

Eine Diät für Familiäre Amyloidose vom Transthyretintyp: Überlegungen zur Verzögerung von Erkrankungsbeginn und Krankheitsverlauf.

Klaus Altland

Die Familiäre Amyloidose vom Transthyretintyp ist eine sich erst im Erwachsenenalter manifestierende autosomal dominante Erkrankung, die durch Mutationen im Gen des Transthyretins (TTR) verursacht wird. Die über 100 bekannten sogenannten amyloidogenen Mutationen führen über eine Destabilisierung des von der Leber gebildeten und in die Blutbahn abgegebenen TTR zur extrazellulären Ablagerung weitgehend unlöslichen Amyloids an Nerven und Muskelfasern des Herzens und der Blutgefäße. TTR wird auch in der Netzhaut des Auges und im *plexus choroideus* der Hirnkammern synthetisiert. Die Folge sind bei der vorwiegend die Nerven beeinträchtigenden Familiären Amyloidpolyneuropathie (FAP) langsam von Füßen und Händen zum Körperstamm fortschreitende Funktionsverluste peripherer sensorischer und motorischer Nerven sowie des autonomen Nervensystems mit Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems, des Verdauungstrakts und der Blasenfunktion. Ablagerungen in den arteriellen Gefäßwänden und im Herzmuskel stehen bei der familiären Amyloidcardiomyopathie (FAC) im Vordergrund und beeinträchtigen Herz- und Kreislauffunktionen. Eine Beteiligung des Auges (Glaskörpertrübung) und des Gehirns (leptomeningeale Form) werden ebenfalls beobachtet. Mit zunehmendem Alter ist das Herz fast ausnahmslos mitbeteiligt. Auch die Nieren sind häufig betroffen und eine Transplantation wird gelegentlich erforderlich. Ohne Therapie führt die Erkrankung über 8 – 15 Jahre nach Auftreten erster Symptome zum Tod. Bei der sog. Senilen Systemischen Amyloidose (SSA) vom TTR-Typ sind im Wesentlichen nur Herz und Gefäße betroffen. Hier findet man keine Mutationen des TTR (im TTR-Gen?). Hier hilft nur eine Herztransplantation, die aber meist aus Altersgründen abgelehnt wird. Ein Untersuchungsprotokoll für FAP/FAC kann unter der Adresse http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/12876.html abgerufen werden.

Die einzige (Tafamidis?) Therapie für FAP ist bis heute die Lebertransplantation in einem frühen Stadium der Erkrankung, die den Krankheitsprozess zum Stillstand bringen kann und bei manchen Patienten auch zu Verbesserungen beeinträchtigter Funktionen führt. Bei erheblicher Herzbeteiligung wird eine zusätzliche (vorangehende) Herztransplantation erforderlich. Die Überlebensrate nach Lebertransplantation wegen FAP ist insbesondere bei älteren Patienten und auch bei jungen Patienten mit Mutationen, die das Herz angreifen, deutlich niedriger als nach Lebertransplantation aus anderen Ursachen, weil Herz-Kreislaufkomplikationen nach der Transplantation als zusätzliche Todesursache registriert werden. Bei zu später Transplantation kann die Amyloidose des Herzens aber auch die Polyneuropathie fortschreiten. Eine Lebertransplantation kann daher nicht als therapeutisch optimale Behandlung angesehen werden. Hinsichtlich einer medikamentösen Therapie gibt es interessante Ansätze (siehe unten). Unabhängig von operativen und medikamentösen Therapieansätzen erscheint sinnvoll, Überlegungen anzustellen, ob und wie der Ausbruch der Erkrankung wie auch der Krankheitsverlauf durch vorbeugende Maßnahmen verhindert bzw. verzögert werden kann.

Bei der FAP wurden mehrere Phänomene beobachtet, die darauf hinweisen, dass nicht-genetische Faktoren einen Einfluss auf das Manifestationsalter und den Verlauf der Erkrankung haben:

- Interessant ist, dass die Erkrankung bis auf ganz wenige Ausnahmen das Kindesalter ausspart und in Deutschland in der Regel nicht vor dem 40. Lebensjahr beginnt. Auffällig ist, dass FAP mit der Mutation TTR-V30M in Portugal zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und selten später beginnt. In Nordschweden liegt der Erkrankungsbeginn etwa 25 Jahre später. In Deutschland ist die Mutation TTR-V30M etwa so häufig wie alle anderen TTR-Mutationen zusammen. In manchen Familien beginnt die Erkrankung früh (30. – 40. Lebensjahr). In den meisten Fällen beobachten wir wie in Nordschweden einen deutlich späteren Erkrankungsbeginn (> 55. Lebensjahr). In Nordschweden erkranken nur 2 – 10 % der erwachsenen Genträger der Mutation TTR-V30M. Auch in Deutschland ergibt sich bei der Familienberatung häufig kein Hinweis auf die Erkrankung bei den Eltern Betroffener. In Portugal liegt das Erkrankungsrisiko für Genträger dieser Mutation viel höher. Hieraus ergibt sich, dass das Lebensalter neben der genetischen Veranlagung eine sehr wesentliche Rolle spielt. Wir können nicht verhindern, dass wir älter werden. Durch unsere Lebensführung können wir jedoch den Zustand der Organsysteme beeinflussen, von deren Funktion unsere Lebensqualität und Lebenszeit abhängig ist. Die Indizien lassen vermuten, dass Erkrankungsbeginn und -verlauf bei FAP durch Lebensführung beeinflusst werden kann.
- Bei einem Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr beobachten wir in Deutschland fast ausnahmslos eine Mitbeteiligung des Herz- und Gefäßsystems. Bei manchen Mutationen ist nur das Herz-Kreislaufsystem betroffen.

- Bei einem eineiigen Zwillingenpaar in Nordschweden ist der eine erst 16 Jahre nach dem anderen Zwilling erkrankt. Beide Zwillinge leben in der gleichen Region. Der später an FAP erkrankte Zwilling hat über viele Jahre täglich Lebertran (Fischöl) eingenommen. Er ist überzeugt, dass seine Erkrankung durch eine koronare Bypass-Operation ausgelöst wurde (Holmgren et al. 1997, O. Suhr, persönliche Mitteilung 2006).
- Es gibt Beobachtungen, die darauf hindeuten, dass Stress und chronische Entzündungen ein frühes Erkrankungsalter und eine Beschleunigung des Krankheitsverlaufs zur Folge haben können.
- Die das Erkrankungsrisiko beeinflussenden Unterschiede zwischen Portugal und Nordschweden/Deutschland sind bisher nicht klar erfasst. Ein vielleicht bedeutsamer Unterschied ist ein im europäischen Vergleich extrem hoher Kochsalzkonsum in Portugal und ein niedriger Konsum in Nordschweden. Erhöhte Kochsalzkonzentrationen bedingen eine latente metabolische Azidose sowie eine Verdickung des Zwischenzellraums von Herzmuskel, Gefäßwänden und wahrscheinlich auch anderen Geweben und behindern damit u. a. den Stoffaustausch zwischen Zellen und Gefäßen. Laboruntersuchungen lassen vermuten, dass eine Übersäuerung des Zwischenzellraums eine Denaturierung des TTR begünstigen kann (Altland und Richardson 2009).

Obwohl gesagt werden muss, dass bisher keine klar umgrenzten Umwelteinflüsse auszumachen sind, die durch äußere Veränderung den Genträger vor Ausbruch der Erkrankung schützen, bzw. den Krankheitsverlauf verzögern, kann man davon ausgehen, dass es solche Einflussfaktoren gibt. Aus den o. g. Beobachtungen kann man ableiten, dass anhaltender Stress, chronische Entzündungsprozesse, geographische Besonderheiten, Ernährungsgewohnheiten und bisher nicht identifizierte altersabhängige Veränderungen des Zwischenzellraums von Nerven, Herz und Gefäßen zu diesen Faktoren gehören können. Überlegungen/Spekulationen erscheinen angebracht, ob man als Genträger(in) bzw. Erkrankte(r) auch ohne gesichertes Wissen Maßnahmen ergreifen kann, die einerseits nicht schaden und andererseits die genannten Faktoren korrigierend beeinflussen könnten:

1. Der Mensch trinkt in der zweiten Lebenshälfte zu wenig Wasser. Der Krankheitsprozess findet im Zwischenzellraum statt, dem bei Wassermangel Wasser entzogen wird. Die Ablagerung von Amyloid ist u. a. auch ein Löslichkeitsproblem. Mit der täglichen Aufnahme von 25 - 30 ml Wasser/kg Körpergewicht (bei schweißtreibenden Aktivitäten mehr) lässt sich eine gute Durchspülung des Zwischenzellraums sicherstellen.
2. Ein erhöhter Kochsalzkonsum bedingt im Tierversuch und beim Menschen eine Vergrößerung des Zwischenzellraums von Herzmuskel, Gefäßwänden, Nieren und wahrscheinlich auch anderen Geweben. Kürzlich berichteten Frassetto et al. (2006), dass der Konsum von Kochsalz mit einer (hyperchlorämischen) latenten metabolischen Azidose einhergeht. Unter diesen Umständen kann der Stoffaustausch zwischen Zellen und Gefäßen behindert sein. Eine Übersäuerung des Zwischenzellraums kann eine Denaturierung von amyloidogem TTR und dessen Umfaltung in Amyloid begünstigen. Eine Reduktion der täglichen Kochsalzzufuhr sowie eine Übersäuerung vermeidende Ernährung erscheinen daher prophylaktisch sinnvoll. Nach Eaton und Konner (1985) ist der Mensch genetisch für einen Konsum von ca. 20 mmol Natrium pro 2000 kcal Energieaufnahme programmiert. In den meisten Bevölkerungen wird dieser Wert durch den Konsum von etwa 6–12 g Kochsalz entsprechend einer zusätzlichen Natriumausscheidung im 24-Stundenurin von 100–200 mmol pro Tag (in manchen Gegenden Portugals bis 400 mmol) deutlich überschritten. In Nordschweden liegt der Normbereich (für 95 % der Bevölkerung) für die tägliche Natriumausscheidung mit 50–150 mmol niedriger (O. Suhr, persönliche Mitteilung 2003). Bei einem täglichen Kochsalzkonsum von nicht mehr als 3 g (50 mmol) wird kein durch Salzkonsum bedingter Bluthochdruck beobachtet und ein bestehender Hochdruck vermindert (Wardener und MacGregor (2002)). Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfiehlt eine tägliche Aufnahme von nicht mehr als 5 g (86 mmol) Kochsalz. Wenn ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Erkrankten unter den Genträgern und Kochsalzkonsum besteht, sollte über eine niedrige Kochsalzaufnahme eine Natriumausscheidung im unteren Normbereich für Nordschweden (50–100 mmol/Tag) angestrebt werden. Eine einfache Kontrolle ist die Messung der Natriumausscheidung im 24-Stundenurin. Der Salzgehalt in einigen Lebensmitteln ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

| Eiweiß- und Salzgehalt einiger Lebensmittel | | | |
|--|--------------------|-----------------------------|----------------------|
| (Bereichsangaben je 100 g Lebensmittel nach GU-Nährwert-Tabelle. Die Kochsalzmenge wurde aus dem Natriumgehalt berechnet.) | | | |
| Lebensmittel | Eiweiß in g | Natrium in mg (mmol) | Kochsalz in g |
| Schichtkäse/Quark | 8 – 14 | 30 – 40 (1,3 - 1,7) | 0,08 – 0,10 |
| Milch/Joghurt | 3,3 | 49 (2,1) | 0,1 |
| Frischkäse/Feta/ Mozzarella/Robeola | 5 – 19 | 350 – 1.300 (15– 57) | 0,9 – 3,3 |
| Schnittkäse/Weichkäse/ Hartkäse/Schmelzkäse | 12 –38 | 300 – 1.520 (13 – 66) | 0,8 – 3,8 |
| Muskelfleisch (unbeh.) | 16 – 24 | 40 – 118 (1,7 – 5,1) | 0,1 –0,3 |
| Wurstwaren/Schinken | 10 – 29 | 400 – 2.080 (17 – 90) | 1 – 5,3 |
| Fisch (unbehandelt) | 8 – 22 | < 120 (< 5,2) | < 0,3 |
| Fischdauerwaren | 13 – 79 | 291 – 4.070 (13 – 177) | 0,7 – 10 |
| Getreide (unbehandelt) | 7 – 15 | < 10 (< 0,4) | < 0,025 |
| Brot | 6,2 – 10 | 370 – 590 (16 – 26) | 0,9 – 1,5 |

3. Für den Durchschnittsmenschen in Deutschland ist eine ausreichende Versorgung mit Vitaminen, Antioxidanzien, Spurenelementen und sekundären Pflanzenstoffen sichergestellt. Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungswissenschaften (DGE) empfohlenen täglichen Aufnahmemengen werden aber nur erreicht, wenn das individuelle Essverhalten den Empfehlungen der DGE nahe kommt. Bei der FAP liegen erhebliche Verdauungsprobleme vor, die geeignet sind, eine optimale Versorgung im Sinne dieser Empfehlungen zu verhindern. Hier bietet sich die Verwendung von Nahrungsadditiven in Pillenform an, die eine Grundversorgung für optimale Stoffwechsellleistungen sicherstellt. Dabei sollte man im Auge behalten, dass der Verzehr von viel Obst und Gemüse die bessere Lösung ist. Beides zusammen schadet nicht, zumal wahrscheinlich erst ein Überangebot geeignet ist, die Versorgungsdefizite als Folge der bei FAP vorliegenden Verdauungsprobleme zu kompensieren.
4. Gespräche des Autors mit FAP-Patienten über die Zeit der Entstehung ihrer Erkrankung ergaben häufig Hinweise auf zum Teil erheblichen Stress. Die individuelle Fähigkeit, mit Stress gestaltend umzugehen, kann verbessert werden. Es erscheint daher sinnvoll zu lernen, wie man bei Stress und dessen Folgen Angst, Depression, Übererregung, Schwächung des Immunsystems usw. zu geistig-körperlicher Harmonie zurückfindet. David Servan-Schreiber (2004) hat hierzu allgemein verständliche Erläuterungen und Vorschläge gemacht.
5. Entzündungen einschließlich Sonnenbrand, Infekte, etc. erzeugen vermehrt Radikale und beeinflussen möglicherweise Manifestation und Krankheitsverlauf der FAP (siehe Saraiva (2009)). Gegen die nachteiligen Effekte der Radikale (und anderer reaktiver Sauerstoffverbindungen) hat der Mensch antioxidative Schutzmechanismen zur Verfügung, die sich aus dem Zusammenwirken von körpereigenen Stoffen, Vitaminen und sekundären Pflanzenstoffen ergeben. Ab Mitte des Lebens sinken die Konzentrationen einiger körpereigener Komponenten dieses Schutzsystems. Zahlreiche Untersuchungen unterstützen die Annahme, dass der verminderte Radikalenschutz den Alterungsprozess beschleunigt und dass dieses Problem durch „gesunde Ernährung“ und Nahrungsadditive vorteilhaft beeinflusst werden kann. Es erscheint daher sinnvoll, die hierzu gemachten Vorschläge aufzugreifen und gegen FAP bzw. vorzeitiges Altern einzusetzen.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie über die Alzheimer'sche Erkrankung (Zandi et al. (2004)) ergab eine deutlich erniedrigte Verbreitung der Erkrankung unter ≥ 65 Jahre alten Personen mit einer täglichen Aufnahme von >400 IU Vitamin E (400 – 1000 IU pro Tag) zusammen mit >500 mg Vitamin C (500 – 1000 mg pro Tag) über Nahrungsadditive. Auch die Zahl der Neuerkrankungen war bei dieser Dosierung deutlich erniedrigt. Klinische Studien haben ergeben, dass die subjektiv belastenden Symptome der diabetischen Polyneuropathie durch orale Gaben von 600 mg Liponsäure/Tag innerhalb weniger Wochen vermindert werden können (Ziegler et al. (2006)). Liponsäure kann verbrauchtes Vit. C, Vit. E und Glutathion reaktivieren und damit den Schutz vor Radikalen/Oxidanzien verbessern. Da bei der Alzheimer'schen Erkrankung und bei der diabetischen Polyneuropathie wie bei FAP Nervenzellen betroffen sind, erscheint sinnvoll, auch bei FAP einen effektiven antioxidativen Schutz sicherzustellen.

Die folgende Tabelle gibt die Konzentration von Antioxidanzien in einer Auswahl pflanzlicher Nahrungsmittel wieder. Man beachte den sehr hohen Wert für die Hundsrose oder für Walnüsse, die auch als Lieferant von mehrfach ungesättigten Fettsäuren geeignet sind.

| Antioxidanzien in einigen Früchten, Beeren, Nüssen und Samen (Nach Halvorsen et al. (2002), Auswahl mit Genehmigung der Autoren) | | |
|--|-------------------------|------------------------------------|
| Name | Botanischer Name | Antioxidanzien [mmol/100 g] |
| Hundsrose | Rosa canina | 39,5 |
| Walnuss | Juglans regia | 21,0 |
| Granatapfel | Punica granatum | 11,3 |
| Krähenbeere | Empetrum hermaphroditum | 9,2 |
| Blaubeere, wild | Vaccinium myrtillus | 8,2 |
| Schwarze Johannisbeere | Ribes nigrum | 7,4 |
| Erdbeere, wild | Fragaria vesca | 6,9 |
| Brombeere, wild | Rubus nemoralis | 6,1 |
| Sauerkirsche | Prunus cerasus | 5,5 |
| Sonnenblumenkerne | Helianthus annuus | 5,4 |
| Brombeere, kultiviert | Rubus fruticosus | 5,1 |
| Preiselbeere | Vaccinium vitis-idaea | 5,0 |

6. Eigene Laboruntersuchungen (Altland et al. (2004), Altland und Richardson (2009)) zeigen, dass normales TTR und insbesondere zahlreiche amyloidogene Mutationen des TTR bei pH-Werten von 6,8 – 7,4 denaturieren können. Im Zwischenzellraum der Muskulatur werden solche Werte schon bei relativ geringer Belastung erreicht (Street et al. (2001)). Entzündungsreaktionen und mangelnde Blutversorgung können über mehr oder weniger lange Zeiträume eine Übersäuerung des Zwischenzellraums bewirken. Unsere „normale“ Ernährung enthält ein Überangebot an Kochsalz und Säuren. Wenn mit der Nahrung zuviel Kochsalz und nicht ausreichend basisch wirkende Kaliumsalze (Kaliumcitrat, Kaliumbikarbonat) zur Verfügung gestellt werden, reagiert unser Körper mit Knochen- und Muskelabbau (Wardener und MacGregor (2002), Sellmeyer et al. (2002)). Chronische Schmerzen können Folge einer Übersäuerung sein (Vormann et al., 2001) und durch basisch wirkende Nahrungsadditive reduziert werden. Bei bestehendem Risiko für FAP bzw. bei schon bestehender Erkrankung erscheint eine konsequente Vermeidung von Übersäuerung sinnvoll.

Für die durchschnittliche Kost unserer Vorfahren in der Steinzeit aber auch heute lebender von westlicher Zivilisation weitgehend unberührter Volksstämme wurde ein deutlicher Basenüberschuss ermittelt (Sebastian et al. (2002)). Für die Kost des Durchschnittsbürgers der USA ergab sich eine Nettosäurebelastung von etwa 50 mEq pro Tag. Andere Quellen schätzen, dass die durchschnittliche Nettosäurebelastung in mEq/Tag etwa dem Körpergewicht in kg entspricht. In einer Stichprobe aus der deutschen Bevölkerung wurden Schwankungen zwischen 0 und 180 mEq/Tag gemessen (Remer und Manz (1995)).

Aus Tierversuchen und Beobachtungen beim Menschen ergeben sich Hinweise, dass eine gegenüber der heute üblichen Kost erhöhte Kaliumzufuhr zahlreiche gesundheitsfördernde Wirkungen haben kann (z. B. Senkung des Blutdrucks, Verminderung von Blutgefäßschäden, Hirnschlag, Herzrhythmusstörungen, Nierenschädigungen, Knochenschwund, Kalziumverlust, Glucoseintoleranz; siehe He und MacGregor, 2003). Eine Ausschwemmung von überschüssigem Kochsalz wird durch vermehrte Aufnahme basischer Kaliumsalze begünstigt (Sellmeyer et al. (2002)). Unsere Vorfahren haben täglich mehr als 200 mmol Kalium aus vornehmlich pflanzlicher Kost aufgenommen, während heute die tägliche Aufnahme in den westlichen Industrienationen bei etwa 70 mmol (25 – 125 mmol) Kalium liegt. Der molare Kalium/Natrium Quotient hat sich von etwa 8 für die Steinzeitkost auf 0,37 für die Kost von heute geändert (Eaton et al., 1997).

Eine vornehmlich basische Ernährung lässt sich aus der unten wiedergegebenen Tabelle über die potentielle Säurebelastung von Nährstoffen für die Nieren ableiten. Durch Messung des pH-Werts im Urin mit in jeder Apotheke erhältlichen pH-Papierstreifen kann die Nettosäureausscheidung grob kontrolliert werden. Wenn kein Nierenschaden vorliegt, sollte durch Ernährungsumstellung angestrebt werden, dass die Messung im 24-Stunden-Urin und Einzelmessungen am Tage durchschnittlich einen Wert von pH 6,9 – 7,5 ergeben. Nach Remer und Manz (1995) entsprechen je 0.1 pH-Einheiten unter pH 6,9 im 24-Stundenurin etwa 10 mEq Nettosäureausscheidung pro Tag. Eine Ernährungsberatung zur Umstellung auf eine basenüberschüssige Kost kann hilfreich sein.

Die folgende Tabelle von Remer und Manz (1995) gibt die Säurebelastung der Nieren durch Nahrungsaufnahme wieder. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass der Körper abhängig vom Gewicht über die Nieren organische Säuren (OS) ausscheidet, die nicht zu Kohlensäure abgebaut werden können und daher durch entsprechende Mehraufnahme von Basen über die Nahrung kompensiert werden müssen, wenn ein pH-Wert des Urins im Neutralbereich erzielt werden soll.

| Mittlere renale Säurebelastung (Potential Renal Acid Load (PRAL)) einiger Nahrungsmittelgruppen bezogen auf 100 g verzehrbaren Anteil (nach Remer und Manz (1995) mit Genehmigung der Autoren) | |
|--|-------------------|
| Nahrungsmittelgruppe | PRAL (mEq) |
| Getränke | |
| Alkalireich | -1,7 |
| Alkaliarm | 0 |
| Fette und Öle | 0 |
| Fisch | 7,9 |
| Obst und unbehandelte Obstsäfte | -3,1 |
| Getreideprodukte | |
| Brot | 3,5 |
| Mehl | 7,0 |
| Nudeln, Spaghetti | 6,7 |
| Fleisch und Fleischprodukte | 9,5 |
| Milch und Milchprodukte | |
| Milch und Nichtkäseprodukte | 1,0 |
| Käse mit niedrigem Eiweißgehalt (< 15 g) | 8,0 |
| Käse mit höherem Eiweißgehalt (> 15 g) | 23,6 |
| Gemüse | -2,8 |

Eine ausführliche deutsche Version dieser Tabelle findet man unter www.saeure-basen-forum.de/tabelle.htm. In der Regel bestehen Schwierigkeiten, eine „basische“ Stoffwechsellage allein durch Änderungen der eingefahrenen Essgewohnheiten zu erzielen. Mit der folgenden Anleitung kann eine ausgeglichene Säure-Basen-Balance erreicht werden:

- (1) Reduzieren Sie den Salzkonsum auf 5- 6 g (ca. 100 mmol)/Tag und essen Sie soviel Obst und Gemüse, wie Sie verkraften können.
 - (2) Korrigieren Sie Ihre persönliche Nettosäureausscheidung mit Kaliumcitrat bis Sie den o. g. Bereich für den pH-Wert im Urin erreicht haben.
7. Lebertran bzw. Öl von Fischen der nördlichen Meere enthält neben den Vitaminen A und D in hoher Konzentration die mehrfach ungesättigten n-3 (omega-3) Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA, 8,6 %) und Docosahexaensäure (DHA, 11 %). EPA und DHA können im menschlichen Körper geringfügig aus der essentiellen n-3 Linolensäure hergestellt oder direkt durch Verzehr von Fisch und Wild aufgenommen werden. EPA und DHA senken u. a. das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Lee et al, 2008), bewirken eine Dämpfung entzündlicher Reaktionen (Simopoulos, 2002) und verbessern die Funktionalität der Zellmembran von Muskelfasern in Herz und Gefäßwänden sowie Nervenfasern. Die ebenfalls essentiellen mehrfach ungesättigten n-6 Fettsäuren bewirken über die daraus entstehenden Hormone u. a. eine Begünstigung entzündlicher Reaktionen. Ein Vergleich der Kost unserer Vorfahren bis zur Steinzeit mit der von heute hat ergeben, dass unsere Vorfahren an ein Verhältnis von n - 6/n - 3 Fettsäuren von etwa 1:1 gewohnt waren, während dieses Verhältnis heute bei 15:1 bis 20:1 liegt (Eaton und Konner (1985), Simopoulos (2001)). Die tägliche Aufnahme von EPA+DHA lag bei unseren Vorfahren bei 0,66 g. Heute liegt die durchschnittliche tägliche Aufnahme bei etwa 0,13 g. Zahlreiche Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein abnorm erhöhtes Verhältnis von n - 6/n - 3 Fettsäuren u. a. bei der Entstehung vieler chronischer Erkrankungen (einschließlich Diabetes) und von Krebs eine wesentliche Rolle spielen kann (siehe Simopoulos, 1999, 2002, 2003).

Der oben erwähnte erst 16 Jahre nach seinem Bruder an FAP erkrankte Zwilling hat möglicherweise seinen Erfolg der Einnahme von Lebertran (1 Esslöffel/Tag entsprechend ca. 2,5 g EPA+DHA) zu verdanken. Empfehlungen zur Eindämmung einiger Herzkreislauferkrankungen einschließlich Herzrhythmusstörungen variieren zwischen 1-4 g EPA+DHA pro Tag (Nordoy et al. (2001)). Bei einer täglichen Einnahme von 9 g Fischöl (1,6 g EPA) werden bei Entzündungsreaktionen aktive Cytokine wesentlich gehemmt (Caughey et al.,

1996). EPA+DHA haben auch eine immunsuppressive Wirkung, die möglicherweise zur Vorbereitung und Nachbehandlung einer Lebertransplantation bei FAP eingesetzt werden kann. Die im Lebertran vorhandenen hohen Konzentrationen an Vitaminen A und D können durch Verwendung speziell aufbereiteter Fischölkapseln vermieden werden. Etwa 1 g EPA+DHA sind in 60 – 70 g Lachs, Hering oder Sardinen, 80 – 110 g Forelle oder Tunfisch, 140 g Makrele oder Heilbutt enthalten.

Für die Einstellung eines verbesserten Verhältnisses von n-6/n-3 Fettsäuren ist Rapsöl (22 % n-6, 9,5 % n-3) bestens geeignet. Simopoulos (2001) gibt als Tagesdosis (Adequate Intake) pro 2000 kcal Energieaufnahme 4,4 g für n-6 Linolsäure, 2,2 g für n-3 Linolensäure und 0,65 g für EPA + DHA an. Diese Werte werden mit 2 Esslöffeln Rapsöl und 2 g Fischöl erreicht. Fügt man dem Rapsöl einen Esslöffel Lebertran oder 9 g Fischöl hinzu, so entspricht die Einnahme von DHA + EPA der des später erkrankten Zwillingss sowie der mittleren Empfehlung bei Herz-Kreislaufkrankungen bzw. zur Dämpfung von Entzündungsreaktionen. Bei Verwendung anderer Speiseöle sollte auf das n-6/n-3 Verhältnis geachtet werden (Leinöl (13 % n-6, 54 % n-3), Walnussöl (57 % n-6, 10 % n-3), Sojaöl (49 % n-6, 7 % n-3), Sonnenblumenöl (61 % n-6, <1 % n-3), Traubenkernöl (69 % n-6, <1 % n-3), Distelöl (74 % n-6, <1 % n-3)). Olivenöl (10 % n-6, 1 % n-3) erscheint wegen der niedrigen Gesamtmenge an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ebenso wie Butter und Butterschmalz (2 % n-6, 1 % n-3) unbedenklich. Die Fettsäurezusammensetzung der Nahrung vieler vergangener Monate spiegelt sich im eigenen Körperfett wider. Eine Ernährungsumstellung kann daher erst nach längerer Zeit Wirkung zeigen.

8. Zahlreiche Studien (Übersichten siehe: Hu und Willett (2002); O'Keefe und Cordain (2004)) über den Zusammenhang zwischen Diät und Herz-Kreislaufkrankungen kommen zu dem Ergebnis, dass wenigstens 3 Strategien zur Verhütung dieser Erkrankungen geeignet sind: (1) Ersatz von gesättigten und *trans*-Fettsäuren durch nicht gehärtete ungesättigte Fette/Öle, (2) vermehrter Konsum von n-3 Fettsäuren (Fisch, Fischöl, pflanzliche Quellen, s. o.) und (3) Vollkornprodukte als wesentliche Kohlenhydratquelle. Hinzu kommen der Verzehr von viel Obst und Gemüse, das Trinken von viel Wasser (siehe oben) und Tee (2–3 Tassen pro Tag), Vermeidung von Rauchen, regelmäßige physische Aktivität und Gewichtskontrolle im Normbereich.

Fleisch von kommerziellem Schlachtvieh enthält etwa fünfmal soviel Fett wie Wildfleisch. Der Anteil der Herz und Gefäße schädigenden gesättigten Fettsäuren (z. B. C14–Myristinsäure, C16–Palmitinsäure) im Fett von Schlachtvieh ist etwa 6mal so hoch wie im Fett von Wildfleisch. Mit 100 g Fleisch von gewöhnlichem Schlachtvieh nehmen wir im Vergleich zu einer entsprechenden Menge Wildfleisch daher bis zu 30mal mehr an Gefäß schädigenden Fettsäuren zu uns (Eaton et al. (1997)). Man kann den Gefäßes Gutes tun, indem man bei Verwendung von Fleisch aus der Haustierschlachtung alles sichtbare Fett und die Haut entfernt, auf Wurstwaren verzichtet und Wildfleisch bzw. Fleisch von Tieren aus artgerechter Haltung (Ernährung) bevorzugt.

Trans-Fettsäuren entstehen bei der industriellen Härtung (Hydrogenierung) von Ölen zu Margarinen oder zu „bratfähigen“ Pflanzenölen, bei der Erhitzung von Ölen und im Magen von Wiederkäuern. Man findet sie in frittierten oder gebackenen Fertigprodukten und in Milchfettprodukten. Unsere Steinzeitvorfahren hatten keinen Zugang zu *trans*-Fettsäuren.

Die o. g. Vollkornprodukte stehen für Kohlenhydrate mit einem niedrigen Glykämischen Index (GI), d. h. für kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel, aus denen der darin enthaltene Zucker im Verdauungstrakt nur langsam freigesetzt wird. Erhöhte Blutzuckerspiegel schädigen die Gefäßwände (Atherosclerose, Nierenversagen, Retinopathie), erhöhen den oxidativen Stress und aktivieren Entzündungsreaktionen. Der hohe Konsum leichtverdaulicher Kohlenhydrate ist neben einer falschen Fettzusammensetzung, Bewegungsmangel und Übergewicht eine wesentliche Ursache der heute schon bei jungen Menschen verbreiteten Zuckerkrankheit (Diabetes). Empfehlungen zur Vorbeugung von Diabetes sind in zahlreichen Abhandlungen im Buchhandel verfügbar. Weitgehend naturbelassene Kohlenhydratquellen wie frisches (ungekochtes) Obst, Gemüse, Blattsalate, Vollkornprodukte (frisch geschrotet, z. B. Frischkornbrei), aber auch durch Kochen aufgeschlossene Bohnen, Erbsen, Linsen geben den in ihnen enthaltenen Zucker nur langsam frei. Hingegen führen der Verzehr von Nahrungsmitteln, die extrahierten Zucker enthalten, oder von durch Mahlen, Kochen, Erhitzen quasi vorverdauten Getreide-, Kartoffel-, Reis- und Maisprodukten zu einem hohen Blutzuckeranstieg. Sofern keine Zuckerkrankheit vorliegt, sollte man allerdings auf Basenspender mit leicht verdaulichen Kohlenhydraten wie Kartoffeln, Trockenfrüchte, Bananen, etc. nicht verzichten.

9. Untersuchungen aus jüngster Zeit deuten darauf hin, dass die Hauptkomponente des grünen Tees, das Epigallocatechin-3-gallat (EGCG) eine Bindung mit Amyloidfibrillen verschiedener

Herkunft eingehen kann (Ehrnhoefer et al. 2008). Im Laborversuch konnte die Neubildung von TTR-Amyloid gehemmt und ein Abbau von bestehendem Amyloid beobachtet werden (Ferreira et al. 2009). Es gibt auch Hinweise über eine entsprechende Wirkung bei Patienten mit AL-Amyloidose (Hunstein 2007, Mereles et al. 2010). Eine Studie bei Patienten mit kardialer TTR-Amyloidose (Kristen et al. 2012) ergab, dass der tägliche Konsum von 700 mg EGCG als Grüntee und/oder Grünteeextrakt über ein Jahr bei allen 14 Teilnehmern eine Progression von Herzmasse und Herzwanddicke verhinderte und bei den meisten Patienten eine Reduktion der Herzmasse bewirkte (<http://www.springerlink.com/openurl.asp?genre=article&id=doi:10.1007/s00392-012-0463-z>). Die Bioverfügbarkeit von EGCG aus Grünteeextrakten kann durch Vitamin C, Piperin und Fischöl gesteigert werden (http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_hum/EGCG_Piperin.pdf). Die langfristige Einnahme von Grünteeextrakten sollte unter ärztlicher Kontrolle erfolgen (EFSA (2009)). Seit etwa einem Jahr steht ein Medikament (Tafamidis Meglumin, Vyndaqel[®], verschreibungspflichtig) zur Behandlung der Polyneuropathie im Stadium I (noch keine permanente Gehhilfe erforderlich) zur Verfügung. Der Wirkstoff stabilisiert das TTR und zeigt bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten eine Verzögerung der Progression der Polyneuropathie. Der Angriffspunkt von Tafamidis ist verschieden von dem des EGCG. Die Vermutung liegt nahe, dass sich beide Stoffe ergänzen, dass also eine Kombination beider eine Verbesserung der Wirkung zur Folge hat. Die Wirkung von EGCG auf die Polyneuropathie wie auch die Wirkung von Tafamidis auf die Herzamyloidose sind bisher nicht bekannt. Wir hoffen, dass die entsprechende Wirkung durch noch ausstehende Studien nachgewiesen werden kann.

10. In der Region Nordschwedens mit niedriger Manifestationsrate für FAP sind unter den Genträgern wahrscheinlich viele leidenschaftliche Saunagänger. Sauna regt die Durchblutung an, verbessert den Stoffaustausch im Zwischenzellraum und trainiert die Gefäße, die bei FAP häufig Ursache von Kreislauf- und Durchblutungsproblemen sind. Die beste Maßnahme zur Förderung der Durchblutung ist körperliche Aktivität/Bewegung. Unsere Vorfahren haben deutlich mehr zugeführte Energie in Bewegung umgesetzt (Cordain et al., 1998). Ein bis zwei Stunden zusätzliche tägliche Bewegung ohne Überanstrengung trainiert den Kreislauf, reduziert Stress und wirkt antidepressiv.

Zusammenfassung der wesentlichen Elemente der Diät

- Ergänzen Sie Ihre Ernährung zweimal täglich (nüchtern) durch 450 mg EGCG in koffeinfreiem Grünteeextrakt mit 200 mg Vit. C und 20 mg Piperin.
- Sichern Sie durch Additive eine effektive Versorgung mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen.
- Erhöhen Sie die tägliche Wasserzufuhr auf 25 - 30 ml pro kg Körpergewicht (bei Herzproblemen weniger). Verwenden Sie einen Teil des Wassers zur Herstellung von 1 Liter eines basisch wirkenden Getränks mit 100 mEq Kaliumcitrat (über den Tag verteilt in kleinen Portionen trinken).
- Reduzieren Sie den Kochsalzkonsum auf 5 – 6 g pro Tag. Beachten Sie den Salzgehalt von Fertigprodukten (siehe Tabelle).
- Erhöhen Sie den Verzehr von Obst und Gemüse und ergänzen Sie durch Kaliumcitrat (siehe oben), bis pH-Messungen des Urins einen neutralen bis basischen Bereich anzeigen.
- Verwenden Sie als Speiseöl vornehmlich kaltgepresstes Rapsöl und Olivenöl. Ergänzen Sie mit 1 Esslöffel Lebertran oder 9 g Fischöl oder Fisch (siehe oben). Entfernen Sie bei Fleisch/Geflügel alles sichtbare Fett und die Haut. Bevorzugen Sie Wild oder Fleisch von Tieren aus artgerechter Haltung. Reduzieren Sie den Konsum von gebackenen Fertigprodukten. Meiden Sie alle Wurstwaren und frittierte Nahrungsmittel.
- Bevorzugen Sie bei den Kohlenhydraten Vollkornprodukte, entfernen Sie gezuckerte Produkte von Ihrem Speiseplan. Bei alkoholischen Getränken liegt die obere Grenze bei 15 g Alkohol/Tag für die Frau und bei 30 g Alkohol/Tag für den Mann. Bevorzugen Sie Rotwein oder verzichten Sie ganz auf Alkohol.
- Bauen Sie Stress ab, wo immer möglich.
- Sorgen Sie, soweit möglich, für viel stressfreie Bewegung.
- Versuchen Sie Saunagänge, Dampfbäder, Kneipp – Anwendungen, um Ihren Kreislauf zu trainieren. Beachten Sie, dass bei fehlender Wärmeempfindung Überhitzung bis zu Verbrennungen nicht wahrgenommen werden. Bei bestehenden Herz/Kreislaufproblemen sollte die Saunatemperatur 60 °C und die Dauer 15 Minuten nicht überschreiten.
- Wenn Sie Medikamente einnehmen oder an einer Organ – (z. B. Herz, Niere, Leber) bzw. Stoffwechselerkrankung (z. B. Diabetes) leiden, nehmen Sie hinsichtlich dieser Empfehlungen unbedingt Rücksprache mit Ihrem Hausarzt. Zur Interaktion von Pharmaka und reduzierter Salzaufnahme siehe Bennett (1997).

Diese Diät orientiert sich weitgehend an der Lebensweise unserer Vorfahren in der Steinzeit, für die der Mensch auch noch heute genetisch angepasst ist (Cordain L et al, 2005), und berücksichtigt, was wir über mögliche nicht-genetische ursächliche Faktoren der Erkrankung wissen. Die ersten Beobachtungen über die Wirkung dieser Diät lassen hoffen, dass die Notwendigkeit einer Organtransplantation verzögert werden kann. Diese Diät erscheint geeignet, die Progression der kardialen Probleme zu stoppen und umzukehren. Bezugsquellen können beim Autor erfragt werden.

Autor: Univ.-Prof. i. R. Dr. med. Klaus Altland, Klaus.Altland@humangenetik.med.uni-giessen.de

Quelle: http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_hum/PDF/FAP_nahrung.pdf

Version: August 2012

Literatur

- Altland K et al.: Sulfite and base for the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy: Two additive approaches to stabilize the conformation of human amyloidogenic transthyretin. *Neurogenetics* 2004, 5: 61 – 67.
- Altland K, Richardson SJ: Histidine 31: The Achilles' Heel of human transthyretin. Microheterogeneity is not enough to understand the molecular causes of amyloidogenicity. In Richardson SJ, Cody V (eds.): *Recent advances in transthyretin evolution, structure and biological functions*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, pp: 201 – 214.
- Bennett WM: Drug interactions and consequences of sodium restriction. *Am J Clin Nutr* 1997, 65: 678S – 681S.
- Caughey GE et al.: The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996, 63: 116-122.
- Cordain L et al.: Origins and Evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005, 81: 341 – 354.
- Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB: Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med* 1998, 19: 328 – 335.
- Eaton SB, Konner M: Paleolithic nutrition: A consideration of its nature and current implications. *NEJM* 1985, 312: 283 – 289.
- Eaton SB et al.: Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr* 1997, 51: 207 – 216.
- EFSA: Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. *EFSA J* 2009; 7(9):280
- Ehrnhoefer DE et al.: EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nature Struct Molec Biol* 2008, 15(6): 558 – 566.
- Elmadfa I et al.: *Die große GU Nährwert Kalorien Tabelle*. Gräfe und Unzer 2001, ISBN: 3-7742-3739-5.
- Ferreira N et al.: Binding of epigallocatechin-3-gallate to transthyretin modulates its amyloidogenicity. *FEBS Letters* 2009; 583: 3569-3576
- Frassetto LA, Morris RC, Sebastian A: Dietary NaCl induces low-grade hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans (Abstract). 2nd Intern. Acid-Base Symposium, Munich, Sept. 8-9, 2006.
- Green RJ et al.: Common tea formulations modulate in vitro digestive recovery of green tea catechins. *Mol Nutr Food Res* 2007, 51: 1152 – 1162.
- Halvorsen BL et al.: A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr* 2002, 132: 461 – 471.
- He FJ, MacGregor GA: Potassium: more beneficial effects. *Climacteric* 2003, 6 (Suppl. 3): 36 – 48.
- Holmgren G et al.: Discordant symptoms in monozygotic twins with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)(TTR Met 30). *Amyloid* 1997, 4: 178 – 180.
- Hu FB, Willett WC: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002, 288: 2569 – 2578.
- Hunstein W: Epigallocatechin-3-gallate in AL amyloidosis: a new therapeutic option? *Blood* 2007, 110: 2216.
- Kristen AV et al.: Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol* 2012, DOI 10.1007/s00392-012-0463-z
- Lee JH et al.: Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 2008, 83: 324-332.
- Mereles D et al.: Effects of the main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on cardiac involvement in patients with AL amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 2010, 99:483-490
- Nordoy A et al.: n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *Lipids* 2001, 36: S127 – S129.
- O'Keefe JH, Cordain L: Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our paleolithic genome: How to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc* 2004, 79: 101-108
- Remer Th, Manz F: Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Ass* 1995, 95: 791 – 797.
- Saraiva MJ: Molecular pathogenesis associated with Familial Amyloidotic Polyneuropathy. In Richardson SJ, Cody V (eds.): *Recent advances in transthyretin evolution, structure and biological functions*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, pp: 191 - 200
- Sebastian A et al.: Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural *Homo sapiens* and their hominid ancestors. *Am J Clin Nutr* 2002, 76: 1308 – 1316.
- Sellmeyer DE et al.: Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(5): 2008 - 2012.
- Simopoulos AP: Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999, 70 (suppl): 560S- 569S.
- Servan-Schreiber D: *Die neue Medizin der Emotionen. Stress, Angst, Depression: Gesund werden ohne Medikamente*. Antje Kunstmann, München 2004.
- Simopoulos AP: n-3 Fatty acids and human health: Defining strategies for public policy. *Lipids* 2001, 36: S84 – S89.
- Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002, 21: 495-505.
- Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids and cancer. *Indoor and Built Environment* 2003, 12: 405 – 412
- Street D et al.: Interstitial pH in human muscle during and after dynamic graded exercise. *J Physiol* 2001, 537.3: 993 – 998.
- Vormann J et al.: Supplementation with alkaline minerals reduces symptoms in patients with chronic low back pain. *J Trace Elem Med Biol* 2001, 15: 179-183.
- Wardener HE, MacGregor GA: Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. *J Hum Hypertens* 2002, 16: 213 – 223.
- Zandi PP et al.: The Cache County Study. *Arch Neurol* 2004, 61: 82 – 88.
- Ziegler D et al.: Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 Trial. *Diabetes Care* 2006, 29:2365-2370.