

Energiebilanz und Mitochondrien

DIE BEEINFLUSSUNG DER ENERGIEBILANZ UND DER MITOCHONDRIEN DURCH DEN DARM

Die Energieversorgung und die zielgerichtete Leistungsfähigkeit des Immunsystems sind von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Gesundheit. So verstehen wir zahlreiche Krankheiten auch als Folge einer zu geringen Energieversorgung bzw. einer nicht ausgeglichenen Energiebilanz. Aus diesem Verständnis treten die Mitochondrien als Energiebereitsteller in den Fokus der Betrachtung.

Die Energiebilanz hat zwei Seiten – die Energieherstellung (Mitochondrien) einerseits und den Energieverbrauch andererseits. Gerät diese Bilanz in einen negativen Bereich, kommt es zu einem (relativen) Energiedefizit. Es steht nicht mehr für alle Körperfunktionen genügend Energie zur Verfügung. In einer solchen Situation wird der Körper die zur Verfügung stehende Energie priorisierend verteilen. Die für das Überleben wichtigsten Funktionen werden primär versorgt und andere „unwichtigere“ Funktionen hingegen unterversorgt bleiben. Im Amateur- und Leistungssport ist dieser als „Relative Energy Defizit Syndrom“ bezeichnete Zusammenhang seit vielen Jahren bekannt. Liegt hier die Ursache (sicher nicht immer die Einzige) in einem der Energieherstellung nicht angemessenen Training (Übertraining), so kann sich eine solche Situation auch bei nicht leistungsportorientierten Personen ergeben. In zunehmendem Maße sehen wir uns solchen Patienten gegenüber und sind häufig in der Lage, diesen mit Methoden der Mayr-Medizin zu helfen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Effekte, die wir in der Mayr-Medizin erzielen, schlussendlich auch auf

einer Wirkung der Darmgesundheit auf die Energiebilanz beruhen.

Im Folgenden sollen die Zusammenhänge zwischen Darm, Mitochondrien und Energiebilanz anhand einiger paradigmatischer Vorgänge beleuchtet werden.

Unser Verständnis der mitochondrialen Funktion geht aber mittlerweile weit über deren Rolle bei der Energiegewinnung und -bereitstellung hinaus. Mitochondrien bilden ein intrazelluläres verbundenes Netzwerk, das mit den anderen Zellorganellen verbunden ist und in welchem sie zentrale Steuerungsfunktionen der Abläufe innerhalb der Zelle übernehmen. So nehmen sie eine wesentliche Steuerungsfunktion bei der Autophagie, der Apoptose und insofern auch bei der Entstehung² seneszenten Zellen¹ wahr, welche mit zahlreichen Alterserscheinungen und der Entstehung chronischer Krankheiten in Verbindung stehen².

Über die intrazelluläre Ebene hinaus werden zahlreiche physiologische Zusammenhänge und Abläufe durch mitochondriale Funktionen beeinflusst, gesteuert und im Sinne einer Kommunikation zwischen Zellen und Geweben reguliert. Durch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, die für wichtige Prozesse der Infektionsabwehr unerlässlich sind, stehen sie aber auch bei der Entstehung von fehlgeleiteten proinflammatorischen Reaktionen im Zentrum³.

Aus diesen Zusammenhängen und in der Verbindung mit der Energiebereitstellung wird verständlich, dass mitochondriale Dysfunktionen den Kern zahlreicher (der meisten?) chro-

nischen Krankheiten wie Neurodegenerative Erkrankungen^{4,5}, Alzheimer^{6,7}, Parkinson⁸, CFS⁹, Fibromyalgie, Depression, Migräne, Karzinomentstehung¹⁰ u.v.m. darstellen¹¹.

Endosymbiontentheorie

Um die Verbindung zwischen Darm und Mitochondrien zu verstehen, erscheint es unerlässlich, auf die evolutionäre Verwandtschaft zwischen (Darm-)Bakterien und Mitochondrien einzugehen. Die sogenannte Endosymbiontentheorie, welche aber mittlerweile durch zahlreiche Beweise¹² und damit besser als mitochondriale Endosymbiose zu bezeichnen wäre, besagt, dass die Mitochondrien vor ca. einer Milliarde Jahren eigenständige Bakterien (Proteobakterien) waren¹³. Diese wurden von einem Archaeobakterium endozytiert und nicht intrazellulär verdaut. Infolge dieses Vorgangs kam es zu einer Symbiose, bei der das phagozytierte Bakterium die Energieherstellung und die Zelle die Versorgung des eingewanderten Bakteriums mit Nährstoffen übernahm. Es entstand ein erheblicher Evolutionsvorteil, so dass sich diese neue Art von Zellen rasch gegenüber den nicht mit Mitochondrien ausgestatteten Konkurrenten durchsetzte.

Im Laufe dieser Symbiose kam es zur immer weiterreichenden Arbeitsteilung zwischen Mitochondrien und Zelle, in der die Mitochondrien wichtige Steuerungen innerhalb der Zelle übernahmen¹⁴. Als Folge der immer engeren Symbiose wurden dann auch genetische Informationen aus den Mitochondrien in den Zellkern (Vorteil: sie sind dort gegenüber Beschädigungen der genetischen Information besser geschützt) verlagert. So haben sie nur ein minima-

les eigenes mitochondriales Genom behalten. Dieses codiert noch für bestimmte Proteine der Atmungskette und entspricht lediglich ca. 1 Prozent der Proteine, welche für die Codierung von Mitochondrien benötigt werden. Die Gene für die restlichen 99 Prozent wurden in das Kerngenom verlagert und werden im Kern transkribiert, im Zytoplasma translatiert und anschließend in die Mitochondrien importiert¹⁵. Somit sind die Mitochondrien der heute existierenden Zellen semiautonom und außerhalb der Zelle nicht überlebensfähig^{16,17}.

Beeinflussung des Energieverbrauchs durch den Darm

Die Hauptaufgabe des Darms in Bezug auf die mitochondriale Energieproduktion stellt unzweifelhaft die Resorption und die Zurverfügungstellung der zur Energieproduktion notwendigen Substrate und Co-Faktoren dar, ohne welche die ATP-Produktion grundsätzlich unmöglich ist.

In Bezug auf die zur Verfügung stehende Energie nimmt der Darm jedoch eine weitere maßgebliche, wichtige und sehr häufig nicht beachtete oder unterschätzte Aufgabe wahr. Diese zeigt sich auf der Verbrauchsseite der Energiebilanz. Wie oben beschrieben, ergibt sich die Energiebilanz aus dem Saldo der Energieerzeugung und dem Energieverbrauch. Bei Betrachtung der Verbrauchsseite wäre das Ziel, jeglichen unnötigen Energieverbrauch zu vermeiden und möglichst keine Energieverluste oder -verschwendung zu dulden.

In diesem Zusammenhang spielt der Darm als die Grenze des „inneren Äußeren“ die Rolle der ersten Verteidigungslinie gegenüber der Außenwelt. Was seine Aufgabe gegenüber anderen Grenzflächen zwischen körperlichen „Innen- und Außenwelten“ wie der Lunge und der Haut so einzigartig macht, ist die Tatsache, dass er nicht nur die Verteidigung gegen potenziell schädliche Stoffe bewerkstelligen muss, sondern gleichzeitig auch noch alle zugeführten Stoffe (Nahrung) aufspalten und selektiv

aufnehmen muss. Alle zugeführten Stoffe müssen nach nützlich und schädlich getrennt werden, um die Ersten möglichst vollständig aufzunehmen und die Zweiten möglichst zu eliminieren bzw. unschädlich zu machen. Hinzukommen dann noch Stoffe, welche erst im Darm entstehen und einem ebensolchen Auswahl- und Resorptionsprozesses unterzogen werden müssen.

Gelingt es dem Darm nicht, schädliche Stoffe am Eindringen in den Körper zu hindern, dann wird zu deren Abwehr auf der anderen Seite des Darmepithels die körpereigene Abwehr, das Immunsystem mit seinen vielfältigen Verteidigungsmöglichkeiten aktiv.

Diese nachgelagerte Verteidigung ist sehr energieaufwendig und erhält aufgrund der Wichtigkeit, den Körper gegen eingedrungene Pathogene (oder vermeintliche Pathogene) zu verteidigen, die zur Verfügung stehende Energie primär zugeteilt. Andere energieverbrauchende Prozesse werden dieser Verteidigung nachgeordnet. Somit kann es in Abhängigkeit der zur dieser (eigentlich unnötigen) Verteidigung benötigten Energie und deren Verhältnis zur Gesamtenergie zu einem relativen Energiemangel in anderen Körpersystemen kommen. Die Energie wird von „unwichtigeren“ Systemen abgezogen und zur Verteidigung an der „Darmfront“ eingesetzt. Die Folgen sind vielfältig und können zu Energielosigkeit, Antriebslosigkeit, schnelle Ermüdung, Immunschwäche und Infektanfälligkeit, aber auch Schlaflosigkeit (auch zum Schlafen bedarf es Energie) etc. bis hin zur Entwicklung chronischen Erkrankungen führen.

Aber auch wenn der Energieaufwand für diese Verteidigung gedeckt wird, ohne das andere Systeme leiden (d.h. also, dass kompensiert werden kann), stellt dies einen unnötigen Energieverlust dar. Diese in die unnötige Verteidigung investierte Energie könnte der Körper für andere Leistungen brauchen oder aber insgesamt weniger Energie bereitstellen, ohne, dass es an einer Stelle zu einem Mangel käme. Dies



Dr. med. Claas Hohmann

würde insgesamt eine Schonung der energieproduzierenden Systeme darstellen und den damit verbunden oxidativen Stress reduzieren.

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, wie wichtig die Darmbarriere – verstanden als die funktionelle Einheit aus Mikrobiom, Mucus, Enzymen, Immunglobulinen und dem Darmepithel – für die zur Verfügung stehende Energie ist.

Beeinflussung der Energieherstellung durch den Darm

Beeinflussung der Energieherstellung durch Resorptionsleistung

Neben der o.g. Funktion, welche in der Vermeidung von Energieverlusten durch eine unnötige Aktivierung des Immunsystems besteht, beeinflusst der Darm die Energieproduktion durch Bereitstellung aller notwendigen Betriebs- und Brennstoffe.

Die Energieherstellung in den Mitochondrien ist vollständig abhängig von der Zuführung der ausreichenden Menge an Brennstoffen, Sauerstoff, Wasser und aller notwendigen Co-Faktoren.

Außer der Bereitstellung des Sauerstoffs, werden alle benötigten Stoffe über die Nahrung zugeführt und über den Darm aufgenommen. Insofern bildet die Grundlage der Energieherstellung einerseits die

ausreichende Zuführung (Ernährung) dieser Stoffe, andererseits die Resorption (Verdauung). Es ist wesentlich auch der Mayr-Medizin zu verdanken, den Augenmerk nicht nur auf die Ernährung – nämlich die Zuführung der notwendigen Stoffe – zu legen, sondern diese immer im Zusammenhang mit der Aufbereitungs- und Resorptionsleistung, eben der Verdauungsleistung, zu betrachten. Die Zuführung der besten und ausgeglichensten Nahrung bzw. Nahrungsbestandteile entfaltet ohne eine ausreichende Aufbereitung und Resorption keinen Nutzen.

Primär ist in diesem Prozess die regelrechte Aufbereitung und Aufspaltung der Nahrungsbestandteile in ihre resorbierbaren Formen sicherzustellen. Dies stellt einen aufwendigen und komplexen Prozess dar, der mit der möglichst weitreichenden mechanischen Zerkleinerung durch Kauen und enzymatischen Vorverdauung im Mund beginnt und mit der bakteriologischen Zersetzung und Umwandlung im Dickdarm endet. Ohne an dieser Stelle auf alle Vorgänge auf diesem langen Weg eingehen zu können, erscheint es wichtig zu betonen, dass keiner dieser vielen einzelnen Schritte in seiner Wirkung unbedeutend und damit zu unterschätzen ist und jeder dieser Schritte im Rahmen der Therapie und der Lebensumstellung Beachtung und Optimierung erfahren sollte. Die gute – optimale – Aufspaltung der Nahrung bildet erst die Grundlage für die sich anschließende Resorption, erfolgt diese nicht, bleibt die Resorptionsleistung und damit die Bereitstellung der mitochondrialen Brenn- und Betriebsstoffe immer hinter ihren Möglichkeiten zurück.

Die Resorption kann grob in aktive und passive Resorptionsprozesse unterteilt werden. Die passiven setzen ein Konzentrationsgefälle voraus, welchen die zu resorbierenden Stoffe von der hohen zur niedrigen Konzentration folgen. Dieses Konzentrationsgefälle kann aber nur entstehen, wenn die Nahrungsbestandteile in ihre kleinen Einzelteile zerlegt wurden.

Die aktiven Prozesse setzen Energie voraus. Steht diese nicht in aus-

reichendem Maße zur Verfügung, können notwendige Betriebs- und Brennstoffe nicht aufgenommen werden und stehen nicht oder nicht ausreichend zur Verfügung.

Dies wiederum führt zu einer weiteren Einschränkung der Energieherstellung, aus welcher sich wiederum noch weniger Energie für diese aktiven resorptiven Vorgänge ergibt. Es entsteht ein *circulus vitiosus*, welcher die Kompensationsmöglichkeiten des Organismus irgendwann überschreitet.

Die aktiven Resorptionsprozesse dienen der Überwindung des Darmepithels und stellen eine aktive und energieabhängige Leistung der Enterozyten dar. Somit ist die Energieherstellung in den Enterozyten eine unerlässliche Voraussetzung zur aktiven Resorption.

Die Enterozyten stellen den überwiegenden Anteil des gebildeten ATP aus Butyrat her¹⁸. Das Butyrat wird in den Mitochondrien in Acetyl CoA oxidiert, um dann via Citratzyklus und Atmungskette in ATP umgewandelt zu werden. Eine ausreichende Menge an Butyrat stellt für die Vitalität des Enterozyten per se und darüber hinaus für alle aktiven Resorptionsvorgänge die *conditio sine qua non* dar.

Das notwendige Butyrat wiederum ist primär kein mit der Nahrung zugeführter Nährstoff, sondern wird im Darm von Bakterien (den sog. Buttersäure- bzw. Butyratbildnern) gebildet. In einem gesunden Darm befinden sich über 20 verschiedene Butyrat-bildende Bakterienarten, die sich darüber hinaus auch aufgrund dieser Vielzahl wechselnden Umweltbedingungen gezielt anpassen können¹⁹. Hier sind im Wesentlichen zu nennen:

- **Bacteroides**
- **Bifidobacterium**
- **Eubacterium**
- **Faecalibacterium**
- **Prevotella**

Das Substrat für die bakterielle Butyratbildung und andere kurzkettige Fettsäuren SCFA (Acetat, Propionat) stellen komplexe Kohlehydrate dar,

welche nicht im Dünndarm resorbiert werden können.

Diese unresorbierbaren komplexen Kohlehydrate werden im Dickdarm durch o.g. Bakterien in Butyrat und weiter SCFA umgewandelt, die hierbei entstehenden gasförmigen Substanzen wie Kohlendioxid, Methan und Wasserstoff, spielen eine weitere Rolle in der Kommunikation zwischen Darm und Mitochondrien (Gasotransmitter)²⁰. Butyrat und auch Propionat sind wesentlich für die Zellerneuerung in den Krypten des Dickdarms sowie die Aktivität zahlreicher der bakteriellen Enzyme²¹. Das Acetat beeinflusst und regelt die Durchblutung der Dickdarmmukosa durch vasodilatatorische Wirkung an den Arteriolen²².

Diese SCFA dienen auch der Senkung des Darm-pH-Wertes in den saureren Bereich und verhindern dadurch Eiweißfäulnis und die Ansiedelung pathogener Keime.

An dieser Stelle fügt sich das oben Beschriebene zusammen: Die Erhaltung der Darmbarrierefunktion bedingt vitale Enterozyten, die Vitalität der Enterozyten wiederum hängt von deren mitochondrialen Energieherstellung ab, die Energieherstellung wiederum hängt von der Menge des im Darm gebildeten Butyrat ab. Die Resorptionsleistung der Enterozyten und damit die Bereitstellung der notwendigen Brenn- und Betriebsstoffe für die Körpermitochondrien ist eine energieabhängige Leistung der Enterozyten und somit ebenfalls vom Butyrat abhängig. Insofern stellt das Butyrat den zentralen Stoff dar, welcher beide Funktionen (Darmbarriereerhalt und Resorptionsleistung) ermöglicht und aufrechterhält. Im Folgenden soll über diese lokale Wirkung auf der Ebene des Darms hinaus eine weitere Funktion des Butyrats in Bezug auf die Körpermitochondrien betrachtet werden.

Beeinflussung der Energieherstellung durch Butyrat

Wenn im Vorgenannten die Rolle des Darms für die Energieversorgung in der Vermeidung eines unnötigen Energieverlustes mittels Aufrechterhaltung der Darmbarriere und die Resorption der für die Energieher-

stellung notwendigen Brenn- und Betriebsstoffe im Vordergrund stand, soll im Folgenden die Wirkungen des im Darm entstehenden Butyrats auf die Mitochondrien im Körper stehen.

Es besteht eine Kommunikation zwischen den Bakterien im Darm und den Mitochondrien, welche – ähnlich, wie es von der Darm-Hirn-Achse bekannt ist – die Mitochondrien via chemischer und z.T. gasförmiger Transmitter über den Zustand im Darm und damit in gewisser Weise der Außenwelt (das „innere Äußere“) informieren. Physiologischer Hintergrund ist vermutlich, dass über diese

Kommunikation die Energieproduktion mitgeregelt wird. Wenn die Verhältnisse im Darm schlechter werden, erfolgt die frühzeitige Umschaltung in einen Energiespar- bzw. -reduktionsmodus, welcher ein Sicherheitssystem bei sich verschlechternder Versorgung durch die Störungen im Darm darstellt.

An dieser Kommunikation sind zahlreiche Stoffe und Gase beteiligt, wobei unsere heutigen Kenntnisse über diese Zusammenhänge vermutlich erst rudimentär sind. Es handelt sich um ein Forschungsfeld, welches insbesondere von der Mayr-Medizin begleitet und beobachtet werden sollte, betrifft es doch ganz wesentlich die Verbindung der Darmgesundheit mit der Gesamtgesundheit, der Lebensvitalität, ihrer Mehrung und der Verhinderung von chronischen Krankheiten und damit den Kern der Mayr-Medizin.

Eine kurze Betrachtung der Wirkungen des Butyrats in diesem System soll einen Einblick hierzu geben:

Butyrat bewirkt eine erhöhte Expression von PGC-1 α , PPAR- δ und CPT1b. Alle drei Stoffe spielen auf molekularer Ebene eine wichtige Rolle in den mitochondrialen Funktionen²³.

PGC-1 α

PGC-1 α zählt zu den bekanntesten und am meisten erforschten Myokinen und lässt sich als solches insbesondere durch Ausdauertraining erhöhen. Aufgrund der zahlreichen Effekte, welche (im Sport) durch PGC-1 α vermittelt werden, gilt es als eines der potentesten Myokine. PGC-1 α (Peroxisom Proliferator akti-

vierter Rezeptor Gamma Coaktivator) weist in der Skelettmuskulatur die höchste Wirksamkeit auf. Es stellt das Hauptmolekül zur Regulierung der mitochondrialen Biogenese und der Regulierung der antioxidativen Abwehr dar^{24, 25, 26}. Weiter ist PGC-1 α auch an der komplexen Regulation der mitochondrialen Qualität wie der Mitophagie beschädigter Mitochondrien maßgeblich beteiligt ist²⁷. Im Rahmen der Mitophagie werden „alte“, nicht mehr leistungsfähige Mitochondrien aufgelöst und die herbei freiwerdenden Baustoffe zur Synthese neuer leistungsfähiger Mitochondrien genutzt. Somit stellt die Mitophagie einen Recyclingprozess der Mitochondrien dar. Bei diesem entstehen nicht nur leistungsfähigere Mitochondrien, sondern aufgrund der Tatsache, das „alte“ Mitochondrien bei ihrer uneffektiven Energieherstellung besonders viele ROS produzieren, kann hierdurch auch die oxidative Belastung gesenkt werden. So konnte u.a. bei der Untersuchung der Wirkung von Butyrat auf intestinalen Epithelzellen (IPEC-J2) nachgewiesen werden, dass die Mitophagie über die Aktivierung von AMPK induziert²⁸ werden konnte. Sogar eine durch Insulin verursachte Fragmentierung der Mitochondrien zeigte sich durch Butyrat reversibel²⁹. In Leberzellen³⁰ und Pankreasinseln³¹ konnte gezeigt werden, dass Butyrat durch eine Aktivierung des Nrf2-Signalwegs die mitochondriale Funktion moduliert und so vor oxidativem Stress schützt.

Eine weitere Folge eines erhöhten PGC-1 α -Spiegels ist eine höhere Kapillarisation sowie Erhöhung der Insulinsensitivität³² in der Skelettmuskulatur. In der Muskulatur erfolgt eine PGC-1 α vermittelte Umwandlung von FT-Fasern (Fast Twitch Fasern) in ST-Fasern (Slow Twitch Fasern)³³. Diese Umwandlung hat zahlreiche positive Folgen, insbesondere bei Insulinresistenz, Diabetes mellitus II und dem metabolischen Syndrom, da die ST-Fasern die Muskelfasern mit den meisten Mitochondrien darstellen, das höchste Fettverbrennungspotential entfalten und im Rahmen des Laktatshuttles in der Lage sind Laktat intramuskulär zu verbrennen und so dazu beitragen, den Anstieg des Blutlaktatspiegels zu begrenzen.

Im Zusammenhang mit dem Muskelstoffwechsel ist darauf hinzuweisen, dass ein Mangel an kurzkettigen Fettsäuren wie Butyrat, Acetat, Propionat den Muskelschwund begünstigen³⁴. Dieser Zusammenhang wirft ein beängstigendes Bild auf die faserarme Ernährung in Altenheimen, der Sarkopenie und der damit in direktem Zusammenhang stehenden Osteopenie (Sarkoosteopenie) und deren desaströsen Auswirkungen auf die Hinfälligkeit zahlreicher alter Menschen.

Zusammenfassend zeigt sich³⁵, dass

- **Butyrat die mitochondriale Atmung und damit Energiebereitstellung zu erhöht,**
- **die Insulinempfindlichkeit erhöht,**
- **die Muskelfunktion verbessert,**
- **die Fettverbrennung erhöht,**
- **oxidativen Stress und Entzündungen vermindert,**
- **die Barrierefunktion des Darmepithels verbessert,**
- **die aktive Resorption von Brenn- und Betriebsstoffen im Darm erhöht,**
- **die Mitochondrien-Funktion durch Mitophagie verbessert.**

Daraus ergeben sich auch die zunehmenden Hinweise darauf, dass PGC-1 α bei Erkrankungen wie Fettleibigkeit, Diabetes und Kardiomyopathie eine wichtige Rolle spielt. Es wird auch verständlich, dass PGC-1 α aufgrund seiner Wirkung in zahlreichen, wichtigen biologischen Prozessen zu einem einladenden Ziel für die Gestaltung pharmakologischer Interventionen bei der Behandlung dieser Störungen geworden ist³⁶.

Bereits erwähnt wurde, dass Ausdauertraining einen weiteren, wesentlichen Reiz zum Anstieg von PGC-1 α bildet^{37, 38}, so dass eine Erhöhung der PGC-1 α -Aktivität auf mindestens zwei und einfach umzusetzende Interventionen möglich ist:

1. **durch ein angemessenes, richtig dosiertes Bewegungstraining^{39, 40} und durch**
2. **Darmverhältnisse, welche die Butyratsynthese im Darm maximal unterstützen.**

CPT1

Wie oben beschrieben wird durch Butyrat auch der CPT1b-Aktivität erhöht. CPT1b ist Teil des Carnitin-Acyltransferase-Transportsystems, welches die Verlagerung von aktivierten, freien Fettsäuren durch die Mitochondrienmembran bewerkstelligt und so die Fettverbrennung durch die Beta-Oxidation und die Energiegewinnung aus freien Fettsäuren erst ermöglicht. Fett und Fettverbrennung stellt den größten Beitrag zur Energieversorgung dar. Zur Nutzung dieser nahezu unerschöpflichen Energiequelle ist jedoch der Transfer der Fettsäuren in die Mitochondrien eine unabdingbare Voraussetzung.

PPARs

Das ebenso oben angesprochene PPARs (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren) ist für die Regulierung der α -Oxidation in Peroxisomen zuständig. Peroxisomen binden freie Radikale und oxidieren darüber hinaus Fettsäuren und Ethanol zu Acetyl-CoA, welche dann wiederum in den Mitochondrien der Energieproduktion dient⁴¹.

Somit führt neben den PGC-1 α vermittelten Effekten auch die Aktivitätszunahme des CPT1 und der PPARs zu einer Verbesserung der Energieproduktion in den Mitochondrien.

Da nur hier nur einige wenige Effekte des Butyrats aufgezeigt werden konnten, sei als Hinweis auf weiter vorgeschlagene Mechanismen für die Wirkungen von Butyrat auf die Gehirngesundheit und einige neurologischer Störungen⁴² durch folgende Übersicht angeführt:

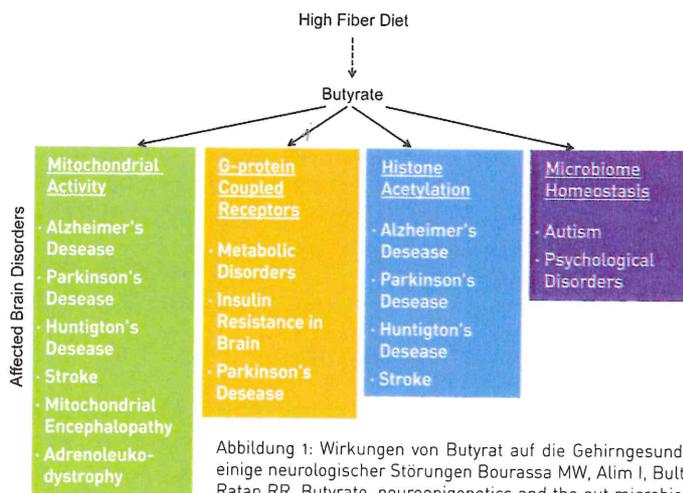


Abbildung 1: Wirkungen von Butyrat auf die Gehirngesundheit und einige neurologischer Störungen Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health⁴³ ?

Schlussbetrachtung

Wenn wir uns in zunehmendem Maße einer Energielosigkeit gegenübersehen, deren Folgen sich nicht nur in einer eingeschränkten Lebens- und Schaffenskraft auswirken, sondern im Weiteren zu zahlreichen chronischen Krankheiten führen, zeigen bereits diese wenigen Zusammenhänge zwischen Darm und der Energiebilanz einen Weg aus dieser Situation.

Hier steht die verminderte mitochondriale Energiebereitstellung auf der einen und der ständige unnötige Energieverlust bei einer Darmbarrierestörung auf der anderen Seite der Energiegleichung.

Es zeigt sich allein an der Kommunikation zwischen Darmmikrobiom und Mitochondrien über die SCFA, insbesondere des Butyrats, wie eng und kausal der Darm auf die Leistungsfähigkeit der Mitochondrien einwirkt und in der Lage ist, die Energiebilanz auf der Erzeugerseite positiv zu beeinflussen.

Auf der anderen Seite der Energiegleichung – dem Energieverbrauch – besteht der Zusammenhang zwischen einer gestörten Darmbarriere und einem fortwährenden Energieverlust durch die verursachte Aktivierung des Immunsystems. Im besten Fall ist diese Bilanz ausgeglichen bzw. kompensiert. Aber auch dies stellt keinen befriedigenden Zustand dar. Wird doch Energie für unnötige Prozesse verwendet, die im anderen Fall nicht hergestellt werden müsste und damit den Organismus schonen würde oder aber zu anderen Aktivitäten genutzt werden könnte.

Ist jedoch die Energiebilanz negativ gerät der Organismus in einem unseligen Circulus vitiosus welcher darin besteht, dass weniger Energie zur Aufrechterhaltung der Darmbarriere zur Verfügung steht, mehr Energie zur Abwehr der durch die gestörte Darmbarriere eingedrungenen Stoffe im Immunsystem verbraucht wird, weniger Energie zur Resorption der Brenn- und Betriebsstoffe zur Verfügung steht, welche wiederum zur einer geringeren Energieherstellung führt und so fort. Dieser Teufelskreis mündet, wenn er nicht unterbrochen werden kann, nicht selten in der Ausbildung chronischen Krankheiten.

Der hier kurz beschriebene Zusammenhang zwischen dem Butyrat, dessen Entstehung im Darm und dem Energieniveau stellt jedoch lediglich einen Aspekt in den Wechselwirkungen zwischen Darm, Mikrobiom, Verdauung und Mitochondrien dar, weitere Wege wie z.B. auch die der Gasotransmittern, der anderer SCFA u.a. kommen hinzu. Es ist zu erwarten, dass wir in den nächsten Jahren weitere Transmitter und Wege innerhalb dieser Systeme entdecken werden. Wir müssen erkennen, dass wir das Fenster in diese Welt erst einen kleinen Spalt geöffnet haben. Um so anerkannter erscheint es, dass ohne die Kenntnis der dieser heute bekannten strukturellen und biochemischen Zusammenhänge der Begründer der Mayr-Medizin, Dr. F.X. Mayr, bereits vor 100 Jahren zahlreiche dieser Wirkverbindungen durch Beobachtung und Intuition beschrieben hat.

Die zentrale Funktion der Mitochondrien in physiologisch-biologischen Abläufen prädestinieren sie geradezu für die Entwicklung salutogenetischer, prophylaktischer und schlussendlich auch therapeutischer Strategien⁴⁴. Es ist überlegenswert, welche Konsequenzen die hier nur im Ansatz aufgezeigten positiven Effekte des Butyrats auf die Mayr-Medizin haben könnten. Hier wäre z.B. an die gezielte Anreicherung der Nahrung mit komplexen Kohlehydraten, deren Auswahl und Dosierung, die Zuführung von Butyrat, aber auch die individuelle Bemessung der Intensität und der Umfänge eines Bewegungstrainings zu nennen.

- 1** Abate M, Festa A, Falco M, Lombardi A, Luce A, Grimaldi A, Zappavigna S, Sperlongano P, Irace C, Caraglia M, Misso G. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. *Semin Cell Dev Biol.* 2020 Feb;98:139-153. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.022. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31154010.
- 2** Megan Scudellari, Zombies töten, um jung zu bleiben <https://www.spektrum.de/news/zombies-toeten-um-jung-zu-bleiben/1516795>
- 3** Andrieux P, Chevillard C, Cunha-Neto E, Nunes JPS. Mitochondria as a Cellular Hub in Infection and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 20;22(21):11338. doi: 10.3390/ijms222111338. PMID: 34768767; PMCID: PMC8583510.
- 4** Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, Comi GP, Bresolin N, Masliah E. The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol.* 2020 Jul;57(7):2959-2980. doi: 10.1007/s12035-020-01926-1. Epub 2020 May 22. PMID: 32445085; PMCID: PMC9047992.
- 5** Zhou Z., Austin G.L., Young L.E.A., Johnson L.A., Sun R. Mitochondrial Metabolism in Major Neurological Diseases. *Cells.* 2018;7:229. doi: 10.3390/cells7120229
- 6** Swerdlow RH. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1403-1416. doi: 10.3233/JAD-170585. PMID: 29036828; PMCID: PMC5869994.
- 7** Johri A. Disentangling Mitochondria in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 26;22(21):11520. doi: 10.3390/ijms222111520. PMID: 34768950; PMCID: PMC8583788.
- 8** Grünewald A, Kumar KR, Sue CM. New insights into the complex role of mitochondria in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2019 Jun;177:73-93. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.09.003. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30219247.
- 9** Anderson G, Maes M. Mitochondria and immunity in chronic fatigue syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 Dec 20;103:109976. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109976. Epub 2020 May 26. PMID: 32470498.
- 10** Salazar C, Ruiz-Hincapie P, Ruiz LM. The Interplay among PINK1/PARKIN/DJ-1 Network during Mitochondrial Quality Control in Cancer Biology: Protein Interaction Analysis. *Cells.* 2018 Sep 29;7(10):154. doi: 10.3390/cells7100154. PMID: 30274236; PMCID: PMC6210981.
- 11** Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell.* 2012 Mar 16;148(6):1145-59. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.035. PMID: 22424226; PMCID: PMC5381524.
- 12** Archibald JM. Endosymbiosis and Eukaryotic Cell Evolution. *Curr Biol.* 2015 Oct 5;25(19):R911-21. doi: 10.1016/j.cub.2015.07.055. PMID: 26439354.
- 13** Martin WF, Garg S, Zimorski V. Endosymbiotic theories for eukaryote origin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Sep 26;370(1678):20140330. doi: 10.1098/rstb.2014.0330. PMID: 26323761; PMCID: PMC4571569.
- 14** Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol.* 2018 Jul;20(7):745-754. doi: 10.1038/s41556-018-0124-1. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29950572; PMCID: PMC6541229.
- 15** Hoser, S.M., Hoffmann, A., Meindl, A. et al. Intronic tRNAs of mitochondrial origin regulate constitutive and alternative splicing. *Genome Biol* 21, 299 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02199-9>
- 16** <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/endosymbiontentheorie/3635>
- 17** https://flexikon.doccheck.com/de/Mitochondriale_DNA
- 18** Scheppach, W. (1994). Kurzkettige Fettsäuren als „fuel“ des Enterozyten. In: Caspary, W.F., Kist, M., Zeitz, M. (eds) Ökosystem Darm VI. Springer, Berlin, Heidelberg.
- 19** Vital M, Karch A, Pieper DH. Colonic Butyrate-Producing Communities in Humans: an Overview Using Omics Data. *mSystems.* 2017 Dec 5;2(6):e00130-17. doi: 10.1128/mSystems.00130-17. PMID: 29238752; PMCID: PMC5715108.
- 20** Handbook of Hormones Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research 2nd Edition - July 27, 2021 Editors: Hironori Ando, Kazuyoshi Ukena, Shinji Nagata
- 21** Kasper, H. Ernährungsmedizin und Diätetik. Kapitel 1, 76-85 [2.1.], 3, 162-211 [2.2.] Urban & Fischer Verlag; München/Jena 2000
- 22** Biesalski, H. K., Fürst, P., Kasper, H., Kluthe, R., Pöler, W., Puchstein, Ch., Stähelin, H., B. Ernährungsmedizin. Kapitel 27, 342-374 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999
- 23** Panagia M, He H, Baka T, Pimentel DR, Croteau D, Bachschmid MM, Balschi JA, Colucci WS, Luptak I. Increasing mitochondrial ATP synthesis with butyrate normalizes ADP and contractile function in metabolic heart disease. *NMR Biomed.* 2020 May;33(5):e4258. doi: 10.1002/nbm.4258. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32066202; PMCID: PMC7165026.
- 24** Panagia M, He H, Baka T, Pimentel DR, Croteau D, Bachschmid MM, Balschi JA, Colucci WS, Luptak I. Increasing mitochondrial ATP synthesis with butyrate normalizes ADP and contractile function in metabolic heart disease. *NMR Biomed.* 2020 May;33(5):e4258. doi: 10.1002/nbm.4258. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32066202; PMCID: PMC7165026.
- 25** Zhao T, Gu J, Zhang H, Wang Z, Zhang W, Zhao Y, Zheng Y, Zhang W, Zhou H, Zhang G, Sun Q, Zhou E, Liu Z, Xu Y. Sodium Butyrate-Modulated Mitochondrial Function in High-Insulin Induced HepG2 Cell Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jul 16;2020:1904609. doi: 10.1155/2020/1904609. PMID: 32724489; PMCID: PMC7382753.
- 26** Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020 Sep;45(9):927-936. doi: 10.1139/apnm-2020-0005. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516539.
- 27** Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020 Sep;45(9):927-936. doi: 10.1139/apnm-2020-0005. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516539.
- 28** Li X, Wang C, Zhu J, Lin Q, Yu M, Wen J, Feng J, Hu C. Sodium Butyrate Ameliorates Oxidative Stress-Induced Intestinal Epithelium Barrier Injury and Mitochondrial Damage through AMPK-Mitophagy Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jan 29;2022:3745135. doi: 10.1155/2022/3745135. PMID: 35132348; PMCID: PMC8817854.
- 29** Zhao T, Gu J, Zhang H, Wang Z, Zhang W, Zhao Y, Zheng Y, Zhang W, Zhou H, Zhang G, Sun Q, Zhou E, Liu Z, Xu Y. Sodium Butyrate-Modulated Mitochondrial Function in High-Insulin Induced HepG2 Cell Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jul 16;2020:1904609. doi: 10.1155/2020/1904609. PMID: 32724489; PMCID: PMC7382753.
- 30** Xing X, Jiang Z, Tang X, Wang P, Li Y, Sun Y, Le G, Zou S. Sodium butyrate protects against oxidative stress in HepG2 cells through modulating Nrf2 pathway and mitochondrial function. *J Physiol Biochem.* 2016 Aug;73(3):405-414. doi: 10.1007/s13105-017-0568-y. Epub 2017 Jun 10. Erratum in: *J Physiol Biochem.* 2017 Oct 5;: PMID: 28600747.
- 31** Hu S, Kuwabara R, de Haan BJ, Smink AM, de Vos P. Acetate and Butyrate Improve β -cell Metabolism and Mitochondrial Respiration under Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 24;21(4):1542. doi: 10.3390/ijms21041542. PMID: 32102422; PMCID: PMC7073211.
- 32** Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 β -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020 Sep;45(9):927-936. doi: 10.1139/apnm-2020-0005. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516539.
- 33** Hollmann, W., & Strüder, H. K. (2009). Sportmedizin: Grundlagen für körperliche Aktivität, Training und Präventivmedizin; mit 91 Tabellen. Schattauer Verlag.

34 The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice Shawon Lahiri, Katherine A. Martin, Laura M. Cox, Joram M. Pasma <https://orcid.org/0000-0002-4971-9003>, [...] , and Sven Pettersson, *Science Translational Medicine* 24 Jul 2019 Vol 11, Issue 502 DOI: 10.1126/scitranslmed.aan5662

35 Li X, Wang C, Zhu J, Lin Q, Yu M, Wen J, Feng J, Hu C. Sodium Butyrate Ameliorates Oxidative Stress-Induced Intestinal Epithelium Barrier Injury and Mitochondrial Damage through AMPK-Mitophagy Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jan 29;2022:3745135. doi: 10.1155/2022/3745135. PMID: 35132348; PMCID: PMC8817854.

36 Liang H, Ward WF. PGC-1alpha: a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ.* 2006 Dec;30(4):145-51. doi: 10.1152/advan.00052.2006. PMID: 17108241.

37 Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A, Lee YK, Palma MJ, Calhoun S, Georgiadi A, Chen MH, Ramachandran VS, Larson MG, Bouchard C, Rankinen T, Souza AL, Clish CB, Wang TJ, Estall JL, Soukas AA, Cowan CA, Spiegelman BM, Gerszten RE. δ -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic δ -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab.* 2014 Jan 7;19(1):96-108. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.003. PMID: 24411942; PMCID: PMC4017355.

38 Thirupathi A, de Souza CT. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *J Physiol Biochem.* 2017 Nov;73(4):487-494. doi: 10.1007/s13105-017-0576-y. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28707280.

39 Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A, Lee YK, Palma MJ, Calhoun S, Georgiadi A, Chen MH, Ramachandran VS, Larson MG, Bouchard C, Rankinen T, Souza AL, Clish CB, Wang TJ, Estall JL, Soukas AA, Cowan CA, Spiegelman BM, Gerszten RE. δ -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic δ -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab.* 2014 Jan 7;19(1):96-108. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.003. PMID: 24411942; PMCID: PMC4017355.

40 Thirupathi A, de Souza CT. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *J Physiol Biochem.* 2017 Nov;73(4):487-494. doi: 10.1007/s13105-017-0576-y. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28707280.

41 <https://flexikon.doccheck.com/de/Pe-roxisom>

42 Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett.* 2016 Jun 20;625:56-63. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868600; PMCID: PMC4903954.

43 Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett.* 2016 Jun 20;625:56-63. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.009. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26868600; PMCID: PMC4903954.

44 Andrieux P, Chevillard C, Cunha-Neto E, Nunes JPS. Mitochondria as a Cellular Hub in Infection and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 20;22(21):11338. doi: 10.3390/ijms222111338. PMID: 34768767; PMCID: PMC8583510.

Aus Leinöl wird Fischöl

ODER: DIE ÜBERHOLTE GESCHICHTE DES DELTA-6-DESATURASE-POLYMORPHISMUS



Manchmal hilft uns der Zufall weiter. Im Spätsommer 2018 kam ein mir bestens bekannter Patient zur jährlichen ernährungsmedizinischen Kontrolluntersuchung. Es handelte sich dabei um einen beruflich sehr geforderten Entscheidungsträger im Management einer großen Firma. Dieser Patient, altersmäßig Ende 50, führte seit längerer Zeit ein arbeitsintensives, aber trotzdem sehr gesundheitsbewusstes Leben. Er betrieb regelmäßiges Intervall-Fasten in Form von Dinner Cancelling, machte dreimal die Woche für 30-60 Minuten Ausdauersport und achtete auf bewusst gesunde, sprich vollwertige und proteinarme Ernährung. Er nahm keine Dauermedikation

und als Basisversorgung ein Multivitamin, sowie täglich eine Kapsel Magnesium/Kalium. Trotz der großen beruflichen Belastung war die vegetative Belastung im HRV-EKG noch nicht besorgniserregend. Zusätzlich muss gesagt werden, dass er starke Raucher war (ca. eine Packung Zigaretten pro Tag).

Im Zuge der umfassenden Laboruntersuchung wurde bei diesem Patienten auch ein umfangreicher Fettsäure-Status bestimmt, hier zeigten sich auffällige gute Spiegel der maritimen Omega-3 Säuren EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure). Noch auffälliger war jedoch, dass er glaubwürdig den

regelmäßigen Verzehr von fettem Meeresfisch verneinte und auch keine Fischölpräparate zu sich nahm.



Als einzige relevante Omega-3-Quelle waren ein bis zwei Esslöffel Leinöl täglich zu erheben.