
J. Recept. Sig. Trans. Res. 20, 153-166

Grassl, G., Bufo, B., Muller, B., Rosel, M., Kleiner, D. (1999)
Characterization of the gltF gene product of *Escherichia coli*
FEMS Microbiol. Lett. 179, 79-84

Hübschle, T., Kuchenmeister, I., Gerstberger, R. (1999)
Central action of nitric oxide in the saltwater-acclimated duck: modulation of extrarenal sodium excretion and vasotocin release
Brain Res. 825, 22-35

Kreienkamp, H.-J., Akgün, E., Baumeister, H., Meyerhof, W., Richter, D. (1999)
Somatostatin receptor subtype 1 modulates basal inhibition of growth hormone release in somatotrophs
FEBS Lett. 462, 464-466

Mathai, M.L., Hübschle, T., McKinley, M.J. (2000)
Central angiotensin receptor blockade impairs thermolytic and dipsogenic responses to heat exposure in rats
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 279, R1821-1826

Nehring, R.B., Richter, D., Meyerhof, W. (2000)
Glycosylation affects agonist binding and signal transduction of the rat somatostatin receptor subtype 3
J. Physiol. (Paris) 94, 185-192

Schäfer, J., Meyerhof, W. (1999)
sst1 mRNA is the prominent somatostatin receptor mRNA in the rat gastrointestinal tract: reverse transcription polymerase chain reaction and *in situ*-hybridization study
Neuropeptides 33, 457-463

Übersichtsartikel/Reviews

Baumeister, H., Meyerhof, W. (2000)
Gene regulation of somatostatin receptors in rats
J. Physiol. (Paris) 94, 167-177

Meyerhof, W. (2000)
Somatostatin receptors: An introduction.
J. Physiol. (Paris) 94, 165-166

Patente/Patents

Europäisches Patentamt (2000)
Scharfke, M., Baumeister, H., Meyerhof, W.
Anmeldenummer 00123075.4
24.10.00
A method for the immunological detection of silver stained peptides or proteins and a set therefore

Abteilung Biochemie und Physiologie der Ernährung

Originalarbeiten/Original papers

El-Khoury, A.E., Pereira, P.C.M., Borgonha, S., Basile-Filho, A., Beaumier, L., Wang, S.Y., Metges, C.C., Ajami, A.M., Young, V.R. (2000)
Twenty-four hour oral tracer studies with L-[1-¹³C]lysine at a low (15 mg · kg⁻¹ · day⁻¹) and intermediate (29 mg · kg⁻¹ · day⁻¹) lysine intake in healthy adults
Am. J. Clin. Nutr.; 72(1):122-130

Ezeagu, I.E., Petzke, K.J., Ologhobo, A., Metges, C.C., Akinsoyinu, A.O. (2000)
Compositional evaluation and feed potential of the African kudzu (*Pueraria phaseoloides*, Roxb. Benth) seed meal
J. Food Sci. Technol. 37, 191-195

Kunz, I., Klaus, S., Kallies, B., Schorr, U., Sharma, A.M. (2000)
Kinetic analysis of the thermic effect of food and its relationship to body composition in humans
Metabolism 49, 1340-1345

Kunz, I., Schorr, U., Klaus, S., Sharma, A. (2000)
Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension
Hypertension 36, 26-32

Metges, C.C., Daenzer, M. (2000)
13C gas chromatography-combustion isotope ratio mass spectrometry analysis of N-pivaloyl amino acid esters from plasma and tissue samples
Anal. Biochem. 278, 156-164

Metges, C.C., El-Khoury, A.E., Henneman, L., Petzke, K.J., Bedri, S., Grant, I., Pereira, P.P., Ajami, A.M., Fuller, M.F., Young, V.R. (1999)
The availability of intestinal microbial lysine for whole-body lysine homeostasis in human subjects
Am. J. Physiol. 277, E597-E607

Metges, C.C., El-Khoury, A.E., Selvaraj, A.B., Tsay, R., Atkinson, A., Regan, M.M., Bequette, B.J., Young, V.R. (2000)

Kinetics of L-(1-13C) leucine when ingested together with free amino acids or unlabeled casein, or as intrinsically L-(1-13C) leucine labeled casein
Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 178, E1000-E1009

Metges, C.C., Petzke, K.J., El-Khoury, A.E., Henneman, L., Bedri, S., Grant, I., Fuller, M.F., Young, V.R. (1999)

Incorporation of urea and ammonia-N into ileal and fecal microbial protein amino acids, and free plasma amino acids in normal men and ileostomates
Am. J. Clin. Nutr. 70, 1046-1058

Metges, C.C., Yu, M.-Y., Cai, W., Lu, X.-M., Wong, S., Ajami, A.M., Young, V.R. (1999)

Plasma L-5-oxoproline carbon and nitrogen kinetics in healthy young adults
J. Nutr. 129, 1998-2004

Metges, C.C., Yu, M.-Y., Cai, W., Lu, X.-M., Wong, S., Regan, M.M., Ajami, A., Young, V.R. (2000)

Oxoproline kinetics and oxoproline urinary excretion during glycine- or sulfur-amino acid free diets in humans
Am. J. Physiol. 278, E868-E876

Morens, C., Gaudichon, C., Metges, C.C., Fromentin, G., Baglieri, A., Even, P., Huneau, J.F., Tomé, D. (2000)

A high protein meal exceeds anabolic and catabolic capacities in rats adapted to a normal protein diet
J. Nutr. 130, 2312-2321

Ortmann, S., Heldmaier, G. (2000)

Regulation of body temperature and energy requirements of hibernating Alpine marmots (*Marmota marmota*)
Am. J. Physiol. 278, R698-R704

Petzke, K.J., Elsner, A., Proll, J., Thielecke, F., Metges, C.C. (2000)

Long-term high protein intake does not increase oxidative stress in rats
J. Nutr. 130, 2889-2896

Petzke, K.J., Proll, J., Brückner, J., Metges, C.C. (1999)

Plasma protein carbonyl concentration is not enhanced by chronic intake of high protein diets in adult rats
J. Nutr. Biochem. 10, 268-273

Petzke, K.J., Proll, J., Elsner, A., Thielecke, F., Metges, C.C. (2000)

Relationship between longterm high protein intake and variables of oxidative damage in rats - no indication for increased oxidative stress
J. Nutr. 130, 2889-2896

Simpson, I.A., Bol, R., Bill, I., Evershed, R., Petzke, K.J., Dockrill, S. (1999)

Interpreting early land management through compound specific stable isotope analyses of archaeological soils
Rapid Commun. Mass Spectrom. 13 (13), 1315-1319

Sonstige/Other papers

Barth, C.A., Karst, H., Petzke, K.J. (1999)

Untergewicht und Hungergefühl
In: Biesalski et al. (Hrsg.) Ernährungsmedizin
Thieme Verlag, 270-278

Bol, R., Wilson, J., Shiel, R., Petzke, K., Watson, A., Cockburn, J. (1999)

Effects of long-term fertilizer and manure treatments on the distribution and 15N natural abundance of amino acids in the palace leas meadow hay plots: A preliminary study
In: Nitrogen-containing macromolecules in the bio- and geosphere, Stankiewicz, B., van Bergen, P. (eds.) Am. Chem. Soc., Washington, DC, 309-320

Boschmann, M., Murphy, F., Krüger, J., Leibel, R.L. (1999)

Alterung der Haut - Ein Problem der Nährstoffversorgung?
Bodensee-Konferenz für klassische Naturheilkunde, Überlingen, 24.-26.09.99
Forsch. Komplementärmed. 6 (1), 54-55

Boschmann, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., Segal, K.R. (1999)

Körperliche Aktivität zeigt Unterschiede in der Wirkung auf den Fettstoffwechsel bei Männern und Frauen - Ergebnisse einer Mikrodialyse-Studie
Bodensee-Konferenz für klassische Naturheilkunde, Überlingen, 24.-26.09.99
Forsch. Komplementärmed. 6 (1), 54-55

Drack, S., Ortmann, S., Bührmann, N., Schmid, J., Warren, R., Heldmaier, G., Ganzhorn, J.U. (1999)

Field Metabolic Rate and the Cost of Locomotion of the Red-Tailed Sportive Lemur (*Lepilemur ruficaudatus*). New Directions in Lemur Research
Rakotosamimanana, B., Rasamimanana, H., Ganzhorn, J., Goodman, S. (eds.). Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York 83-91

Frenz, U. (1999)

Whole Body Calorimetry. In: Kemp, R. B. (ed.) Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry. Vol 4, Elsevier Science Amsterdam, 511-555

Metges, C.C. (1999)

Amino acid metabolism in the gut
Amino Acids 17, 86-87

Übersichtsartikel/Reviews

Metges, C.C. (1999)

Neue Konzepte für den Aminosäurebedarf
In: Tierische Lebensmittel in der Diskussion. Supplement zu „Aktuelle Ernährungsmedizin“. Kluthe, R., Kasper, H. (Hrsg.), Thieme Verlag Stuttgart, 55-62

Metges, C.C. (2000)

Contribution of microbial amino acids to amino acid homeostasis of the host
J. Nutr. 130, 1857S-1864S

Buchbeiträge/Book articles

Metges, C.C., Barth, C.A. (2000)

Protein
In: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 1. Auflage, 35-42

Metges, C.C., Daenzer, M.,

Bequette, B.J., Petzke, K.J. (1999)
Splanchnic utilization of protein-bond and free leucine and lysine
FASEB J. 13 (4, Part 1), A566 (No. 447.6)

Metges, C.C., Petzke, K.J. (1999)

The use of GC-C-IRMS for the analysis of stable isotopes in nitrogenous compounds. Chapter 7
In: El-Khoury, A. (ed.), "Methods for investigation of amino acid and protein metabolism", Methods in Nutrition Research Series, CRC Press, Boca Raton, 121-134

Metges, C.C., Petzke, K.J., Young, V.R. (1999)

Dietary requirements for indispensable amino acids in adult humans: new concepts, methods of estimation, uncertainties and challenges
Ann. Nutr. Metab. 43, 267-276

Metges, C.C., Yu, Y.-M., Cai, W., Lu, X.-M., Wong, S., Young, V.R. (1999)

5-L-Oxoprolin-Kinetik bei gesunden Versuchspersonen
Pro. Germ. Nutr. Soc. 1, 3 (No. V2)

Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie

Originalarbeiten/Original papers

Boureau, H., Hartmann, L., Karjalainen, T., Roland, L., Wilkinson, M.H.F. (2000)

Models to study colonisation and colonisation resistance
Microbial. Ecol. Health Dis. (Suppl 2), 247-258

Braune, A., Bendrat, K., Rospert, S., Buckel, W. (1999)

The sodium ion translocating glutacoyl-CoA decarboxylase from *Acidaminococcus fermentans*: cloning and function of the genes forming a second operon
Mol. Microbiol. 31, 473-487

Hartmann, L., Blaut, M. (1999)

Funktionelle Lebensmittel (Functional Foods)
Transkript 22-24 (R)

Hartmann, L., Taras, D., Kamlage, B., Blaut, M. (2000)

A new technique to determine hydrogen excreted by gnotobiotic rats
Lab. Anim. 34, 162-170

Kamlage, B., Hartmann, L., Gruhl, B., Blaut, M. (1999)

Intestinal microorganisms do not supply associated gnotobiotic rats with conjugated linoleic acid
J. Nutr. 129, 2212-2217

Kamlage, B., Hartmann, L., Gruhl, B., Blaut, M. (2000)

Linoleic acid conjugation by human intestinal microorganisms is inhibited by glucose and other substrates *in vitro* and in gnotobiotic rats
J. Nutr. 130, 2036-2039

Kleessen, B., Bezirtzoglou, E., Mättö, J. (2000)

Culture-based knowledge on biodiversity, development and stability of human gastrointestinal microflora
Microbial. Ecol. Health Dis. (Suppl 2), 53-63

Kleessen, B., Noack, J., Blaut, M. (1999)

Distribution of viable and non-viable bacteria in the gastrointestinal tract of gnotobiotic and conventional rats
Microbial. Ecol. Health Dis. 11, 218-225

Kruse, H.P., Kleessen, B., Blaut, M. (1999)

Effects of inulin on faecal bifidobacteria in human subjects
Br. J. Nutr. 82, 375-382

Noack, J., Dongowski, G., Hartmann, L., Blaut, M. (2000)

The human gut bacteria *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Fusobacterium varium* produce putrescine and spermidine in cecum of pectin-fed gnotobiotic rats
J. Nutr. 130, 1225-1231

Schneider, H., Schwiertz, A., Collins, M.D., Blaut, M. (1999)

Anaerobic transformation of quercetin-3-glucoside by bacteria from the human intestinal tract
Arch. Microbiol. 171, 81-91

Schneider, H., Simmering, R., Hartmann, L., Pforte, H., Blaut, M. (2000)

Degradation of quercetin-3-glucoside in gnotobiotic rats associated with human intestinal bacteria
J. Appl. Microbiol. 89, 1027-1037

Schneider, H., Blaut, M. (2000)

Anaerobic degradation of flavonoids by *Eubacterium ramulus*
Arch. Microbiol. 173, 71-75

Schwiertz, A., Le Blay, G., Blaut, M. (2000)

Quantification of different *Eubacterium* spp. in human fecal samples with species-specific 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes
Appl. Environ. Microbiol. 66, 375-382

Simmering, R., Kleessen, B., Blaut, M. (1999)

Quantification of the flavonoid-degrading bacterium *Eubacterium ramulus* in human fecal samples with a species-specific oligonucleotide hybridization probe
Appl. Environ. Microbiol. 65, 3705-3709

Westenberg, D.J., Braune, A., Ruppert, C., Müller, V., Herzberg, C., Gottschalk, G., Blaut, M. (1999)

The F₄₂₀H₂-dehydrogenase from *Methanobus tindarius*: cloning of the *ffd* operon and expression of the genes in *Escherichia coli*
FEMS Microbiol. Lett. 170, 389-398

Sonstige/Other papers

Simmering, R., Schneider, H., Blaut, M. (2000)

Degradation of Flavonoids by the Human Intestinal Bacteria *Eubacteria Ramulus* and *Enterococcus Casseliflavus*. In Martens, S., Treutter, D., Forkmann, G. (Hrsg.) Polyphenols Communications 2000. XXth International Conference on Phenols, Freising, 2000, 507-508

Abteilung Klinische Ernährung

Publikationen der Abteilung über Forschungsarbeiten, die am DiFE entstanden sind, liegen für den Berichtszeitraum nicht vor, da diese Abteilung erst seit Oktober 2000 am DiFE tätig ist. Eine Publikationsliste seit 1997 von Prof. Dr. Andreas Pfeiffer und seinen Mitarbeitern aus Vorläuferzeiten finden Sie im Internet unter: www.dife.de.

Publications of the department's research work at the DiFE were not available for the time period of this report because this department has only been active at the DiFE since October of 2000.

A list of previous publications since 1997 by Prof. Pfeiffer and his staff is available under: www.dife.de

Abteilung Vitamine und
Atherosklerose

Originalarbeiten/Original papers

**Baumgrass, R., Daenzer, M.,
Felsenberg, D. (1999)**

Improved in vitro stability of serum osteocalcin by using a new commercially available antiproteolytic compound
Clin. Chim. Acta 281, 47-55

**Böl, G.-F., Kreuzer, O.J.,
Brigelius-Flohé, R. (2000)**

Translocation of the interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1) into the nucleus
FEBS Lett. 477, 73-78

**Böl, G.-F., Tewes, F.,
Brigelius-Flohé, R. (1999)**

Interleukin-1 signaling is dependent on free thiols
BioFactors 10, 175-178

**Brigelius-Flohé, R., Maurer, S.,
Lötzer, K., Böl G.-F., Kallionpää, H.,
Lehtolainen, P., Viita, H.,
Ylä-Herttua, S. (2000)**

Overexpression of PHGPx inhibits hydroperoxide-induced oxidation, NFκB activation and apoptosis and affects oxLDL-mediated proliferation of rabbit aortic smooth muscle cells
Atherosclerosis, 152, 307-316

**Friedrichs, B., Toborek, M., Hennig, B.,
Heinevetter, L., Müller, C.,
Brigelius-Flohé, R. (1999)**

13-HPODE and 13-HODE modulate cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules differently
BioFactors 9, 61-72

**ist, M., Maurer, S., Schultz, M.,
Elsner, A., Gawlik, D.,
Brigelius-Flohé, R. (1999)**

Cytoprotection against lipid hydroperoxides correlates with increased glutathione peroxidase activities, but not selenium-uptake from different selenium compounds
Biol. Trace Element Res. 68, 159-174

**Lodge, J., Traber, M.G., Elsner, A.,
Brigelius-Flohé, R. (2000)**

A rapid method for the extraction and determination of vitamin E metabolites in human urine
J. Lip. Res. 41, 148-154

**Pauly, T., Dahmen, N., Szegedi, A.,
Wetzel, H., Böl, G.-F., Ferdinand, K.,
Hiemke, C. (1999)**

Blood ethanol levels and adenylyl cyclase activity in lymphocytes of alcoholic patients
Biol. Psychiat. 45, 489-493

**Porkkala-Sarataho, E., Salonen, J.T.,
Nyyssönen, K., Kaikkonen, J.,
Salonen, R., Ristonmaa, U.,
Diczfalusy, U., Brigelius-Flohé, R.,
Loft, S., Poulsen, H.E. (2000)**

Long-term effects of vitamin E, vitamin C, and combined supplementation on urinary 7-hydro- 8-oxo-2-deoxyguanosine, serum cholesterol oxidation products and oxidation resistance of lipids in non-depleted men
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20, 2087-2093

**Sacht, G., Brigelius-Flohé, R.,
Sztajer, H., Flohé, L. (1999)**

ATP sensitive association of mortalin with the IL-1 receptor type I
BioFactors 9, 49-60

**Schülke, M., Elsner, A., Finckh, B.,
Kohlschütter, A., Hübner, C.,
Brigelius-Flohé, R. (2000)**

Urinary α-tocopherol metabolites in α-tocopherol transfer protein-deficient patients
J. Lipid Res. 41, 1543-1551

**Stahl, W., Graf, P., Brigelius-Flohé, R.,
Wechter, W., Sies, H. (1999)**

Quantification of the α- and γ-tocopherol metabolites 2,5,7,8 tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman and 2,7,8-trimethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman in human serum
Anal. Biochem. 275, 254-259

**Tolando, R., Jovanovic, A.,
Brigelius-Flohé, R., Ursini, F.,
Maiorino, M. (2000)**

Reactive oxygen species and proinflammatory cytokine signalling in endothelial cells: effect of selenium supplementation
Biol. Med. 28, 979-986

**Wingler, K., Böcher, M., Flohé, L.,
Kollmus, H., Brigelius-Flohé, R. (1999)**

mRNA stability and SECIS efficiency rank gastrointestinal glutathione peroxidase high in the hierarchy of selenoproteins
Eur. J. Biochem. 259, 149-157

**Wingler, K., Müller, C.,
Schmehl, K., Florian, S. and
Brigelius-Flohé, R. (2000)**

Gastrointestinal glutathione peroxidase prevents transport of lipid hydroperoxides in Caco-2 cells
Gastroenterology 119, 420-430

Übersichtsartikel / Reviews

Brigelius-Flohé, R. (1999)

Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases
Free Rad. Biol. Med. 27, 951-965

**Brigelius-Flohé, R.,
Traber, M.G. (1999)**

Vitamin E: function and metabolism
FASEB J. 13, 1145-1155

**Flohé, L., Andreesen, J.,
Brigelius-Flohé, R., Maiorino, M.,
Ursini, F. (2000)**

Selenium, the element of the moon in life on earth
IUBMB Life, 49, 411-420

**Köhrle, J., Brigelius-Flohé, R.,
Böck, A., Gärtner, R., Meyer, O.,
Flohé, L. (2000)**

Selenium in biology, facts and medical perspectives
Biol. Chem. 381, 849-864

Wingler, K., Brigelius-Flohé, R. (1999)

Gastrointestinal glutathione peroxidase
BioFactors 10, 245-249

Abteilung
Ernährungstoxikologie

Originalarbeiten/Original papers

Andrae, U., Kreis, P., Coughtrie, M.W.H., Pabel, U., Meinel, W., Bartsch, I., Glatt, H.R. (1999)

Activation of propane 2-nitronate to a genotoxicant in V79-derived cell lines engineered for the expression of rat hepatic sulfotransferases
Mutation Res. 439, 191-197

Blum, J., Kogan, V., Glatt, H.R. (2000)
Further studies on polycyclic arene sulfides: preparation and mutagenic activity of 9,10,10a,11a-tetrahydrotriphenylenol [1,2-b]thiirene, 1a,2,3,10b-tetrahydro-5H-thiireno[3,4]benzo[1,2-b]fluorene and 1a,2,3,11b-tetrahydroacenaphthol-[1',2':6,7]naphtha[1,2-b]thiirene
J. Heterocyclic Chem. 37, 1109-1112

Curto, E.V., Kwong, C., Hermersdörfer, H., Glatt, H.R., Santis, C., Virador, V., Hearing Jr., V.J., Dooley, T.P. (1999)
Inhibitors of mammalian melanocyte tyrosinase: in vitro comparisons of alkyl esters of gentisic acid with other putative inhibitors
Biochem. Pharmacol. 57 (1999) 663-672

Davis, W., Hewer, A., Rajkowski, K.M., Meinel, W., Glatt, H.R., Phillips, D.H. (2000)
Sex differences in the activation of tamoxifen to DNA binding species in rat liver *in vivo* and in rat hepatocytes *in vitro*: role of sulfotransferase induction
Cancer Res. 60, 2887-2891

Engelke, C.E.H., Meinel, W., Boeing, H., Glatt, H.R. (2000)
Association between functional genetic polymorphisms of human sulfotransferases 1A1 and 1A2
Pharmacogenetics 10, 163-169

Engst, W., Landsiedel, R., Hermersdörfer, H., Doehmer, J., Glatt, H.R. (1999)
Benzylic hydroxylation of 1-methylpyrene and 1-ethylpyrene by human and rat cytochromes P450 individually expressed in V79 Chinese hamster cells.
Carcinogenesis 20, 1777-1785

Kester, M.H.A., Bulduk, S., Tibboel, D., Meinel, W., Glatt, H.R., Falany, C.N., Coughtrie, M.W.H., Bergman, A., Safe, S.H., Kuiper, G.G.J.M., Schuur, A.G., Brouwer, A., Visser, T.J. (2000)
Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs
Endocrinology 141, 1897-1900

Kester, M.H.A., Kaptein, E., Roest, T.J., van Dijk, C.H., Tibboel, D., Meinel, W., Glatt, H.R., Coughtrie, M.W.H., Visser, T.J. (1999)
Characterization of human iodothyronine sulfotransferases
J. Clin. Endocrinol. Metab. 84, 1357-1364

Kester, M.H.A., van Dijk, C.H., Tibboel, D., Hood, A.M., Rose, N.J., Pabel, U., Meinel, W., Glatt, H.R., Falany, C.N., Coughtrie, M.W.H., Visser, T.J. (1999)
Sulfation of thyroid hormone by estrogen sulfotransferase
J. Clin. Endocrinol. Metab. 84, 2577-2780

Kreis, P., Brandner, S., Coughtrie, M.W.H., Pabel, U., Meinel, W., Glatt, H.R., Andrae, U. (2000)
Human phenol sulfotransferases hP-PST and hM-PST activate propane 2-nitronate to a genotoxicant
Carcinogenesis 21, 295-299

Ma, L., Landsiedel, R., Kuhlow, A., Engst, W., Seidel, A., Glatt, H.R. (2000)
Detection of mercapturic acids and nucleoside adducts in blood, urine and faeces of rats treated with metabolites of 1-methylpyrene
Polycyclic Aromat. Compds. 21, 135-149

Buchbeiträge/Book articles

Glatt, H.R. (1999)
Polyzyklische Aromaten
In: Umweltmedizin: Grundlagen der Umweltmedizin, klinische Umweltmedizin, ökologische Medizin (V. Mersch-Sundermann, ed.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 186-199

Landsiedel, R., Andrae, U., Kuhlow, A., Scholtyssek, M., Engst, W., Glatt, H.R. (2000)
Enantioselective metabolic activation of safrole. In: Carcinogenic/anticarcinogenic factors in food
Symposium Research Reports of the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Eisenbrand, G., Dayan, A.D., Elias, P.S., Grunow, W., Schlatter, J. (Hrsg.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2000, 464-467

Übersichtsartikel/Reviews

Doehmer, J., Buters, J.T.M., Luch, A., Soballa, V., Baird, W.M., Morisson, H., Stegeman, J.J., Townsend, A.J., Greenlee, W.F., Glatt, H.R., Seidel, A., Jacob, J., Greim, H. (1999)
Molecular studies on the toxifying effects by genetically engineered cytochromes P₄₅₀
Drug Metab. Rev. 31, 423-435

Glatt, H.R. (2000)
An overview of bioactivation of chemical carcinogens
Biochem. Soc. Transact. 28 (2000) 1-6

Glatt, H.R. (2000)
Sulfotransferases in the bioactivation of xenobiotics
Chem.-Biol. Interact. 129, 141-170

Glatt, H.R., Engelke, C.E.H., Pabel, U., Teubner, W., Jones, A.L., Coughtrie, M.W.H., Andrae, U., Falany, C.N., Meinel, W. (2000)
Sulfotransferases: genetics and role in toxicology
Toxicol. Lett. 112-113, 341-348

Abteilung Immunologie

Originalarbeiten/Original papers

Scharek, L., Hartmann, L., Heinevetter, L., Blaut, M. (2000)
Bifidobacterium adolescentis modulates the specific immune response to another human gut bacterium, *Bacteroides thetaiotaomicron*, in gnotobiotic rats
 Immunobiology 202, 429-441

Fritzsch, B., Neubert, R., Dongowski, G., Heinevetter, L. (2000)
 Interactions between food components and drugs. Part 8: Effect of pectins and bile acid preparations forming stable mixed micelles on transport of quinine *in-vitro*
 Pharmazie 55, 59-61

Abteilung
 Präventiv-medizinische
 Lebensmittelforschung

Originalarbeiten/Original papers

Amarowicz, R., Raab, B., Karamac, M. (1999)
 Antioxidative activity of an ethanolic extract of evening primrose.
 Nahrung 43, 216-217

Dongowski, G., Ehwald, R. (1999)
 Binding of water, oil and bile acids to dietary fibers of the cellan type.
 Biotechnol. Progr. 15, 250-258

Dongowski, G., Lorenz, A., Anger, H. (2000)
 Degradation of pectins with different degrees of esterification by *Bacteroides thetaiotaomicron* isolated from the gut flora
 Appl. Environm. Microbiol. 66, 1321-1327

Dongowski, G., Neubert, R.H.H., Heinevetter, L. (1999)
 Permeation of bile acids across artificial lipid membranes and Caco-2 monolayers.
 Pharmazie 54, 517-520

Flamme, W., André, S., Jansen, G., Jacobi, A., Huth, M., Dongowski, G. (1999)
 New winter barley breeding lines with changed content of amylopectin, amylose, and β -glucan.
 Czech. J. Genet. Plant Breed. 35, 1-6

Fritzsch, B., Neubert, R.H.H., Dongowski, G., Giessler, J. (1999)
 Influence of nutrition factors forming stable mixed micelles on permeation of quinine *in vitro* using everted sac technique.
 Pharmazie 54, 473-474

Fritzsch, B., Neubert R., Dongowski, G., Heinevetter, L. (2000)
 Interactions between food components and drugs. Part 8: Effect of pectins and bile salt preparations forming stable micelles on transport of quinine *in vitro*.
 Pharmazie 55, 59-61

Hempel, J., Pforte, H., Raab, B., Engst, W., Böhm, H., Jacobasch, G. (1999)
 Flavonols and flavones of parsley cell suspension culture change the antioxidative capacity of plasma in rats.
 Nahrung 43, 201-204

Huth, M., Dongowski, G., Gebhardt, E., Flamme, W. (2000)
 Functional properties of dietary fibre enriched extrudates from barley.
 J. Cereal Sci. 32, 115-128

Mendel, F., Jürgens, H. (2000)
 Effect of pH on the Stability of Plant Phenolic Compounds
 J. Agric. Food Chem. 48, 2101-2110

Pforte, H., Hempel, J., Jacobasch, G. (1999)
 Distribution pattern of a flavonoid extract in the gastrointestinal lumen and wall of rats.
 Nahrung 43, 205-208

Schmehl, K., Florian, S., Jacobasch, G., Buhr, H.J. (1999)
 Das NSAID Sulindac steigert die Apoptose und hemmt die intestinale Karzinogenese in APC-Gen-defekten Mäusen.
 Langenbecks Arch. Surg., Suppl. I (Forumband), 735-738

Schmehl, K., Florian, S., Jacobasch, G., Salomon, A., Körber, J. (2000)
 Deficiency of epithelial basement membrane laminin in ulcerative colitis affected human colonic mucosa
 Int. J. Colorect. Dis. 15, 39-48

Schmiedl, D., Bäuerlein, M., Bengs, H., Jacobasch, G. (2000)
 Production of heat-stable, butyrogenic resistant starch.
 Carbohydr. Polym. 43, 183-193

Sembries, S., Pahl, H., Stilgenbauer, S., Döhner, H., Schriever, F. (1999)
 Reduced expression of adhesion molecules and cell signaling receptors by chronic lymphocytic leukemia cells with 11q deletion.
 Blood 93, 624-631

Steiner, U., Schliemann, W., Böhm, H., Strack, D. (1999)
 Tyrosinase involved in betalain biosynthesis of higher plants.
 Planta 208, 114-124

Stohwasser, R., Giesebrecht, J., Kraft, R., Müller, E.-C., Häusler, K. G., Kettenmann, H., Hanisch, U.-K., Kloetzel, P.-M. (2000)
 Biochemical analysis of proteasomes from mouse microglia: induction of immuno-proteasomes by interferon-gamma and lipopolysaccharide.
 Glia. 29, 355-365.

Stohwasser, R., Salzmann, U., Giesebrecht, J., Kloetzel, P.-M., Holzhütter, H.-G. (2000)
 Kinetic evidences for facilitation of peptide channelling by the proteasome activator PA28.
 Eur. J. Biochem. 267 (20), 6221-6230

Stohwasser, R., Soza, A., Eggers, M., Koszinowski, U. H., Kloetzel, P.-M. (2000)
 PA28alphabeta double and PA28beta single transfectant mouse B8 cell lines reveal enhanced presentation of a mouse cytomegalovirus (MCMV) pp89 MHC class I epitope.
 Mol. Immunol. 37(1-2), 13-19

Wingler, K., Müller, C., Schmehl, K., Florian, S., Brigelius-Flohé, R. (2000)
 Gastrointestinal glutathione peroxidase prevents transport of lipid hydroperoxides in Caco-2 cells
 Gastroenterology 119, 420-430

Übersichtsartikel/Reviews

Böhm, H. (2000)

Das Französische Paradoxon - Gesundheit durch Polyphenole des Weins? Teil I: Phenolische Inhaltsstoffe von Wein
Ernährungs-Umschau 47, 44-49

Böhm, H. (2000)

Das Französische Paradoxon - Gesundheit durch Polyphenole des Weins? Teil II: Antioxidative und andere Wirkungen von Wein und Weinphenolen
Ernährungs-Umschau 47, 92-100

Jacobasch, G. (2000)

Biochemical and genetic basis of red cell enzyme deficiencies.
In: Zanella, A. (Hrsg.) Inherited Disorders of Red Cell Metabolism. Best Practice & Research Clinical Haematology, Vol. 13, No. 1. Baillière's Tindall, London, 1-20

Jacobasch, G. (2000)

Hereditäre Membrandefekte und Enzymopathien roter Blutzellen
In: Ganten, D., Ruckpaul, K. (Hrsg.) Handbuch der Molekulare Medizin. Bd. 6: Monogam bedingte Erbkrankheiten 1. Springer-Verlag, Berlin, 393-441

Jacobasch, G., Schmiedl, D., Kruschewski, M., Schmehl, K. (1999)

Dietary resistant starch and chronic inflammatory bowel diseases.
Int. J. Colorect. Dis. 14, 201-211

Buchbeiträge/Book articles

Graefe, E.U., Wittig, J., Müller, S., Riethling, A.-K., Drewelow, B., Pforte, H., Jacobasch, G., Derendorf, H., Veit, M. (2000)

Absorption and disposition of quercetin in humans
In: Martens, S., Treutter, D., Forkmann, G. (Hrsg.) Polyphenols Communications 2000, XXth International Conference on Phenols, Freising, 327-328

Jacobasch, G., Dongowski, G. (2000)

Ballaststoffe mit spezifischen Wirkungen
In: Erbersdobler, H.F., Meyer, A.H. (Hrsg.) Praxishandbuch Functional Food. Behr's Verlag Hamburg, 2. Akt.-Lfg., 1-34

Jacobasch, G., Florian, S., Pforte, H., Hempel, J., Schmehl, K., Schmiedl, D. (2000)

Inhibition of hereditary intestinal carcinoma development by flavonoids
In: Johnson, I.T., Fenwick, G.R. (Hrsg.) Dietary Anticarcinogens and Antimutagens. Chemical and Biological Aspects. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 321-323

Pforte, H., Hartmann, L., Jacobasch, G. (2000)

Intestinal absorption of flavonoids into germ-free rats
In: Martens, S., Treutter, D., Forkmann, G. (Hrsg.) Polyphenols Communications 2000, XXth International Conference on Phenols, Freising, 337-338

Pforte, H., Hempel, J., Jacobasch, G. (2000)

Distribution kinetics of a flavonoid extract in the gastrointestinal tract of rats
In: Eisenbrand, G., Dayan, A.D., Elias, P.S., Grunow, W., Schlatter, J. (Hrsg.) Carcinogenic and Anticarcinogenic Factors in Food. Wiley-VCH, Weinheim, 508-511

Pforte, H., Näser, T., Jacobasch, G., Buhr, H.J. (2000)

Absorption and modification of rutin in human stomach
In: Johnson, I.T., Fenwick, G.R. (Hrsg.) Dietary Anticarcinogens and Antimutagens. Chemical and Biological Aspects. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 84-87

Pforte, H., Näser, T., Schmehl, K., Stohwasser, R., Jacobasch, G., Buhr, H.-J. (2000)

Pharmacokinetics of selected flavonoids
In: Martens, S., Treutter, D., Forkmann, G. (Hrsg.) Polyphenols Communications 2000, XXth International Conference on Phenols, Freising, 435-436

Raab, B., Jacobasch, G., Heinevetter, L., Maurer, S. (2000)

Role of flavonols and anthocyanins from fruit and vegetables in cancer prevention
In: Shahidi, F., Ho Chi-Tang (Hrsg.) Phytochemicals and Phytopharmaceuticals, AOCS Press, Champaign, USA, 154-163

Raab, B., Salomon, A., Schmehl, K., Sander, S., Jacobasch, G. (1999)

Inhibition of colorectal carcinoma development in Min mice by flavonoids
In: Kumpulainen, J.T., Salonen, J.T. (Hrsg.) Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Nutrition, Health and Diseases. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 456-458

Sembries, S., Dongowski, G., Bauckhage, K., Will, F., Dietrich, H. (2000)

Physiological effects of apple juice produced from apple pomace after cellulytic treatment
In: Martens, S., Treutter, D., Forkmann, G. (Hrsg.) Polyphenols Communications 2000, XXth International Conference on Phenols, Freising 437-438.

Sonstige/Other papers

Bauckhage, K., Will, F., Dietrich, H., Sembries, S., Dongowski, G. (2000)

Einsatz cellulasehaltiger Enzympräparate zur Behandlung von Apfeltrester - Analysendaten und wertgebende Inhaltsstoffe der gewonnenen Produkte
Flüssiges Obst 67, 288-293

Dongowski, G., Fritzsche, B., Neubert, R.H.H., Härtl, A. (2000)

Influence of stable bile acid mixed micelles on permeation of quinine *in vitro* and *in vivo*
In: Müller, R.H. (Hrsg.) Proceedings 3rd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology. APV/APGI, Berlin, 479-480

Flamme, W., Jansen, G., Andrée, S., Jacobi, A., Dongowski, G. (1999)

Methoden und Ergebnisse der Qualitätsforschung und -züchtung von Getreide mit veränderter Stärkezusammensetzung
Symposiumsband NAROSSA 99, Magdeburg, 150-168

Sembries, S., Dongowski, G., Bauckhage, K., Will, F., Dietrich, H. (2000)

Einsatz cellulasehaltiger Enzympräparate zur Behandlung von Apfeltrester - Ernährungsphysiologische Aspekte der Ballaststoffe
Flüssiges Obst 67, 294-298

Patente/Patents

Bengs, H., Jacobsch, G., Schmidl, D., Riesmeier, J., Quanz, M., Bäuerlein, M., Provart, N. (2000)

α -Amylase resistente Polysaccharide, Herstellungsverfahren, Verwendung und Lebensmittel mit diesen Polysacchariden
DE 198 30 618 A1 (Int. Cl. C 08 B 37/00), Anmeldung 09.07.1998, Offenlegung 13.01.2000

Jacobasch, G., Hempel, J., Schmehl, K. (1999)

Nebenwirkungsarmer nicht-steroidaler Entzündungshemmer oder COX-II-Hemmer
Patent DE 197 49096.4, Offenlegung
12.05.1999

Jacobasch, G., Raab, B., Pforte, H., Salomon, A. (1999)

Flavonol/Flavonoid-Zubereitung
Patent DE 198 49652.4, Offenlegung
20.05.1999

Schmiedl, D., Jacobasch, G., König, B. (1999)

Verfahren zur Herstellung von resistenter Stärke
AGR 1999/M 209 DE, 12.03.1999

Schmiedl, D., Jacobasch, G., Bäuerlein, M., Riesmeier, J., Bengs, H. (1999)

α -Amylase-resistente Polysaccharide, Herstellungsverfahren, Verwendung und Lebensmittel mit diesen Polysacchariden
Auslandsanmeldung 1999; HOE 1998/F082

Schmiedl, D., Jacobasch, G., Bengs, H. (1999)

Effizientes Verfahren zur Herstellung von resistenter Stärke und ihre Verwendung als Fat-Replacer
Deutsche Patentanmeldung HOE 1999/F062 und S4115, Anmeldung
10.12.1999

Schmiedl, D., König, B. (1999)

Modifizierte Kartoffelstärke, Herstellungsverfahren und Verwendung
Internationales Patent PCT/EP 98/07454, angem. 21.05.1999

Abteilung Epidemiologie

Originalarbeiten/Original papers

Bergmann, M.M., Bussas, U., Boeing, H. (1999)

Follow-up procedures in EPIC-Germany - data quality aspects
Ann. Nutr. Metabol. 43, 225-234

Boeing, H., Wahrendorf, J., Becker, N. (1999)

EPIC-Germany - a source for studies into diet and risk of chronic diseases
Ann. Nutr. Metabol. 43, 195-204

Boeing, H., Korfmann, A., Bergmann, M.M. (1999)

Recruitment procedures of EPIC-Germany
Ann. Nutr. Metabol. 43, 205-215

Boeing, H., Weisgerber, U.M., Jeckel, A., Rose, H.-J., Kroke, A. (2000)

Association between glycosylated hemoglobin and diet and other life-style factors in a non-diabetic population: cross-sectional evaluation of data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study
Am. J. Clin. Nutr. 71, 1115-1122

Brandstetter, B.R., Korfmann, A., Kroke, A., Becker, N., Schulze, M.B., Boeing, H. (1999)

Dietary habits in the German EPIC cohorts: Food group intake estimated with the food frequency questionnaire
Ann. Nutr. Metabol. 43, 246-257

Brenner, H., Bode, G., Boeing, H. (2000)

Helicobacter pylori infection among offspring of patients with stomach cancer
Gastroenterol. 118, 31-35

Brenner, H., Berg, G., Fröhlich, B., Boeing, H., Koenig, W. (1999)

Chronic infection with helicobacter pylori does not provoke major systematic inflammation among healthy adults. Results from a large population-based study
Atherosclerosis 147, 399-403

Brenner, H., Berg, G., Lappus, N., Kliebsch, U., Bode, G., Boeing, H. (1999)

Alcohol consumption and helicobacter pylori infection: results from the German national health and nutrition survey
Epidemiol. 10, 214-218

Engelke, C., Meinl, W., Boeing, H., Glatt, H.R. (2000)

Association between functional genetic polymorphisms of human sulfotransferases 1A1 and 1A2
Pharmacogenetics 10, 163-169

Fröhlich, M., Imhof, A., Berg, G., Hutchinson, W.L., Pepys, M.B., Boeing, H., Muche, R., Brenner, H., Koenig, W. (2000)

Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study
Diabetes Care 23, 1835-1839

Hellenbrand, W., Bauer, G., Boeing, H., Seidler, A., Robra, B.P. (2000)

Diet in East and West Germany in 1991 - 1992 as ascertained by a retrospective food frequency questionnaire
Soz. Praventiv Med. 45, 13-24

Klipstein-Grobusch, K., Becker, N., Kroke, A., Boeing H. (1999)

Patterns of past alcohol consumption in the EPIC-Germany cohorts
Ann. Nutr. Metabol. 43, 258-265

Klipstein-Grobusch, K., Geleijnse, J.H., den Breeijen, J.H., Boeing, H., Hofman, A., Grobbee, D.E., Witteman, J.C.M. (1999)

Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: The Rotterdam Study
Am. J. Clin. Nutr. 69, 261-266

Klipstein-Grobusch, K., Grobbee, D.E., den Breeijen, J.H., Boeing, H., Hofman, A., Witteman, J.C.M. (1999)

Dietary iron and risk of myocardial infarction in the Rotterdam Study
Am. J. Epidemiol. 149, 421-428

Klipstein-Grobusch, K., Grobbee, D.E., Koster, J.F., Lindemans, J., Boeing, H. (1999)

Serum ceruloplasmin as coronary risk factor in the elderly. The Rotterdam Study
Br. J. Nutr. 81, 139-144

Klipstein-Grobusch, K., Koster, J.F., Grobbee, D.E., Lindemans, J., Boeing, H., Hofmann, A., Witteman, J.C.M. (1999)
Serum ferritin as coronary risk factor in the Rotterdam Study
Am. J. Clin. Nutr. 69, 1231-1236

Klipstein-Grobusch, K., Launer, L., Geleijnse, J.M., Boeing, H., Hofmann, A., Witteman, J.C.M. (2000)
Serum carotenoids and atherosclerosis. The Rotterdam Study
Atherosclerosis 148, 49-56

Klipstein-Grobusch, K., Witteman, J.C.M., den Breeijen, J.H., Goldbohm, R.A., Hofman, A., de Jong P.T.V.M., Pols, H.A., Grobbee, D.E. (1999)
Dietary assessment in the elderly: application of a two-step semiquantitative food frequency questionnaire for epidemiologic studies
J. Hum. Nutr. Diet 12, 361-373

Kroke, A., Bergmann, M.M., Lotze, G., Jeckel, A., Klipstein-Grobusch, K., Boeing, H. (1999)
Measures of quality control in the German component of the EPIC Study
Ann. Nutr. Metabol. 43, 216-224

Kroke, A., Klipstein-Grobusch, K., Bergmann, M.M., Weber, K., Boeing, H. (2000)
Influence of body composition on ultrasound parameters of the Os calcis in a population based sample of healthy pre- and postmenopausal women
Calcif Tissue Int. 66, 5-10

Kroke, A., Klipstein-Grobusch, K., Voss, S., Möseneder, J., Thielecke F., Noack, R, Boeing, H. (1999)
Validation of a self-administered food frequency questionnaire administered in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: comparison of energy, protein, and macronutrient intakes with the doubly labeled water, urea nitrogen, and repeated 24-h dietary recall methods
Am. J. Clin. Nutr. 70, 439-447

Kroke, A., Liese, A.D., Keil U., Boeing, H. (1999)
Arterial hypertension and glycemia in non-diabetic subjects: Is there an association independent of obesity?
Diabetes/Metabolism Research and Reviews 15, 99-105

Schulze, M.B., Brandstetter, B., Kroke, A., Wahrendorf, J., Boeing, H. (1999)
Quantitative food intake in the EPIC-Germany cohorts
Ann. Nutr. Metabol. 43, 235-245

Slimani, N, Ferrari, P., Ocke, M., Welch, A., Boeing, H., van Lierre, M., Pala, V., Amiano, P., Lagiou, A., Mattisson, I., Stripp, C., Engeset, D., Charrondiere, R., Buzzard, M., van Staveren, W., Riboli, E. (2000)
Standardization of the 24-hour diet recall calibration method used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): General concepts and preliminary results
Eur. J. Clin. Nutr. 54, 900-917

Buchbeiträge / Book articles

Boeing, H. (1999)
Die Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie – Resultate der Ersterhebung 1994 – 1998 – Beitrag zum Gesundheitsbericht des Gesundheitsamtes der Stadt Potsdam

Boeing, H., Wahrendorf, J., Miller, A.B. (1999)
Die EPIC-Studie in Deutschland – Aktuelle Daten. Beitrag im Rahmen des Wissenschaftlichen Symposiums, Ernährung und Krebsprävention der DGE am 28.09.1999, Frankfurt/Main, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Hoffmann K. (1999)
Regression: Kuks-Olman-estimator. In Klotz, S. (Hrsg.) Encyclopedia of statistical Sciences, Update 3, 634-635

Jeckel, A., Boeing, H., Thurnham, D.I., Raab, B., Zunft, H.-J. (1999)
Relaxation of dietary intake and blood antioxidants with antioxidant capacity in healthy non-smoking men. In: Kumpulainen, J.T., Salonen, J.T. (Hrsg.) Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Nutrition, Health and Diseases. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 278-279

Übersichtsartikel / Reviews

Hoffmann, K. (2000)
Stein estimation: A review
Stat. Pap. 41, 127-158

Sonstige / Other papers

Boeing, H., Kroke, A. (2000)
Ernährungsepidemiologie und Public Health Nutrition
Aktuel. Ernaehr. Med. 25, 8-11

Kroke, A., Boeing, H. (2000)
Die Rolle der Ernährung bei Entstehung und Prävention chronischer Erkrankungen
Aktuel. Ernaehr. Med. 25, 12-15

Boeing, H. (2000)
Europäische Krebspräventionsstudie. Beweisführung zum Zusammenhang zwischen Ernährung und Krebsentstehung. „Ernährung und Krebs“, Fabri Verlag, 2000, S.55-61

Kroke, A., Boeing, H. und Deutsches Institut für Ernährungsforschung in Zusammenarbeit mit dem World Cancer Research Fund (2000)
Krebsprävention durch Ernährung – eine Broschüre zu Krebs und Ernährung
Hrsg. DIfE und WCRF, Bergholz-Rehbrücke

Boeing, H. (2000)
Ernährungsepidemiologie und Public Health Nutrition
„Forschung, Klinik und Praxis“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., 9/2000

Abteilung
Interventionsstudien

Originalarbeiten/Original papers

Lambe, J., Kearney, J., Leclercq, C., Berardi, D., Zunft, H.-J. F., Sulzer, S., De Henauw, S., De Volder, M., Lamberg-Allardt, C. J., Karkkainen, M.U., Dunne, A., Gibney, M.J. (2000)
Enhancing the capacity of food consumption surveys of short duration to estimate long-term consumer-only intakes by combination with a qualitative food frequency questionnaire
Food Addit. Contam. 17, 177-187

Lambe, J., Kearney, J., Leclercq, C., Zunft, H.-J.F., De Henauw, S., Lamberg-Allardt, C.J.E., Dunne, A., Gibney, M.J. (2000)
The influence of survey duration on estimates of food intakes and its relevance for public health nutrition and food safety issues
Eur. J. Clin. Nutr. 54, 166-173.

Margetts, B.M., Rogers, E., Widhalm, K., Remaut de Winter, A.M., Zunft, H.-J. (1999)
Relationship between attitudes to health, body weight and physical activity and level of physical activity in a nationally representative sample in the European Union
Public Health Nutr. 2 (1A), 97-103

McElhone, S., Kearney, J.M., Giachetti, I., Zunft, H.-J., Martinez, J.A. (1999)
Body image perception in relation to recent weight changes and strategies for weight loss in a nationally representative sample in the European Union
Public Health Nutr. 2 (1A), 143-151

Saris, W.H.M., Astrup, A., Prentice, A.M., Zunft, H.-J.F., Formiguera, X., Verboeket-van de Wenne, W., Raben, A., Poppitt, S., Seppelt, B., Johnston, S., Vasilaris, T.H., Keogh, G. (2000)
Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrate/fat ratio and simple vs. complex carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN study
Int. J. Obes. relat. metab. Disord. 24(10), 1310-1318.

Zunft, H.-J., Friebe, D., Seppelt, B., Widhalm, K., Remaut de Winter, A.M., Vaz de Almeida, M.D., Kearney, J.M., Gibney, M. (1999)
Perceived benefits and barriers to physical activity in a nationally representative sample in the European Union
Public Health Nutr. 2 (1A), 153-160

Zunft, H.-J., Ulbricht, G., Pokorny, J., Sekula, W., Szponar, L., Abaravicius, J.A. (1999)
Nutrition, physical activity and health status in Middle and East European countries
Public Health Nutr. 2 (3A), 437-441

Buchbeiträge/Bookarticles

Ulbricht, G. (1999)
Bilanzen der Vitaminversorgung in Deutschland in den 90er Jahren
In: Schubert, R., Flachowsky, G., Bitsch R., Jahreis, G., Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, Jena, 178-188

Zunft, H.-J. F. (1999)
Außenseiterdiäten
In: Schauder, P., Ollenschläger, G., Ernährungsmedizin: Prävention und Therapie, Verlag Urban und Fischer, München, Jena, 72-81

Zunft, H.-J. F. (1999)
Forschen für eine bessere Ernährung
In: In Sachen Lebensmittel
Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde, Bonn, 23-50

Zunft, H.-J. F. (1999)
Hyperurikämie
In: Schauder, P., Ollenschläger, G., Ernährungsmedizin: Prävention und Therapie, Verlag Urban und Fischer, München, Jena, 157-161

Zunft, H.-J. F. (1999)
Substitution des Nahrungsfetts – eine Übersicht
In: Warwel, S., Weber, N., Fettersatzstoffe, Fettaustauschstoffe, Designer-Lipide, Landwirtschaftsverlag GmbH, 1-13

Zunft, H.-J.F., Wirsam, B., Plank-Habibi, S., Hahn, A., Seppelt, B., Leitzmann, C. (2000)
Kontrolle der Fettzufuhr durch Rückkopplung an die individuell erreichte Senkung des Serumcholesterolspiegels in einer Doppelblind-Studie
In: Richter, V., Reuter, W., Rassoul, F., Aktuelle Aspekte der Lipoprotein- und Atheroskleroseforschung, Verlag Wissenschaftliche Scripten, Zwickau, 2000, 32-38

Sonstige/Other papers

Seppelt, B., Zunft, H.-J.F. (2000)
Sensitivität und Präferenz zum Süßgeschmack unter langfristiger verändertem Kohlenhydratverzehr
Ernährungsumschau 47, 4-9.

Ulbricht, G. (1999)
Entwicklung der Außer-Haus-Verpflegung in Deutschland seit 1990
AID Verbraucherdienst 44, 439-447.

Ulbricht, G. (1999)
Strukturen, Trends und Einschätzungen der Außer-Haus-Verpflegung
Teil 1: Zwischenmahlzeiten verdrängen das klassische Hauptgericht
Fleischwirtschaft 79, 44-48
Teil 2: Entwicklung des Speisenangebotes und der Verbraucherzufriedenheit
Fleischwirtschaft 79, 51-53

Zunft, H.-J.F. (2000)
Fettersatzstoffe und Fettaustauschstoffe: Lösungen der Probleme im Umgang mit Fett?
VitaMinSpur 15 (Suppl. 1), 118-122.

Vorstand/Board

Monika Lammersmann
Brigitte Echtermeyer
Gudrun Kohlmann

Abteilung Molekulare Genetik/ Department Molecular Genetics

Britta Fritzsche
Stefanie Klingner
Beate Kretzschmar
Ines Puschendorf
Ellen Schöley-Pohl
Marcel Winnig

Abteilung Biochemie und Physiologie der Ernährung/ Department of Biochemistry and Physiology of Nutrition

Petra Albrecht
Silke Brüning
Bettina Junker
Juliane Kampe
Carola Plaue
Karin Schaller
Antje Sylvester
Dorit Ulbricht

Abteilung Gastrointestinale Mikrobiologie/Department Gastrointestinal Microbiology

Christel Göner
Bärbel Gruhl
Renate Herzog
Regine Schindler
Sabine Schmidt
Sabine Zimmermann

Abteilung Klinische Ernährung/ Department of Clinical Nutrition

Helga Käding
Heike Trölenberg
Farideh Salami Shojaie

Abteilung Vitamine und Atherosklerose/Department Vitamins and Atherosclerosis

Gerlinde Aust
Hella Blumhagen
Stefanie Deubel
Dagmar Drogan
Regine Schindler
Edith Wendt

Abteilung Ernährungstoxikologie/ Department of Nutritional Toxicology

Sabine Braune
Silke Brüning
Kathrin Frank
Christine Gumz
Andrea Katschak
Brigitte Knuth
Elisabeth Meyer
Martina Scholtyssek
Jutta Schwenk

Abteilung Immunologie/ Department of Immunology

Marion Urbich
Brigitte Rischke

Abteilung Präventiv-medizinische Lebensmittelforschung/ Department of Food Chemistry and Preventive Nutrition

Elke Chudoba
Bärbel König
Beate Kretzschmar
Bärbel Kunkel
Horst Maischack
Monika Niehaus
Karin Richter

Abteilung Epidemiologie/ Department of Epidemiology

Marianne Barthel
Elke Bönicke
Kay Behling
Wolfgang Bernigau
Xandra Burghardt
Sabine Fallisch
Wilfried Ficht
Antje Flemming-Fischer
Christin Heidemann
Heiderose Lebsa
Ellen Kohlsdorf
Kathrein Kühn
Gabriele Weeske
Jutta Wernitz

Abteilung Interventionsstudien/ Department of Intervention Studies

Regina Bredau
Anke Herrmann
Wiltraut von Kraack
Martina Lorse
Katja Ruttkowski
Christine Scholz
Renate Schröder
Stefanie Schultz
Monika Silkeit
Ulrike Simchen
Dagmar Vulprecht

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit/ Press and Public Relations

Andreas Dahl
Matthias Festag

Ernährungsberatungszentrum/ Nutrition Consultation Center

Juliane Schwiercz
Christine Hofmann
Dr. Wolfgang Lüder
Manja Reimann

Max-Rubner-Laboratorium/ Max Rubner Laboratory

Ines Bebert
Gerhard Gabel
Ines Grüner

Katrin Hoffmeister
Swetlana König
Ute Lehmann
Elke Thom
Irmgard Thomas
Ralf Wuthe

Bibliothek/Library

Claudia Birringer
Regine Heidmann
Nadine Krahl

Informationstechnik/ Information Technology

Norbert Hennig
Dr. Wolfgang Kozerke
Michael Munzke

Pesonalreferat/ Personnel Department

Thekla Goetzmann
Heidrun Rödel
Karin Zimmermann

Haushaltsreferat/ Bookkeeping Department

Ann-Cathrin Döring
Erika Liebe
Michaela Wilke

Technik/Betrieb/ Technical and Service Department

Hans-Günter Backers
Horst Götsch
Christian Gutsche
Reiner Kichner
Andreas Kunow
Andreas Luckmann
Andreas Reißmann
Ralph-Thomas Roeder
Michael Retusch
Horst Wolke

Allgemeine Verwaltung/Referat Beschaffung/General Administration/ Purchasing Department

Margrit Engstermann
Karin Findeisen
Helmut Gärtner
Marina Gräser
Helge Heinrich
Friedhelm Hirsch
Dagmar Jehle
Edith Liebe
Elke Osché

Personalrat/Personnel Council

Edith Weise

Auszubildende/Apprentices

Jens Müller
Ines Jäger
Anne Karasinsky
Korinna Schmidt

Wissenschaftliche Veranstaltungen

Rehbrücker Kolloquien/Colloquia

13.01.1999

Prof. Dr. Volker Erdmann, Berlin
Das Potential der *in-vitro*-Proteinbiosynthese

25.01.1999

Dr. Andreas Plagemann, Berlin
Zur funktionellen Teratogenese einer erhöhten Diabetes- und Adipositasdisposition

27.01.1999

Prof. Dr. Eckart Gundelfinger, Magdeburg
Molekularbiologie von Synapsen des zentralen Nervensystems

09.02.1999

Prof. Dr. Brigitte Marian, Wien, Österreich
Proteinkinase C und Wachstumskontrolle in Kolonepithelzellen

24.02.1999

Prof. Dr. Ernst Rietschel, Borstel
Bakterielle Endotoxine als Sepsisinduktoren – Struktur, Wirkung und Neutralisation

10.03.1999

Prof. Dr. Stefan Schreiber, Kiel
Pathophysiologie und Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

14.04.1999

PD Dr. Wolfgang Dubiel, Berlin
26S-Proteasom und Signalosom

18.05.1999

Dr. Manuel Hernández-Triana, Havanna, Kuba
Messungen zum Energieumsatz mit doppelt stabil markiertem Wasser bei Frauen im fortgeschrittenen Lebensalter aus Havanna

17.06.1999

Dr. Gertraud Maskarinec, Honolulu, USA
5-A-Day Fruit and Vegetable Intervention

30.07.1999

Prof. Dr. Young-Ming Yu, Boston, USA
Studies of Essential and Non-Essential Amino Acid Metabolism in Burn Patients Using Stable Isotope Tracers and Positron Emission Tomography Method

08.09.1999

Prof. Dr. Volker Richter, Leipzig
Lipoproteinstoffwechsel, kardiovaskuläres Risiko und Ernährungsweise

10.09.1999

Dr. Christophe Robert, Paris, Frankreich
Electrophysiology and (Ca²⁺); Activity of Somatotrophs

17.11.1999

Dr. Thomas E. Willnow, Berlin
Rolle der Lipoproteinrezeptoren bei der zellulären Aufnahme von lipophilen Vitaminen

01.12.1999

Dr. Daniel Ricquier, Meudon, Frankreich
The Uncoupling Proteins and their Role in Obesity and Diabetes

02.02.2000

Prof. Dr. Gerhard Reckemmer, Karlsruhe
Sekundäre Pflanzenstoffe und ihre Wirkungen

16.02.2000

Prof. Dr. Peter J. Morgan, Aberdeen, Großbritannien
The Rowett Research Institute Research Strategy

23.02.2000

Prof. Dr. Ingrid Schmidt, Bad Nauheim
Alte Funktion eines neuen Hormons: was wir von der neugeborenen Ratte über Leptin lernen können

22.03.2000

Prof. Dr. Wolfgang Scheppach, Würzburg
Protective exogene Faktoren in der kolorektalen Karzinogenese

03.05.2000

Prof. Dr. Eberhard Bassenge, Freiburg
Sauerstoffstress und Aktivität oxidativer Vitamine

17.05.2000

Dr. Thomas Wiesmüller, Potsdam
Dioxine in Lebensmitteln

24.05.2000

PD Dr. Marietta Kaszkin, Frankfurt/Main
Sekretorische Phospholipasen A2 in Krankheitsprozessen: Regulation durch NO, Glucose und Proteinkinase

14.06.2000

Dr. Margret Höhe, Berlin
Systematische Variationsanalyse von Kandidatengen für komplexe Erkrankungen

28.06.2000

Dr. Gudrun Brockmann, Dummerstorf
Die Aufklärung genetischer Ursachen für differenzierten Fettansatz bei der Maus

12.07.2000

Dr. Frank Stümpel, Göttingen
Kurzfristige Regulation der intestinalen Kohlenhydratresorption durch Nerven, gastrointestinale Hormone und parakrine Faktoren

30.08.2000

Dr. Gerd Grieninger, New York, USA
The Elusive Function of Fibrinogen-420: Clues from Evolution, Structure, and Biology

13.09.2000

Prof. Dr. Helmut Guth, Wuppertal
Lactone als Schlüsselaromastoffe in Lebensmitteln – Untersuchungen zu Strukturwirkungsbeziehungen

21.09.2000

Prof. Dr. Jen-Kun Lin, Taipeh, Taiwan
Cancer chemoprevention by curcumin through blocking mitotic signal transduction and inducing cellular apoptosis

27.09.2000

Dr. Rudolf Poledne, Prag, Tschechien
Mechanism of polygenous hypercholesterolemia (Analysis of gene environment and gene-gene interaction in hypercholesterolemic individuals and controls)

11.10.2000

Prof. Dr. Philip James, London, Großbritannien
The European BSE Crisis: A Lesson for Us All

01.11.2000

PD Dr. Berthold Hocher, Berlin
Pathophysiologie des renalen Endothelinsystems

15.11.2000

Dr. Andrea Büttner, Garching
Struktur und Geruchsaktivität von Aromastoffen in Lebensmitteln

15.11.2000

PD Dr. Thomas Hofmann, Garching
Mit menschlicher Zunge und instrumenteller Messtechnik Geschmacksstoffen auf der Spur

29.11.2000

Dr. Ulrich Steinhoff, Berlin
HSP 60 Mediated Pathology of the Small Intestine

01.12.2000

Dr. Michael Thun, Atlanta, USA
Factors that influence the relationship between alcohol consumption and overall mortality

Ringvorlesung

„Biotechnologie und Ernährung“

Eine Kooperation des DIfE, des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm und der Universität Potsdam

26.10.2000

Dr. Matin Qaim, Bonn
Gentechnik und Ernährung in der Dritten Welt

30.11.2000

Prof. Dr. Gottfried Brem, Wien, Österreich
Biotechnologie bei Tieren zur Veränderung von Lebensmitteln

14.12.2000

Prof. Dr. Florian Schweigert, Potsdam
Bewertung gentechnisch veränderter Lebensmittel aus ernährungswissenschaftlicher Sicht

Veranstaltungen des Innovationskollegs „Mechanismen der gastrointestinalen Bioaktivierung und -inaktivierung“

12.01.1999

Dr. Christine Ruedl, Basel, Schweiz
The role of Peyer's patch dendritic cells in antigen-uptake, -processing and -presentation

22.01.1999

Dr. Thomas Friedberg, Dundee, Großbritannien
Lokalisation und Membranorientierung heterolog exprimierter fremdstoff-metabolisierender Enzyme

12.03.1999

Prof. Dr. Vincent J. Knapp, New York, USA
Diet and disease at the Onset and Continuation of Europe's Agricultural and Industrial Revolutions

09.06.1999

Britta Laube, Neuherberg
Mechanismen der gastrointestinalen Bioaktivierung und -inaktivierung

18.06.1999

Prof. Dr. Günther Jung, Tübingen
Peptidligandenmotive aus kombinatorischen Bibliotheken und linear oligomerisierte T-Zellepitope mit verstärkter Immunantwort

24.06.1999

Prof. Dr. B. Nagarajan, Chennai, Indien
Biological dosimetry of cancer risk factors in India

07.09.1999

PD Dr. Christos C. Zouboulis, Berlin
Humane Sebozyten Zellkultur: Applikationsbeispiele und Relevanz des Modells

29.11.1999

Dr. Martin Hergersberg, Zürich, Schweiz
Spagat zwischen Forschung und Dienstleistung in einem humangenetischen Labor für Molekularbiologie

03.12.1999

Prof. Dr. Nico P.E. Vermeulen, Amsterdam, Niederlande
GSH-conjugation products as tools in drug metabolism and biomonitoring research

31.01.2000

Prof. Dr. Wolfgang Langhans, Zürich, Schweiz
Metabolische Regulation von Hunger und Sättigung

03.02.2000

Dr. Michael Arand, Mainz
Epoxidhydrolasen – Funktion, Struktur und Mechanismus

04.02.2000

Prof. Dr. Richard Glass, Tucson, USA
Biologically Relevant Selenium Chemistry

15.03.2000

Prof. Dr. Christopher Potten, Manchester, Großbritannien
Stem Cells of the Gastrointestinal Tract

29.06.2000

Dr. Elaine Vaughan, Wageningen, Niederlande
A taste of food and gastrointestinal ecosystems
Activation of silent gal genes in the lac-gal regulon of *Streptococcus thermophilus*

19.09.2000

Prof. Dr. Avishay Stark, Ramat-Aviv, Israel
Mechanisms of mutagenesis in mismatch repair-defective cells

**Tagungen und Symposien/
Conferences and Symposia**

15.01.1999

Symposium „Neurobiologie des Eßverhaltens“

12.02.1999

Forschungsseminar im Rahmen des Leibniz-Kollegs, Potsdam
Sir Prof. Dr. Michael Berridge
"Elementary and Global Aspects of Calcium Signalling"

25./26.02.99

Meeting "Opportunities for Common Research" DIfE – Rowett Research Institute (RRI)

09/10.03.99

Symposium „Die Zukunft der Ernährungsforschung“

29.03.1999

Dies Academicus „G-Protein-gekoppelte Rezeptoren“ gemeinsam mit dem Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie

11.05.1999

Journalistenworkshop
„Essen als Droge – Neurobiologische Effekte von Nahrungsbestandteilen“

18.06.1999

Workshop des Arbeitskreises Vakzine der Deutschen Gesellschaft für Immunologie

05. – 23.07.99

Summer School on Nutritional Epidemiology (PD Dr. Heiner Boeing)

07.08.1999

International Society for Neurochemistry (ISN)/European Society for Neurochemistry (ESN) Satellite Meeting "Somatostatin Receptors" (Prof. Dr. Wolfgang Meyerhof)

24.11.1999

Dies Academicus „Kolorektales Karzinom“

06.12.1999

Symposium „Gesundheitlich bedeutsame Wirkungen bioaktiver pflanzlicher Sekundärmetabolite“

19.01.2000

Minisymposium „Pflanzen für Functional Food“ DIfE

22.02.2000

Wissenschaftliches Kolloquium aus Anlass der feierlichen Verabschiedung von Prof. Dr. Gisela Jacobasch

22. – 23.02.2000

International Workshop (Department of Epidemiology)
"Dietary Pattern: Confirmatory Factor Analysis and Other Multivariate Methods"

29.02.2000

Wissenschaftliches Kolloquium aus Anlass des 65. Geburtstages des Wissenschaftlichen Direktors Prof. Dr. Christian Barth

24.07.-04.08.2000

Summer School "Nutritional Epidemiology" (PD Dr. Heiner Boeing)

31.08.2000

Gemeinsame Klausurtagung des DIfE und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie, Golm

26.09.2000

Dies Academicus des DIfE und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Genetik, Berlin

Max-Rubner-Laboratorium

Leiterin: Dr. Katrin Schmehl (komm.)

Im Max-Rubner-Laboratorium (MRL) ist die zentrale Versuchstierhaltung des Institutes untergebracht. Der 1997 in Betrieb genommene Neubau entspricht den modernen Anforderungen der Versuchstierhaltung.

Obwohl in der biomedizinischen Forschung zunehmend mit Alternativmethoden zum Tierversuch gearbeitet wird und die Zahl der in Deutschland verwendeten Versuchstiere deutlich gesunken ist (erstes Jahr der amtlichen Datenerhebung 1989: ca. 2,7 Millionen; 1997: ca. 1,5 Millionen), lassen sich Tierversuche am lebenden, intakten Organismus in seiner ganzen Komplexität nicht vollständig ersetzen. Gelingt es z.B., die Effekte einzelner Nahrungsfaktoren im isolierten, standar-

dierten *in-vitro*-System an Zellkulturen nachzuweisen, bedarf es zur Testung komplexerer Interaktionen der verschiedenen Nahrungsbestandteile gezielter Fütterungsversuche.

Das Ziel der modernen Versuchstierkunde ist es, die Zahl dieser Versuche auf das unerlässliche Maß zu reduzieren. Dazu müssen die Versuchsbedingungen standardisiert werden. Das ermöglicht eine Reduktion der Anzahl der Versuchstiere unter Gewährleistung der statistischen Auswertbarkeit. Grundforderungen der modernen Versuchstierhaltung sind daher die Standardisierung, Steuerung und Kontrolle identischer Haltungsbedingungen für alle Tiere einer Versuchsanordnung und die

Gewährleistung der spezies-spezifischen Unterbringung unter Beachtung der nationalen und internationalen Tierschutzgesetze.

Die Beratung der tierexperimentell tätigen Wissenschaftler in versuchstierkundlichen Fragen sowie die fachkundige Unterstützung im Tierexperiment erfolgt durch die Leitung des Max-Rubner-Laboratoriums, die Pflege und Betreuung der Tiere durch ein erfahrenes Team aus Versuchstierpflegern, Biologielaboranten und Tierpflegern, die mit hohem Engagement und fürsorglicher Zuwendung zum Tier wesentlich zum Gelingen der Versuche beitragen. Denn tierexperimentelle Versuchsvorhaben führen nur dann zu klaren, wissenschaft-

Abbildung 1 · Figure 1

Abbildung 2 · Figure 2



Abbildung 1
Beschickung der
Waschanlage zur Reinigung
von Käfigen für die
Tierhaltung

Abbildung 2
Gewichtsbestimmung bei
einer Ratte

Figure 1
Loading the washer for
animal cages

Figure 2
Weighing a rat

The Max Rubner Laboratory (MRL) of the German Institute of Human Nutrition houses all of the central laboratory-animal facilities. The new building which was completed in 1997, provides optimal conditions for keeping laboratory animals.

Despite the fact that tests with laboratory animals are being displaced by so-called alternative methods and the overall number of laboratory animals used in research has clearly decreased (2.7 million animals in 1989 versus 1.5 million animals in 1997), experiments with live, intact animals cannot be replaced completely at present nor in the near future. Whenever it is possible to demonstrate the effects of isolated nutritional factors on a standardized *in-vitro* cell-culture system, tests of the complex interactions between the various dietary factors in feeding experiments are necessary.

The objective of modern laboratory-animal science is a reduction in the number of laboratory animals used in the tests. Therefore, highly standardized environmental conditions make it possible to lower the number of animals used while guaranteeing statistical comparability.

Basic demands are the housing of the animals under optimally standardized conditions, meticulous monitoring, and effective control of environmental factors which must be adapted to the species-specific requirements and be in accordance with criteria of German animal-protection laws and international regulations.

An important duty of the MRL staff is to assist in the planning and the realization of animal experiments. Care and treatment of the animals are performed by a highly motivated skilled keeper team, thus contributing to the success of experiments.

lich unanfechtbaren Ergebnissen, wenn die eingesetzten Tiere gesund und bestens betreut sind, im Gleichgewicht mit ihrer Umwelt leben, sich also wohlfühlen. Darauf wird in unserer Einrichtung besonders großer Wert gelegt.

Ebenso notwendig ist die variable Ausstattung der Tierräume. Das MRL ist mit spezieller technischer Ausrüstung versehen, um die Haltungsbedingungen unserer Versuchstiere unter hohen hygienischen Standards zu ermöglichen. Neben raumluft-technischen Anlagen und Einrichtungen zur Steuerung und Standardisierung der physikalischen Umweltbedingungen haben sich zum Schutz der Tiere vor Infektionen eine Reihe von Einrichtungen und Maß-

nahmen bewährt (z.B. Desinfektionsschleusen, Autoklaven, Hygienevorschriften, Zugangsregelung). So ist es möglich, Parameter wie Temperatur, Lichtregime und Luftfeuchte für jeden Tierraum individuell zu definieren und somit verschiedenen Spezies bestmögliche Haltungsbedingungen zu gewährleisten.

Die Einrichtung von Tierhaltungsbereichen mit unterschiedlich hohem mikrobiologischen Hygienestatus eröffnet die Möglichkeit, den erforderlichen Aufwand bei der Tierhaltung, dem tierart-, tierschutz- und tierversuchsgerechten aber auch dem ökonomischen Bedarf anzupassen.

Wir unterscheiden in unserem Hause vier verschiedene Haltungsbereiche.

1. Bereich

In einem geschlossenen Tierhaltungsbereich des MRL, der Gnotobiologie, stehen Isolatorsysteme als Haltungsform mit dem höchsten mikrobiologischen Hygienestatus zur Haltung von Gnotobionten, d.h. keimfreien Versuchstieren, zur Verfügung. Isolatoren riegeln die Versuchstiere hermetisch gegenüber der Umwelt ab und bieten so die höchste Absicherung gegen eine Kontamination mit Mikroorganismen. Außerdem erlaubt diese Haltung Untersuchungen zur Rolle der intestinalen Mikroflora, speziell des Einflusses der gesamten Mikroflora oder

— Abbildung 3 · Figure 3



— Abbildung 3
Isolator zur Haltung von keimfreien Nagern

In general, animal-based experimental research only provides scientifically unsound results when the animals used are healthy and kept in an appropriate environment, which means the animals feel well. This aspect plays an important role in our work.

Additionally, the animal rooms should be as variable as possible.

The MRL is technically specially equipped to maintain the quality of the laboratory animals and their housing conditions at a high level. There are also technical installations that are necessary to protect the animals against infections or contamination, such as air-conditioning and setups for the control and standardization of the physical environment. Additional technical features (disinfection chambers, autoclaves) and procedures (hygiene and admittance rules) are also essential to prevent the contamination of the animals.

Special animal housing units, each with a different level of microbiological hygiene, allow the species-specific maintenance of the laboratory animals in accordance with animal-protection laws, the requirements of the animal experiment, as well as economic viewpoints.

There are four different housing areas in the MRL.

A special MRL animal housing unit is the "gnotobiotic area". In this area, the isolator system is used to maintain gnotobiotic, i.e. completely germ-free, laboratory animals with the highest level of microbiological hygiene. In addition, this closed system offers the highest protection against contamination of the animals by microorganisms from the environment.

Furthermore, it allows the investigation of the role of gastrointestinal microflora, especially, the influence of the microflora as a whole as well as of single bacterial species on digestion and reabsorption.

— Figure 3
Isolator for gnotobiotic rodents

aber auch definierter Bakterienspezies auf die Prozesse der Verdauung und Nahrungsresorption.

2. + 3. Bereich

Weiterhin verfügen wir über zwei separate geschlossene Systeme, so genannte Barriersysteme, für die Haltung von spezifisch-pathogenfreien (SPF) Nagetieren (Mäuse und Ratten). Diese Bereiche werden als „SPF-Barriere-Nager“ und „SPF-Barriere-Toxikologie“ bezeichnet. Die Unterbringung von SPF-Tieren hinter Barrieren ist ein wirksamer Schutz dieser Population vor unerwünschten Infektionen. Dieser Schutz kann jedoch nur aufrecht erhalten werden, wenn strikte Hygienemaßnahmen, die jeglichen Kontakt der Tiere mit belebten und unbelebten Faktoren regeln, eingehalten werden. Dafür stehen moderne Technik

und zuverlässige Schleusensysteme zur Verfügung. Der Bereich SPF-Barriere-Toxikologie ist darüberhinaus für Arbeiten mit toxischen oder infektiösen Materialien konzipiert. Im Innenraum dieser Haltung herrscht ein permanenter Unterdruck, der eine Kontamination der Außenwelt verhindert. Hier finden Untersuchungen mit Nahrungsbestandteilen statt, die im Verdacht stehen, krebserregend zu sein.

4. Bereich

Darüber hinaus verfügt unser Haus über halbgeschlossene Haltungssysteme, die im Vergleich zu den oben genannten Haltungssystemen den niedrigsten mikrobiologischen Hygienestatus aufweisen. In diesen Tierhaltungsbereichen können zur Zeit verschiedene Spezies wie Kaninchen, Frettchen, Schweine aber auch Nagetiere –

räumlich getrennt voneinander – untergebracht werden. Diese Tierhaltungsbereiche werden als „Semibarriere/Kaninchen/Frettchen/Schwein“ bzw. „Semibarriere/Nager“ bezeichnet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt jeweils für die einzelnen Tierhaltungsbereiche die Anzahl der Tierräume und die Gesamtfläche des Haltungsbereichs, die neben der Fläche der Tierräume auch die Flurfläche des jeweiligen Haltungsbereichs umschließt. Aus dieser Tabelle läßt sich ablesen, dass die Tierhaltungsbereiche mit einem hohen mikrobiologischen Hygienestatus (Gnotobiologie und SPF-Barrieren) den größten Flächenanteil an der Tierhaltung im MRL einnehmen und insgesamt ein Großteil der Fläche zur Haltung von Nagetieren dient.

Abbildung 4 · Figure 4



Abbildung 4
Computerarbeitsplatz im
Max-Rubner-Laboratorium

Abbildung 5 · Figure 5



Abbildung 5
Mischer zur Zubereitung
für Futter definierter
Zusammensetzung

Figure 4
Workstation in the
Max Rubner Laboratory

Figure 5
Mixer for preparation
of defined-composition
animal food

Other closed animal housing systems can also be used in the MRL, including two different barrier-system units allowing the maintenance of specified-pathogen-free (SPF) rodents (mice and rats), denoted as “SPF barrier/rodents” and “SPF barrier/toxicology”, respectively. The housing of SPF animals behind one of these barriers offers a highly effective protection of the animals against infections. However, the strict observation of hygienic-safety rules are absolutely necessary to maintain the corresponding hygienic-status level. Moreover, the “SPF barrier/toxicology” area is designed to handle both toxic and infectious materials. A permanent low pressure within these area prevents a contamination of the outer environment. Experiments focusing on dietary components that may be carcinogenic are performed there.

Finally, semi-closed housing systems are also available in the MRL. A lower level of microbiological hygiene is maintained there. Rabbits, ferrets, pigs, and rodents can be housed in these animal units, separated of course from each other in different animal rooms. In the MRL, these areas are named “semibarrier/rabbits/ferrets/pigs” and “semibarrier/rodents”.

The following table shows the number of rooms per animal housing unit and the corresponding available area, which includes also the corridors. Most of the available floor space in the MRL includes animal housing systems with a high level of microbiological hygiene, i.e., the “gnotobiotic area” and the “SPF barrier units”. Moreover, the table shows that, at the present, the majority of the animal housing units are used for maintaining rodents.

Im MRL befinden sich neben den Tierhaltungsräumen auch diverse Funktionsräume, die tierexperimentelles Arbeiten unter Laborbedingungen ermöglichen. So stehen unter anderem drei Operationsräume für Nager und Schweine, ein Isotopen-Labor sowie Sektionsräume und Räume für Stoffwechseluntersuchungen und für elektrophysiologische Messungen zur Verfügung. Darüber hinaus wurden Lagerräume für Futtermittel, Einstreu, Desinfektionsmittel und anderes Material

eingerrichtet. Weiterhin ist das MRL mit einer zentralen Waschanlage ausgestattet (zur Reinigung von Käfigen, Käfigdeckeln, Futterraufen, Tränkeflaschen, Käfigregalen usw.). Zusätzlich gibt es am Hause die Möglichkeit, Futter für die Versuchstiere selbst anzusetzen, zu mengen und zu pelletieren.

Die MRL-Mitarbeiter, ausgebildete Versuchstierpfleger, Biologielaboranten, Veterinär- und Humanmediziner sowie ein Diplom-Ingenieur und ein BMSR-Techniker,

verantwortlich für die Wartung und Instandhaltung der Anlagen- und Klimatechnik, bilden sich regelmäßig auf innerbetrieblichen bzw. auswärtigen Veranstaltungen fort. Sie informieren sich durch die Teilnahme an Seminaren und durch den Erfahrungsaustausch mit anderen Tierhaltungen über Entwicklungen und Trends in der modernen Versuchstierhaltung.

— Tabelle · Table

Haltungsbereich Type of animal housing unit	Anzahl der Räume Number of animal rooms	Gesamtfläche (m ²) Available area (m ²)
Gnotobiologie Gnotobiotic area	2 2	200 200
SPF Barriere/Nager SPF barrier/rodents	5 5	110 110
SPF Barriere/Toxikologie SPF barrier/toxicology	4 4	160 160
Semibarriere/Nager Semibarrier/rodents	5 5	100 100
Semibarriere/Schweine Semibarrier/pigs	3 3	
Semibarriere/Frettchen Semibarrier/ferrets	1 1	190 190
Semibarriere/Kaninchen Semibarrier/rabbits	1 1	

— Abbildung 6 · Figure 6



— Abbildung 6
OP-Tisch zur Untersuchung von Tieren

This laboratory-animal building also houses rooms in which special experimental work can be performed, e.g., surgery and metabolic or electrophysiological measurements.

In addition, there are special storage areas for food, bedding, disinfectants and other materials as well as a central facility for cleaning cages, cage tops, water bottles, and cage racks, for example. Moreover, special diets can be mixed and made into pellets.

The MRL-staff, a team of animal keepers, technicians, veterinarians, and physicians regularly has theoretical and practical training to prepare for work in such a laboratory-animal facility. Seminars and discussions with colleagues from other animal laboratories serve to inform as to the development and new trends in modern laboratory-animal sciences.

— Figure 6
Operating table for examination of animals

Ernährungsberatungszentrum

Leitung: Dr. Dieter Johnsen (bis 01/00), Dr. Christiana Einig (seit 02/00)

Das Ernährungsberatungszentrum des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung (DIfE) wurde 1994 in Zusammenarbeit mit der AOK vom Land Brandenburg gegründet. In den folgenden Jahren hat sich das Ernährungsberatungszentrum in Regie des DIfE kontinuierlich als kompetenter Ansprechpartner für Ratsuchende auf dem Gebiet der Ernährung etabliert. In Zusammenarbeit mit den Abteilungen des DIfE werden aktuelle und zukunftsweisende Erkenntnisse der Ernährungswissenschaft und Ernährungsberatung den regionalen und überregionalen Ratsuchenden nutzbar gemacht. Die schriftlichen (Brief,

Fax, E-Mail) und telefonischen Anfragen sind deutlich gegenüber dem Vorjahr angestiegen. Sowohl in der Region Potsdam/Berlin als auch in der gesamten Bundesrepublik wird zunehmend das Ernährungsberatungszentrum als neutraler wissenschaftlicher Ansprechpartner gesucht. Innerhalb eines Jahres verdoppelte sich die Anzahl der überregionalen Kontaktaufnahmen (Abb. 1). Besonders nach Veröffentlichung von spektakulären Diätformen, neu entwickelten Lebensmitteln und Skandalen, z.B. BSE, durch die Medien, registrierte das Beratungszentrum vermehrte Anfragen.

Schwerpunktmäßig führen die Mitarbeiter/innen des Ernährungsberatungszentrums Einzel- sowie auch Gruppenberatungen zur Prävention und Therapie bei ernährungsabhängigen Erkrankungen durch. Die problematische Tendenz in Deutschland zu erhöhtem Körpergewicht bei Erwachsenen und Kindern ist der bedeutendste Beratungsanlass. Über 150 Übergewichtige bzw. Adipöse wurden im Jahre 2000 beraten. Darüber hinaus werden auch Ernährungsberatungen zu Magen-Darm-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen (z.B. Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus) sowie zu

Abbildung 1 · Figure 1

Abbildung 1
Anzahl und regionale Verteilung der Anfragen (Telefon, Brief, Fax, E-Mail) an das Ernährungsberatungszentrum in den Jahren 1999 und 2000

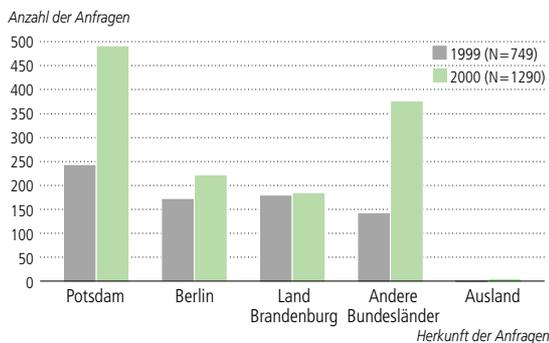


Abbildung 2
Anzahl der Erstberatungen zu verschiedenen ernährungsabhängigen Themen in den Jahren 1999 und 2000

Abbildung 2 · Figure 2

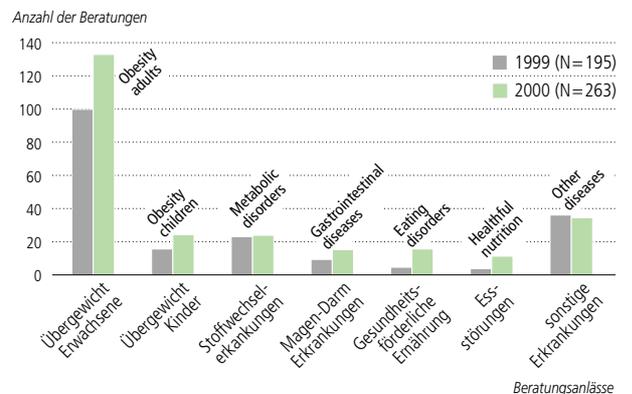


Figure 1
Number and regional distribution of inquiries (telephone, letter, fax, e-mail) to the Nutrition Consultation Center in the years 1999 and 2000

In 1994, the Nutrition Consultation Center of the German Institute of Human Nutrition (DIfE) was founded in cooperation with the AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) health insurance for the State of Brandenburg. Under the direction of the DIfE, the Nutrition Consultation Center has since then continued to be a well-known address with regard to nutritional questions. In cooperation with the departments of the DIfE, the Consultation Center makes information available on nutrition science that is up-to-date and points to the future and consultation to the regional and national public. The number of written (letter, fax, e-mail) and telephone inquiries have noticeably increased when compared with the previous year. Both the people of the Potsdam/Berlin area and those of the whole Federal Republic of Germany use the Consultation Center increasingly as a neutral scientific contact center. Within one year, the number of national contacts doubled (fig. 1).

Figure 2
Number of first consultations to different nutrition-related topics in the years 1999 and 2000

Especially after the publication of spectacular diets, newly developed foods and scandals such as BSE (mad-cow disease) by the media, the Consultation Center has registered an increase in inquiries.

The main priority of the Nutritional Consultation Center is the counseling of individuals or closed groups in the prevention or therapy of nutrition-related diseases. The most important reason for consultations is the high prevalence of obesity in Germany among adults and children. More than 150 overweight or obese people were advised in 2000. In addition there was an increasing number of requests for nutrition consultations on medical topics, such as gastrointestinal diseases, metabolic disorders (e.g. hyperlipoproteinemia and diabetes mellitus), osteoporosis, food allergies/intolerances, rheumatism, etc. (other diseases), as well as healthful nutrition (fig. 2). Most of the topics require several consultations.



Osteoporose, Lebensmittelallergien/-intoleranzen, Rheuma usw. (sonstige Erkrankungen) und zur gesundheitsförderlichen Ernährung vermehrt nachgefragt (Abb. 2). Zu den meisten Themen werden Mehrfachberatungen durchgeführt.

Aufgrund neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde ferner die bisherige Konzeption der 10 wöchigen Gewichtsreduktionskurse in eine langfristige 15-monatige Kursphase zum Gewichtsmanagement erweitert. Das Hauptanliegen des Modellprojektes ist die Entwicklung und Evaluation einer Beratungsstrategie zur langfris-

tigen und dauerhaften Gewichtsreduktion. Durch ernährungs-, verhaltens- und bewegungsorientierte Ansätze soll die Konzeption zusätzlich zur Gewichtsreduktion die Motivation der Teilnehmer/innen fördern, ihre individuellen Fähigkeiten für eine gesundheitsbewusste Lebensweise einzusetzen. Die Kurse werden von der Bevölkerung über unsere Kapazitätsgrenzen hinaus nachgefragt. Im Jahr 2001 werden die ersten sechs Gruppen die langfristige Kursphase abschließen. Zu Beginn, während der Kurse sowie nach 1, 2 und 3 Jahren nach Kursende werden zur Evaluation Untersuchen

gen zum Essverhalten, zu anthropometrischen Messgrößen (Körpergröße, Körpergewicht, Hüft- und Taillenumfang, bioelektrische Impedanz) und zu klinisch-biochemischen Parametern (Blutzucker, Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Harnsäure, Fibrinogen) durchgeführt.

Weiterhin standen die Mitarbeiter/innen des Ernährungsberatungszentrums der Presse, dem Rundfunk und Fernsehen zu zahlreichen aktuellen Ernährungsthemen als Interviewpartner/innen zur Verfügung.

Abbildung 3 · Figure 3

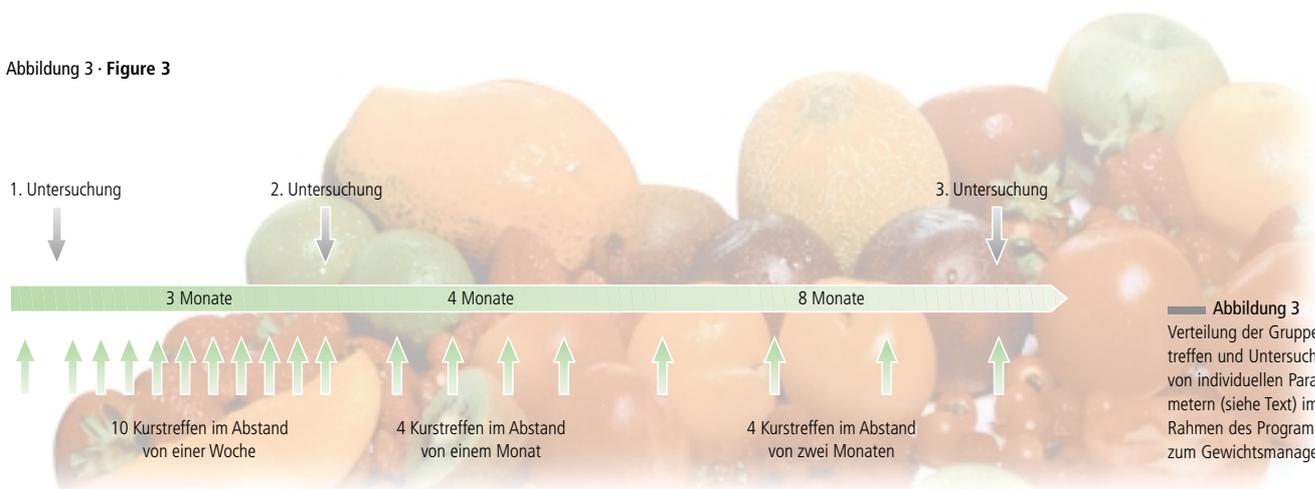


Abbildung 3
Verteilung der Gruppentreffen und Untersuchungen von individuellen Parametern (siehe Text) im Rahmen des Programms zum Gewichtsmanagement

On the basis of actual scientific findings, the present weight-reduction program for closed groups, which lasted 10 weeks, has been expanded to a long-term 15-month weight-management program. The focus of the model project is the development and evaluation of a counseling strategy with the goal to lose body weight and, moreover, to achieve long-term weight maintenance. Strategies related to nutrition, behavior and physical activity serve to motivate the participants to lose weight and especially to use their individual capabilities for a healthful lifestyle. The number of consumer inquiries for the weight-management program exceeds the capacity of our staff. In 2001, the first six groups will finish this long-term program. In order to evaluate the program effectivity at the beginning as well as 1, 2, and 3 years after the end of the course, an investigation of dietary behavior, an-

thropometric data (height, weight, measurements of waist and hip, bioelectric impedance), and clinical-biochemical parameters (blood glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, uric acid, fibrinogen), will be conducted.

Furthermore, staff members of the Nutrition Consultation Center were interviewed on numerous current topics of nutrition on radio and television, and in the press.

Figure 3
Distribution of closed group meetings and investigations of individual parameters (see text) during the weight-management program

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Dr. Jörg Häseler, Dr. Andrea Dittrich

Im Berichtszeitraum 1999/2000 konnte die Präsenz des DfE in den Medien gegenüber den vorangegangenen Jahren weiter gesteigert werden.

Etwa 70 mal pro Jahr traten Wissenschaftler des DfE in Rundfunk und Fernsehen auf. In über 350 Zeitungs- und Zeitschriftenclippings, die bei weitem nicht das vollständige Presseecho darstellen (da nicht durch einen Ausschnittdienst gesammelt), wurde das DfE aufgrund von Pressemitteilungen oder Interviews mit DfE-Wissenschaftlern im Berichtszeitraum erwähnt.

Eine besonders starke Medienpräsenz konnte durch die folgenden Ereignisse erreicht werden:

■ Herausragendes Ereignis im Berichtszeitraum war die Einweihung des Otto-Warburg-Laboratoriums durch den Brandenburgischen Ministerpräsidenten Manfred Stolpe am 8. Juni 1999. Hiermit wurde ein wichtiger Meilenstein hinsichtlich der Bauaktivitäten gesetzt, die bis in das Jahr 2001 andauern werden. Das Gebäude ist seitdem die neue Heimat der drei Abteilungen Vitamine und Atherosklerose, Ernährungstoxikologie und Immunologie.

■ In Kooperation mit dem Institut Danone für Ernährung hatte das Pressereferat am 11. Mai 1999 zu einem Journalisten-Workshop "Essen als Droge – Neurobiologische Effekte der Nahrung" eingeladen. U.a. referierten Prof. Dr. Dieter Hötzel vom Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Bonn, der zugleich Vorsitzender des Instituts Danone für Ernährung ist. Weitere Beiträge kamen von: Dr. Carla Schulz und Prof. Dr. Hendrik Lehnert, Institut für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,

■ **Abbildung 1**
Einweihungsfeier für das Otto-Warburg-Laboratorium am 8. Juni 1999. (v. l. n. r.) Manfred Stolpe, Ministerpräsident des Landes Brandenburg, Dr. Hartmut Schulz, Stiftungsvorstand Administration des DfE, Steffen Reiche, Minister für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg, Annerose Hamisch-Fischer, Bürgermeisterin Bergholz-Rehbrücke, Prof. Dr. Christian A. Barth, Stiftungsvorstand Wissenschaft des DfE.

■ **Abbildung 1 · Figure 1**



■ **Figure 1**
Opening ceremony for the Otto Warburg Laboratory; June 8, 1999, (left to right) Manfred Stolpe, Minister President of Brandenburg; Dr. Hartmut Schulz, DfE Administrative Director; Steffen Reiche, Minister of Science, Research, and Cultural Affairs of Brandenburg; Annerose Hamisch-Fischer, Mayor of Bergholz-Rehbrücke; Prof. Dr. Christian A. Barth, DfE Scientific Director.

During the years under review, 1999/2000, DfE's presence in the media increased even more over that of the previous years. On nearly 70 occasions each year, scientists of the DfE were on radio or television. As the result of DfE press releases or interviews with DfE scientists, the institute was mentioned in more than 350 newspaper/magazine articles, respectively, in connection with press releases or interviews with DfE scientists. Since these articles were collected without the services of a professional agency, these numbers do not reflect by far the actual response in the press.

The following events especially served to make the DfE even more well-known in the press:

■ A key event was the dedication of the Otto Warburg Laboratory by Brandenburg's Minister President Manfred Stolpe on June 8, 1999. This was an important milestone in the building program, which will continue into 2001. The new building houses three departments: Vitamins and Atherosclerosis, Nutritional Toxicology, and Immunology.

Prof. Dr. Dr. Hans Steinhart, Institut für Biochemie und Lebensmittelchemie der Universität Hamburg, Prof. Dr. Gerald Huether, Psychiatrische Klinik der Georg-August-Universität, Göttingen und Dr. Michael Boschmann vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke. Insgesamt nutzten 47 Teilnehmer von verschiedenen Medien diesen Workshop. Das Thema fand auch langfristig eine gute Resonanz in den Medien (15 Artikel in Tages- und Fachpresse sowie 4 Berichterstattungen im Hörfunk).

- In Anwesenheit des Ministers für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg, Dr. Wolfgang Hackl, wurde am 17. November 1999 der erste Zweijahresbericht des DIfE über die Jahre 1997/1998 im Rahmen der Jahrespressekonferenz vorgestellt. Rund 100 Journalisten baten um Zusendung des Jahresberichtes, da sie nicht an der Pressekonferenz teilnehmen konnten.
- Am 15. Februar 2000 präsentierte das DIfE in Berlin die gemeinsam mit dem World Cancer Research Fund (WCRF,

London, Großbritannien) erstellte Broschüre „Krebsprävention durch Ernährung: Forschung, Daten, Begründungen, Empfehlungen“ im Rahmen einer Pressekonferenz. Dadurch gelang es dem Institut eine Medienpräsenz in bisher nicht dagewesener Reichweite zu erzielen. Die Broschüre erschien zunächst in einer Auflage von 15.000 Exemplaren. Kurz darauf musste ein Nachdruck veranlasst werden, da wegen der starken Präsenz des Themas in den Medien innerhalb kurzer Zeit über 30.000 Anfragen nach der Broschüre



- In cooperation with the Danone Institute for Nutrition, DIfE's office for press and public information presented a workshop for journalists (May 11, 1999): "Eating as a drug - neurobiological effects of food." One of the speakers was Prof. Dr. Dieter Hötzel, Institute of Nutritional Science, University of Bonn, also Chairman of the Danone Institute of Nutrition. Other speakers were Dr. Carla Schulz and Prof. Dr. Hendrik Lehnert, Institute of Endocrinology and Metabolic Disease, University of Magdeburg; Prof. Dr. Dr. Hans Steinhart, Institute of Biochemistry and Food Chemistry, University of Hamburg; Prof. Dr. Gerald Huether, Psychiatric Clinic, University of Göttingen; and Dr. Michael Boschmann, German Institute of Human Nutrition, Potsdam-Rehbrücke. A total of 47 participants representing different media took advantage of this workshop, to which there was a good, long-lasting response (15 articles in newspapers and scientific periodicals as well as 4 radio reports).

- In the presence of Brandenburg's Minister of Science, Research, and Cultural Affairs, Dr. Wolfgang Hackl, the DIfE's first 2-year report for 1997/1998 was presented at the annual press conference on November 17, 1999. Approximately 100 journalists requested a copy of the report since they had been unable to attend the press conference.
- At a press conference on February 15, 2000, the DIfE presented the brochure "Cancer prevention by nutrition: Research, data, reasons, and recommendations," compiled together with the World Cancer Research Fund (WCRF, London). This served to heighten the Institute's renown in the media even more. At first, 15,000 copies of the brochure were printed. A short time later, additional copies had to be printed because presentations of this topic in the media had resulted in requests for over 30,000 copies within a short period of

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

eingegangen waren. Inzwischen ist auch der Nachdruck vergriffen. Der Inhalt der Broschüre ist weiterhin im Internet direkt auf der Homepage des Instituts abrufbar unter: www.dife.de.

- Der Tag der Ernährungsforschung am 7. Oktober 1999 lockte – wie schon in den Jahren zuvor – hunderte Schüler und Schülerinnen sowie interessierte Bürger in den Hörsaal, die Bibliothek und die Laboratorien des DIfE. Hier wurden neben Vorträgen und Diskussionsrunden auch Führungen durchs Haus angeboten und Demonstrationsversuche vorgeführt.
- Am 9. November 2000 wurde der „Tag der Wissenschaft und Forschung im

Land Brandenburg“ auf dem Telegrafenberg in Potsdam veranstaltet. Wissenschaftler des DIfE standen den Mitbürgern und Mitbürgerinnen Rede und Antwort auf Fragen zur Ernährung.

- Summer-School Souverän und routiniert wurden auch in den Jahren 1999 und 2000 die Summer-School-Veranstaltungen von der Arbeitsgruppe Epidemiologie organisiert und durchgeführt. Im Rahmen von Vorlesungen, Seminaren, praktischer Arbeit und Diskussionsrunden wurde Wissen rund um Fragestellungen der Epidemiologie erläutert. Knapp 30 Teilnehmer nahmen die Chance zur Weiterbildung wahr und hörten den Vorträgen von Mitarbeitern des Hauses zu.

- Vielschichtige Fragen und Themen werden von den Medien an das DIfE herangetragen. Die Tabelle mit einer Auswahl aus über 100 Sendungen verdeutlicht dies. Zahlreiche DIfE-Mitarbeiter standen Hörfunk, Fernsehen und Presse (180 Artikel in Printmedien im Jahr 2000) jederzeit zu Themen aus den Bereichen Ernährung, Lebensmittel und ernährungsbedingte Krankheiten zur Verfügung.

Abbildung 2 · Figure 2

Abbildung 3 · Figure 3

Abbildung 2
Journalisten-Workshop
in Kooperation mit dem
Institut Danone für
Ernährung am
11. Mai 1999



Abbildung 3
Schüler besuchten das DIfE
am Tag der Ernährungsforschung,
7. Oktober 1999



Figure 2
Workshop for journalists in
cooperation with the
Danone Institute for
Nutrition, Mai 11, 1999

Figure 3
School students visiting
the DIfE on Nutrition
Research Day,
October 7, 1999

time. In the meantime, copies of the second printing also are no longer available. The contents of the brochure are still available in internet on the homepage of the institute: www.dife.de.

- On Nutritional Research Day, October 7, 1999, as in the past, hundreds of school students and other interested residents visited the lecture hall, library, and laboratories of the DIfE. The program included lectures, discussion panels, as well as tours of the laboratories and demonstration experiments. (Picture center)
- On November 9, 2000, there was a “Brandenburg Science and Research Day” at the Telegrafenberg in Potsdam. Scientists of the DIfE were there to answer the visitors’ questions on aspects of nutrition.

- As in the past, the experienced Department of Epidemiology organized and carried out a summer school in 1999 and 2000. Information on various aspects of epidemiology were presented within a framework of lectures, seminars, practical work, and discussions. Nearly 30 participants took advantage of this opportunity to learn more by listening to the presentations by the DIfE personnel.
- The DIfE is approached by the media with complex questions and topics, as demonstrated by the table with a selection from over 100 programs. Numerous DIfE staff members were always prepared to make contributions to radio and television programs and to the press (180 articles in 2000) on topics concerning nutrition, foods, and nutrition-linked diseases.

Abbildung 4 · Figure 4



Abbildung 5 · Figure 5

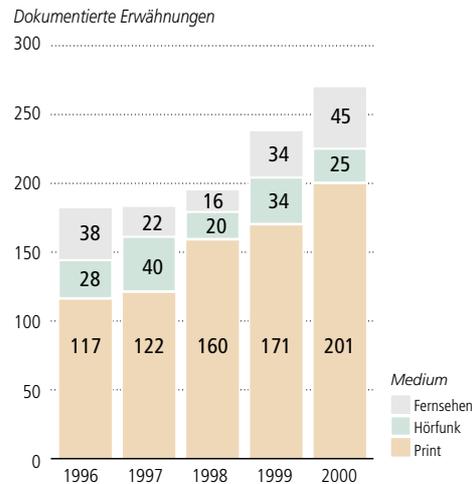


Tabelle 1 · Table 1

Thema / Subject	Sendeplatz, Sender / program, radio- or TV-station
„Diese Suppe eß ich nicht ...“	MDR Kultur Café, MDR Radio Kultur
„Wie gesund ist Brot?“	Wissenschaftsmagazin, ORB Fernsehen
„Krebsprävention durch Ernährung“	Hörensagen Wissenschaft, Deutschlandradio Berlin
„Gewichtsreduktion mit Medikamenten“	Qui vive, SFB Fernsehen
„Adipositasforschung“	Center TV, RTL Fernsehen
„Verschiedene Methoden zum Abnehmen“	18:30 Nachrichten, SAT 1 Fernsehen
„Ernährung der Zukunft“	Forscher, Fakten und Visionen, Bayerischer Rundfunk Fernsehen
„Food for fun – Ernährung von Jugendlichen“	Ratgeber, Antenne Brandenburg
„Vitamine und Älterwerden“	Einsteins Erben, SFB Fernsehen
„Fettverbrennung“	Frühstücksfernsehen, SAT 1
„Olivenöl“	Visite, N3 NDR Fernsehen
„Grillen“	ARD-Ratgeber Gesundheit, ARD
„Gentechnisch veränderte Lebensmittel“	Morgenmagazin, ZDF
„Lebensmittelallergien“	Radio Sachsen-Anhalt, MDR
„Schlankheitsideale“	Abendjournal, ORB Fernsehen
„Functional Food“	Abendjournal, ORB Fernsehen
„Obst & Gemüse: Wirklich gesund?“	ServiceZeit KostProbe, West 3. WDR Fernsehen
„Krebsprävention durch Ernährung – 5amTag“	Hauptsache gesund, MDR 3, MDR Fernsehen
Regelmäßige Präsenz in der „Expertenrunde“ zu Fragen zu Ernährung und Gesundheit	SFB 88.8, Rundfunk
„Trends in der Ernährung: von Fertiggerichten bis Biokost“	ARD
„Weg mit dem Winterspeck“	Saarländischer Rundfunk
Broschüre zum Thema „Krebsprävention durch Ernährung“	TV Berlin, SAT 1, ORB (TV), ARD, Radio Berlin aktuell, Radio 100,6 Deutschlandfunk, MDR (Hörfunk), HR (Hörfunk), SFB Radio Kultur, MDR Radio Thüringen, MDR 1 Radio Sachsen-Anhalt, Radio FFH
„Bericht vom Besuch des EU-Kommissars Barnier im DfE“	ORB Fernsehen Abendjournal
„Pro & contra Vitaminpräparate“	MDR Fernsehen Sachsenspiegel
„EPIC - Interview vom Krebskongress“	VOX Nachrichten
„Skurrile Methoden zur Gewichtsreduktion“	RTL
EU-Förderung im DfE	ORB (TV)
„Entstehung und Therapie der Adipositas“	ORB (TV) Wissenschaftsmagazin
„Ernährung in Stress-Situationen“	Radio Energy 103,4
„Vitaminpräparate“	SAT 1 Nachrichten
„Ernährungssituation in Deutschland“	SAT 1 18:30
Kinderlebensmittel	Antenne Thüringen
Hypercholesterinämie	WDR

Abbildung 4

Mit einer Auflage von 30.000 Exemplaren hatte die von der Abteilung Epidemiologie und dem World Cancer Research Fund konzipierte Broschüre „Krebsprävention durch Ernährung“ einen großen Erfolg.

Abbildung 5

Das DfE in den Medien Erwähnungen aufgrund von DfE-Pressemitteilungen oder Interviews mit DfE-Wissenschaftlern

Tabelle

Themen von Fernseh- und Hörfunkbeiträgen (Auswahl aus über 100 Sendungen)

Figure 4

The brochure “Cancer Prevention by Nutrition” by the Department of Epidemiology and the World Cancer Research Fund was a great success, with a total printing of 30,000 copies.

Figure 5

The DfE in the media - citations due to DfE press releases or interviews with DfE scientists

Table 1

Subjects of TV- and radio-programs (selection from more than 100 programs)

Institutsbibliothek

Leitung: Dagmar Kollhof

Das Deutsche Institut für Ernährungs-forschung verfügt über eine wissen-schaftliche Spezialbibliothek mit Präsenz-charakter. Sammelschwerpunkte sind die Fachgebiete Ernährungsmedizin, Ernäh-rungsphysiologie, Ernährungstoxikologie, gastrointestinale Mikrobiologie, Immu-nologie, Molekulare Genetik, Epidemio-logie, Ernährungsverhalten und Lebens-mittelchemie.

Im Berichtszeitraum 1999/2000 erweiterte die Bibliothek ihren Bestand an Mono-graphien, Berichten, Schriftenreihen und gebundenen Zeitschriften auf ca. 39.000 Bände. Der Bestand der DiFe-Bibliothek ist ab dem Jahr 1991 im elektronischen Bibliotheksverwaltungssystem LARS erfasst (Katalogisierung und Schlagwortvergabe) und über den DiFe-OPAC (Online Public Access Catalogue) recherchierbar.

Die DiFe-Bibliothek bezieht aktuell 200 wissenschaftliche Fachzeitschriften. Der gesamte Zeitschriftenbestand ist sowohl über den DiFe-OPAC als auch über die überregionale Zeitschriftendatenbank (ZDB) elektronisch zugänglich.

Die Beschaffung von Aufsatzkopien erfolgt über den Leihverkehr mit anderen Biblio-theken. In den Jahren 1999/2000 wurden als Dienstleistung über 6600 Zeitschriften-artikel aus Fremdbibliotheken beschafft. Für fremde Bibliotheken wurden 3500 Kopien bereitgestellt.

Die elektronische Informationsvermittlung im Hause erfolgt über

- CD-ROMs
- Intranet
- Internet

Der Online-Zugriff auf nationale und internationale wissenschaftliche Datenbanken ist über

- DBI-LINK (Datenbankservice des ehemaligen Deutschen Bibliotheksinstituts, Berlin)
- KVK (Karlsruher Virtueller Katalog, Karlsruhe)
- STN (Scientific Technical Information Netzwerk, Karlsruhe)

- DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln)
- KOWI (Koordinierungsstelle der EU der Wissenschaftsorganisationen, Bonn)
- ECHO (European Commission Host Organisation, Brüssel) möglich.

Die Bibliothek ist neben den Mitarbeitern des DiFe und der ortsansässigen Institute auch interessierten Gästen zugänglich. Studenten des Studiengangs Ernährungswissenschaft der Universität Potsdam nutzen ebenfalls das Informationsangebot der DiFe-Bibliothek.



The German Institute of Human Nutrition has a scientific library that serves as a reference library. The collection centers around the fields of nutritional medicine, physiology of nutrition, nutritional toxicology, gastrointestinal microbiology, immunology, molecular genetics, epidemiology, nutritional behavior, and food chemistry.

During the 1999/2000 period, the library's collection of monographs, reports, serial publications, and bound journals expanded to 39,000 volumes. These are registered in the electronic library retrieval system LARS (cataloging and key-word assignment). Research can be carried out via the DiFe-OPAC (online public access catalog).

The library receives 200 scientific journals at present. All of the journals are accessible via DiFe-OPAC as well as via a supraregional journal data bank (ZDB).

Copies of scientific papers are made available by an interlibrary lending service. As a service of the DiFe library, more than 6600 journal articles were ordered from other libraries during the two-year period. Nearly 3500 copies of articles were sent to other libraries.

Within the institute, information is made available via

- CD-ROMs
- intranet
- internet

National and international scientific data banks are available on-line via

- DBI-LINK (a data-bank service of the former German Library Institute, Berlin)
- KVK (Karlsruher Virtueller Katalog, Karlsruhe)
- STN (Scientific Technical Information Network, Karlsruhe)
- DIMDI (German Institute for Medical Documentation and Information, Cologne)
- KOWI (European Union's office for coordination of scientific organizations, Bonn)
- ECHO (European Commission Host Organisation, Brussels)

The library is open to the personnel of DiFe and other local institutes and to interested guests as well. Nutritional-science students of the University of Potsdam also make use of the information available at the library.

Gäste und Begegnungen

Viele Wissenschaftler und Politiker, aber auch die Bevölkerung waren im Berichtszeitraum wieder zu Gast am DIfE:

- Bild links: Besonders hervorzuheben ist der Besuch des EU-Kommissars für Regionalpolitik Michel Barnier am 24. Februar 2000. Michel Barnier (r.), Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé (l.). Unter Führung von Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé konnte sich Michel Barnier einen Einblick über die laufenden Forschungsarbeiten der Abteilungen Ernährungstoxikologie sowie Vitamine und Atherosklerose im Otto-Warburg-Laboratorium verschaffen.
- Bild rechts: Die schon lange praktizierte und an Bedeutung gewinnende Zusammenarbeit mit der Universität Potsdam wurde am 19. Januar 1999 mit einem Vertrag schriftlich festgehalten.

Der Vertrag wurde vom Rektor der Universität Potsdam Prof. Dr. Wolfgang Loschelder und dem Stiftungsvorstand Wissenschaft des DIfE Prof. Dr. Christian Barth unterzeichnet.

- Weitere Besucher waren:
21./22. Januar 1999
Dr. Claudia Ritter, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Referat 615 „Biotechnologien für Ernährung und Gesundheit“
30. September 1999
MinR Dr. Hartmut Deyda, BMBF, Referat 611 „Entwicklung der Biowissenschaften; Ethik und Recht“
20. Dezember 1999
Dr. Wilfried Diekmann, BMBF
3. August 2000
Helmut Heiderich, CDU, MdB, Ordentliches Mitglied des Ausschusses für Verbraucherschutz, Ernährung und

Landwirtschaft

- Eine weitere wichtige Tagung war die am 22. und 23. Februar 2000 veranstaltete internationale Fachkonferenz zum Thema „Dietary Pattern: Confirmatory Factor Analysis and other multivariate Methods“. Sie wurde von der Abteilung Epidemiologie durchgeführt und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Insgesamt beteiligten sich 28 Wissenschaftler verschiedener Institutionen aus sechs europäischen Ländern und den USA an der Veranstaltung. Gegenstand war die Vorstellung methodischer Aspekte verschiedener multivariater Analysemodelle zur Generierung von Ernährungsmustern.



Many scientists and politicians as well as the public in general were again guests of the DIfE during the two years covered in this report .

- A special highlight was the visit of the EU commissioner Michel Barnier on February 24, 2000. Michel Barnier (right), Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé (left). Under the guidance of Prof. Dr. Regina Brigelius-Flohé, Michel Barnier was able to get an insight into the current research work of the departments Nutritional Toxicology as well as Vitamins and Atherosclerosis at the Otto-Warburg-Laboratorium.
- The long-standing and increasingly significant cooperation with the University of Potsdam was put down in writing, as a contract. The contract was signed by the President of the University of Potsdam, Prof. Dr. Wolfgang Loschelder and the Scientific Director of the DIfE, Prof. Dr. Christian Barth. (Picture right)

Other visitors were:

- Dr. Claudia Ritter of the BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung; Federal Ministry for Education and Research), Department 615 "Biotechnologies for nutrition and health," January 21-22, 1999
- MinR Dr. Hartmut Deyba, Ministerial Senior Executive Officer of Department 611 "Development of biosciences, ethics, and law," September 30, 1999
- Dr. Wilfried Diekmann of the BMBF, December 20, 1999
- Helmut Heiderich, CDU (Christian Democratic Union), MdB (Representative of the German Parliament), August 3, 2000
- Another important international conference of specialists, which took place on February 22-23, 2000, had the topic "Dietary pattern: Confirmatory factor analysis and other multivariate methods." It was carried out by the Department of Epidemiology and supported by the DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). In all, 28 scientists from institutes in six European countries and in the USA participated in the event.

Organe des DfE

Kuratorium / Board of Advisors

Vorsitzender:

MinDirig Dr. Ulrich Schmidt, Potsdam

Stellvertr. Vorsitzende:

MinDirig Dr. Walter Döllinger, Bonn

Mitglieder:

Prof. Dr. Rudi Balling, Braunschweig
Prof. Dr. Helmut Erbersdobler, Kiel
Prof. Dr. Ulf B. Göbel, Berlin
Prof. Dr. Frans J. Kok, Wageningen/Niederlande
Prof. Dr. Jürgen Kurths, Potsdam
Prof. Dr. Heidrun Mühle, Leipzig
Dr. Horst Petry, Bonn
Prof. Dr. Günter Schultz, Berlin
Prof. Dr. Hannes B. Stähelin, Basel/Schweiz

Wissenschaftliches Komitee des Kuratoriums / Scientific Committee

Vorsitzender:

Prof. Dr. Hannes B. Stähelin, Basel/Schweiz

Mitglieder:

Prof. Dr. Frank Emmrich, Leipzig
Prof. Dr. Helmut Erbersdobler, Kiel
Prof. Dr. Ulf B. Göbel, Berlin
Prof. Dr. Dieter Häussinger, Düsseldorf
Prof. Dr. W. Philip T. James, Aberdeen/Großbritannien
Prof. Dr. Frans J. Kok, Wageningen/Niederlande
Dr. Andrea Pfeifer, Lausanne/Schweiz
Prof. Dr. Manfred F. Rajewsky, Essen
Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers, Berlin
Prof. Dr. Günter Schultz, Berlin

Stiftungsvorstand / Board of Directors

Wissenschaftlicher Vorstand /

Scientific Director:

Prof. Dr. Christian A. Barth

Administrativer Vorstand /

Administrative Director:

Dr. Hartmut Schulz

Organigramm

Stand: 01.05.2001



Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Potsdam-Rehbrücke

Arthur-Scheunert-Allee 114-116
D-14558 Bergholz-Rehbrücke

Telefon +49(0)33 200-88 0
Telefax +49(0)33 200-88 444
www.dife.de



Forschungsgebiet Regulation physiologischer Vorgänge

Forschungsgebiet Entstehung ernährungsabhängiger Erkrankungen

Forschungsgebiet Prävention ernährungsabhängiger Erkrankungen



Zentrale Einrichtungen und Administration



* in Personalunion, Funktion entfällt nach Abschluß der Baumaßnahmen
** wird mittelfristig mit „Allgemeine Dienste“ vereinigt