

Neues aus Wissenschaft und Lehre

**Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf 2008/2009**

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Leben auf dem Campus
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 978-3-940671-33-2

Inhalt

Vorwort des Rektors	13
Gedenken	15
Hochschulrat	17
ULRICH HADDING und ERNST THEODOR RIETSCHEL 18 Monate Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität: Sein Selbstverständnis bei konkreten, strategischen Entscheidungsvorgängen	19
Rektorat	25
H. MICHAEL PIPER Ein Jahr des Aufbruchs	27
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	33
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	35
JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bericht der Medizinischen Fakultät	41
MALTE KELM, MIRIAM CORTESE-KROTT, ULRIKE HENDGEN-COTTA und PATRICK HORN Stickstoffmonoxid und Nitrit als Mediatoren im kardiovaskulären System: Synthesewege, Speicherformen und Wirkmechanismen	49
JULIA SZENDRÖDI und MICHAEL RODEN Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes	63
BETTINA POLLOK, MARKUS BUTZ, MARTIN SÜDMEYER, LARS WOJTECKI und ALFONS SCHNITZLER Funktion und Dysfunktion motorischer Netzwerke	81
WOLFGANG JANNI, PHILIP HEPP und DIETER NIEDERACHER Der Nachweis von isolierten Tumorzellen in Knochenmark und Blut von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom – Standardisierte Methodik und klinische Relevanz	95
ROBERT RABENALT, VOLKER MÜLLER-MATTHEIS und PETER ALBERS Fortschritte in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms	111

MARCUS JÄGER, CHRISTOPH ZILKENS und RÜDIGER KRAUSPE Neue Materialien, neue Techniken: Hüftendoprothetik am Anfang des 21. Jahrhunderts	121
CHRISTIAN NAUJOKS, JÖRG HANDSCHEL und NORBERT KÜBLER Aktueller Stand des osteogenen Tissue-Engineerings.....	137
ULLA STUMPF und JOACHIM WINDOLF Alterstraumatologie: Herausforderung und Bestandteil der Zukunft in der Unfallchirurgie	153
ALFONS LABISCH Die säkularen Umbrüche der Lebens- und Wissenschaftswelten und die Medizin – Ärztliches Handeln im 21. Jahrhundert	161
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	175
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	177
ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008/2009	181
FRITZ GRUNEWALD Primzahlen und Kryptographie	185
WILLIAM MARTIN Hydrothermalquellen und der Ursprung des Lebens	203
PETER WESTHOFF C4-Reis – Ein Turbolader für den Photosynthesemotor der Reispflanze	217
MICHAEL BOTT, STEPHANIE BRINGER-MEYER, MELANIE BROCKER, LOTHAR EGGELING, ROLAND FREUDL, JULIA FRUNZKE und TINO POLEN Systemische Mikrobiologie – Etablierung bakterieller Produktionsplattformen für die Weiße Biotechnologie	227
SUSANNE AILEEN FUNKE und DIETER WILLBOLD Frühdiagnose und Therapie der Alzheimerschen Demenz	243
ECKHARD LAMMERT Die Langerhanssche Insel und der Diabetes mellitus	251
THOMAS KLEIN Was kann man von der Fliegenborste lernen?	261
REINHARD PIETROWSKY und MELANIE SCHICHL Mittagsschlaf oder Entspannung fördern das Gedächtnis	275
PETER PROKSCH, SOFIA ORTLEPP und HORST WEBER Naturstoffe aus Schwämmen als Ideengeber für neue <i>Antifouling</i> -Wirkstoffe	281

STEPHAN RAUB, JENS ECKEL, REINHOLD EGGER und STEPHAN OLBRICH Fortschritte in der Forschung durch Hochleistungsrechnen – Kooperation von IT-Service, Informatik und Physik	291
Philosophische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	305
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	307
HANS T. SIEPE (Dekan) Die Philosophische Fakultät im Spiegel der Publikationen ihrer Mitglieder	309
BRUNO BLECKMANN Römische Politik im Ersten Punischen Krieg	315
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Minnesang zwischen Gesellschaftskunst und Selbstreflexion im Alter(n)sdiskurs – Walthers von der Vogelweide „Sumerlaten“-Lied	333
HENRIETTE HERWIG Altersliebe, Krankheit und Tod in Thomas Manns Novellen <i>Die Betrogene</i> und <i>Der Tod in Venedig</i>	345
ROGER LÜDEKE Die Gesellschaft der Literatur. Ästhetische Interaktion und soziale Praxis in Bram Stokers <i>Dracula</i>	361
SIMONE DIETZ Selbstdarstellungskultur in der massenmedialen Gesellschaft	383
MICHIKO MAE Integration durch „multikulturelle Koexistenz“, durch „Leitkultur“ oder durch eine „transkulturelle Partizipationsgesellschaft“?	393
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	411
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	413
GUIDO FÖRSTER (Dekan) und DIRK SCHMIDTMANN Auswirkungen des Bilanzrechtsmodernisierungsgesetzes auf die steuerliche Gewinnermittlung	415
HEINZ-DIETER SMEETS Finanzkrise – Schrecken ohne Ende?	433
PETER LORSCHIED Praxisorientierte Besonderheiten der Statistik im Düsseldorfer Bachelorstudiengang „Betriebswirtschaftslehre“	457

Juristische Fakultät

Dekanat 467

DIRK LOOSCHELDERS (Dekan)

Neuregelung der Obliegenheiten des Versicherungsnehmers
durch das Versicherungsvertragsgesetz 2008 469

HORST SCHLEHOFER

Die hypothetische Einwilligung – Rechtfertigungs-
oder Strafrechtsausschließungsgrund für einen ärztlichen Eingriff? 485

ANDREW HAMMEL

Strategizing the Abolition of Capital Punishment
in Three European Nations 497

Partnerschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

JIŘÍ PEŠEK

Die Partnerschaft zwischen der Karls-Universität Prag
und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 513

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.**

OTHMAR KALTHOFF

Jahresbericht 2008 525

GERT KAISER und OTHMAR KALTHOFF

Die wichtigsten Stiftungen der Freundesgesellschaft 527

Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

KLAUS PFEFFER

Die Forschergruppe 729
„Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“ 535

PETER WERNET und GESINE KÖGLER

Die DFG-Forschergruppe 717 „Unrestricted Somatic Stem Cells from Hu-
man Umbilical Cord Blood (USSC)“/„Unrestringierte somatische Stamm-
zellen aus menschlichem Nabelschnurblut“ 545

Beteiligungen an Forschungsgruppen

DIETER BIRNBACHER

Kausalität von Unterlassungen – Dilemmata und offene Fragen 565

Sofja Kovalevskaja-Preisträger

KARL SEBASTIAN LANG

Das lymphozytäre Choriomeningitisvirus – Untersucht mittels eines
Mausmodells für virusinduzierte Immunpathologie in der Leber 583

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- SONJA MEYER ZU BERSTENHORST, KARL-ERICH JAEGER und
JÖRG PIETRUSZKA
CLIB-Graduate Cluster Industrial Biotechnology:
Ein neuer Weg zur praxisnahen Doktorandenausbildung 597
- JOHANNES H. HEGEMANN und CHRISTIAN DUMPITAK
Strukturierte Promotionsförderung in der Infektionsforschung durch die
Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“ 607

Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH HEIMESHOFF und HEINZ-DIETER SMEETS
Empirische Wettbewerbsanalyse 623
- WOLFGANG HOYER
Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen
für amyloidogene Peptide und Proteine 631

Interdisziplinäre Forscherverbände an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH VON ALEMANN und ANNIKA LAUX
Parteimitglieder in Deutschland.
Die Deutsche Parteimitgliederstudie 2009 641
- JULIA BEE, REINHOLD GÖRLING und SVEN SEIBEL
Wiederkehr der Folter? Aus den Arbeiten einer interdisziplinären Studie
über eine extreme Form der Gewalt, ihre mediale Darstellung und ihre
Ächtung 649
- KLAUS-DIETER DRÜEN und GUIDO FÖRSTER
Düsseldorfer Zentrum für
Unternehmensbesteuerung und -nachfolge 663
- KLAUS-DIETER DRÜEN
Der Weg zur gemeinnützigen (rechtsfähigen) Stiftung –
Stiftungszivilrechtliche Gestaltungsmöglichkeiten
und steuerrechtliche Vorgaben 665
- GUIDO FÖRSTER
Steuerliche Rahmenbedingungen für Stiftungsmaßnahmen 677

Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich

- ULRICH SCHURR, UWE RASCHER und ACHIM WALTER
Quantitative Pflanzenwissenschaften – Dynamik von Pflanzen
in einer dynamischen Umwelt am Beispiel der Schlüsselprozesse
Photosynthese und Wachstum 691

Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DETLEV RIESNER und HANS SÜSSMUTH

Die Gründung des Wissenschaftsverlags *düsseldorf university press
GmbH* 709

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zentrale Universitätsverwaltung

JAN GERKEN

Der Umstieg auf das kaufmännische Rechnungswesen:
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nutzt als
Vorreiter die Chancen der Hochschulautonomie 729

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT

Sammelleidenschaft und Kulturförderung.
Die Schätze der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 737

GABRIELE DREIS

Das Kulturgut Buch für die Zukunft bewahren:
Bestandserhaltung in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ... 751

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

MANFRED HEYDTHAUSEN und ROBERT MONSER

Die Entwicklung eines Portals für
die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 769

STEPHAN RAUB, INGO BREUER, CHRISTOPH GIERLING und STEPHAN
OLBRICH

Werkzeuge für Monitoring und Management von Rechenclustern –
Anforderungen und Entwicklung des Tools <myJAM/> 783

Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf

KATHRIN LUCHT-ROUSSEL

Die Düsseldorfer Malerschule in der
Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 795

Ausstellungen

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH

Jüdische Künstler aus Osteuropa und die
westliche Moderne zu Beginn des 20. Jahrhunderts 813

JENS METZDORF und STEFAN ROHRBACHER

„Geschichte in Gesichtern“ 827

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN

Die Aufnahme des klinischen Unterrichts an der
Akademie für praktische Medizin im Jahr 1919 853**Forum Kunst**

HANS KÖRNER

Frömmigkeit und Moderne.
Zu einem Schwerpunkt in Forschung und Lehre
am Seminar für Kunstgeschichte 865**Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

ROLF WILLHARDT

Chronik 2008/2009 897

Campus-Orientierungsplan 919**Daten und Abbildungen aus dem
Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** 925**Autorinnen und Autoren** 937

JULIA SZENDRÖDI und MICHAEL RODEN

Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes

Einleitung

In Deutschland sind bereits jetzt mehr als sechs Millionen Menschen von Diabetes mellitus betroffen, wobei die Zahl weiter zunimmt. Mit jährlichen Kosten von über 30 Milliarden € ist der Diabetes mellitus bereits der kostenintensivste Bereich des deutschen Gesundheitssystems. Neue epidemiologische Untersuchungen in Deutschland ergaben, dass darüber hinaus bei etwa zwei Millionen Menschen ein „Prädiabetes“, eine Vorstufe des manifesten Diabetes, vorliegt.

Der Typ-2-Diabetes (T2DM) stellt mit ungefähr 90 Prozent aller Diabetesfälle die weitaus häufigste Diabetesform dar. Zu den Risikofaktoren dieser Erkrankung zählen neben genetischen Faktoren vor allem Fettleibigkeit und Bewegungsarmut. Die Mehrzahl der Patienten erkrankt im Alter von 40 bis 60 Jahren, weswegen T2DM früher auch „Altersdiabetes“ genannt wurde. Mittlerweile wird jedoch T2DM immer häufiger auch im jüngeren Erwachsenenalter diagnostiziert. Ein charakteristisches Merkmal von Patienten mit T2DM und mit hohem Diabetesrisiko, Prädiabetes, ist die Insulinunterempfindlichkeit, die Insulinresistenz von Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe. Diese führt im Muskel zu einer Herabsetzung des Einstroms von Glukose aus der Blutbahn,¹ in der Leber zu einer gesteigerten Freisetzung von Glukose durch Glykogenabbau und Glukoneogenese, im Fettgewebe zur verstärkten Lipolyse unter postprandialen Bedingungen sowie zur verminderten Speicherung von Glykogen in Muskel und Leber.² Dies bedingt einen Anstieg von Glukose und freien Fettsäuren (FFS) im Plasma, wobei Letzterer durch hyperkalorische Ernährung und Bewegungsarmut verstärkt wird. Andererseits determinieren genetische Faktoren sowie der Alterungsprozess das Ausmaß der Insulinresistenz. In der Folge werden zelluläre Mechanismen ausgelöst, die unter dem Begriff „Glukolipotoxizität“ zusammengefasst werden und zur Aktivierung systemischer und intrazellulärer Entzündungsmechanismen, Ausschüttung von Adipokinen (im Fettgewebe gebildete Hormone) sowie kompensatorischer Hypersekretion der Betazellen mit den Folgen Hyperinsulinämie und Betazellverlust führen (Abb. 1).

Die pathogenetischen Mechanismen und mögliche therapeutische Ansatzpunkte bei der Entstehung der Insulinresistenz in Muskel und Leber im Zusammenspiel genetischer und erworbener Faktoren sind noch nicht geklärt und stehen im Mittelpunkt unseres Forschungsvorhabens. In den letzten Jahren rückte die Funktion der Kraftwerke der Zellen, der Mitochondrien, als Drehscheibe des Energiestoffwechsels immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses und der Modellvorstellungen von der Pathogenese von Insulinresistenz und Betazelluntergang.

¹ Vgl. Krebs *et al.* (2001) sowie Roden *et al.* (1999).

² Vgl. Roden und Shulman (1999).

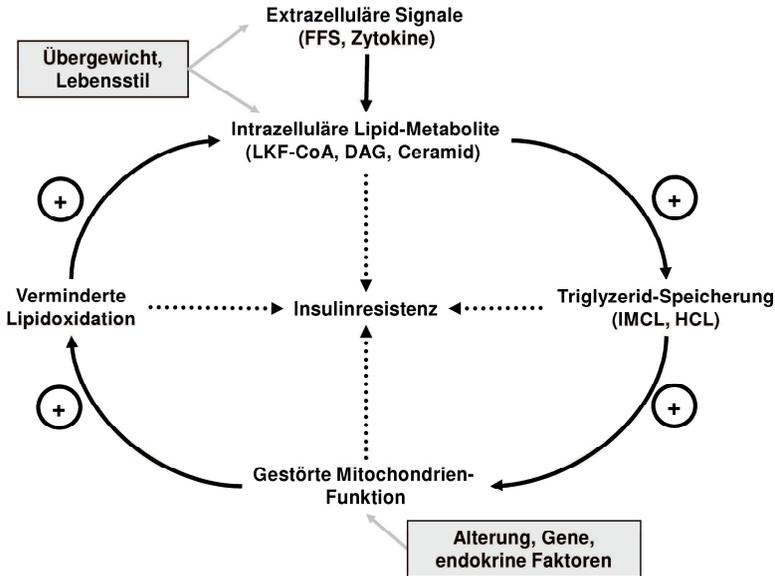


Abb. 1: Circulus vitiosus der Entwicklung der Insulinresistenz. Endokrine und metabolische Faktoren wie die erhöhte Verfügbarkeit freier Fettsäuren (FFS) und die Beeinträchtigung der Lipidoxidation führen zur Steigerung intramyozellulärer (IMCL) und intrahepatozellulärer Lipide (HCL) sowie intrazellulärer Lipidmetabolite wie langkettige Fettsäuren (LKF-CoA), Diacylglycerol (DAG) oder Ceramid. Diese Metaboliten, eine gestörte Mitochondrienfunktion und verminderte Lipidoxidation, genetische Faktoren und der Alterungsprozess treten in einen Kreislauf ein und fördern die Entwicklung der Insulinresistenz.

Zentrale Mechanismen der Entwicklung von Insulinresistenz: Fette und Mitochondrien

Mitochondrien arbeiten als Kraftwerke der Zelle, die durch Substratoxidation Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) bereitstellen (oxidative Phosphorylierung). Sie spielen aber auch eine wichtige Rolle bei der Zellproliferation, beim Zelltod (Apoptose) und bei verschiedenen Signalübertragungswegen, indem sie die Produktion von Stickstoffoxid, reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) und die intrazelluläre Kalzium-Homöostase regulieren. Glukoseabbau (Glykolyse) und mitochondrialer Fettsäureabbau (Beta-Oxidation) münden in die Bereitstellung von Acetyl-CoA. Der Zitratzyklus ist eng mit den Enzymen der Atmungskette im Mitochondrium gekoppelt und dient dem Abbau von Acetyl-CoA in Kohlendioxid und Wasser. Die dabei freigesetzte Energie wird in einen Protonengradienten über eine im Inneren der Mitochondrien liegende Membran übertragen und in die Synthese von ATP, der zellulären Währung für Energie verbrauchende Prozesse, umgesetzt. Die Zahl der Mitochondrien pro Zelle, deren Funktionalität, Stimulierbarkeit und Aktivität bestimmen daher das Gleichgewicht zwischen Energiespeicherung und -verbrauch.

Ungesunder Lebensstil wie hyperkalorische, fettreiche Ernährung und Bewegungsarmut führen zu einer erhöhten Verfügbarkeit von FFS im Plasma. In der Folge wird über-

schüssiges Fett in Form von Triglyzeriden physiologisch im subkutanen und viszeralen Fettgewebe gespeichert (orthotope Lipidspeicherung). Darüber hinaus erfolgt die Triglyzeridablagerung aber auch in anderen Geweben wie Skelettmuskel und Leber (ektope Lipidspeicherung).³ Insulinresistente Kohorten von Patienten mit T2DM oder Übergewicht⁴ und schlanke Nachkommen von Patienten mit T2DM⁵ weisen häufig erhöhte Konzentrationen von FFS im Plasma auf. Diese korrelieren auch in Gesunden negativ mit der Insulinsensitivität⁶ und können die Entwicklung eines T2DM sogar vorhersagen.⁷ FFS werden über Transportproteine in die Zelle aufgenommen (*fatty acid transport proteins*, FATPs). Erhöhte Spiegel intrazellulärer langkettiger FFS (LKF-Coenzym A) werden als Triglyzeride gespeichert und steigern die Konzentrationen von Fettsäuremetaboliten. Zusätzlich stimuliert Insulin die *De-novo*-Synthese von FFS und Triglyzeriden durch Aktivierung von *sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c) und *peroxisome proliferator-activated receptor* γ (PPAR γ), Transkriptionsfaktoren für viele lipogenetische Enzyme wie *Azetyl-CoA carboxylase* und *fatty acid synthase*.⁸ Da der Glukoseeinstrom in die Leber insulinunabhängig erfolgt und daher bei muskulärer Insulinresistenz weiter zunimmt, stimulieren hohe hepatozelluläre Glukosekonzentrationen zusätzlich die Lipogenese über die Aktivierung von *carbohydrate responsive element-binding protein* (ChREBP) und könnten gesteigerte Raten des Zitratzyklus fördern. *Azetyl-CoA carboxylase* bildet nun als ersten Schritt der FFS-Synthese reichlich Malonyl-CoA. Der Eintritt langkettiger FFS zum Abbau in den Mitochondrien wird wesentlich durch die *carnitine palmitoyl transferase I* (CPT-I) gesteuert, ein Enzym, das durch Malonyl-CoA inhibiert wird. Ein verminderter Transport von FFS in die Mitochondrien zum oxidativen Abbau (Beta-Oxidation) würde zu einer weiteren Anhäufung von Fettsäuremetaboliten führen. Andererseits gibt es Hinweise aus Tierversuchen, dass bei normaler Mitochondrienfunktion ein erhöhter intrazellulärer Spiegel von FFS die mitochondriale Lipidoxidation steigert. Daraus folgt eine Überproduktion von ROS und Lipidperoxiden, die über längere Zeit eine Schädigung mitochondrialer Proteine und der mitochondrialen DNA induzieren und den koordinierten Abbau von Lipiden durch Beta-Oxidation und Zitratzyklus beeinträchtigen könnten.⁹ Eine Reduktion der oxidativen Kapazität (mitochondriale Dysfunktion) könnte so bei erhöhter Verfügbarkeit von Lipiden einen pathogenetischen Kreislauf bilden, woraus eine weitere Zunahme der Insulinresistenz resultiert (Abb. 1, 2). Denn Metaboliten des Lipidstoffwechsels, wie zum Beispiel LKF-CoA, DAG und Ceramide, hemmen über die Aktivierung von Entzündungsmediatoren die Insulinkaskade und führen zu Insulinresistenz in Muskel und Leber.¹⁰

Der Skelettmuskel ist hauptverantwortlich für den Gesamtenergieverbrauch des Körpers und für zumindest 80 Prozent der insulinstimulierten Glukoseaufnahme. Muskel und Leber sind die Hauptzielorgane von Insulin und weisen bei insulinresistenten Personen erhöhte Speicher von Triglyzeriden auf (IMCL und HCL). Daher haben rezente Studien

³ Vgl. Szendroedi und Roden (2009).

⁴ Vgl. DeFronzo *et al.* (1992) sowie Rebrin *et al.* (1996).

⁵ Vgl. Perseghin *et al.* (1999).

⁶ Vgl. Baldeweg *et al.* (2000).

⁷ Vgl. Paolisso *et al.* (1995).

⁸ Vgl. Shimomura *et al.* (1999) sowie Matsusue *et al.* (2003).

⁹ Vgl. Koves *et al.* (2008).

¹⁰ Vgl. Petersen und Shulman (2006).

Analyse der Morphologie und Funktion von Mitochondrien aus Gewebeproben ermöglicht die Bestimmung des Mitochondriengehaltes und die direkte Messung der einzelnen Enzymaktivitäten.

Dennoch bringt die *Ex-vivo*-Analyse, abgesehen von der Invasivität, Nachteile mit sich. Die Sensitivität der biochemischen Analysen ist beschränkt, so dass derzeit nur Enzymaktivitäten bei Substratüberschuss gemessen werden können und subtile kinetische Analysen nicht möglich sind. Durch die Notwendigkeit der Gewebentnahme beschränken sich diese Techniken weitestgehend auf Analysen der muskulären Mitochondrien und erschweren die Darstellung von Änderungen der Mitochondrienaktivität im Zeitverlauf. So reflektieren maximale Enzymaktivitäten nicht metabolische Flussraten, die unter physiologischen Bedingungen *in vivo* stattfinden, sondern beschreiben die maximale Kapazität einer Bandbreite der Anpassungsfähigkeit an einen steigenden Substratfluss, nicht jedoch die metabolische Flexibilität. Und schließlich entfernt die Isolation der Mitochondrien diese aus dem physiologischen zellulären Netzwerk. Dies kann nur durch die Untersuchung von permeabilisierten Gewebeproben umgangen werden.

***In-vivo*-Magnetresonanzspektroskopie**

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) erlaubt die nicht-invasive exakte Bestimmung von intrazellulären Konzentrationen von natürlichen Metaboliten in verschiedenen Geweben des Menschen. MRS ermöglicht die Quantifizierung von intrazellulären Lipiden (^1H -MRS),¹² Phosphometaboliten (^{31}P -MRS) wie zum Beispiel anorganischem Phosphat, Phosphodiester, Glukose-6-Phosphat (G6P), ATP und von Glykogen (^{13}C -MRS).¹³ Die Glykogenspeicherung in der Leber und im Muskel kann im Zeitverlauf während der Verabreichung von Glukose und Insulin oder auch nach der Einnahme eines Testmahls mit oder ohne Anreicherung durch ^{13}C gemessen werden. Der Transport und die Phosphorylierung von Glukose im Muskel werden durch Messung von G6P vor und nach Stimulation durch Glukose und Insulin ermittelt.¹⁴ Diese Bestimmungen sind durch Anlage von Oberflächenspulen auf verschiedene Organsysteme anwendbar (Kopfspule, Herzspule, Oberflächenspule für Leber und Muskel) und ermöglichen die individuell adjustierbare Lokalisation bestimmter anatomischer Strukturen (zum Beispiel m.tibialis ant. oder m.soleus). Mit Hilfe dieser Technologien wurden bereits Meilensteine in der Aufdeckung der Pathophysiologie des Diabetes gesetzt.

Die Anwendung spezieller Techniken erlaubt darüber hinaus die Messung von Metabolitenfluxen. So kann mit Hilfe des Saturationstransfers die Austauschrate zwischen anorganischem Phosphat und ATP im Muskel gemessen werden (Abb. 3).¹⁵ Daraus lässt sich der Flux durch die ATP-Synthase errechnen, die als Maß der Mitochondrienfunktion dient. Die ATP-Syntheserate entspricht der Nettoflussrate durch die ATP-Synthase, ergibt sich aus dem Gleichgewicht zwischen Substratoxidation (oxidative Phosphorylierung) und dem vorherrschenden Energiebedarf der Zelle und reflektiert daher direkt die ATP-Produktion im Gleichgewicht der vorherrschenden metabolischen Bedingungen.

¹² Vgl. Krssak *et al.* (1999).

¹³ Vgl. Roden und Shulman (1999).

¹⁴ Vgl. Rothman *et al.* (1995).

¹⁵ Vgl. Jucker *et al.* (1997).

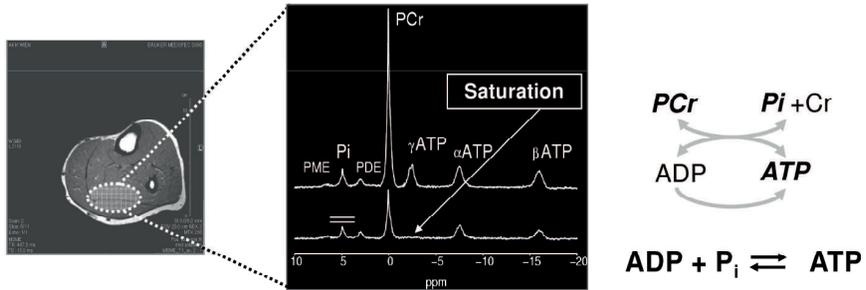


Abb. 3: Die Bestimmung der ATP-Produktion im Muskel. Axiales ^1H -MRS-Bild des humanen Unterschenkels mit Phosphorspektren des m. soleus während der Anwendung der Sättigungstransfer-technik. Aus der Austauschrate zwischen anorganischem Phosphat (P_i) und ATP wird der ATP-Synthaseflux berechnet.

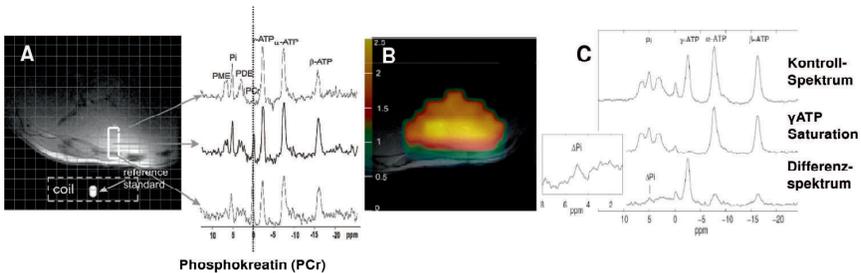


Abb. 4: Die Bestimmung der ATP-Produktion in der Leber. **A:** Axiales ^1H -MRS-Bild der humanen Leber mit Referenzstandard bekannter Konzentration von KH_2PO_4 zur Absolutquantifizierung von Phosphormetaboliten. Rechts davon sind drei ausgewählte Phosphorspektren aus den angezeigten Bereichen dargestellt. Das Fehlen des Phosphokreatinsignals beweist, dass das oberste Spektrum ausschließlich aus Lebergewebe stammt, während die unteren beiden Spektren zum Teil Muskelgewebe enthalten. **B:** Dieses ^1H -MRS-Bild der Leber zeigt ein ausgewähltes Volumen (rot umrandet) zur Bestimmung der γATP -Konzentration. **C:** Phosphorspektren während eines Sättigungstransferexperimentes. Oben: Kontrollspektrum mit an der Frequenz des anorganischen Phosphates (P_i) gespiegelter Sättigung; Mitte: selektive Sättigung von γATP ; unten: Differenzspektrum zur Kalkulation der Austauschrate mit daraus resultierender Reduktion des P_i -Signals vergrößert im Insert. Unidirektionale Raten der ATP-Synthese werden so aus der Austauschrate zwischen γATP und P_i berechnet.

Unsere Arbeitsgruppe entwickelte kürzlich neue Techniken zur nicht-invasiven Bestimmung des Energiestoffwechsels der Leber. Dies wurde durch kombinierte Anwendung der Sättigungstransfermethode und Absolutquantifizierung mit metabolischem Mapping der intrahepatischen phosphorhaltigen Metabolite mittels ^{31}P -MRS erreicht (Abb. 4).

In der Untersuchung des Intermediärstoffwechsels und zellulärer Mechanismen der Insulinwirkung kombinierten wir die Anwendung der MRS mit der Verabreichung stabiler Isotope sowie mit invasiven Techniken (Gewebebiopsie, Mikrodialyse). Mit Hilfe von Isotopenverdünnungstechniken können Ganzkörperflussraten wie zum Beispiel die endogene Glukoseproduktion der Leber als Maß der hepatischen Insulinresistenz gemessen werden. Die Studien dienen der exakten metabolischen Phänotypisierung und so dem besseren

Verständnis der physiologischen Regulation des Glukose- und Lipidstoffwechsels, der Pathophysiologie des Diabetes mellitus und der Rolle des Energiestoffwechsels (Mitochondrienfunktion) des Menschen.

Mitochondrienfunktionsstörung und Insulinresistenz im Muskel

Modell: Fettinduzierte Insulinresistenz

Das für die Insulinresistenz primär verantwortliche Gewebe ist in Gegenwart hoher Insulinkonzentrationen der Skelettmuskel. Nach einer Hypothese führt diese Störung sekundär zur Insulinresistenz der Leber und Entwicklung einer atherogenen Dyslipidämie.¹⁶ Dies wird durch eine Umverteilung zugeführter Kohlenhydrate vom insulinresistenten Muskel, der weniger Glukose aufnimmt, in die Leber erklärt. Eine Reihe inflammatorischer Kinasen wie *IKB-kinase-β* (IKK-β), *jun-kinase-1* (JNK-1) und *suppressor-of-cytokine-signalling-3-protein* (SOCS-3) führen über Serinphosphorylierung zur Hemmung von *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) und damit zur direkten Beeinträchtigung der Aufnahme und/oder Phosphorylierung von Glukose.¹⁷ Roden *et al.* zeigten als Erste, dass eine Erhöhung der Plasma-FFS-Konzentration bei gesunden jungen insulin sensitiven Menschen Insulinresistenz durch Hemmung der Aufnahme und/oder Phosphorylierung von Glukose hervorgerufen wird.¹⁸ Frühere Annahmen gingen davon aus, dass FFS den insulinstimulierten Glukosetransport in den Muskel durch Konkurrenz von Lipid- und Glukoseoxidation und damit letztlich durch eine Anhäufung von G6P im Muskel hemmt (Randle-Mechanismus). Um diese These zu überprüfen, wurde mittels ³¹P-MRS der G6P- und Glykogengehalt im Muskel in gesunden jungen Männern vor und während der Verabreichung von Insulin und Glukose unter Kontrollbedingungen sowie während der Infusion einer lipidreichen Lösung gemessen. Durch Verabreichung einer kontinuierlichen Insulininfusion bei individuell an den aktuellen Blutzucker angepasster Glukoseinfusion wurde die Glukoseaufnahme des Gesamtkörpers als Maß der Insulinsensitivität bestimmt. Diese Technik gilt als Goldstandard der Bestimmung der Ganzkörper-Insulinsensitivität und wird als hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp-Test bezeichnet. Nach drei Stunden wurde durch die Erhöhung der Plasma-FFS-Konzentration die Glukoseaufnahme in den Muskel kontinuierlich bis auf etwa 50 Prozent reduziert. Die Steigerung der Lipidoxidation führte entsprechend des Randle-Mechanismus zu einer Abnahme der Glukoseoxidation, jedoch ging diesem Phänomen ein Abfall der G6P-Konzentration voraus. Darüber hinaus konnte eine Hemmung der Glykogenspeicherung im Muskel beobachtet werden. Diese Studie zeigte, dass durch den Einstrom von FFS in die Muskelzelle der Glukosetransport und/oder die Phosphorylierung von Glukose zu G6P direkt gehemmt wird und nicht – wie zuvor angenommen – auf eine Verminderung der Glukoseoxidation zurückzuführen ist, die naturgemäß mit einer Steigerung des intramyozellulären G6P-Gehaltes verbunden wäre.¹⁹ Die Rolle der Mitochondrienfunktion bei der lipidinduzierten Insulinresistenz wurde in einer weiteren Studie aus unserer Arbeitsgruppe untersucht.²⁰ Zunächst wurden unter ba-

¹⁶ Vgl. Roden (2006) sowie Petersen *et al.* (2007).

¹⁷ Vgl. Roden (2005).

¹⁸ Vgl. Roden *et al.* (1996).

¹⁹ Vgl. Roden *et al.* (1996).

²⁰ Vgl. Brehm *et al.* (2006).

salen Bedingungen G6P, IMCL und die ATP-Syntheserate bestimmt. Dann wurde unter Blockierung der körpereigenen Insulinausschüttung (mittels Somatostatin) eine niedrigdosierte Insulininfusion verabreicht, um für drei Stunden standardisierte Fastenbedingungen (basale Bedingungen) herzustellen. Im Anschluss daran wurde für weitere drei Stunden ein hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp durchgeführt, bei dem die Plasmainsulinkonzentrationen jenen nach Einnahme einer Mahlzeit entsprachen (postprandiale Bedingungen). Die Messung von G6P, IMCL und ATP-Syntheserate wurde jeweils wiederholt und gleichzeitig die Gesamtkörper-Glukoseaufnahme verfolgt. Die gleiche Versuchsanordnung wurde unter Verabreichung einer lipidreichen Infusion an einem anderen Tag wiederholt. Es zeigte sich, dass gesunde Probanden bereits innerhalb der ersten drei Stunden durch Erhöhung der FFS-Konzentrationen im Plasma weniger Glukose aufnahmen, während die ATP-Produktion als Maß der Mitochondrienaktivität unverändert blieb. Unter Kontrollbedingungen stieg die ATP-Syntheserate in der darauffolgenden Periode hoher Plasmakonzentrationen von Insulin um 60 Prozent an, während diese unter Lipidinfusion um 24 Prozent geringer war (Abb. 6) und nicht anstieg. Gleichzeitig waren die Insulinsensitivität um 46 Prozent und der Glukosetransport um 70 Prozent niedriger. Somit konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Plasma-FFS zunächst die Insulinsensitivität des Glukosetransportes und in weiterer Folge auch die Stimulation der mitochondrialen Aktivität durch Insulin drastisch herabsetzt. Der IMCL-Gehalt war unter allen Bedingungen unverändert und scheint somit eher als Marker eines langfristigen Ungleichgewichtes zwischen Zufuhr und Abbau von Lipiden zu dienen. Dies entspricht der Beobachtung, das IMCL nur bei untrainierten insulinresistenten Personen erhöht sind, bei denen ein solches Ungleichgewicht vorliegt.²¹ In diesem experimentellen Modell scheint die oxidative Kapazität der Mitochondrien selbst bei insulin sensitiven Menschen nicht auszureichen, um den Lipidüberfluss zu metabolisieren. Interessanterweise nahm die ATP-Produktion trotz gesteigerter Verfügbarkeit von energiereichen Substraten sogar ab.

Modell: Typ-2-Diabetes mellitus

In früheren Studien wurden muskuläre Mitochondrien von Patienten mit T2DM mittels Biopsie gewonnen und zeigten, dass T2DM mit einer Veränderung der Morphologie und einer geringeren Stimulierbarkeit der mitochondrialen ATP-Produktion bei Insulinexposition über acht Stunden assoziiert ist.²² Um den Zusammenhang zwischen Mitochondrienfunktion, Insulinsensitivität und ektopter Lipidspeicherung *in vivo* mit Hilfe der $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -MRS bei manifestem T2DM zu untersuchen, rekrutierten wir Patienten mit guter glukosemetabolischer Kontrolle, ohne Adipositas oder Hyperlipidämie, um den Einfluss der Glukolipotoxizität auszuschließen.²³ Wir verglichen sie mit einer Gruppe alters- und BMI-gleicher sowie mit einer Gruppe von jungen schlanken Gesunden ohne Familienanamnese für T2DM. Alle Studienteilnehmer hatten eine vergleichbare körperliche Aktivität und betrieben keinen Sport. Wir bestimmten die basale ATP-Synthese (Fastenbedingungen), die insulinstimulierte ATP-Synthese, den Glukosetransport, die Insulinsensitivität und die ektopte Lipidspeicherung in Muskel und Leber. Die Insulinsensitivität der älteren und jün-

²¹ Vgl. Anderwald *et al.* (2002), Perseghin *et al.* (2003) sowie Kautzky-Willer *et al.* (2003).

²² Vgl. Stump *et al.* (2003) sowie Kelley *et al.* (2002).

²³ Vgl. Szendroedi *et al.* (2007).

geren Kontrollgruppe war um 54 beziehungsweise 126 Prozent höher als in der Gruppe der Patienten mit T2DM (Abb. 6). Die ATP-Produktion unter Fastenbedingungen war bei Patienten mit T2DM um 27 Prozent geringer als jene der jungen gesunden Gruppen, während sie sich nicht von der alters- und gewichtsgleichen Gruppe unterschied. Es zeigte sich jedoch ein Defekt der Insulinstimulierbarkeit der Mitochondrienfunktion: Während die ATP-Produktion in beiden Kontrollgruppen deutlich anstieg, blieb sie in der Gruppe der Patienten mit T2DM unverändert. Die Ergebnisse waren mit jenen der Untersuchung der lipidinduzierten Insulinresistenz bei Gesunden vergleichbar. Die Steigerung der ATP-Produktion durch Insulin korrelierte positiv mit der Insulinsensitivität und negativ mit den FFS-Plasmakonzentrationen. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit T2DM korrelierte die ATP-Produktion negativ mit der Körperfettmasse und positiv mit der körperlichen Aktivität (Abb. 5). In einem weiteren Experiment an einer Subgruppe von Patienten mit T2DM wurde durch erhöhte Glukoseinfusionsraten (hyperglykämisch-hyperinsulinämischer Clamp) eine Steigerung des muskulären Glukoseeinstroms, der Glukosephosphorylierung sowie der Gesamtkörperglukoseaufnahme erzielt, wobei die Insulinstimulation der ATP-Produktion im Muskel der Patienten mit T2DM beeinträchtigt blieb. Somit ist die Insulinresistenz der Mitochondrien unabhängig von der tatsächlichen intramyozellulären Glukosekonzentration. Auch in dieser Studie blieben IMCL unabhängig von Insulinsensitivität und Mitochondrienaktivität unverändert und sind daher bei metabolisch gut kontrollierten Patienten mit T2DM ohne pathophysiologische Bedeutung. Allerdings wiesen diese Patienten eine für insulinresistente Gruppen typische starke Erhöhung der ektopen Fettspeicherung in der Leber auf, die einer Fettleber (Steatose) entspricht.

Modell: Vererbte Insulinresistenz bei Nachkommen von Patienten mit Typ-2-Diabetes

Bislang ist ungeklärt, ob die Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion bei T2DM einen primären Defekt darstellt, infolge des ungesunden Lebensstils entsteht oder sich im Sinne einer Insulinresistenz der Mitochondrien entwickelt. Es wurde gezeigt, dass glukosetolerante stark insulinresistente Nachkommen von Patienten mit T2DM neben einer Reduktion der ATP-Produktion um 30 Prozent und einer Beeinträchtigung der Stimulierbarkeit der Mitochondrien durch Insulin im Vergleich zu Gesunden ohne Familienanamnese für T2DM etwa auf das Doppelte erhöhte IMCL haben.²⁶ Die Autoren schlossen daraus, dass die mitochondriale Dysfunktion ein angeborener Defekt bei Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko ist, der zur Akkumulation von IMCL und in weiterer Folge zu lipidinduzierter Insulinresistenz führt. Um diese Hypothese zu prüfen, untersuchten wir insulin-sensitive glukosetolerante Verwandte ersten Grades von Patienten mit T2DM im Alter von 35 bis 45 Jahren vor und nach definiertem Training.²⁷ Wir fanden in dieser insulin-sensitiven Gruppe weder eine Reduktion der Mitochondrienfunktion noch eine Steigerung der IMCL (Abb. 6). Nach einwöchigem Training stieg in der Gruppe der Nachkommen von T2DM die Insulinsensitivität ebenso an wie in der alters- und körperrgewichtsgleichen Kontrollgruppe. Dahingegen nahm die ATP-Synthese nur in der Gruppe ohne Familienanamnese für T2DM um 20 Prozent zu, während die Verwandten keinen Anstieg zeigten. Erst eine

²⁶ Vgl. Petersen *et al.* (2004), Petersen *et al.* (2005) sowie Petersen *et al.* (2003).

²⁷ Vgl. Kacerovsky-Bielez *et al.* (2009).

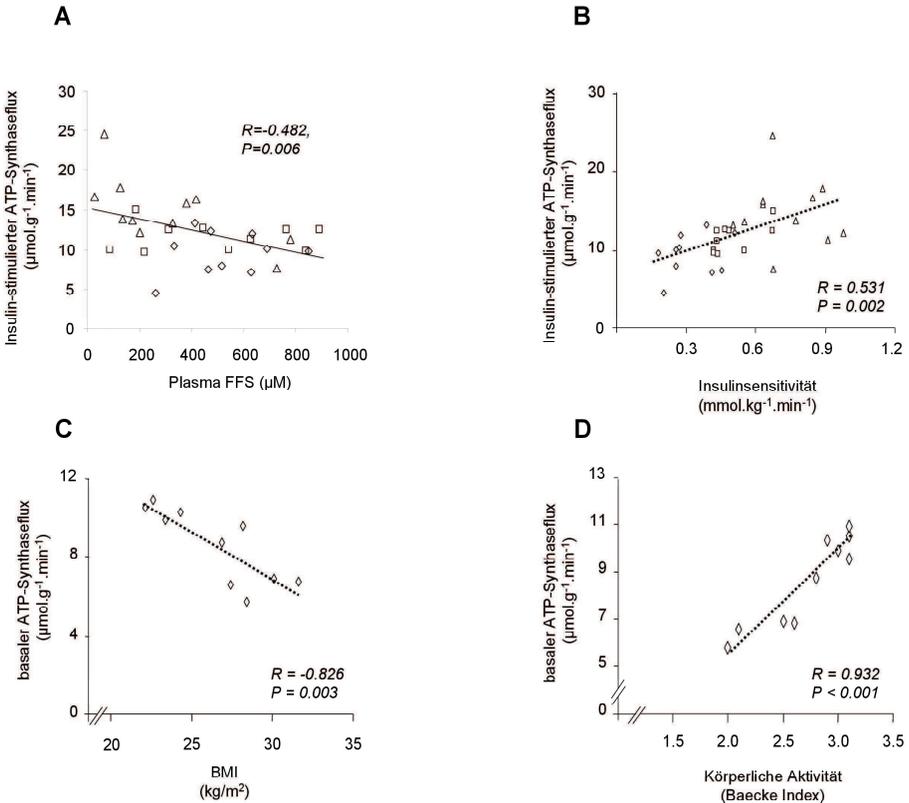


Abb. 5: Beziehung von muskulären ATP-Syntheseraten mit Plasmafettsäuren, Insulinsensitivität, Körpermasse und körperlicher Aktivität. Die insulinstimulierte ATP-Syntheserate korrelierte negativ mit den Plasmakonzentrationen freier Fettsäuren (FFS) (A) und positiv mit der Insulinsensitivität (B) in einer Gruppe von Patienten mit T2DM (Rauten), alters- und BMI-gleichen (Quadrate) und jungen Gesunden (Dreiecke). Innerhalb der Gruppe der T2DM korrelierte die basale ATP-Synthese negativ mit dem BMI (C) und positiv mit der körperlichen Aktivität (D).²⁵

Subgruppenanalyse zeigte, dass die Ansprechrate auf das Training in der Gruppe der Verwandten von Patienten mit T2DM heterogen ist. Jene Verwandten, die auf das Training mit Verbesserung der ATP-Synthese ansprachen (Responder), wiesen eine Genvariante (*single nucleotide polymorphism*) eines Proteins der mitochondrialen Atmungskette auf, die sowohl mit der Zunahme der Mitochondrienfunktion als auch mit dem Anstieg der Insulinsensitivität nach Training positiv assoziiert ist. Daher demaskiert gezieltes kurzfristiges Training eine genetische Suszeptibilität für das Ansprechen auf körperliche Aktivität bei noch gesunden Verwandten von T2DM.²⁸ Adaptive Fähigkeiten („mitochondriale Fitness“) könnten so eine entscheidende Rolle spielen, ob und gegebenenfalls wann bei ungesundem Lebensstil oder bei erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines T2DM eine

²⁸ Vgl. Kaceroovsky-Bielez *et al.* (2009).

gestörte Glukosetoleranz manifest wird und wie effektiv eine Lebensstilmaßnahme zur Verbesserung der Insulinsensitivität ist.²⁹

Modell: Vererbte mitochondriale Störung bei Mitochondriopathien

Um die Auswirkung eines gesichert primären Mitochondriendefekts auf ektope Lipidspeicherung und Insulinsensitivität zu prüfen, untersuchten wir eine Patientin, die auf Basis einer Genmutation eines mitochondrialen Proteins das MELAS-Syndrom (mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose, Schlaganfall) entwickelt hatte.³⁰ Mitochondriale Erkrankungen führen häufig zu Diabetes, die meist auf einen Defekt der Mitochondrien der pankreatischen Betazellen und folglich eine gestörte Insulinsekretion zurückgeführt wird. Im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kontrollpersonen zeigte diese Patientin neben der zu erwartenden Herabsetzung der basalen und insulinstimulierten ATP-Syntheserate (Abb. 6) eine deutliche Reduktion der Insulinsensitivität von Muskel und Leber, die einherging mit einer Steigerung der Lipidspeicherung in der Leber, nicht jedoch im Muskel. Diese Untersuchung zeigte, dass zur Entstehung von mitochondrialem Diabetes nicht nur eine Störung der Betazellfunktion, sondern auch eine mitochondrial bedingte Insulinresistenz der Muskulatur beitragen kann.

Modell: Endokrine Störung der Mitochondrienfunktion

Auch endokrine Faktoren können die Insulinsensitivität beeinflussen. Beispielsweise kann eine überschießende Ausschüttung von Wachstumshormon die Insulinsensitivität reduzieren; daher haben Patienten mit Wachstumshormon produzierendem Tumor (Akromegalie) ein erhöhtes Diabetesrisiko. Wir fanden, dass Patienten selbst nach erfolgreicher Therapie einer Akromegalie mit normalem Wachstumshormonspiegel über Jahre eine Reduktion der Mitochondrienfunktion um 25 Prozent zeigten (Abb. 6).³¹ Bei normaler Insulinsensitivität zeigten diese Patienten darüber hinaus eine Beeinträchtigung der Betazellfunktion und etwa dreifach erhöhte HCL, während IMCL vergleichbar waren. Demzufolge könnte eine lang persistierende hormonell induzierte Insulinresistenz die Funktion von Betazellen und von muskulären Mitochondrien nachhaltig beeinträchtigen.

Die Mitochondrienfunktion könnte somit durch Insulinresistenz³² und erworbene Faktoren wie Glukolipotoxizität³³ herbeigeführt werden. Eine Beeinträchtigung der oxidativen Kapazität (mitochondriale Dysfunktion) kann andererseits die Entwicklung einer Insulinresistenz fördern³⁴ oder die Auswirkung eines ungesunden Lebensstils auf die Insulinsensitivität determinieren³⁵ und so bei erhöhter Verfügbarkeit von Lipiden aus gesteigerter Lipolyse und energiereicher Diät einen pathogenetischen Kreislauf bilden, wodurch es zur weiteren Reduktion der Insulinsensitivität kommt (Abb. 1).³⁶

²⁹ Vgl. Szendroedi und Roden (2008).

³⁰ Vgl. Szendroedi *et al.* (2009a).

³¹ Vgl. Szendroedi *et al.* (2008).

³² Vgl. Szendroedi *et al.* (2008).

³³ Vgl. Brehm *et al.* (2006).

³⁴ Vgl. Szendroedi *et al.* (2009a).

³⁵ Vgl. Kacerovsky-Bielez *et al.* (2009).

³⁶ Vgl. Szendroedi und Roden (2008) sowie Szendroedi *et al.* (2007).

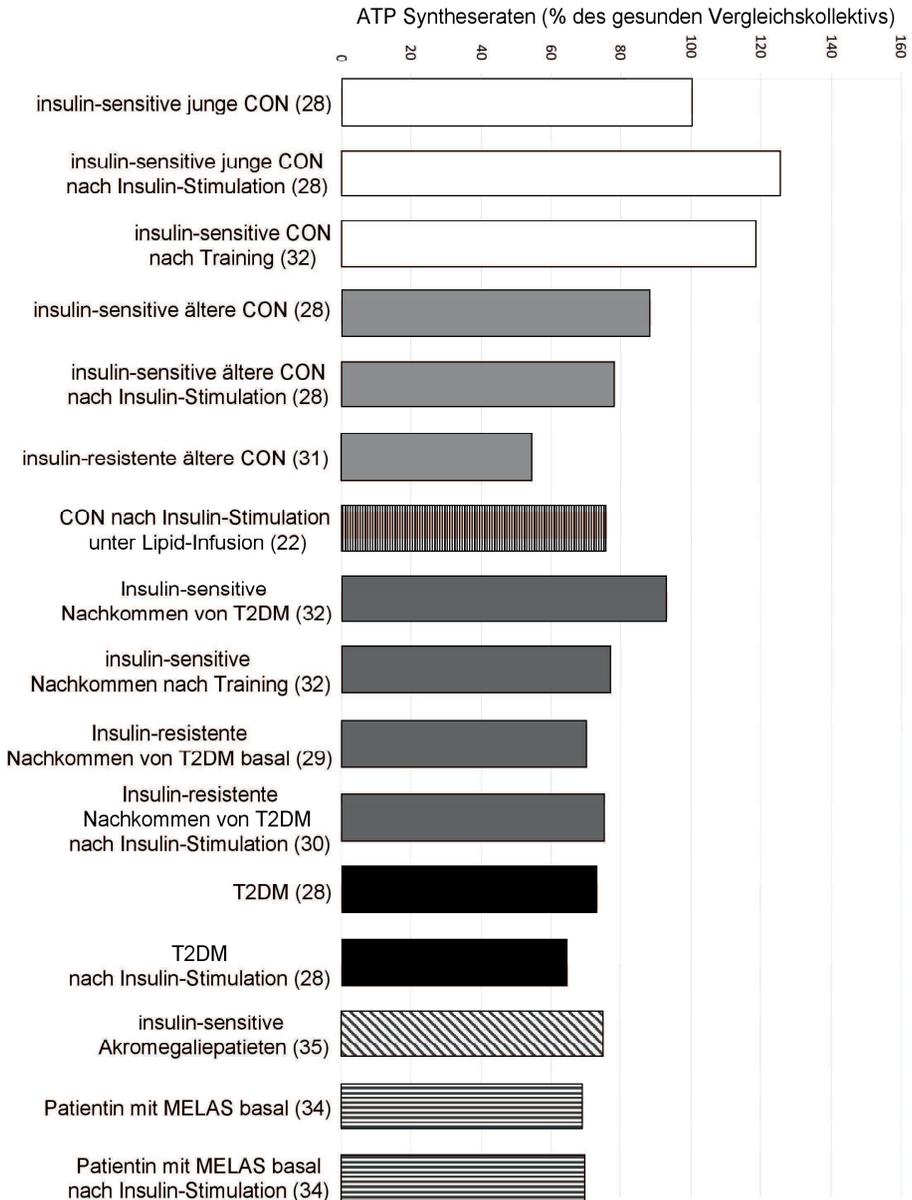


Abb. 6: Muskuläre ATP-Syntheseraten in Patienten im Vergleich zu Gesunden. Die ATP-Syntheseraten sind als Prozentsatz der jeweiligen Vergleichsgruppe abgebildet. Referenzen: (22) = Brehm *et al.* (2006); (28) = Szendroedi *et al.* (2007); (29) = Petersen *et al.* (2004); (30) = Petersen *et al.* (2005); (31) = Petersen *et al.* (2003); (32) = Kacerovsky-Bieleesz *et al.* (2009); (34) = Szendroedi *et al.* (2009a); (35) = Szendroedi *et al.* (2008).

Mitochondrienfunktionsstörung und Insulinresistenz in der Leber

Die hepatische Steatose (*non-alcoholic liver*, NAFL) bezeichnet die übermäßige (mehr als 5,5 Prozent) Ablagerung von Fett in der Leber von Personen, die weniger als 20 g Alkohol pro Tag zu sich nehmen. Steatose findet sich bei mehr als 70 Prozent der Übergewichtigen und Patienten mit T2DM und bei 55 Prozent der übergewichtigen Kinder, während die Normalbevölkerung eine Prävalenz von circa 15 Prozent aufweist.³⁷ Der HCL-Gehalt korreliert mit der hepatischen Insulinresistenz – einer gestörten Hemmung der endogenen Glukoseproduktion aus der Leber (EGP) durch Insulin.³⁸ Bei zehn bis 20 Prozent der Fälle von NAFL ist eine Progression zur Steatohepatitis zu beobachten.³⁹ Bei der Entwicklung einer Steatohepatitis sind Insulinresistenz, gestörter Fettstoffwechsel, mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress und eine Dysregulation der Produktion von Adipokinen die Schlüsselfaktoren. Ob bereits die hepatische Steatose mit einer Funktionsstörung der Mitochondrien assoziiert ist und welche Rolle die hepatische Mitochondrienfunktion bei der Entwicklung der Insulinresistenz spielt, war bislang unklar.

Gesteigerte Verfügbarkeit von FFS sowie erhöhte Plasmaspiegel von Insulin und Glukose stimulieren durch Aktivierung lipogener Transkriptionsfaktoren (SREBP-1c, ChREBP) und lipogenetischer Enzyme, wie Acetyl-CoA-Carboxylase und Fettsäuresynthase, die *De-novo*-Synthese von FFS und Triglyzeriden, die in Form von HCL akkumulieren oder als atherogene Lipoproteine (VLDL) sezerniert werden (Abb. 2, 7).⁴⁰ Dagegen werden kurzkettige und damit vor allem neu synthetisierte FFS der Beta-Oxidation zugeführt.⁴¹ Obwohl das Ausmaß der Lipidspeicherung in der Leber mit dem Grad der hepatischen Insulinresistenz korreliert, ist es unwahrscheinlich, dass der metabolisch relativ inerte Pool der HCL die Beeinträchtigung der Insulinwirkung vermittelt. Vielmehr scheinen akkumulierende Metabolite des FFS-Stoffwechsels, wie LKF-CoA, DAG, Ceramide, Lipidperoxide⁴² und proinflammatorische Zytokine (TNF α , IL-6, IL-8), die Hemmung der Insulinsignalkaskade zu verursachen.

Patienten mit Steatohepatitis zeigen Insulinresistenz, eine herabgesetzte Aktivität der Enzymkomplexe der Atmungskette⁴³ und Dysmorphologien der Mitochondrien.⁴⁴ Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass der hepatozytäre mitochondriale Energiestoffwechsel eine Schlüsselrolle in der Progression der Steatose zur Steatohepatitis spielt: Mitochondriale Dysfunktion, hypoxischer Stress sowie mutagene Schädigung von mtDNA und mitochondrialer Proteine durch erhöhte Spiegel von ROS und Lipidperoxiden könnten die Aktivierung zytotoxischer Prozesse und schließlich die Progression zur Leberfibrose zur Folge haben.⁴⁵ Die Rolle der mitochondrialen Dysfunktion bei der Akkumulation von HCL sowie bei der Entwicklung der hepatischen Insulinresistenz bei Steatose ist jedoch bislang noch unklar. Dabei könnte eine reaktive Steigerung der Raten von Beta-Oxidation

³⁷ Vgl. Angulo (2002).

³⁸ Vgl. Anderwald *et al.* (2002).

³⁹ Vgl. Ruhl und Everhart (2004).

⁴⁰ Vgl. Shimomura *et al.* (1999) sowie Matsusue *et al.* (2003).

⁴¹ Vgl. Tamamogullari *et al.* (1999).

⁴² Vgl. Holland *et al.* (2007).

⁴³ Vgl. Pessayre *et al.* (2004).

⁴⁴ Vgl. Sanyal *et al.* (2001).

⁴⁵ Vgl. Chalasani *et al.* (2003), Weltman *et al.* (1998) sowie Robertson *et al.* (2001).

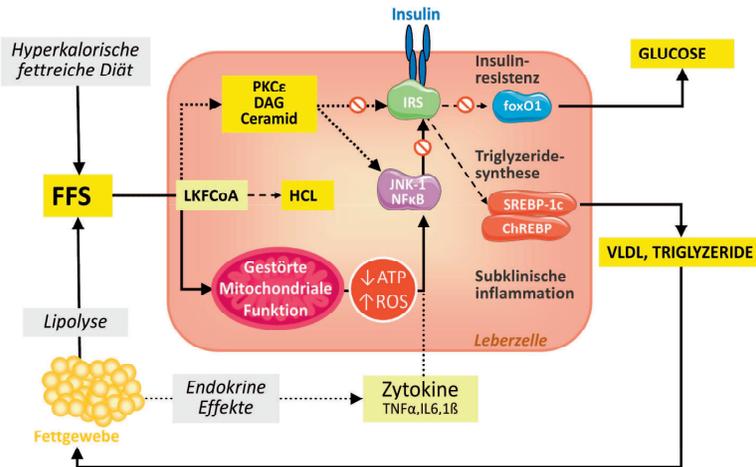


Abb. 7: Hepatische Insulinresistenz und Mitochondrienfunktion bei Steatose. *Carbohydrate responsive element binding protein* (ChREBP), Diacylglycerol (DAG), freie Fettsäuren (FFS), *forkhead box O1* (foxO1), hepatozelluläre Lipide (HCL), *insulin receptor substrate* (IRS), *JunN Terminal Kinase 1* (JNK-1), langkettige Fettsäuren (LKF-CoA), *nuclear factor κB* (NF-κB), *protein kinase C* (PKC), *sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c), *very low density proteins* (VLDL).

und Zitratzyklus zum Anstieg von ROS und Lipidperoxiden führen, die die Mitochondrien schädigen.⁴⁶ Verminderte mitochondriale Lipidoxidation und oxidativer Stress könnten die Entwicklung der lipidinduzierten Insulinresistenz weiter verstärken.

Es wurden daher mittels MRS Versuchsanordnungen entwickelt, die eine Steigerung des Energieumsatzes der Leber nach Depletion der hepatischen ATP-Reserven durch Fruktoseinfusion erfordern. Der Zeitverlauf des Wiederaufbaus der ATP-Reserven diente als Maß der oxidativen Kapazität. Es zeigte sich, dass, obwohl Patienten mit Steatose erhöhte Raten der Beta-Oxidation aufweisen, die Fähigkeit der Resynthese von ATP nach Energieverbrauch reduziert ist.⁴⁷ Diese Methode liefert ein Maß für die oxidative Kapazität der Leber, das jedoch nicht direkt auf Normalbedingungen übertragbar ist. Aufgrund der Invasivität und der eingeschränkten Aussagekraft von Studien an biopsisch gesichertem Lebergewebe sind zur Beurteilung des hepatischen Energiestoffwechsels im Menschen die Anwendung sowie die Weiterentwicklung nicht-invasiver *In-vivo*-Techniken von großer Relevanz. Wir entwickelten daher neue Methoden zur Absolutquantifizierung von ATP und zur Messung der ATP-Synthese in der Leber,⁴⁸ um folgende Hypothesen zu prüfen: Patienten mit T2DM und hepatischer Insulinresistenz haben reduzierte Konzentrationen von ATP, die Reduktion der Phosphormetaboliten korreliert mit der hepatischen Insulinresistenz und mit dem HCL-Gehalt. Es zeigte sich, dass Patienten mit T2DM eine um 30 Prozent niedrigere Insulinsensitivität im Vergleich zu alters- und BMI-gleichen Gesunden

⁴⁶ Vgl. Szendrödi und Roden (2009).

⁴⁷ Vgl. Cortez-Pinto *et al.* (1999).

⁴⁸ Vgl. Schmid *et al.* (2008) sowie Chmelik *et al.* (2008).

hatten. Der Leberfettgehalt war zwar erhöht im Vergleich zu jungen gesunden schlanken Menschen, jedoch vergleichbar zu jenem der alters- und BMI-gleichen Gesunden. Dennoch wiesen die Patienten mit T2DM einen signifikanten Defekt der Lebermitochondrien auf, der sich in einer um 25 Prozent reduzierten Konzentration von ATP und anorganischem Phosphat zeigte.⁴⁹ Die Konzentrationen dieser Phosphormetaboliten korrelierten unabhängig vom Leberfettgehalt negativ mit der hepatischen Insulinresistenz. Diese Daten weisen auf einen frühen Defekt der Mitochondrien hin, der lange vor der Progression der Steatose zur Steatohepatitis in der Pathogenese der hepatischen Insulinresistenz eine wichtige Rolle spielen könnte.

Zusammenfassung

Genetische Faktoren, Übergewicht und Lebensstilfaktoren sind ursächlich für die Entstehung von Insulinresistenz. Ein Überangebot von Fettsäuren und primäre Störungen der mitochondrialen Funktion hemmen die Insulin-Signalübertragung und die Umwandlung von Energie aus Kohlenhydraten in Triglyzeride in Muskel und Leber (ektope Fettspeicherung). Endokrine Faktoren und langfristige Hyperglykämie können zu sekundären Störungen der mitochondrialen Funktion führen und damit die Insulinresistenz verstärken. Konzepte zur Senkung des Fettsäurenüberschusses und zur Verbesserung der mitochondrialen Funktion sind daher aussichtsreiche Kandidaten zur Prävention und Therapie des Typ-2-Diabetes.

Literatur

- ANDERWALD, C. *et al.* (2002). „Effects of insulin treatment in type 2 diabetic patients on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle“, *Diabetes* 51(10), 3025–3032.
- ANGULO, P. (2002). „Nonalcoholic fatty liver disease“, *New England Journal of Medicine* 346(16), 1221–1231.
- BALDEWEG, S. E. *et al.* (2000). „Insulin resistance, lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)“, *European Journal of Clinical Investigation* 30(1), 45–52.
- BREHM, A. *et al.* (2006). „Increased lipid availability impairs insulin-stimulated ATP synthesis in human skeletal muscle“, *Diabetes* 55(1), 136–140.
- CHALASANI, N. *et al.* (2003). „Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis“, *Hepatology* 37(3), 544–550.
- CHMELIK, M. *et al.* (2008). „Three-dimensional high-resolution magnetic resonance spectroscopic imaging for absolute quantification of 31P metabolites in human liver“, *Magnetic Resonance in Medicine* 60(4), 796–802.
- CORTEZ-PINTO, H. *et al.* (1999). „Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study“, *Jama* 282(17), 1659–1664.
- DEFRONZO, R. A., R. C. BONADONNA und E. FERRANNINI (1992). „Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview“, *Diabetes Care* 15(3), 318–368.
- HOLLAND, W. L. *et al.* (2007). „Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance“, *Cell Metabolism* 5(3), 167–179.

⁴⁹ Vgl. Szendroedi *et al.* (2009b).

- JUCKER, B. M. *et al.* (1997). „¹³C and ³¹P NMR studies on the effects of increased plasma free fatty acids on intramuscular glucose metabolism in the awake rat“, *Journal of Biological Chemistry* 272(16), 10464–10473.
- KACEROVSKY-BIELESZ, G. *et al.* (2009). „Short-term exercise training does not stimulate skeletal muscle ATP synthesis in relatives of humans with type 2 diabetes“, *Diabetes* 58(6), 1333–1341.
- KAUTZKY-WILLER, A. *et al.* (2003). „Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes“, *Diabetes* 52(2), 244–251.
- KELLEY, D. E. *et al.* (2002). „Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes“, *Diabetes* 51(10), 2944–2950.
- KOVES, T. R. *et al.* (2008). „Mitochondrial overload and incomplete Fatty Acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance“, *Cell Metabolism* 7(1), 45–56.
- KREBS, M. *et al.* (2001). „Free fatty acids inhibit the glucose-stimulated increase of intramuscular glucose-6-phosphate concentration in humans“, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(5), 2153–2160.
- KRSSAK, M. *et al.* (1999). „Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study“, *Diabetologia* 42(1), 113–116.
- MATSUSUE, K. *et al.* (2003). „Liver-specific disruption of PPAR γ in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes“, *Journal of Clinical Investigation* 111(5), 737–747.
- PAOLISSO, G. *et al.* (1995). „A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM“, *Diabetologia* 38(10), 1213–1217.
- PERSEGHIN, G. *et al.* (1999). „Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents“, *Diabetes* 48(8), 1600–1606.
- PERSEGHIN, G. *et al.* (2003). „Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes“, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 285(6), E1174–E1181.
- PESSEYRE, D., B. FROMENTY und A. MANSOURI (2004). „Mitochondrial injury in steatohepatitis“, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 16(11), 1095–1105.
- PETERSEN, K. F. *et al.* (2003). „Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance“, *Science* 300(5622), 1140–1142.
- PETERSEN, K. F. *et al.* (2004). „Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes“, *New England Journal of Medicine* 350(7), 664–671.
- PETERSEN, K. F., S. DUFOUR und G. I. SHULMAN (2005). „Decreased insulin-stimulated ATP synthesis and phosphate transport in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents“, *Public Library of Science Medicine* 2(9), e233.
- PETERSEN, K. F. und G. I. SHULMAN (2006). „Etiology of insulin resistance“, *American Journal of Medicine* 119(5 Suppl 1), S10–S16.
- PETERSEN, K. F. *et al.* (2007). „The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome“, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 104(31), 12587–12594.
- REBRIN, K. *et al.* (1996). „Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs“, *Journal of Clinical Investigation* 98(3), 741–749.
- ROBERTSON, G., I. LECLERCQ und G. C. FARRELL (2001). „Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress“, *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology* 281(5), G1135–G1139.

- RODEN, M. *et al.* (1996). „Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans“, *Journal of Clinical Investigation* 97(12), 2859–2865.
- RODEN, M. *et al.* (1999). „Rapid impairment of skeletal muscle glucose transport/phosphorylation by free fatty acids in humans“, *Diabetes* 48(2), 358–364.
- RODEN, M. und G. I. SHULMAN (1999). „Applications of NMR spectroscopy to study muscle glycogen metabolism in man“, *Annual Reviews of Medicine* 50, 277–290.
- RODEN, M. (2005). „Muscle triglycerides and mitochondrial function: possible mechanisms for the development of type 2 diabetes“, *International Journal of Obesity (London)* 29 Suppl 2, S111–S115.
- RODEN, M. (2006). „Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes – pathogenesis and clinical relevance“, *Native Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2(6), 335–348.
- ROTHMAN, D. L. *et al.* (1995). „Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus“, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 92(4), 983–987.
- RUHL, C. E. und J. E. EVERHART (2004). „Epidemiology of nonalcoholic fatty liver“, *Clinical Liver Diseases* 8(3), 501–519, vii.
- SANYAL, A. J. *et al.* (2001). „Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities“, *Gastroenterology* 120(5), 1183–1192.
- SCHMID, A. I. *et al.* (2008). „Quantitative ATP synthesis in human liver measured by localized 31P spectroscopy using the magnetization transfer experiment“, *Nuclear Magnetic Resonance in Biomedicine* 21(5), 437–443.
- SHIMOMURA, I., Y. BASHMAKOV und J. D. HORTON (1999). „Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus“, *Journal of Biological Chemistry* 274(42), 30028–30032.
- STUMP, C. S. *et al.* (2003). „Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts“, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 100(13), 7996–8001.
- SZENDROEDI, J. *et al.* (2007). „Muscle mitochondrial ATP synthesis and glucose transport/phosphorylation in type 2 diabetes“, *Public Library of Science Medicine* 4(5), e154.
- SZENDROEDI, J. und M. RODEN (2008). „Mitochondrial fitness and insulin sensitivity in humans“, *Diabetologia* 51(12), 2155–2167.
- SZENDROEDI, J. *et al.* (2008). „Reduced basal ATP synthetic flux of skeletal muscle in patients with previous acromegaly“, *Public Library of Science One* 3(12), e3958.
- SZENDROEDI, J. und M. RODEN (2009). „Ectopic lipids and organ function“, *Current Opinion in Lipidology* 20(1), 50–56.
- SZENDROEDI, J. *et al.* (2009a). „Impaired mitochondrial function and insulin resistance of skeletal muscle in mitochondrial diabetes“, *Diabetes Care* 32(4), 677–679.
- SZENDROEDI, J. *et al.* (2009b). „Abnormal hepatic energy homeostasis in type 2 diabetes“, *Hepatology* 50(4), 1079–1086.
- TAMAMOGULLARI, N. *et al.* (1999). „Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications“, *Journal of Diabetes and its Complications* 13(5–6), 251–253.
- WELTMAN, M. D. *et al.* (1998). „Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis“, *Hepatology* 27(1), 128–133.

ISBN 978-3-940671-33-2



9 783940 671332