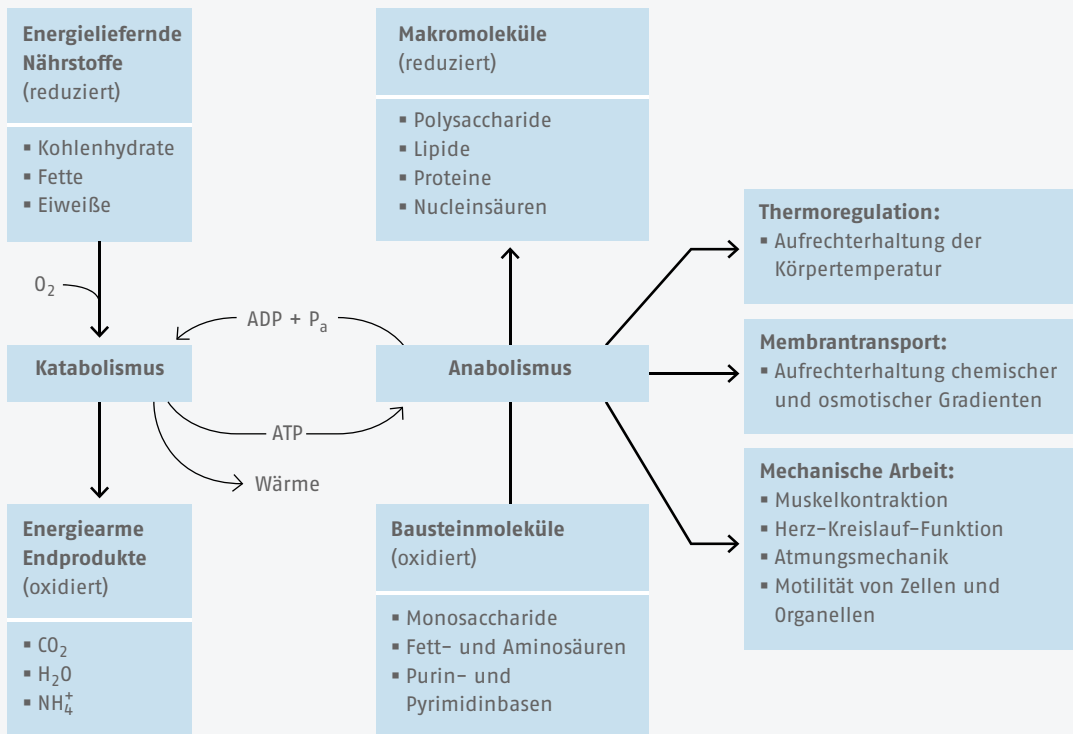


## 2 Bioenergetik und Nahrungsenergie

- 2.1 Prinzip der oxidativen Energiegewinnung
- 2.2 ATP als universeller Energie-Carrier der Zelle
- 2.3 Energiegehalt der Nahrung
- 2.4 Der Energieumsatz und seine Komponenten
- 2.5 Energiebilanz und Fastenstoffwechsel
- 2.6 Richtwerte für die Energiezufuhr
- 2.7 Energiezufuhr in der Bevölkerung und Energiedichte



• **Abb. 2.1** Prinzip der energetischen Kopplung. Der Abbau der energieliefernden Nährstoffe ist mit der Biosynthese von Funktionsmolekülen oder mit anderen energieabhängigen Prozessen (Thermoregulation, mechanische Arbeit, Membrantransport) verknüpft. Als Bindeglied zwischen Katabolismus und Anabolismus fungiert die universelle Energieform ATP. ATP: Adenosintriphosphat; ADP: Adenosindiphosphat;  $\text{P}_a$ : anorganischer Phosphatrest. Modifiziert nach Kleber u. Schlee 1991

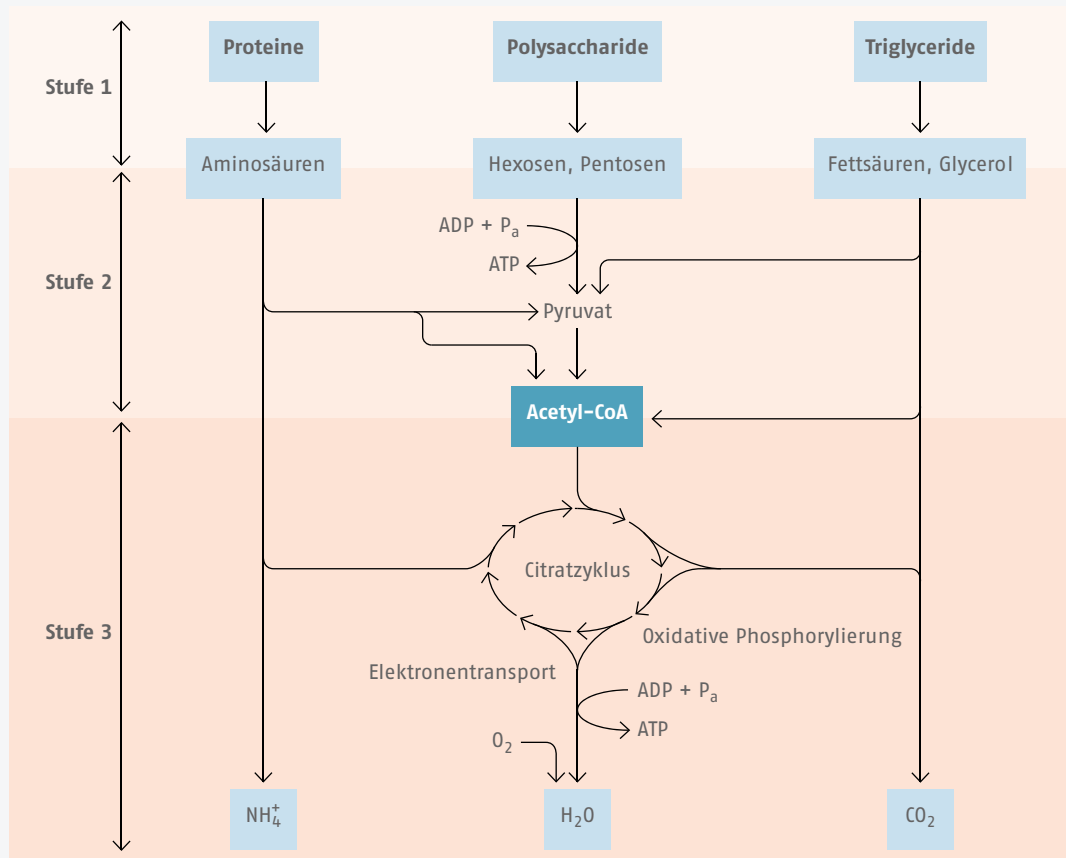
Die Aufrechterhaltung der Körperfunktion ist mit einem ständigen Energieverbrauch verbunden. Im Gegensatz zu den autotrophen, photosynthetisch aktiven Organismen ist der Mensch nicht in der Lage, seinen Energiebedarf über **physikalische Energie** in Form von Sonnenstrahlung zu decken. Als heterotrophes Lebewesen muss er vielmehr mit Lebensmitteln vorgeformte organische Energieträger aufnehmen und in andere vom Organismus nutzbare Energieformen umwandeln (**Energiewechsel** oder **Energietransformation**). Die hierbei gebildete **chemische Energie** wird in Form von energiereichen Phosphatverbindungen, von denen Adenosintriphosphat (ATP) das wichtigste ist, kurzfristig gespeichert und als „universelle Energiewährung“ aller energieverbrauchenden Prozesse genutzt (► Kap. 2.2).

Die Energietransformation erfolgt nach dem Prinzip der **energetischen Kopplung** von exergonen und endergonen Stoffwechselprozessen. Hierbei ist der energieliefernde Abbau von Nährsubstraten (**Katabolismus**) mit der Synthese von Funktionsmolekülen (**Anabolismus**) oder mit anderen energieabhängigen Prozessen (z. B. Membrantransport oder Zellteilung) verknüpft. Als

Bindeglied zwischen beiden Prozessen dient häufig ATP, das als universeller Energiedonator eine dominierende Stellung im Energiewechsel besitzt (• Abb. 2.1). Die Gesetzmäßigkeiten der Energieumwandlung in der belebten Natur sind Gegenstand der **Bioenergetik**.

## 2.1 Prinzip der oxidativen Energiegewinnung

Der wichtigste Mechanismus der Energiegewinnung – genauer: der Bildung von ATP – beruht auf der schrittweisen Oxidation der Makronährstoffe (Kohlenhydrate, vorwiegend in Form von Polysacchariden; Fette; Proteine). Auch Alkohol (Ethanol) kann vom Körper energetisch verwertet werden. Endprodukte sind Kohlendioxid, Wasser sowie unvollständig oxidierte Metaboliten (v. a. Ammoniak bzw. Harnstoff). Dieser als **biologische Oxidation** bezeichnete Vorgang verläuft, stark vereinfacht, in drei Phasen ab (• Abb. 2.2).



• **Abb. 2.2** Prinzip des stufenweisen Abbaus der Makronährstoffe (biologische Oxidation). ATP: Adenosintriphosphat; ADP: Adenosindiphosphat; P<sub>a</sub>: anorganischer Phosphatrest. Nach Kleber u. Schlee 1991

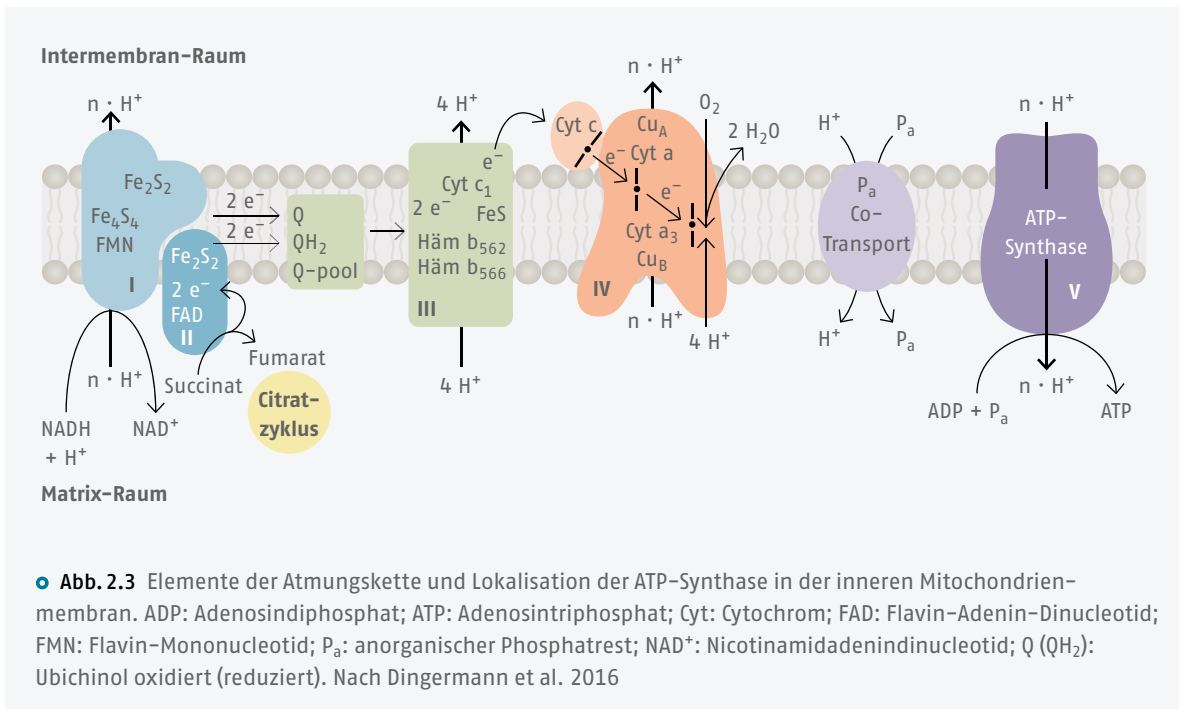
**Phase 1. Enzymatische Hydrolyse** der höhermolekularen Nährstoffe (Triglyceride, ▶ Kap. 5.1.2; Polysaccharide wie Stärke und Glykogen, ▶ Kap. 3.1.4; Proteine, ▶ Kap. 6.1.2) in ihre monomeren Bausteine: Wichtige Monomere sind die Hexose Glucose, Fettsäuren, Glycerol und die Aminosäuren.

**Phase 2. Abspaltung der Aminogruppe** aus den Aminosäuren unter Bildung von α-Ketosäuren und Abbau der Monomere zum C2-Körper **Acetyl-CoA** („aktivierte Essigsäure“)

**Phase 3. Dehydrierender Endabbau** der Acetylgruppe und der α-Ketosäuren im Citratzyklus unter Bildung von CO<sub>2</sub> und Reduktionsäquivalenten (NADH + H<sup>+</sup>, abgekürzt: NADH<sub>2</sub>, sowie auch FADH<sub>2</sub>). Die Reduktionsäquivalente gelangen dann zum Enzymkomplex der **Atmungskette**, wo sie ihre Elektronen (e<sup>-</sup>) und Protonen (H<sup>+</sup>) unter Bildung von ATP auf Sauerstoff übertragen und Wasser bilden (• Abb. 2.3).

Die Atmungskette ist ein in der inneren Mitochondrienmembran lokalisierter Multienzymkomplex und besteht aus vier Redoxsystemen (• Abb. 2.3):

- **Komplex I:** NADH-Dehydrogenase – ein aus 43 Proteinuntereinheiten bestehender Komplex, der neben dem Cofaktor Flavin-Mononucleotid (FMN) fünf bis sechs Eisen-Schwefel-Cluster enthält (Molekulargewicht: 900 kDa).
- **Komplex II:** Succinat-Dehydrogenase – ein aus vier bis sechs Proteinuntereinheiten aufgebauter Proteinkomplex. Als Cofaktoren sind FAD, drei Eisen-Schwefel-Cluster, zwei Moleküle Ubichinon und ein Molekül Häm enthalten (Molekulargewicht: 125 kDa).
- **Komplex III:** Ubichinol-Cytochrom-c-Reduktase – ein Proteinkomplex, der sich aus 11 Proteinuntereinheiten, zwei Eisen-Schwefel-Clustern und je zwei Molekülen Häm<sub>b</sub> und Häm<sub>c1</sub> zusammensetzt (Molekulargewicht: 240 kDa).
- **Komplex IV:** Cytochrom-c-Oxidase – ein aus 8 bis 13 Proteinuntereinheiten aufgebauter Komplex, der



drei Kupferatome und je ein Molekül Häm a und Häm  $a_3$  enthält (Molekulargewicht: 200 kDa).

Topologisch sind die Komponenten der Atmungskette nach steigendem Redoxpotenzial angeordnet und stehen mittels der frei beweglichen Elektronenüberträger **Ubichinon** und **Cytochrom c** in Kontakt. Die Übertragung der Elektronen vom Protonendonator  $\text{NADH}_2$  auf **molekularen Sauerstoff** erfolgt schrittweise entlang dieses Redoxgefälles und stellt eine stark exergon verlaufende Reaktion dar („kontrollierte Knallgasreaktion“ nach dem „Wasserfallprinzip“; ● Abb. 2.4). Im Gegensatz zur Knallgasreaktion kommt es hierbei zu einer stufenweisen Freisetzung der Energie.

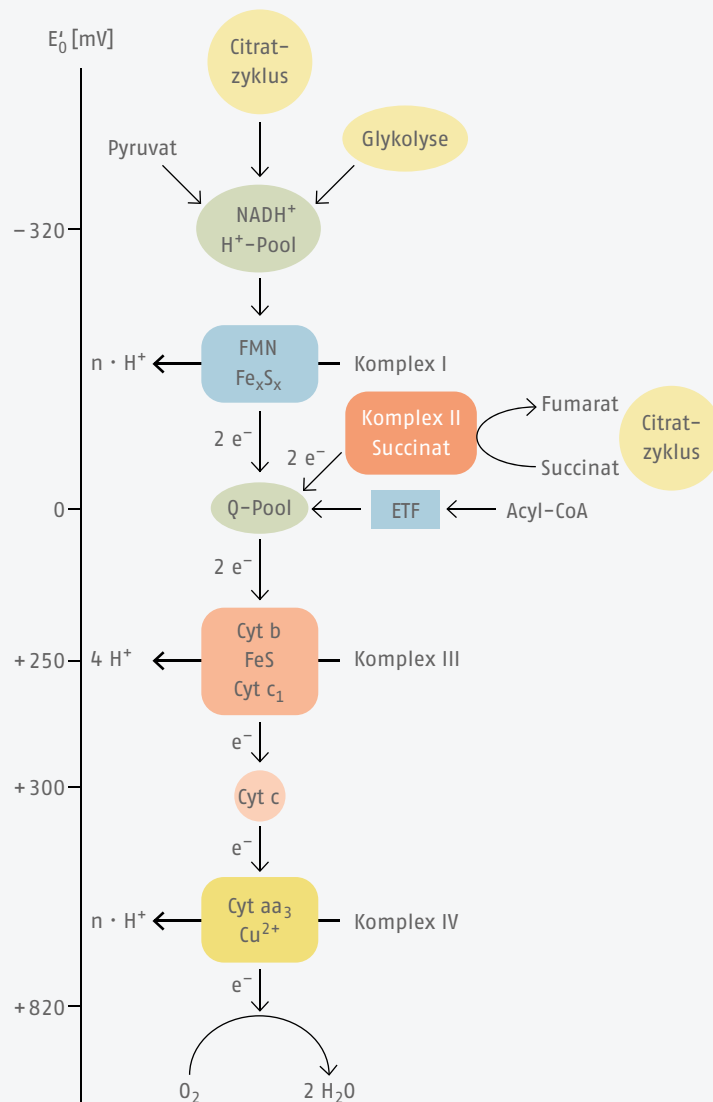
**Phase 4.** Die beim Elektronentransport entlang der Komplexe der Atmungskette freiwerdende Energie wird zur Ausbildung eines **Protonengradienten** über die innere Mitochondrienmembran genutzt. Zu diesem Zweck werden Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum gepumpt. Verantwortlich hierfür sind die Komplexe I, III und IV, die als Protonenkanäle fungieren (● Abb. 2.3).

**Energiekonservierung.** Für die eigentliche Energiekonservierung ist die protonentransportierende **ATP-Synthase** ( $\text{H}^+$ -ATPase) verantwortlich (Komplex V). Sie erlaubt den Rückfluss der Protonen aus dem Intermembranraum in den Matrixraum des Mitochondriums und koppelt diesen an die Synthese von ATP (**oxidative Phosphorylierung**).



### Merke

- Die Umwandlung der Nährsubstrate in eine vom Organismus nutzbare Energieform wird als **Energietransformation** (Energiewechsel) bezeichnet. Die hierbei gebildete chemische Energie wird in Form von Adenosintriphosphat (ATP) kurzfristig gespeichert und als „universelle Energiewährung“ aller energieverbrauchenden Prozesse genutzt.
- Der Mechanismus der oxidativen Energiegewinnung beruht auf dem schrittweisen Abbau der Nährstoffe:
  - Hydrolytische Spaltung der höhermolekularen Nährsubstrate in ihre Monomere,
  - Abbau der Monomere zu Acetyl-CoA (C2-Körper) und  $\alpha$ -Ketosäuren,
  - Dehydrierender Endabbau der Substrate unter Bildung von  $\text{CO}_2$  und  $\text{NADH} + \text{H}^+$ ,
  - Transport von  $\text{NADH} + \text{H}^+$  zur Atmungskette und Bildung von Wasser („kontrollierte Knallgasreaktion“) unter Nutzung der freiwerdenden Energie zur Ausbildung eines Protonengradienten an der inneren Mitochondrienmembran.
- Die eigentliche Energiekonservierung erfolgt durch die ATP-Synthase: Kopplung des Protonenrückflusses an die Synthese von ATP.



• **Abb. 2.4** Anordnung der Komponenten der Atmungskette entlang eines Redoxgefälles. Dargestellt sind das Standard-Redoxpotenzial unter physiologischen Bedingungen ( $E'_0$ ) der Atmungskettenkomplexe I–IV und die wichtigsten Quellen für Reduktionsäquivalente in Form von  $\text{NADH}_2$  aus Glykolyse und Citratzyklus sowie das elektronenübertragende Flavoprotein (ETF). Nach Dingermann et al. 2016

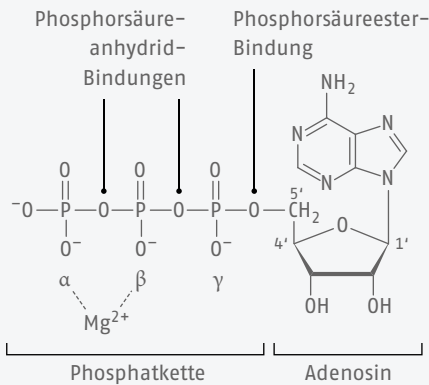
## 2.2 ATP als universeller Energie-Carrier der Zelle

ATP ist die wichtigste **energiereiche Verbindung** der Zelle. Sie besteht aus drei Phosphatresten, die mit der 5'-OH-Gruppe des Nucleotids Adenosin verknüpft sind. ATP liegt meist in Form eines **Magnesium-ATP-Komplexes** vor, wobei ein  $\text{Mg}^{2+}$ -Ion koordinativ an die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Phosphatreste eines  $\text{ATP}^{4-}$ -Moleküls gebunden ist (• Abb. 2.5). Bei einigen Reaktionen finden auch

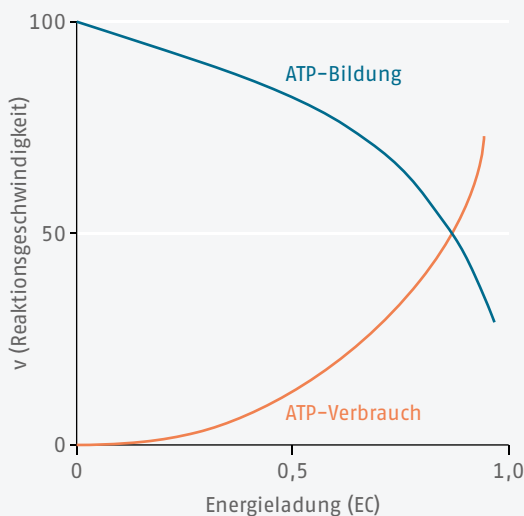
andere energiereiche Phosphate wie Guanosintriphosphat (GTP) und Uridintriphosphat (UTP) Verwendung.

### 2.2.1 ATP und das Adenylsäuresystem

Aus ATP können durch Abspaltung von anorganischen (engl. *inorganic*) Phosphatgruppen ( $\text{P}_a$ ; Syn.:  $\text{P}_i$ ) **Adenosindiphosphat** (ADP) und **Adenosinmonophosphat** (AMP) entstehen. Die hiermit verbundene Hydrolyse der Phosphoanhydridbindung im ATP-Molekül verläuft stark exergon. Unter physiologischen Bedingungen



● Abb. 2.5 Chemische Struktur des ATP-Magnesium-Komplexes



● Abb. 2.6 Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der ATP-bildenden und -verbrauchenden Prozessen von der Energieladung der Zelle. Ein Gleichgewicht von ATP-bildenden (katabolen) und ATP-verbrauchenden (anabolen) Stoffwechselreaktionen besteht bei einer Energieladung (EC) von 0,85.

gen beträgt die Energieausbeute der ATP-Hydrolyse zu ADP und  $P_a$  etwa  $-30 \text{ kJ/mol}$ ; bei der Abspaltung von  $P_P$  aus ATP werden  $-46 \text{ kJ/mol}$  freigesetzt. ATP, ADP und AMP bilden zusammen das **Adenylsäuresystem** und können durch die Adenylatkinase (Myokinase) ineinander umgewandelt werden:



Gleichung 2.1

Als universell nutzbare chemische Energie dient ATP im Stoffwechsel u. a. für folgende Prozesse:

- **Biosynthesen:** Bildung von biologisch wichtigen Makromolekülen (Proteine, Lipide, Polysaccharide, Nucleinsäuren), Synthese von Glucose aus Nichtkohlenhydratvorstufen (Gluconeogenese) und Ammoniakdetoxifikation (Harnstoffzyklus). Damit ist ATP essenziell für Wachstum, Regeneration der Körpersubstanz, Reproduktion und Laktation.
- **Chemo- und Osmoregulation:** Aufrechterhaltung osmotischer und chemischer Gradienten mittels direkt oder indirekt ATP-abhängiger Ionen-Pumpen (z. B.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase)
- **Thermoregulation:** Aufrechterhaltung der Körpertemperatur
- **Biomechanische Arbeit:** Muskelkontraktion zur Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen (Kreislauf, Atmung) und für aktive Bewegung via Skelettmuskulatur.

## 2.2.2 Energieladung der Zelle

Der Energetisierungszustand einer Zelle lässt sich mithilfe der Energieladung (Energieinhalt; engl. *energy charge*, EC) erfassen. Es gilt (die eckigen Klammern stehen für die molare Konzentration von ATP, ADP und AMP):

$$\text{EC} = \frac{[\text{ATP}] + 0,5 [\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

Gleichung 2.2

Die Energieladung kann Werte zwischen 0 und 1,0 annehmen, wobei üblicherweise Größen zwischen 0,8 und 0,9 gemessen werden:

- Ein EC-Wert von 1,0 bedeutet, dass das Adenylsäuresystem vollständig mit ATP beladen ist und alle energiereichen Verbindungen in Form von ATP vorliegen. Ist der EC-Wert null, dann ist das System vollständig entladen (0 % ATP und ADP und 100 % AMP).
- Ein Gleichgewicht zwischen ATP-bildenden und -verbrauchenden Prozessen besteht bei einer Energieladung von 0,85 (● Abb. 2.6). Wird dieser Wert überschritten, so werden die ATP-verbrauchenden Stoffwechselprozesse beschleunigt, die ATP-bildenden dagegen gehemmt. Fällt der EC-Wert unter 0,85, setzt die gegensätzliche Reaktion ein: Die Zelle drosselt den ATP-Verbrauch, gleichzeitig wird die ATP-Bildung „angekurbelt“.

Der Energiewechsel der Zelle wird engmaschig kontrolliert und an die sich verändernden Stoffwechselbedingungen, wie sie z. B. nach der Nahrungsaufnahme zu beobachten sind, angepasst. Regulatoren hierbei sind AMP und ATP, die als Signalmetabolite wichtiger Enzyme der Glykolyse, des Citratzyklus und der Fettsäuresynthese wirken (► Kap. 3.6.6, ► Kap. 5.8.2).



### Merke

- Adenosintriphosphat (ATP) ist die wichtigste energiereiche Verbindung der Zelle und kann durch Abspaltung von Phosphatgruppen in Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP) umgewandelt werden. ATP, ADP und AMP bilden zusammen das Adenylsäuresystem.
- Der Energetisierungszustand einer Zelle lässt sich mithilfe der Energieladung (Energieinhalt; engl. *energy charge*, EC) erfassen. Sie kann Werte zwischen 0 und 1,0 annehmen, wobei üblicherweise Größen zwischen 0,8 und 0,9 gemessen werden.

## 2.3 Energiegehalt der Nahrung

Energie ist eine fundamentale Größe der Physik und bezeichnet die Fähigkeit eines Systems, Arbeit zu verrichten.

**Energie** (Formelzeichen:  $E$ ) wird in der Einheit **Joule** (J), benannt nach dem englischen Physiker James Joule (1888–1889), angegeben. Nach dem internationalen Größensystem (ISQ) ist die Dimension Energie ( $E$ ) wie folgt definiert:

$$E = M \times L^2 \times T^{-2}$$

Hierbei symbolisiert  $M$  die Basis-Dimension für Masse,  $L$  für Weglänge und  $T$  für Zeit.

Entsprechend gilt für die Definition des Joule:

$$1 \text{ J} = 1 \text{ kg} \times \text{m}^2 \times \text{s}^{-2}$$

Dabei stellt **Kilogramm** (kg) die SI-Einheit für Masse [ $M$ ], **Meter** (m) die SI-Einheit für Weglänge [ $L$ ] und **Sekunde** (s) die SI-Einheit für Zeit [ $T$ ] dar.

Eine ältere Einheit für Energie ist die **Kalorie** (cal). Sie ist definiert als diejenige Wärmeenergie, die notwendig ist, um 1 g Wasser von 14,5 °C auf 15,5 °C zu erwärmen. Zur Umrechnung der beiden Energiegrößen gilt die in ►Info 2.1 genannte Beziehung. In der Ernährungswissenschaft werden Energiegehalte üblicherweise in der Dimension kJ bzw. nach wie vor auch häufig als kcal angegeben.

### Info 2.1: Umrechnung von Joule in Kalorie

$$1 \text{ J} = 0,2389 \text{ cal}; 1 \text{ kJ} = 0,2389 \text{ kcal}$$

$$1 \text{ cal} = 4,1868 \text{ J}; 1 \text{ kcal} = 4,1868 \text{ kJ}$$

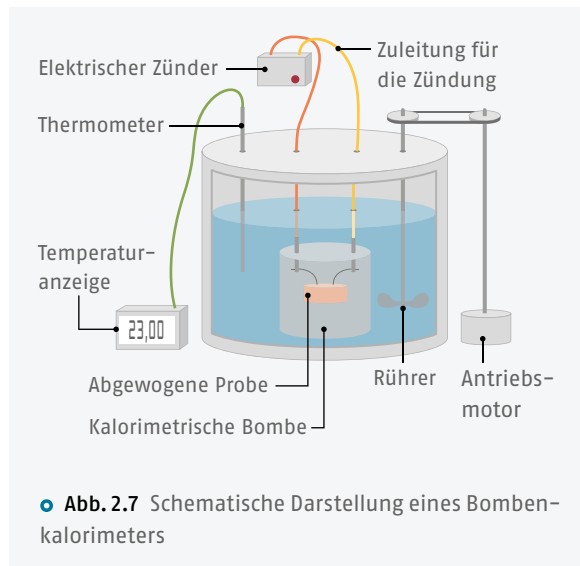


Abb. 2.7 Schematische Darstellung eines Bombenkalorimeters

Beim Energiegehalt der Nahrung wird unterschieden zwischen

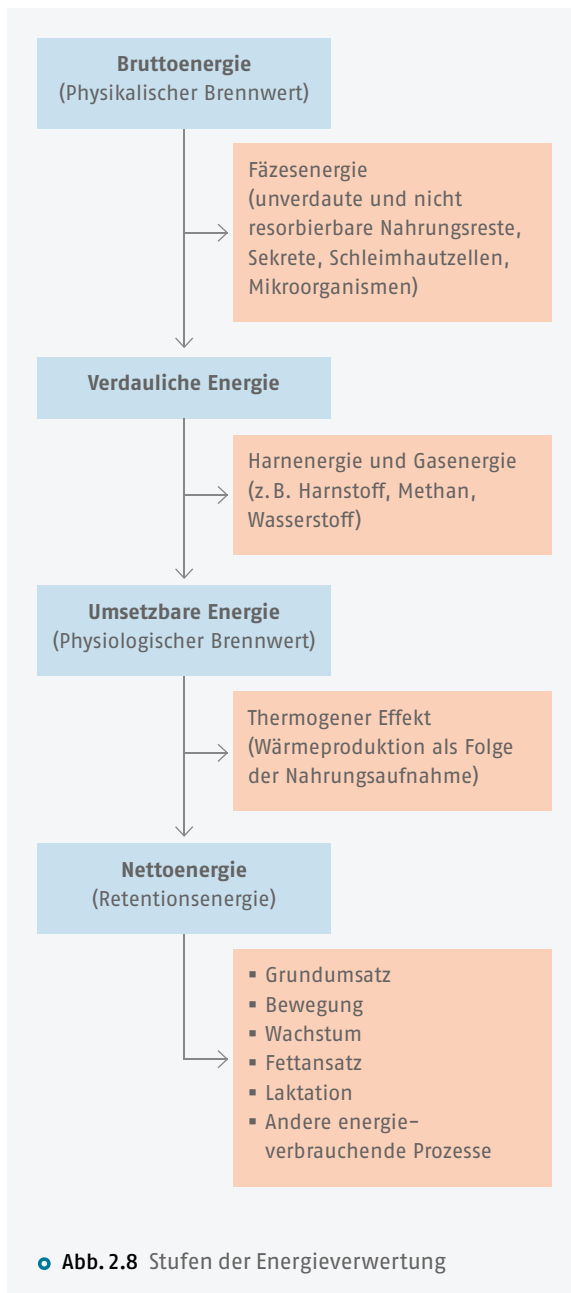
- **Bruttoenergie** (physikalischer Brennwert),
- **umsetzbarer Energie** (physiologischer Brennwert) und
- **Nettoenergie** (Retentionsenergie).

### 2.3.1 Bruttoenergie (physikalischer Brennwert)

Der physikalische Brennwert (**Bruttoenergie**) ist definiert als diejenige Wärmemenge, die bei vollständiger Verbrennung eines Nährstoffs, Nährstoffgemischs oder Nahrungsmittels zu Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ), Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) und Stickoxiden ( $\text{NO}_x$ ) freigesetzt wird.

Experimentell ermittelt wird der physikalische Brennwert mithilfe eines **Verbrennungs- oder Bombenkalorimeters** (Syn.: Berthelotsche Bombe). Hierbei handelt es sich um einen dickwandigen Stahlzylinder, der im Innern ein Behältnis zur Aufnahme des zu verbrennenden Materials besitzt und von einem wärmeisolierenden Wassermantel umgeben ist (Abb. 2.7). Die Messung erfolgt durch vollständige Verbrennung des Nährstoffs bei Sauerstoffüberdruck und nach elektrischer Zündung im geschlossenen Zylinder. Die bei der Verbrennung freiwerdende Energie lässt die Temperatur des Wassermantels ansteigen. Aus der Höhe des Temperaturanstiegs lässt sich der Brennwert des Untersuchungsmaterials ermitteln. Dabei gilt: Ein Temperaturanstieg um 1 °C entspricht einem Energiewert von rund 4,2 kJ oder 1 kcal. Für die Hauptnährstoffe und Alkohol wurden folgende Werte ermittelt (Tab. 2.1):

- **Kohlenhydrate:** 17,5 kJ/g bzw. 4,2 kcal/g,
- **Fette:** 39,1 kJ/g bzw. 9,3 kcal/g,
- **Protein:** 22,9 kJ/g bzw. 5,5 kcal/g,
- **Ethanol:** 29,7 kJ/g bzw. 7,1 kcal/g.



### 2.3.2 Physiologischer Brennwert

Die Bruttoenergie der Nahrung kann der Organismus nicht vollständig nutzen. Vielmehr treten bei der Verwertung der Energieträger Verluste auf (Abb. 2.8):

- **Verdauliche Energie:** Ein Teil der Bruttoenergie geht in Form von unverdaulichen und nicht absorbierten Nährstoffen mit den Fäzes verloren (**Kot- oder Fäzesenergie**). Unter üblichen Ernährungsbedingungen beträgt der Verlust etwa 5–10 %. Der nach Abzug der Fäzesenergie verbleibende Energiebetrag wird als **verdauliche Energie** (*digestible energy*) bezeichnet.

- **Umsetzbare Energie:** Ein weiterer Teil der Bruttoenergie geht über Gase (z. B. Methan) und andere Ausscheidungen, insbesondere über den Urin, verloren (**Harnenergie**). Der nach Abzug von Fäzes- und Harnenergie verbliebene Rest wird als **umsetzbare Energie** (*metabolizable energy*) oder **physiologischer Brennwert** bezeichnet. Für Kohlenhydrate und Fette wurde ein mittlerer physiologischer Brennwert von rund 17 bzw. 38 kJ/g und für Protein ein Wert von rund 16 kJ/g ermittelt. Der im Vergleich zum physikalischen Brennwert deutlich niedrigere physiologische Energiegehalt der Proteine ist auf ihre unvollständige Oxidation im Stoffwechsel zurückzuführen. Der hierbei anfallende Stickstoff wird in Form von Harnstoff ausgeschieden, der im Gegensatz zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O noch Energie enthält. Die gerundeten physiologischen Brennwerte werden als **ATWATER-Faktoren** bezeichnet und für in der Praxis ausreichend genaue Überschlagsrechnungen genutzt (Tab. 2.1).
- **Nettoenergie:** Ein weiterer Teil der Bruttoenergie geht beim oxidativen Abbau der Nährstoffe und der damit verbundenen Bildung von ATP als Wärme verloren. Nach Abzug dieser **thermogenen Energie** bleibt die Nettoenergie übrig. Nur sie kann letztlich zum Erhalt der Körperfunktionen oder für mechanische Arbeit genutzt werden. Für die aus den Makronährstoffen gebildeten ATP-Äquivalente gelten näherungsweise folgende Werte:
  - **Kohlenhydrate:** 21,1 mol ATP/100 g oder etwa 40 % der Bruttoenergie,
  - **Fette:** 50,4 mol ATP/100 g oder etwa 40 % der Bruttoenergie,
  - **Protein:** 22,6 mol ATP/100 g oder etwa 39 % der Bruttoenergie.



#### Merke

Beim Energiegehalt der Nährstoffe (Einheit: Joule [J] oder Kalorie [cal]) wird unterschieden zwischen

- physikalischem Brennwert (Bruttoenergie, die bei der vollständigen Oxidation der Nährstoffe im Bombenkalorimeter frei wird; Bruttoenergie),
- physiologischem Brennwert (Energie, die nach Abzug von Fäzes- und Harnenergie zur Verfügung steht; umsetzbare Energie) und
- Nettoenergie (Energie, die tatsächlich vom Organismus genutzt werden kann).



# 18 Regulation der Nahrungsaufnahme

- 18.1 Einfache Modelle der Hunger-Sättigungs-Regulation
- 18.2 Die Rolle des Hypothalamus
- 18.3 Periphere Signale für Hunger und Sättigung
- 18.4 Zusammenspiel zwischen zentraler und peripherer Regulation entlang der Darm-Hirn-Achse
- 18.5 Einfluss der Nahrungszusammensetzung
- 18.6 Weitere Einflussfaktoren auf Hunger und Sättigung
- 18.7 Störungen der Regulation von Hunger und Sättigung

Trotz erheblicher Schwankungen des Energieverbrauchs sind Mensch und Tier im Allgemeinen in der Lage, ihr Körpergewicht über lange Zeiträume relativ konstant zu halten (● Abb. 18.1). Dies zeigt, dass der Organismus über Regulations- und Kontrollmöglichkeiten verfügt, die eine langfristige Anpassung der Nahrungsaufnahme an den Ernährungsstatus ermöglicht. Die Regulationsmechanismen sind vielfältig und komplex. Sie dienen einerseits dazu, die endogenen Speicher aufrecht zu erhalten, andererseits regulieren sie Frequenz und Umfang der Nahrungsaufnahme.

Hunger und Sättigung stellen unentbehrliche Körpersignale für eine bedarfsangepasste Nahrungsaufnahme dar. **Hunger** (im Sinne der akuten Ausprägung) ist ein motivational ausgerichteter Zustand mit dem Ziel der Nahrungsbeschaffung und -aufnahme. Diese biologische Funktion soll die Versorgung des Organismus mit Energiesubstraten und anderen Nährstoffen sicherstellen. **Appetit** ist nicht mit Hunger gleichzusetzen, da er spontan infolge von z. B. Genussmotiven auftritt und nicht auf Hunger basiert. Der Zeitraum zwischen den Phasen des Hungers wird als **Sättigung** bezeichnet. Sie setzt ca. 10–15 min nach der Nahrungsaufnahme ein. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Nahrungsbestandteile noch nicht absorbiert.

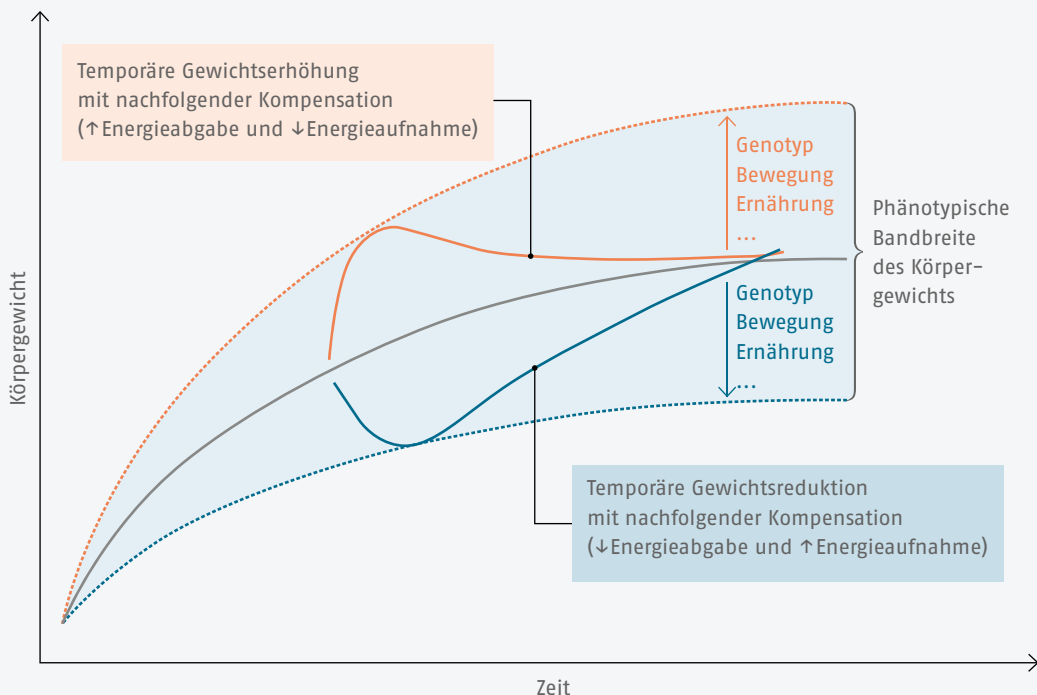


### Merke

- „Hunger“ ist ein physischer Stimulus mit dem Ziel der Nahrungsaufnahme.
- „Appetit“ ist ein psychischer Stimulus und beschreibt das lust- bzw. genussbetonte Verlangen nach Verzehr eines bestimmten Lebensmittels.
- „Sättigung“ bezeichnet die Phasen zwischen dem Hunger.

## 18.1 Einfache Modelle der Hunger-Sättigungs-Regulation

Bereits in der Antike bezeichnete der griechische Arzt und Naturforscher Galen (um 129–216 n. Chr.) den Magen als „Entstehungsort des Hungergefühls“. Erste Regulationsmodelle der Nahrungszufuhr wurden aber erst im 20. Jahrhundert entwickelt. Den Modellen liegt die Annahme zugrunde, dass die Nahrungsaufnahme durch spezifische Faktoren ausgelöst wird (► Info 18.1).



● **Abb. 18.1** Regulation des Körpergewichts. In Abhängigkeit von Genotypus und dauerhaften äußeren Einflüssen ergibt sich eine phänotypische Bandbreite, innerhalb derer das Körpergewicht durch Anpassung von Energieaufnahme und -abgabe homöostatisch reguliert wird. Nach Langhans 2010

Die aus heutiger Sicht zu oberflächlichen und lediglich Teilaspekte umfassenden Vorstellungen erklären die Hunger-Sättigungs-Regulation nur unzureichend.

### Info 18.1: Frühe Theorien der Steuerung von Hunger und Sättigung

#### Glucostatische Theorie

Dieser Theorie liegt die Annahme zugrunde, dass Glucose, aufgrund ihrer zentralen Bedeutung im Stoffwechsel, die wesentliche Signalfunktion bei der kurzfristigen Kontrolle der Nahrungszufuhr zukommt. Dabei soll die arteriovenöse Differenz des Blutglucosespiegels ein Gefühl von Hunger bzw. Sättigung signalisieren. Eine Glucoseinfusion in die Pfortader vermindert demnach das Hungergefühl, wohingegen eine Injektion von Insulin den Nahrungsverzehr stimuliert. Entsprechende „Glucoserezeptoren“ befinden sich, so die Vorstellung, in der Leber, aber auch im Gehirn, insbesondere im Hypothalamus. Allerdings trägt nicht allein die Metabolisierung von Glucose, sondern auch die Oxidation anderer energieliefernder Nährstoffe zur postabsorptiven Regulation bei.

#### Lipostatische Theorie

Sie überlagert die glucostatische Theorie und soll die langfristige Regulation erklären. Der Theorie nach wird die Energiezufuhr auf längere Sicht durch die Größe der Fettdepots beeinflusst. Den im Blut zirkulierenden Metaboliten des Fettstoffwechsels (z. B. freie Fettsäuren oder Glycerin) wird eine mögliche Signalfunktion zugesprochen. Die grundsätzliche Bedeutung einer solchen lipostatischen Regulation wurde durch zahlreiche Untersuchungen belegt, in denen eine experimentelle Veränderung der Fettdepotgröße zu einer entsprechenden kompensatorischen Nahrungsaufnahme führte. Seit der Entdeckung von **Leptin** (► Kap. 18.3.1) ist bekannt, dass dem Fettgewebe tatsächlich eine wichtige regulatorische Funktion zukommt.

#### Aminostatische Theorie

Dieser Theorie zufolge bildet der Proteingehalt der Nahrung das ausschlaggebende Stimulans für die Nahrungszufuhr. Die von Aminosäuren gelieferte bzw. die im Stoffwechsel aus ihnen gebildete Energie soll die Auslösung des Sättigungssignals und damit die Reduzierung der Nahrungszufuhr bewirken.

## 18.2 Die Rolle des Hypothalamus

Die physiologische Kontrolle der Häufigkeit und Größe von Mahlzeiten ist ein multifaktorielles Geschehen, an dem **neurale, endokrine und psychosoziale Faktoren** beteiligt sind (► Abb. 18.2). Ihre Integration und Übersetzung in physische und psychische Reaktionen erfolgt in unterschiedlichen Hirnarealen, insbesondere im **Hypothalamus**.

Der Hypothalamus stellt das wichtigste Steuerorgan des vegetativen Nervensystems dar; er empfängt und verarbeitet neuronale und hormonelle Körpersignale. Hauptaufgabe ist die Aufrechterhaltung des **inneren Milieus** durch Steuerung von vitalen Lebensvorgängen wie Atmung, Kreislauf und Wasser-Elektrolyt-Haushalt als oberste integrative Schaltstelle. Schon 1940 konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass die gezielte Schädigung des Hypothalamus – je nach betroffener Region – entweder Hyperphagie und Fettsucht oder Apathie und Gewichtsverlust zur Folge hat. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, dass die Nahrungszufuhr durch zwei Regionen im Hypothalamus gesteuert wird:

- **Hungerzentrum** = lateraler Teil,
- **Sättigungszentrum** = ventromediales Areal.

Läsionen des lateralen Hypothalamus führen entsprechend zu Anorexie, Schädigungen des ventromedialen Hypothalamus hingegen zu Adipositas.

Aus heutiger Sicht ist dieses Modell allerdings zu einfach und erfasst die Geschehnisse nur unvollständig. Für die Regulation der Nahrungszufuhr sind im Wesentlichen drei Bereiche des Hypothalamus verantwortlich:

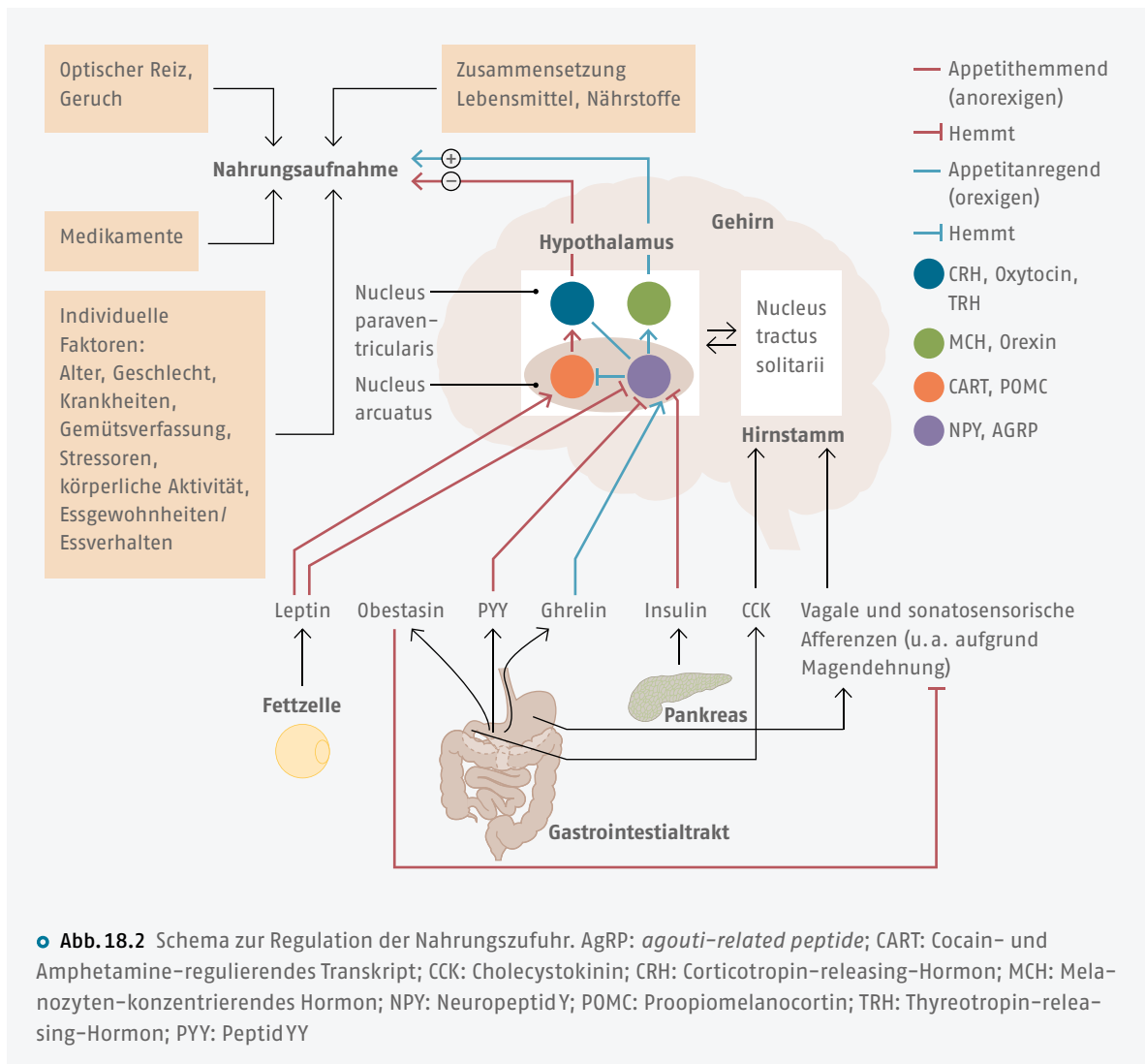
- **Nucleus arcuatus (ARC)**,
- **Nucleus paraventricularis (PVN)**,
- **Area hypothalamica lateralis (ALH, lateraler Hypothalamus)**.

Die unterschiedlichen Regionen reagieren verschiedenartig auf orexigene (appetitanregende) und anorexigene (appetithemmende) **Neuropeptide**, welche die Nahrungsaufnahme stimulieren bzw. hemmen. Von zentraler Bedeutung ist hierbei das Fettgewebshormon **Leptin** (► Kap. 18.3.1). Der Nucleus paraventricularis ist zudem der Teil des Hypothalamus, der die Hormone Oxytocin und Adiuretin (Vasopressin; ► Kap. 7.6.3) synthetisiert.



#### Merke

- An der Steuerung der Nahrungsaufnahme sind eine Reihe von interagierenden Regionen des Hypothalamus beteiligt.
- Wesentlich hierbei sind Nucleus arcuatus (ARC), Nucleus paraventricularis (PVN), sowie Area hypothalamica lateralis (ALH, lateraler Hypothalamus).



### 18.3 Periphere Signale für Hunger und Sättigung

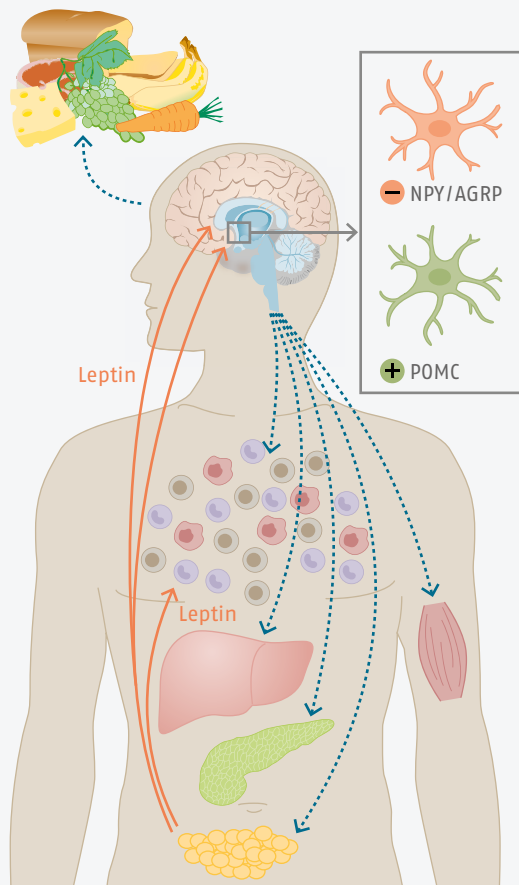
Neben dem Hypothalamus tragen auch **Fettgewebe** (► Kap. 18.3.1) und **Gastrointestinaltrakt** (► Kap. 18.3.2) zur Regulation der Nahrungsaufnahme bei, da von dort zahlreiche Signale stammen, die vom Hypothalamus verarbeitet werden.

#### 18.3.1 Fettgewebe

Lange Zeit wurde das Fettgewebe als reines Speicherorgan für Energiesubstrate in Form von Triacylglycerolen angesehen, das auf lipogenetische und lipolytische Reize hin Fettdepots auf- oder abbaut. Tatsächlich aber ist das Fettgewebe ein metabolisch hochaktives **endokrines Organ**, das eine Reihe von Hormonen und anderen Mediatoren sezerniert und auf diese Weise die Nah-

rungszufuhr, den Metabolismus von Nährstoffen und immunologische Prozesse beeinflusst (► Kap. 24.5). Unter den Hormonen des Fettgewebes (**Adipokine**; Syn.: **Adipozytokine**) besitzt **Leptin** die größte Bedeutung für die Regulation von Hunger und Sättigung (► Abb. 18.3):

- Leptin ist ein von Fettzellen und Enterozyten des Dünndarms synthetisiertes, aus 146 Aminosäuren bestehendes **Proteohormon**. Die im Blut zirkulierende Leptinmenge korreliert positiv mit der Fettgewebsmasse. Auf humoralem Weg gelangt Leptin zum Hypothalamus, wo es an **Leptinrezeptoren** des Nucleus arcuatus (ARC) bindet und konzentrationsabhängig sowohl appetitsteigernde als auch appetithemmende Wirkungen entfaltet. Auf diesem Weg ist Leptin zentral für die **Homöostase der Fettspeicher**.
- Bei **hohen Leptinspiegeln** bindet das Hormon an Leptinrezeptoren von **POMC/CART-Neuronen** des Nucleus arcuatus (ARC). Sie enthalten Proopiomelanocortin (POMC), ein Protein, das als Vorläufer



● **Abb. 18.3** Regulation der Nahrungsaufnahme durch Leptin. Leptin ist das afferente Signal in einer negativen Rückkopplungsschleife zur homöostatischen Kontrolle der Fettgewebmasse. Das Hormon wird primär von Adipozyten sezerniert und reguliert Nahrungsaufnahme, Stoffwechsel und zahlreiche andere physiologische Prozesse. Die meisten Wirkungen von Leptin erfolgen indirekt über das zentrale Nervensystem nach Bindung an einen signalgebenden Rezeptor. Leptin wirkt auch auf Immunzellen, die ebenfalls Leptinrezeptoren exprimieren. Im Hypothalamus stimulieren hohe Leptinkonzentrationen anorexigene POMC-Neurone und hemmen dadurch Hungergefühl und Nahrungsaufnahme. Orexigene NPY/AgRP-Neurone werden gleichzeitig gehemmt (Details s. Fließtext). Nach Friedman 2019

für die Synthese von sieben Peptidhormonen fungiert, darunter auch das Melanozyten stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH). Zudem exprimieren die Neurone Cocain- und Amphetamin-regulierendes Transkript (CART).  $\alpha$ -MSH entfaltet anorektische Effekte über die Aktivierung von Melanocortinrezeptoren, insbesondere über den **Melanocortin-4-Rezeptor**

(MC4R); dessen Aktivierung hemmt das Hungergefühl. Gleichzeitig kommt es durch die **POMC/CART-Neurone** zur Aktivierung des Sympathikus. Andere Axone dieser Neurone gehen zum Nucleus paraventricularis (PVN), der die Ausschüttung von TSH und ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen steigert. Hierdurch wird die Synthese von Hormonen der Schilddrüse und der Nebennierenrinde verstärkt und damit die Stoffwechselrate erhöht. Hohe Leptinspiegel wirken somit als **anorektisches Signal** und hemmen folglich das Hungergefühl.

- **Niedrige Leptinkonzentrationen** führen zunächst dazu, dass die bei hohen Leptinspiegeln ausgelösten Reaktionen von  $\alpha$ -MSH und CART ausbleiben. Gleichzeitig kommt es zur Aktivierung anderer Neurone, die **Neuropeptid Y (NPY)** und **agouti-related peptide (AgRP)** enthalten. AgRP bindet ebenfalls an den Melanocortin-4-Rezeptor 4, blockiert diesen und wirkt daher als direkter Antagonist zu  $\alpha$ -MSH. Hierdurch kommt es zu einem vermehrten Hungergefühl. Die NPY/AgRP-Neurone stehen ebenfalls mit dem Nucleus paraventricularis (PVN) in Verbindung und hemmen die Freisetzung von TSH und ACTH. Über Verbindungen zur Area hypothalamica lateralis (ALH) steigern die Neurone die Nahrungszufuhr. Niedrige Leptinspiegel haben damit eine **orexigene Wirkung**, steigern also das Hungergefühl.

Bei übergewichtigen Personen ist dieser Mechanismus offensichtlich gestört, es liegt eine **Leptinresistenz** (► Kap. 18.7) vor.

Auch **Adiponektin**, das wie Leptin in den Fettzellen synthetisiert wird, nimmt Einfluss auf die Regulation des Hungers. Demnach erhöht Adiponektin die Empfindlichkeit der Zellen für die Insulinwirkung. Steigt der Insulinspiegel, kommt es im Verlauf zu einer vermehrten Freisetzung von Adiponektin. Im Normalfall bewirkt dies eine Verminderung des Hungergefühls. Chronisch erhöhte Insulinspiegel, wie sie beispielsweise im Rahmen des Metabolischen Syndroms auftreten, vermindern jedoch den Serumspiegel des Peptidhormons und das Sättigungsgefühl bleibt aus.



#### Merke

- Das Fettgewebe ist ein wichtiges endokrines Organ, das u. a. Nahrungsaufnahme, den Metabolismus von Nährstoffen und immunologische Prozesse beeinflusst.
- Das vor allem vom Fettgewebe sezernierte Hormon Leptin ist von zentraler Bedeutung für die Regulation der Nahrungsaufnahme und damit für die Homöostase der Fettspeicher.



## 26 Atherosklerose und Dyslipoproteinämien

- 26.1 Definition und Klinik
- 26.2 Pathogenese
- 26.3 Ätiologie
- 26.4 Einfluss von Nahrungsfaktoren auf das Lipidprofil und die Atherogenese
- 26.5 Ernährungsempfehlungen zur Prävention
- 26.6 Ernährungsempfehlungen zur Therapie

Atherosklerotische Erkrankungen stellen in den Industrienationen die häufigste Todesursache dar und tragen gleichzeitig zu einer erheblichen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem bei. Fettstoffwechselstörungen (Hyper- und Dyslipoproteinämien) sowie arterielle Hypertonie gelten neben Diabetes mellitus als wichtige Risikofaktoren der Atherosklerose.

## 26.1 Definition und Klinik



### Definition

Der Begriff **Atherosklerose** bezeichnet eine chronische Erkrankung, die durch degenerative Vorgänge an Arterienwänden gekennzeichnet ist und in mehreren Phasen verläuft. Symptomlose initiale Stadien können Jahrzehnte andauern, bevor (abhängig von Lage, Dauer und Ausmaß der Arterienwandveränderung) erste klinische Symptome auftreten.

Es lassen sich – ausgehend vom gesunden Gefäß (Abb. 26.1 A) – morphologisch drei Hauptstadien identifizieren (Abb. 26.1 B–D):

- 1. Initiailläsion:** Die Atherogenese beginnt mit Schädigungen des Gefäßendothels. In der Frühphase kommt es hierdurch zu einer gesteigerten Monozytenadhäsion am Endothel sowie zu einer vermehrten Invasion von Leukozyten in den subendothelialen Raum. Histologische Veränderungen der Intima lassen sich nur in geringem Umfang nachweisen, darunter Ansammlungen von Makrophagen (Schaumzellen) mit und ohne Lipidtröpfchen (Abb. 26.1 B).
- 2. Fettstreifen und Plaquebildung:** Wenn sich initiale Läsionen nicht zurückbilden, entwickeln sie sich fort und leiten weitere pathologische Veränderungen ein, die durch das Einsetzen reparativer Prozesse kompliziert werden. Kennzeichnend hierfür sind „Fatty-Streak-Läsionen“ (Fettstreifen), Lipidansammlungen (Ablagerungen v. a. von Fettsäuren und Cholesterol) in der Intima, die mit dem bloßen Auge erkennbar sind. Alle drei Formen früher Läsionen (**Mikrothromben**, **Intimaläsionen**, **Fettstreifen**) sind als Reaktionen des Endothels oder der gesamten Intima aufzufassen und dürften völlig reversibel sein. Fettstreifen tragen bei Progression zur Bildung atherosklerotischer Plaques bei. Plaques sind Aggregate, bestehend aus Lipiden (Bestandteile der extrazellulären

Matrix: Kollagen, Elastin, Proteoglykane) sowie nekrotischen Zelltrümmern (Abb. 26.1 C).

- 3. Instabile Plaques und Plaqueruptur:** Als gemeinsame Endstrecke des atherosklerotischen Gefäßwandumbaus entstehen komplizierte Läsionen, die durch **Ulzeration** und **Verkalkung** charakterisiert sind. Bei Ruptur der fibrösen Plaquekappe kommt es zur lokalen Gefäßthrombose, die zum vollständigen Verschluss des Gefäßes führen kann (Abb. 26.1 D).

In Abhängigkeit von der Lokalisation der atherosklerotischen Veränderungen können koronarsklerotische (**koronare Herzkrankheit**, KHK, in Form von **Angina pectoris**, **Herzinsuffizienz** und ggf. **Herzinfarkt**) und zerebralsklerotische (**apoplektischer Insult**) Erkrankungen entstehen. Auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (**Claudicatio intermittens**) ist eine typische Folge der Atherosklerose.

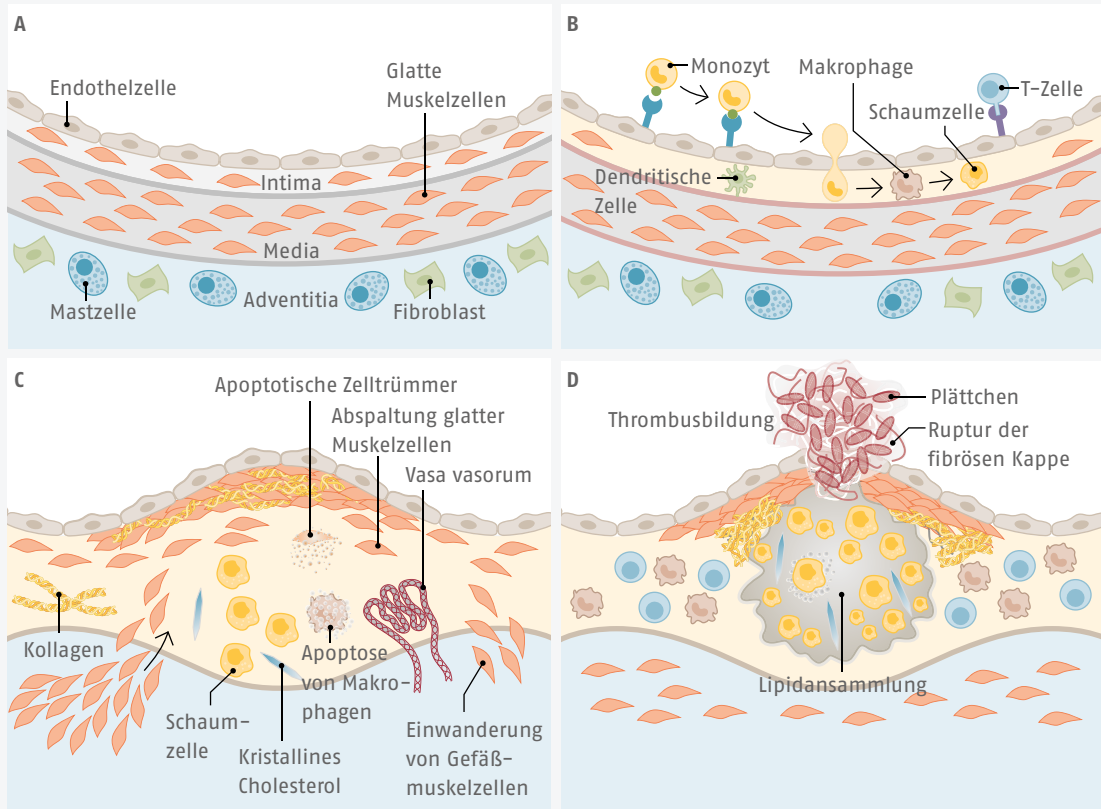
## 26.2 Pathogenese

Atherosklerotische Läsionen entstehen auf dem Boden einer lokalen Funktionsstörung des Endothels, der Endotheldysfunktion (Syn.: endotheliale Dysfunktion). Das Endothel erfüllt vielfältige Funktionen (► Info 26.1): Es dient nicht nur als mechanische Barriere zwischen Blut und Gefäßwand, sondern fungiert auch als auto- und parakrines Gewebe sowie als Sensor für mechanische (Scherkräfte) und humorale Signale (Transmitter wie Acetylcholin und Bradykinin). In Abhängigkeit von den physikochemischen Stimuli sezernieren Endothelzellen eine Reihe vasoaktiver Substanzen:

- Vasodilatoren: Bradykinin, *endothelium-derived hyperpolarization factor* (EDHF) und Stickstoffmonoxid (NO),
- Vasokonstriktoren: Endothelin 1, Thromboxan, Prostaglandin  $H_2$  und Sauerstoffradikale,
- Anti- (Heparinsulfat, NO) und proliferative (Endothelin 1; *insulin-like growth factor*, IGF-1; Angiotensin II; Sauerstoffradikale) Verbindungen,
- Anti- (NO, Protein C, Prostacyclin) und prothrombotische (Endothelin 1, Thromboxan  $A_2$ , Fibrinogen) Substanzen,
- Adhäsionsmoleküle (ICAM, VCAM) und Chemokine (MCP-1),
- Mediatoren der Angiogenese: *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

Unter diesen Mediatoren stellt **Stickstoffmonoxid** (NO) die zentrale und am besten untersuchte vasoaktive Substanz dar.

- Die Biosynthese von NO erfolgt ausgehend von der Aminosäure L-Arginin; verantwortliches Enzym ist



● **Abb. 26.1** Stadien der Atherogenese. A Gesundes Gefäß mit intaktem Endothel und unveränderter Intima sowie Media. B Initialschritt der Atherogenese; frühe Endotheldysfunktion, Monozytenadhäsion und Einwanderung von Monozyten in die Intima. C Ausbildung von Fettstreifen und atherosklerotischer Plaque. D Endstrecke des atherosklerotischen Prozesses; instabile Plaques und Thrombenbildung. Libby et al. 2011

### Info 26.1: Das Endothel – eine multifunktionale Grenzschicht

Das Endothel ist ein einschichtiges Plattenepithel aus spezifischen Endothelzellen und fungiert als Grenzschicht zwischen Gefäßlumen und der übrigen Gefäßwand. Damit bildet es eine Barriere, die den Stoffaustausch zwischen Blut und umgebendem Gewebe reguliert. Gleichzeitig nimmt es wesentlichen Einfluss auf die Blutfließeigenschaften, moduliert Gerinnungsprozesse sowie Gefäßtonus und ist an der Steuerung von Gefäßneubildung und Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäßwand beteiligt. Eine zentrale Rolle kommt dem Endothel zudem bei Entzündungsprozessen zu. Viele dieser Prozesse werden durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt.

Ein intaktes Endothel zeichnet sich durch antiatherogene Funktionen aus. So wirkt es u. a. vasodilatatorisch,

antiadhäsiv, antiproliferativ und antiinflammatorisch. Schädigungen des Endothels führen zu einem teilweisen Verlust dieser Eigenschaften; es resultiert ein atherogener, gefäßtoxischer Zustand.

Nach der 1977 von Ross und Koautoren publizierten „*Response-to-injury*“-Hypothese ist die Atherogenese ein entzündlicher Prozess, der ursächlich auf Immunprozesse infolge einer Schädigung des Endothels zurückzuführen ist. Die auf Brown und Goldstein (1979) zurückgehende Lipidinfiltationstheorie stellt die Aufnahme von modifizierten LDL-Partikeln durch Makrophagen und deren Umwandlung zu Schaumzellen in den Mittelpunkt der Atheroskleroseentstehung. Die heute bekannten Mechanismen verdeutlichen, dass sich diese beiden Hypothesen ergänzen (s. Fließtext).

die endotheliale NO-Synthase (eNOS; NOS-III). NO kann aufgrund seiner gasförmigen Eigenschaft frei durch Zellmembranen diffundieren. Da es sich um ein sehr kurzlebiges Molekül (Halbwertszeit: wenige Sekunden) handelt, gelangt es nur in die unmittelbare Umgebung seines Entstehungsortes, u. a. in die glatten Gefäßmuskelzellen der Media. Dort aktiviert NO die lösliche Guanylatcyclyase und führt so zur Vasodilatation. Daneben entfaltet NO weitere vasoprotektive Effekte (u. a. Hemmung der Monozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation).

- Störungen, die auf einer verminderten Synthese und/oder Verfügbarkeit von NO basieren und zu einer Abnahme der endothelabhängigen Vasodilatation führen, werden im engeren Sinne als **endotheliale Dysfunktion** bezeichnet. Sie gilt als erstes diagnostizierbares Stadium der Atherosklerose und ist eng assoziiert mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren. Dabei ist das Ausmaß der Endotheldysfunktion umso ausgeprägter, je mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren gemeinsam auftreten. Ist das Gefäßendothel längerfristig den schädigenden Einflüssen ausgesetzt, verliert es zunehmend seine Integrität. In der Folge kommt es zu einer Reihe von reaktiven Prozessen, die schließlich das klinische Bild der Atherosklerose bedingen.

Im Mittelpunkt des pathomechanistischen Geschehens stehen vaskulärer oxidativer Stress, eine Störung des NO-Stoffwechsels und eine lokale Inflammation. Im Einzelnen stellt sich die Atherogenese wie folgt dar (Abb. 26.2):

- **LDL-Infiltration und -Oxidation:** Die mit der Schädigung des Gefäßendothels verbundene Permeabilitätssteigerung führt zur vermehrten Infiltration von LDL-Partikeln in den subendothelialen Raum. Native LDL unterliegen hier einer oxidativen Modifikation (**Bildung von ox-LDL**). Verantwortlich dafür sind reaktive Sauerstoffspezies, insbesondere Superoxidradikale ( $O_2^{\cdot-}$ ). Quellen für  $O_2^{\cdot-}$  bilden Enzyme wie die NADPH-Oxidase und die Xanthinoxidase, die unter dem Einfluss von Endothelnoxi (u. a. LDL, Homocystein, Zigarettenrauch, Hypertonus) aktiviert und/oder verstärkt exprimiert werden.
- **Aktivierung des Monozyten-Makrophagensystems:** Zunächst kommt es zu einer Oxidation von Polyenfettsäuren an der Oberfläche der LDL-Partikel; es entstehen mild oxidierte LDL (m-ox-LDL). Diese regen Endothel- und glatte Gefäßmuskelzellen zur Produktion chemotaktisch wirksamer Signalstoffe (MCP-1, M-CSF) sowie von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, E-Selectin) an. Letztere fördern die Adhäsion und Infiltration zirkulierender Monozyten in den subendothelialen Raum sowie ihre Transformation zu Makrophagen. Monozyten und ausdifferen-

zierte Makrophagen setzen Chemokine, Wachstumsfaktoren und Zytokine frei, darunter *platelet-derived growth factor* (PDGF) und **Prostanoide** wie Thromboxan  $B_2$ , Leukotrien  $B_4$  und  $C_4$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1 und IL-1 $\beta$ . Diese vermitteln die Einwanderung weiterer Monozyten, die Proliferation und Migration von Zellen der glatten Muskulatur sowie die Thrombozytenaggregation.

- **Störung des NO-Systems:** Ausdifferenzierte Makrophagen fungieren als weitere Quelle von  $O_2^{\cdot-}$ . Sie reagieren mit dem für die Homöostase der Gefäßwand wichtigen **Stickstoffmonoxid** (NO) unter Bildung von Peroxynitrit ( $ONOO^-$ ), sodass der NO/ $ONOO^-$ -Quotient sinkt. Durch die lokale Inaktivierung von NO entfällt dessen antiatherogene Wirkung. Die Folgen sind eine gesteigerte Thrombozyten- und Monozytenadhäsion am Endothel, Vaskokonstriktion und -spasmus sowie die Proliferation und Migration medialer Muskelzellen in die Intima. Die Atherogenese wird zusätzlich durch die Bildung von Peroxynitrit verstärkt. In hohen Konzentrationen übt Peroxynitrit prooxidative und zytotoxische Effekte aus und vermindert die enzymatische Bildung von NO im Endothel.
- **Schaumzellenbildung:** Unter dem Einfluss der verstärkt gebildeten reaktiven Sauerstoffspezies nimmt die oxidative Schädigung der LDL-Partikel weiter zu. Hierbei wird auch die Apo-B100-Bindungsdomäne geschädigt, sodass die zelluläre Aufnahme dieser höher oxidierten LDL (h-ox-LDL) gestört ist. Höher oxidierte LDL werden nun vermehrt von Makrophagen mittels Phagozytose über sogenannte **Scavenger-Rezeptoren** internalisiert. Die Aufnahme der oxidativ modifizierten LDL-Moleküle erfolgt hierbei unkontrolliert, da die Expression der Scavenger-Rezeptoren nicht rückkoppelnd gehemmt wird. Übersteigt die ox-LDL-Aufnahme eine kritische Grenze, konvertieren die Makrophagen zu lipidbeladenen Schaumzellen. Diese treiben ihrerseits das atherosklerotische Plaqueswachstum an, indem sie wiederum reaktive Sauerstoffmetabolite freisetzen und die Lipidperoxidation unterhalten.
- **Fettstreifenbildung und Stenosierung:** Mit fortschreitendem Prozess bilden sich ausgedehnte Ansammlungen von Schaumzellen, Fettstreifen (*fatty streaks*), Calciumeinlagerungen und Bindegewebswucherungen (**Kollagen, Fibrin, Elastin**). Hierdurch engt sich das Lumen des betroffenen Gefäßabschnitts zunehmend ein, was im Extremfall zum völligen Verschluss des betroffenen Gefäßabschnitts führt. Die Folgen sind eine Minderperfusion der Gewebe (lokale Hypoxie) bzw. bei völligem Verschluss dessen Nekrotisierung.

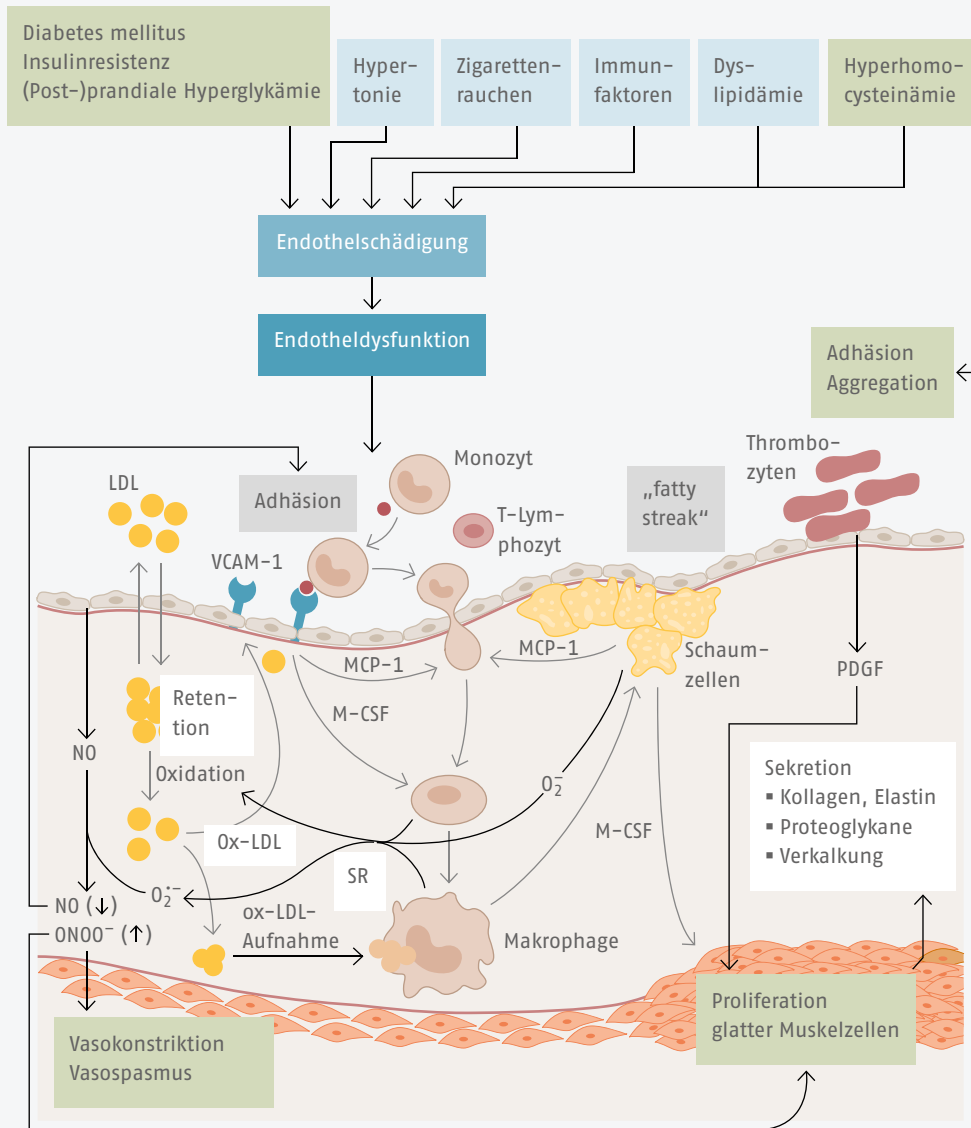


Abb. 26.2 Pathomechanismus der Atherogenese. Bedeutung von vaskulärem oxidativem Stress und Dysfunktion des endothelialen NO-Systems. Gf: *growth factor*; LDL: LDL-Cholesterol; MCP-1: *monocyte chemotactic protein 1*; M-CSF: *macrophage colony-stimulating factor*; NO: Stickstoffmonoxid;  $O_2^{\cdot -}$ : Superoxidradikal; ONOO $^-$ : Peroxynitrit; ox-LDL: oxidiertes LDL-Cholesterol; PDGF: *platelet-derived growth factor*; SR: Scavenger-Rezeptor; VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule 1*; ↑: gesteigert; ↓: vermindert. Ströhle u. Hahn et al. 2012a, in Anlehnung an Roessner et al. 2001, Napoli et al. 2006, Thiery u. Teupser 2011