

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und ihre Beeinflussung durch Ernährungsstrategien

LARISSA HOFFMANN*, EDUARD S. STANGE**



Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) liegt ein Barrieredefekt des Darmes zugrunde. Ernährungsfaktoren spielen hier entgegen früherer Meinung keine Rolle, jedoch gewinnt ihr therapeutischer Effekt an Bedeutung. Hauptziel ist die Aufrechterhaltung des Ernährungszustandes im Sinn der Vermeidung einer Mangelernährung, die vor allem im akuten Schub präsent ist und mittels Trink-/Sondennahrung ausgeglichen werden kann. Enterale Ernährung zeigt zudem Erfolge in der Remissionsinduktion, vor allem in der Pädiatrie. In Remissionsphasen genügen orale Supplemente zum Ausgleich spezifischer Mikronährstoffmängel, basierend auf einer normalen Ernährung. Eine spezifische «Crohn-/Kolitis-Diät» gibt es nicht, vielmehr wird eine «leichte Vollkost» empfohlen. Moderne Untersuchungen beziehen sich auf spezielle Substrate, von denen Lezithin und bestimmte Probiotika bereits erfolgreich eingesetzt werden. Der folgende Artikel zeigt Möglichkeiten und Grenzen von Ernährungsstrategien bei CED.



Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – sind schubweise verlaufende Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes mit weltweit steigender Prävalenz. Auch wenn die Ernährung per se in ihrer Entstehung keine Rolle spielt, gewinnen ernährungsmedizinische Massnahmen in deren Therapie immer mehr an Bedeutung.

Ätiologie

Obgleich die Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) nicht eindeutig geklärt ist, steht im Mittelpunkt pathogenetischer Untersuchungen ein Barrieredefekt des Darmes, bedingt durch genetische Prädisposition, Störung der angeborenen Immunität und Umwelteinflüsse (1, 2). Aufgrund der hö-

heren Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen in Industrienationen verglichen mit Entwicklungsländern (3) wurde lange die Ernährung als dominierender Umweltfaktor untersucht. Auch wenn Studien zeigen, dass eine «westliche» Ernährung mit hohem Anteil tierischer Fette und Proteine sowie einem geringen Anteil an Ballaststoffen, Obst und Gemüse positiv mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert ist (4, 5), so gibt es dennoch keinen eindeutigen Beweis, dass bestimmte Lebensmittel oder Ernährungsfaktoren unmittelbar zur Krankheitsentstehung beitragen (6). Ein Schwachpunkt liegt im retrospektiven Charakter vieler Studien, der eine Unterscheidung zwischen der Erkrankung vorausgehenden Ernährungsgewohnheiten und jenen, die sekundär durch die Krankheitssymptomatik entstehen, schwer zulässt (6, 7). So ist beispielsweise ein erhöhter Zuckerkonsum bei Patienten mit CED eine Folge der Erkrankung und nicht deren Auslöser (8).

Eine «westliche» Ernährung stellt zudem einen Marker für «westliche» Lebensgewohnheiten mit weiteren Umweltrisikofaktoren wie häusliche Hygiene (9) oder Rauchen (10) dar. Auch die langjährig diskutierte pathogenetische Rolle im Serum nachweisbarer Antikörper gegen Nahrungsproteine aus Hefen (11), Milch und Eiern (12) ist nicht belegt. So konnte mittels einer hefefreien Diät kein Effekt auf die Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn (MC) erzielt werden (13). Laut der aktuellen Datenlage bedingen vielmehr pathogene Darmbakterien aufgrund eines Barrieredefektes mukosale Entzündungsreaktionen (14–16). Die Bedeutsamkeit der Ernährung liegt somit nicht in der Ätiologie; umso höher ist dagegen ihre Relevanz in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

Mangelernährung

Ernährungstherapeutische Massnahmen werden bei CED vor allem zur Vermeidung

*Dipl. Ernährungswissenschaftlerin

**Chefarzt der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, D-70376 Stuttgart

dung und Behandlung der Mangelernährung eingesetzt, die mit CED besonders stark assoziiert ist (17). Mangelernährung, definiert als spezifischer Mangel an Kalorien, Makro- und/oder Mikronährstoffen, kann sowohl Unter- als auch Fehlernährung bedeuten und ist multifaktoriell bedingt. Hauptursache ist zum einen eine verminderte Nahrungsaufnahme, bedingt durch abdominelle Schmerzen, Anorexie, Diarrhöen sowie restriktive Diäten, zum anderen die Malabsorption von Nährstoffen, die auf eine verminderte Resorptionsfläche (Entzündung, Resektionen), auf Gallensäureverluste oder bakterielle Fehlbesiedlung zurückzuführen ist. Auch Medikamente können eine Malabsorption bedingen. So interferieren Steroide und Sulfalazin mit der Kalzium- (18) beziehungsweise der Folsäureabsorption (19) und Cholestyramin mit der Absorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen. Eine weitere Ursache für Malnutrition wird in einem bei Morbus Crohn

veränderten Substratstoffwechsel gesehen, der mit einer erhöhten Oxidationsrate für Fette und somit einem erhöhten respiratorischen Quotienten schliesslich zur Depletion der Fettmasse führt (20, 21). Eine klinisch manifeste Mangelernährung zeigt sich vor allem in Gewichtsverlust, verminderter Lebensqualität, Wachstumsretardierung bei Kindern (22), Osteopenie/-malazie sowie laborchemisch in Form einer Anämie und Hypoalbuminämie. Zudem birgt sie ein erhöhtes postoperatives Komplikationsrisiko (23). Die Verbesserung und Aufrechterhaltung des Ernährungszustandes ist folglich ein wichtiger Faktor in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

Akuter Schub

Die Beeinflussung des Ernährungszustandes gewinnt vor allem in den akuten Phasen der Erkrankung an Bedeutung; hier ist die Mangelernährung besonders stark ausgeprägt, wobei Patienten mit Morbus Crohn stärker betroffen sind als Patienten mit Colitis ulcerosa (CU). Ist eine adäquate normale Ernährung nicht möglich, so kann der Mangelernährung mittels Trinknahrung entgegengewirkt werden, die den täglichen Mikronährstoffbedarf abdecken sowie ein Kaloriendefizit von etwa 600 kcal (ca. 600 ml) ausgleichen kann. Ein grösserer Energiemangel erfordert den Einsatz von Sondenernährung mittels hochmolekularer Lösungen und kontinuierlicher Applikation bei MC. Enterale Ernährung (EE) zeigt zudem Erfolge in der Remissionsinduktion. So erreichten etwa 60 Prozent der MC-Patienten in vielen Studien damit ein Abklingen der Krankheitsaktivität, was jedoch im Vergleich zu Steroiden gemäss Metaanalysen sowie systematischen Cochrane-Reviews eine geringere Effizienz darstellt (24, 25). Eine schlechte Akzeptanz und Compliance der Patienten gegenüber einer enteralen Ernährungstherapie resultiert häufig in frühzeitigem Behandlungsende mit einer im Vergleich zur Sondenernährung höheren Abbruchrate bei Trinknahrungen. Die DGEM-Leitlinie zur enteralen Ernährung empfiehlt daher für Patienten mit MC eine enterale Ernährung als Primärtherapie nur bei Nicht-

durchführbarkeit einer Steroidtherapie oder dem Wunsch des Patienten nach alternativer Behandlung (26). Abweichend sind die Daten in der Pädiatrie. Bei Kindern zeigen Studien an Patienten mit MC nicht nur eine Remissionsinduktion von 85 Prozent, sondern zudem eine Äquivalenz in der Wirkung von enteraler Ernährung und Steroiden (27). Ein Vergleich verschiedener enteraler Modelle zeigte darüber hinaus höhere Remissionsraten bei totaler EE verglichen mit partieller EE (28) sowie ähnliche Erfolge polymerer und elementarer Diät hinsichtlich der Remissionsinduktion; für die Gewichtszunahme erwies sich jedoch die polymere Nahrung als vorteilhafter (29). Zum Einfluss therapeutischer EE bei CU gibt es aufgrund fehlender epidemiologischer Untersuchungen keine hinreichenden Daten; eine Therapie des akuten Schubes mittels EE wird daher nicht empfohlen. Eine parenterale Ernährung bei MC und CU ist lediglich angezeigt, wenn eine EE nicht möglich ist, zur Deckung des Kalorien- und Nährstoffdefizites nicht ausreicht oder aus medizinischen Gründen (Ileus, toxisches Megakolon, proximale Fisteln und Stenosen) kontraindiziert ist (30).

Remission

Die künstliche Ernährung bei CED tritt nach Erreichen der Remission zugunsten einer oralen Ernährung in den Hintergrund. Wie auch im akuten Schub ist sie zwar bei Mangelernährung weiterhin indiziert; da diese in der Remissionsphase jedoch weniger durch Makro- als vielmehr durch Mikronährstoffmangel gekennzeichnet ist, kann sie durch orale Supplemente ausgeglichen werden (26). Spezifische Mikronährstoffdefizite in der Remission (Kalzium, Vitamin D, Folsäure, Vitamin B₁₂ etc.) sind meistens durch anatomische und funktionelle Besonderheiten bedingt (z.B. Ileumresektion, bakterielle Fehlbesiedlung, Gallensäureverlust) und/oder durch mangelnde Resorption aufgrund bestimmter Medikamente. Auch eine falsche Ernährungsweise – häufig als Folge uneinheitlicher und verwirrender Informationen – kann zu einer Unterversorgung mit essenziellen Nährstoffen führen (31). Entgegen früheren

Tabelle: Ernährungsstrategien bei chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen

(MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa)

Akuter Schub

Energie-/Nährstoffmangel

- Trinknahrung (MC, CU)
- Sondennahrung (MC, CU)
- parenterale Ernährung (MC, CU)

Remissionsinduktion

- Trinknahrung (MC)
- Sondennahrung (MC)

Spezielle Substrate

- ω -3-FS ohne Vorteil
- TGF- β ohne Vorteil
- Glutamin ohne Vorteil
- Lezithin (CU)

Remission

Ernährungsprinzip

- leichte Vollkost (MC, CU)
- Eliminationsdiät ohne Vorteil

Spezifischer Nährstoffmangel

- Orale Supplemente (MC, CU)
- Trinknahrung (MC, CU)

Spezielle Substrate

- E. Coli Nissle (CU)

Vermutungen gibt es keine Daten, die einen Vorteil spezieller Kostformen in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen belegen; eine «Crohn-/Kolitis-Diät» gibt es also nicht. Stattdessen gelten die allgemeinen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur gesunden, ausgewogenen Ernährung unter Berücksichtigung individueller Intoleranzen. Bei dieser sogenannten «leichten Vollkost» werden jene Lebensmittel gemieden, die bei Darmerkrankungen erfahrungsgemäss Beschwerden wie Völlegefühl, Diarrhö oder Bauchschmerzen auslösen können. So profitieren MC-Patienten mit einer passageren Laktoseintoleranz von einer laktosearmen Ernährung und jene mit Fettmalabsorption (z.B. bei Gallensäureverlust) von einer fettmodifizierten Ernährung mit vermindertem Gesamtfettanteil, aber erhöhtem Anteil an mittelkettigen Triglyzeriden. Individuelle Unverträglichkeiten können durch das Führen eines Symptomtagebuchs und unterstützende Ernährungsberatung ausgelotet werden, eine Eliminationsdiät ist hierfür nicht erforderlich (32). Ebenso liess sich auch in kontrollierten Studien kein therapeutischer Effekt des Eliminationsprinzips zur Remissionsverlängerung hinreichend bestätigen (33, 34). Frühe Rezidive lassen sich auch nicht durch die reduzierte Aufnahme raffinierter Zucker vermeiden (35); Gleiches gilt für faserhaltige Lebensmittel. Die Reduktion von Ballaststoffen ist daher im Allgemeinen nicht erforderlich; absolut indiziert ist sie dagegen bei MC mit stenosierendem Verlauf.

Spezielle Substrate

Kontroverse Diskussionen über den Einfluss von Ernährungsstrategien bei CED gibt es vor allem hinsichtlich der Modulation des Intermediärstoffwechsels und des Immunsystems durch spezielle Substrate. Aufgrund ihrer antientzündlichen Wirkung bei anderen Erkrankungen (36) wurde lange der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren (ω -3-FS) in Form von Fischölen zur Remissionsinduktion und deren Erhalt bei CED geprüft, was zu widersprüchlichen Ergebnissen führte (37, 38). In zwei grossen randomisierten, doppelblinden

und plazebokontrollierten Studien in weltweit 51 beziehungsweise 47 Zentren liess sich die Rezidivrate bei MC-Patienten durch Supplementation von täglich 4 g ω -3-FS nach 1 Jahr letztlich nicht reduzieren (39). Andere Überlegungen zur Reduktion der Entzündungsaktivität bei CED führten zur Anreicherung enteral bilanzierter Diäten mit dem Wachstumsfaktor TGF- β . Ein klinischer Vorteil gegenüber Standardnahrungen ist jedoch noch nicht ersichtlich (40). Wenig überzeugende Daten existieren zu enteral oder parenteral applizierten glutaminangereicherten Lösungen und ihrem Effekt auf Entzündungs- oder Ernährungsparameter bei CED (41, 42), obwohl Studien an Patienten mit kataboler Stoffwechsellaage eine verbesserte Stickstoffbilanz und einen Erhalt der intestinalen Barriere durch Glutamin zeigten (43). Die Verbesserung und Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere steht auch im Mittelpunkt anderer Untersuchungen. So konnte bei Patienten mit CU durch oral verabreichtes Lezithin, das für die Bildung einer schützenden hydrophoben Lamellarschicht in der apikalen Mukosa wichtig ist, eine Reduktion der Entzündungsaktivität erreicht werden (44). Derzeit wird der Einfluss kurzkettiger Fettsäuren auf die Expression des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin untersucht, nachdem in vitro (45) und in vivo (46) eine Induktion von Cathelicidin durch Butyrat gezeigt werden konnte. Als Hauptnährstoff der Kolonepithelzellen (47) und aufgrund einer unterschiedlichen Expression von Cathelicidin bei CU und MC (48) ist der Einsatz von Butyrat gerade in der Behandlung der Colitis ulcerosa interessant. Zwar zeigte eine Verabreichung von Butyrat mittels Klysmen bei CU keine Erfolge, dies kann jedoch auf die kurze Verweildauer der Lösung im Kolon zurückgeführt werden. Daten zur oralen Verabreichung von Butyrat mittels Retardkapseln sind bis anhin nicht verfügbar; dies wäre jedoch ein guter Ansatz, um den interessanten Zusammenhang zwischen der Ernährung und der angeborenen Immunität und folglich ihrer Modulation durch diätetische Massnahmen weiter zu prüfen. Ein direkter Einfluss wird bereits bei Probioti-

ka gesehen. So konnte in vitro und in vivo beim gesunden Erwachsenen die Induktion eines antimikrobiellen Peptids (humanes β -Defensin-2, hBD-2) durch Symbioflor-2 bewirkt werden (49). In vitro zeigt auch E. coli Nissle, neben Effekten auf die erworbene Immunantwort, eine hBD-2-Induktion (50). Aufgrund ihrer äquivalenten Wirkung zu den Standardmedikamenten Sulfalazin und 5-Aminosalizylsäure (51) wird E. coli Nissle, entsprechend den Empfehlungen des ECCO-Konsensus, erfolgreich in der remissionserhaltenden Therapie der Colitis ulcerosa eingesetzt.

Fazit

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind durch geeignete Ernährungsstrategien beeinflussbar. In der klinischen Praxis liegt das Hauptaugenmerk vor allem auf der enteralen Ernährung, die zum Ausgleich von Mangelzuständen sowie zur Remissionsinduktion erfolgreich eingesetzt wird. Eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten bleibt hingegen ohne Einfluss auf den Krankheitsverlauf; dennoch lässt sich durch geeignete Lebensmittelwahl die Symptomatik individueller Unverträglichkeiten und somit auch das Wohlbefinden verbessern. Die steigende Prävalenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen macht pathogenetische Untersuchungen weiterhin unabdingbar. Gegenstand moderner Forschungsprojekte sind spezielle Substrate und ihre modulierenden Effekte auf die Darmbarriere und die angeborene Immunität. So dürfen wir auf künftige Therapiemodelle gespannt sein, in denen ernährungsabhängige Faktoren sicher eine Rolle spielen werden.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Eduard Stange
Robert-Bosch-Krankenhaus
Abteilung für Gastroenterologie,
Hepatology und Endokrinologie
Chefarzt
Auerbachstr. 110, D-70376 Stuttgart
E-Mail: Eduard.Stange@rbk.de

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Beisner J, Stange EF, Wehkamp J. Innate antimicrobial immunity in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2010 Sep; 6 (5): 809–818.
2. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010 May; 6 (5): 339–346.
3. Gilat T, Rozen P. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: etiologic implications. *Isr J Med Sci* 1979 Apr; 15 (4): 305–308.
4. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997 Jun; 40 (6): 754–760.
5. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011 Apr; 106 (4): 563–573.
6. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 (3): 561–573.
7. Molodecky NA, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2010 Nov 28.
8. Jarnerot G, Jarnmark I, Nilsson K. Consumption of refined sugar by patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, or irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1983 Nov; 18 (8):999–1002.
9. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994 Mar 26; 343 (8900): 766–767.
10. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006 Nov; 81 (11): 1462–1471.
11. Gaffer MH, Clark A, Holdsworth CD. Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. *Gut* 1992 Aug; 33 (8): 1071–1075.
12. Lindberg E, Magnusson KE, Tysk C, Jarnerot G. Antibody (IgG, IgA, and IgM) to baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), yeast mannan, gliadin, ovalbumin and betalactoglobulin in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992 Jul; 33 (7): 909–913.
13. Barclay GR, McKenzie H, Pennington J, Parratt D, Pennington CR. The effect of dietary yeast on the activity of stable chronic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27 (3): 196–200.
14. Nuding S, Fellermann K, Wehkamp J, Stange EF. Reduced mucosal antimicrobial activity in Crohn's disease of the colon. *Gut* 2007 Sep; 56 (9): 1240–1247.
15. Gersemann M, Wehkamp J, Fellermann K, Stange EF. Crohn's disease—defect in innate defence. *World J Gastroenterol* 2008 Sep 28; 14 (36): 5499–5503.
16. Wehkamp J, Schmid M, Stange EF. Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007 Jul; 23 (4): 370–378.
17. Pirlich M, Schutz T, Kemps M, Luhman N, Burmeser GR, Baumann G, et al. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003; 21 (3): 245–251.
18. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995 Feb; 10 (2): 250–256.
19. Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg IH. Inhibition of folate enzymes by sulfasalazine. *J Clin Invest* 1978 Jan; 61 (1): 221–224.
20. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998 Dec; 93 (12): 2411–2419.
21. Muller MJ, Schmidt LU, Korber J, von zur Mühlen A, Canzler H, Schmidt FW. Reduced metabolic efficiency in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1993 Nov; 38 (11): 2001–2009.
22. Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 Jul; 31 (1): 33–40.
23. Lindor KD, Fleming CR, Ilstrup DM. Preoperative nutritional status and other factors that influence surgical outcome in patients with Crohn's disease. *Mayo Clin Proc* 1985 Jun; 60 (6): 393–396.
24. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000542.
25. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995 Apr; 108 (4): 1056–1067.
26. Lübke H, Meier R, Lochs H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P, et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Gastroenterologie. *Aktuell Ernähr Med* 2003; 28 (Suppl. 1): 69–86.
27. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Sep 15; 26 (6): 795–806.
28. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006 Mar; 55 (3): 356–361.
29. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004 Mar; 93 (3): 327–335.
30. Schulz R-J, Bischoff SC, Koletzko B. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM: Gastroenterologie. *Aktuell Ernähr Med* 2007; 32 (Suppl. 1): 93–96.
31. Wahed M, Corser M, Goodhand JR, Rampton DS. Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010 Apr; 16 (4): 664–669.
32. Imes S, Pinchbeck B, Thomson AB. Diet counseling improves the clinical course of patients with Crohn's disease. *Digestion* 1988; 39 (1): 7–19.
33. Stange EF, Schmid U, Fleig WE, Ditschuneit H. [Exclusion diet in Crohn disease: a controlled, randomized study]. *Z Gastroenterol* 1990 Oct; 28 (10): 561–564.
34. Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE, Crampton JR, Davidson AR, Dickinson RJ, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet* 1993 Nov 6; 342 (8880): 1131–1134.
35. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr* 1998 Apr; 52 (4): 229–238.
36. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007 May; 129 (1–2): 210–223.
37. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996 Jun 13; 334 (24): 1557–1560.
38. Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C, Schulz B, Purrmann J, Fleig WE, et al. Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial. Study Group Members (German Crohn's Disease Study Group). *Scand J Gastroenterol* 1996 Aug; 31 (8): 778–785.
39. Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, Bar-Meir S, D'Haens G, Bradette M, et al. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2008 Apr 9; 299 (14): 1690–1697.
40. Fell JM. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005 Jul; 29 (4 Suppl): S126–S128.
41. Ockenga J, Borchert K, Stuber E, Lochs H, Manns MP, Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr* 2005 Nov; 59 (11): 1302–1309.
42. Akobeng AK, Miller V, Stanton J, Elbadri AM, Thomas AG. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 Jan; 30 (1): 78–84.
43. van der Hulst RR, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, Brummer RJ, Arends JW, Deutz NE, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993 May 29; 341 (8857): 1363–1365.
44. Stremmel W, Hanemann A, Ehehalt R, Karner M, Braun A. Phosphatidylcholine (lecithin) and the mucus layer: Evidence of therapeutic efficacy in ulcerative colitis? *Dig Dis* 2010; 28 (3): 490–496.
45. Schaubert J, Svanholm C, Termen S, Iffland K, Menzel T, Scheppach W, et al. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut* 2003 May; 52 (5): 735–741.
46. Raqib R, Sarker P, Bergman P, Ara G, Lindh M, Sack DA, et al. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 Jun 13; 103 (24): 9178–9183.
47. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Jan 15; 27 (2): 104–119.
48. Schaubert J, Rieger D, Weiler F, Wehkamp J, Eck M, Fellermann K, et al. Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 Jun; 18 (6): 615–621.
49. Mondel M, Schroeder BO, Zimmermann K, Huber H, Nuding S, Beisner J, et al. Probiotic *E. coli* treatment mediates antimicrobial human beta-defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immunol* 2009 Mar; 2 (2): 166–172.
50. Wehkamp J, Harder J, Wehkamp K, Wehkamp-von Meissner B, Schlee M, Enders C, et al. NF-kappaB- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. *Infect Immun* 2004 Oct; 72 (10): 5750–5758.
51. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004 Nov; 53 (11): 1617–1623.