

Säure-Basen- und Energie-Stoffwechsel gesunder und maligner Zellen

Wissenschaftliche Fakten über große Mythen

Die Naturheilkunde könnte noch besser heilen, wenn ganzheitliche physiologische Zusammenhänge beachtet werden. Gesunde und maligne Zellen unterscheiden sich durch ihren Stoffwechsel. Dieser Beitrag informiert Sie über die Zusammenhänge des Säure-Basen- und Energiestoffwechsels, die aus der Naturheilkunde seit Jahrzehnten bekannt und inzwischen wissenschaftlich belegt sind. Dazu werden die physiologischen Mechanismen der Entgiftungsorgane Darm, Niere, Leber und die Ursachen, die diese Mechanismen aufgrund falscher Ernährung stören können, erörtert.

In einem zweiten Teil des Artikels (Seite 360–365) werden konkrete Diäten und Ernährungsformen genauer unter die Lupe genommen, und Hinweise für die Praxis gegeben.

Krebszellen beziehen Energie durch Gärung

Nachdem Nobelpreisträger Otto Warburg jahrzehntelang belächelt und bekämpft wurde, kann der Warburg-Effekt der aeroben Glykolyse in Tumorzellen inzwischen als wissenschaftlich gesichert gelten. Hierbei korreliert das Ausmaß der Laktatproduktion positiv mit der Malignität des Tumors und der schlechten Prognose [1, 2]. Den Abbau der Milchsäure zu unterstützen, ist eine zentrale Aufgabe der Krebsbehandlung, denn die Krebszellen schützen sich durch die Milchsäure erfolgreich vor dem Immunsystem [3] und vor der Wirkung von Chemo- und Strahlentherapie.

Eine nachhaltige Entsäuerung unterstützt deshalb die Wirkung des Immunsystems und konventioneller Therapien. Übrigens ist nach Warburgs Forschungen nicht die Glukoseüberlastung, sondern Sauerstoffmangel (experimentell durch rezidi-

vierende Hypoxien bewiesen) und die Hemmung der Zellatmung die Ursache, warum normale Zellen zu Krebszellen „mutieren“, indem sie epigenetisch Stammzeleigenschaften wieder aktivieren.

Zusammenfassung

Eine proteinreiche Ernährung, Antibiotikaexposition sowie hochalkalische Basenpulver führen auf Dauer zu Alkalisierung des Dickdarmmilieus, Darmdysbiose und hoher intestinaler Ammoniakbildung mit massiver Belastung der Entgiftungskapazität sowie des Energie- und Säure-Basen-Haushalts der Leber. Ammoniak ist mengenmäßig ein hochbedeutsames Zellgift, das die mitochondriale Energiegewinnung und die Zellatmung hemmt und auf Dauer eine mitochondriale Dysfunktion begünstigt.

In der Wissenschaft reift immer mehr die Erkenntnis, dass die mitochondriale Dysfunktion eine zentrale ursächliche Rolle hinter den Zivilisationsphänomenen metabolisches Syndrom, endotheliale Dysfunktion, Arteriosklerose sowie Krebserkrankungen spielt. Zur Therapie eignen sich regelmäßige Bewegung, Ernährungsumstellung, Darmsanierung und Ziträte.

Schlüsselwörter

Warburg, Krebs, Säure-Basen-Haushalt, Darmmikrobiom, Ammoniak, mitochondriale Dysfunktion.

Abstract

In the long term, a protein-rich diet, antibiotics exposition as well as highly alkaline base powders cause an alkalinization of the Colon milieu, bowel dysbiosis and the formation of a high amount of intestinal ammonia with a massive burden of the detoxification capacity as well as the energy- and acid-base balance of the liver. Ammonia is a highly important cell toxin as far as quantity is concerned, which inhibits the mitochondrial generation of energy and the cell respiration, and in the long term favors a mitochondrial dysfunction.

In science more and more the realization has grown, that the mitochondrial dysfunction plays a central, causal role in the civilization phenomena of metabolic syndrome, endothelial dysfunction, arteriosclerosis as well as cancer diseases. Regular physical exercise, change of diet, and bowel sanitation are well suited as a therapy.

Keywords

Warburg, cancer, acid-base balance, gut microflora, ammonia, mitochondrial dysfunction.

„... die letzte Ursache des Krebses [ist] der Ersatz der Sauerstoffatmung der Körperzellen durch die Gärung. Alle normalen Körperzellen decken ihren Energiebedarf aus der Sauerstoffatmung, die Krebszellen alleine können ihren Energiebedarf aus einer Gärung decken. [...] Der Sauerstoff [...] ist in den Krebszellen entthront und ersetzt durch die energieliefernde Reaktion der niedersten Lebewesen durch Gärung.“, so Warburg [4].

Krebsstammzellen besonders aggressiv

Neueren Erkenntnissen zufolge sind für die Tumorprogression, -invasion und Metastasierung diese besonders aggressiven Krebsstammzellen verantwortlich, die sich durch ihren embryonalen, besonders gärungsaktiven Stoffwechsel und embryonale Zellmarker auszeichnen. Werden wenige Hundert dieser Krebsstammzellen in ein anderes Gewebe implantiert, wächst dort ein Tumor, während die Verpflanzung einiger Hunderttausend der „normalen“ Krebszellen keinen Tumor auslöst [5]. Durch Strahlen- oder Chemotherapie werden diese Stammzellen meist nicht abgetötet, da sie quasi immun gegen Apoptose sind. Es wird zwar die Tumormasse verringert, die aggressivsten Zellen werden jedoch selektiert [5].

Die verminderte Zellatmung ist auch die Erklärung für ein anderes seit Wilhelm von Brehmer bekanntes Phänomen: Das venöse Blut von Krebskranken ist scheinbar alkalischer als das Blut Gesunder: Aufgrund der für das Krebsgeschehen typisch verminderten Zellatmung wird das Blut zu wenig durch Kohlendioxid, das den Bikarbonatpuffer bildet, angesäuert. Deshalb ist die Bikarbonat-Puffer-Kapazität des Blutes vermindert. Diese ist jedoch Voraussetzung dafür, dass toxische Milchsäure aus dem Gewebe abtransportiert werden kann.

Sport erhöht die Zellatmung, säuert über Kohlensäure und Milchsäure das venöse Blut an und steigert damit die Bikarbonat-Puffer-Kapazität. Wer also viel lacht und läuft, kann sich auch mal eine Praline gönnen.

Wie dreht Tumormilchsäure – rechts oder links?

Tumorzellen produzieren sowohl links- als auch rechtsdrehende Milchsäure. Die linksdrehende Milchsäure wird hierbei über den Methylglyoxalstoffwechsel gebildet. In embryonalen Zellen (z.B. Krebsstammzellen) ist die Aktivität des dabei besonders wichtigen Enzyms Glyoxalase-1 erhöht [6]. Die linksdrehende Milchsäure ist besonders belastend, da die Enzymausstattung des menschlichen Organismus sie nur mit größtem Aufwand abbauen kann. Bei der „normalen“ Vergärung über den Embden-Meyerhof-Weg entsteht ausschließlich rechtsdrehende Milchsäure [7]. Die Krebszelle ist jedoch nicht wählerisch und nutzt alle Möglichkeiten und Nährstoffquellen zur schnellen Verstoffwechslung. Überleben ist ihr einziges Prinzip. Tumorzellen vergären daher nicht nur Glukose zu Milchsäure, sondern bilden auch aus Proteinen unter Ammoniakfreisetzung Milchsäure [7]. Dabei stellt die zusätzliche Ammoniakbelastung durch eine proteinreiche Ernährung die Leber vor große Herausforderungen, denn beim Krebskranken ist dieses Organ bereits mit der Entgiftung der Milchsäure und anderer Stoffwechselgifte des Tumors überlastet.

Wie wirkt Milchsäure tatsächlich?

Über die Ernährung zugeführte rechtsdrehende Milchsäure neutralisiert weder das linksdrehende Enantiomer noch säuert sie direkt das Blut an.

L-(+)-Milchsäure

- führt im Dickdarm zur fermentativen Bildung des Krebshemmstoffs Butyrat – auch hier lag Warburg richtig, auch wenn ihm die Bedeutung der Darmflora noch nicht bekannt war – und
- säuert effektiv das Dickdarmmilieu an, wodurch toxisches Ammoniak ausgeschieden und die Leber als zentrales Organ des Energie- und Säure-Basen-Haushalts entlastet werden kann. Ist der Leberstoffwechsel funktionstüchtig, kann das Blut wieder Säuren aufnehmen

und in die Leber zum oxidativen Abbau leiten.

Die klassischen hochalkalischen Basentherapien mit Natron und Kalziumkarbonat erreichen auf Dauer genau das Gegenteil des Erwünschten: Sie schädigen die Dickdarmflora und belasten so den Leberstoffwechsel durch erhöhte Autointoxikation (insbesondere mit Ammoniak). Das kann auf Dauer den Zellstoffwechsel erschöpfen und eine latente Azidose verstärken.

Die Kombination aus hoch dosierter L-(+)-Milchsäure, löslichen Ballaststoffen, basischen Zitraten und ggf. Probiotika packt das Problem der latenten Azidose und des Energiemangels an der Wurzel.

Die tatsächlichen Wirkmechanismen von Milchsäure, die in der komplementären Krebstherapie seit Jahrzehnten genutzt, aber falsch interpretiert werden, weisen auf die zentrale, immer noch weit unterschätzte Rolle des Darmmikrobioms hin, das zentrale Stoffwechselmechanismen und die Immunbalance beeinflusst.

Der Dickdarm mag es sauer

Für die gesunde Dickdarmflora ist ein saures Milieu lebenswichtig, weil es optimal für die probiotischen Bifidobakterien und Laktobazillen ist. Im alkalischen Dickdarm hingegen können pathogene Pilze (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) und Fäulnisbakterien (z.B. *Clostridium* spp.) prächtig gedeihen. Der Darm beherbergt zehnmal mehr Bakterien als der Mensch Körperzellen hat. Wie der Mikrobiologe und Spezialist für Darmbakterien Dr. Roland Werk betont, ist die Stoffwechselleistung des Darmmikrobioms enorm – die über 500 Arten verschiedener Darmbakterien können uns entweder mit vielen gesunden oder auch toxischen Stoffwechselprodukten überfluten [8]. Darüber entscheidet die Zusammensetzung der Darmflora, die wiederum stark durch die Ernährung bestimmt wird. Die heute übliche fleischreiche und ballaststoffarme Ernährung und die häufige Verwendung von Antibiotika, insbeson-

dere auch im Fleisch, führt zu einer deutlichen Abnahme gesunder Darmbakterien und zur Zunahme problematischer Keime wie bestimmte Clostridien- und Bacteroidesstämme. Diese metabolisieren primäre Gallensäuren wie Cholsäure und Chendodesoxycholsäure zu den sekundären Gallensäuren wie Deoxycholsäure und Lithocholsäure, welche mit Dickdarmkrebs in Zusammenhang gebracht werden [9].

Bei einem pH-Wert unter 6 werden die für den Umbau benötigten bakteriellen Enzyme erst gar nicht gebildet. Zudem werden in saurem Milieu die gefährlichen Stämme durch die gesunde Darmflora verdrängt.

Die enorme Zunahme von Autoimmunerkrankungen, chronischen Entzündungsprozessen, Unverträglichkeiten (Milch, Getreide) und Allergien stehen in direktem Zusammenhang mit der Zunahme eines dysbiotischen Darmmikrobioms, denn der Darm ist die zentrale Ausbildungsstätte des Immunsystems.

Ammoniak: Gift für Zellen, Gehirn und Nieren

Heute wird die Belastung durch Umweltgifte stark diskutiert, die häufig nur der Tropfen sind, der das Fass zum Überlaufen bringt. Denn die größten Giftmengen entstehen jeden Tag neu in unserem Darm und Stoffwechsel und belasten die Entgiftungskapazität enorm.

Durch die bakterielle Verstoffwechslung von Eiweißen im Dickdarm entsteht das hochalkalische, gasförmige Ammoniak und viele andere Toxine. Bei einem durchschnittlichen Proteinverzehr werden von der Darmflora etwa 4–5 g Ammoniak täglich gebildet, das entspricht einem Volumen von 5,5–6,6 l [10]. Ammoniak ist ein aggressives, stechend riechendes Reizgas und ein starkes Zellgift: Es reagiert mit α -Ketoglutarat zu Glutaminsäure bzw. Glutamin und entzieht damit dem Zitratzyklus einen zentralen Intermediärbaustein. Die Verarmung an Ketosäuren führt zur erheblichen Verlangsamung dieses zentralen Kreislaufs des Energiestoffwechsels.

Ammoniakentgiftung

Die Entgiftung des Zellgifts Ammoniak in den Lebermitochondrien hat für den Organismus höchste Priorität. Der Ammoniakspiegel im Blut ist erst bei massiver Leberfunktionsstörung erhöht. Ammoniak passiert leicht die Gehirnschranke und Zellmembranen. Schon bei gering erhöhter Konzentration können Störungen im ZNS (hepatische Enzephalopathie) ausgelöst werden. Nervenzellen sind besonders auf eine regelmäßige und hohe Energiezufuhr angewiesen, weshalb sie bei Sauerstoff- oder Glukoseentzug auch als Erste absterben.

Hier zeigt sich am deutlichsten die zentrale Wirkung des Ammoniaks, das den Zitratzyklus unterbricht und zu einer Verarmung an Ketosäuren und des Neurotransmitters Glutamat führt. In den Astrozyten reagiert Ammoniak nämlich mit Glutamat und α -Ketoglutarat zu Glutamin, welches intrazellulär akkumuliert und ein Gliödem verursacht. Im Gehirn kommt es dabei zu einer Alzheimer Typ-II-Degeneration der Astrozyten: Darüber hinaus führt Ammoniak zu einer Neurodepression des GABA-Rezeptors, verändert Proteine durch Tyrosinnitrierung und verursacht Zellschäden durch die Induktion reaktiver Sauerstoffspezies [11].

Bereits kurzfristig erhöhte Ammoniakspiegel können bleibende Veränderungen in wichtigen Signaltransduktionswegen auslösen: So wurden bei zirrhotischen Patienten erhöhte Spiegel der regulatorischen Untereinheit der c-AMP-abhängigen Proteinkinase A in Blutzellen gefunden. Dies ist möglicherweise für die verringerten intrazellulären Spiegel an c-GMP in Erythrozyten und Leukozyten verantwortlich [12].

Diese Ausführungen sollen nur andeuten, warum die Entgiftung des Ammoniaks eine ganz zentrale Aufgabe der Leber und auch der Niere ist. In freier Form kommt es bei gesunder Leber deshalb im Organismus nur in ganz geringen Mengen vor, sondern zirkuliert biologisch gebunden als Harnstoff, Glutamat bzw. Glutamin (Ammoniak-Fixierung) im Blut. So beträgt die Ammoniakkonzentration des Pfortaderbluts auf dem Weg vom Darm zur Leber

noch rund 180 $\mu\text{mol/l}$, während nach der Leberpassage im Gesamtblut nur noch eine Ammoniakkonzentration von ca. 30 $\mu\text{mol/l}$ [13] vorliegt.

Die **Normwerte** für Ammoniak im Blut liegen bei max. 48 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 82 $\mu\text{g/dl}$ mit einer hohen, ernährungsbedingten, individuellen Schwankung.

Im gesamten Blutkreislauf zirkulieren max. 5 mg Ammoniak – eine sehr geringe Menge, eben weil dieses Gas so zytotoxisch ist. Die Leber muss also täglich ca. 5000 mg Ammoniak entgiften, damit die niedrigen Blutwerte erhalten bleiben, wobei diese Mengenangabe von jungen, gesunden Probanden stammen. Bei bestehender Darmdysbiose dürfte die tägliche Ammoniakbelastung wesentlich höher liegen und sich u.a. in hohen Harnstoffwerten im Serum sowie einer verstärkten Ammoniakausscheidung über den Urin widerspiegeln.

Ein Leberausfallkoma, das Endstadium der Leberzirrhose, führt zu Blutwerten von 88–240 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 150–400 $\mu\text{g/dl}$ mit massiver hepatischer Enzephalopathie und Koma. Dies sind nur 9–24 mg (!), also 0,18 bis 0,5% der täglich anfallenden Ammoniakmenge aus dem Darm, die zum lebensbedrohlichen medizinischen Notfall führen.

Hierzu zwei Vergleiche: 500 ml Sekt (75 ml Ethanol) führen nach einer Stunde zum höchsten Blutalkoholspiegel von 1,1 ‰, was 6,6 ml bzw. 5,2 g Ethanol im gesamten Blutkreislauf entspricht, also die 1000-fache Menge des normalerweise maximal im Blut vorhandenen Ammoniaks. Der adaptierte, schlecht eingestellte Diabetiker ist auch noch mit Blutzuckerwerten von 300 bis 400 mg/dl, dem 1000-fachen Wert des Ammoniakspiegels beim Leberausfallkoma, zwar nicht gesund, aber noch überlebensfähig. Ohne Frage ist eine Ernährung mit hohen Blutzuckerspitzen ungesund und begünstigt auf Dauer wohl auch die Kanzerogenese, ohne Frage schädigt Alkohol die Leber und das Gehirn und wirkt kanzerogen, doch eine zu eiweißreiche Ernährung stellt den Stoffwechsel vor noch größere Herausforderungen, die viel zu wenig in ihrer Gesamtheit diskutiert werden.

Entgiftungswege

Der Organismus entgiftet Ammoniak prinzipiell auf zwei Wegen:

- Der Hauptanteil wird über den Harnstoffzyklus in den periportalen Hepatozyten abgebaut. Dabei wird Ammoniak aus Glutamat durch die Glutamat-Dehydrogenase freigesetzt und unter dem Verbrauch von drei Äquivalenten ATP, 1 Mol Aspartat und 1 Mol Bikarbonat irreversibel zu Harnstoff umgesetzt.
- Darüber hinaus wird aus Glutamin, das in der Leber aus Glutamat unter Beteiligung der Glutamin-Synthetase gebildet wird, in den Tubuluszellen der Niere durch die Glutaminasereaktion Ammoniak freigesetzt und über den Urin als Ammoniumionen ausgeschieden. Bei diesem Eliminationsweg muss die freie Base Ammoniak durch die Tubuluszellen in das Lumen diffundieren. Dieser Diffusionsprozess stellt aufgrund der hohen Zytotoxizität und des Entzündungspotenzials [14] von Ammoniak eine Belastung für die Tubuluszellen dar.

Insbesondere bei hoher Säurelast werden die Nieren stark in Mitleidenschaft gezogen. Bei azidotischer Stoffwechsellaage und damit assoziierter Verarmung an Bikarbonat geht die Harnstoffproduktion zurück [15, 16], um Bikarbonatpuffer einzusparen. Die Enzyme des Glutamin-/Glutamatstoffwechsels sind pH-abhängig [17]: So dominiert bei saurer Stoffwechsellaage die Wirkung der Glutamin-Synthetase, die Glutaminase in den Tubuluszellen wird hochreguliert und Ammoniak wird verstärkt über die Nieren ausgeschieden (Abb. 1).

Die Kombination aus proteinreicher Kost und metabolischer Azidose verursacht eine chronische Ammoniakvergiftung der Tubuluszellen, die wohl neben des stark erhöhten Nierensteinrisikos und den Schädigungen durch die Säuren u. a. dafür verantwortlich ist, dass die Nierenfunktion im Alter um durchschnittlich 50% abnimmt.

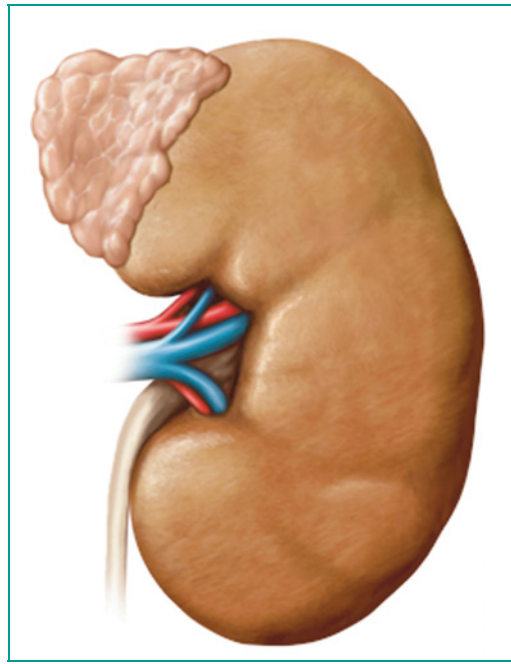


Abb. 1: Proteinreiche Ernährung und hohe Säurelast schädigen auf Dauer die Niere. © SciencePictures/KES/Thieme Verlag

Die Entgiftung von Ammoniak verbraucht also basische Pufferreserven, Stoffwechselenergie und blockiert die mitochondriale Funktion: Eine akute Hyperammonämie führt zu einer massiven mitochondrialen Dysfunktion [18]. Die mitochondriale Blockade tritt logischerweise auch niedriggradig, latent und mengenabhängig bei der Ammoniakentgiftung in jeder Zelle auf.

Aufgrund der hohen Toxizität hat die Ammoniakentgiftung Vorfahrt vor den anderen Stoffwechselprozessen wie der Regulation des Energie- und Säure-Basen-Haushalts. Sehr lange können Leber und Nieren auf Kosten der anderen Stoffwechselwege die Ammoniakentgiftung aufrechterhalten. Im Extremfall der Leberzirrhose spüren die Betroffenen aber logischerweise als Erstes extreme Müdigkeit, Erschöpfung und Niedergeschlagenheit. Schulmedizinisch geht man dagegen mit Eiweißrestriktion, Beschränkung auf pflanzliches Eiweiß und Milcheiweiß, Laxanzien wie Laktulose und der kompletten antibiotischen Abtötung der Darmflora vor, um die Ammoniakproduktion einzudämmen. Denn das Ausmaß der Ammoniakbelastung hängt maßgeblich vom Darmmilieu und vom Proteinkonsum ab.

Empfohlene Proteinzufuhr

Die Aufgabe der Leber ist es, den Aminosäurespiegel im Blut konstant zu halten. Hierfür reicht die tägliche Zufuhr von rund 60 g reinem Protein (0,8 g/kg Körpergewicht) völlig aus. Bei einer Kartoffel-Ei-Diät mit der höchsten biologischen Wertigkeit reichen schon 0,4 g/kg aus. Alles überschüssige Eiweiß muss unter Energieaufwand zu Glukose und Ketonkörpern abgebaut werden, das dabei anfallende Ammoniak stellt eine Belastung der Darmflora und des Stoffwechsels dar.

Inflammatorische und prokanzerogene Wirkungen von Ammoniak

Freies Ammoniak wirkt auf exponierte Gewebe inflammatorisch und prokanzerogen. Die Nieren sind ständig einer mehr oder minder großen Ammoniakbelastung ausgesetzt. Bei chronischer Niereninsuffizienz ist die Ammoniaksekretion residuärer Nephronen kompensatorisch gesteigert. Diese gesteigerte Ammoniaksekretion führt durch Proliferation des Tubulusepithels und Aktivierung des Komplementsystems zu einer entzündlichen Reaktionslage und verschlechtert die Prognose der Nierenerkrankung [14].

Fleischkonsum und Nierenkarzinomrisiko

Die positive Korrelation zwischen Nierenkarzinomrisiko und Fleischkonsum überrascht aufgrund der gesteigerten ständigen „Begasung“ der Tubuluszellen mit Ammoniak nicht, steht aber sicher auch in Zusammenhang mit anderen Kanzerogenen, die Fleisch mit sich bringt. Eine aktuelle Metaanalyse wies ein 30% höheres Erkrankungsrisiko nach [19].

Helicobacter pylori

Bei Helicobacter-pylori-Besiedlung der Magenschleimhaut ist das von dem Keim gebildete Ammoniak für die Schleimhautläsionen der Magen- und Dünndarmmukosa mitverantwortlich. Weltweit sterben etwa 500 000 Menschen an Helicobacter-pylori-assoziierten Magenkarzinomen. Weitere Folgekrankheiten sind Ulzera, Magenschleimhautatrophie und MALT-Lymphome. Dabei scheint das Ammoniak an der Kanzerogenese maßgeblich beteiligt zu sein: Im Tierversuch ist die Krebsrate nach Exposition mit dem Kanzerogen MNNG bei oraler Ammoniakzufuhr deutlich erhöht [20]. Auch extragastrointestinale Auswirkungen einer Infektion mit Helicobacter sind bekannt, z.B. therapieresistente Eisenmangelanämien, chronische autoimmunthrombozytopenische Purpura und Migräne, deren Intensität und Anfallshäufigkeit durch eine erfolgreiche Eradikationstherapie gelindert werden kann [21]. Die Durchseuchung ist groß: Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung und 35% der Deutschen sind mit Helicobacter pylori infiziert [22] – viele, ohne es zu wissen. Typisch für diese Infektion sind Druckschmerz im Oberbauch, Hypoazidität des Magens und die Abneigung bzw. die Unverträglichkeit von sauren Speisen und Getränken, Völlegefühl, Blähungen, Sodbrennen, Refluxösophagitis, Mundgeruch, Durchfall, Inappetenz, Brechreiz und Speisenunverträglichkeiten.

Der enterohepatische Teufelskreis

Je höher der Proteinkonsum, desto alkalischer der Dickdarm und desto höher die Ammoniakbelastung für die Leber. Durch das basische Darmmilieu wird Ammoniak nahezu vollständig aus dem Darm aufgenommen, als Glutamat in die Leber transportiert und im Harnstoffzyklus entgiftet bzw. zu Glutamin umgesetzt. Ein Fünftel der Harnstoffmenge unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf: Die ureasebildenden Darmbakterien spalten Harnstoff zu Ammoniak und Bikarbonat [10]. Je basischer der Darm, desto schwerer fällt die Ausleitung des Ammoniaks über den Stuhl. Denn nur in einem gesunden sauren Dickdarmmilieu liegt Ammoniak als Ammoniumsalz vor, das aufgrund seiner Polarität kaum rückresorbiert wird und deshalb 400-mal besser mit dem Stuhl ausgeschieden und damit dem enterohepatischen Kreislauf entzogen werden kann [23].

Ammoniak alkalisiert als starke Base den Dickdarm. Dies fördert die Darmdysbiose, deren Stoffwechselprodukte zu einer weiteren Leberbelastung führen, denn die Pilze vergären Zucker zu giftigen Fuselalkoholen und die Fäulnisbakterien bilden neben Ammoniak noch andere leberschädigende Zellgifte (z.B. Skatol, Leichengifte).

Leber als zentrales Organ im Säure-Basen- und Energie-Haushalt

Wenig bekannt ist, dass die Leber im Stoffwechsel das Entsäuerungsorgan Nr. 1 ist. Ihre Entsäuerungsrate übersteigt die der Niere um das 40-Fache. In den Lebermitochondrien, die ein Fünftel des Leberzellvolumens ausmachen, werden organische Säuren wie Milchsäure und Zitronensäure unter Sauerstoffverbrauch zu Kohlendioxid, das über die Lunge abgeatmet wird, verbrannt. Die Mitochondrien kann man sich als winzige Energiekraftwerke vorstellen, in denen Brennholz bzw. Nährstoffe unter Sauerstoffverbrauch und Kohlend-

oxidabgabe verbrannt werden und dabei Energie gewonnen wird. Die Leber ist also nicht nur für den Säure-Basen-Haushalt von großer Bedeutung, sondern gleichzeitig zentrales Organ des Energiehaushalts und des Stoffwechsels.

Energiegewinnung in den Mitochondrien

Bevor die Ausgangsstoffe in den Mitochondrien jedoch verbrannt werden können, müssen sie enzymatisch aufbereitet werden. Dies geschieht im Zitratzyklus, dessen Name vom Zitrat, dem basischen Salz der Zitronensäure, abgeleitet ist. Ammoniak unterbricht den Zitratzyklus, weil es einen wichtigen Reaktionsbaustein (α -Ketoglutarat) entfernt und so die gesamte Energiegewinnung der Zellen ausbremst. Diese Reaktion ist eine zentrale Schnittstelle zwischen Zitrat- und Harnstoffzyklus: Das aus α -Ketoglutarat gebildete Glutamat wird im Harnstoffzyklus umgesetzt. Beide Stoffwechselwege sind auf einen reichlichen Ketosäurepool angewiesen. So ist die Harnstoffsyntheserate von der Verfügbarkeit von Aspartat abhängig, die sich beispielsweise durch die Zufuhr der Ketosäure Pyruvat steigern lässt [24]. Auch die alimentär zugeführten Aminosäuren Arginin, Ornithin und Aspartat entlasten den Harnstoffzyklus.

Die Mitochondrienfunktion ist zudem pH-abhängig: Sinkt der pH-Wert in der Zelle, sinkt auch die mitochondriale Oxidation [25]. Dabei werden aktive Mitochondrien, deren Anzahl bei regelmäßiger körperlicher Aktivität ansteigt, durch die pH-Ab-senkung weniger beeinträchtigt als inaktive. Die Auswirkungen einer intrazellulären Azidose scheinen also von der individuellen Konstitution abzuhängen [26].

Moderne Ernährung macht müde, sauer, dick und krank

Das Grundproblem unserer modernen Kost ist, dass sie zu viel einfache Kohlehydrate, ungesunde Fette und Eiweiße enthält, insgesamt eine zu hohe Energiedichte aufweist. Übermaß und Einseitigkeit sind die Ernährungsfehler, welche den Stoff-

wechsel heute im Gegensatz zu Zeiten des Mangels überfordern. Einfache Kohlehydrate, wie Saccharose oder Weißmehl, werden sehr schnell in Glukose umgewandelt, die in der Zelle zur Energiegewinnung verbrannt werden sollte. Der Zellstoffwechsel, insbesondere der Zitratzyklus, kann die schnell auftretenden Glukosespitzen jedoch nicht verarbeiten. Dagegen sind komplexe Kohlehydrate und Ballaststoffe, die langsam zu Glukose umgebaut werden, ideale Energielieferanten, da sie gleichmäßig Energie liefern und nicht belasten. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass wesentlich wichtiger als der heute oft zitierte glykämische Index die glykämische Last ist, denn allein die Menge macht das Gift.

Während ein Stück Schokolade das Leben bereichert, belastet die Tafel den Zellstoffwechsel. Jede Einseitigkeit in Ernährungsfragen schadet mehr als sie nutzt, da sie nicht das Zusammenspiel der natürlichen Stoffwechsellgleichgewichte berücksichtigt.

Glykämische Last und Proteinreichtum blockieren Zitratzyklus

Kommt eine hohe glykämische Last zusammen mit Proteinreichtum (z.B. Fast Food), wird der Zitratzyklus nicht nur überlastet, sondern durch Ammoniak zusätzlich blockiert. Das ist wohl auch der Grund, warum viele Menschen durch Trennkost über einen verbesserten Stoffwechsel und eine erfolgreiche Gewichtsreduktion berichten. Anstelle in der Zelle verbrannt zu werden, häuft sich Glukose dort an und wird im Zytoplasma zu organischen Säuren vergoren. Ein basisches Dickdarmmilieu hindert die Leber wiederum am oxidativen Abbau dieser Säuren. Die hohen Glukosemengen sind darüber hinaus für den Kohlehydratstoffwechsel langfristig problematisch: Die Zellen entwickeln als Schutz vor der Zuckerflut eine Insulinresistenz, wie sie im Vorfeld von Diabetes mellitus immer auftritt. Der Zucker, vor dem sich die Zelle schützt, staut sich zurück bis ins Blut und führt zu hohen Blutzuckerwerten.



Abb. 2: Fast Food ruiniert nicht nur die Linie, sondern kann in kürzester Zeit auch die Leber schädigen. © H. Kroh/PIXELIO

Fettleber und Fettpolster durch zu viel Fett

Ähnlich verhält es sich mit den Fetten, die ebenfalls nur über den Zitratzyklus zur Verbrennung aufbereitet werden können. Lähmen wir unseren Stoffwechsel durch einseitige Ernährung und ein dysbiotisches basisches Darmmilieu, folgen Fettleber und Fettpolster. Auf drastische und anschauliche Weise wurden die Folgen von Fehlernährung in dem Film *Super Size Me* (2004) dargestellt: Ein kerngesunder, junger Mann ernährte sich ein Monat lang ausschließlich von Fast Food und ruinierte sich dadurch nicht nur die Linie, sondern zum Erstaunen der beiden begleitenden Ärzte innerhalb kürzester Zeit seine Leber (Abb. 2)! Die Leber ist auch das zentrale Organ des Fett- und Cholesterinstoffwechsels.

Flüchtiges Kauen beeinträchtigt die Eiweißverdauung

Herunter schlingen und unvollständiges Kauen, wie es in der heutigen Esskultur üblich ist, verschlechtern die Verdauung insbesondere bei relativem Enzymmangel drastisch. Eiweiße gelangen dann unverdaut in den Dickdarm und werden von Fäulnisbakterien und Ureasebildnern unter

vermehrter Bildung von Ammoniak und anderen Toxinen zersetzt. Enzympräparate verbessern die Eiweißverdauung und dadurch indirekt das Darmmilieu.

Fehlernährung macht müde

Doch die Fehlernährung auf Kosten von Leber und Nieren rächt sich, denn eine überlastete Leber macht trotz oder gerade wegen der vielen Kalorien müde und energielos. Ein bekanntes Beispiel für den Zusammenhang zwischen der Leber und dem Energiehaushalt ist der typische Kater nach einem Alkoholexzess: Hier ist die Leber mit dem Entgiften des Alkohols beschäftigt und hat für den Energiestoffwechsel weniger Kapazitäten frei. Ein Ammoniaküberschuss durch zu viel Eiweiß und ein krankes Darmmilieu machen ebenfalls müde, weil die energieliefernde Zellatmung blockiert wird. Unter einem derartigen „Ammoniak-Kater“ leiden nicht zuletzt viele Burn-out- und Migränepatienten, die ihre intrazelluläre Störung des Säure-Basen- und Energiestoffwechsels als Erschöpfung spüren – ihre Energiekraftwerke, die Mitochondrien, brennen nur auf Sparflamme.

Mitochondriale Zytopathie als zentraler Pathomechanismus

Diabetes Typ 2 als mitochondriale Zytopathie

In den letzten Jahren sind einige wichtige Zusammenhänge zwischen Ernährung, mitochondrialer Energiegewinnung und Stoffwechselerkrankungen erkannt worden. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Diabetes Mellitus Typ 2 als eine mitochondriale Zytopathie betrachtet werden kann. So wurden bei insulinresistenten Kindern von Diabetes-Typ-2-Patienten im Vergleich zu insulinsensitiven Personen eine verminderte Mitochondriendichte, eine um 30% verminderte Substratoxidation und verminderte ATP-Synthese festgestellt [27]. Kulinski führt aus, dass sich klinisch bei Diabetes mellitus Typ 2 zu 80% pathologisch hohe Pyruvatkonzentrationen

oder Laktatazidosen mit einem pathologischen Laktat/Pyruvat-Verhältnis von $> 20 : 1$ finden. Da sich diese durch Vitamin-B₁-Gabe verbessern lassen, ist eine Störung des Pyruvatdehydrogenasekomplexes (Bindeglied zwischen Glykolyse und Zitratzyklus) und des Ketoglutarat-Metabolismus (Ammoniakentgiftung) im Zitratzyklus anzunehmen.

Reduzierte mitochondriale Energiegewinnung bei metabolischem Syndrom

Beim metabolischen Syndrom liegt die Problematik in der reduzierten mitochondrialen Energiegewinnung und nicht in der Energiezufuhr über die Nahrung. Im Gegenteil: Diese wird über zentrale Mechanismen kompensatorisch gesteigert, da ein tatsächlicher Energiemangel vorherrscht, denn bei mitochondrialer Dysfunktion entspricht die aufgenommene

Energie nicht der Energie, die tatsächlich als ATP zur Verfügung steht. Die Energieversorgung des Gehirns hat für den Organismus höchste Priorität. Bei einem Mangel an verfügbarer Energie sendet das ZNS Signale zur Nahrungsaufnahme aus, bis der Energiebedarf des Gehirns gestillt ist – unabhängig davon, wie viele Kalorien bereits aufgenommen wurden [28]. Wie in einem Heizkraftwerk erzeugt auch noch so viel Kohle (Nahrung) keine Energie, wenn der Ofen (Mitochondrien) nicht mehr brennt und keine Heizenergie bzw. ATP, das zum größten Teil über die Atmungskette gewonnen wird, mehr liefert.

Ernährung ist ausschlaggebend

Trotz genetischer Disposition der mitochondrialen Zytopathie ist die Ernährung der für den Stoffwechsel ausschlaggebende Faktor. Zur Zunahme des Alterdiabetes hat sicherlich die enorme Zunahme des Zu-

cker- (von 2 kg auf 34 kg in den letzten 60 Jahren) und Fleischkonsums beigetragen (37 kg auf 100 kg pro Kopf/Jahr), während der Verzehr von komplexen Kohlenhydraten und insbesondere Ballaststoffen stark gesunken ist. Verglichen mit dem Verzehr vor 100 Jahren ist auch der Konsum der Kohlehydratträger Kartoffel und Brot stark zurückgegangen. Fette und Öle werden dagegen zehnmal mehr konsumiert als vor 100 Jahren. Die Generation, die heute eine Lebenserwartung von rund 80 Jahren hat, hat sich jahrzehntelang relativ zucker-, fett- und eiweißarm sowie ballaststoff- und kohlehydratreich ernährt und viel bewegt.

Leicht verfügbare Kohlehydrate bei gleichzeitigem Bewegungsmangel führen zu Blutzucker- und Insulinspitzen mit allen bekannten Folgen. Die Lösung ist nun sicherlich nicht, den Teufel mit dem Beelzebub auszutreiben. Denn eine Eiweißmast löst das Problem nicht, sondern verschlimmert es. Dies spiegelt sich in zahlreichen epidemiologischen Studien wider, die zeigen, dass eine fleischreiche Kost die Inzidenz des metabolischen Syndroms [29–32] bzw. von Diabetes mellitus Typ 2 [33–36] deutlich erhöht. Weitere Studien zeigen, dass Menschen bei vegetarischer Kost, die in der Regel reich an Ballaststoffen und langsam verwertbaren Kohlehydraten ist, ein deutlich geringeres Risiko haben, eine Insulinresistenz zu entwickeln, als bei gemischter, fleischreicher Kost [37–39]. Wer Ernährung nur auf glykämischen Index (GI) reduziert, wird von diesen Studienergebnissen überrascht sein, denn Fleisch senkt deutlich den GI einer Mahlzeit. Wer aber den Stoffwechsel in seinen komplexen Interaktionen versteht, erkennt

hier den folgenden wichtigen dahinterliegenden Mechanismus:

Die Protein- und damit Ammoniaküberladung hemmt mittel- und langfristig die zelluläre Energiegewinnung auf mitochondrialer Ebene, besonders im Zusammenspiel mit einer gestörten Darmflora. Damit werden Energiemangelzustände und die Entstehung des metabolischen Syndroms gefördert.

Nebenbei erwähnt sei, dass eine proteinreiche Ernährung bekanntlich der Hauptlieferant schwer abbaubarer, metabolischer Säuren ist (Schwefelsäure).

Kein Eiweißmangel bei Vegetariern

Ein Eiweißmangel ist bei Vegetariern bei abwechslungsreicher und ausgewogener Ernährung übrigens nicht zu befürchten. So hat beispielsweise die Kombination von Kartoffel und Ei die höchste biologische Wertigkeit überhaupt (136). Im Vergleich mit Rind (92) weisen auch Kartoffeln (98–100), Milch (88) oder Soja (86) eine bessere oder vergleichbare biologische Wertigkeit auf.

Pflanzliches Eiweiß zeichnet sich übrigens noch durch einen besonderen gesundheitlichen Wert aus. Hülsenfrüchte haben im Schnitt bei gleichem Proteingehalt ca. 50% mehr Arginin und Aspartat wie Schweine- oder Rindfleisch (nach Souchi-Fachmann-Kraut). Aspartat und Arginin (als natürlicher Ornithinpräkursor) sind wichtige Intermediate des Harnstoff-

zyklus. Mandeln wie auch einige andere Nüsse weisen sogar einen doppelt so hohen Gehalt wie Schweine- oder Rindfleisch dieser für die Ammoniakentgiftung, die Endothelfunktion (NO-Präkursor) und das Immunsystem wichtigen Aminosäuren auf. Ernährungswissenschaftler kommen deshalb zu der Schlussfolgerung: Eine langfristige, vegetarische Ernährung fördert die Prävention des metabolischen Syndroms, von Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 sind klassische Beispiele mitochondrialer Dysfunktion, die auch mit einem deutlich erhöhten Risiko für Arteriosklerose sowie Krebserkrankungen einhergehen.

Lesen Sie weiter ab Seite 360, welche Ernährungsformen günstig bzw. problematisch sind und welche Maßnahmen effektiv eine Sanierung von Darmmilieu, Leberstoffwechsel, Säure-Basen- und Energiehaushalt bewirken.

Literatur

Die ausführliche Literaturliste finden Sie im Internet unter www.thieme-connect.de/ejournals/toc/ehk

Korrespondenzadresse

Ludwig Manfred Jacob, Arzt
Egstedterstr. 46
55262 Heidesheim
Tel. 06132/433645,
Fax 06132/433646
E-Mail:
ludwig.jacob@onlinehome.de

Literatur

- [1] Walenta S, Mueller-Klieser WF: Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. *Semin Radiat Oncol.* 2004; 14 (3): 267–74.
- [2] Walenta S, Wetterling M, Lehrke M et al: High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res.* 2000; 60 (4): 916–921.
- [3] Sattler UG, Walenta S, Mueller-Klieser W: Lactate and redox status in malignant tumors. *Anaesthesist.* 2007; 56 (5): 466–469.
- [4] Warburg O: Über die letzte Ursache und die entfernten Ursachen des Krebses. Vortrag auf der Tagung der Nobelpreisträger in Lindau 1966. Würzburg: Konrad Triltsch; [In Druck].
- [5] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF: Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100 (7): 3983–3988.
- [6] Marcellaud S, Schelcher F, Braun JP: D-lactic acid and d-lactic acidosis in humans and domestic animals: a review. *Rev Méd Vét.* 1999; 150: 233–240.
- [7] Brin M: The production of l(+)-lactic acid by ehrlich mouse ascites tumor cells. *Cancer Res.* 1953; 13 (10): 748–750.
- [8] Werk R: Das Darmmikrobiom: ein funktioneller Ansatz. *Naturheilpraxis.* 2007; 2: 261–264.
- [9] Horie H, Kanazawa K, Okada M, Narushima S, Itoh K, Terada A: Effects of intestinal bacteria on the development of colonic neoplasm: an experimental study. *Eur J Cancer Prev.* 1999; 8 (3): 237–245.
- [10] Cummings JH: Absorption and secretion by the colon. *Symposium on colonic function.* 1975; 323–329.
- [11] Wettstein M, Kircheis G, Häussinger D: Hepatische Enzephalopathie-Diagnostik. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2003; 128: 2654–2657.
- [12] Montoliu C, Piedrafita B, Serra MA, del Olmo JA, Rodrigo JM, Felipe V: A single transient episode of hyperammonia induces long-lasting alterations in protein kinase a. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 292: 305–314.
- [13] Winkler C: Vorlesung Universität Würzburg. 2004; www.biozentrum.uni-wuerzburg.de. [In Druck].
- [14] Clark EC, Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH: Role of ammonia in tubulointerstitial injury. *Miner Electrolyte Metab.* 1990; 16 (5): 315–321.
- [15] Boon L, Blommaert PJ, Meijer AJ, Lamers WH, Schoolwerth AC: Response of hepatic amino acid consumption to chronic metabolic acidosis. *Am J Physiol.* 1999; 271: 198–202.
- [16] Guder WG, Häussinger D, Gerok W: Renal and hepatic nitrogen metabolism in systemic acid base regulation. *Klin Wochenschr.* 1990; 68 (3): 175–182.
- [17] Bowling FG, Morgan TJ: Krebs cycle anions in metabolic acidosis. *Crit Care.* 2005; 9 (5): 91–95.
- [18] Felipe V, Butterworth RF: Mitochondrial dysfunction in acute hyperammonemia. *Neurochem Int.* 2002; 40: 487–491.
- [19] Faramawi MF, Johnson E, Fry MW, Sall M, Zhou Y: Consumption of different types of meat and the risk of renal cancer: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2007; 18 (2): 125–133.
- [20] Tsujii M, Kawano S, Tsuji S et al: Mechanism for ammonia-induced promotion of gastric carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 1995; 16 (3): 563–566.
- [21] Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G et al: Beneficial effects of helicobacter pylori eradication on migraine. *Hepatogastroenterol.* 1998; 45: 765–770.
- [22] Kist M, Glocker E, Suerbaum S: Pathogenese und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz.* 2005; 48: 669–678.
- [23] Cohen RM, Stephenson RL, Feldman GM: Bicarbonate secretion modulates ammonium absorption in rat distal colon in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1988; 254: 657–667.
- [24] Nissim I, Yudkoff M, Brosnan JT: Regulation of [15N]urea synthesis from [5–15N]glutamine. *J Biol Chem.* 1996; 271: 31234–31242.
- [25] Walsh B, Tiivel T, Tonkonogi M, Sahlin K: Increased concentrations of p(i) and lactic acid reduce creatine-stimulated respiration in muscle fibers. *J Appl Physiol.* 2002; 92 (6): 2273–2276.
- [26] Tonkonogi M, Sahlin K: Actively phosphorylating mitochondria are more resistant to lactic acidosis than inactive mitochondria. *Am J Physiol Cell Physiol.* 1999; 277: 288–293.
- [27] Befroy DE, Petersen KF, Dufour S et al: Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2007; 56: 1376–1381.
- [28] Peters A, Lehnert H: Metabolisches Syndrom – Ursprung im zentralen Nervensystem? *Internist.* 2007; 48: 134–143.
- [29] Bulló M, Casas-Agustench P, Amigó-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvado J: Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr.* 2007; 10 (10A): 1164–1172.
- [30] Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J: Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation.* 2008; 117 (6): 754–761.
- [31] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Stefanadis C: The association between food patterns and the metabolic syndrome using principal components analysis: the attica study. *J Am Diet Assoc.* 2007; 107 (6): 979–987.
- [32] Damião R, Castro TG, Cardoso MA et al: Dietary intakes associated with metabolic syndrome in a cohort of japanese ancestry. *Br J Nutr.* 2006; 96 (3): 532–538.
- [33] Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC, Hu FB: Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (20): 2235–2240.
- [34] van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB: Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in u.s. men. *Ann Intern Med.* 2002; 136 (3): 201–209.
- [35] van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB: Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care.* 2002; 25 (3): 417–424.
- [36] Vang A, Singh PN, Lee JW, Haddad EH, Brinegar CH: Meats, processed meats, obesity, weight gain and occurrence of diabetes among adults: findings from adolescent health studies. *Ann Nutr Metab.* 2008; 52 (2): 96–104.
- [37] Valachovicová M, Krajcovicová-Kudláčková M, Blazíček P, Babinská K: No evidence of insulin resistance in normal weight vegetarians. a case control study. *Eur J Nutr.* 2006; 45 (1): 52–54.
- [38] Kuo CS, Lai NS, Ho LT, Lin CL: Insulin sensitivity in chinese ovo-lactovegetarians compared with omnivores. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58 (2): 312–316.
- [39] Hung CJ, Huang PC, Li YH, Lu SC, Ho LT, Chou HF: Taiwanese vegetarians have higher insulin sensitivity than omnivores. *Br J Nutr.* 2006; 95 (1): 129–135.
- [40] De Berardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E et al: Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (49): 19345–19350.
- [41] Mellanen P, Minn H, Grénman R, Härkönen P: Expression of glucose transporters in head-and-neck tumors. *Int J Cancer.* 1994; 56: 622–629.
- [42] Noguchi Y, Marat D, Saito A et al: Expression of facilitative glucose transporters in gastric tumors. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 2683–2689.
- [43] Rudlowski C, Becker AJ, Schroder W, Rath W, Büttner R, Moser M: GLUT-1 messenger RNA and protein induction relates to the malignant transformation of cervical cancer. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120: 691–698.
- [44] Palit V, Phillips RM, Puri R, Shah T, Bibby MC: Expression of HIF-1alpha and GLUT-1 in human bladder cancer. *Oncol Rep.* 2005; 14: 909–913.
- [45] Arends J: Maligne Tumoren – transketolase-like 1 (TKTL1) – Ketogene Diät. *Aktuel Ernähr Med.* 2008; 33: 80–81.
- [46] DGE-Info. Leitlinien zur Anwendung der Ketogenen Diät im Kindesalter. *Beratungspraxis 03/2001.* [In Druck].
- [47] Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, Kennish JM: Eskimos have CHD despite high consumption of omega-3 fatty acids: the Alaska Siberia Project. *Int J Circumpolar Health.* 2005; 64 (4): 387–395.
- [48] www.internethealthlibrary.com/DietandLifestyle/Vegetarianism-research.htm.
- [49] Krebsforschungszentrum Heidelberg: Vegetarierstudie des deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), Zwischener-

- gebnis 2003. DGE-Kongress 03/2003 in Potsdam. [In Druck].
- [50] Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS: Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology*. 1994; 5 (4): 391–397.
- [51] Sieri S, Krogh V, Muti P et al: Fat and protein intake and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Nutr Cancer*. 2002; 42 (1): 10–17.
- [52] Berkow SE, Barnard ND, Saxe GA, Ankerberg-Nobis T: Diet and survival after prostate cancer diagnosis. *Nutr Rev*. 2007; 65 (9): 391–403.
- [53] Saxe GA, Major JM, Nguyen JY, Freeman KM, Downs TM, Salem CE: Potential attenuation of disease progression in recurrent prostate cancer with plant-based diet and stress reduction. *Integr Cancer Ther*. 2006; 5 (3): 206–213.
- [54] Kolonel LN: Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001; 23 (1): 72–81.
- [55] Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA et al: A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85 (19): 1571–1579.
- [56] Leitzmann C, Weiger M, Kurz M: Ernährung bei Krebs. München: Gräfe und Unzer. 2000: 7.
- [57] Duncan SH, Louis P, Flint HJ: Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces that produce butyrate as a major fermentation product. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004; 70 (10): 5810–5817.
- [58] Bourriaud C, Robins RJ, Martin L et al: Lactate is mainly fermented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident. *J Appl Microbiol*. 2005; 99: 201–212.
- [59] Werk R, Heinrich J: Molekulare Wirkmechanismen von n-Butyrat. *EHK*. 2006; 55 (8): 413–422.
- [60] Torino MI, Taranto MP, Font de Valdez G: Citrate catabolism and production of acetate and succinate by *Lactobacillus helveticus* atcc 15807. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005; 69 (1): 79–85.
- [61] Seeger PC: Zitronensäure – ein wichtiger Zellatmungsaktivator. *Sanum Post*. 1988; 3: 30.
- [62] Bollaert PE, Robin-Lherbier B, Mallie JP, Guillaud JC, Straczek J, Larcan A: Effect of chronic potassium depletion on muscle bioenergetics in rats. *J Lab Clin Med*. 1993; 121 (5): 668–674.
- [63] Burnell JM, Teubner EJ, Simpson DP: Metabolic acidosis accompanying potassium deprivation. *American Journal of Physiology*. 1974; 227: 329–333.
- [64] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk of kidney stones in women. *Ann Intern Med*. 1997; 126: 497–504.
- [65] Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, Albanes D, Virtamo J: Nutrient intake and use of beverages and the risk of kidney stones among male smokers. *Am J Epidemiol*. 1999; 150: 187–194.
- [66] Kessler T, Hesse A: Cross-over study of the influence of bicarbonate-rich mineral water on urinary composition in comparison with sodium potassium citrate in healthy male subjects. *Br J Nutr*. 2000; 84: 865–871.
- [67] Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM: Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 155–165.
- [68] Morimoto A, Uzu T, Fujii T et al: Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with hypertension. *Lancet*. 1997; 350: 1734–1737.
- [69] Morris RC Jr, Frassetto LA, Schmidlin O, Forman A: Expression of osteoporosis as determined by diet-disordered electrolyte and acid-base metabolism. *Nutritional Aspects of Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 2001: 357–378.
- [70] Morris RC Jr, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O: Normotensive salt-sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension*. 1999; 33: 18–23.
- [71] New SA, Mac Donald HM, Campbell MK et al: Lower estimates of net endogenous noncarbonic acid production are positively associated with indexes of bone health in premenopausal and perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 131–138.
- [72] Schmidlin O, Forman A, Tanaka M, Sebastian A, Morris RC Jr: NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African-Americans: antipressor and hemodynamic effects of potassium bicarbonate. *Hypertension*. 1999; 33: 633–639.
- [73] Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, Merriam RL, Morris RC Jr: Estimation of the net acid load of the diet of ancestral pre-agricultural homo sapiens and their hominid ancestors. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76 (6): 1308–1316.
- [74] Suter PM: The effects of potassium, magnesium, calcium, and fiber on risk of stroke. *Nutr Rev*. 1999; 57: 84–88.
- [75] Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A: Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2008–2012.
- [76] Young DB, Lin H, Mc Cabe RD: Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol*. 1995; 268: 825–837.
- [77] Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R: Partial neutralization of the acidogenic western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (11): 3213–3222.
- [78] Marangella M, Di Stefano M, Casalis S, Berutti S, D'Amelio P, Isaia GC: Effects of potassium citrate supplementation on bone metabolism. *Calcif Tissue Int*. 2004; 74: 330–335.
- [79] Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A: Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2008–2012.
- [80] Pereira DI, Gibson GR: Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2002; 37 (4): 259–281.
- [81] Rozan P, Nejd A, Hidalgo S, Bisson JF, Desor D, Messaoudi M: Effects of lifelong intervention with an oligofructose-enriched inulin in rats on general health and lifespan. *Br J Nutr*. 2008; DOI: 10.1017/S0007114508975607.