

# SKRIPT ERNÄHRUNG UND VERDAUUNG

[Arno Helmborg](#)

*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 2.1

©Arno Helmborg 2010-2012

Pdf- Version von <http://helmborg.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. 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. Milch und Getreide, Produkte der neolithischen (Ackerbau-) Revolution vor 10.000 Jahren, gab es noch nicht. Das Verhältnis von pflanzlicher zu tierischer Kost wurde auf etwa 65:35 geschätzt. Im Vergleich zu unserer durchschnittlichen Westlichen Ernährung enthielt sie 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.

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. Erstens ist das für die meisten von uns unmöglich. Getreideprodukte, Mais und Reis sind angesichts der Menge der benötigten Kalorien nicht zu ersetzen. 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 müssen wir uns bei einer Weltbevölkerung von sieben 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. 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 aus, in der Fleisch und weitere Nahrungsmittel tierischer Herkunft jederzeit 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, bis diese toxisch wirken. Erinnern wir uns: Toxizität ist eine Frage der Dosis. Vieles deutet darauf hin, dass der bei Adipositas beobachtete moderate Anstieg an freien Fettsäuren sich auf zwei

Ebenen negativ auf den Metabolismus auswirkt: einerseits auf die Insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen, andererseits auf die Insulin-sensitiven peripheren Gewebe.

Freie Fettsäuren (FFA, *free fatty acids* oder NEFA, *non-esterified fatty acids*) induzieren in Pankreas-Inseln IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-8. Die IL-1 $\beta$ -Expression schaukelt sich in einer positiven Rückkoppelung auf und behindert die Insulinsekretion. Blockade dieser Rückkoppelungsschleife mit dem IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra verbesserte die  $\beta$ -Zellfunktion und hatte niedrigere HbA1c-Spiegel zur Folge.

Gesättigte Fettsäuren wie Laurinsäure (C12) oder Palmitinsäure (C16) sind 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 reduzierter Insulinsensitivität von Leber, Muskel- und Fettgewebe.

Ohne es wirklich zu verstehen, nennen wir die Gesamtheit dieser Veränderungen Metabolisches Syndrom. Insulinresistenz führt zu Diabetes mellitus Typ 2 und damit 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-Genallele gezogen. Zeitgenossen mit weniger Energiespar-Allelen bleiben unter diesen Bedingungen ohne besondere Anstrengungen schlank; die Mehrheit muss sich bewusst bemühen, um das Gewicht zu halten.

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 verbesserte. Wahrscheinlich starben damals viele Menschen jung an Diabetes mellitus und damit zusammenhängenden Gesundheitsproblemen. In diesen Gesellschaften wirkte die Selektion bereits gegen die Energiespar-gene. In Populationen, die dem kalorischen Überfluss heute erstmals ausgesetzt sind, finden wir zur Zeit 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. Frühstück und ein kleines Mittagessen sind wichtig für die Leistungsfähigkeit. 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 zu viel naschen.
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 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 benützen 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.

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. Für wie lange? Das wissen wir leider noch nicht. Wie viele Jahre dieser Energiesparmodus anhält, muss erst erforscht werden; hoffen wir, nicht den Rest unseres Lebens.

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 auszuschleiden, 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 ist Hunger nach wie vor eines der größten medizinischen Probleme. Etwa 1 Milliarde Menschen sind unterernährt. Nach Jean Ziegler, in seiner Tätigkeit für die Vereinten Nationen, war Unterernährung im Jahr 2006 für 58% der weltweiten Gesamtmortalität verantwortlich. 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 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 Aszites-bedingtem 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 Ghanesischen 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 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, der Reproduktionsfunktionen und des

Knochenstoffwechsels (*Anorexia nervosa* kombiniert z. B. niedrige Leptinspiegel mit Amenorrhoe und Osteoporose).

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 zum Frühstück und einem Hoch am späten Abend. Darüber hinaus führen Änderungen der Ernährungslage zu temporären Abweichungen des Leptinspiegels. Auf Hungerphasen über einige Tage reagiert Leptin mit einem Abfall, auf festliche Kalorienzufuhr mit einem Anstieg. Leptin überwindet die Blut-Hirn-Schranke und beeinflusst Neuronen im Nucleus arcuatus. Erniedrigte Leptin-Werte führen zu einem verstärkten Hungergefühl, erhöhtes Leptin zu Sätttheit. 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.

Das Gefühl, satt zu sein, entsteht durch 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 ein POMC-Fragment,  $\alpha$ -MSH ( *$\alpha$ -melanocyte stimulating hormone*), das bestimmte Melanocortin-Rezeptoren (MC3R und MC4R) aktiviert und eine Einstellung der Nahrungsaufnahme sowie eine Erhöhung der Stoffwechselrate zur Folge hat. Etwa 4% der Patienten mit schwerer kindlicher Adipositas zeigen Mutationen in MC3R oder MC4R. POMC-Neuronen sezernieren überdies CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), das auch Sätttheit 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 Raucherentwöhnung.

Eine zweite Gruppe von Neuronen im Nucleus arcuatus wirkt den POMC-exprimierenden Neuronen entgegen. Sie fördern Hungergefühl, Nahrungsaufnahme und Aufbau von Depotfett, während sie die Thermogenese im braunen Fettgewebe drosseln.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Medikamente aus der Amphetamin-Familie wurden früher als Appetitzügler eingesetzt. Diese Praxis wurde allerdings beendet, als klar wurde, dass der appetitzügelnde Effekt nicht vom abhängig machenden Effekt und anderen unerwünschten Wirkungen getrennt werden kann.

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

PYY wird nach der Nahrungsaufnahme durch neuroendokrine L-Zellen in der Schleimhaut des distalen Darms freigesetzt. 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 appetit hemmenden POMC-exprimierenden Neurone im *Nucleus arcuatus*.

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

## 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. Ghrelin (Akronym für *growth hormone release-inducing*) ist ein Peptid von 28 Aminosäuren mit einer an Serin gebundenen Octansäure. Ghrelin aktiviert seinen Rezeptor, GHSR (*GH secretagogue receptor*), der einerseits von zentralen Neuronen im *Nucleus arcuatus*, andererseits von peripheren afferenten Vagus-Neuronen exprimiert wird. Ghrelin stimuliert Appetit und ist darüber hinaus an der Freisetzung von Wachstumshormon beteiligt. Zusammenfassend trägt Ghrelin zur Steigerung des Körpergewichts und zum Längenwachstum bei.

## 6. KOHLENHYDRAT-VERDAUUNG UND –AUFNAHME

Der Großteil natürlicher Kohlenhydrate wird in Form von Stärke aufgenommen. Ihre 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 Fünfering 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 glykämischen Index, wie Weißbrot, Kartoffeln, die meisten Reissorten und die typischen industriellen Frühstücksflocken liegen um 70 und darüber; Nahrungsmittel mit niedrigem GI wie Vollkornprodukte, Molkereiprodukte sowie das meiste Gemüse und Obst 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. Das erklärt, weshalb Laktose-Intoleranz häufig bei Menschen mit afrikanischer oder asiatischer Abstammung vorkommt, aber selten in Skandinavien. In Europa sind im Schnitt etwa 15% betroffen.

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...).

### **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 Früchte, Honig und mit Maissirup industriell hergestellte Lebensmittel. Ein hoher Prozentsatz der Menschen europäischen Ursprungs leiden 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 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. 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. Während es möglich erscheint, dass Fructose auf Grund seiner ausschließlichen Verstoffwechslung in der Leber eine hepatische Insulinresistenz begünstigt, ist eine solche wahrscheinlich nur ein Teilaspekt eines allgemeineren Problems: wir nehmen zu viel einfache Zucker zu uns, und das führt zu Gewichtszunahme, Lipotoxizität und Insulinresistenz.

## **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 Hephaestin 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. Aufnahme von Eisen über den Transferrin-Rezeptor führt über Aktivierung des MHC-I-ähnlichen Transmembranproteins HFE (*high Fe*) zur Induktion und Sekretion des Signalpeptids Heparin. Dieses Peptid aus 25 Aminosäuren bindet an den Eisenexporter Ferroportin und führt zu dessen Internalisierung und Abbau. Wenn extrazelluläres Eisen hoch genug für eine effiziente Eisenaufnahme ist, blockiert Heparin 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.

In einem zweiten regulatorischen Mechanismus wird Heparin durch das Auftreten einer Entzündung reguliert. IL-6 und andere inflammatorische Zytokine induzieren bekanntlich eine Akutphasenreaktion der Leber; diese beinhaltet auch eine Sekretion von Heparin. 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 Heparin-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 Heparin 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 (Purine und Thymidin) und damit für alle Gewebe mit hoher Proliferationsrate. Zusätzlich wird es für alle 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 ungeradzahliger Fettsäuren und Aminosäuren entsteht. Bei der Methioninsynthese arbeitet B12 mit N<sup>5</sup>-Methyl-THF zusammen, von dem es die Methylgruppe übernimmt. 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.

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 ein 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. Weitere mögliche Symptome 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. 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. Statt dessen 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). **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. Bestimmte Pflanzenöle enthalten besonders viele PUFA, z. B. Sonnenblumenöl oder Maiskeimöl. Auch Fettfische enthalten reichlich PUFA, die ursprünglich in Algen 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.
- n-6-Fettsäuren, wie Linolsäure (18:2) und Arachidonsäure (20:4).

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 postuliert. 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. Ein hypothetisches Erklärungsmodell besagt, dass die n-6-Fettsäure Arachidonsäure, Ausgangspunkt für die Synthese von Entzündungsmediatoren und Thromboxan, mit n-3 PUFA um dieselben Enzyme kompetiert; höhere n-3 PUFA-Spiegel würden daher zu weniger Entzündung in und weniger Plättchenaggregation an der Arterienwand führen. Weitere potentiell gesundheitsfördernde Wirkungen von n-3 PUFA werden für neurologische Erkrankungen, Depression und Krebs diskutiert.

### **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 trans-ungesättigten Fettsäuren, die eher dazu tendieren, sich zusammenzulagern, z. B. in der Wand von Koronararterien. Diese weniger fluiden Lipide sind 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 (72% Ölsäure, 13% gesättigt), Rapsöl (61% Ölsäure, 7% gesättigt, 4% Trans-Fette), Maiskeimöl (60% Linolsäure, 25% Ölsäure, 15% gesättigt), und Sonnenblumenöl (67% Linolsäure, 20% Ölsäure, 12% gesättigt). Die Prozentsätze sind nur Anhaltspunkte, da die Zusammensetzung erheblichen Schwankungen unterliegt.

**Trans-Fette** kommen in geringer Konzentration im Fett von Wiederkäuern vor. So kann Butter 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 haben andere Fette in vielen Bereichen verdrängt, speziell in der industriellen Herstellung von 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 Gesetzesinitiativen mit dem Ziel, die Menge der Trans-Fette in industriell hergestellter Nahrung sowie in Restaurant-Speisen stark zu reduzieren.

## 12. BEGINN DER PROTEINVERDAUUNG IM MAGEN

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 Chloridionen 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 H<sub>2</sub>-Rezeptoren.

**Pharmakologische Querverstrebung:** Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol binden kovalent an Cysteine auf der Lumenseite der Pumpe und inaktivieren diese irreversibel. Die Wirkung hält länger als einen Tag an, bis eine ähnliche Zahl neuer Pumpenproteine nachproduziert wird. Kompetitive H<sub>2</sub>-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 Magen antrum 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 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 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 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 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 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ist abhängig von lokal produziertem Prostaglandin E (PGE), das über die Cyclooxygenase 1 (COX1) hergestellt wird.

### 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. Obwohl nur ein Teil der Träger Beschwerden bekommt, ist *H. pylori* für den Großteil der Magengeschwüre verantwortlich; an zweiter Stelle liegen die NSAIDs, die weniger als ein Fünftel der Geschwüre auslösen. Der Mechanismus ist noch nicht sicher geklärt. Die wahrscheinlichste Kausalkette ist die folgende: die Infektion löst eine unterschwellige Entzündung der Antrumschleimhaut aus, die in einem Teil der Infizierten stark genug wird, um die Somatostatin-Produktion der D-Zellen zu reduzieren. Dadurch ergeben sich stärkere Gastrin- und damit Säureproduktion.

**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. 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 Magen-belastend 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 Duodenalin 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 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-reiche Pankreassekret zu erzeugen. Dabei ist CFTR eigentlich ein Cl<sup>-</sup>-Transporter auf der apikalen Membran des Pankreasgangepithels, doch wird das zunächst ausgeschleuste Cl<sup>-</sup> gebraucht, um es wieder gegen das intrazellulär befindliche HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 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 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-reichem Sekret über die Phosphorylierung von CFTR.

Eine Mutation, ΔF508, 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 wurden in jeweils nur einem geringen Prozentsatz 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.

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 Kaukasiern 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 (Heterodimere, die von DQA1\*05 und DQB1\*02-Allelen stammen) oder HLA-DQ8 (Heterodimere von DQA1\*03

und DQB1\*0302-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) sowie auf Antikörper gegen desaminiertes Gliadin. Diese 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.

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 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 *inflammatory bowel disease* (IBD) zusammengefasst werden (die direkte deutsche Übersetzung, "entzündliche Darmerkrankung", hat nicht dieselbe begriffliche Bedeutung). 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 Darmflora. 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. 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. Zusammengefasst wurden mehrere polymorphe Loci identifiziert, welche die Gemeinsamkeit haben, dass sie das Eindringen vermehrten bakteriellen Materials in die Darmwand plausibel erscheinen lassen.

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 Morbus Crohn. 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.

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 extra-intestinalen Manifestationen, wie z. B. *Erythema nodosum*, *Polyarthrites 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.

\*\*\*