Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin *109(2011), 143–155*

Gisela Jacobasch

Herausforderungen und Perspektiven in der Medizin

Die deutsche Bundeskanzlerin, Frau Merkel, hob vor kurzem in einer Rede die Medizin als einen wichtigen Wirtschaftszweig hervor. Mit dieser Position sind meiner Auffassung nach die Herausforderungen für eine effektivere medizinische Versorgung und einen besseren Gesundheitszustand der Menschen nicht zu erreichen. Medizin ist eine Biowissenschaft, die Erkenntnisse zahlreicher Wissenschaftsdisziplinen aufgreift, um sie zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen zu nutzen und um kausale Zusammenhänge von funktionellen Störungen im Organismus zunehmend besser zu verstehen. Dabei treten natürlich auch Beziehungen zur Wirtschaft auf. Diese dürfen sich aber nicht nach dem Prinzip vollziehen „wahr ist, was die Kurse stützt und falsch was keiner Aktie nützt“ (1). Eine solche Auffassung würde eine konsequente Durchsetzung von Präventionsstrategien von vornherein aussichtslos machen. In meinem Beitrag möchte ich herausstellen, dass die wichtigsten aktuellen Herausforderungen in der Medizin nur dann zu lösen sind, wenn zugleich entsprechende ökonomische und sozialpolitische Veränderungen in der Gesellschaft geschaffen werden, die langfristig eine ärztliche Tätigkeit sinnvoll machen.

Fortschritte sind in der Medizin in den letzten 50 Jahren, nachdem die notwendigen methodischen Fortschritte erzielt wurden. vor allem in der hochspezialisierten Diagnostik, chirurgischen Verfahren, der Gewebe- und Organtransplantation, dem künstlichen Ersatz von Geweben und Organen, weniger als erhofft auf dem Gebiet der Gentherapie und in der medizinischen Nutzung von Stammzellen erreicht worden. Dagegen ist bei den global auftretenden Volkskrankheiten in dieser Zeit kaum ein Fortschritt zu verzeichnen, obwohl die wissenschaftlichen Erkenntnisse dafür ausreichend waren. Dazu zählen vorrangig der Hunger, die Fettsucht und die Infektionskrankheiten.

20% der Menschen, d. h. >1 Milliarde, leiden an Unterernährung. Rund 50000 unterernährte Menschen sterben täglich, darunter 20000 Kinder. Auf grund des Eiweiß- und Elektrolytmangels ist ihre Immunabwehr geschwächt,

wodurch sie vorrangig der Tuberkulose und der Malaria zum Opfer fallen. Nahrungszufuhr ist eine fundamentale Notwendigkeit zur Lebenserhaltung. Freier Zugang zu Nahrung und zu Trinkwasser wurde deshalb von der UNO in die Charta der Menschenrechte aufgenommen. 1996 wurde zur Hungerbekämpfung auf einem Welt-Ernährungsgipfel ein Aktionsprogramm verabschiedet und 2006 dazu die Ergebnisse und Perspektiven auf lokaler und globaler Ebene eingeschätzt. Der Bericht ist desillusionierend. Hunger ist immer assoziiert mit Armut und beides nahm in diesem Zeitraum zu. Die für die 10 Jahre geplanten Investitionen für die Landwirtschaft wurden nicht erfüllt. Das Engagement südamerikanischer Staaten für ein neues Programm der FAO zur Förderung von Landwirtschaft und Agrarreformen scheiterte am Widerstand der EU, der USA und Kanadas. Damit wurde den Entwicklungsländern eine effektive Unterstützung bei der Hunger- und Armuts-Bekämpfung versagt. Außerdem nahm die Kommerzialisierung von produktiven Ressourcen wie Land, Wasser und Saatmaterial zu, was die Situation der Hungernden weiter verschärfte. Diese negative Entwicklung wird zusätzlich immer noch durch hoch subventionierte Dumpingexporte aus Europa und den USA verstärkt.

1993 erhielten FOGEL and NORTH den Nobelpreis für Ökonomie für den Nachweis, dass die Verbesserung des Ernährungsstatus die Gesundheit von Menschen stabilisiert, was vorrangig das ökonomische Wachstum im 18. und 19. Jahrhundert in Europa ermöglichte. Unterernährung hat auch weit reichende Auswirkungen auf das intrauterine und postnatale Wachstum, die Weckung von Neugier und Lebensfreude und damit auf die geistige Entwicklung von Kindern. Unterernährung ist deshalb ein gesellschaftspolitisches Problem aus dem sich ein Teufelskreis entwickeln kann, wenn Eltern auf grund ihrer Perspektivlosigkeit resignieren, was zur Verelendung mit Verwahrlosung, Trunksucht und Obdachlosigkeit führt, so dass Straßenkinder schließlich um ihr Überleben kämpfen müssen. Das ist beschämend für eine Welt, in der viel über Menschenrechte und Kinderfürsorge debattiert, aber nach wie vor nur wenig geändert wird.

Alkoholismus reflektiert oft eine erschreckende Hoffnungslosigkeit von Jugendlichen ohne Zukunftspläne; denn beim Wetttrinken geht es nicht um den Genuss eines Rausches sondern darum, wer am schnellsten das Komastadium erreicht (2). Die Überlebenschance ist dabei zweitrangig. Auch die Gefahr, ein chronischer Säufer zu werden, wirkt nicht abschreckend. 2007 mussten in Deutschland über 23000 Jugendliche wegen Alkoholintoxikation stationär behandelt werden. Das waren 40% mehr Fälle als im Jahr 2000.

14 % dieser Jugendlichen waren 10 bis 15 Jahre alt! Hoher Alkoholkonsum führt zu schweren Körperschäden. Diese sind um so schwerwiegender, je übergewichtiger der Mensch ist. Da Alkohol eine verhaltensteratogene Verbindung ist, muss dem Alkoholmissbrauch bei Jugendlichen und insbesondere bei Schwangeren eine viel größere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Allein in Deutschland treten jährlich über 3500 Erkrankungsfälle mit Fetal-Alcohol-Spectrum-Disorders (FASD) und über 1000 Fälle mit dem ausgeprägten Phänotyp der Erkrankung, dem Fetal-Alcohol-Syndrom (FAS), auf (3). Die Folgen der fetalen Alkoholschäden sind Kleinwuchs, Mikrozephalie, Herz-, Skelett- und Urogenitalfehlbildungen sowie strukturelle und funktionelle Störungen des Zentralen Nervensystems. Die betroffenen Kinder fallen durch motorische Hyperaktivität und Aggressivität auf, die von depressiven Phasen unterbrochen werden. Trotz guter Sprachkompetenz können sie logische Zusammenhänge nur schwer oder gar nicht erfassen. Nur etwa 13% der Betroffenen sind fähig, einen Beruf zu erlernen und auszuüben. Da es keine kausale Therapie für Alkoholschäden gibt, muss die Forderung lauten: kein Tropfen Alkohol während der Schwangerschaft und Stillperiode und bei Erwachsenen Zurückhaltung beim Alkoholgenuss.

Seit über drei Jahrzehnten breiten sich Übergewicht und Adipositas weltweit aus und haben inzwischen durch ihre gesundheitlichen und ökonomischen Konsequenzen große gesellschaftliche Auswirkungen. Übergewicht ist, obwohl von vielen Menschen immer noch bagatellisiert, ein ebenso großes Problem wie der Hunger geworden. Die finanziellen Aufwendungen für die Therapie Adipositas-assoziierter Erkrankungen betragen gegenwärtig in Deutschland bereits >10 Milliarden Euro/Jahr. WHO-Statistiken belegen, dass im Jahr 2000 mehr als die Hälfte der Menschen übergewichtig und mehr als 400 Millionen Menschen fettsüchtig waren. Für 2040 wird der Anteil an Adipösen (BMI>30) auf 50% ansteigen. Nur noch 20% der Menschen werden dann ein Normgewicht aufweisen oder untergewichtig sein (4). In den USA rechnet man damit, dass bereits 2015 75% der dort lebenden Menschen übergewichtig oder fettsüchtig sein werden. Besonders alarmierend ist dabei die Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen insbesondere bei Jungen (5). Die Zahl der übergewichtigen Kinder hat sich in den letzten 20 Jahren verdoppelt. Diese Tatsache ist deshalb herauszustellen, weil gerade in dieser Altersklasse sich zunehmend mehr Adipositas-assoziierte Erkrankungen manifestieren, deren Stoffwechselveränderungen auch nach einer Gewichtsreduktion nur noch teilweise reversibel sind. Energieärmere Ernährung und höherer Energieverbrauch durch gesteigerte physische Aktivitäten sind des-

halb durchzuführende präventive Maßnahmen. Wichtig ist, dass ein gesunder Lebensstil bereits im Kindergarten durchgesetzt wird und auch Eltern begreifen, wie wichtig ihre Vorbildwirkung ist; denn die Prägung der Essgewohnheiten erfolgt um das 5. Lebensjahr. Aus diesem Grunde richten Mac Donald und andere Fastfood-Einrichtungen gerne Geburtstagsfeiern für die Kleinen aus, um Kunden für die folgenden 60 Jahre zu gewinnen. Jedem Menschen sollte deshalb klar gemacht werden, dass die Verhinderung von Übergewicht sehr viel leichter, gesünder und ökonomischer ist als die Reduzierung eines eingetretenen Übergewichtes. Da die Kontrollmechanismen für das Appetit- und Sättigungsgefühl bei Normalgewichtigen anders als bei Übergewichtigen reagieren, gelingt es bei Abmagerungskuren nur selten, langfristig dem gesteigerten Verlangen nach Nahrungsaufnahme zu widerstehen (6).

Welche Risiken sind mit einem Übergewicht verbunden? Die Lebenserwartung wird um 8-10 Jahre verkürzt, d. h. stärker als im Hungerzustand (7)! Menschen, die heute alt werden, sind die, die im kritischen Alter ein Normgewicht hatten oder untergewichtig waren. Das trifft für die heutige und nachfolgende Generationen mittleren Alters nicht mehr zu; trotzdem verbreiten Krankenkassen andere Prognosen.

Die Verkürzung der Lebenserwartung ist auf Adipositas-assoziierte Erkrankungen zurückzuführen. Dazu zählen: Kardiovaskuläre Störungen, Glucoseintoleranz, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertension, Dyslipidämien, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Osteoarthritis, chronische Niereninsuffizienz, neurodegenerative Erkrankungen und Tumore in vielen Organen, vorwiegend Adenokarzinome. Unter den EU-Ländern nimmt Deutschland in der Statistik bei fast all diesen Erkrankungen eine traurige Spitzenposition ein. So ist z. B. seit 1970 die Erkrankungshäufigkeit für Diabetes mellitus Typ 2 zehnfach angestiegen! Die Zunahme hat sich deutlich beschleunigt. In den letzten 10 Jahren hat sie sich noch einmal verdoppelt und beträgt jetzt bei geringen regionalen Unterschieden 12-16% (8). Die Hälfte der Neuerkrankungen entfielen dabei auf Personen mit einem BMI von > 30. Die Prävalenz für Diabetes ist damit in Deutschland zweimal so hoch wie im Durchschnitt der Weltbevölkerung! Die WHO geht davon aus, dass sich weltweit die Prävalenz für Diabetes mellitus Typ 2 bis 2030 noch einmal verdoppeln wird; d. h. 500 Millionen Menschen werden in dieser Zeit an Diabetes erkranken (9).

Die in der Tab. 1 aufgeführten Karzinomerkrankungen entwickeln sich bei Adipösen nicht nur häufiger, sondern sie sind auch durch einen aggressiveren Krankheitsverlauf und frühzeitigere Metastasierung charakterisiert.

Insgesamt erkranken jährlich in Deutschland 450000 Menschen an Tumoren mit einer Sterberate von 47,2%. Aus den Statistiken der USA und den EU-Ländern geht hervor, dass 20% dieser Todesfälle auf Adipositas zurückzuführen sind und dieser Anteil weiter zunimmt (10). Besonders geringe Überlebensraten weisen Pankreas-, Leber- und Nierentumore auf; sie treten bei Übergewichtigen 3-4 mal häufiger als bei Normalgewichtigen auf. Ein Zusammenhang ist bei diesen Karzinomen zur Hyperinsulinämie nachgewiesen worden. Bei Lebertumoren ist differentialdiagnostisch eine durch Alkohol geschädigte Leber von der nichtalkoholischen Fettleberdisease (NAFLD) zu unterscheiden, die stark zugenommen hat. Auf NAFLD-Patienten entfallen bereits 20% aller Lebertransplantationen.

- Nierenzell- und Pankreaskarzinome
- Hepatozelluläre Karzinome
- Tumore der Mamma, des Endometriums (Postmenopause)
  Polyzystisches Ovarialsyndrom (Prämenopause)
- Zervikales Adenokarzinom
- Adenokarzinome im Ösophagus und in der Magenkardia
- Kolorektale Karzinome

Tab. 1: Erhöhtes Krebsrisiko bei Adipositas

Die Entwicklung von Adenokarzinomen in der Mamma, im Endometrium und in der Zervix wird bei Übergewichtigen besonders durch hohe Konzentrationen an zirkulierenden Estrogenen und geringe an Bindungsproteinen für Geschlechtshormone begünstigt und zusätzlich durch IGF-1 verstärkt.

Prostatakarzinome korrelieren zwar nicht mit dem BMI, sie zeigen jedoch auf grund ihres heterogenen aggressiven Potentials schwerere Verlaufsformen.

Im Gastrointestinaltrakt steigt mit dem Übergewicht das Risiko für Adenokarzinome im Ösophagus, in der Magenkardia und im Dickdarm an. Als eine Ursache für die 2-3-fache Zunahme an Adenokarzinomen im Ösophagus und in der Kardia wird die gastroösophagale Refluxerkrankung eingeschätzt, die zum Barrett-Ösophagus, einer Vorstufe des Adenokarzinoms, führt. Rauchen beschleunigt diesen Entdifferenzierungsprozess. Darüber hinaus wird aus den Funduszellen des Magens vermehrt das Peptidhormon Leptin freigesetzt, wodurch die Entzündungsprozesse intensiviert werden. Unkonjugierte sekundäre Gallensäuren, wie die Desoxycholsäure und Lithocholsäure verstärken durch die Initiierung reaktiver Sauerstoffspezies die Ausbildung der Tumorkaskade.

Das Risiko für kolorektale Karzinome verdoppelt sich bei Adipositas. In der Krankenstatistik der EU-Länder stehen Deutschland und Ungarn mit 75 Erkrankungsfällen pro 100000 Einwohnern an der Spitze. Berücksichtigt man weiterhin, dass trotz verbesserter Operationstechniken und Zytostatikatherapie die Überlebensrate weiterhin nur bei 50% liegt, verdeutlichen diese Angaben die gesundheitspolitische Bedeutung dieser Tumorerkrankung. Ca 20% der Kolonkarzinome manifestieren sich als Spätfolge von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, da das Tumorrisiko bei langjähriger Erkrankungsdauer kumulativ zunimmt. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass auch die Häufigkeit chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei einer Adipositas größer ist. In Deutschland leiden fast 400000 Menschen an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. 20% davon sind Kinder und Jugendliche, was die Notwendigkeit zur Nutzung präventiver Maßnahmen unterstreicht.

Der Stoffwechsel der Epithelzellen der Dickdarmschleimhaut ist dadurch charakterisiert, das er eng mit dem der Darmbakterien gekoppelt ist, die man heute als intestinale Mikrobiota bezeichnet (11). Dieses Phänomen findet man sonst nirgends im Organismus. Dieses Zusammenwirken von Bakterien und Epithelzellen scheint sich aber phylogenetisch früh herausgebildet zu haben; denn der Regenwurm nutzt es z. B. auch. Die Mikrobiota des Dickdarms besteht aus einer komplexen Gemeinschaft von $>10^{13}$ miteinander kommunizierenden Mikroorganismen, die sich aus etwa 400 verschiedenen Spezies zusammensetzt. Die Anzahl der von ihnen kodierten Gene ist etwa 150 mal größer als die des humanen Genoms. Diese intestinale Mikrobiota erfüllt vielfältige Aufgaben. Sie etabliert Abwehrmechanismen, unterdrückt das Wachstum pathogen wirkender Bakterien und sorgt dafür, dass die Mobilität der Bakterien sowie deren Ionen- und osmotische Gradienten aufrechterhalten werden, transformiert Steroide und Gallensäuren, bildet einige Vitamine und baut zahlreiche phenolische Verbindungen ab. Für diese Aufgaben benötigen die Bakterien chemisch verwertbare Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). ATP gewinnen sie vorrangig aus der anaeroben Fermentation von Kohlehydraten. Dabei entstehen als Endprodukte u. a. kurzkettige Fettsäuren wie Acetat, Propionat und Butyrat. Diese schwachen Säuren dissozieren im Darmlumen und erzeugen dadurch ein leicht saures Milieu. Es trägt u.a. zu einer verminderten Bildung von sekundären Gallensäuren bei.

Ein Teil der gebildeten SCFA wird von der Darmschleimhaut resorbiert. Für den Stoffwechsel der Kolonepithelzellen ist Butyrat, die einfache Fettsäure mit 4 C-Atomen, das wichtigste Substrat, das sie überwiegend von den Bakterien beziehen. Dieses System funktioniert aber nur, wenn die Bakterien wiederum ausreichend mit fermentierbaren Substraten versorgt werden. Sie

bezeichnet man als Präbiotika. Als ein sehr gutes Präbiotikum hat sich die resistente Stärke Typ 3 erwiesen. Dieses sind besonders strukturierte Stärken (alpha-1,4-Glukane), die im Dünndarm nicht enzymatisch gespalten werden können, aber im Dickdarm gut fermentiert werden. Derartige Präparate habe ich mit meinen Mitarbeitern im Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke entwickelt (12). Durch die Aufnahme von 10g dieses relativ billigen RS-Produktes gelingt es, Patienten, die an einer Colitis Ulcerosa leiden, im Remissionsstadium zu halten und zugleich ihr Krebsrisiko zu senken. Tierexperimentell konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass diese resistente Stärke auch die Induktion kolorektaler Karzinome unterdrückt (13). In Deutschland wird das Produkt jetzt unter der Bezeichnung „Darm-in-Form" von der Firma FormMedHealth in Frankfurt/M über das Internet verkauft (www.FormMed.de → Shop, Code „Darm-in-Form" eingeben). Firmen von Höchst, die unsere experimentellen Arbeiten teilweise mit finanziert haben, bieten dagegen das Produkt für die Prävention nicht an, da der finanzielle Gewinn aus dem Verkauf von Medikamenten für die Behandlung von Darmerkrankungen wesentlich größer ist.

Warum spielen Präbiotika, wie z. B. resistente Stärke Typ 3, in der Prävention eine wichtige Rolle? Erstens liefern sie bei der bakteriellen Fermentation eine hohe Ausbeute an Butyrat, das anschließend von den Epithelzellen im Kolon aufgenommen und verwertet wird. Die Resorption der SCFA erfolgt mit Hilfe eines Natrium-abhängigen Monocarboxylattransporters (SMCT1) (Abb. 1). Während Acetat und Propionat anschließend über einen anderen Transporter, der in der basolateralen Membran lokalisiert ist, über die Pfortader in den Blutkreislauf gelangen, wird Butyrat in den Epithelzellen festgehalten, da dieser Transporter eine zu geringe Affinität für Butyrat hat. Butyrat kann somit in den Mitochondrien der Kolonepithelzellen zu Acetyl-CoA umgesetzt und anschließend im Citratzyklus unter Gewinnung von Reduktionsäquivalenten zu CO_2 abgebaut werden. Der Wasserstoff der Dinukleotide wird dann in der Atmungskette stufenweise oxidiert und aus der dabei frei werdenden Energie ATP durch Phosphorylierung wieder regeneriert. Liegt eine Entzündung der Dickdarmschleimhaut vor, so wird der Transporter für SCFA (SMCT1) gehemmt und damit weniger Butyrat resorbiert. Durch den eintretenden intrazellulären Mangel an Butyrat wird die mitochondriale Thiolase, die AcetoacetylCoA zu 2 AcetylCoA-Molekülen spaltet, runter reguliert. Das bedeutet, dass kein AcetylCoA gebildet wird, der Energiestoffwechsel der Zelle zusammenbricht, die oxidative Belastung ansteigt und Ulcerationen auftreten.

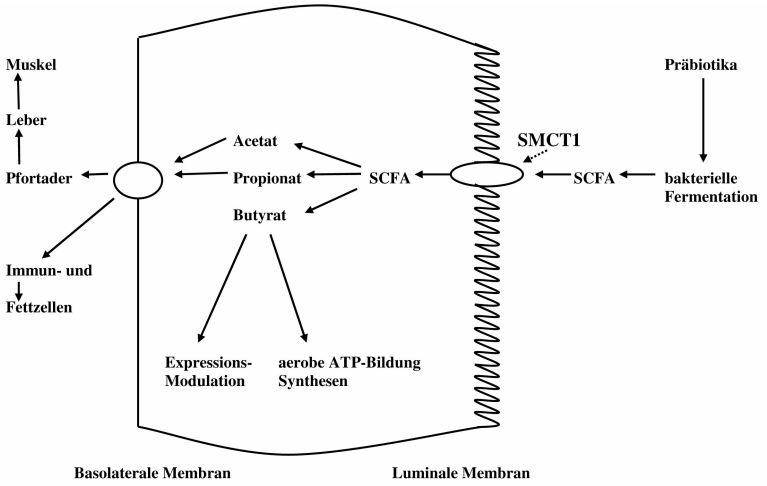

Abb. 1 Natrium-abhängiger Monocarboxylattransporter (SMCT1). Resorption der kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) in Kolonepithelzellen. Der Prozess stimuliert die Aufnahme von Natrium- und Chloridionen sowie von Wasser aus dem Darmlumen

Aus Strukturanalysen des SMCT1 geht hervor, dass das Transporterprotein einem Tumorsuppressor entspricht (14). Dieser mutiert bereits im Frühstadium der Entdifferenzierung, wodurch der Transporter inaktiviert wird. Ist diese Mutation eingetreten, kann Butyrat keinen antikarzinogenen Effekt in vivo mehr ausüben. Die Inaktivierung des SMCT1 lässt sich aber durch eine butyrogene resistente Stärke verhindern und damit eine einfache Krebsprävention vornehmen (13).

Butyrat ist normalerweise nicht nur ein Substrat für Kolonozyten zur aeroben ATP-Gewinnung sondern kontrolliert auch die Proliferationsrate, den Differenzierungsprozess und die Apoptose der Epithelzellen. Ein Indiz für die große physiologische Bedeutung von Butyrat ist, dass die Fettsäure 473 Gene hoch und 28 runter regulieren kann. Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, dass Butyrat ein Inhibitor von Histonacetylasen ist (15). Im Zellkern liegt die DNA in Histone eng verpackt in Form von Nukleosomen vor. Um spezifische DNA-Abschnitte für die Expression zugänglich zu machen, muss der Acetylierungsstatus der Histone lokal verändert werden, das geschieht u. a. durch Butyrat.

Präbiotika bewähren sich aber auch in der Prävention von Diabetes mellitus Typ 2. Im letzten Jahr konnte nachgewiesen werden, dass RS3 die Glu-

coseresorption im Dünndarm verzögert und damit die Energieausbeute von verdaubaren Kohlehydraten senkt und somit auch den Insulinbedarf verringert (16). Der Natrium-abhängige Glucosetransporter wird im Dünndarm durch eine Zufuhr von RS3 bis zu 50% vermindert. Auch dieser Effekt kommt durch eine Deacetylierung von Histonen zustande. Kohlenhydrat reiche Kost erhöht dagegen die Acetylierung der Histone H3, woraus eine verstärkte Synthese des Glucosetransporters resultiert; die logische Folge ist ein hoher postprandialer Glucosespiegel und eine Hyperinsulinämie. Dieses Beispiel belegt, dass durch RS3 die Manifestation einer Hyperinsulinämie, wie sie typisch für Patienten ist, die an Diabetes Typ 2 leiden, vermindert werden kann.

Präbiotika üben darüber hinaus noch weitere präventive Effekte bei Adipositas-assoziierten Erkrankungen aus. Sie bewirken auch eine Aktivierung der enteroendokrinen L-Zellen in der Darmschleimhaut (17). Daraus resultiert eine verstärkte Synthese der Hormonvorstufe Proglucagon; dieses Peptid wird anschließend zu 3 kleineren Peptiden prozessiert, dem GLP-1(Glucagon-like-Peptid-1), dem GLP-2 und Oxyntomodulin (Tab. 2). GLP-1 spielt eine Schlüsselrolle in der Modulation der Nahrungsaufnahme und der Glucosetoleranz des Organismus. Es übt eine protektive Wirkung vor allem auf Organe und Gewebe aus, deren Funktion mit zunehmendem Übergewicht beeinträchtigt wird (18).

- *GLP-1:* fördert Glucosehomöostase
  erhöht Anzahl der β-Zellen und Insulinsekretion im Pankreas
  verbessert Insulinempfindlichkeit in der Leber
  steigert Glycogensynthese, verringert Fettmasse
- *GLP-2:* Verbessert Barrierenfunktion der Schleimhaut
  erhöht die Krypten und Villi-Struktur
  senkt metabolische Endotoxämie
- *Oxyntomodulin:* reduziert Nahrungsaufnahme und Körpergewicht

Tab. 2: Funktionen der Glucagon-like-Peptide

Oxyntomodulin vermindert den Appetit und damit das Körpergewicht durch eine geringere Nahrungsaufnahme.

GLP-2 verbessert die Barrierenfunktion der Darmschleimhaut, in dem es durch den Einbau spezifischer Proteine, dem ZO1 und Occludin, die Tight-Junction-Struktur festigt (19). Tight-Junction stellen die Verbindung zwischen den Epithelzellen in der Darmschleimhaut her. Außerdem nimmt durch Aktivierung der Proliferation die Höhe der Krypten und Villi in der Schleim-

haut zu. Dadurch verringert sich die Resorption von Lipopolysacchariden, die bei Übergewicht vermehrt gebildet werden und eine chronische Entzündung hervorrufen.

•	*Adiponektin :* mildert Insulinresistenz und hepatische Steatosis unterdrückt bei fettreicher Ernährung Proliferation von Kolonepithelzellen stimuliert Gluconeogenese und Glucosefreisetzung in der Leber steigert Fettsäureoxidation im Skelettmuskel
•	*TNF α:* hemmt Lipogenese (IGF-1-Antagonist) erhöht Lipolyse starke proinflammatorische Wirkung

Tab. 3: Effekte von Adiponektin und Tumornekrosefaktor α

Mangel an fermentierbaren Präbiotika und kalorienreiche Ernährung verändern außerdem die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und heben damit die positiven Wechselwirkungen zwischen Bakterien und den Epithelzellen der Schleimhaut auf (20). Bei Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn vermindert sich vor allem die Anzahl der Butyratbildner. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Abnahme des Butyratbildners Faecalibacterium prausnitzii und dem Schweregrad der entzündlichen Darmerkrankungen, wurde vor kurzer Zeit nachgewiesen. Die fermentative Bildung von kurzfettigen Fettsäuren einschließlich Butyrat wird dadurch gehemmt. Die Bildung sekundärer Gallensäuren nimmt zu und die Barrierenfunktion und Immunabwehr der Darmschleimhaut wird geschwächt. Aus den bisherigen Kenntnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Endotoxämie, die bei Übergewichtigen durch eine vermehrte Resorption von Lipopolysacchariden ausgelöst wird, ein Schlüsselereignis bei der Entwicklung Adipositas-assoziierter Erkrankungen ist. Es wird ein leichter chronischer Entzündungszustand erzeugt, an dem außerdem Peptidhormone und Zytokine beteiligt sind, die in Fettzellen, insbesondere denen des viszeralen Fettgewebes, gebildet und freigesetzt werden. Die Fettzelle ist nicht, wie lange Zeit angenommen wurde, nur ein Depot für Neutralfette, sondern auch ein sehr effektives endokrines Gewebe. Drei Verbindungen spielen dabei eine besondere Rolle. Das ist 1. Adiponektin: ein multifunktionelles Zytokin, das entzündungshemmend und antikarzinogen wirkt und außerdem die Insulinempfindlichkeit schützt (Tab.3). Die Expression von Adiponektin wird bei Fettsucht unterdrückt (21). Parallel dazu steigt die Konzentration des Insulinähnlichen Wachstumsfaktors (IGF-1) an, der das Tumorwachstum stimuliert. 2. zählt dazu der Tumornekrosefaktor α (TNFα). Seine Konzentration steigt mit der Zunahme des viszeralen Fettge-

webes parallel zur Abnahme von Adiponektin an, wodurch inflammatorische Effekte überwiegen.

Die 3. Verbindung ist das Peptidhormon Leptin (der Name leitet sich vom griechischen Wort für dünn ab). Es übt zahlreiche pleiotrope Effekte aus; dazu gehört u. a. die zentrale Appetitkontrolle im Hypothalamus (Tab. 4). Leptin beeinflusst auch den Lern- und Gedächtnisprozess, der in der CA1-Region des Hippocampus, einem Teil des limbischen Systems, lokalisiert ist. Hier fördert Leptin die synaptische Plastizität durch eine Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptorfunktion, die den Übergang von Kurzzeitimpulsen zu Langzeitimpulsen vermittelt. Positiv wird durch Leptin auch das kognitive Verhalten beeinflusst. Leptin- und Insulinresistenz wirken sich auf die Funktionen in beiden ZNS-Bereichen negativ aus; 1. wird die Energiehomöostase aufgehoben, was ein pathologisch gesteigertes Verlangen nach Nahrungsaufnahme auslöst und 2. beschleunigen sich unter diesen Bedingungen neurodegenerative Prozesse, zu denen auch die Alzheimererkrankung gehört (22, 23).

- *Energiehomöostase:* kontrolliert Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch
  über spezifische Neurone im Hypohalamus
  Aktivierung der appetithemmenden POMC (Proopiomelanocortin)
  und CART (Cocain und Amphetamin Reguliertes Transcript)
  Hemmung der appetitstimulierenden AgRP (Agouti Related Protein)
  und NPY (Neuropeptid Y)
- *Lern- und Gedächtnisprozess*:
  fördert synaptische Plastizität in CA1-Region des
  Hippocampus durch Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat
  (NMDA)- Rezeptorfunktion
  neurodegenerative Prozesse bei Leptinmangel im Gehirn erhöht
- *Organismus*: kontrolliert Thermogenese und Knochenbildung

Tab. 4: Wirkungen des Peptidhormons Leptin

Adipositas ist ein trauriges Beispiel dafür, wie schwierig es offensichtlich ist, durch sachgerechte Aufklärung Menschen von der Notwendigkeit eines vernünftigen Lebensstils zu überzeugen und Bedingungen zu schaffen, um ihn in der Gesellschaft umsetzen zu können. Sehr viel größere Anstrengungen und finanzielle Mittel werden dagegen bei der Pharmaindustrie investiert; hier ist ein Wettlauf in der Entwicklung von teuren Medikamenten im Gange, da die Therapie der Fettsucht großen Profit verspricht.

Die Infektionskrankheiten sind ein weites Feld, auf das wir gerade erst die Zehenspitze gesetzt haben; denn unser Wissen über Bakterien, Viren und Parasiten ist noch recht marginal. Die Annahme, dass mit der Entwicklung von Antibiotika Infektionskrankheiten der Vergangenheit angehören, war ein falscher Traum. Aktuelle medizinische Herausforderungen sind hier vor allem: 1. Wie kann verhindert werden, dass lokale Infektionsherde sich rasch zu Pandemien ausbreiten, 2. die Erarbeitung neuer Strategien, die zu Methoden führen, mit denen Antibiotika-resistente Mikroorganismen erfolgreich bekämpft werden können. Diesem Thema sollten wir uns bei einer späteren Tagung zuwenden. Lassen Sie mich dem Jubilar Glück wünschen statt mit einem Blumenstrauß mit einem Vers von Jura Soyfer aus seinem Lied von der Erde. Der Dichter war der Jugendfreund unseres Ehrenpräsidenten Mitja Rapoport und starb mit 26 Jahren im Konzentrationslager.

Voll Hunger und voll Brot ist diese Erde,
Voll Leben und voll Tod ist diese Erde,
In Armut und im Reichtum grenzenlos
Gesegnet und verdammt ist diese Erde,
Von Schönheit hell umflammt ist diese Erde,
Und ihre Zukunft ist herrlich und groß (1).

Literatur

1. Jura Soyfer Werkausgabe 2002 Franz Deuticke Verlagsgesellschaft m. b. H. Wien - Frankfurt/Main
2. M. Stolle, P.-M. Sack, R. Thomasius: Rauschtrinken im Kindes- und Jugendalter. Deutsches Ärzteblatt 106, 323-328 (2009)
3. H.-L. Spohr, H.-C. Steinhausen: Fetale Alkohol-Spektrum-Störungen. Deutsches Ärzteblatt 105, 693-698 (2008)
4. G. Jacobasch: Übergewicht und Fettsucht: gesundheitliche und ökonomische Konsequenzen. Sitzungsberichte, Leibniz-Sozietät der Wissenschaften 95. 5-21 (2008)
5. K. L. Procter: The aetiology of chidhood obesity: a review. Nutrition Res. Reviews 20, 29-45 (2007)
6. M. S. B. Huda, J. P. H. Wilding, J. H. Pinkney: Gut peptides and the regulation of appetite. Obesity reviews 7, 163-182 (2006)
7. R. J. Colman, R. M. Anderson, S. C. Johnson et al.: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science 325, 201-204 (2009)
8. S. Moebus, J. Hanisch, P. Bramlage et al.: Regional unterschiedliche Prävalenz des metabolischen Syndroms. Deutsches Ärzteblatt 105, 207-213 (2008)
9. WHO 2008: Country and regional data; Diabetes Programme

10. E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M. J. Thun: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. NEJM 348, 1625-1638 (2003)
11. T. S. Manning, G. R. Gibson: Microbial-gut interactions in health and disease. Prebiotics. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 287-298 (2004)
12. G. Jacobasch, G. Dongowski: Polysaccharide; Ballaststoffe mit spezifischen Wirkungen. Praxishandbuch Functional Food 2. Akt.-Lfg 09, 1-34 (2000)
13. G. Jacobasch: Prävention und Therapie der kolorektalen Kanzerogenese und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch resistente Stärke Typ 3. Getreidetechnologie 58, 163-169 (2004)
14. N. Gupta, P. M. Martin, P. D. Prasad. V. Ganapathy: SLC5A8 (SMCT1)-mediated transport of butyrate forms the basis for the tumor suppressive function of the transporter. Life Science 78, 2419-2425 (2006)
15. M. Aoyama, J. Kotani, M. Usami: Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. Nutrition 26, 653-661 (2010)
16. M. Shimada, K. Mochizuki, T. Goda: Feeding rats dietary resistant starch shifts the peak of SGLT1 gene expression and histone H3 acetylation on the gene from the upper jejunum toward the ileum. J. Agric. Food Chem. 57, 8049-8055 (2009)
17. N. M. Delzenne, P. D. Cani, A. M. Neyrinck: Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by insulin and oligofructose: Experimental data. J. Nutr. 137, 2547S- 2551S (2007)
18. L. L. Baggio, Q. Huang, T. J. Brown, D. J. Drucker: Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. Gastroenterology 127, 546-558 (2004)
19. P. D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele et al.: Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 58, 1091-1103 (2009)
20. P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald et al.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 444(7122), 1027-1031 (2006)
21. T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi et al.: Adiponectin stimulates glucose utilisation and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat. Med. 1288-1295 (2002)
22. P. R. Moult, A. Cross, S. D. Santos et al.: Leptin regulates AMPA receptor trafficking via PTEN inhibition. The J. of Neuroscience 30(11), 4088-4101 (2010)
23. D. C. Fewlass, K. Noboa, F. X. Pi-Sunyer et al.: Obesity-related leptin regulates Alzheimers‘s Abeta. FASEB J. 1870-1878 (2004)