

# SKRIPT ERNÄHRUNG UND VERDAUUNG

[Arno Helmburg](#)

*Dieses Skriptum ist eine Lernhilfe zu meiner Vorlesung im Modul "Ernährung und Verdauung" an der Medizinischen Universität Innsbruck. Ich möchte alle Studierenden ermutigen, sich eine gute Basis an medizinischem Englisch zu erarbeiten und stelle das Skriptum daher auch in einer [Englischen Version](#) zur Verfügung.*

Version 4.5

©Arno Helmburg 2010-2020

Pdf- Version von <http://www.helmburg.at/ernaehrung-verdauung.htm>

Nur um zu leben, und noch ohne besondere Aktivitäten, benötigen wir bereits viel Energie: etwa 30 kcal (126 kJ) pro kg Körpergewicht und Tag. Abgesehen von diesem Brennmaterial, das wir verheizen, benötigen wir definierte "Bausteine und Geräte" für unseren Organismus, und wir müssen unnötige oder sogar toxische Moleküle wieder loswerden. Kurz, intensiver Stoffaustausch mit der Umgebung ist unumgänglich. Austausch beinhaltet Risiken. Gastrointestinaltrakt und Leber sind dafür zuständig, diese Aufgabe unter Minimierung der Risiken zu bewältigen.

Einfach ausgedrückt, ist die Strategie folgende: komplexe und damit risikoreiche Substanzen bleiben draußen. Dort werden sie in allgemein akzeptierte, sichere Bestandteile zerlegt. Nur diese werden über definierte Eintrittspforten importiert. Allerdings müssen wir zu dieser Politik Ausnahmen machen. Einerseits benötigen wir einige hochkomplexe Moleküle, die wir nicht selbst herstellen können, z. B. Vitamin B12. Um diese vor Verdauung zu schützen und zu importieren, brauchen wir spezielle Dienste, so wie es Spezialisten benötigt, um alte Gemälde über geographische und politische Barrieren zu transportieren. Andererseits müssen wir, gerade um unsere Grenzen zu schützen, unserem Verteidigungssystem die Gelegenheit geben, sich mit den potentiellen Gefahren jenseits der Grenzen auseinanderzusetzen und diese von den zahlreichen harmlosen Nahrungsmittelantigenen unterscheiden zu lernen, die unser Organismus tolerieren soll. Zu diesem Zweck öffnen wir Kanäle, über die wir kleine Stichproben komplexer Strukturen aufnehmen. Obwohl wir diese Kanäle sorgfältig überwachen, können sie manchmal dazu missbraucht werden, gefährliches Material einzuschleusen.

## 1. EVOLUTIONÄRE GESICHTSPUNKTE

Was ist gesunde Ernährung? Diese Frage berührt jeden und löst manchmal heftige Auseinandersetzungen aus. Anhänger heißer Ernährungstrends bekämpfen einander mit Gusto. Der in reichen Ländern vielfach praktizierte tägliche Genuss von fettreichen Fleischprodukten, häufig stark gesalzen als Schinken oder Wurst, ist definitiv nicht gesund. Jedoch auch das Gegenteil, eine rein vegetarische oder vegane Ernährung, stellt eine Mangelernährung dar: dabei müssen zumindest Vitamin B12 und Eisen künstlich substituiert werden.

Um die Anforderungen unseres Organismus zu verstehen, hilft ein Blick in unsere Geschichte. Während der moderne *Homo sapiens* über die ganze Welt verbreitet lebt, ist das eine relativ neue Entwicklung. Aus Analysen von mitochondrialer DNA sowie des Y-Chromosoms wissen wir, dass alle aus Europa, Asien, Australien und den amerikanischen Kontinenten stammende

Menschen die Nachfahren einer relativ kleinen Gruppe von Emigranten darstellen, die vor 60.000 bis 70.000 Jahren Afrika und den Nahen Osten verließen. In evolutionären Maßstäben gemessen ist diese Zeit zu kurz für große genetische Anpassungsmechanismen. Mit anderen Worten, wir sind zu einem großen Ausmaß das Produkt von Selektionsmechanismen, die im Paläolithikum in Afrika herrschten. Wir sind auf Bedingungen der Altsteinzeit optimiert.

Leider ist es unmöglich, die Speisekarte dieser Zeit genau zu rekonstruieren, doch sind einige Eckpunkte sehr wahrscheinlich. Nahrung war oft knapp. Der Selektionsdruck favorisierte jene Individuen, die in der Lage waren, bei gelegentlich guter Versorgungslage effizient Fettreserven aufzubauen, um die langen Perioden knapper Versorgung zu überstehen: Leute mit *thrifty genes*, sparsamen Allelen. Das fettarme Fleisch erlegten Wildes war begehrt, aber schwer zu bekommen. Für den Großteil der Ernährung war man daher auf Pflanzen angewiesen, Wurzeln, Knollen, Nüsse und in feuchteren Regionen, Früchte. Der Kohlenhydratanteil der Ernährung war generell geringer. Kohlenhydrate waren überwiegend komplexe Mischungen aus Stärke und unverdaulichen Fasern. "Süße" Einfachzucker wie Glucose oder Fructose gab es selten, z. B. in Beeren im Herbst. Milch und Getreide, Produkte der neolithischen (Ackerbau-) Revolution vor 10.000 Jahren, gab es noch nicht. Im Vergleich zu unserer durchschnittlichen Westlichen Ernährung enthielt die paläolithische Ernährung also wahrscheinlich mehr Protein und Ballaststoffe, mäßig Fett und weniger Kohlenhydrate. Ausreichend Nahrung zu sammeln bedeutete tägliches Wandern und harte körperliche Arbeit. Um in der afrikanischen Sonne nicht auszutrocknen, war es für den Organismus notwendig, effizient Wasser zu sparen. Aus osmotischen Gründen bedeutete das auch, Salz zu sparen, das, außer an der Küste, knapp war.

Archäologische Funde belegen, dass die neolithische Revolution einen negativen Einfluss auf die Gesundheit des Individuums hatte. Die Ackerbauern litten an Mangelernährung, waren kleiner, hatten schlechte Zähne und eine niedrigere Lebenserwartung.

Mit diesen Überlegungen möchte ich Bedingungen verständlich machen, die für unsere Ernährung und Gesundheit grundlegend sind. Ich möchte damit **nicht** ausdrücken, dass wir uns wie in der Altsteinzeit ernähren sollten, obwohl ich glaube, dass eine solche Ernährung gesund wäre. Erstens ist das für die meisten von uns unmöglich. Das Fleisch der Altsteinzeit war etwas qualitativ anderes als das uns zur Verfügung stehende: Fleisch von Wild enthält wesentlich weniger Fett als das unserer Masttiere. Zweitens sind Getreideprodukte, Mais und Reis angesichts der Menge der benötigten Kalorien nicht zu ersetzen. Wir müssen uns bei einer Weltbevölkerung von siebeneinhalb Milliarden Menschen anders verhalten als bei einer altsteinzeitlichen Zahl von höchstens einigen hunderttausend. Die Massentierhaltung, die nötig wäre, um so viele Menschen häufig mit Fleisch zu versorgen, ist ethisch wohl nicht vertretbar. Wir werden einen Kompromiss zwischen der biologisch optimalen und der ethisch wünschenswerten Ernährung finden müssen, der zudem auf der globalen Ebene wirtschaftlich machbar und fair ist. Doch ist das nicht das Thema dieser Vorlesung. Mein Ziel hier ist es, die gesundheitlich relevanten Aspekte der Ernährung verständlich zu machen. Im praktischen Interesse gehe ich dabei von unserer tatsächlichen momentanen Situation in den wohlhabenden Ländern aus, in der Fleisch und weitere Nahrungsmittel tierischer Herkunft in jedem Lebensmittelgeschäft relativ günstig zur Verfügung stehen.

## 2. ÜBERERNÄHRUNG

Für Menschen, die heute in reich versorgten Ländern leben, ist die genetische Ausstattung der Altsteinzeit nicht optimal. Durch unseren bewegungsarmen Tagesablauf wird das Missverhältnis noch verstärkt. Was das Nahrungsangebot betrifft, leben wir in einem Dauerfest. Stellen wir uns dem nicht bewusst entgegen, häufen wir Fettdepots an. Diese Depots verhalten sich nicht einfach wie eine inerte Vorratskammer. Je größer diese Depots werden, desto stärker entwickeln sie eine entzündliche Komponente: Es kommt zur Einwanderung und Aktivierung von Makrophagen, die ihren Cocktail aus IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF $\alpha$  freisetzen. Wir werden sehen, dass sich das negativ auf die Insulinsensitivität auswirkt.,

Die Akkumulation von Fett beginnt, toxische Effekte zu haben. Erinnern wir uns: Toxizität ist eine Frage der Dosis. Vieles deutet darauf hin, dass der bei Adipositas beobachtete moderate Anstieg der Konzentration freier Fettsäuren sich auf zwei Ebenen negativ auf den Metabolismus auswirkt: einerseits auf die Insulin-sensitiven Gewebe, andererseits auf die Insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen selbst.

### **Insulinresistenz in Zielorganen: Leber, Fettgewebe, Muskel**

Freie Fettsäuren, die nicht zur Energiegewinnung "verbrannt" werden, akkumulieren im Zytosol von Leber, Muskel- und Fettgewebe und werden wieder zu Triglyceriden zusammengesetzt. Dabei steigt auch die Konzentration des Zwischenprodukts Diacylglycerol an, das sich in die Zellmembran einpflanzt. Erinnern wir uns, dass Diacylglycerol auch als *second messenger* wirkt, indem es Proteinkinase C (PKC) an die Membran holt und aktiviert. PKC $\epsilon$  phosphoryliert den Insulinrezeptor auf Threonin 1160 und hemmt damit die Tyrosinkinasefunktion des Rezeptors, sodass die Signalweiterleitung nicht mehr so gut funktioniert. In einem weiteren Mechanismus phosphorylieren aktivierte PKC und andere Serin/Threoninkinasen IRS-1 (*insulin receptor substrate-1*) an hemmenden Stellen und reduzieren dadurch dessen Fähigkeit, das Insulinsignal in die Muskelzelle zu leiten (nicht verwechseln: im Gegensatz dazu phosphoryliert der aktivierte Insulinrezeptor IRS-1 auf Tyrosinen, was zur Signalweiterleitung notwendig ist). Bei Gesunden erhöhen Muskel- und Fettzellen auf Insulin die Zahl der GLUT4-Proteine (*glucose transporter 4*,  $K_M$  5mM) in der Plasmamembran. Ist die Insulin-Signaltransduktion allerdings durch das Übermaß an Fettsäuren gehemmt, können diese voluminösen Gewebe weniger Glucose aufnehmen; dadurch steigt der Blutzuckerspiegel. Natürlich konsumieren alle unsere Zellen dauernd Glucose. Sie nehmen die Glucose jedoch über GLUT1 und GLUT3 auf, die mit ihrer  $K_M$  von 1mM bereits bei normalen Blutzuckerspiegeln (80 mg/dl= 4,5mM) ihre maximale Transportkapazität erreichen. Leberzellen und  $\beta$ -Zellen im Pankreas nehmen Glucose über GLUT2 auf ( $K_M$  15-20 mM). Die höhere  $K_M$  bedeutet, dass bei höheren Plasmaglucosewerten mehr Glucose in diese Zellen transportiert wird. In der Leber wird überschüssige Glucose zu Fettsäuren metabolisiert, sodass das Grundproblem noch verstärkt wird. Rufen wir uns in Erinnerung, dass GLUT1, GLUT3 und GLUT2 nicht durch Insulin reguliert werden.

Unabhängig davon sind gesättigte Fettsäuren wie Laurinsäure (C12) oder Palmitinsäure (C16) in der Lage, TLR4 (den LPS-Rezeptor) und TLR2 partiell zu aktivieren. Über diesen Mechanismus führen erhöhte Spiegel freier Fettsäuren zu einer Aktivierung pro-inflammatorischer Signale und zu weiter reduzierter Insulinsensitivität von Leber, Muskel- und Fettgewebe. So induzieren aus Makrophagen im viszeralen Fettgewebe freigesetztes IL-6 und TNF $\alpha$  in Hepatozyten SOCS (*suppressor of cytokine signaling*)-Proteine, die phosphorylierte

Tyrosine auf IRS-1 maskieren, so die Signalweiterleitung behindern und zum Abbau von IRS-1 im Proteasom führen.

Regelmäßige aerobe körperliche Betätigung verstärkt die Expression der für die Fettsäureverbrennung notwendigen Enzyme und vergrößert die Masse an Mitochondrien, in denen dieser Prozess abläuft. Auf diese Art führt regelmäßiges Training zu einem effizienteren Abbau von Fettsäuren und damit zu einer Anhebung der Insulinsensitivität.

### **Insulinresistenz: $\beta$ -Zellen im Pankreas**

Sobald die peripheren Gewebe weniger sensitiv auf Insulin sind, ist die Glucosekonzentration im Plasma notwendigerweise tendenziell erhöht. Glucose wird über den Transporter GLUT2 ( $K_M$  15-20 mM) proportional zu seinem Blutplasmaspiegel in die  $\beta$ -Zelle aufgenommen und stimuliert dort die Produktion von ATP. ATP bindet an einen ATP-sensitiven  $K^+$ -Kanal: je höher die ATP-Konzentration, desto mehr wird der  $K^+$ -Kanal, der an der Aufrechterhaltung des Membranpotentials mitwirkt, geschlossen. Das bindet das Membranpotential an die Auslöseschwelle für spannungsabhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle. Einstrom von  $Ca^{2+}$  führt dann zur Exozytose von –Insulin-gefüllten Vesikeln.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Der ATP-sensitive  $K^+$ -Kanal (Untereinheit ABCC8 oder SUR1, *sulfonyl urea receptor 1*) ist der Angriffspunkt für Sulfonylharnstoffe. Bindung von Sulfonylharnstoffen fördert das Schließen des Kanals und verstärkt damit die Insulinausschüttung.

Höhere Blutzuckerwerte (die Plasmaglukosekonzentration bewegt sich bei Gesunden zwischen 4 und 8 mM, oder zwischen 72 und 144 mg/dl) führen also zu verstärkter Insulinsynthese und -Freisetzung. Beta-Zellen haben eine enorme Insulinsynthesekapazität: Proinsulin kann bis zu 50% des gesamten im Pankreas produzierten Proteins ausmachen. Unter Dauerstimulation führt die Überproduktion an Insulin mit der Zeit jedoch zu einer Stresssituation im endoplasmatischen Retikulum: ungefaltetes und fehlgefaltetes Protein akkumuliert. Das betrifft nicht nur Insulin, sondern auch ein Proteinhormon namens IAPP (*islet amyloid polypeptide*) oder Amylin, das gleichsinnig wie Insulin reguliert und gemeinsam mit Insulin exprimiert und sezerniert wird. Im Prinzip verfügen Zellen über *standard operating procedures*, um mit einer solchen Situation fertigzuwerden: die *unfolded protein response* (UPR), die aus mehreren Stufen besteht. Zuerst wird die Proteinsynthese generell heruntergefahren. Das reduziert im konkreten Fall die Insulinproduktion. Zweitens wird jedoch die Synthese von Chaperonproteinen gezielt verstärkt, um die korrekte Faltung neu synthetisierten Proteins zu verbessern. Drittens werden fehlgefaltete Proteine aus dem ER ins Zytosol exportiert und im Proteasom abgebaut. Wenn all das nichts nützt, wird schließlich der programmierte Zelltod eingeleitet. Dazu kommt in diesem speziellen Fall noch, dass Konglomerate von fehlgefaltetem IAPP eine Tendenz zu prionenartiger Vermehrung zeigen und besonders toxisch wirken. Auf die Dauer reduziert dieser Prozess die  $\beta$ -Zellkapazität im Pankreas und führt von Insulinresistenz zu manifestem *Diabetes mellitus* Typ 2.

Ohne es in allen Kausalitätsketten wirklich zu verstehen, nennen wir die Gesamtheit dieser Veränderungen Metabolisches Syndrom. Insulinresistenz führt via Diabetes mellitus Typ 2 zu einem breiten Fächer an Morbidität, wie Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall, diabetische Nephro- und Retinopathie sowie Polyneuropathie.

Dieses Problem trifft uns nicht alle im gleichen Ausmaß. In der genetischen Lotterie haben manche mehr, manche weniger Energiespar-Allele gezogen. So berichtete eine Studie, dass ein Individuum mit Energiesparparallelen auf 104 von 194 untersuchten polymorphen Loci im Durchschnitt 11 kg schwerer war als jemand mit nur 78 *thrifty genes*.

### **Was ist ein *thrifty gene*? Ein Beispiel: FTO-Gen und braunes Fettgewebe**

Das Leben ist nicht gerecht: manche Menschen können eine Menge essen, ohne zuzunehmen, die meisten können das nicht. Manche Menschen haben nie zu kalt: entspannt sitzen sie kurzärmlig herum, während andere frierend den Reißverschluss ihrer Jacke noch etwas höher zu ziehen versuchen. Könnte es sein, dass manche Menschen einfach mehr Nahrung "verheizen"?

Bis vor wenigen Jahren nahm man an, dass braunes Fettgewebe nur bei Babys vorkommt. Fett ist gewöhnlich weiß; enthalten spezialisierte Ansammlungen von Fettzellen allerdings einen hohen Anteil an Mitochondrien, erscheinen diese beige oder braun. In den Mitochondrien verbrennen diese Zellen Fett oder Glucose, um Wärme zu erzeugen. Normalerweise benützen Mitochondrien die Energie eines Protonengradienten, um ATP zu synthetisieren, wie in einer Mühle die Energie eines Baches verwendet wird, um Korn zu mahlen. Würde der Müller das Räderwerk vom eigentlichen Mühlstein entkoppeln, produzieren die nun schneller ratternden Zahnräder nur mehr Wärme, keine Arbeit. In ähnlicher Weise wird der Fluss von Protonen vom Antrieb der ATP-Synthase entkoppelt durch die Expression von *uncoupling protein 1* (UCP1 oder Thermogenin), indem dieses den Protonen ermöglicht, durch die innere Mitochondrienmembran zurückzurückzuleseln. Beige oder braune Fettzellen sind so in der Lage, ihre Fettverbrennung von der ATP-Produktion abzukoppeln und stattdessen zur Erzeugung von Wärme einzusetzen. Dieser Prozess wird durch ein Zusammenspiel von sympathischer Aktivierung und Schilddrüsenhormon gesteuert. Aktivierung  $\beta_3$ -adrenerger Rezeptoren induziert das Enzym Iodothyronin-Deiodinase Typ II, ein Selenoprotein, das Thyroxin (T4) zum aktiven Trijodthyronin (T3) umwandelt. T3 aktiviert den bereits auf dem Promotor des UCP1-Gens sitzenden Schilddrüsenhormonrezeptor.

Dann erkannte man mit Hilfe der  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose-PET-CT-Technik, dass beiges oder braunes Fett auch bei Erwachsenen vorkommt, in kleinen Ansammlungen im vorderen Hals und im Thorax. Anfangs fand man es nur bei wenigen, sehr schlanken, Menschen und bei manchen Probanden, die man der Kälte ausgesetzt hatte. Mit der Zeit wurde klar, dass Kurzzeit-Kälteexposition die Aktivität braunen Fettgewebes steigert, Langzeit-Kälteexposition (Wochen) auch das Volumen. Bei ausreichend rauer Kälteexposition kann braunes Fettgewebe in praktisch jeder Person nachgewiesen werden. Doch schlanke Menschen haben im Allgemeinen mehr braunes Fettgewebe.

Unabhängig davon schritt die Suche nach Übergewicht-fördernden Genvarianten mit Hilfe von *genome-wide association studies* voran. In den langen Listen so identifizierter Gene stand wiederholt ein Gen unklarer Funktion an der Spitze, das wir nun *fat mass and obesity associated* (FTO) nennen. Unklar blieb auch, über welchen Mechanismus bestimmte Allele dieses Gens zur Fettleibigkeit beitragen. Dann wurde erkannt, dass das kodierte Protein DNA-Service-Funktion hat, indem es Methylierungen von Thymin rückgängig macht. Trotzdem brachte das die Suche nach der Verbindung des Gens mit dem Phänotyp "Übergewicht" nicht wirklich weiter.

Im Jahr 2015 wurde schließlich ein unerwartetes Modell präsentiert: Das FTO-Gen trägt nicht durch sein kodiertes Protein zur Entstehung von Übergewicht bei, sondern durch eine Bindungsstelle in Intron1 für einen Transkriptionshemmer, der auf Gene weiter "unten" am Chromosom wirkt. An einer bestimmten Stelle auf Chromosom 16, zwischen den FTO-Exons 1 und 2, hat ein SNP (*single nucleotide polymorphism* rs1421085) zur Folge, dass manche von uns ein C (nennen wir es "Cnauser-C"), andere ein T ("Thermo-T") tragen. Jede(r) von uns hat natürlich zwei Allele, sodass unser Genotyp CC, CT oder TT sein kann. Der Einfachheit halber sehen wir uns nur die CC und TT-Genotypen näher an (CT könnte irgendwo dazwischen liegen).

1. Sie sind ein Thermo-TT-Typ? Da haben Sie Glück, denn Sie tun sich leichter, Fett zu verbrennen. Dafür ist ein komplexer Mechanismus verantwortlich. Thermo-T ist Teil einer Bindungsstelle für den Transkriptionshemmer ARID5B. ARID5B hemmt die Transkription zweier Gene, die ein Stück weiter auf Chromosom 16 liegen, IRX3 und IRX5, die selbst wieder Transkriptionshemmer kodieren. In der Differenzierung neuer Fettzellen fungieren IRX3 und IRX5 als Schalter zwischen braun und weiß, als "Braun-Ausschalter". Thermo-T hemmt diese Hemmer, sodass größere Mengen braunen Fettgewebes entstehen. Sind Sie Thermo-TT, verheizen Sie mehr Fett für Wärme. Vielleicht sind Sie sogar der Typ, der kurzärmlig in der Kälte sitzt! AAABER hätten Sie in der Altsteinzeit gelebt, wären Sie weniger gut dran gewesen: da Sie dauernd mehr Kalorien verheizen, wären Sie in einer Hungerperiode vielleicht unter den ersten gewesen, die den Löffel abgeben.
2. Sie sind ein Cnauser-CC-Typ? Dann sind Sie ausgezeichnet ausgestattet für altsteinzeitliche Lebensumstände. Cnauser-C verhindert jegliches Andocken des Transkriptionshemmers ARID5B. IRX3 und IRX5 werden ungehindert stark exprimiert und unterdrücken in neu entstehende Fettzellen das Bräunungsprogramm. Fast ausschließlich weißes Speicherfettgewebe wird gebildet, sodass Sie in guten Zeiten reichlich Polster aufbauen können. Bessere Aussichten, die nächste Hungersnot zu überleben!

So, nun verstehen wir **ein *thrifty gene***. Doch es gibt mehr als vierhundert davon, und jedes trägt nur einen kleinen Teil zur beobachteten Gesamtvarianz im *Body-Mass-Index* bei. Abhängig vom Satz an Allelen, den wir in der großen genetischen Lotterie von unseren Eltern erhalten haben, sind wir im Umgang mit Nahrungsmittelenergie eher knausrig oder eher hemdsärmelig, und wir können bisher nichts daran ändern. Die beneidenswerten Zeitgenossen mit weniger Energiesparparallelen bleiben unter unseren Ernährungsbedingungen ohne besondere Anstrengungen schlank; die Mehrheit muss sich bewusst bemühen, um das Gewicht zu halten.

Ein übergewichtsfördernder Faktor, den man durchaus auch als Teil des paläolithischen Programms ansehen könnte, ist die Tatsache, dass zucker- und fettreiche Nahrungsstoffe (mmm, Schokolade!) im ZNS ähnliche Belohnungsmuster auslösen wie Kokain und andere Drogen. Bei der damaligen minimalen Verfügbarkeit hochkalorischer Nahrung war diese verhaltenssteuernde Wirkung hilfreich; heute ist sie ein Problem.

### **Der Beitrag unserer Mikrobiota**

Ein zweiter Aspekt, in dem sich Individuen unterscheiden, ist ihre Ausstattung mit Darmbakterien, in ihrer Gesamtheit früher Darmflora, heute meist Mikrobiota genannt (ursprünglich ein Pluralwort, doch schließe ich mich dem allgemeinen Gebrauch als Einzahlwort an). Die Mikrobiota Übergewichtiger ist klar anders zusammengesetzt als jene schlanker Menschen. Weniger klar ist, was Ursache und was Wirkung darstellt. Der

menschliche Darm wird durch eine komplexe Gemeinschaft von Bakterien und Archaea bewohnt, die sich aus insgesamt mehr als 1000 Spezies rekrutieren kann. Jede(r) von uns beherbergt mehr als  $10^{14}$  solcher Zellen aus mindestens 160 Spezies. Ungefähr 60 Spezies finden sich in mehr als 90% aller Europäer. Mehrfach wurde beschrieben, dass das quantitative Verhältnis zweier Phyla, der Firmicutes (z. B. *Clostridium*, *Lactobacillus*) und der Bacteroidetes (z. B. *Bacteroides*, *Xylanibacter*), mit der Ausbildung von Übergewicht korreliert: Firmicutes dominieren in übergewichtigen, Bacteroidetes in schlanken Individuen. Mehrere Faktoren beeinflussen die Zusammensetzung der Mikrobiota. Den wichtigsten Faktor stellen die Ernährungsgewohnheiten eines Menschen dar.

Die Hypothesen auf diesem Gebiet basieren auf Experimenten mit unter Laborbedingungen keimfrei aufgezogenen Mäusen. Diese keimfreien Mäuse können mit definierten mikrobiellen Spezies oder mit "Stuhltransplantaten" von Mäusen oder Menschen kolonisiert werden, um mögliche physiologische oder pathologische Auswirkungen zu überprüfen. Keimfrei aufgezogene Mäuse sind vor Übergewicht und Metabolischem Syndrom geschützt. Werden sie mit konventioneller Mikrobiota kolonisiert, steigt ihr Körperfettanteil jedoch merklich an. Keimfreie Mäuse, die mit Mikrobiota von adipösen Mäusen oder Menschen kolonisiert werden, die häufig z. B. das Archaeon *Methanobrevibacter smithii* enthalten, nehmen stärker zu als Mäuse, die Mikrobiota von schlanken Individuen erhalten. Wie ist das möglich? Die Mikrobiota kann auf drei Arten den Metabolismus beeinflussen:

1. durch verstärkte Ausbeutung der in der Nahrung enthaltenen Energie. Im Prinzip sind wir mit diesem Konzept bereits vertraut: denken wir an wiederkäuende Rinder. Die Kuh selbst kann Gras eigentlich ebensowenig verdauen wie wir, doch erhält sie Hilfe durch Bakterien in ihrem dafür spezialisierten Verdauungstrakt. Unverdauliche Kohlenhydratbestandteile des Grases, wie Zellulose und Xylan, werden in ihren abgeteilten Mägen fermentiert, sodass ein großer Teil der darin enthaltenen Energie für die Kuh verfügbar wird. Bei Mäusen oder Menschen ist dieser Prozess weit weniger effizient, da die meisten Bakterien im Kolon sitzen und damit hinter dem Dünndarm, wo die meisten Energieträger absorbiert werden. Abhängig von der individuellen Mikrobiota können jedoch auch im Kolon durch Fermentation unverdaulicher Kohlenhydrate kurzkettige Fettsäuren (Azetat, Propionat, Butyrat) gebildet werden, die dort noch als Energieträger aufgenommen werden können. So kann, abhängig von der Mikrobiota, mehr oder weniger Energie aus der Nahrung extrahiert werden.
2. durch direktes Drehen an physiologischen Stellschrauben des Gastorganismus. Neben ihrer Funktion als Energieträger aktivieren bestimmte kurzkettige Fettsäuren die G-Proteingekoppelten Rezeptoren Gpr41 und Gpr43. Aktivierung von Gpr41 führt zu Veränderungen in der Sekretion von PYY (weiter unten beschrieben), Aktivierung von Gpr43 zu Veränderung in der Sekretion von *glucagon-like peptide* durch L-Zellen im Darmepithel. Ein zweites Beispiel: Darmepithelzellen von keimfreien Mäusen produzieren beträchtliche Mengen von *fasting-induced adipose factor* (Fiaf oder ANGPTL4). Fiaf, ein Glycoprotein, hemmt die Lipoproteinlipase (LPL), welche die Aufnahme von Fettsäuren aus Chylomikronen und VLDL in Adipozyten vermittelt. Kolonisierung keimfreier Mäuse mit konventioneller Mikrobiota unterdrückt die Fiaf-Produktion in Darmepithelzellen; die Mäuse werden fatter. Werden keimfreie Mäuse jedoch spezifisch mit *Lactobacillus paracasei* kolonisiert, bleibt der Fiaf-Spiegel höher.

3. durch proinflammatorische Wirkung auf den Gastorganismus. Das Zusammenspiel von individuellen Ernährungs-, Mikrobiota- und genetisch bedingten Wirtsfaktoren kann die Durchlässigkeit des Darmepithels steigern. In dieser Situation der erhöhten Permeabilität können Spuren von Lipopolysacchariden und DNA der Mikrobiota über die Pfortader die Leber erreichen und dort *Toll-like receptors 4* und *9* aktivieren. Dieser proinflammatorische Effekt kann die Akkumulation von visceralem Fett und die Entwicklung von nichtalkoholischer Fettleber und Insulinresistenz fördern.

Inwieweit diese Mäusebefunde auch auf die Situation des Menschen zutreffen, muss weiter geklärt werden. Lange bekannte Effekte, wie die positive Wirkung von ballaststoffreicher Ernährung, beginnen, über die Mikrobiota verständlich zu werden. So förderte eine definierte faserreiche Ernährung bei *Diabetes mellitus Typ 2* Patienten die Ausbreitung von Mikrobiota-Spezies, die zu einer verstärkten *glucagon-like peptide*-Produktion und zu einer Verminderung des HbA1c-Werts führten. Wenn wir versuchen, unsere Tendenz zur Entwicklung von Übergewicht zu verstehen, müssen wir in unsere Überlegungen jedenfalls nicht nur unsere genetische Ausstattung, sondern auch unsere Mikrobiota und die Mikrobiota-steuernden Eigenschaften unserer Ernährung einbeziehen.

Obwohl die Zeit für evolutionäre Veränderungen seit dem Auszug aus Afrika knapp war, hat sich der veränderte Selektionsdruck doch hier und da ausgewirkt. Es gibt Hinweise darauf, dass Gesellschaften, in denen die bis dahin vorherrschende Lebensmittelknappheit erstmals in ihr Gegenteil umschlug, massive Morbiditätskrisen durchmachten. Solche Phasen gab es in Europa z. B. während der Römerzeit, als gut organisierte Landwirtschaft und Transportsysteme die durchschnittliche Versorgungssituation massiv verbesserten. Wahrscheinlich starben damals viele Menschen jung an *Diabetes mellitus* und damit zusammenhängenden Gesundheitsproblemen. In diesen Gesellschaften begann damals erstmals eine Selektion **gegen** die *thrifty genes*. In Populationen, die dem kalorischen Überfluss heute erstmals ausgesetzt sind, finden wir zurzeit die stärksten Probleme bezüglich Übergewicht und *Diabetes mellitus Typ 2*.

Das Rezept für Gewichtsabnahme ist einfach: nimm weniger Kalorien zu dir als du verbrauchst. Allerdings sind wir darauf konstruiert, den Zustand einer negativen Energiebilanz mit allen Mitteln zu vermeiden. Rasch werden Energiesparprogramme hochgefahren, die uns passiv und grantig (hochdeutsch: griesgrämig) machen, frieren lassen, unsere Gedanken ständig ums Essen kreisen lassen und uns bereit machen, uns selbst hemmungslos zu belügen. Darum gelingt es nur wenigen, lediglich durch Zurückhaltung beim Essen abzunehmen. Dauerhafte Gewichtsabnahme gelingt in der Regel nur durch weitreichende Umstellung der Alltagsgewohnheiten in Bezug auf Ernährung, sozialen/Trinkgewohnheiten und Bewegung. Regelmäßiges Ausdauertraining wirkt dem Energiesparmodus entgegen.

Gewichtsabnahme steht weit oben auf der Prioritätenliste unserer Gesellschaft, wenn auch mehr aus ästhetischen als aus Gesundheitsgründen. Leider wird den Leuten viel zu häufig mit schlechtem Rat und fragwürdigen Produkten Geld aus der Tasche gezogen. Im Folgenden daher eine (gratis!) evidenzbasierte Liste von Empfehlungen, die dabei helfen können, dauerhaft abzunehmen. Viele dieser Aspekte werden später noch näher erklärt.

## TIPPS ZUM ABNEHMEN UND GEWICHT HALTEN

Vor allem: das **Körpergewicht ist ein Resultat der Energiebilanz. Abnehmen bedeutet, weniger Kalorien zuzuführen als zu verbrauchen.** Keine Diät, kein Trick führt an diesem Grundsatz vorbei.

### Die Energiezufuhr-Seite:

1. Am Anfang steht der Entschluss, über eine lange Zeit etwas weniger zu essen, als man braucht. Intensive Kurzzeit-Diäten sind nicht nachhaltig: man quält sich einige Wochen, sehnt den Tag herbei, an dem es endlich vorbei ist und legt damit schon den Grundstein für den Jo-Jo-Effekt.
2. Ein Langzeit-Marschplan mit realistischen Zielen hilft, diese zu erreichen: 0,5 kg pro Monat sind machbar und vernünftig.
3. Eine tägliche Hungerphase ist gut! Solange man nach einer Mahlzeit Kalorien aufnimmt, dominiert Insulin, das die Umwandlung eines Teils dieser Kalorien in Fett steuert. Sobald sich dieser Prozess umkehrt, dominieren Sympathikusaktivierung und Glucagon; man wird wieder hungrig. Hunger ist das Signal an den Altsteinzeitmenschen, wieder auf Nahrungssuche zu gehen: erst die Bewegung, dann die nächste Mahlzeit. Solange man hungrig ist, verbrennt man Fett. Die häufigen "Abnehmen, ohne zu hungern!"-Slogans kommen von Leuten, die daran verdienen wollen.
4. Frühstückskalorien werden eher verbraucht, Abendessenskalorien eher gespeichert: Tageskalorien daher zugunsten des Frühstücks verteilen! Es ist nicht notwendig, eine Mahlzeit auszulassen; will man das trotzdem tun, verzichtet man am besten auf das Abendessen. Um zu verhindern, dass Insulin dauernd aktiv ist, sollte man zwischen den Mahlzeiten nicht naschen und über Nacht mindestens 12, besser 15 Stunden nichts essen.
5. Als Getränke empfehlen sich Wasser und Tee. Auf Säfte sollte man verzichten, den Alkoholkonsum zurückschrauben. Viele Kalorien nehmen wir in flüssiger Form zu uns. Erfrischungsgetränke enthalten große Mengen Kohlenhydrate: Fructose, Glucose, Saccharose. Alkohol (7 kcal/g) verstoffwechseln wir zu Acetyl-CoA und Reduktionsäquivalenten, also zu den Ausgangsprodukten der Fettsäuresynthese. Immer, wenn wir Alkohol trinken, synthetisieren wir Fett, statt es zu verbrennen.
6. Selbst kochen! Dann weiß man, was man isst.
7. Kleinere Portionen servieren, kleinere Teller verwenden wegen des Portionsgrößeneffekts.
8. Primäre Lebensmittel helfen bei der Kalorienreduktion: Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Salate, mageres Fleisch, Fisch. Industriell verarbeitete Lebensmittel haben in der Regel eine höhere Energiedichte, d. h., sie enthalten zu viel Fett und Zucker. Außerdem enthalten sie häufig zu viel Salz, Trans-Fette und andere Stoffe zweifelhafter Nützlichkeit.
9. Eiweißreiche Mahlzeiten machen es leichter, die Gesamtkalorienzufuhr zu vermindern. Verglichen mit isokalorischen Alternativen zögert eine eiweißreiche Mahlzeit über Ausschüttung von PYY die Rückkehr des Hungergefühls hinaus. Zu den proteinreichen

Nahrungsmitteln gehören Eier, Fisch und mageres Fleisch; Vegetarier können auf Tofu, Kerne (Kürbis, Sonnenblume) und Nüsse zurückgreifen.

10. Mahlzeiten mit niedrigem glykämischen Index unterstützen Abnehmübungen. Dieser Punkt überlappt mit den vorigen beiden, denn primäre und proteinreiche Lebensmittel tendieren zu einem niedrigeren glykämischen Index. Konkret bedeutet das Zurückhaltung bei zuckerhaltigen Lebensmitteln wie Süßigkeiten, Schokolade, Konditoreiwaren. Den glykämischen Index des Frühstücks kann man herabsetzen, indem man Weißbrot und industrielle Frühstücksflocken durch Vollkornmüsli mit Obst ersetzt.

### **Die Energieverbrauch-Seite:**

11. Mehr tägliche Routinebewegung erhöht den Energieverbrauch: zur Arbeit gehen oder Rad fahren statt mit Bus oder Auto; die Stiege benutzen statt den Lift. Auch ein Schrittzähler kann motivierend wirken.
12. Leichtes, aerobes Ausdauertraining, zweimal, besser dreimal pro Woche für mindestens 30 Minuten, erhöht den Grundumsatz für viele Stunden nach der eigentlichen Bewegung. Die Form ist sekundär: flott gehen, joggen, Rad fahren, schwimmen, langlaufen, tanzen...
13. Hält man Innentemperatur und Kleidung eher kühl, verheizt der Körper selbst mehr Energie durch adaptive Thermogenese in Muskel und braunem Fettgewebe.

Unsere intuitive Vorstellung von Gewichtsabnahme sieht etwa so aus: Wir essen eine Weile weniger, bis wir unser Zielgewicht erreicht haben, und dann essen wir wieder "normal", das heißt, ähnlich viel wie vorher. Diese Vorstellung ist leider aus zwei Gründen falsch:

1. Der Energieverbrauch (Kalorienbedarf) unseres Körpers ist eine Funktion seiner Masse. Wer das nicht glaubt, schleppe einmal für einige Tage einen 10 kg-Rucksack herum. Wenn wir also erfolgreich abnehmen, hat unser Körper am Zielgewicht einen geringeren Kalorienbedarf als vorher. Beispiel: Eine 22-Jährige, 165 cm, empfindet ihre 70 kg (BMI 25,7) als zu viel und nimmt mit viel Mühe und Rückschlägen, aber letztlich erfolgreich, 10 kg ab. Ihr 60 kg-Körper (BMI 22) hat, nach Standardformeln berechnet, einen Kalorienbedarf von 2170 kcal pro Tag, während ihr 70 kg-Körper 2340 kcal zu sich nehmen konnte, ohne weiter zuzunehmen. Sie muss also zumindest um die Differenz von 170 kcal weniger essen als vorher, um nicht wieder zuzunehmen.
2. Die tatsächliche Differenz ist allerdings noch höher: Unser Organismus "merkt" sich das höhere Ausgangsgewicht und setzt alles daran, dieses wieder zu erreichen. Bei Personen, die mehr als 10 kg abgenommen hatten und dieses Gewicht einigermaßen halten konnten, fand man, dass ihr Organismus das neue Gewicht ein volles Jahr später immer noch als Defizitzustand interpretierte: die Sättigungshormone Leptin und PYY waren erniedrigt, das Hungerhormon Ghrelin erhöht und die Testpersonen gaben verstärktes subjektives Hungergefühl an. Sorgfältige Messungen ergaben, dass der Gesamtenergieverbrauch solcher Personen geringer war, als der von gleich schweren Vergleichspersonen, die nicht abgenommen hatten. Auf das Beispiel der jungen Frau umgelegt: hätte sie nie ein höheres Gewicht gehabt, würde ihr 60 kg-Körper die berechneten 2170 kcal pro Tag verbrauchen. Ihr "post-70 kg" 60 kg-Körper befindet sich ein Jahr später allerdings immer noch im Energiesparmodus und verbraucht weniger. Diese zusätzliche Reduktion wurde bisher nur

in wenigen Probanden quantifiziert und variierte stark, sodass es nicht möglich ist, in unserem Beispiel eine exakte Zahl anzugeben, doch liegt sie vermutlich zwischen 100 und 400 kcal. Für wie lange? Das wissen wir leider noch nicht. Bei den wenigen sorgfältig überprüften Personen war dieser Energiesparmodus aber auch nach sechs Jahren noch aktiv.

Der neue Gleichgewichts-Energieverbrauch der jungen Frau liegt damit irgendwo zwischen 1770 und 2070 kcal pro Tag. Mit anderen Worten: Will sie ihr Gewicht halten, muss sie bei verstärktem Hungergefühl jeden Tag um 270-570 kcal oder etwa eine halbe Mahlzeit weniger essen, als ihrem Gefühl von "normal" entspricht. Darum also ist es so schwierig, dauerhaft abzunehmen. Eine wesentliche Schlussfolgerung: Prävention von Übergewicht ist um vieles leichter als nachträgliche Korrektur. Prävention von Übergewicht, sowie von Rauchen, sind unspektakulär, gehören aber zu den wirksamsten ärztlichen Aufgaben.

### 3. HOHE SALZAUFNAHME

Ähnlich, wie wir für einen Kalorienmangel genetisch besser vorbereitet sind, als für einen Kalorienüberschuss, sind wir für einen Salzbedarf besser vorbereitet, als für Salzüberschuss. Während wir mit dem Aldosteronsystem einen sehr effizienten Mechanismus haben, Salz zu sparen, sind unsere Mechanismen zur Salzausscheidung weniger effizient, weil sich dieses Problem in der Evolution des modernen *Homo sapiens* nicht stellte. Der evolutionär begründete Appetit nach Salz in Kombination mit dessen reichlicher Verfügbarkeit führt heute zu Überkonsum. Mehr Salz führt bei ineffizienter Ausscheidung aus osmotischen Gründen zu mehr Volumen, und tendenziell höheres Volumen im geschlossenen System des extrazellulären Raums bedeutet tendenziell höheren Blutdruck. Erst mit Hilfe des höheren Blutdrucks sind wir in der Lage, mehr Salz auszuschcheiden, da die renale Natriumausscheidung eine Funktion der tubulären Flussrate ist (*pressure natriuresis*). Unsere hohe Salzaufnahme begünstigt also die Entstehung von Bluthochdruck. Die [DASH-Ernährungsempfehlung](#) (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, leider nur auf Englisch verfügbar, mit englischen Maßen und Gewichten) zielt auf diesen Punkt ab und stellt generell einen guten Ratgeber zur gesunden Ernährung dar.

### 4. UNTERERNÄHRUNG

Trotz des Überflusses in einem Teil der Welt (etwa 400 Millionen leiden an *Diabetes mellitus* Typ 2) ist Hunger nach wie vor eines der größten medizinischen Probleme. Etwa 800 Millionen Menschen sind unterernährt. Laut Welternährungsorganisation FAO verhungert alle fünf Sekunden ein Kind.

Ein großer Teil des Hungers ist menschengemacht. Dies gilt z. B. für den Klimawandel, doch auch für die Wirtschaftsmechanismen, mit deren Hilfe wir Nahrungsmittel produzieren und verteilen.

[Zwei Beispiele:

1. Um planen zu können, haben sowohl der französische Weizenbauer als auch der österreichische Großbäcker Interesse daran, den Weizenpreis in einem halben Jahr zu fixieren. Sie könnten sich also zu einer Lieferung zu einem bestimmten Termin zu einem bestimmten Preis einigen. Einen solchen Vertrag nennen wir ein Waretermingeschäft.

Tatsächlich haben weder Bauer noch Bäcker Zeit, einen Partner zu suchen. Es benötigt also Vermittler. In der Praxis sieht der Ablauf etwa so aus: Der Landwirt zahlt dem Vermittler einen bestimmten Betrag und erwirbt damit das Recht, seinen Weizen über den Vermittler bis zu einem bestimmten Termin zu einem bestimmten Preis zu verkaufen. Wir nennen das eine Put-Option. Auch der Bäcker zahlt dem Vermittler einen gewissen Betrag und erwirbt damit das Recht, Weizen bis zu einem bestimmten Termin zu einem bestimmten Preis zu kaufen. Wir nennen das eine Call-Option. Eine Option ist also ein Geschäft, bei dem ein Recht verkauft wird. Jener, der zahlt, erwirbt das Recht, jener, der Geld bekommt, übernimmt dafür die Pflicht, die Gegenseite des zugrundeliegenden Geschäfts zu übernehmen. Der für die Option bezahlte Preis ist eine Art Versicherungsprämie, um den Weizen später zu einem bestimmten Preis verkaufen bzw. kaufen zu können. Wie der Name Option impliziert, muss das Recht nicht ausgeübt werden: ist der Marktpreis zur Zeit der Ernte höher als der im Termingeschäft vereinbarte Ausübungspreis, kann der Landwirt an den Meistbietenden verkaufen. Nichtausgeübte Optionen laufen wertlos aus, die Prämie bleibt dem Verkäufer der Option. Die Rechte und Pflichten könne auch weiterverkauft werden, sodass eine Börse für diese Optionen entsteht. Hedge Fonds, Banken, Versicherungen, die nicht das geringste Interesse am Weizen haben, erwerben und verkaufen solche Optionen, wenn sie sich davon Gewinn erwarten.

Ein zweiter Typ des börsegehandelten Waretermingeschäfts, bei dem sich --im Gegensatz zur halbseitig verpflichtenden Option-- beide Seiten zur Durchführung des Geschäfts verpflichten, sind die sogenannten Futures.

Die meisten Teilnehmer an der Wareterminbörse sind weder Produzent noch Endabnehmer. Sie haben lediglich ein Interesse an einer möglichst großen Gewinnspanne, und werden es ausnützen, wenn unvorhergesehene Ereignisse es erlauben, diese Spanne zu vergrößern. Sperren zum Beispiel die russischen Behörden die Weizenexporte, da die Trockenheit eine schlechte Ernte erwarten lässt, erfahren die gut vernetzten Teilnehmer an der Wareterminbörse das etwas früher als der österreichische Bäcker und die anderen Abnehmer. Die relativ überschaubare Zahl an Marktteilnehmern aus der Finanzindustrie braucht sich gar nicht explizit abzusprechen, allen ist klar, welches Verhalten den Gewinn vergrößert: sie werden von diesem Augenblick an sehr zurückhaltend sein, sich zu Lieferungen zu verpflichten. Wenn ein Verbraucher trotzdem eine Lieferung fixieren will, muss er eben viel dafür zahlen. Das bedeutet, der Ausübungspreis für neue Weizentermingeschäfte steigt, und zusätzlich werden die Call-Optionen teurer. Während die Weizenverknappung aus Sicht der Nahrungsmittelversorgung ausschließlich negativ ist, ermöglicht sie manchen Teilnehmern am Wareterminmarkt große Gewinne. Der erwartete Ernteausfall in Russland hätte den Weizenmarktpreis bereits angehoben, doch der Wareterminhandel verstärkt diesen Preisanstieg nun noch zusätzlich. Der österreichische Großbäcker ist zunächst durch seine Call-Option preislich abgesichert, doch für das nächste Termingeschäft wird er schließlich zähneknirschend mehr zahlen. Wir Konsumenten ärgern uns, dass das Brot schon wieder teurer wird. Doch für die weltweit 1,2 Milliarden Menschen, die mit weniger als einem Euro pro Tag überleben müssen, ist der resultierende Preisanstieg existenzbedrohend.

Gibt es eine Lösung? Wahrscheinlich würde es helfen, den Kreis der Teilnehmer an Nahrungsmitteltermingeschäften einzuschränken. Gesetzliche Regelungen könnten direkt mit den Nahrungsmitteln befassten Marktteilnehmern, wie Produzenten, Abnehmern und, so weit als notwendig, Vermittlern, Termingeschäfte ermöglichen, vom physischen Produkt losgelöste Spekulation jedoch verhindern. Solche gesetzlichen Regelungen wurden bisher nicht einmal versucht und wären wohl nur gegen starkes Lobbying der Finanzwirtschaft durchsetzbar.

2. Ein weiterer Faktor, der Nahrungsmittel tendenziell verteuert, ist die Herstellung von Biotreibstoff. E5 ist die Bezeichnung für Benzin, das 5% Ethanol enthält, das durch Vergärung von Nahrungsmitteln wie Weizen, Mais und Zuckerrüben gewonnen wird. Zwar ist es möglich, Ethanol aus z. B. Zuckerrohr zu gewinnen, das in Sumpfgebieten wächst und weniger Flächenkonkurrenz darstellt, doch ist der weltweite Nahrungsmittelanteil an der Kraftstoffethanolerzeugung heute *de facto* hoch.

Hat all das überhaupt mit Medizin zu tun? Wenn Menschen unnötig daran sterben: ja!]

Als eine Folge ihrer Armut müssen viele Menschen mit einer extrem eingeschränkten Nahrungspalette auskommen, im Wesentlichen mit Mais oder Reis. Während die täglich verfügbare Menge für den rein kalorischen Bedarf noch ausreichen mag, fehlen bei einer solchen Ernährung essentielle Bestandteile, sodass Krankheiten auf die Dauer unausweichlich und der Tod nur zu oft die Folge sind.

Mit einer regelmäßigen Versorgung mit Kohlenhydraten ist unser Organismus in der Lage, Energie zu produzieren sowie andere notwendigen Kohlenhydrate und die meisten Lipide durch Umbau herzustellen. Das Problem beginnt aber bereits bei den Proteinen. Von den zwanzig Aminosäuren können Erwachsene acht nicht selbst synthetisieren –Kinder noch mehr--, sodass diese mit der Nahrung aufgenommen werden müssen. Mehrere von diesen sind in Mais oder Reis in nicht ausreichender Menge vorhanden. Ein Protein ist eine Kette von Aminosäuren: es liegt im Wesen einer Kette, dass ein einziges fehlendes Kettenglied die gesamte Kette unbrauchbar macht. In der Armennahrung der Entwicklungsländer stellt Lysin die limitierende Aminosäure dar, gefolgt von Tryptophan.

### **Kwashiorkor**

Sobald eine Aminosäure limitierend wird, kann der Organismus nicht mehr genügend Proteinmoleküle herstellen. Von außen sichtbar wird das zuerst für jene Proteine, die wir in hohen Kopienzahlen benötigen: Muskelproteine und Albumin. Albumin benötigen wir, um den kolloidosmotischen Druck zu erhalten; ein Mangel führt zu typischen Fußödemen und Aszitesbedingtem Hungerbauch. In einer auf den ersten Blick paradox erscheinenden Reaktion ist die Leber durch Fetteinlagerung vergrößert, da die Lipide durch Apoproteinmangel nicht als VLDL in die Peripherie verbracht werden können. Mangelhaft pigmentiertes, schütteres Haar und Dermatitis sind weitere typische Zeichen. Betroffene Kinder und Erwachsene sind apathisch und ein leichtes Opfer für Infektionen, da eine effektive Immunantwort auf die Produktion von Antikörpern und Zellen angewiesen wäre. Der Begriff Kwashiorkor kommt aus der Ghanaischen Ga-Sprache und bedeutet "die Krankheit, die ein Kind bekommt, wenn ein neues Kind geboren wird". Durch das Abstillen des älteren Kindes wird die ausgewogene Aminosäurezusammensetzung der Muttermilch durch die mangelhafte der pflanzlichen Ernährung ersetzt. Selbstverständlich wird die Unterernährung in diesen Situationen durch weitere, zusätzliche Faktoren verstärkt: der Armennahrung fehlt verwertbares Eisen, Vitamin B12 (siehe unten), Niacin und sie ist häufig durch Aflatoxin kontaminiert.

## 5. ZENTRALE APPETIT-REGULATION

Der Hypothalamus ist der Haupt-Schauplatz für die Appetitregulation, und ein wesentliches Schaltzentrum ist der *Nucleus arcuatus*. Hier treffen Versorgungs-Informationen aus der Peripherie ein, z. T. über neurale Afferenzen, z. T. über Proteinhormone wie Leptin und Ghrelin.

### Portionsgrößeneffekt

Je größer die Portion ist, die vor uns steht, desto mehr essen wir. Gibt man der Durchschnittsperson einen Teller mit mehr, als sie essen kann, isst sie eine gewisse Menge davon. Gibt man derselben Person einen größeren Teller mit einer noch größeren Portion, isst sie mehr als das erste Mal. Wir sind weit davon entfernt, die Mechanismen solcher zentralen Steuerungen zu verstehen, doch handelt es sich beim Portionsgrößeneffekt wahrscheinlich um einen Teil des Programms zur Anlage von Fettdepots in Zeiten des Überflusses.

**Praktische Bedeutung:** Abnehmen/Gewicht halten fällt leichter, wenn man kleinere Portionen/Teller aufischt. Von Badezuber-artigen Popcornbehältern wird abgeraten.

### Leptin

Leptin (von griech. *leptos*=dünn) füttert das Zentrale Nervensystem mit Informationen über die vorherrschende Versorgungslage. Das ZNS reagiert darauf mit sinnvollen Modifikationen des Essverhaltens, der allgemeinen Aktivität, des Stoffwechsels inklusive des Knochenstoffwechsels, der Reproduktionsfunktionen etc. (*Anorexia nervosa* kombiniert z. B. niedrige Leptinspiegel mit Amenorrhoe).

Das Signalprotein Leptin wird fast ausschließlich durch Adipozyten sezerniert (wir sprechen daher von einem Adipokin). Sein Langzeit-Plasmaspiegel ist proportional zum Fettgewebs-Volumen des Individuums. Um dieses Niveau gibt es eine von den täglichen Mahlzeiten abhängige Oszillation mit in der Regel einem Tief vor dem Frühstück und einem Hoch am späten Abend. Hungerphasen sind mit einem Abfall des Leptins verbunden: Geht das Leber-Glykogen zu Ende, führt der damit verbundene Plasmaglucoese-Abfall zu einer Halbierung des Leptinspiegels. Das ZNS reagiert darauf mit einer Aktivierung der "Stress-Achse" CRH-ACTH-Cortisol. Erhöhtes Cortisol in Verbindung mit niedrigem Insulin führt zu verstärkter Gluconeogenese, sodass der Blutzuckerspiegel stabilisiert wird. Auf festliche Kalorienzufuhr reagiert Leptin mit einem Anstieg.

Leptin überwindet die Blut-Hirn-Schranke und beeinflusst Neuronen im *Nucleus arcuatus*. Erniedrigte Leptin-Werte führen zu einem starken Hungergefühl, normale Leptinspiegel zu Zufriedenheit ("Satttheit") mit erhöhter Bereitschaft zu Aktivität und Energieverbrauch. Weitere Steigerung des Leptinspiegels durch Adipositas bleibt ohne nennenswerte zusätzliche Wirkung. Für eine gewisse Zeit bestand die Hoffnung, Leptin sei die Antwort für das verbreitete Übergewichtsproblem. Tatsächlich hat ein sehr kleiner Prozentsatz adipöser Menschen einen Leptinmangel. Die meisten stark übergewichtige Menschen zeigen jedoch leider eine zentrale Leptin-Resistenz (ähnlich der Insulin-Resistenz bei *Diabetes mellitus* Typ 2), d. h., sie reagieren auf hohe Plasma-Leptin-Konzentrationen nicht mit vermindertem Appetit.

## "Hunger" entsteht im Hypothalamus

Das Gefühl, satt zu sein, entsteht durch das Zusammenwirken von mehreren Signalen. Eine wichtige Rolle spielt dabei eine zentrale Kooperation von Leptin und Insulin. Beide stimulieren POMC (Pro-Opiomelanocortin)-exprimierende Neuronen im *Nucleus arcuatus*. Diese anorexigenen (appetit hemmenden) Neuronen sezernieren in ihren Synapsen im *Nucleus paraventricularis* ein POMC-Fragment,  $\alpha$ -MSH ( *$\alpha$ -melanocyte stimulating hormone*), das bestimmte Melanocortin-Rezeptoren (MC4R) auf den dortigen "Sattheitsneuronen" aktiviert und eine Einstellung der Nahrungsaufnahme sowie eine Erhöhung der Stoffwechselrate zur Folge hat. Etwa 4% der Patienten mit schwerer kindlicher Adipositas zeigen Mutationen im MC4R. POMC-Neuronen sezernieren überdies CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), das auch Sattheit vermittelt und die Aktivität steigert. Die Aktivität der POMC-Neuronen wird übrigens auch durch Nikotin gesteigert, was den niedrigeren durchschnittlichen *body mass index* von Rauchern erklärt sowie die Tendenz zur Gewichtszunahme nach Rauchentwöhnung.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Medikamente aus der Amphetamin-Familie wurden früher als Appetitzügler eingesetzt. Diese Praxis wurde in der EU allerdings beendet, als klar wurde, dass der appetitzügelnde Effekt nicht vom abhängigmachenden Effekt und anderen unerwünschten Wirkungen getrennt werden kann. Mechanismus ist eine Steigerung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. POMC-Neuronen werden über Serotonin-5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren aktiviert. Die gleichzeitige Aktivierung von 5-HT<sub>2B</sub> fördert allerdings die Fibrosierung von Herzklappen und Pulmonalarterienwand und führte immer wieder zu Klappenproblemen und pulmonalem Hochdruck. Der 5-HT<sub>2C</sub>-Agonist Lorcaserin ist in den USA, nicht aber in der EU zur Unterstützung der Gewichtsabnahme zugelassen.

Leptin hemmt dagegen eine zweite Gruppe von Neuronen im *Nucleus arcuatus*, die *Agouti-related peptide* (AgRP) und *neuropeptide Y* (NPY) freisetzen. Diese wirken den POMC-exprimierenden Neuronen entgegen. AgRP wirkt am MC4R antagonistisch. Die AgRP-"Hungerneuronen" fördern Hungergefühl, Nahrungsaufnahme und Aufbau von Depotfett, während sie die Bereitschaft zu Aktivität und die Thermogenese im braunen Fettgewebe drosseln. Ein eindrucksvolles Experiment, um die AgRP-Neuronen persönlich im vollen Schwung zu erleben, besteht darin, 24 Stunden lang keine Kalorien zu sich zu nehmen und sich dabei zu beobachten: antriebslos, frierend, übelst gelaunt.

Doch dann die Belohnung: ein gutes Essen! Neben Leptin hemmt auch schon die Aussicht auf baldige Nahrungsaufnahme über ZNS-Verknüpfungen die Aktivität der AgRP-Neuronen. Unser ZNS ist ein Organ zur Berechnung der Zukunft: Sitzen wir vor dampfenden Tellern, steigt unsere Zufriedenheit und der Hunger beginnt bereits, nachzulassen; wir müssen nicht unter bohrenden Unlustgefühlen leiden, bis erst nach dem Essen Leptin und Insulin ansteigen.

Was ist Hunger? Hunger ist ein zunächst ungerichtetes Gefühl der Unlust, das durch die Aktivierung von AgRP-Neuronen produziert wird. Wir versuchen, diesen unangenehmen Zustand zu vermeiden und lernen früh, welche Verhaltensweisen (Nahrungsaufnahme) die AgRP-Neuronen zum Schweigen bringen. Babies und kleine Kinder zeigen ihr Unlustgefühl bei Hunger sehr direkt. Sie können sich noch nicht selber helfen, doch haben sie keine Schwierigkeiten, dass nötige Verhalten in den Eltern auszulösen.

Sensorische Einflüsse (der dampfende Teller) reduzieren die Aktivität der AgRP, aber eine weitere frühe Dämpfung geschieht in einer zweiten Phase durch Signale aus dem Darm. Das hat wahrscheinlich folgenden Hintergrund: würden wir essen, bis Glucose, Leptin und Insulin hoch genug sind, um AgRP-Neuronen abzuschalten, würden wir über das Ziel hinausschießen, da ja dann noch eine große Menge Nahrung im Darm zur Absorption ansteht. Also meldet der Darm bereits früher eine Schätzung, dass nun wohl mit einer gewissen Menge an Nahrung gerechnet werden kann, und dass das Hungergefühl nun bitte aufgehoben werden möge. Dies geschieht einerseits über afferente Neuronen des autonomen Nervensystems, andererseits über Signalpeptide wie PYY und GLP-1.

### **Peptid YY (PYY)**

PYY wird nach der Nahrungsaufnahme durch neuroendokrine L-Zellen in der Schleimhaut des distalen Darms freigesetzt. PYY-Spiegel steigen innerhalb von 15 min an, lange vor Nahrungsmittel die L-Zellen erreichen, und bleiben bis zu sechs Stunden erhöht. Vergleicht man Mahlzeiten gleichen Brennwertes mit jeweiliger Betonung auf Kohlenhydraten, Protein oder Fett, so findet man die höchsten Plasmaspiegel von PYY nach proteinreichen Mahlzeiten. Abgesehen von peripheren Effekten, wie die Reduktion von Magenmotilität und -sekretion, fördert PYY zentral das Sättigungsgefühl. PYY stimuliert Y2-Rezeptoren im Hypothalamus. Das führt wieder zur Aktivierung der appetithemmenden POMC-exprimierenden Neuronen im *Nucleus arcuatus*. Zusätzlich zu PYY trägt auch Cholezystokinin zur Entstehung des postprandialen Sättigungsgefühls bei.

**Praktische Bedeutung:** Eine proteinreiche Mahlzeit verzögert das Wiederauftreten des Hungergefühls am effektivsten und erleichtert es damit, eine generelle Kalorienreduktion durchzuhalten.

### **Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)**

Ein zweites von intestinalen L-Zellen freigesetztes Hormon ist GLP-1. Das Peptid hat eine Plasmahalbwertszeit von nur 2 Minuten, da es rasch durch die Protease DPP4 (Dipeptidylpeptidase 4) gespalten wird. GLP-1 verstärkt die glucoseabhängige Insulinsekretion durch  $\beta$ -Zellen im Pankreas und hemmt die Glucagonfreisetzung. Außerdem verstärkt es zentral über Neuronen mit GLP-1-Rezeptoren in der *Area postrema* das Sättigungsgefühl.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Zwei Klassen von Medikamenten werden eingesetzt, um die GLP-1-Wirkung bei Diabetikern zu verstärken:

- GLP-1-Agonisten wie Exenatid, Liraglutid
- DPP4-Inhibitoren wie Sitagliptin

Da sie dieselbe Wirkungsweise haben, ist es nicht sinnvoll, sie miteinander zu kombinieren. Zusätzlich ist Liraglutid in einer höheren Dosierung (3 mg täglich) zur Unterstützung der Gewichtsabnahme bei Adipositas zugelassen, wird für diese Anwendung aber nicht von der Krankenkasse erstattet. Es wird mit einem Pen injiziert.

### **Ghrelin**

Ghrelin wird als der Haupt-Gegenspieler von Leptin betrachtet. Es wird während der Hungerphase durch bestimmte Schleimhautzellen des Magens, besonders im Fundus, gebildet,

sowie im Pankreas. Bei der adipositaschirurgischen Methode der Sleeve-Gastrektomie wird ein Großteil des Fundus entfernt und damit auch die Ghrelinproduktion stark reduziert.

Ghrelin (Akronym für *growth hormone release-inducing*, also auch an der Freisetzung von Wachstumshormon beteiligt) ist ein Peptid von 28 Aminosäuren. Sein Rezeptor wird einerseits von zentralen Neuronen im *Nucleus arcuatus*, andererseits von peripheren afferenten Vagus-Neuronen exprimiert. Ghrelin steigert das Hungergefühl und den Appetit. Es wird durch sportliche Anstrengung unterdrückt. Zusammenfassend trägt Ghrelin zur Steigerung des Körpergewichts und zum Längenwachstum bei.

## 6. KOHLENHYDRAT-VERDAUUNG UND –AUFNAHME

Einfachzucker und raffinierter Zucker (Saccharose) in Form von Schokolade, Keksen, Konditoreiwaren etc. haben auf die meisten von uns eine große Anziehungskraft. Man mache sich deren Regalanteil, meist kassennahe, in Supermärkten bewusst! Süßes wirkt positiv auf unser ZNS-Belohnungszentrum. Für unsere Vorfahren im altsteinzeitlichen Afrika war das ein nützlicher Mechanismus. Süßem begegneten sie selten, vielleicht, wenn es Beeren gab, oder wenn sie einen Bienenstock fanden. Denken wir an Weintrauben: Sie enthalten zur Hälfte Glucose (Traubenzucker), zur Hälfte Fructose, die gar nicht verdaut, sondern nur resorbiert werden müssen. Sie lösen eine enorme Insulinantwort aus und eignen sich damit hervorragend, in guten Zeiten Fettdepots für schlechte Zeiten anzulegen. In unserer Situation der dauernden reichlichen Verfügbarkeit führt das zu Übergewicht, metabolischem Syndrom und DM2.

Der Großteil natürlicher Kohlenhydrate wird in Form von Stärke, als Amylose und Amylopektin, aufgenommen. Deren Verdauung beginnt mit dem Enzym  $\alpha$ -Amylase, das in Speichel und Pankreassekret vorkommt. Dazwischen, im Magen, pausiert die Kohlenhydratverdauung, da die  $\alpha$ -Amylase durch die Magensäure inaktiviert wird.  $\alpha$ -Amylase ist prinzipiell in der Lage,  $\alpha$ -1,4-glykosidische Bindungen zwischen Glucoseeinheiten zu spalten, jedoch keine endständigen und keine, die  $\alpha$ -1,6-glykosidisch verbundenen Einheiten benachbart sind. Aus der  $\alpha$ -Amylase-Verdauung resultieren also keine Monosaccharide, sondern Zweier- (Maltose) und Dreier- (Maltotriose) –Einheiten von Glucose sowie die Verzweigungsstücke um  $\alpha$ -1,6-verbundene Einheiten, die sogenannten Limit-Dextrine.

Die nächste Phase der Kohlenhydratverdauung erfolgt durch die drei Typen von Bürstensaumenzymen: Maltase (Glucoamylase), Lactase und Sucrase-Isomaltase. Maltase spaltet Maltose, Maltotriose und noch etwas längere 1,4-verbundene Polymere in ihre Glucose-Einheiten. Lactase spaltet das Disaccharid Laktose (Milchzucker) in seine Monosaccharid-Einheiten Glucose und Galactose. Sucrase-Isomaltase ist ein zusammengehängtes Doppelenzym. Die Sucrase-Einheit spaltet das Disaccharid Saccharose (den Zucker aus der Zuckerdose) in seine Monosaccharide Glucose und Fructose. Die Isomaltase-Einheit spaltet die  $\alpha$ -1,6-glykosidische Bindung der Limit-Dextrine und ist ebenfalls in der Lage, 1,4-verbundene Einheiten zu spalten.

Die resultierenden Monosaccharide werden schließlich durch Transporter in die Enterozyten aufgenommen. Glucose wird zusammen mit  $\text{Na}^+$  im Verhältnis 1:2 durch den Natrium/Glucose-Cotransporter 1 (SGLT1) importiert. Bei mäßigem, oral behandelbarem Volumen- und Elektrolytverlust empfiehlt es sich daher, nicht nur eine Elektrolytflüssigkeit zu geben, sondern Kohlenhydrate oder Glucose zuzusetzen, da die  $\text{Na}^+$ -Aufnahme so beschleunigt wird. SGLT1

kann Glucose und Galactose über die apikale Enterozytenmembran schleusen, nicht aber den Fünfferring der Fructose. Fructose wird über GLUT5 aufgenommen. Alle drei Monosaccharide verlassen den Enterozyten auf der basolateralen Seite über GLUT2.

### **Glykämischer Index**

Der Großteil der mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate erscheint im Blut in der Form von Glucose. Wie rasch das geschieht und wie hoch die Glucosespitze tatsächlich wird, hängt von der konkreten Zusammensetzung der Mahlzeit ab. Der glykämische Index (GI, Glyx) ist der Versuch, diese Eigenschaft von Nahrungsmitteln mit Hilfe einer einfachen Zahl auszudrücken. Der glykämische Index eines Nahrungsmittels ist definiert als das Verhältnis des Integrals der Blutzuckerkurve (*area under the curve*) über zwei Stunden nach Verzehr jener Menge des Nahrungsmittels, die 50 g Kohlenhydrate enthält, zum Integral der Blutzuckerkurve von 50g Glucose, multipliziert mit 100. Glucose selbst hat damit einen GI von 100. Nahrungsmittel mit hohem glykämischem Index, wie Weißbrot, Nudeln, Kartoffeln, die meisten Reissorten und die typischen industriellen Frühstücksflocken liegen um 70 und darüber; Nahrungsmittel mit niedrigem GI wie Gemüse und das meiste Obst, Vollkornprodukte sowie Molkereiprodukte liegen um 55 und darunter. (Achtung: in manchen, vor allem US-amerikanischen Tabellen, wird statt Glucose Weißbrot als Standard verwendet, was zu anderen Zahlen führt). Dem GI wird in vielen populären Diäten Bedeutung beigemessen, z. B. in der Glyx-Diät, der *South Beach*-Diät etc. Ist das berechtigt?

Die Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem GI führt zu einem raschen Anstieg des Blutzuckers, gefolgt von einem entsprechenden Anstieg des Insulinspiegels. Dadurch wird in den nächsten Stunden die Verbrennung von Kohlenhydraten zu Lasten der Verbrennung von Fett gefördert, während überschüssige Glucose zu Fett umgewandelt wird. In sorgfältig kontrollierten Tierversuchen, z. B. mit Ratten, setzten Tiere unter hoher GI-Diät wesentlich mehr Fett an als Tiere, die mit einer niedrig-GI-Diät gleichen Energiegehalts und gleicher Nahrungszusammensetzung, inklusive gleicher Kohlenhydratmenge, ernährt wurden. Im Gegensatz zu den niedrig-GI-Tieren entwickelten die hoch-GI-Tiere auch Insulinresistenz.

Ob diese Resultate auf den Menschen übertragbar sind, ist in der wissenschaftlichen Literatur heftig umstritten. Am Menschen können diese Experimente nicht mit derselben Rigorosität durchgeführt werden. Veränderungen am GI einer komplexen Diät ändern notwendigerweise auch Faktoren wie Ballaststoffgehalt, "Biss", Zuckergehalt und damit deren Schmackhaftigkeit. Wir alle tendieren dazu, mehr zu essen, wenn es uns schmeckt. Bestimmend für die Entwicklung von Übergewicht bleibt die positive Energiebilanz; wenn überhaupt, spielt der GI eine dieser Bilanz nachgeordnete Rolle. Um auf der sicheren Seite zu sein, erscheint es bis zur endgültigen Klärung trotzdem sinnvoll, in unserer Ernährung Nahrungsmittel mit niedrigem GI zu betonen.

**Praktische Umsetzung:** Eine Umstellung auf niedrigen GI erreicht man beispielsweise beim Frühstück, indem man Weißbrot oder Frühstücksflocken durch Vollkornmüsli mit Joghurt und frischen Früchten ersetzt.

## **Laktose-Intoleranz**

Lactase ist eine der Disaccharidasen am Enterozyten-Bürstensaum. Sie spaltet das Disaccharid Laktose in die Monosaccharide Glucose und Galactose. Während das Enzym in Säuglingen und Kleinkindern stark exprimiert wird, lässt die Expression im Lauf des Lebens nach. Deswegen tendieren Erwachsene weltweit dazu, im Lauf ihres Lebens Laktose-intolerant zu werden. Eine Ausnahme bilden die Nachkommen von Populationen, die sich in ihrer Ernährung traditionell stark auf Milchprodukte stützen, wie in Nordeuropa. Diese Art der Ernährung übte einen Selektionsdruck aus, der Individuen bevorzugte, die in der Lage waren, die Expression des Enzyms länger aufrecht zu erhalten. Diese Fähigkeit beruht auf einem einzigen SNP 14.000 Basen *upstream* des Laktasegens: normalerweise befindet sich dort ein C, bei Nachkommen der nordeuropäischen Milchbauern erzeugt ein T eine Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor Oct1. Dieser zusätzlich gebundene Transkriptionsfaktor führt zur anhaltenden Expression des Laktasegens. Laktose-"Intoleranz" ist also der Normalfall, Laktasepersistenz die Ausnahme. Das erklärt, weshalb Laktose-"Intoleranz" bei Menschen mit afrikanischer oder asiatischer Abstammung die Regel ist, aber selten in Skandinavien vorkommt. Innerhalb Europas wird die Laktose-"Intoleranz" von Norden nach Süden häufiger; in den deutschsprachigen Ländern sind etwa 15% betroffen, in den Mittelmeerländern sind die Prozentsätze wesentlich höher.

Wenn Laktose nicht gespalten wird, kann sie von den Enterozyten nicht resorbiert werden. Durch den osmotischen Effekt der Laktose, sowie durch sekundär veränderte Zusammensetzung der Darmflora leiden betroffene Individuen unter Diarrhoe und Flatulenz nach dem Genuss von Milchprodukten (Milch, Eis, Käse, Schokolade...). Da Darmbakterien bei der Metabolisierung von Laktose  $H_2$  produzieren, kann ein Atemtest auf  $H_2$  nach einer Testdosis von Laktose zur Diagnose verwendet werden.

## **Fructose-Malabsorption**

Die Kapazität des Fructose-Transporters GLUT5 ist begrenzt und variiert von Individuum zu Individuum. Wird die Transportkapazität überschritten, verursacht Fructose durch osmotischen Effekt und bakterielle Verstoffwechslung wiederum Diarrhoe und Flatulenz. Reich an Fructose sind der Zucker in unserer Zuckerdose, Früchte, Honig und mit Maissirup industriell hergestellte Lebensmittel. Ein hoher Prozentsatz der Menschen europäischen Ursprungs leidet an dieser Fructose-Malabsorption. Davon zu unterscheiden ist die sehr seltene hereditäre Fructose-Intoleranz, die durch eine Defizienz des Enzyms Aldolase B verursacht wird. Aldolase B ist das Enzym, das Fructose in der Leber in zwei Moleküle zu je drei Kohlenstoffatomen spaltet.

## **Fructose wird kontroversiell diskutiert**

Durch die Beliebtheit von raffiniertem Zucker (Saccharose), die Verwendung von Glucose-Fructose-Sirup (Maissirup mit hohem Fructosegehalt) in der industriellen Nahrungsmittelherstellung und die Zugabe von Fructose zu vielen Fertiggetränken weist unsere westliche Ernährung einen hohen Fructoseanteil auf. Fructose wird nach der Aufnahme im Darm von der Leber quantitativ aus dem Blut extrahiert und metabolisiert. Das dazu benötigte ATP wird dabei zu AMP und zum Teil weiter zu Harnsäure abgebaut. Es gibt Hinweise, dass hoher Fructosekonsum so die Entstehung von Gicht begünstigt. Ein Teil der von der Leber

metabolisierten Fructose wird in der Form von Glucose und Laktat ins Blut abgegeben, ein Teil zur Fettsynthese verwendet, was *non-alcoholic fatty liver disease* begünstigt. Bei Nagern führt fructosereiche Ernährung zu Insulinresistenz. Eine lange wissenschaftliche Debatte wird darüber geführt, ob das auch bei den tatsächlichen Fructosemengen, die der Mensch konsumiert, der Fall ist.

Eine glucosebetonte Mahlzeit löst in  $\beta$ -Zellen des Pankreas Insulinsekretion aus. Bei Fructose ist dieser Effekt viel geringer, da wegen seiner niedrigen Plasmaspiegel ( $<0,5$  mM, verglichen mit  $5,5$  mM =  $100$  mg/dl für Glucose) viel geringere Mengen durch GLUT2 in die  $\beta$ -Zelle transportiert werden, sodass der Insulinspiegel nach Fructosezufuhr niedriger bleibt. Das klingt auf den ersten Blick wünschenswert, denn Insulin wandelt ja Kohlenhydrate in vergrößerte Fettspeicher um. Nun haben wir aber gerade gesehen, dass Fructose ganz ohne die Notwendigkeit von Insulin zu vergrößerten Fettspeichern umgewandelt wird. Erinnern wir uns, dass Insulin, zusammen mit Leptin, im Hypothalamus als Sättigungssignal wirkt. Konsumiert jemand Fructose, fühlt sie sich weniger gesättigt als eine Vergleichsperson, die eine isokalorische Menge Glucose zu sich genommen hat. Experimentell wurde nachgewiesen, dass die Esslust derselben Personen nach der Einnahme einer fructosehaltigen Limonade höher war als nach einer glucosehaltigen. Fructose könnte damit unser generelles Problem, zu viel einfache Zucker zu uns zu nehmen, noch akzentuieren, das zu Übergewicht, Lipotoxizität und Insulinresistenz führt.

## 7. EISEN

Eisen ist in vielen biologischen Systemen ein limitierender Faktor. Menschen wie Tiere benötigen Eisen, um Sauerstoff zu transportieren und gezielt zu verstoffwechseln, in Hämoglobin, Myoglobin sowie in den Zytochrom-Enzymen. Etwa zwei Milliarden Menschen, mehr als ein Viertel der Weltbevölkerung, haben Eisenmangel; etwa 500 Millionen leiden unter einer manifesten Eisenmangelanämie. Auch Pilze und Bakterien benötigen Eisen und wenden mitunter viel Energie und Ressourcen auf, um es zu bekommen. Ein Trick, mit dem unser Organismus Infektionen bekämpft, ist, den Mikroorganismen das Eisen vorzuenthalten.

Eisen aus der Nahrung wird hauptsächlich im Duodenum absorbiert. In unserer Nahrung kommt es einerseits in eine Hämgruppe integriert als Häm-Eisen, andererseits frei vor. Der Großteil des Häm-Eisens stammt aus dem Myoglobin von Fleisch. Es wird zusammen mit der Häm-Gruppe durch einen speziellen Transportprozess aufgenommen und erst im Enterozyten freigesetzt. Dieser Prozess ist effizienter als der Transport freien Eisens. Freies Eisen liegt in der Nahrung dreiwertig ( $\text{Fe}^{3+}$ ) oder zweiwertig ( $\text{Fe}^{2+}$ ) vor.  $\text{Fe}^{3+}$  ist über einem pH von 3 nicht löslich; es formt stabile Komplexe mit verschiedenen Anionen und wird nicht resorbiert.  $\text{Fe}^{2+}$  ist bis zu einem pH von 8 löslich; es wird gemeinsam mit einem Proton durch den *divalent metal transporter* (DMT1) aufgenommen. Insgesamt werden maximal 10%-15% des Nahrungseisens aufgenommen. Eisen-bindende Tannine, z. B. im Schwarztee, oder der alkalische pH von Milchprodukten reduzieren diesen Prozentsatz.

Eisen wird durch den *solute carrier* Ferroportin aus dem duodenalen Enterozyten ausgeschleust, ein Eisenexportprotein, das von allen Zellen exprimiert wird. Da  $\text{Fe}^{2+}$  wegen seiner Fähigkeit, Hydroxylradikale zu generieren, gefährlich ist, wird es während des Ausschleusungsvorgangs durch das Kupfer-Protein Hephastin in dreiwertiges Eisen übergeführt.

Als  $\text{Fe}^{3+}$  wird es dann an Transferrin gebunden im Blut transportiert. Auch im Blut gibt es ein Kupferprotein, Coeruloplasmin, das zweiwertiges in dreiwertiges Eisen überführen kann.

Wenn zelluläre Eisenspiegel niedrig sind, wird die Aufnahme von Eisen aus dem Blut durch einen eleganten Mechanismus angekurbelt. Die mRNA für den Transferrin-Rezeptor enthält mehrere *iron response elements* (IRE) in ihrer 3'-untranslatierten Region (UTR), die charakteristische *stem-loop*-Sekundärstrukturen bilden. Hat die Zelle Eisenbedarf, werden diese Strukturen durch bestimmte Proteine, *IRE-binding proteins* (IRE-BP) oder *iron regulatory proteins* (IRP), gebunden. Diese Bindung in der 3'-UTR schützt die mRNA davor, durch RNasen abgebaut zu werden, und sichert so eine hohe Expression des Transferrin-Rezeptors. Sobald der intrazelluläre Eisenspiegel ausreichend angehoben ist, bindet  $\text{Fe}^{2+}$  die *iron regulatory proteins* und führt diese in eine Konformation über, die nicht mehr an IRE binden kann. Dadurch wird die mRNA nun rasch abgebaut, sodass weniger Transferrin-Rezeptormoleküle hergestellt werden und die Eisenaufnahme in die Zelle reduziert wird.

*Iron response elements* werden auch umgekehrt verwendet: in der Ferritin-mRNA ist ein einzelnes IRE in der 5'UTR vorhanden, kurz vor dem Translations-Initiationscodon. Bei niedrigen intrazellulären  $\text{Fe}^{2+}$ -Spiegeln wird das IRE durch IRP gebunden und die Translation dadurch blockiert (die mRNA-Stabilität wird dadurch offensichtlich nicht beeinflusst). Hohe intrazelluläre  $\text{Fe}^{2+}$ -Spiegel entfernen das IRP, sodass aktive Translation große Mengen dieses Eisenspeicherproteins produziert. Der Großteil des Ferritins befindet sich intrazellulär; Plasmaferritin, das sich im Gleichgewicht mit intrazellulärem Ferritin befindet, kann jedoch Auskunft über die Eisenspeicher des Körpers geben. Ferritin-Speicherung eines Eisenüberschusses findet hauptsächlich in der Leber statt.

Die bis hier beschriebenen Mechanismen sind zwar zunächst in der Lage, intrazelluläre Eisenspiegel zu regulieren; durch dauernden Nachschub aus dem Darm würde der Organismus aber mit der Zeit überladen werden. Daher ist die Leber der Ausgangspunkt einer negativen Rückkoppelung. Hepatozyten "messen" den extrazellulären Eisenspiegel mit Hilfe eines Proteinkomplexes, der den Transferrin-Rezeptor und das MHC-I-ähnliche Transmembranprotein HFE (*high Fe*) enthält. Hinreichende Eisenspiegel führen zur Induktion und Sekretion von Hepsidin. Dieses Peptid aus 25 Aminosäuren bindet an den Eisenexporter Ferroportin und führt zu dessen Internalisierung und Abbau. Ist also ausreichend extrazelluläres Eisen vorhanden, blockiert Hepsidin damit die Freisetzung von Eisen aus allen Zellen, inklusive aus den duodenalen Enterozyten. Nach kurzer Zeit wird die Duodenalzelle durch das intrazellulär akkumulierende Eisen dazu gebracht, die weitere Eisenaufnahme aus dem Darm einzustellen.

Wie wir bereits in unserer Auseinandersetzung mit dem Immunsystem [gesehen haben](#), wird in einem zweiten regulatorischen Mechanismus Hepsidin durch das Auftreten einer Entzündung reguliert. IL-6 und andere inflammatorische Zytokine induzieren bekanntlich eine Akutphasenreaktion der Leber; diese beinhaltet auch eine Sekretion von Hepsidin. In diesem Fall werden dadurch die Makrophagen, die viel Eisen aus dem Abbau von alternden Erythrozyten, der Erythrophagozytose, enthalten, dadurch gehindert, dieses Eisen abzugeben. In einem weiter verstärkenden Mechanismus wird die Ferroportin-Expression der Makrophagen direkt durch TLR4-Aktivierung sowie durch inflammatorische Zytokine gebremst. Zusammen führen diese beiden Mechanismen dazu, dass Eisen im retikuloendothelialen System sequestriert ("weggesperrt") wird und damit den infizierenden Mikroorganismen nicht zur Verfügung steht. Während einer akuten Infektion stellt dieser

kurzfristige "interne Eisenmangel" kein Problem dar. Bei einer chronischen Infektion, wenn diese Sequestrierung über lange Zeit anhält, kann dieser Mechanismus jedoch zu einer Eisenaushungerung der hämatopoetischen Vorläuferzellen und damit zu einer "Eisenmangelanämie" trotz überladener retikuloendothelialer Eisenspeicher führen.

Serumeisen-Konzentration und Transferrinsättigung sind also sowohl bei Eisenmangelanämie als auch bei der durch chronische Entzündung ausgelösten Anämie erniedrigt. Ferritin ist bei Eisenmangelanämie erniedrigt, bei der Anämie chronischer Entzündung jedoch erhöht oder normal. Da die beiden Anämieformen aber durchaus kombiniert auftreten können, ist der Ferritinwert auch kein sicheres diagnostisches Mittel.

## Hämochromatose

Eisenüberladung wirkt bald toxisch. Sie tritt sekundär nach häufigen Transfusionen oder bei bestimmten hämolytischen Anämien auf, oder primär als hereditäre Hämochromatose. Der Großteil dieser Patienten (*type 1*) hat eine Mutation im HFE-Gen, und hier wieder der Großteil eine bestimmte Mutation, Cys282Tyr. Der Defekt führt über eine unzureichende Hpcidin-Expression zu einer ungehemmten Eisenaufnahme aus dem Darm, was im Lauf der Jahre zu einer Eisenüberladung des Organismus mit Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Arthritis und starker Hautpigmentierung führt. Über Hpcidin wird der Gesamteisenspeicher bei gesunden Erwachsenen zwischen 2-6g reguliert; im Rahmen einer Hämochromatose wächst dieser jährlich um 0.5 bis 1 g, und kann schließlich bis zu 50 g betragen. Die Symptome der Erkrankung manifestieren sich daher bei Männern meist erst jenseits des 40. Lebensjahres, bei Frauen durch die Monatsblutungen in der Regel überhaupt nicht. Die Therapie ist mittelalterlich einfach, aber effektiv: Aderlass, bis die Eisenspeicher korrigiert sind. Die C282Y-Mutation ist erst vor 1200-1400 Jahren in Nordeuropa entstanden und im Verhältnis dazu in Menschen mit europäischen Wurzeln sehr häufig: etwa 10% sind heterozygot, ca. 1 Person in 200 bis 400 homozygot. Klinisch erkrankt jedoch auch bei Männern nur ein Teil der Homozygoten. Die Häufigkeit dieser jungen Mutation lässt einen selektiv wirkenden Vorteil vermuten. Frauen könnte sie erleichtern, die monatlichen Eisenverluste auszugleichen. Makrophagen, die bei Erkrankten eisenentleert sind, könnten in diesem Zustand leichter mit intrazellulären Erregern wie *Mycobacterium tuberculosis* und *Salmonella typhimurium* fertig werden.

## 8. FOLSÄURE

Folsäure kommt in vielen Gemüsen vor, z. B. in Spinat, Salat, Bohnen, Broccoli; in Leber und abgeleiteten Produkten sowie, wie dessen medizinisch gebildete Anhänger selten zu betonen vergessen, in Bier. Folsäure ist in der Tetrahydrofolat (THF)-form notwendig für die Nucleotid-Synthese (sowohl für Purine, als auch für Thymidin) und damit für alle Gewebe mit hoher Proliferationsrate. Zusätzlich wird es für viele C1-Gruppentransfers mit Ausnahme von Carboxylierungen, die Biotin-abhängig sind, benötigt. Ein typisches Beispiel ist die Synthese von Methionin aus Homocystein. Abhängig von der spezifischen Reaktion, wird THF in einer von mehreren Formen benötigt: die Synthese von dTMP aus dUMP ist z. B. auf 5,10-methylen-THF angewiesen, die Methioninsynthese auf N<sup>5</sup>-methyl-THF.

Aus der Nahrung nehmen wir Folat hauptsächlich in seiner Polyglutamatform auf. Im Duodenum werden die Glutamatreste schrittweise von einer membranständigen Peptidase

abgespaltet. Monoglutamatfolat wird dann durch Austausch gegen ein Hydroxyl-Ion (OH<sup>-</sup>) absorbiert. Folsäure wird hauptsächlich in der Leber gespeichert. Sie wird zuerst zu Dihydrofolsäure (DHF), dann durch das Enzym Dihydrofolatreduktase (DHFR) zur aktiven Tetrahydrofolsäure reduziert, um anschließend durch Serin, das dadurch zu Glycin wird, mit der C1-Gruppe beladen zu werden.

Folsäuremangel führt zu Problemen in allen rasch proliferierenden Geweben, wird aber klinisch vor allem als Anämie sichtbar. Die Zahl der produzierten Erythrozyten ist zu gering; in einem kompensatorischen Mechanismus werden sie dafür mit möglichst viel Hämoglobin angestopft. Das macht sie allerdings wieder anfälliger für den Abbau, da sie sich nicht so leicht durch die Spalträume des Retikuloendothelialen Systems in der Milz quetschen lassen. Wir sprechen von einer hyperchromen, makrozytären oder auch von einer megaloblastären Anämie.

Zellproliferation ist besonders hoch in der Embryonal- und Fetalperiode. Folsäuremangel in dieser Phase kann zu Neuralrohrdefekten wie *Spina bifida* führen. Schwangere werden aus diesem Grund routinemäßig mit Folsäure substituiert. Da Neuralrohrdefekte aber sehr früh in der Schwangerschaft auftreten, wäre es für Frauen mit Kinderwunsch ratsam, schon vor der Empfängnis ausreichend Folsäure zu sich zu nehmen.

## 9. VITAMIN B12

Eines der komplexesten "kleinen" Moleküle unseres Körpers ist Vitamin B12 oder Cobalamin. Bisher sind nur zwei Enzymreaktionen bekannt, für die dieses Koenzym benötigt wird: die Synthese von Methionin und die "Entzweigung" von Methylmalonat, das beim Abbau ungeradzahligter Fettsäuren und Aminosäuren entsteht. Bei der Methioninsynthese arbeitet B12 mit N<sup>5</sup>-Methyl-THF zusammen, von dem es die Methylgruppe übernimmt. Ohne B12 ist N<sup>5</sup>-Methyl-THF eine metabolische Sackgasse, aus der Tetrahydrofolat nicht mehr regeneriert werden kann. Vitamin B12 kann nur von bestimmten Bakterien synthetisiert werden, wird jedoch von vielen anderen Bakterien und allen Tieren, in Summe also einer enormen Nahrungskette, gebraucht. Da es in Pflanzen nicht vorhanden ist, müssen wir es mit tierischen Produkten aufnehmen: mit Fleisch, Fisch, Eiern, und in einem geringeren Ausmaß auch mit Milchprodukten. B12-Mangel ist daher noch vor Eisenmangel das Hauptproblem veganer Ernährung. Kein Problem ist es, wenn man industriell mit Hilfe bestimmter Bakterien hergestelltes B12 als Nahrungsergänzung zu sich nimmt. Für eine quantitativ ausreichende synthetische Herstellung ist das Molekül zu kompliziert.

Vitamin B12 wird nur im Ileum absorbiert und muss bis dorthin vor Abbau im Verdauungstrakt geschützt werden. Im sauren Milieu des Magens wird es zunächst durch das Protein Haptocorrin (R-Protein) gebunden, das von Speicheldrüsen und Magenschleimhaut sezerniert wird. Parietalzellen der Magenschleimhaut produzieren gleichzeitig *intrinsic factor* (IF), ein Glycoprotein, das B12 später im Duodenum übernimmt, wenn Haptocorrin durch Pankreas-Proteasen abgebaut wird. Der B12:IF-Komplex ist in der tobenden Verdauungsschlacht außerordentlich stabil. Im Ileum angekommen, wird der Komplex über Rezeptor-vermittelte Endozytose aufgenommen. Dieser Prozess ist absolut IF-abhängig: freies B12 wird vom Rezeptor weder gebunden noch aufgenommen. Im Enterozyten dissoziiert der Komplex; B12 wird von Transcobalamin übernommen, das auch für die Exozytose und den Transport zur Leber sorgt. Ein großer Pool von Vitamin B12 besteht in der Leber und wird enterohepatisch rezirkuliert: mit der Galle ausgeschieden und im Ileum wieder resorbiert.

## **Perniziöse Anämie**

Wenn in einem der zahlreichen Systeme, die zur Aufnahme von Vitamin B12 benötigt werden, ein Problem besteht, wird zu wenig B12 resorbiert. Neben nahrungsbedingtem Mangel bei strengen Vegetariern ist eine häufige Ursache eine Autoimmunreaktion gegen Parietalzellen. Der Mangel wird schleichend wirksam, da in der Leber eine mehrjährige Reserve besteht. Die Symptome sind die eines Folsäuremangels. Fehlendes B12 blockiert auf die Dauer die Folsäurereserven des Körpers in der N<sup>5</sup>-Methyl-THF-Form, sodass zu wenig 5,10-methylen-THF zur Verfügung steht. 5,10-Methylen-THF wird aber unbedingt für die Synthese von dTMP aus dUMP (Enzym: Thymidylatsynthase) benötigt. Auch N<sup>10</sup>-Formyl-THF, das für die Synthese des Purin-Grundgerüsts benötigt wird, ist zu wenig vorhanden. Dadurch ergibt sich dieselbe Art von hyperchromer, makrozytärer Anämie wie bei Folsäuremangel. Es wäre auch möglich, diese Anämie durch dauernde Zufuhr von frischer Folsäure zu kaschieren, doch wäre das ein Kunstfehler, da weitere B12-Mangelsymptome durch Folsäurezufuhr nicht verhinderbar sind.

Weitere mögliche Symptome des B12-Mangels sind eine charakteristische atrophe Glossitis und neurologische Probleme, beginnend mit Polyneuropathie. In schweren Fällen ist auch das ZNS betroffen mit Erinnerungsstörungen, Depression, Schwäche und Ataxie. Für Schwäche und Ataxie sind hauptsächlich Entmarkungsherde in Rückenmarksbahnen verantwortlich, auf die sich der Name des Krankheitsbildes, funikuläre Myelose bezieht. Der pathophysiologische Mechanismus ist hier nicht im Detail geklärt.

## 10. SELEN

Betrachten wir Selen als ein herausgegriffenes Beispiel für Spurenelemente. Selen steht mit Sauerstoff und Schwefel in der sechsten Hauptgruppe; es reagiert also leicht und nimmt gerne Elektronen auf, hat aber eine höhere Bereitschaft als Halogene, diese auch wieder abzugeben. Es ist unabdingbar für einige wichtige Redoxreaktionen, wie die Entgiftung von Peroxiden durch Glutathionperoxidasen, sowie für die Aktivierung und Inaktivierung von Schilddrüsenhormon durch Iodthyronin-Dejodinasen. Ein Beispiel dafür haben wir schon erwähnt: die Aktivierung braunen Fettgewebes. Selen wird in Form einer besonderen Aminosäure, der 21. Aminosäure, Selenocystein, in diese Enzyme eingebaut. In Selenocystein nimmt Selen die Stelle des Cystein-Schwefelatoms ein. Im genetischen Code gibt es kein eigenes Codon für Selenocystein. Stattdessen kann eines der drei Stop-Codons, UGA, mit Hilfe eines speziellen Translationsfaktors als Selenocystein-Codon interpretiert werden, indem dieser an eine Signal-Schleifenstruktur in der 3'-UTR der Enzym-mRNA bindet.

In den meisten Gegenden ist es nicht nötig, sich über Selen Gedanken zu machen. Es gibt allerdings einige definierte Regionen, besonders in China, in denen der Boden wenig Selen enthält und die Zufuhr mit der Nahrung daher zu gering ist. Selenmangel kann dort zur Keshan-Krankheit führen, die durch eine lebensgefährliche Kardiomyopathie gekennzeichnet ist.

## 11. FETTSÄUREN

[Fettverdauung und -aufnahme](#) wird im [Skriptum zur Funktion der Leber](#) behandelt. Hier betrachten wir nur die Fettsäuren vom ernährungswissenschaftlichen Standpunkt aus.

Der Typ der enthaltenen Fettsäuren hängt von der Herkunft der Nahrungsfette ab. **Gesättigte Fettsäuren** sind typisch für unser eigenes Depotfett, sowie für das von Tieren wie Schweinen, Rindern und Schafen. Fleisch und Milchprodukte wie Butter enthalten daher in erster Linie gesättigte Fettsäuren. Beispiele sind Palmitinsäure (16:0) und Stearinsäure (18:0; die erste Zahl gibt die Anzahl der C-Atome, die zweite jene der Doppelbindungen an). Palmöl, das billigste Nahrungsfett, enthält etwa 40% Palmitinsäure und 40% einfach ungesättigte Ölsäure. **Ungesättigte Fettsäuren** enthalten mindestens eine Doppelbindung. Unser Organismus ist in der Lage, einfach ungesättigte Fettsäuren wie Ölsäure (18:1) zu synthetisieren, nicht aber mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*). PUFA werden von Pflanzen synthetisiert; um leben zu können, müssen wir zumindest zwei davon mit der Nahrung aufnehmen: Linolsäure (18:2) und  $\alpha$ -Linolensäure (18:3), die wir deshalb als essentielle Fettsäuren bezeichnen. Von diesen beiden ausgehend, können wir andere PUFA wieder selbst herstellen. PUFA kommen besonders in bestimmten Pflanzenölen vor. Auch Fettfische enthalten reichlich PUFA, die ursprünglich in Algen im Meer synthetisiert und durch die Nahrungskette angereichert werden.

Es steht außer Zweifel, dass das Gemisch an Fettsäuren, das wir mit der Nahrung aufnehmen, unsere Gesundheit beeinflusst. Unser diesbezügliches Wissen stammt aus ernährungswissenschaftlichen Studien, in denen der menschliche Organismus als *black box* behandelt wird: die Zusammensetzung der Nahrung verschiedener Kohorten oder Populationen wird dabei korreliert mit gemessenen Gesundheitsparametern. Die molekularen Mechanismen hinter den Korrelationen bleiben dabei in der Regel im Dunkeln. Zwar wurden zahlreiche Hypothesen formuliert, doch bleiben diese unzureichend geprüft.

Die Diskussionen über Fettsäuren konzentrieren sich auf zwei Bereiche: n-3/n-6- und Trans-Fettsäuren.

### **n-3/n-6 mehrfach ungesättigte Fettsäuren**

Abhängig von der Distanz der ersten Doppelbindung vom Methylende der Fettsäure aus, also "vom hinteren Ende", fallen die meisten mehrfach ungesättigten Fettsäuren in eine von zwei Gruppen:

- n-3-Fettsäuren (häufig auch als  $\omega$ -3-Fettsäuren bezeichnet), wie z. B.  $\alpha$ -Linolensäure (18:3), Eicosapentaensäure (EPA; 20:5) und Docosahexaensäure (DHA; 22:6). Fettfische sind reich an n-3-Fettsäuren. Die einzige Ölsaart, die vorwiegend  $\alpha$ -Linolensäure enthält, ist der gemeine Lein oder Flachs, der in Europa seit der Jungsteinzeit angebaut wird. Das Leinöl oxidiert sehr leicht, wird dabei bitter und härtet aus und wird deshalb als Nahrungsöl wenig verwendet.
- n-6-Fettsäuren, wie Linolsäure (18:2) und Arachidonsäure (20:4). Eine Reihe von Pflanzenölen enthalten vorwiegend Linolsäure: Sonnenblumenöl, Maiskeimöl, Sojaöl, Distelöl und Walnussöl.

Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass Grönländische Inuit nur sehr selten koronare Herzkrankheit entwickelten, obwohl sie sich praktisch ausschließlich von fettreicher tierischer Nahrung ernährten. Da sie in Form von Fettfisch hohe Mengen langkettiger n-3 PUFA zu sich nahmen, wurde ein kausaler Zusammenhang vermutet. Seither durchgeführte Kohortenstudien sowie randomisierte Interventionsstudien mit Fischöl führten im Einzelfall zwar zu widersprüchlichen Ergebnissen; das Gewicht der Daten spricht jedoch für eine Bestätigung dieses Zusammenhangs. Der Mechanismus bleibt unklar. Beschrieben wurde eine Hemmung der inflammatorischen Aktivität des Fettgewebes durch n-3 PUFA. Andererseits wurden auch für n-6 PUFA positive Effekte auf Arteriosklerose beschrieben. Wahrscheinlich sind zwei Gesichtspunkte von Bedeutung:

1. dass wir ausreichend PUFA im Verhältnis zu gesättigten Fettsäuren aufnehmen
2. dass die aufgenommenen PUFA in einem günstigen Verhältnis n-3:n-6 liegen. Empfohlen wird ein Verhältnis von mindestens 1:5; in unserer westlichen Ernährung liegt das tatsächliche Verhältnis jedoch um 1:15.

### **Trans-ungesättigte Fettsäuren**

Ungesättigte Fettsäuren liegen in einer von zwei möglichen Konfigurationen vor: cis oder trans. Cis bedeutet, dass die Kohlenstoffketten auf derselben Seite der Doppelbindungsachse liegen; die Fettsäure bekommt dadurch einen Knick. Dieser Knick hat zur Folge, dass ein Bündel von Cis-Fettsäuren schwer zu "schlichten" ist, während die kerzengeraden gesättigten Fettsäuren oder die nur ein winziges Bajonett enthaltenden Trans-Fettsäuren viel leichter zu schlichten sind. Mit anderen Worten: gesättigte und Trans-Fettsäuren, sowie komplexe Lipide, die diese enthalten, haben einen relativ hohen Schmelzpunkt, während Cis-Fettsäuren einen niedrigen Schmelzpunkt haben. So hat z. B. die gesättigte C18-Fettsäure, Stearinsäure, einen Schmelzpunkt von 69°C, die mono-ungesättigte Trans-Fettsäure Elaidinsäure einen von 45°C, während die entsprechende Cis-Fettsäure, Ölsäure, einen Schmelzpunkt von nur 17°C hat. Bei einer Körpertemperatur von 37°C sind Lipide mit cis-ungesättigten Fettsäuren daher "fluider" als solche mit gesättigten oder trans-ungesättigten Fettsäuren, die eher dazu tendieren, sich zusammenzulagern. Mangelnde Fluidität kann allerdings nicht die beobachteten negativen Effekte von Trans-Fettsäuren erklären, da unser Organismus ja vorwiegend gesättigte Fettsäuren enthält, die noch weniger fluid sind. Diskutiert wird, dass Trans-Fettsäuren durch ihre Bajonettstruktur Enzyme behindern, die andere Fettsäuren metabolisieren sollen. Zwar ist man sich über die genauen Mechanismen noch nicht einig, doch sind Trans-Fette mit einem höheren Risiko für Atherosklerose, koronare Herzkrankheit und Schlaganfälle assoziiert. Zusätzlich wurde beschrieben, dass Trans-Fette das unerwünschte LDL-Cholesterol heben und das "gute" HDL-Cholesterol senken.

Also, wir wünschen mehr Cis-Fette und weniger Trans-Fette. Woher kommen sie eigentlich?

**Cis-Fette** stellen den Großteil pflanzlicher Fette dar. Nach ihrer Extraktion liegen sie durch ihren niedrigen Schmelzpunkt bei Raumtemperatur flüssig, als Öle vor. Beispiele sind Olivenöl (75% Ölsäure, 10% Linolsäure, 15% gesättigt), erucasäurearmes Rapsöl (60% Ölsäure, 20% Linolsäure, 10%  $\alpha$ -Linolensäure, 7% gesättigt, bis zu 4% Trans-Fette durch den Raffinationsprozess), Maiskeimöl (50% Linolsäure, 30% Ölsäure, 15% gesättigt), Sojaöl (55% Linolsäure, 25% Ölsäure, 10% gesättigt) und Sonnenblumenöl (65% Linolsäure, 20% Ölsäure, 10% gesättigt). Eine Züchtung zur Reduktion der Linolsäure, *high oleic acid*-Sonnenblumenöl (80% Ölsäure, 10% Linolsäure, 10% gesättigt) nähert sich der Zusammensetzung von Olivenöl. Leinöl enthält als einziges Pflanzenöl vorwiegend n-3-Fettsäuren (63%  $\alpha$ -Linolensäure, 15%

Linolsäure, 15% Ölsäure, 7% gesättigt). Diese Prozentsätze sind nur Anhaltspunkte, da die Zusammensetzung erheblichen Schwankungen unterliegt.

**Trans-Fette** kommen in geringer Konzentration im Fett von Wiederkäuern vor. So kann Butter (70% gesättigt, 20-25% Ölsäure) bis zu 4% Trans-Fette enthalten. Aus den bisher erwähnten Gründen konsumierten Menschen bis vor wenigen Jahrzehnten nur geringe Mengen an Trans-Fetten. Das änderte sich mit der industriellen Nahrungsmittelproduktion. Pflanzliches Öl ist billig zu gewinnen, doch oxidiert es leicht (es wird "ranzig"), es ist schwerer zu transportieren und man kann es nicht aufs Brot streichen. Also wurden Methoden entwickelt, Pflanzenfette zu härten (sprich: den Schmelzpunkt hinaufzusetzen). Diese beruhen auf partieller Hydrierung. Die Idee ist, einen Teil der Doppelbindungen mit Wasserstoff abzusättigen, sodass teils gesättigte, teils ungesättigte Fettsäuren mit einer reduzierten Anzahl an Doppelbindungen entstehen. Der Prozess hat jedoch den Nachteil, dass er einen erheblichen Anteil der so behandelten Fettsäuren in die trans-Konfiguration bringt. Im Grunde verwandeln wir damit gute Nahrungsfette in schlechtere. Gehärtete Fette mit hohem Trans-Fett-Anteil verdrängten in der Folge andere Fette in vielen Bereichen, speziell in der industriellen Herstellung von Streichfetten, Backwaren, Knabbergebäck, Snacks und Fastfood.

Den negativen gesundheitlichen Aspekten von Trans-Fetten wurde über viele Jahre wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Während der letzten Jahre führte wachsendes Gesundheitsbewusstsein allerdings in vielen Ländern zu Gesetzesänderungen, welche den zulässigen Anteil der Trans-Fette in industriell hergestellter Nahrung sowie in Restaurant-Speisen stark reduzierten.

Zur Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen empfiehlt die WHO seit 2018, nicht mehr als 10% des täglichen Kalorienbedarfs in Form von gesättigten Fetten und nicht mehr als 1% in Form von Trans-Fetten zu sich zu nehmen.

## 12. BEGINN DER PROTEINVERDAUUNG IM MAGEN

Wie decken wir unseren Bedarf an Nahrungsmittelprotein? Nahrungsmittel tierischen Ursprungs enthalten die richtige Mischung an Aminosäuren. Neben ethischen und Klimawandelbedenken hat diese Lösung jedoch auch einen ernährungsphysiologischen Haken: Fleisch, Milchprodukte, Eier enthalten, wie wir gerade gesehen haben, die "falschen", nämlich ganz überwiegend gesättigte, Fettsäuren, zudem beträchtliche Mengen an Cholesterol.

Pflanzliche Nahrungsmittel enthalten die richtigen Fette, dafür jeweils eine "falsche" Mischung an Aminosäuren. Den relativen Mangel an Lysin in Getreiden haben wir uns bereits bewusst gemacht; bei Mais ist zudem Tryptophan limitierend, Hülsenfrüchte weisen nur einen geringen Gehalt an schwefelhaltigen Aminosäuren auf, etc.

Die traditionelle, "altsteinzeitliche" Lösung dieses Problems besteht darin, wenig Fleisch und viel Pflanzliches zu essen. Das ist auch für Kinder mit ihrem hohen Bedarf an ausgewogenem Protein, Eisen, B12 und  $\text{Ca}^{2+}$  zu empfehlen.

Möchte man auf tierische Nahrungsmittel ganz verzichten, muss man mehr Aufmerksamkeit investieren und auf eine Mischung der pflanzlichen Proteinquellen achten. Relativ viel Protein enthalten Hülsenfrüchte (Sojabohnen, Bohnen, Erbsen, Linsen, Kichererbsen, Erdnüsse),

Ölsaaten (Kürbiskerne, Sonnenblumenkerne) und Nüsse (Mandeln, Walnüsse, Haselnüsse). Als Basis eignet sich wegen ihrer relativ besten Aminosäureverteilung die Sojabohne/Tofu, doch muss z. B. ihr niedriger Methioningehalt aus anderen pflanzlichen Quellen, z. B. Körnern, kompensiert werden.

Die Verdauung der Nahrungsproteine beginnt in der "Mischmaschine" Magen durch das Zusammenwirken von Säure und Pepsinogen. Für die Verdauung von Kohlenhydraten und Fetten spielt der Magen nur eine geringe Rolle.

Proteine sind relativ schwer zu "knacken". Die Faltung schützt die meisten Proteine vor dem Angriff durch Proteasen. Der erste Schnitt ist der schwierigste. Ist der einmal gemacht, verlieren die entstehenden Bruchstücke einen Teil dieser Faltung und können leichter weiter abgebaut werden. Sehr hohe Protonendichte (der pH im Magen erreicht Werte um 1) denaturiert (entfaltet) Teile der Proteine und ermöglicht so die ersten Schnitte. Proteasen werden danach eingeteilt, welche chemische Gruppe sie verwenden, um eine Peptidbindung aufzubrechen: so gibt es Serin-, Cystein-, Aspartat- und Metalloproteasen. Die Aktivität von Endopeptidasen, die Peptidbindungen im Inneren einer Aminosäurekette aufbrechen, ist von der Aminosäuresequenz des Substrats abhängig. Pepsin ist eine Aspartat-Protease, die neben hydrophoben Aminosäuren schneidet; besonders effizient nach Phenylalanin. Um Proteine effizient abzubauen, wird daher eine Reihe von Proteasen benötigt, die an verschiedenen Stellen schneiden.

Die Bestandteile des Magensekrets werden von den zahlreichen Drüsen der Magenschleimhaut sezerniert. In die Epithelschicht sind unterschiedliche Zelltypen integriert. Nebenzellen produzieren schützenden Schleim, Hauptzellen Pepsinogen, (neuro)endokrine Zellen Signalmoleküle. Dazu gehören z. B. im Antrum G-Zellen, die das Signalpeptid Gastrin produzieren, und D-Zellen, die Somatostatin sezernieren, das der Gastrinproduktion entgegenwirkt. Stammzellen und deren noch undifferenzierte Nachkommen, *transit amplifying cells*, sorgen für Zellnachschub. Die Salzsäure wird von Beleg- oder Parietalzellen gebildet.

Belegzellen können auf Stimulation ihre apikale Membranoberfläche durch Ausbildung intrazellulärer Kanal-Labyrinth mit Mikrovilli um den Faktor 50-100 vergrößern. Basis der Salzsäureproduktion ist eine  $H^+K^+$ -ATPase, die Protonen im Austausch gegen  $K^+$  in das Lumen pumpt.  $K^+$  strömt durch K-Kanäle wieder ins Lumen zurück und Chlorid-Ionen folgen durch Chloridkanäle. Die Protonen werden durch Aufnahme von  $CO_2$  und  $H_2O$  in die Parietalzelle generiert, die durch Carboanhydrase zu  $H^+$  und  $HCO_3^-$  umgesetzt werden.  $HCO_3^-$  verlässt die Zelle basolateral durch Austausch gegen Chlorid. Netto resultiert die Abgabe von HCl in das Magenlumen. Diese Sekretion wird durch Vagus-Neuronen über Acetylcholin, sowie über Gastrin aus G-Zellen im Antrum angekurbelt. Diese beiden Stimuli wirken einerseits direkt an den Parietalzellen, andererseits indirekt, indem sie die Ausschüttung von Histamin aus neuroendokrinen Zellen unter dem Epithel, den ECL-(*enterochromaffin-like*) Zellen, bewirken. Parietalzellen rezipieren das Histamin über H2-Rezeptoren.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol binden kovalent an Cysteine auf der zytosolischen Seite der Pumpe und inaktivieren diese irreversibel. Die Wirkung hält länger als einen Tag an, bis eine ähnliche Zahl neuer Pumpenproteine nachproduziert wird. Kompetitive H2-Rezeptorantagonisten wie Ranitidin bremsen die Säureproduktion ebenfalls, wurden aber durch die Protonenpumpenhemmer weitgehend verdrängt.

Pepsinogen ist das Produkt der Hauptzellen. Es wird über eine Reihe von neuronalen und Hormonstimuli freigesetzt, von denen Acetylcholin aus Vagus-Neuronen der wichtigste ist. Pepsinogen benötigt Säure. Bei niedrigem pH spaltet es sich spontan in ein N-terminales Peptid und das aktive Pepsin. Dieser Prozess wird erst unter pH 3 effizient und dadurch positiv rückgekoppelt, dass dann auch Pepsin selbst Pepsinogen spaltet. Pepsin ist eine Endopeptidase mit pH-Optimum zwischen 1,8 und 3,5; darüber ist Pepsin inaktiv. Das Produkt der Pepsinspaltung sind große Peptide, sogenannte Peptone, die ihrerseits G-Zellen im Magenantrum zur Sekretion von Gastrin und I-Zellen in der Duodenalschleimhaut zur Sekretion von Cholezystokinin anregen.

Um die Aufgaben der Magensäure zusammenzufassen: Säure erleichtert das Spalten von Peptidbindungen; bei sehr niedrigem pH beschleunigt sich bereits die spontane Hydrolyse von Peptidbindungen wesentlich. Säure bewirkt auch eine Denaturierung der Proteine, die diese erst für Proteasen angreifbar macht. Schließlich tötet die Magensäure den Großteil aller Bakterien ab und schützt uns damit vor Infektionen. Diesen Vorteilen steht der Nachteil gegenüber, dass Salzsäure (HCl) natürlich dieselben Wirkungen auf die Zellen der Magenschleimhaut hat. Die einzige Möglichkeit, die Epithelschicht vor schweren Gewebsschäden zu bewahren, ist der Schutz durch einen dauernd erneuerten Schleimfilm mit neutralem Milieu.

Schleimproduzierende Zellen sitzen an der Oberfläche des Magens, in den Eingängen der Magendrüsen und in den Drüsen selbst. Schleim besteht aus Tetrameren des Glycoproteins Mucin, die lange sulfatierte Kohlenhydratketten binden, die einen großen Wassermantel tragen. Dieser dauernd nachproduzierte Schleimteppich wird durch  $\text{HCO}_3^-$  alkalisiert und bildet damit eine neutralisierende Diffusionsbarriere für das Magenepithel. Der fließende Teppich wird von unten ständig nachproduziert und von oben ständig verdaut. Von den Schleimzellen produziertes  $\text{HCO}_3^-$  bleibt in den Maschen gefangen; aktives Pepsin wird vom Maschenwerk draußen gehalten. Die wenigen eindringenden Pepsinmoleküle werden durch den höheren pH inaktiviert. Die Produktion von  $\text{HCO}_3^-$  ist abhängig von lokal produziertem Prostaglandin E (PGE), das über die Cyclooxygenase 1 (COX1) hergestellt wird.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Wollen wir Medikamente oral verabreichen, stellt die Magensäure oft eine Herausforderung für die Galenik dar. Manche Medikamente würden durch die Magensäure inaktiviert werden, andere die Magenschleimhaut schädigen. Ein Beispiel ist der Protonenpumpenhemmer Omeprazol selbst, der im Magen vor Säure geschützt werden muss. Eine Möglichkeit ist, solche Tabletten mit einer magensaftresistenten Schicht zu überziehen. Allerdings führt das oft dazu, dass die Tablette lange im Magen liegen bleibt. Der Magen funktioniert ja als "Mischmaschine", die den Zweck hat, proteinreiche Nahrung lange im sauren Milieu zu halten, wobei die Peristaltik beträchtliche Drücke erzeugt. Damit keine zu großen Mengen in das Duodenum hinausgedrückt werden, kontrahiert sich der Pylorus, sodass nur Brei und Partikel kleiner als 2 mm Durchmesser hindurch gelangen. Partikel, die größer sind, bleiben paradoxerweise im Magen liegen, bis dieser entleert ist; erst dann erschlafft der Pylorus und entlässt die letzten größeren Partikel. Eine so genannte monolithische magensaftresistente Tablette bleibt also, besonders, wenn jemand regelmäßig etwas "dazu isst", über viele Stunden im Magen und wird möglicherweise erst in der Nacht (oder drei Tabletten gleichzeitig, bei 3x1!) entlassen und damit wirksam. Gelöst werden kann das Problem durch so genannte MUPS (*multi-unit pellet system*), bei denen separat magensaftresistente Pellets kleiner als 2 mm Durchmesser zu einer Tablette zusammengefasst werden. Die Tablette zerfällt im Magen, die Pellets können den Pylorus passieren. Teuer!

### 13. GASTRITIS UND ULCUS VENTRICULI / DUODENI

Eine Verminderung des Schutzwalles mit oberflächlichen Erosionen finden wir bei der Gastritis. Beim Ulcus ist die Schleimhaut lokal völlig durchbrochen. Dieser Substanzdefekt in der Magenwand ist im sauer-proteolytischen Dauerbeschuss extrem schwer zu schließen. Bis zur Entwicklung der Protonenpumpenhemmer und der Erkenntnis, dass die behandelbare Infektion mit *Helicobacter* eine pathogenetische Rolle spielt, war es vielfach der einzige Ausweg, den Großteil des Magens operativ zu entfernen.

*Helicobacter pylori* ist säureresistent und kolonisiert besonders die Schleimhaut des Antrums, da im Fundus die Parietalzellen am dichtesten sind und damit die höchste Säurekonzentration herrscht. Das Bakterium bewegt sich im Säuregradienten chemotaktisch Richtung neutraleres Milieu, daucht sich durch Proteasen in die Schleimschicht ein und dockt an Magenepithelzellen an. Es stellt seinen eigenen  $\text{HCO}_3^-$ -Puffer durch Spaltung von Harnstoff mittels Urease her. Das dabei entstehende  $\text{NH}_4^+$  ist, wie die Proteasen, toxisch für die danebenliegende Schleimhautzelle. Nur ein Teil der *H. Pylori*-Stämme ist pathogen. Diese enthalten einen Genomabschnitt, der als *cag-pathogenicity island* (*cag-cytotoxin-associated gene*) bezeichnet wird. Die dort kodierten Gene befähigen das Bakterium, Peptidoglykan ins Innere der Schleimhautzelle zu injizieren, das über NOD-like receptors erkannt wird und eine Entzündung auslöst, welche die Schleimhautwand auflockert. Das Eindringen in die Schleimhautwand verschafft *Helicobacter* eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Durch die Veränderungen wird auch mehr Gastrin und damit insgesamt mehr Säure gebildet. Obwohl nur ein Teil der Träger Beschwerden bekommt, ist *H. pylori* für den Großteil der Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre verantwortlich; an zweiter Stelle liegen die NSAIDs, die weniger als ein Fünftel der Geschwüre auslösen. Zehn bis zwanzig Prozent der Infizierten entwickeln im Lauf ihres Lebens ein Ulcus. Die Infektion kann durch Nachweis der Spaltung von  $^{13}\text{C}$ - oder  $^{14}\text{C}$ -radioaktiv markiertem Harnstoff im Atemtest nachgewiesen werden: Harnstofflösung wird getrunken,  $^{13}\text{C}$ - $\text{CO}_2$  wird abgeatmet.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Zwei extrem häufig zur Entzündungshemmung eingesetzte Medikamentenfamilien, Glucocorticoide und nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs), hemmen über unterschiedliche Mechanismen die Produktion von PGE. Da dies auch in der Magen- und Darmschleimhaut geschieht, macht der dadurch verminderte Schleimhautschutz Magenulcera und –Blutungen zu gefürchteten Nebenwirkungen längerdauernder anti-entzündlicher Therapien. Um diesem Effekt entgegenzuwirken, werden Protonenpumpenhemmer als "Magenschutz" eingesetzt. Leider nützt dieser "Schutz" nur im Magen, nicht aber in den Darmabschnitten hinter dem Magen, während die NSAIDs-Schädigung sich dort natürlich ebenso auswirkt. Weiters wurden, um die in allen Zellen konstitutiv exprimierte COX-1 weniger zu beeinträchtigen, COX-2-Hemmer entwickelt, um präferentiell diese in Makrophagen und anderen Entzündungszellen induzierbare Isoform zu hemmen. Diese Entwicklung war nur teilweise erfolgreich, da COX-2-Hemmer zwar weniger magenbelastend sind, doch eine verstärkte Neigung zu atherothrombotischen Ereignissen mit sich bringen.

### 14. PROTEINVERDAUUNG UND –AUFNAHME

Aus dem Magen werden kleine Portionen Chymus (Speisebrei) vom Pylorus (Pfortner) in den Zwölffingerdarm entlassen. Dieses Gemisch ist sauer und enthält das Resultat der

Pepsinwirkung, Peptone. Der niedrige pH stimuliert S-Zellen der Duodenalschleimhaut zur Freisetzung von Sekretin, das Pankreasgangzellen zur Sekretion von  $\text{HCO}_3^-$  stimuliert. Peptone stimulieren I-Zellen im Duodenalepithel zur Freisetzung von Cholecystokin (CCK). CCK stimuliert den Gallefluss durch Kontraktion der Gallenblase und regt die Bauchspeicheldrüse zur Freisetzung ihres Enzymcocktails an. Gemeinsam führen Sekretin und CCK also zur Freisetzung der Pankreas-Verdauungsenzyme in einem reichlichen Volumen alkalischen Sekrets, das den Speisebrei neutralisiert.

Im Duodenum wird die Proteinverdauung durch eine Reihe pankreatischer Enzyme fortgesetzt, die ihr pH-Optimum im leicht alkalischen Bereich haben. Diese werden ebenfalls als inaktive Vorstufen sezerniert: Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Proelastase, Proprotease E sowie die Procarboxypeptidasen A und B. Trypsinogen wird durch das Bürstensaum-Enzym Enteropeptidase (Enterokinase) durch Abspaltung eines Peptids zu Trypsin aktiviert. Trypsin aktiviert sowohl weitere Trypsinogenmoleküle, als auch die anderen Proteasen und Peptidasen. Trypsin ist eine Serinprotease, die Aminosäureketten nach den basischen Aminosäuren Lysin und Arginin spaltet. Das verwandte Chymotrypsin, ebenfalls eine Endopeptidase, spaltet nach Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Methionin. Die Carboxypeptidasen sind Exopeptidasen, knabbern also die Aminosäuren einzeln vom C-Terminus ab. Das Resultat dieses Verdauungsvorgangs sind einzelne Aminosäuren (etwa 30%) und Peptide aus wenigen Aminosäuren (70%).

Den Rest besorgen die Enterozyten des Dünndarms in zwei Stufen: durch zahlreiche Bürstensaum-Peptidasen sowie zahlreiche cytosolische Peptidasen. Bürstensaum-Exopeptidasen verkleinern die bestehenden Peptide zunächst weiter, und Transporter für Tetra-, Tri- und Dipeptide (PepT1) sowie für einzelne Aminosäuren sorgen für deren Aufnahme in Enterozyten, als Kotransport mit Protonen oder  $\text{Na}^+$ . Tetra-, Tri- und Dipeptide werden im Cytosol des Enterozyten in einzelne Aminosäuren zerlegt und diese basolateral ins Pfortaderblut ausgeschleust.

Durch die bisher beschriebenen Mechanismen werden nur Aminosäuren aufgenommen. In geringem Ausmaß werden aber auch größere Peptide und komplexe Proteine durch das Epithel geschleust. Dafür sind besonders die M-Zellen im Epithel über den Peyer-Plaques verantwortlich (siehe [Skript Immunologie](#)). Dies hat den Sinn, das Immunsystem über die Antigensituation im Darmlumen zu informieren.

## 15. PANKREATITIS

Mehr noch als das Magensekret stellt das Pankreassekret eine biochemische Bombe dar. Diese ist gewöhnlich sorgfältig gesichert. Proteasen werden als inaktive Vorstufen produziert. Sie werden in sekretorischen Granula von anderen Zellbestandteilen ferngehalten. In diese Granula werden Enzymhemmer mitverpackt: der Hauptschalter Trypsinogen wird zusätzlich durch einen pankreatischen Trypsininhibitor gesichert, der bis zu 10% "versehentlich" aktiviertes Trypsin abfangen kann. Der Inhalt der Granula wird auf einen niedrigeren pH-Wert gebracht, bei dem die Enzyme nicht aktiv sind.

Trotzdem kommt es manchmal zu einer Aktivierungskaskade noch im Pankreas, das sich dann prompt selbst zu verdauen beginnt. Die häufigsten Auslöser sind Gallensteine, die in der *Papilla Vateri* stecken bleiben, und kräftiger Alkoholkonsum. Die Kausalkette von diesen Auslösern

zur akuten Pankreatitis ist noch unzureichend geklärt. Bei Gallenkonkrementen schädigen die zurückgestauten Gallenbestandteile die Pankreas-Zellmembranen, sodass diese permeabler werden. Es ist auch möglich, dass durch eine Ventilfunktion etwas Duodenalinhalt mit aktiviertem Trypsin in das pankreatische System zurück fließt. Auch bei Alkoholkonsum kann die Stimulierung zu einem Stau führen, bei der die bereits in der aktiven Form sezernierte Lipase die Membranen schädigt.

Einige Polymorphismen erleichtern die Entstehung einer Pankreatitis, die dadurch auch familiär auftreten kann. Das Trypsinogen im Pankreassekret ist das Produkt mehrerer ähnlicher Gene. Die Varianten können durch unterschiedliche Ladung elektrophoretisch unterschieden werden. Die Mutation Arg122His in der Hauptvariante, dem sogenannten kationischen Trypsinogen (Gen: PRSS1 für *Protease, Serine, 1*), führt dazu, dass einmal aktiviertes Trypsin länger aktiv bleibt, da es durch ein anderes Trypsinmolekül nicht mehr geschnitten werden kann. Ein solches Allel genügt; diese Form der Pankreatitis-Prädisposition verhält sich daher autosomal dominant. Mutationen im Trypsininhibitor (Gen: SPINK1 für *Serine Protease Inhibitor, Kazal-type 1*) verhindern das Auffangen von autolytisch aktivierten Trypsinogenmolekülen und verhalten sich autosomal rezessiv.

Akute Pankreatitis kann lebensbedrohlich sein. Die Aktivierung der Selbstverdauung führt zur Freisetzung des Enzymcocktails und zur sekundären Aktivierung von Entzündungszellen und Endothel im ganzen Körper. Folgen können disseminierte intravaskuläre Koagulation, Hämolyse, Schock, Nierenversagen und *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) sein.

## 16. ZYSTISCHE FIBROSE (MUKOVISZIDOSE)

Zystische Fibrose ist die häufigste lebensbedrohliche genetische Erkrankung von Menschen Europäischen Ursprungs; die Häufigkeit der autosomal rezessiven Erkrankung beträgt etwa 1 in 2000. Der Name "zystische Fibrose" bezieht sich auf die typische Zerstörung des Pankreasgewebes, die durch den Mangel an Verdauungsenzymen zu schweren Ernährungsstörungen und frühem Tod der Patienten führte. Seit die Enzyme oral substituiert werden können, stellen Lungenerkrankungen das zentrale Problem dar. Eine zähe Schleimschicht behindert den Transport durch das Flimmerepithel und stellt einen idealen Nährboden für Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* dar.

Zystische Fibrose wird durch Mutationen im CF-Gen verursacht, das den *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) kodiert. CFTR ist notwendig, um das  $\text{HCO}_3^-$ -reiche Pankreassekret zu erzeugen. Dabei ist CFTR eigentlich ein  $\text{Cl}^-$ -Transporter auf der apikalen Membran des Pankreasgangepithels, doch wird das zunächst ausgeschleuste  $\text{Cl}^-$  gebraucht, um es wieder gegen das intrazellulär befindliche  $\text{HCO}_3^-$  einzutauschen. CFTR besteht aus zwei Transmembrandomänen mit benachbarten ATP-Bindungsstellen, die eine intrazelluläre Domäne mit zahlreichen Phosphorylierungsstellen für PKA und PKC umschließen. Die Aktivierung von PKA erfolgt via cAMP durch Sekretin, jene von PKC über parasymphathisches Acetylcholin. In Summe aktivieren Verdauungsstimuli also die Produktion von  $\text{HCO}_3^-$ -reichem Sekret über die Phosphorylierung von CFTR.

Eine Mutation,  $\Delta\text{F508}$ , ist für etwa zwei Drittel aller CF-Fälle verantwortlich. Die Deletion von Phenylalanin 508 führt zu einer Fehlfaltung des Proteins, sodass es rasch degradiert wird und gar nicht die apikale Membran erreicht. Zahlreiche weitere Mutationen, in Summe mehr als

1000, wurden in jeweils nur einem geringen Anteil der Patienten gefunden. Manche von diesen haben einen totalen, andere nur einen teilweisen Funktionsausfall zur Folge. CFTR wird für die Funktion vieler Epitheltypen benötigt. Der Ausfall von CFTR kann daher ein breites Spektrum von weiteren Symptomen mit sich bringen, z. B. Mekoniumileus bei Neugeborenen, Nasennebenhöhlenentzündungen, Infertilität, sekundären Diabetes oder biliäre Zirrhose.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Bei Patienten mit einer homozygoten  $\Delta F508$ -Mutation kann die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor (Tablette, Orkambi®) die Symptome etwas verbessern: Lumacaftor hat Chaperonwirkung, sodass ein kleiner Anteil der CFTR-Proteine korrekt faltet, die Membran erreicht und durch Ivacaftor eher offen bleibt.

FETTVERDAUUNG wird im [Leber-Skript](#) behandelt.

## EINIGE NICHT-INFEKTIÖSE DARMERKRANKUNGEN

### 17. ZÖLIAKIE

Zöliakie wird auch als Gluten-sensitive Enteropathie oder, heute selten, als Sprue bezeichnet. Die Darmerkrankung kann in genetisch prädisponierten Individuen durch bestimmte Proteine aus Weizen, Roggen oder Gerste ausgelöst werden. Hafer wird von den meisten Patienten toleriert, ist aber häufig mit anderen Getreiden kontaminiert. Mais und Reis sind unproblematisch. Mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1% ist die Erkrankung bei Menschen mit Europäischem genetischen Hintergrund häufig; sie ist weniger häufig bei anderen Populationen. Erinnern wir uns: Getreide ist erst seit etwa 15.000 Jahren ein wesentlicher Teil der menschlichen Ernährung.

Die Nomenklatur von Getreideproteinen ist für Nichtexperten ziemlich verwirrend. Um die Keimung zu ermöglichen, enthält ein Getreidekorn Kohlenhydrate (in Form von Stärke) und Aminosäuren (in Form von Speicherproteinen). Stärke sowie ein Teil der Proteine sind wasserlöslich. Das Gemisch der nicht-wasserlöslichen Proteinfraction wird als Gluten bezeichnet, abgeleitet vom lateinischen Wort *gluten*, für Klebstoff. Die in Alkohol lösliche Subfraktion dieser Glutenproteine werden Prolamine genannt, weil sie viele Proline und Glutamine enthalten. Prolamine haben in den einzelnen Getreidesorten unterschiedliche Namen: in Weizen werden sie Gliadine genannt, in Gerste, Hordeine und in Roggen, Secaline. Weizen ist die in unserer Ernährung vorherrschende Getreidesorte; daher spielen Gliadine, von denen es  $\alpha/\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\omega$ -Formen gibt, die größte Rolle.

Da unsere Verdauungsproteasen Peptidbindungen neben Glutamin und Prolin nur unzureichend schneiden, sind Gliadine widerstandsfähig gegen enzymatische Verdauung im Darm. Der Verdauungsprozess resultiert daher in typischen Peptidfragmenten, die z. B. die Größe von 10-35 Aminosäuren haben. In prädisponierten Personen lösen diese Peptidfragmente auf zwei Arten Immunreaktionen aus.

Gliadinpeptide haben direkte Wirkungen auf Enterozyten, über erst zum Teil aufgeklärte Mechanismen. Manche Gliadin-Peptide haben eine gewisse Affinität zum Chemokinrezeptor CXCR3. Aktivierung von CXCR3 führt zur Sekretion von Zonulin (Prä-Haptoglobin 2), einem Protein, das die *tight junctions* durchlässiger macht, sodass mehr Gliadinpeptide die

Epithelschranke überwinden können. Zudem können so durch Gliadinpeptide CXCR3-exprimierende Lymphozyten angezogen werden.

Gliadinpeptide stimulieren Enterozyten auch zur Sekretion von IL-15 und zur Expression von MICA, einem MHC-I-verwandten Transmembranprotein. IL-15 stimuliert intraepitheliale Lymphozyten zur Expression von MICA-Rezeptor NKG2D. Über diesen nicht-adaptiven Mechanismus töten die Lymphozyten Epithelzellen, sodass die Darmwand noch durchlässiger wird. Überdies führt der Mechanismus mit der Zeit zu einer Reduktion der Zahl an Enterozyten und damit zu einer Schleimhautatrophie.

Ein zweiter Mechanismus beruht darauf, dass das ubiquitär exprimierte Enzym Gewebstransglutaminase (*tissue transglutaminase*, tTG) Glutamin zu Glutaminsäure umwandelt. Die desaminierten, nun negativ geladenen Gliadinfragmente werden präferentiell in den Peptidbindungsspalt bestimmter MHC-II-Moleküle eingebaut und so präsentiert. Die dazu geeigneten MHC-II-Moleküle sind Varianten von HLA-DQ2.5 (Heterodimere, die von DQA1\*05:01 und DQB1\*02:01-Allelen stammen) oder HLA-DQ8 (Heterodimere von DQA1\*03:01 und DQB1\*03:02-Allelen). Diese Allele sind sehr häufig; ihr Vorhandensein in einem Individuum bedeutet nicht, dass eine Zöliakie zu erwarten ist, doch sind andere DQ-Typen offensichtlich nicht in der Lage, dieselbe Funktion auszuüben. Antigen-präsentierende Zellen (APC) präsentieren die desaminierten Gliadinpeptide naiven CD4-positiven T-Zellen und aktivieren diese. Die T-Zellen differenzieren hauptsächlich zu TH1-Zellen, die IFN $\gamma$  produzieren und Makrophagen aktivieren. Damit lösen sie eine chronische Entzündung der Darmwand aus. Da diese Mechanismen eine zelluläre Immunreaktion darstellen, handelt es sich um eine Form der [Typ IV-Überempfindlichkeitsreaktion](#).

Gemeinsam führen die beiden Mechanismen zu einem Verlust reifer Enterozyten, der durch verstärkte Proliferation der *transit amplifying*-Vorläufer in den Krypten nur unzureichend wettgemacht werden kann. Die diagnostische Dünndarmbiopsie zeigt demgemäß Villusatrophie, Kryptenhyperplasie und eine große Zahl an intraepithelialen Lymphozyten.

Vor der Biopsie empfehlen sich Laboruntersuchungen auf IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG). Diese diagnostisch hilfreichen Antikörper sind nach gegenwärtigem Wissen eine Nebenerscheinung, keine Krankheitsauslöser. Gewöhnlich kommen keine tTG-spezifischen T-Helferzellen vor- sie sollten auch nicht vorkommen, da tTG ja ein normales Selbst-Molekül ist. Die entsprechenden B-Zellen bekommen ihre Hilfe von Gliadin-spezifischen Helferzellen, wenn B-Zellen mit einem tTG-spezifischen B-Zell-Rezeptor einen Komplex aus tTG und Gliadin internalisieren und in der Folge selbst ein Gliadinpeptid auf ihren DQ-Molekülen präsentieren. Gliadin-spezifische T-Zellen geben also die Hilfe zur Produktion eines tTG-spezifischen Autoantikörpers. Einen analogen Mechanismus haben wir bereits bei den Konjugatimpfstoffen kennengelernt.

Zöliakie kann in jedem Alter und in sehr verschiedener Intensität beginnen, und zeigt oft uncharakteristische Symptome. Das Defizit an funktionellen Enterozyten kann schleichend zu Mangelernährung führen, z. B. in Hinsicht auf Eisen, Ca<sup>2+</sup> oder einzelne Vitamine. In voller Ausprägung führt Zöliakie zu chronischen Durchfällen mit starker enteraler Gasbildung, Gedeihstörungen und Gewichtsverlust.

## 18. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Eine ungerechtfertigte oder überschießende Aktivierung des Immunsystems in der Darmwand ist das gemeinsame Merkmal zweier Erkrankungen, **Morbus Crohn** und **Colitis ulcerosa**, die unter der Bezeichnung chronisch-entzündliche Darmerkrankung (*inflammatory bowel disease*, IBD) zusammengefasst werden. Bei vielen Ähnlichkeiten unterscheiden sich die beiden Erkrankungen in der Lokalisation und in der Eindringtiefe des entzündlichen Geschehens. *Colitis ulcerosa* ist auf Rektum und Colon begrenzt und betrifft nur Mucosa und Submucosa; Perforationen sind selten. Morbus Crohn kann dagegen jeden Abschnitt des Gastrointestinaltrakts befallen. Häufig betrifft er mehrere Abschnitte zugleich, z. B. terminales Ileum und Rektum, mit einem Entzündungsprozess, der in der Regel die gesamte Darmwand einbezieht.

IBD ist allem Anschein nach eine überschießende Immunreaktion gegen Teile der Darmmikrobiota. In diesem Sinn ist es keine Autoimmunerkrankung, da kein Autoantigen vorliegt. Andererseits könnten wir unsere Darmflora mit einiger Berechtigung als Teil unseres "weiteren Selbst" betrachten, da wir dafür unter normalen Umständen Immuntoleranz entwickeln. Bei Patienten mit IBD hat dieser Tolerisierungsprozess nicht ausreichend funktioniert.

Dieser mangelnden Tolerisierung wird offensichtlich durch bestimmte Allele polymorpher Genloci Vorschub geleistet. Bei vielen IBD-Patienten ist die Barrierefunktion des Darmepithels beeinträchtigt. Während der innere Zusammenhang noch nicht geklärt ist, findet man bei Patienten mit bestimmten NOD2-Allelen, dass die *tight junctions* zwischen Enterozyten durchlässiger sind als gewöhnlich. Erinnern wir uns: NOD2 ist ein intrazellulärer *pattern recognition receptor* für PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) aus der Bakterienzellwand. Erinnern wir uns auch, dass *H. Pylori* diesen Mechanismus aktiv missbraucht, um die Magenwand aufzulockern. Patienten mit spezifischen Allelen anderer Gene produzieren geringere Mengen an Defensinen, antibakteriell wirkenden Peptiden, die z. B. von Paneth-Zellen am Boden der Krypten freigesetzt werden. Wieder andere Patienten haben einen veränderten IL-23-Rezeptor. IL-23 ist ein mit IL-12 verwandtes proinflammatorisches Zytokin, das TH17- und NK-Zellen in ihrer Proliferation und Funktion anregt. Zusammengefasst wurden mehr als 250 mit der Erkrankung assoziierte polymorphe Loci identifiziert, von denen einige die Gemeinsamkeit haben, dass sie das Eindringen vermehrten bakteriellen Materials in die Darmwand plausibel erscheinen lassen, andere, dass sie überschießende Reaktionen des Abwehrsystems begünstigen.

Zellen des adaptiven Immunsystems reagieren auf dieses bakterielle Material. Dendritische Zellen aktivieren naive T-Zellen zu TH1 und TH17-Zellen. TH17-Zellen verstärken frühe nicht-adaptive Abwehrmechanismen, z. B. die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten. Granulozyteninfiltrate mit Kryptenabszessen sind typisch für IBD. Makrophagen werden sowohl durch PAMPs direkt, als auch durch TH1-Zellen via  $IFN\gamma$  aktiviert. Durch Makrophagen und TH1-Zellen sezerniertes  $TNF\alpha$  trägt durch Induktion von Proteasen zur Gewebsdestruktion bei, und die Proteasen schädigen ihrerseits die *tight junctions* des Epithels. In einem *Circulus vitiosus* verstärken also unspezifische und adaptive Abwehrmechanismen die Durchlässigkeit des Darmepithels.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Anti-TNF $\alpha$ -Therapie hat einen positiven Effekt bei fistelbildendem Morbus Crohn. Ustekinumab, ein Antikörper gegen IL-12 und IL-23, ist gegen beide Erkrankungen zugelassen.

Umweltfaktoren haben ebenfalls einen Einfluss. In einer Parallele zur Allergie weisen Populationen, die bestimmten Infektionen weniger ausgesetzt sind, eine höhere Morbidität durch IBD auf. Die Hygienehypothese postuliert eine Notwendigkeit für Infektionen zur Etablierung eines normalen Toleranzniveaus. Es gibt Tiermodelle, bei denen Wurminfektionen die Entstehung von IBD verhindern oder das Krankheitsbild abschwächen. Passend zu dieser Hypothese steigt die Häufigkeit von IBD weltweit an, mit der höchsten Prävalenz in Europa, Nordamerika und Australien.

Überschießende Immunreaktionen zeigen sich auch in extraintestinalen Manifestationen, wie z. B. *Erythema nodosum*, *Polyarthritidis migrans*, Sacroileitis, Morbus Bechterew, Uveitis oder Cholangitis.

Die Krankheitserscheinungen sind abhängig von Lokalisation und Intensität und sehr variabel. Morbus Crohn beginnt häufig mit mäßigem Durchfall, Bauchschmerzen und Fieber und kann so eine Appendizitis vortäuschen. *Colitis ulcerosa*, die Rektum und anschließende Teile des Colons befällt, beginnt oft mit Krämpfen im Unterbauch und blutig-schleimigen Durchfällen. Beide Erkrankungen tendieren dazu, in jungen Jahren zu beginnen und zeigen einen chronischen, durch wiederkehrende Episoden gekennzeichneten Krankheitsverlauf.

\*\*\*