

Appetit

Herkömmliches Modell

- Totale Selbstkontrolle:
 Ich esse *wann* ich will
soviel ich will
 und *was* ich will

Appetit

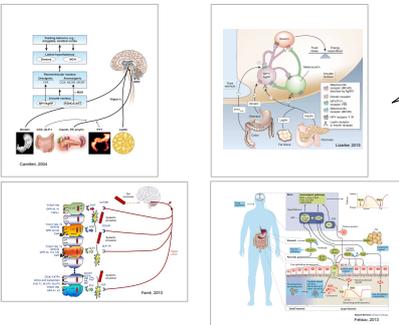
Gängige Meinung: Adipositas -->

- Kontrollverlust:

Isst *ständig*
In *rohen* Mengen
und *Ungesundes*.



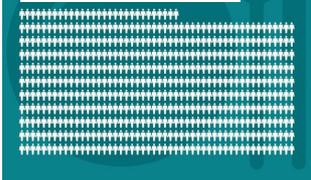
Appetitkontrolle & Energiehaushalt



KOMPLEX!

Hunger?

1920 bis 1970 starben im Schnitt von 100'000 Menschen weltweit **529** pro Jahrzehnt durch Hungersnöte.

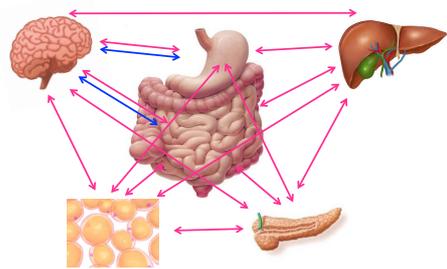


In den 2000ern nur noch **3**.



DER SPIEGEL 47/2016

Die wichtigsten beteiligte Parteien



Alles automatisch?



Körper = wie ein Supercomputer



Innere Uhr: der Körper weiss, wie spät es ist.



Substanzen, die wir dringend brauchen werden ständig gemessen. Es werden ständig Analysen gemacht.



Wenn wir zu wenig Energie haben, werden wir hungrig.



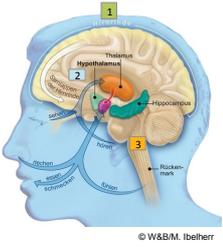
Wenn wir zu viel Energie haben, haben wir Lust uns zu bewegen.



Wenn wir zu wenig Flüssigkeit haben, kriegen wir Durst.

Zentrales Nervensystem

- Hirnrinde (Cortex):** Selbstkontrolle, Geruch/ Geschmack, Optisches, Soziales, Belohnung
- Hypothalamus:** Schaltstelle, spezialisierte Neuronen
- Hirnstamm:** Info aus dem Magendarmtrakt



© W&B.M. Ibelherr

Zunge

Zunge

Zungenoberfläche

Geschmacksknospen

Geschmacksknospen sind überall auf der Zunge verteilt. Keine Regionen.

Süß

Salzig

Sauer

Bitter

Umami

Aufbau der Dünndarmwand

Es hat eine Reihe von Zellen an der Oberfläche.

Die Oberfläche des Darmes sieht aus wie ein flauschiger Teppich.

Die Zotten saugen die Nahrung auf und geben sie ans Blut ab.

© Pearson Education, Inc. B. Cummings

Zellen der Darmoberfläche

Gewöhnliche Darmzellen
90%

Darmzellen saugen die Nahrung auf

Proteine, Fette, Kohlenhydrate

Enzyme

Kurzkettige Fettsäuren
Monosaccharide
Aminosäuren

Nahrungsbestandteile gehen ins Blut

Schleimzellen
9%

Schleim wird in den Darm abgegeben, damit alles geschmeidig bleibt

Enteroendokrine Zellen
1%

Hier wird analysiert, was in den Darm herein gekommen ist.

Rezeptoren

Botenstoffe: Blutweg und Vagusnerv

Analyse: Darm

Nahrungsbestandteile

Geschmacksstoffe

Süß

Salzig

Sauer

Bitter

Umami

Enteroendokrine Zellen
1%

Hier wird analysiert, was in den Darm herein gekommen ist.

Rezeptoren

Botenstoffe: Blutweg und Vagusnerv

Zunge vs. Darm

Zunge

Taste receptor

Phospholipase C β

IP 3

Diacylglycerol

PKC

TRPV1

TRPM5

Adenosine

CNS

Bewusstes Schmecken

CN VII (N. Facialis)
CN IX (N. Glossopharyngeus)
CN X (N. Vagus)

Darm

Taste receptor

Phospholipase C β

IP 3

Diacylglycerol

PKC

TRPV1

TRPM5

Adenosine

CNS

Unbewusstes Schmecken

Vagus or spinal nerve

Adapted: Cummings et al., J. Clin. Invest., 2007

Hunger- und Sättigungshormone

Ohne Testmeal

Testmeal

LEAN

Testmeal

GLP-1 (pMol/L)

Testmeal

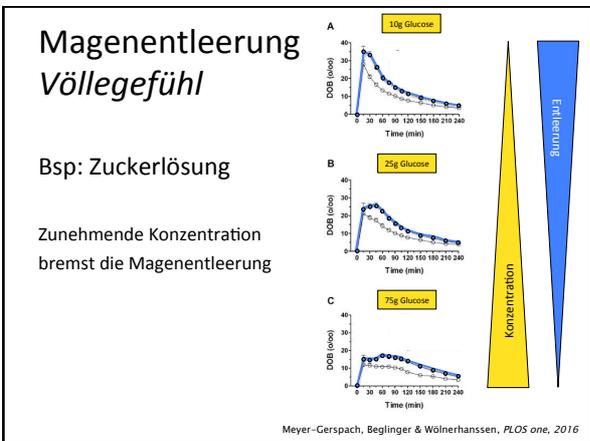
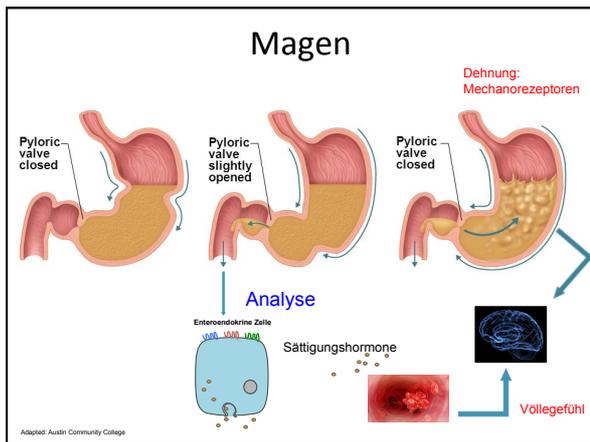
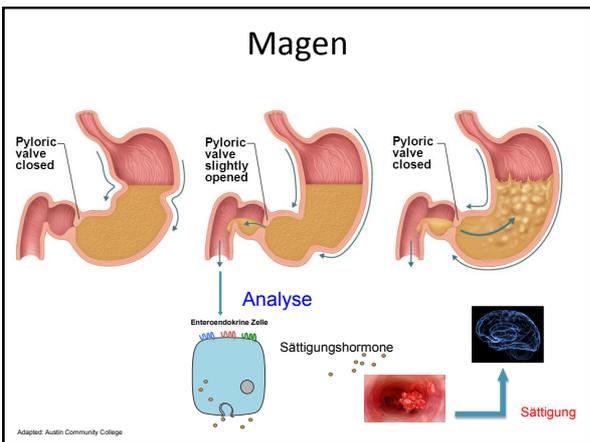
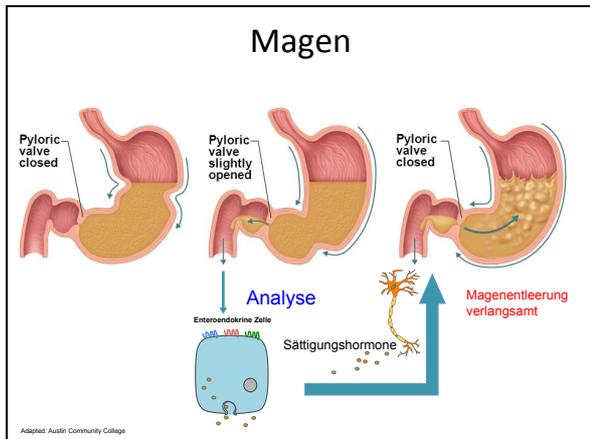
PYY (pg/mL)

Testmeal

Meyer-Gompach & Willershausen et al., unpublished

Sättigungshormone: Bsp. GLP-1

	Gehirn Sättigung ↑ Hunger ↓		Fettgewebe (braun) Wärmeproduktion ↑
	Magen Magenentleerung ↓		Muskel Insulinempfindlichkeit ↑
	Leber Zuckerproduktion ↓		Niere Salzausscheidung ↑
	Pankreas Insulinsekretion ↑ Glucagonsekretion ↓		



Darmbakterien: Microbiom

We are not alone, "ich bin viele"

	Human microbiome 1,000,000+ genes	Your Body Has 10 Times As Many Microbe Cells As Human Cells	1: 10 Zellen	1: 50 Gene
---	---	---	---------------------	-------------------

Inclusion of Microbiome Will Radically Change Medicine

- Kollektives Genom = "Microbiom"
- Grossteil im Darm: 100 Billionen Bakterien, Pilze und Viren
- "we are 10% human and 90% poo"

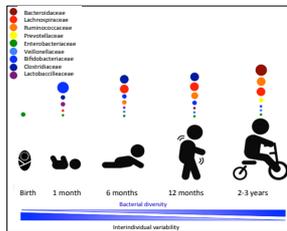
Gill, Science, 2006

Darmbakterien: Microbiom

- eigene Geschichte: Geburtsmethode, Muttermilch, Antibiotika, Ernährung, Stress, Hygienemaßnahmen, Geographie, Genetik
- Fingerprint 
- Vorteilhaft: Balance gewisser Bakterien, Diversität 

Darmbakterien: Microbiom

- nach Etablierungsphase (0-4 Jahre) recht stabil
- auch kurzfristige Anpassung an Ernährung möglich



Jumpertz J Clin Nutr 2011

Darmbakterien: für was?

Freundliche Bakterien ...

- Platzhalter
- produzieren Vitamine (z.B. Vit. K)
- spalten Pflanzenfasern auf
- tragen zum Funktionieren des Immunsystems bei
- Energieversorgung
- Sättigung



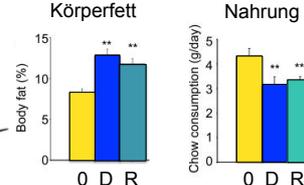
Gill, Science, 2006, Backhed, Science 2005 De Vadder, Cell 2014

Darmbakterien: Microbiom

Geburt: keine Darmflora

Normal aufgezogen: normale Darmflora „Donor“ + Sterile Aufzucht: 

Ohne Darmflora, dann Spende erhalten „Recipient“ 



Backhed F, PNAS 2004

SCFA – ein Bakterienprodukt

Tapinambur, Chicorée, Inulin, Inulin, Oligofruktose

SCFA = short chain fatty acids

Energiequelle: Blutraubmoos, Acetat, Propionat, Darmzelle, Butyrat

Botenstoff: Enteroendokrine Zelle, Nerven, Leukozyten, Sättigungshormone

Kohlenhydrate, Fette

Nohr, Endocrinology, 2013

Gegenseitige Beeinflussung

- Nahrung beeinflusst die Darmflora
- Darmflora verändert Verhalten und Nahrungsakquisition?



Appetit

Herkömmliches Modell

- Totale Selbstkontrolle:

Ich esse *wann* ich will,
soviel ich will
 und *was* ich will



Selbstkontrolle? Freier Wille?

Wann

- zirkadiane Rhythmik

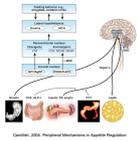
Wieviel

- Sättigungsmechanismen

Was

- Präferenzen für Nahrungsmittel (Geschmacksrezeptoren, Mikrobiom?)

immer: soziale, kulturelle Faktoren





Aber...



Manchmal wird unser Supercomputer überlistet...

So toll! Mehr bitte!

Süss

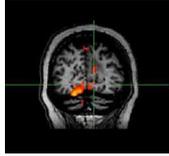
Der Körper braucht **keinen** Zucker

Funktionelles Gehirn MRI

= aktivierte Hirnareale untersucht (Durchblutung)

Verschiedene Bedingungen

- Bilder von Essen
- Vor und nach Nahrungsaufnahme



PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0130580 June 24, 2015

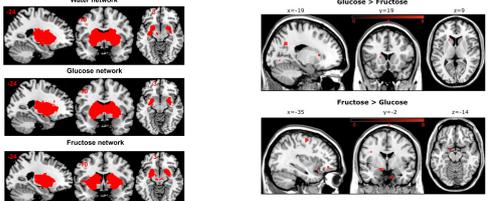
RESEARCH ARTICLE

Dissociable Behavioral, Physiological and Neural Effects of Acute Glucose and Fructose Ingestion: A Pilot Study

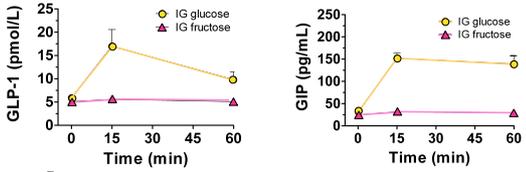
Bettina Karin Wölnerhassen^{1*}, Anne Christin Meyer-Gerspach^{2*}, André Schmidt³, Nina Zimak¹, Ralph Peter⁴, Christoph Beglinger¹, Stefan Borgwardt^{1,3}

¹ Department of Gastroenterology, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland, ² Medical Image Analysis Center, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland, ³ Department of Psychiatry, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland, ⁴ Department of Surgery, St. Clara Hospital, Basel, Switzerland

* These authors contributed equally to this work.
 * bettina.wolnerhassen@unibas.ch



Sättigungshormone



Glucose hat **keinen** Effekt auf die Freisetzung von Sättigungshormonen

Wölnerhassen et al., PLOS one 2015

Belohnungsnetzwerk

Water network

Glucose network

Fructose network

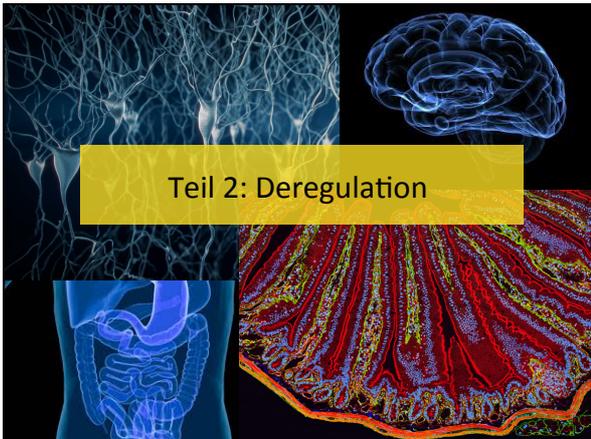
Glucose > Fructose

x=-19 y=19 z=9

Fructose > Glucose

x=-20 y=-2 z=-14

Einnahme von **Glukose** im Gegensatz zu **Fruktose** führte zu einer Aktivierung von Regionen, die für die Motivation und die **Belohnungsverarbeitung** zuständig sind.



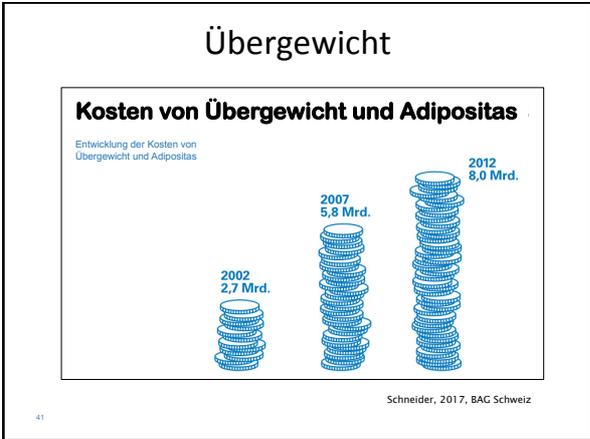
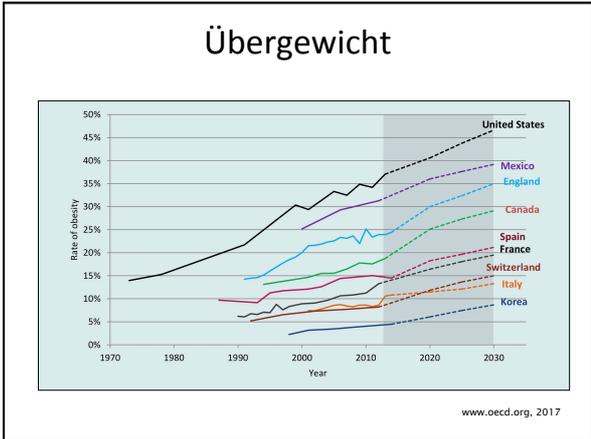
Was, wenn das System nicht funktioniert?

Darm-Hirn-Achse

Appetitkontrolle funktioniert nicht mehr

Es wird nach einer Lösung für das Problem gesucht...

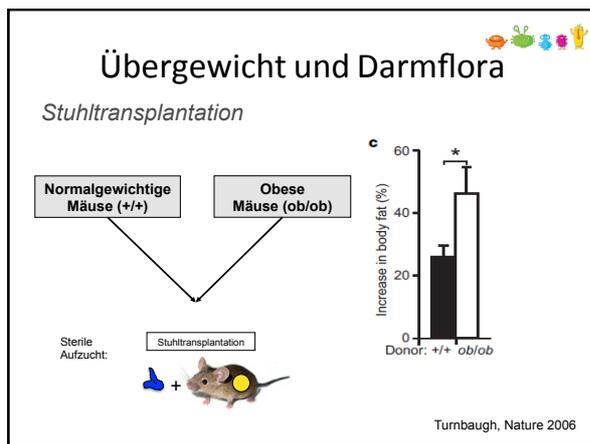
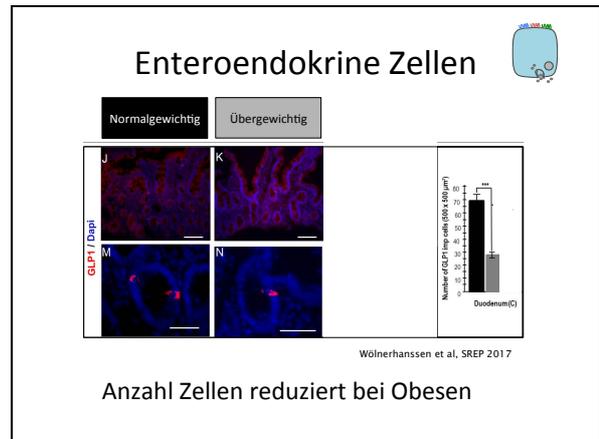
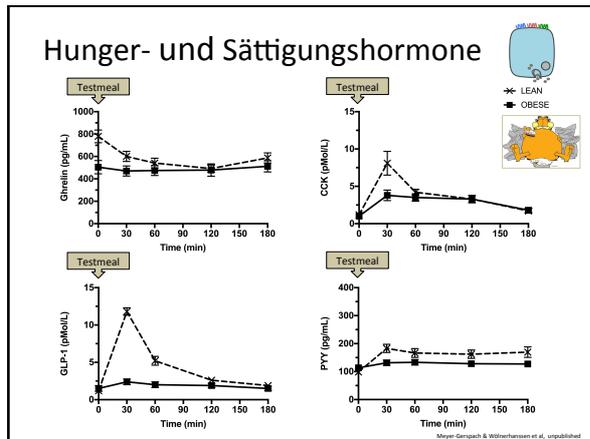
Abbrechen



Zentrales Nervensystem

- 1 **Hirnrinde (Cortex):** Selbstkontrolle, Geruch/Geschmack, Optisches, Soziales, Belohnung
- 2 **Hypothalamus:** Schaltstelle, spezialisierte Neuronen
Wahrscheinlich liegt die **Hauptursache** für **Übergewicht** hier!

© W&B.M. Ibelher



Microbiom und Adipositas

- Darmflora bei Übergewichtigen arbeitet effizienter

Effizienz ↑
7 km
Verluste

Turnbaugh, Nature 2006, Cho Nature 2012

Problemlösung?

Darm-Hirn-Achse

Appetitkontrolle funktioniert nicht mehr

Es wird nach einer Lösung für das Problem gesucht...

Abbrechen

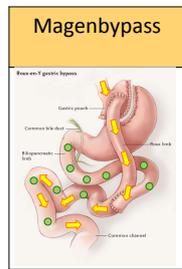
Medikamente

Sättigungshormone synthetisch hergestellt wie GLP-1

z.b. Liraglutid

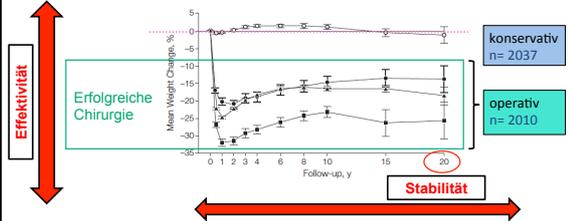
- wirksam bei Diabetes
- leichter Gewichtsverlust
- muss gespritzt werden

Gewichtsreduzierende Chirurgie = bariatrische Chirurgie



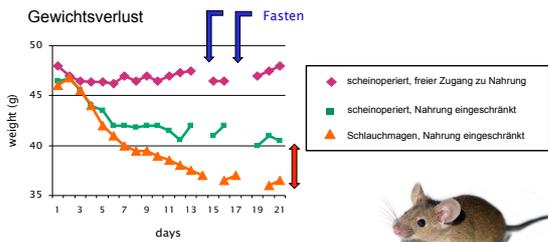
Warum Chirurgie ?

konservative Therapie: weniger als 4% nehmen nach 10 Jahren ab

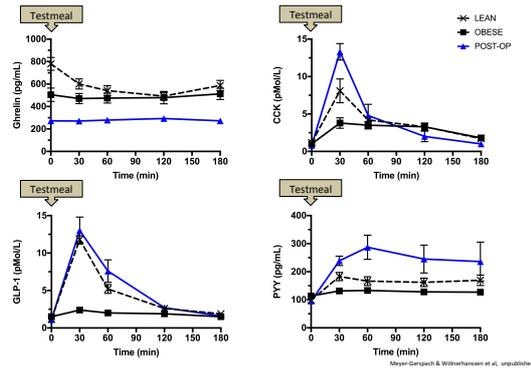


Sjöström, JAMA 2012

Nach Operation: einfach weniger Nahrung?

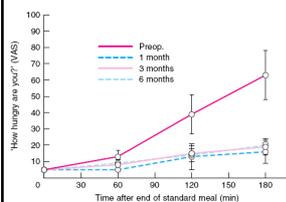


Hunger- und Sättigungshormone



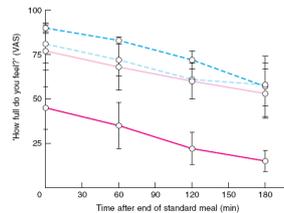
Hunger & Sättigung

“Wie hungrig sind Sie?”



a Hunger

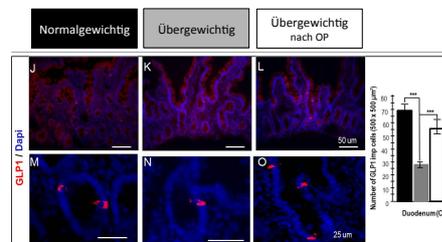
“Wie satt fühlen Sie sich?”



b Satiety

Borg CM, le Roux CW et al., Brit J Surg 2007

Enteroendokrine Zellen erholen sich



Zellen nehmen nach OP wieder zu !

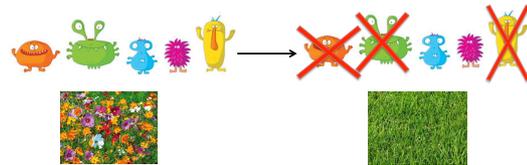
Wölnerhansen et al, SREP 2017

Wie Darmflora beeinflussen?



Darmflora

- "Standard Western Diet" wenig faserreich
- Vielfalt nimmt in der westlichen Welt ab, Assoziation mit chron. Erkrankungen



J & E. Sonnenburg Cell Metab 2014 De Vadder, Cell 2014

1. Ernährungsweise

- Auswahl an Nahrungssubstraten (Selektion)
- Je vielfältiger, desto besser



2. Präbiotika: Bakterienfutter

- Selektion über Substrat
- Di-, Oligo und Polysaccharide: Oligofruktose, Lactulose, Inulin Galaktooligosaccharide



Topinambur: Inulin



Chicorée: Inulin, Oligofruktose

Brownawell J Nutr 2012, De Vrese Adv Biochem Eng Biotechnol. 2008, Roberfroid J Nutr 2007

3. Probiotika = Bakterienpräparate

- Grosser Markt
- Etablierte Flora schwierig zu beeinflussen



4. Antimikrobielle Therapie

- Breitbandantibiotikum = wie Round-Up
- Reduziert die Biodiversität
- Mäuse: Antibiotika, Microbiom gestört und Verhalten verändert
- Tierzucht:



Collins, Gastroenterology 2009

5. Stuhltransplantation

- Bekannt seit 400 n. Chr. (Ge Hong, China)
- USA: B. Eiseman 1958: pseudomembranöse Colitis

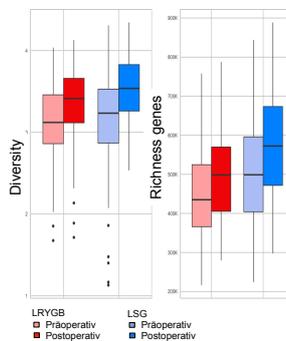
Bisherige Evidenz:

- Clostridium difficile
- Insulinsensitivität
- Colitis ulcerosa



Bakken, Clin Gastroenterol Hepatol 2011, Vrieze, Gastroenterology 2012)

6. Bariatrische Chirurgie



- Nach der Operation
- Grosse Veränderung der Zusammensetzung
 - Vielfalt nimmt zu

Farin, ..., Wölnerhanssen, et al. 2018



Zusammenfassung



Appetitsteuerung und Energiehaushalt:

- ein komplexes System, viele Mitspieler
- Vieles läuft unbewusst ab

Darm-Hirn-Achse:

- ein wichtiger Informationsweg
- in beide Richtungen
- Auf verschiedenen Ebenen Störungen möglich; Übergewicht

Steuerung des Appetits über die Darm-Hirn-Achse
 PD Dr. Bettina Wölnerhanssen
 Klinische Forschung
 St Claraspital Basel und Universitätsspital Basel