

Knochenfrakturen und Kreuzband-Rupturen im Leistungssport

Sind Vitamin-D-Rezeptor- und Collagen-IA1-Polymorphismen ursächlich und welche Auswirkungen zeigen sie auf den Mikronährstoffstatus der Elitesportler?

Klaus Erpenbach
Ann Sophie Erpenbach
Wolfgang Mayer
Robert Rein
Stefan Mücke

Knochenfrakturen sowie vordere Kreuzbandrupturen sind schwerwiegende Ereignisse im Spitzensport, die ein Fortführen der sportlichen Karriere dramatisch unterbrechen. Sind Vitamin-D-Rezeptor- (VDR) sowie CollagenIA1- (Co-IA1) Polymorphismen für diese schweren Ereignisse bei Leistungssportlern verantwortlich und welche Auswirkungen zeigen sie auf den Mikronährstoffstatus der Elitesportler?

Methodik

Bei 22 Leistungssportlern (männlich: 15 – weiblich: 7 / Fußball: 12 – Hockey: 6 – Olympia: 4) wurden die VDR- (Bsm1) bzw. Co-IA1-Polymorphismen (rs1800012), 25-OH-VitaminD3, intaktes Parathormon, Vitamin-K2-MK7, Calcium und Magnesium im Serum sowie Calcium und Magnesium im Vollblut bestimmt und in Abhängigkeit zu den Ereignissen Spontanknochenfraktur und vordere Kreuzbandruptur korreliert.

Ergebnisse

Ein VDR-Polymorphismus war bei 15 Athleten*innen, ein COL-IA1-Polymorphismus bei 10 Athleten*innen und bei 3 Athleten*innen waren beide Polymorphismen nachweisbar. Leistungssportler*innen mit VDR- bzw. COL-IA1-Polymorphismen erlitten häufig Knochenfrakturen bzw. schwere Muskel-Sehnenrisse (Fraktur: $2,86 \pm 1,61$ /Muskel-Sehnen-Rupturen: $3,14 \pm 2,05$), wobei Sportler*innen mit VDR-Polymorphismus signifikant häufiger Frakturen ($U=0,73$ [0,5–1,0, $p=0,046$]) und Leistungssportler*innen mit COL-IA1-Polymorphismus signifikant häufiger Kreuzbandrupturen (VDK) erlebten ($OD=0,056$ [0,0051–0,6059], $p=0,024$). Bei allen von diesen Polymorphismen betroffenen Leistungssportler*innen konnte ein Vitamin-D-Mangel (25(OH)Vitamin D3 = $15,14 \pm 5,85$ ng/ml) nachgewiesen werden, bei 82 % ein schwerer Mangel [Vitamin-D-Mangel < 20 ng/ml – N =

18/22 (82 %), insuffiziente Vitamin-D-Versorgung (20–30 ng/ml) – N = 4/22 (18 %)]. 74 % (N = 14/19) der Betroffenen zeigten eine Hyperphosphatämie, 9,5 % (N = 2/21) einen sekundären Hyperparathyreoidismus, 55 % (N = 12/22) eine Hypokalziämie und 36 % (N = 8/22) bzw. 64 % (N = 14/22) einen intrazellulären Kalzium- bzw. Magnesium-Mangel. Der Vitamin-K2-MK7-Wert im Blut lag bei allen Betroffenen am unteren Grenzwert (VitK2-MK7-Norm: $2-6 \mu\text{g/l}$: $2,65 \pm 0,42 \mu\text{g/l}$) und korrelierte signifikant invers mit dem Magnesium-Level im Serum ($r = -0,537$, $p=0,048$). Der Parathormon-Level korrelierte signifikant invers mit dem intrazellulären Kalzium-Level ($r = -0,608$, $p=0,0034$). Auffällig war, dass bei allen Betroffenen mit einer VDK-Ruptur eine Atlasblockade auf der gleichen Seite der VDK-Ruptur nachweisbar war.

Schlussfolgerung

Leistungssportler*innen mit einem VDR-Polymorphismus erleiden signifikant häufiger eine Knochen-Ermüdungs-Fraktur während Athleten*innen mit einem COL-IA1-Polymorphismus häufiger eine schwere Sehnen-Ruptur (VDK, Achillessehne) erleben. Ein schwerer Vitamin-D3-Mangel mit einer gleichzeitig grenzwertigen Vitamin-K2-MK7-Versorgung und dem daraus resultierendem intrazellulären Kalzium- und Magnesium-Mangel scheinen als genetisch fehlregulierte Ursache in Frage zu kommen.

Randomisierte Therapiestudien mit hochdosierter Vitamin-D3-/K2-MK7-Substitution und dem Ziel, einen Parathormon-Wert am unteren Grenzwert bei 16 pg/ml dauerhaft zu erreichen, müssen zeigen, ob Ermüdungsfrakturen bzw. schwere Sehnenrupturen (VDK, Achillessehne) dadurch effektiv bei Athleten*innen mit VDR-/COL-IA1-Polymorphismen vermieden werden können.

durch das ballaststoffhaltige Pilzpulver sich vermehrenden Laktobazillen im Darm begünstigen diese Art der Kalziumaufnahme zusätzlich. Außerdem wirkt sich der *Hericium* positiv auf die psychische Gesundheit aus. So unterstützt er bei Stressanfälligkeit und wirkt ähnlich wie der *Cordyceps* stimmungsaufhellend.

Kalzium und weitere Mikronährstoffe: So wichtig für die Knochengesundheit

Allgemein bekannt ist, dass Kalziummangel die Knochenbrüchigkeit erhöht. Dieser Mineralstoff ist von essenzieller Bedeutung für den Aufbau der Knochensubstanz. Der häufig empfohlene Konsum von kalziumhaltigen Milchprodukten ist allerdings eher problematisch, denn er fördert eine Übersäuerung und verbraucht wichtige Mineralstoffe.



Reishi

Neben Kalzium werden für einen stabilen Knochen noch weitere Mikronährstoffe benötigt. Darunter Magnesium, Zink, Kupfer, Mangan, Silicium, die Vitamine D3, K2, C, B6, B12, Folsäure und bestimmte Aminosäuren. Vitamin C und Vitamin B6 im speziellen dienen zur Unterstützung der Kollagenbiosynthese und zur Förderung der Quervernetzung und Stabilität der

Kollagenfibrillen. Es kann außerdem nicht oft genug betont werden, wie immens wichtig eine gute Vitamin D3-Versorgung sowohl für den gesamten Organismus als insbesondere auch für die Knochengesundheit ist. Erst durch ausreichend Vitamin D3 kann nämlich genügend Kalzium im Darm resorbiert werden. Damit das aufgenommene Kalzium aber auch im Knochen ankommt, braucht es zudem Vitamin K2. Vitamin K2 ist notwendig, um Osteocalcin zu bilden, ein Protein der Knochenmatrix; Eine vermehrte Synthese von Osteocalcin geht mit einer gesteigerten Einlagerung von Calciumsalzen im Knochen einher.

Dorothee Ogroske
T +49 (0)40.334686-300
www.Mykotroph.de

Literatur

- © MykoTroph
- Ya-jun Yang; Bao-xue Yang: *Anti-osteoporosis: "Effect of Ganoderma (Lingzhi) by Inhibition of Osteoclastogenesis"*; Published 2019 *Biology, Medicine*
- A.Saif, U.Lindequist, K.Wende: *"Stimulating effects of Grifola frondosa (Maitake) on human osteoblastic cell cultures"*; *Journal of Natural Medicines* 61(3):231-238 January 2006
- A.Saif, U.Lindequist, K.Wende: *"In vitro bone inducing effects of Lentinula edodes (Shiitake) water extract on human osteoblastic cell cultures"*; *Natural Products and Bioprospecting* pp 282–287 16 November 2013
- Wei Li, Sang Hyun Lee, Hae Dong Jang, Jin Yeul Ma, Young Ho Kim: *"Antioxidant and Anti-Osteoporotic Activities of Aromatic Compounds and Sterols from Hericium erinaceum"*; *National Library of Medicine* 2017 Jan 11;22(1):108
- David Yatsosky II, Karen Pan, Vithal B Shendge, Jiayong Liu, and Nabil A Ebraheim: *"Linkage of microbiota and osteoporosis: A mini literature review"*, *World J Orthop.* 2019 Mar 18; 10(3): 123–127.

MYKOTHERAPIE

ONLINESCHULUNG LIVE & FLEX

Nutzen auch Sie das jahrtausendealte Wissen und die aktuellsten Erkenntnisse der Vitalpilzforschung für den Einsatz in Ihrer Praxis!

Sichern Sie sich satte 35 % Rabatt mit dem Code*: MYKO35PRO

+ Gratis-Zugang zur neuen MykoThek, dem großen Wissens- und Fortbildungsportal zur Mykotherapie!

*Gilt bis einschließlich 31.12.2024 und kann nur online eingelöst werden auf: www.MykoCampus.de/shop

Telefon: +49 40 334 686-380

www.MykoCampus.de



Bone fractures and cruciate ligament ruptures in competitive sports: are vitamin D receptor and collagen IA1 polymorphisms causative and what impact do they show on the micronutrient status of elite athletes?

Bone fractures as well as anterior cruciate ligament ruptures are serious events in elite sports that dramatically interrupt the continuation of an athlete's career. Are vitamin D receptor (VDR) and collagen IA1 (Co-IA1) polymorphisms responsible for these severe events in elite athletes and what impact do they show on the micronutrient status in elite athletes?

Methods

In 22 elite athletes (male: 15 - female: 7 / soccer: 12 - field hockey: 6 - Olympic: 4), the VDR (Bsm1) or Co-IA1 polymorphisms (rs1800012), 25-OH vitamin D3, parathyroid hormone, vitamin K2-MK7, calcium and magnesium in serum and calcium and magnesium in whole blood were determined and correlated with respect to spontaneous bone fracture and anterior cruciate ligament rupture events.

Results

A VDR polymorphism was detected in 15 athletes, a COL-IA1 polymorphism in 10 athletes and in 3 athletes both polymorphisms were detected. Competitive athletes with VDR or COL-IA1 polymorphisms frequently suffered bone fractures or severe muscle-tendon ruptures, respectively (fracture: 2.86 ± 1.61 /muscle-tendon ruptures: 3.14 ± 2.05), whereas athletes with VDR polymorphism significantly more often suffered from fractures ($U = 0.73$ [0.5–1.0], $p = 0.046$) and competitive athletes with COL-IA1 polymorphism experienced cruciate ligament (VDK) ruptures significantly more often ($OD = 0.056$ [0.0051–0.6059], $p = 0.024$). Vitamin D deficiency (25(OH)vitamin D3 = 15.14 ± 5.85 ng/ml) was detected in all competitive athletes suffering from these polymorphisms, severe deficiency in 82 % [vitamin D deficiency < 20 ng/ml - N = 18/22 (82 %), insufficient vitamin D supply (20–30 ng/ml) - N = 4/22 (18 %)]. 74 % (N = 14/19) of the athletes showed hyperphosphatemia, 9.5 % (N = 2/21) secondary hyperparathyroidism, 55 % (N = 12/22) hypocalcemia, and 36 % (N = 8/22) and 64 % (N = 14/22) intracellular calcium and magnesium deficiency, respectively. The blood vitamin K2-MK7 level was at the lower limit in all affected individuals (VitK2-MK7 norm: 2–6 µg/l: 2.65 ± 0.42 µg/l) and significantly correlated negatively with the serum magnesium

level ($r = -0.537$, $p = 0.048$). Parathyroid hormone level correlated significantly inversely with intracellular calcium level ($r = -0.608$, $p = 0.0034$). Strikingly, an atlas blockade was detectable on the same side of the VDK rupture in all affected individuals with VDK ruptures.

Conclusion

Competitive athletes with a VDR polymorphism are more likely to suffer a bone fracture while athletes with a COL-IA1 polymorphism are significantly more likely to experience a severe tendon rupture (VDK, Achilles tendon). Severe vitamin D3 deficiency with concomitant borderline vitamin K2-MK7 supply and the resulting intracellular calcium and magnesium deficiency seem to be considered as a genetically dysregulated cause.

Randomized therapy studies with high-dose vitamin D3-/K2-MK7-substitution and the goal to permanently reach a parathyroid hormone value at the lower limit of 16 pg/ml have to show whether fatigue fractures or severe tendon ruptures (VDK, Achilles tendon) can be effectively prevented in athletes with VDR- / COL-IA1-polymorphisms.

Einleitung

Nicht-traumatische spontane Hüft- und Lendenwirbelfrakturen oder Ermüdungsfrakturen an anderen Skelettbereichen sowie schwere nicht-traumatische Sehnen-Muskel-Risse (Achillessehnen- oder vordere Kreuzbandrupturen) machen bei Eliteathleten trotz optimaler Vitamin-D-Level im Serum einen Vitamin-D-abhängigen Gendefekt (VDR- oder Co-IA1-Polymorphismen) wahrscheinlich [1]. Die Skelettmuskulatur steht in enger Beziehung zum Knochengewebe [2–4] und neue Beweise deuten darauf hin, dass Vitamin D sowohl bei der Muskel- als auch bei der Knochenhomöostase eine direkte Rolle spielen [1, 5, 6]. Zahlreiche klinische Studien zeigten den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Serumspiegel [25(OH)-Vitamin D3] und der Muskelmasse bzw. -kraft [8, 9]. In-vitro-Experimente zeigten, dass Vitamin D in der Lage ist, den Kalziuminflux, die intrazelluläre Signalübertragung und die Genexpression in Muskelstammzellen zu induzieren [9, 10]. Vitamin D zeigt also eine breite Palette von biologischen Funktionen: Regulation der Kalzium- und Phosphat-Homöostase im Muskel- und Skelettstoffwechsel sowie der Gefäßfunktion [11].

Eines der am meisten untersuchten Gene für den Knochen-Muskelstoffwechsel ist der Vitamin-D-Rezeptor (VDR), da er eine wichtige regulatorische Rolle bei der Calciumhomöostase und der Skelettmuskelfunktion spielt [12]. Die Identifizierung des VDR auf Muskelzellen lieferte weitere Unterstützung für eine direkte Wirkung von Vitamin D auf das Muskelgewebe [13]. Der

VDR ist ein Kernrezeptor von 50 kDa, der zur Klasse 2 der Familie der Steroidrezeptoren gehört. Das VDR-Gen befindet sich auf Chromosom 12q.13.1 und enthält neun Exons [14–18]. Das VDR-Gen hat mehrere polymorphe Stellen, die in Bezug auf Knochen- und Skelettmuskelmerkmale wie FokI, BsmI, TaqI und Cdx2 untersucht wurden. Der BsmI-Polymorphismus des VDR-Gens wird am häufigsten mit der Knochendichte (und Osteoporose) in Verbindung gebracht. Im VDR-Gencluster wird dieser Polymorphismus mit zwei Allelen nachgewiesen: BsmI (b und B) [19].

Das Kollagen-IA1-Gen ist ein weiteres sehr interessantes Gen, das bei der Suche nach Kandidatengenomen bei der Bestimmung des Muskel-Sehnen-/Osteoporoserisikos auftaucht. Typ-I-Kollagen ist ein dreisträngiges fibrilläres Protein und das Hauptkollagen von Sehnen und Knochen und kommt auch im Epimysium und Perimysium der Skelettmuskulatur vor [17]. Es besteht aus zwei α 1-Polypeptidketten (kodiert durch das COL-IA1-Gen) und eine α 2-Kette (kodiert durch das COL-IA2-Gen). Während der schnell zuckende Muskel (Fasertyp 2) mehr Typ-III-Kollagen aufweist, enthalten langsam zuckende Muskelfasern (Fasertyp 1) mehr Typ-I-Kollagen. Beide Typen dienen als unterstützende Struktur im Muskelgewebe, wo sie Myozyten und Muskelbündel aneinanderheften [17]. Es hat sich gezeigt, dass das Kollagenfasernetzwerk der Skelettmuskulatur wesentlich zur Integrität und Zugfestigkeit von Muskelsehnen und Knochen beiträgt [18, 20]. Es existiert eine polymorphe Bindungsstelle des Sp1-Transkriptionsfaktors im Gen, das für die α 1-Kette des Typ-I-Kollagens kodiert, und das s (und nicht S)-Allel dieses Polymorphismus wurde mit einer geringeren Griff- und Bizepsfestigkeit auf der dominanten Seite in Verbindung gebracht [20].

Ziel der vorliegenden Kohortenstudie ist es, einen Zusammenhang zwischen den VDR-(BsmI)-/Col-IA1-Genpolymorphismen, den Muskel- und Knochenstoffwechsel-, der Mikronährstoff-Parametern und der Schwere der Verletzungen bei Leistungssportlern zu untersuchen.

Methodik

Teilnehmer

22 Leistungssportler*innen aus verschiedenen Sportarten wurden in die Kohortenstudie eingeschlossen. Alle Athleten*innen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Datenerhebung. Mittels eines Fragebogens wurde die Häufigkeit von medizinisch bestätigten Muskel-Sehnen-Rupturen (Muskelbündelrisse, Syndesmose- und VDK-Rupturen, Achillessehnenrupturen) und medizinisch bestätigter Frakturen während der gesamten Sportkarriere erhoben. Einschlusskriterium: mehr als 2 Frakturen und/oder mehr als 2 Muskel-Sehnenrisse in der bisherigen Sportkarriere. Bei allen 22 Sportler*innen wurden die VDR- bzw.

Col-IA1-Polymorphismen, 25-OH-VitaminD3, intaktes Parathormon, Vitamin-K2-MK7, Phosphat, Calcium und Magnesium im Serum sowie Calcium und Magnesium im Vollblut bestimmt und in Abhängigkeit zu den Ereignissen Spontan- / Knochenfraktur und vordere Kreuzbandruptur korreliert.

VDR-Polymorphismus – rs1544410 (EDTA)

Extraktion der genomischen DNA aus peripheren Bluteleukozyten, Methode: Nukleinsäureamplifikation (NNA), Genotypnachweis durch RFLP

Col-IA1-Polymorphismus – rs1800012 (EDTA)

Extraktion der genomischen DNA aus peripheren Bluteleukozyten, Methode: Nukleinsäureamplifikation (NNA), Genotypnachweis durch spezifische Fluoreszenzsonden

Vitamin D 25-OH (Serum)

Die quantitative Bestimmung des totalen 25-OH Vitamin D im Serum erfolgte nach Herstellerangabe mittels eines direkten kompetitiven Chemilumineszenz-Immuno-Assay (CLIA) am Laborautomaten Liasion-XL der Fa. Diasorin, Dietzenbach, Deutschland (BestNr. 310600).

intaktes Parathormon (Plasma)

intaktes Parathormon im EDTA-Plasma wurde mit einem Alinity I-Laborautomaten der Fa. Abbott nach Herstellerangaben bestimmt (BestNr. 08P3124)

Vitamin K2 – MK7 (Serum)

Die Messungen wurden mit einem Shimadzu LCMS-8060 Triple-Quadrupol-Massenspektrometer durchgeführt, das mit einem Nexera X2 UHPLC-System gekoppelt und mit einer Shimpack GIST C18-Säule ausgestattet war [Shimadzu, Kyoto, Japan]. 1,25 ml Serum wurden mit 625 μ l ZnSO₄-Lösung gemischt und 10 Minuten lang geschüttelt. Nach Zugabe von 5 ml Acetonitril/Methanol (50/50 v/v) wurde das Gemisch 4 min lang geschüttelt. Schließlich wurde das Gemisch 10 Minuten lang bei 4500 rpm und 20 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde direkt injiziert.

Vollblut-Magnesium und Vollblut-Calcium (Na-Heparin-Blut) = vMg - vCa

Die Bestimmung des Magnesiums und Calcium im Vollblut erfolgte nach saurem Aufschluss mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS).

Magnesium, Phosphat und Calcium (Serum) = sMg - sPhosphat - sCa

Calcium, Phosphat und Magnesium im Serum wurde mit einem Alinity C-Laborautomaten der Fa. Abbott nach Herstellerangaben bestimmt (Ca/Mg-BestNr. 8P1920, Phosphat-BestNr. 8P4020)

Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten erfolgt mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson für Zusammenhangsvergleiche. Die Effektstärken wurden nach Ellis [40] in klein $\rho = 0,1$, mittel $\rho = 0,3$ und groß $\rho = 0,5$ unterteilt. Häufigkeitsvergleiche wurden über Kreuztabellen mittels eines Pearson χ^2 -Test untersucht, während Mittelwertsunterschiede über einen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test abgesichert wurden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für alle Tests wurde mit $\alpha = 0,05$ angesetzt ($p \leq 0,05$ signifikant, $p \leq 0,01$ hochsignifikant). Alle Analysen wurden mittels der Software R (Version 4.1.2) durchgeführt.

Ergebnisse

22 Leistungssportler*innen (Alter: $23,68 \pm 5,86$ – männlich: 15, weiblich: 7) aus verschiedenen Sportarten (Fußball: 12, Hockey: 6, Leichtathletik: 4) erfüllten die Einschlusskriterien: Knochenfrakturen $2,86 \pm 1,61$ /Muskel-Sehnen-Rupturen: $3,14 \pm 2,05$.

Gesamt (N = 22)	VDR	Col-IA1	beide
WT	7 (b/b)	12 (G/G = SS)	–
Heterozygot	9 (B/b)	10 (G/T = Ss)	2 * (B/b + G/T)
Homozygot	6 (B/B)	– (T/T = ss)	1 # (B/B + G/T)

Tab. 1 Verteilung der VDR-/Col-IA1-Polymorphismen
VDR = Vitamin-D-Rezeptor, COL-IA1 = Kollagen-IA1, WT = Wildtyp

* = beide Athleten*innen erlitten eine LWK-4-Fraktur ohne Trauma; # = Athletin erlitt eine Schenkelhalsfraktur ohne Trauma

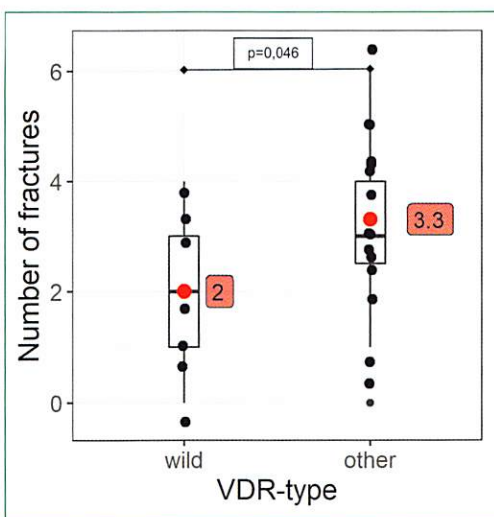


Abb. 1 Korrelation VDR-Polymorphismus und Knochenfraktur (Wild = Wildtyp - other = heterozygot + homozygot)

	Gesamt (N = 22)	Vitamin D3 > 30 ng/ml (N = 0)	Vitamin D3 20–30 ng/ml (N = 4)	Vitamin D3 < 20 ng/ml (N = 18)
Vitamin D3 (30–80 ng/ml)	15,14 $\pm 5,85$	–	24,83 $\pm 2,86$	13,31 $\pm 4,03$
vCalcium (1,14–1,68 mmol/l)	1,27 $\pm 0,15$	–	1,32 $\pm 0,13$	1,27 $\pm 0,15$
sCalcium (2,29–2,68 mmol/l)	2,34 $\pm 0,13$	–	2,34 $\pm 0,09$	2,34 $\pm 0,15$
vMagnesium (1,29–1,69 mmol/l)	1,29 $\pm 0,09$	–	1,25 $\pm 0,01$	1,30 $\pm 0,10$
sMagnesium (0,72–0,91 mmol/l)	0,84 $\pm 0,07$	–	0,92 $\pm 0,02$	0,83 $\pm 0,07$
sPhosphat (2,3–4,7 mg/dl)	5,20 $\pm 0,84$	–	5,63 $\pm 0,95$	4,99 $\pm 0,77$
PTH intakt (15–68,3 pg/ml)	59,01 $\pm 6,01$	–	57,68 $\pm 7,68$	59,28 $\pm 5,93$
VitaminK2-MK7 (2–6 μ g/l)	2,65 $\pm 0,42$	–	2,61 $\pm 0,27$	2,70 $\pm 0,42$
M-S-R	3,14 $\pm 2,05$	–	2,95 $\pm 1,80$	3,44 $\pm 1,84$
Fraktur	2,86 $\pm 1,61$	–	2,63 $\pm 0,47$	3,06 $\pm 1,43$

Tab. 2 Mikronährstofflevel im Serum (s) und im Vollblut (v) der Sportler mit VDR- und/oder Col-IA1-Polymorphismen. N = Anzahl - M-S-R = Muskel-Sehnen-Ruptur

Ein VDR-Polymorphismus war bei 15 Athleten*innen, ein COL-IA1-Polymorphismus bei 10 Athleten*innen und bei 3 Athleten*innen waren beide Polymorphismen nachweisbar (Tab. 1). Leistungssportler*innen mit VDR-Polymorphismus erlitten signifikant häufiger Frakturen ($U = 0,73$ [0,5–1,0], $p = 0,046$) (Abb. 1) und mit COL-IA1-Polymorphismus signifikant häufiger Kreuzbandrupturen (VDK) (OddsRatio = 0,056 (0,0051–0,6059), $p = 0,024$) (Tab. 4). Alle drei Athleten*innen, bei denen beide Polymorphismen pathologisch betroffen waren, erlitten eine schwere atraumatische Fraktur (LWK-4: N=2, Schenkelhalsfraktur: N=1) (Tab. 1) und wiesen einen gesicherten Vitamin-D3-Mangel (Norm 30–80 ng/ml: $15,43 \pm 2,97$ ng/ml) sowie einen zellulären Magnesium-Mangel (Norm 1,29–1,69 mmol/l: $1,26 \pm 0,14$ mmol/l) im Vollblut nach. Bei allen VDR-/Col-IA1-Polymorphismen betroffenen Athleten *innen konnte ein Vitamin-D-Mangel (25(OH)VitaminD3 = $15,14 \pm 5,85$ ng/ml) nachgewiesen werden, bei 82 % ein schwerer Mangel [Vitamin-D-Mangel < 20 ng/ml – N = 18/22 (82%)] und bei 18 % eine insuffiziente Vitamin-D-Versorgung (20–30 ng/ml) – N = 4/22 (18%). 86 % (N = 19/22) der Betroffenen zeigten eine Hyperphosphatämie, 23 % (N = 5/22) einen sekundären Hyperparathyreoidismus, 41 % (N = 9/22) eine Hypokalziämie und 27 % (N = 6/22) bzw. 64 % (N = 14/22) einen intra-

	Vitamin D3	Vitamin K2-MK7	PTH	sCalcium	sMagnesium	Phosphat
Vitamin D3	1	-0,314	-0,050	-0,108	0,422	0,413
Vitamin K2-MK7	-0,314	1	-0,320	-0,114	-0,537 *	-0,279
PTH	-0,050	-0,320	1	-0,117	0,095	0,145
sCalcium	-0,108	-0,114	-0,117	1	0,489 #	-0,296
sMagnesium	0,422	-0,537 *	0,095	0,489 #	1	0,262
Phosphat	0,413	-0,279	0,145	-0,296	0,262	1

Tab. 3a Korrelationen aller Parameter im Serum

PTH = Parathormon, s = Serum, * p=0,048, # p=0,025 - alle anderen Korrelationen nicht signifikant

	Vitamin D3	Vitamin K2-MK7	PTH	vCalcium	vMagnesium	Phosphat
Vitamin D3	1	-0,314	-0,050	-0,202	-0,111	0,413
Vitamin K2-MK7	-0,314	1	-0,320	0,033	0,219	-0,279
PTH	-0,050	-0,320	1	-0,608 **	-0,095	0,145
vCalcium	-0,202	0,033	-0,608 **	1	-0,154	-0,109
vMagnesium	-0,111	0,219	-0,095	-0,154	1	-0,446
Phosphat	0,413	-0,279	0,145	-0,109	-0,446	1

Tab. 3b Korrelationen von VitaminD3, VitaminK2-MK7, Parathormon (PTH), Phosphat, Vollblut (v) Calcium und Magnesium.

** p=0,0034

zellulären Kalzium- bzw. Magnesium-Mangel (Tab. 2). Der Vitamin-K2-MK7-Wert im Blut lag bei allen Betroffenen am unteren Grenzwert [VitK2-MK7 (Norm: 2–6 µg/l): 2,65 ± 0,42 µg/l] und korrelierte signifikant invers mit dem Magnesium-Level im Serum (r = -0,537, p = 0,048) (Tab. 3a). Der Parathormon-Level korrelierte signifikant invers mit dem intrazellulären Kalzium-Level (r = -0,608, p = 0,0034) (Tab. 3b). Auffällig war, dass bei allen Betroffenen mit einer VDK-Ruptur eine Atlasblockade auf der gleichen Seite der VDK-Ruptur nachweisbar war (Tab. 4).

Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass der Nachweis des B-Alleles (VDR-Polymorphismus Bsm1, rs1544410) bei Leistungssportler*innen unabhängig der Sportart und der Sportbelastung mit einem signifikant erhöhten Risiko für atraumatische Stressfrakturen korreliert und bestätigen die Ergebnisse der Studiengruppe Chatzipapas et al, die ein 5,3-fach erhöhtes Risiko für Stressfrakturen bei Leistungssportlern mit einem VDR-Polymorphismus Bsm1 (rs1544410, p = 0,050) [21] und Varley et al., die ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für den VDR-Polymorphismus FokI (rs10735810, p = 0,02) nachweisen konnten [22].

47 % unserer Studien-Teilnehmer mit VDR-Polymorphismus (Bsm-1) wiesen eine Hypokalziämie im Serum und 13 % einen zellulären Kalzium-Mangel

sowie 73 % einen zellulären Magnesium-Mangel auf. Das Parathormon lag bei allen Sportler mit VDR-Polymorphismus am oberen Normgrenzwert (PTH = 59,1 ± 5,3 pg/ml - Norm bis 68,5 pg/ml) und der Vitamin-K2-(MK7)-Wert am unteren Normgrenzwert (VitK2-MK7 = 2,7 ± 0,4 µg/l). Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem VDR-Genotyp (Bsm1) und der Calciumhomöostase über die Calciumaufnahme wurde in einer Längsschnittstudien untersucht [23].

Muskel-Sehnen-Risse	Frakturen
2,86 ± 1,61	3,14 ± 2,05
markant: vorderer Kreuzbandriss: 11 (45,6 % - 10/22)	markant: Ermüdungsfrakturen (100 % - 22/22)
alle 10 Sportler haben eine ATLAS-Pathologie auf der gleichen Seite	alle Sportler erleiden die Frakturen schon in der Jugend
Zusammenhang mit Col1A1-Polymorphismus OD = 0,056 (0,0051–0,6059) p = 0,024	Unterschied infolge VDR-Polymorphismus U = 0,73 (0,5–1,0) p = 0,046

Tab. 4 Auffälligkeiten bei den Sportlern mit Muskel-Sehnen-Rupturen bzw. Frakturen

OD = Odds Ratio (Lo-95 % - Hi-95 %)

U = Unterschied

	Vitamin D3 (30–80 ng/ml)	vMagnesium (1,29–1,69 mmol/l)
Gen-Studie N = 22	15,14 * ± 5,85	1,29 # ± 0,09
Sportler mit Mangel	82 % (18/22)	64 % (14/22)
OM-Studie (1) N = 111/70	31,10 * ± 10,61	1,40 # ± 0,15
Sportler mit Mangel	13,5 % (15/111) * p<0,00001	27,1 % (19/70) # p<0,001

Tab. 5 Vergleich der 25(OH)-Vitamin-D3- und Vollblut-Magnesium-Level in der Gen-Gruppe vs. der OM-Gruppe (Referenz).

v = Vollblut - OM = Mikronährstoff

In dieser Ferrari-Studie [23] gab es Genotyp-bezogene Unterschiede in der Veränderung der Knochendichte im Laufe der Zeit: die „Bb“-Heterozygoten reagierten auf die Kalziumaufnahme mit einer Zunahme der Knochendichte, die „bb“-Wildtypen hielten ihre Knochendichte während die „BB“-Homozygoten im Laufe der Zeit unabhängig von der Kalziumaufnahme sogar an Knochendichte verloren. Diese verschiedenen Studien zur Kalziumabsorption und Reaktion auf die Kalziumaufnahme deuten darauf hin, dass ein potenzieller VDR-Genotypeneffekt bei hohen effektiven Kalziumaufnahmen weitgehend maskiert wäre. Anders betrachtet, würde dies darauf hindeuten, dass der VDR-Genotyp als Leitfaden für die Identifizierung von Personen betrachtet werden könnte, bei denen eine Kalziumsupplementierung am wirksamsten sein könnte. Daher wäre eine Kalziumsupplementierung am effektivsten (und vertretbar) bei „BB“ und möglicherweise bei „Bb“-Genotyp-Probanden mit wenig oder gar keinem Wert bei „bb“-Genotyp-Probanden. Trotz einiger widersprüchlicher Daten, die sich auf ethnische und ökologische Heterogenität beziehen können, scheint es klar zu sein, dass Polymorphismen des VDR-Gens mit Unterschieden in der Knochendichte, der Knochengröße, der Kalziumabsorption im Darm und dem Knochenumsatz assoziiert sind. Diese Daten liefern eine Grundlage für das Verständnis der Untersuchungen der differentiellen Knochendichte-Reaktionen der verschiedenen VDR-Genotyp-Probanden nicht nur auf eine langfristige Kalziumsupplementierung, sondern auch auf die Vitamin-D-Aufnahme, um die Gefahr eines Hyperparathyreoidismus und damit dem ossären Calciumentzug vorzubeugen. Das Parathormon lag in unserer Studie bei allen Sportler mit VDR-Polymorphismus am oberen Normgrenzwert (PTH = 59,1 ± 5,3 pg/ml – Norm bis 68,5 pg/ml), alle Sportler hatten einen Vitamin-D-Mangel (25(OH)Vita-

minD3 = 15,14 ± 5,85) und der Vitamin-K2-(MK7)-Wert lag am unteren Normgrenzwert (VitK2-MK7 = 2,7 ± 0,4 µg/l). Tatsächlich wurde berichtet, dass VDR-Polymorphismen Auswirkungen auf die Regulation der Nebenschilddrüse haben [24–26]. Dies deutet auf Unterschiede in der PTH-Regulation als möglichen Weg für subtile Unterschiede in der Vitamin-D-Regulation der Knochen- und Kalziumhomöostase hin.

Mehrere japanische Studien haben Unterschiede in der Knochendichte-Reaktion auf 1α-hydroxylierte Vitamin-D-Metaboliten oder Analoga berichtet [27–29]. Der „bb“-Genotyp, der in japanischen Kohorten (75 % der Probanden) am häufigsten vorkommt, reagierte besser auf die Vitamin-D-Verbindungen als der „Bb“-Genotyp, der entweder nicht so gut ansprach oder sich mit der Behandlung tatsächlich verschlechterte. Angesichts der Tatsache, dass der „Bb“-Genotyp der häufigste (50 %) in kaukasischen Populationen ist, könnten VDR-Genotyp-Unterschiede zu den variablen und im Allgemeinen weniger beeindruckenden Reaktionen auf Vitamin-D-Metaboliten und Analoga im Kaukasus im Gegensatz zu japanischen Studien beitragen. Eine niederländische Studie über eine einfache Vitamin-D-Supplementierung zur Vorbeugung von Hüftfrakturen ergab, dass die Knochendichte-Reaktion auf die Ergänzung je nach VDR-Genotyp variierte [30]. In dieser relativ kleinen Studie nahm die Knochendichte bei den „BB“- und „Bb“-Genotyp-Probanden signifikant zu (0,4 %), nicht jedoch bei „bb“-Genotyp-Probanden (20,3 %). Diese beiden Gruppen von Studien, wenn auch in unterschiedlichen Rassengruppen, deuten darauf hin, dass „BB“- und „Bb“-Probanden positiv auf einfaches 25-hydroxyliertes Vitamin D reagieren können, aber nicht auf 1α-hydroxyliertes Vitamin D. Im Gegensatz dazu können „bb“-Probanden positiv auf 1α-hydroxyliertes Vitamin D reagieren, aber nicht auf einfaches Vitamin D. Diese Daten deuten darauf hin, dass einige der Unterschiede, die in Bezug auf VDR-Allele und Knochendichteendpunkte beobachtet wurden, mit ihrer Umgebung zusammenhängen können. Zum Beispiel könnte erwartet werden, dass Unterschiede zwischen „BB“- und „bb“-Genotypen in einer Population mit relativ hoher Kalzium- oder relativ hoher Vitamin-D-Aufnahme am wenigsten offensichtlich sind und in solchen mit niedrigem Kalzium- und damit gewohnheitsmäßig relativ hohen 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel verstärkt werden. In prospektiven randomisierten Studien muss jedoch noch gezeigt werden, ob VDR-Genotyp-bezogene Unterschiede die Knochendichte-Reaktionen bestimmen. Daten über den Einfluß von Vitamin-K2-MK7 auf die Knochendichte bzw. einen möglichen Einfluss auf die Frakturrate bei Leistungssportlern mit VDR-Polymorphismus liegen in der internationalen Literatur bisher nicht vor.

Das Kollagen-IA1-Gen ist ein weiteres sehr interessantes Gen, das bei der Suche nach Kandidatengen bei der Bestimmung des Fraktur- und Osteoporoserisikos auftauchte. In den ersten Studien wurde gezeigt, dass ein Polymorphismus in Intron 1 des Kollagen-IA1-Gens mit Unterschieden in der Knochendichte assoziiert ist [31, 32]. Kollagen-Typ-I-Fibrillen sind ein Hauptbestandteil der Knochenmatrix und bilden starke parallele Faserbündel in Sehnen und Bändern. Die beiden wichtigsten Gene, die die Kollagenproduktion regulieren, sind das Kollagen-IA1 (COLIA1) und das Kollagen-IA2-Gen (COLIA2). Die Polypeptide COLIA1 und COLIA2 kodieren Kollagen IA1 bzw. Kollagen IA2, die sich im Verhältnis 2:1 zu Kollagen Typ I [33] assoziieren. Das COLIA1-Gen (auf Chromosom 17q21.33) enthält einen Polymorphismus im Bereich von Intron 1 (rs1800012), einer vorhergesagten Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor Sp1 [34]. Einige Studien haben gezeigt, dass der funktionelle Polymorphismus der Sp1-Bindungsstelle mit verschiedenen komplexen Erkrankungen assoziiert ist, darunter osteoporotische Frakturen [35], Osteoarthritis [36], Myokardinfarkt [36], Bandscheiben-Erkrankungen [37] und Muskel-Sehnen-Rupturen [38, 39]. In unserer Gen-Studie konnte lediglich der ss-Genotyp nicht aber der ss-Genotyp bei Col-IA1-Polymorphismus-betroffenen Leistungssportlern*innen nachgewiesen werden, was die bisherigen Studien bei Muskel-Sehnen-Rupturen bestätigen (Häufigkeit des ss-Genotyps: 0,4–4,6 % der Studienteilnehmer) [38, 39]. Der Nachweis des ss-Genotyps (Col-IA1-Polymorphismus, rs1800012) bei Leistungssportler*innen unabhängig der Sportart und der Sportbelastung korrelierte in unserer Studie mit einem signifikant erhöhten Risiko für vordere Kreuzbandrupturen (OD = 0,056 [0,0051–0,6059], p = 0,024). Internationale Vergleichsstudien zu diesem ss-Genotyps liegen aktuell nicht vor. Ein schwerer 25(OH)-Vitamin-D3-Mangel mit einer gleichzeitig grenzwertigen Vitamin-K2-MK7-Versorgung und dem daraus resultierendem intrazellulären Kalzium- und Magnesium-Mangel scheinen als genetisch fehlregulierte Ursache in Frage zu kommen. Randomisierte Therapiestudien mit hochdosierter Vitamin-D3-/K2-MK7-Substitution und dem Ziel, einen Parathormon-Wert am unteren Grenzwert bei 16 pg/ml dauerhaft zu erreichen, müssen zeigen, ob Ermüdungsfrakturen bzw. schwere Sehnenrupturen (VDK, Achillessehne) dadurch effektiv bei Athleten*innen mit VDR-/COL-IA1-Polymorphismen vermieden werden können.

Dr. med. Klaus Erpenbach
Ann Sophie Erpenbach
Stefan Mücke
Marienstraße 1
50374 Erftstadt | Deutschland

Wolfgang Mayer
Augustenstraße 10
80333 München | Deutschland

Robert Rein
Am Sportpark Müngersdorf 6
50933 Köln | Deutschland

Literatur

- [1] Erpenbach K, Erpenbach MC, Mayer W, Rein R, Mücke S (2021) 25-OH-VitaminD3 Level in Elite Sports: Is high-Dose Vitamin D Supplementation Effective In Preventing Muscle Damage and Infections? *Adv Orthopedics Sports Med* 137 (1): 1–7
- [2] Tarantino U, Piccirilli E, Fantini M (2015) Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. *J Bone Joint Surg Am*, 97(5): 429–37
- [3] Brotto M, Johnson ML (2014) Endocrine crosstalk between muscle and bone *Curr Osteoporos Rep*, 12(2): 135–41
- [4] Sartori R, Sandri M (2015) BMPs and the muscle-bone connection. *Bone*, 80: 37–42
- [5] Gunton JE, Girgis CM, Baldock PA (2015) Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone*, 80: 89–94
- [6] Sanders KM, Scott D, Ebeling PR (2014) Vitamin D deficiency and its role in muscle-bone interactions in the elderly. *Curr Osteoporos Rep*, 12(1): 74–81
- [7] Tanner SB, Harwell SA (2015) More than healthy bones: a review of vitamin D in muscle health. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 7(4): 152–9
- [8] Resmini G, Tarantino U, Iolascon G (2013) Vitamin D: role and opportunity to prescribe. *Aging Clin Exp Res*, 25 Suppl 1: S125–7
- [9] Boland RL (2011) VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*, 347: 11–16
- [10] Abboud M, Puglisi DA, Davies BN (2013). Evidence for a specific uptake and retention mechanism for 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in skeletal muscle cells. *Endocrinology*, 154: 3022–3030
- [11] Zhao, B., Zhang, W., Du, S., Zhou, Z (2016) Vitamin D receptor Bsm1 polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women. *Archives of medical science. AMS* 12: 25–30
- [12] Tan LJ, Liu SL, Lei SF (2012). Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Hum Genet*, 131(1):1–31
- [13] Ceglia L (2008). Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Me.*, 29(6):407–414
- [14] Monticciolo OA, Teixeira TDM, Chies JAB (2012). Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 31: 1411–1421
- [15] Smolders J, Peelen E, Thewissen M (2009). The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev Elsevier BV*, 8: 621–626

- [16] Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW (2001). Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol*, 177: 145–159
- [17] Jarvinen TA, Jozsa L, Kannus P (2002) Organization and distribution of intramuscular connective tissue in normal and immobilized skeletal muscles: an immunohistochemical, polarization and scanning electron microscopic study. *J Muscle Res Cell Motil* (3): 245–54
- [18] Takala TE (2000) Biochemical composition of muscle extracellular matrix: the effect of loading. *Scand J Med Sci Sports* 10 (6): 321–5
- [19] Cooper GS, Umbach DM (1996) Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A metaanalysis. *J Bone Min Research* 11: 1841–1849
- [20] Van Pottelbergh I GS, Nuytinck L, De Paep A (2001) Association of the type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism, bone density and upper limb muscle strength in community-dwelling elderly men. *Osteoporos Int* 12 (10): 895–901
- [21] Chatzipapas C, Boikos C, Drosos GI, Kazakos K, Tripsianis G, Serbis A, Stergiopoulos S, Tilkeridis C, Verettas DA, Stratakis CA (2009) Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and Stress Fractures. *Horm Metab Res* 41(8): 635–640
- [22] Varley I, Hughes DC, Greeves JP, Stellingwerff T, Ranson C, Fraser WD, Sale C (2017) The association of novel polymorphisms with stress fracture injury in Elite Athletes: further insights from the SFEA cohort. *J Sci Med Sport*. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.10.038>
- [23] Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour JP (1995) Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density. *Lancet* 345:423–424
- [24] Carling T, Kindmark A, Hellman P, Lundgren E, Ljunghall S, Rastad J, Akerstrom G, Melhus H (1995) Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nat Med* 1:1309–1311
- [25] Carling T, Kindmark A, Hellman P, Holmberg L, Akerstrom G, Rastad J (1997) Vitamin D receptor alleles b, a, and T: risk factors for sporadic primary hyperparathyroidism (HPT) but not HPT of uremia or MEN 1. *Biochem Biophys Res Commun* 231:329–332
- [26] Carling T, Ridefelt P, Hellman P, Rastad J, Akerstrom G (1997) Vitamin D receptor polymorphisms correlate to parathyroid cell function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1772–1775
- [27] Tokita A, Kelly PJ, Nguyen TV, Qi JC, Morrison NA, Risteli L, Risteli J, Sambrook PN, Eisman JA (1994) Genetic influences on type I collagen synthesis and degradation: further evidence for genetic regulation of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1461–1466
- [28] Yamagata Z, Miyamura T, Iijima A, Asaka A, Sasaki M, Kato J, Koizumi K (1994) Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women [letter]. *Lancet* 344:1027
- [29] Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, THosoi T, Inoue S, Kaneki M, Ouchi Y (1997) Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 12:1438
- [30] Graafmans WC, Lips P, Ooms ME, van Leeuwen JP, Pols HA, Uitterlinden AG (1997) The effect of vitamin D supplementation on the bone mineral density of the femoral neck is associated with vitamin D receptor genotype. *J Bone Miner Res* 12:1241–1245
- [31] Houston LA, Grant SF, Reid DM, Ralston SH (1996) Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone* 18:249–252
- [32] Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH (1996) Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I a 1 gene. *Nat Genet* 14:203–205
- [33] Hoffmann A, Gross G (2007) Tendon and ligament engineering in the adult organism: mesenchymal stem cells and gene-therapeutic approaches. *Int Orthop* 31: 791–797
- [34] Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF (2001) A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 107: 899–907
- [35] Lian K, Zmuda JM, Nevitt MC, Lui L, Hochberg MC (2005) Type I collagen alpha1 Sp1 transcription factor binding site polymorphism is associated with reduced risk of hip osteoarthritis defined by severe joint space narrowing in elderly women. *Arthritis Rheum* 52: 1431–1436
- [36] Speer G SP, Kósa JP, Tabák AG, Folhoffer A, Fuszek P, Cseh K, Lakatos P (2006) Myocardial infarction is associated with Sp1 binding site polymorphism of collagen type 1A1 gene. *Acta Cardiol* 61: 321–325
- [37] Tilkeridis C BT, Garantziotis S, Stratakis CA (2005) Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet* 42: e44
- [38] Khoschnau S, Melhus H, Jacobson A, Rahme H, Bengtsson H (2008) Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 36: 2432–2436
- [39] Posthumus M, September AV, Keegan M, O’Cuinneagain D, Van der Merwe W (2009) Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br J Sports Med* 43: 352–356
- [40] Ellis, PD (2010) *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. Cambridge university press.

Die Darm-Hirn-Interaktion

Wie reagiert der Darm auf Stress und wie reagiert die Psyche auf Veränderungen im Gastrointestinaltrakt



Dr. med. Elke Mantwill



Alicia Mantwill

Die Interaktion zwischen Darm und Hirn umfasst eine komplexe bidirektionale Kommunikation. Dieser Dialog erfolgt über verschiedene Mechanismen, darunter über das enterische Nervensystem, das autonome Nervensystem, Immunzellen und Signalmoleküle wie beispielsweise Serotonin, Cortisol und Dopamin. Diese Verbindungen spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Stimmung, Stressreaktionen, Immunfunktionen, Darmfunktionen und vielen anderen physiologischen Prozessen.

In Abb. 1 sind die verschiedenen Kommunikationswege der Darm-Hirn Achse dargestellt. 80 % aller Informationen laufen vom Darm zum Gehirn und nur 20 % vom Gehirn zum Darm.

Die Frage, die sich oft bei Patienten mit der Diagnose Reizdarm oder Depression stellt, ist die nach der Ursache: ist es psycho-somatisch oder somato-psy-chisch? Der wichtigste Mechanismus ist hierbei der Stress, oder auch die Psycho-Somatik.

Stress ist laut WHO die größte Gesundheitsgefahr des 21. Jahrhunderts. Die COVID-19-Pandemie hat dies noch erheblich verschärft, sodass nach einer Umfrage aus dem Jahr 2021 der „mental health“ über die Hälfte der Befragten über depressive Symptome und innere Unruhe klagten und nicht mehr richtig abschalten könnten.

Die ursprüngliche Stressreaktion sorgt für eine schnelle Energiebereitstellung, da es um Überleben oder auch „fight or flight“ ging. Bei dieser Reaktion werden Stresshormone freigesetzt: für die ultraschnelle Stressantwort die Katecholamine, für die etwas verzögerte Stressantwort das Cortisol. Diese Hormone sorgen für verbesserte Aufmerksamkeit und verbessertes Reaktionsvermögen, Energiebereitstellung durch Gluconeogenese und Erhöhung der Muskelkraft und der Herzfrequenz. Gleichzeitig erfolgt aber auch eine Herunterregulation der Verdauung, der Durchblutung, der Libido und der differenzierten Wahrnehmung (Abb. 2).

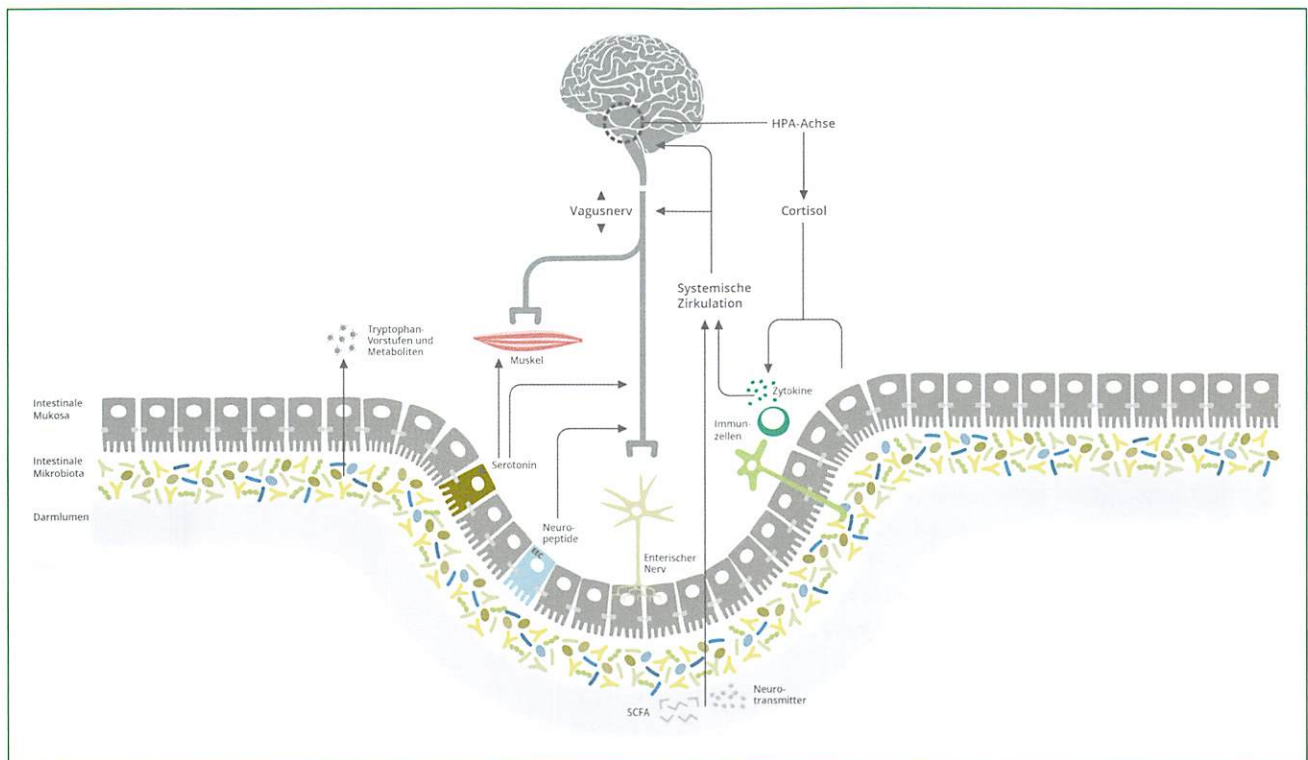


Abb. 1 Kommunikationswege der Darm-Hirn-Achse (Quelle: © nutrimun®, adaptiert nach Kim et al., 2018)