

Fettleber – Wissenschaftlicher Beitrag von Dr. Sepp Fegerl

Zur Publikation freigegeben, März 2025

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist weltweit die häufigste Lebererkrankung und die Hauptursache für leberbedingte Morbidität und Mortalität. Sie nimmt in alarmierendem Maße zu. Die Gesamtprävalenz der NAFLD wurde weltweit auf 32,4 % geschätzt, wobei sie bei Männern deutlich höher ist als bei Frauen (39,7 % gegenüber 25,6 %). *Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, Swain MG, Congly SE, Kaplan GG, Shaheen AA. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Sep;7(9):851-861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35798021.*

Außerdem gibt es deutliche regionale Unterschiede: in Österreich wie in Westeuropa bei 25%, in N-Amerika und vielen asiatischen Staaten bei 33%, in Südamerika bei 44,4%. *Hepatology. 2023;77:1335–1347. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)*

Leider steigt die Inzidenz mit dem Alter und bei den 50- bis 60-Jährigen haben bereits 35 bis 50 Prozent eine Fettleber (*Med Uni Wien 28.09.2021 – [Medizin & Wissenschaft](#)*). *Lancet Gastroenterology & Hepatology 2019*

Die NAFLD stellt einen unabhängigen **Risikofaktor für** verschiedene **Begleiterkrankungen** wie Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Atherosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Durch eine erhöhte Lipidaufnahme und De-novo-Lipogenese, eine unzureichende Fettsäureoxidation und eine verminderte Lipidsekretion kommt es zu einer übermäßigen Anhäufung von Triglyceriden in den Hepatozyten. Sie ist als Multisystem-Stoffwechselerkrankung zu verstehen.

Neben genetischen und epigenetischen **Faktoren** spielen Fettleibigkeit, Ernährungsgewohnheiten, Lebensstil und eine Dysbiose der Darmmikrobiota eine wichtige Rolle bei der Entstehung, Entwicklung und Progression der NAFLD. Insbesondere Überernährung und schlechte Ernährungsgewohnheiten lösen Insulinresistenz (IR) aus und erhöhen die Adipositas, was die Ablagerung von Lipiden in der Leber begünstigt. Frauen zeigen eine geringere Anfälligkeit für NAFLD auf, zumindest bis zur Menopause, was auf die schützende Wirkung von Östrogenen hindeutet. *Dolce, A.; Della Torre, S. Sex, Nutrition, and NAFLD: Relevance of Environmental Pollution. Nutrients 2023, 15, 2335. <https://doi.org/10.3390/nu15102335>*

Bei der **Ernährung** als wichtige Ursache einer Fettleber spielen mehrere Faktoren eine Rolle.

Ein **gesunder Darm** wird mit Hilfe seiner Ringmuskulatur die Darmschleimhaut in engen Kontakt mit dem Verdauungsbrei bringen, um die enzymatische Aufspaltung und Resorption optimal zu ermöglichen. Danach wird im Zusammenspiel von Ring- und Längsmuskulatur dieser Darmabschnitt wieder frei gemacht und der Inhalt in das nächste Segment befördert. Diese gesunde Darmmotilität ist ein entscheidender Faktor für die Verweildauer der Nahrung und das mikrobielle Darmmilieu. Die Motilität des Dünndarms mit intakter antegrader Peristaltik ist ein wichtiger Schutzmechanismus gegen SIBO. Jede primäre oder erworbene Störung, die das neuromuskuläre System des Darms beeinträchtigt, kann aufgrund einer verringerten intestinalen Clearance zu einer bakteriellen Überwucherung führen. *Shi, Haitao et al. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of nonalcoholic fatty liver disease. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 33(15):p e535-e539, December 2021. | DOI: 10.1097/MEG.0000000000002157*

Der Funktionszustand des Darmes ist bei der klinischen Untersuchung nach den Kriterien von Mayr gut diagnostizierbar. „*Studien über Darmträgheit*“, Berlin 1912,

Eine chronische Überforderung führt nach einem kurzzeitigen anfänglichen hypertonen Exzitationsstadium zu einem chronischen Zustand der Hypotonie und Hypokinese bedeutender Darmanteile, durch die eine Stagnation und Dysbiose entsteht. *Patel P et al; The Associations of Auto-*

Brewery Syndrome and Diabetes Mellitus: Cureus. 2023 Jul 15;15(7):e41924. doi: 10.7759/cureus.41924.

Bei einer längeren Verweildauer werden noch nicht verdaute Nahrungsanteile je nach lokaler Mikrobiota fermentiert, was zu dem Begriff der „intestinalen Autointoxikation“ von Bouchard 1887 geführt hat. Tatsache ist: Was von der aufgenommenen Nahrung nicht rechtzeitig und nicht restlos fermentativ abgebaut wird, das wird von Bakterien zersetzt. Aus den essenziellen Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin entstehen Fäulnisstoffe – Indol, Phenol, Kresol und Skatol. *Becher, E. Intestinale Autointoxikation. Klin Wochenschr 16, 145–152 (1937). <https://doi.org/10.1007/BF01772683>.*

In der Folge wurde die Kanzerogenität dieser Stoffe bewiesen. *Büngeler W. Die experimentelle Erzeugung von Leukämie und Lymphosarkom durch chronische Indolvergiftung der Maus. Frankfurt Z. Path. 1933;44:202.*

K. Pirllet konnte die Entstehung verschiedener Gärungsalkohole in Abhängigkeit der Diät nachweisen und fand neben Äthanol das toxische Methanol und die höhermolekularen Gärungsalkohole n-Butanol und n-Propanol. Beim Menschen sind sie in Stuhl, Blut, Harn und in der Körperausdünstung nachweisbar. Weitere Untersuchungen zeigten, dass diese Gärungsalkohole generell zytotoxisch, speziell hepatotoxisch und hämatotoxisch wirken, vor allem aber auch kanzerogen sind. *Gibel W, Lohs KH, Wildner GP. Experimentelle Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Lösungsmitteln am Beispiel von Propanol-1, 2-Methylpropanol-1 und 3-Methylbutanol-1. Arch. Geschwulstforsch. 1975;45:19.*

Untersuchungen der letzten Jahre beschreiben den Pathomechanismus bis zum Vollbild eines Autobrewery Syndroms (ABS). Äthanol wird auch bei gesunden Menschen ständig und spontan aus Acetaldehyd gebildet und durch die Begleitflora und die Leberenzyme verstoffwechselt. Wenn der Blutalkoholspiegel die physiologischen Grenzen überschreitet und wenn die Alkoholproduktion die Alkoholverwertung übersteigt, entsteht das ABS. *Candida* gilt als häufigste Spezies, die Glukose in Ethanol umwandelt und somit zur intestinalen Gärung beiträgt, neben *Saccharomyces cerevisiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* und weiteren. Zu den Ursachen von ABS gehören kohlenhydrat- und zuckerreiche Ernährung, Übergewicht, Antibiotika, Darmdysbiose, genetische Veranlagung und GI-Pathologien. *Paramsothy J, Gutlapalli SD, Ganipineni VDP, Okorie IJ, Ugwendum D, Piccione G, Ducey J, Kouyate G, Onana A, Emmer L, Arulthasan V, Otterbeck P, Nfonoyim J. Understanding Auto-Brewery Syndrome in 2023: A Clinical and Comprehensive Review of a Rare Medical Condition. Cureus. 2023 Apr 17;15(4):e37678. doi: 10.7759/cureus.37678. PMID: 37206535; PMCID: PMC10189828. Ohtani N, Kamiya T, Kawada N. Recent updates on the role of the gut-liver axis in the pathogenesis of NAFLD/NASH, HCC, and beyond. Hepatol Commun. 2023 Aug 28;7(9):e0241. doi: 10.1097/HC9.000000000000241. PMID: 37639702; PMCID: PMC10462074*

Als Schlussfolgerung empfahl Pirllet daher „alles zu tun, wirklich alles, um die Bildung dieser Gärungs- und Fäulnisprodukte auf ein Minimum zu reduzieren. Die Beseitigung einer Intestinalen Autointoxikation ist das erste und oberste Gebot jeder präventiven und therapeutischen Diätetik!“ *Pirllet, K. Naturheilkundliche Diätetik aus pathophysiologischer Sicht. Komplement. integr. Med. · 12/2007; Pirllet, K.: Naturheilkunde ist Naturwissenschaft, Karger 2004.*

Es bleibt festzustellen, dass die Aufnahme von löslichen Ballaststoffen ohne eine funktionierende Darmmikrobiota für die Leber möglicherweise nicht von Vorteil ist. Die negativen Auswirkungen fermentierbarer Ballaststoffe sind nicht nur auf Inulin beschränkt, sondern lassen sich auch auf andere Arten löslicher Ballaststoffe, einschließlich Pektin und FOS, übertragen. *Dysregulated Microbial Fermentation of Soluble Fiber Induces Cholestatic Liver Cancer. Cell. 2018 October 18; 175(3): 679–694.e22. doi:10.1016/j.cell.2018.09.004.*

Die Fermentation unverdauter Proteine findet in der Regel im distalen Dickdarm statt und führt auch zur Produktion von potenziell toxischen Metaboliten wie Ammoniak, Phenolen und Sulfiden sowie einkettigen Fettsäuren. Es hat sich in vielen Studien gezeigt, dass kurzkettige Fettsäuren, die den für den Wirt tolerierbaren Schwellenwert überschreiten, die Entzündung des Dickdarms fördern, sie führen zu Harnröhrentzündung und Hydronephrose und fördern Fettleibigkeit durch Verstärkung der hepatischen Lipogenese und Hyperphagie. Die vorherrschende Hypothese, dass das Ausmaß, in dem lösliche Ballaststoffe und SCFA vorteilhaft sind, ist stark kontextabhängig. Folglich ist die Anreicherung von Lebensmitteln mit Ballaststoffen zur Beeinflussung der Mikrobiota mit großer Vorsicht zu genießen. (*Dysregulated Microbial Fermentation of Soluble Fiber Induces Cholestatic Liver Cancer. Cell. 2018 October 18; 175(3): 679–694.e22. doi:10.1016/j.cell.2018.09.004.*)

Diese Forderung erfährt durch die aktuellen Studienergebnisse über **Endotoxine** und **metabolische Endotoxämie** ihre volle Bestätigung. (*Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. Int J Mol Sci. 2020 Jul 23;21(15):5214. doi: 10.3390/ijms21155214. PMID: 32717871*)

Je nach Ausmaß und Dauer der Belastung sowie den Begleitfaktoren kommt es zur lipidinduzierten zellulären Schädigung in nicht-adipösem Gewebe, der **Lipotoxizität**. Das ist die zentrale treibende Kraft, die verantwortlich ist für das Fortschreiten einer zunächst gutartigen Lipidakkumulation zu einer lipidinduzierten Leberschädigung und schließlich der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH).

Die Autophagie ist ein zellulärer Abwehrmechanismus, der beiträgt, Bedrohungen von außerhalb und innerhalb der Zellen abzuwehren. Seine Aufgabe ist es, Krankheitserreger abzubauen und den Umsatz intrazellulärer Makromoleküle und Organellen zu erhöhen, um Zellschäden zu verhindern und die Zellverjüngung zu fördern. Der Aktivierung von Stresssignalen innerhalb der Zelle wird entgegenwirkt.

Die **metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD)** führt zu Organellendysfunktion, zellulärem Stress und schließlich zur „Lipoapoptose“ mit erhöhten Anforderungen an eine funktionierende Autophagie. (*Branković, M.; Jovanović, I.; Dukić, M.; Radonjić, T.; Oprić, S.; Klašnja, S.; Zdravković, M. Lipotoxicity as the Leading Cause of Non-Alcoholic Steatohepatitis. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 5146. https://doi.org/10.3390/ijms23095146*)

Die Autophagie reagiert sehr empfindlich auf die Regulierung durch intrazelluläre Nährstoff- und Energieniveaus sowie durch extrazelluläre Hormone. In einem **anabolen** Zustand, bei ausreichender Nährstoffverfügbarkeit für einen Organismus, hemmt die Insulinproduktion die Autophagie. In einem **energiearmen** Zustand aktiviert die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) die Autophagie durch Hemmung der MTORC1-Aktivität.

In einem anabolen Zustand mit ausreichender oder sogar übersteigerten Energieversorgung wird die Autophagie durch die Insulinproduktion effektiv gehemmt. Das ist ebenso unter Stress der Fall.

Eine effektive Förderung der Autophagie geschieht dagegen im vagotonen Zustand und bei Kalorienreduktion (CR). Deshalb sind CR, körperliche Aktivität, Bewegung und Änderungen des Lebensstils nach wie vor die Eckpfeiler zur Bekämpfung der NAFLD-assoziierten Lipotoxizität.

Einige **Medikamente** mit einer pro-autophagischen Aktivität sind Metformin, Rapamycin, Statine, Pioglitazon, Fibrate, Canagliflozin, Verapamil und Carbamazepin. (*Sinha, R.A. Autophagy: A Cellular Guardian against Hepatic Lipotoxicity. Genes 2023, 14, 553. https://doi.org/10.3390/genes14030553*)

Eine Gewichtsabnahme von etwa 5 % reduziert den Gehalt an Leberfett immerhin um etwa 30 %. Für die Rückbildung einer Fibrose ist eine Gewichtsreduktion von 10 % erforderlich.

Eine **Dysbiose** der Darmmikrobiota ist durch Veränderungen der intestinalen Permeabilität mit Übertritt von Bakterien und deren Endotoxinen wie Lipopolysacchariden (LPS) und der resultierenden niedriggradigen Entzündung im portalen Kreislauf an der Entwicklung einer Leberschädigung maßgeblich beteiligt. LPS werden teilweise von den Hepatozyten verstoffwechselt

und auch in den Hepatozyten abgebaut, bei Lebererkrankungen nur eingeschränkt. *Violi F, Ferro D, Basili S, Lionetti R, Rossi E, Merli M, et al. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients. Thromb Haemost. 1997;77:44–47.*

Die intestinale Dysbiose selbst kann aber auch durch eine Fettleber unterhalten werden, beide Prozesse werden durch das **Inflammasom** vermittelt. Produkte der intestinalen Mikrobiota können über eine **erhöhte Aktivität** der Lipoproteinlipase den Fasten-induzierten Adipozytenfaktor hemmen und zur weiteren Anhäufung von freien Fettsäuren aus VLDL (very-low-density lipoprotein) in der Leber führen. *Branković, M.; Jovanović, I.; Dukić, M.; Radonjić, T.; Oprić, S.; Klačnja, S.; Zdravković, M. Lipotoxicity as the Leading Cause of Non-Alcoholic Steatohepatitis. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 5146. <https://doi.org/10.3390/ijms23095146>*

Eine intestinale **Endotoxämie** führt auch zur Aktivierung der residenten Leber-Makrophagen (Kupffer-Zellen: KCs) sowie der sinuendothelialen Sternzellen in der Leber und bei einem Überangebot an die Kupfferzellen in der Folge zu Ablagerungen in der extrazellulären Matrix und Bildung von Myofibroblasten. *Wallace SJ, Tacke F, Schwabe RF, Henderson NC. Understanding the cellular interactome of non-alcoholic fatty liver disease. HEP Rep. 2022 Jun 15;4(8):100524. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100524. PMID: 35845296; PMCID: PMC9284456.*

Generell fördern Hepatozytenschäden die Migration und Aktivierung der KCs, wobei dieser Prozess je nach Entzündungszustand der Leber reversibel ist. KCs scheinen überhaupt in jedem Stadium der NAFLD-Progression beteiligt zu sein. Diese Prozesse tragen neben einer Förderung der Fibrosierung auch zur Karzinogenese bei. *Park SJ, Garcia Diaz J, Um E, Hahn YS. Major roles of kupffer cells and macrophages in NAFLD development. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 May 19;14:1150118. doi: 10.3389/fendo.2023.1150118. PMID: 37274349; PMCID: PMC10235620.*

Neben den nutritiven und metabolischen Endotoxinen spielen **Exotoxine** ebenfalls eine wesentliche Rolle bei der Leberschädigung. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass die Aufnahme verschiedener Umweltschadstoffe, darunter persistente organische Schadstoffe (POP), hormonell wirksame Chemikalien (EDC), Schwermetalle sowie Mikro- und Nanokunststoffe, die Entwicklung und das Fortschreiten der NAFLD fördern. *Dolce, A.; Della Torre, S. Sex, Nutrition, and NAFLD: Relevance of Environmental Pollution. Nutrients 2023, 15, 2335. <https://doi.org/10.3390/nu15102335>*

Bei den Exotoxinen nehmen **Medikamente** einen wichtigen Platz ein. Die mit dem Alter zunehmenden Gesundheitsbeeinträchtigungen führen dazu, dass im DACH-Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz) mit dem Alter auch der Medikamentenkonsum zunimmt. Laut dem Epidemiologischen Suchtsurvey 2021 liegt die 12-Monats-Prävalenz der Medikamenteneinnahme bei älteren Erwachsenen (60-64 Jahre) bei etwa 74%. In den letzten Jahren steigt mit dem Alter auch der problematische Medikamentenkonsum an und betrifft Frauen insgesamt stärker als Männer. *Rauschert, C., Möckl, J., Wilms, N., Vetter, B., Olderbak, S., & Kraus, L. (2023). Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2021. Tabellenband: Trends der Prävalenz des (problematischen) Medikamentenkonsums nach Geschlecht und Alter 1995-2021. IFT Institut für Therapieforchung. <https://www.esa-survey.de/ergebnisse/kurzberichte.html>*

Die Häufigkeit der verordneten Medikamente hat in den letzten Jahren zugenommen. Laut dem Gesundheitsreport 2023 der Techniker Krankenkasse (TK) wurden im Jahr 2022 so viele Arzneimittel verordnet wie noch nie zuvor, mit regionalen Unterschieden. Im Schnitt erhielt jeder und jede erwerbstätige TK-Versicherte im vorhergegangenen Jahr 269 Tagesdosen (defined daily dose, DDD).

Herz-Kreislaufmedikamente bilden die größte Gruppe, mit etwa 105 Tagesdosen pro erwerbstätiger Person, darauf folgen Medikamente gegen Magen-Darm-Beschwerden und Sodbrennen mit etwa 37 Tagesdosen und Medikamente für das Nervensystem inklusive Antidepressiva, die etwa 29 Tagesdosen ausmachen. *TK-Report: www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneimittelverschreibungen-*

auf-rekordhoch-141276. Zu den verordneten Medikamenten müssen noch die frei erhältlichen dazugerechnet werden.

Diese Substanzen müssen zum größten Teil in der Leber verstoffwechselt und entgiftet werden. Das kann, besonders bei einer bestehenden Fettleber, deren Funktion ja schon eingeschränkt ist, häufig zu einer Überforderung und damit weiteren Organschädigung führen. Gerade bei Polypragmasie mit Einnahme mehrerer Medikamente wäre es sehr wichtig, über die Entgiftungsfunktion bzw. deren Einschränkungen Bescheid zu wissen, um bei „poor metabolizern“ toxische Nebenwirkungen zu vermeiden. Gerade die wichtigen Phase 2 Enzyme sind beispielsweise häufig davon betroffen! Das lässt sich über eine Laboruntersuchung gut feststellen und damit ist eine entsprechende Anpassung der Medikation möglich.

Genetische **Polymorphismen** sind Variationen in der DNA-Sequenz, die das Risiko für die Entwicklung einer Fettleber und damit natürlich auch deren Verlauf beeinflussen können. Einige der wichtigsten genetischen Varianten, die mit der Fettleber in Verbindung gebracht werden, sind PNPLA3 (Patatin-like Phospholipase Domain Containing 3) mit einem etwa vierfach erhöhten Risiko für NAFLD. Weiters Varianten im TM6SF2-Gen (Transmembrane 6 Superfamily Member 2), ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Fettleber und deren Progression zu Steatohepatitis und Leberzirrhose, sowie Mutationen im MBOAT7-Gen (Membrane Bound O-Acyltransferase Domain Containing 7). *Herta, T., Fischer, J. & Berg, T. Genetik metabolischer und viraler Lebererkrankungen. Gastroenterologie* **12**, 16–31 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11377-016-0128-y>

Im Zusammenhang mit all diesen funktionseinschränkenden Vorgängen ist bei Patienten mit NAFLD und NASH in der Regel ein erhöhter Gehalt an Bacteroides und eine Besiedlung mit Proteobakterien, Enterobacteriaceae und Escherichia coli festzustellen, während der Gehalt an Puccinia, Corynebacterium faecalis, *Xu G-X, Wei S, Yu C, Zhao S-Q, Yang W-J, Feng Y-H, Pan C, Yang K-X und Ma Y (2023) Aktivierung von Kupfferzellen bei NAFLD und NASH: Mechanismen und therapeutische Interventionen. Front. Cell Dev. Biol.*

Ruminococcus und Lactobazillus abnimmt.

Als „zweites Genom“ des menschlichen Körpers spielt die **Darmmikrobiota** eine wichtige Rolle bei der Verdauung, der Absorption und dem Stoffwechsel von Nahrungsmitteln und Medikamenten. Die Darmmikrobiota kann als wichtiger Faktor das Auftreten und die Entwicklung von NAFLD begünstigen und das Fortschreiten zu Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom beschleunigen. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass die Darmmikrobiota und ihre Stoffwechselprodukte die Darmmorphologie und die Immunreaktion direkt beeinflussen, was zu einer anormalen Aktivierung von Entzündungen und intestinaler Endotoxämie führt; eine Darmdysbiose verursacht auch eine Funktionsstörung der Darm-Leber-Achse durch eine Veränderung des Gallensäurestoffwechsels. Aufgrund ihrer vielfältigen Zusammensetzung und krankheitsspezifischen Ausprägung ist die Darmmikrobiota ein vielversprechender neuer Biomarker und therapeutischer Ansatzpunkt für NAFLD. Die Steuerung der Darmmikrobiota, wie z. B. durch die selektive Behandlung mit Antibiotika/Probiotika oder die Stuhltransplantation, vor allem auch die Phagentherapie, ist eine neue Strategie zur Vorbeugung und Behandlung. *Fang J, Yu C-H, Li X-J, Yao J-M, Fang Z-Y, Yoon S-H and Yu W-Y (2022) Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. Front. Cell. Infect. Microbiol.* **12**:997018. doi: 10.3389/fcimb.2022.997018

Was bisher noch gar nicht erwähnt wurde aber doch berücksichtigt werden muss, das sind die belastenden Auswirkungen von Lebererkrankungen auf die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit und das subjektive Befinden. Enterotoxine können schon in geringer Konzentration und Menge deutliche systemische Auswirkungen haben. Ebenso können selbst niederschwellige Entzündungen über psychoneuroendokrinologische Wege ein Sickness Behavior auslösen. *Schmidt J, Reinold J, Klingler R, Benson S. Systemische Entzündung, „Sickness Behavior“ und Erwartungsprozesse: Welche Rolle spielen Erwartungen bei entzündungsassoziierten Symptomen? [Systemic inflammation,*

"sickness behavior" and expectations: What role do expectations play in inflammation-associated symptoms?]. *Schmerz*. 2022 Jun;36(3):166-171. German. doi: 10.1007/s00482-021-00602-0. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34714400; PMCID: PMC9156479.

Zur Diagnose einer Fettleber ist neben den bekannten Laborparametern und Ultraschall eine Nadelbiopsie durchaus geeignet, aber invasiv und schwierig durchzuführen. Außerdem ist es bei dem sehr komplexen Krankheitsbild der NAFLD wichtig zu differenzieren, welche Faktoren im Krankheitsgeschehen besonders betroffen und daher therapeutisch interessant sind.

Mittels der nicht-invasiven **Metabolomik** kann die Untersuchung aller relevanten Metaboliten, gleichgültig ob es sich um Aminosäuren, Peptide, Lipide, Zucker oder organische Säuren handelt, nützliche klinische Biomarker für eine Präzisionsmedizin liefern. Shao, M., Lu, Y., Xiang, H., Wang, J., Ji, G., & Wu, T. (2022). *Application of metabolomics in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease and the treatment of traditional Chinese medicine*. *Frontiers in Pharmacology*, <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.971561>. Iruarrizaga-Lejarreta, M., Arretxe, E., & Alonso, C. (2019). *Using metabolomics to develop precision medicine strategies to treat nonalcoholic steatohepatitis*. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 4, 283 - 297. <https://doi.org/10.1080/23808993.2019.1685379>.

Aus diesen Analysen lassen sich vollständige Stoffwechselwege abbilden und Enzymaktivitäten oder Einflüsse von wichtigen Cofaktoren darstellen und damit Klarheit über relevante Ebenen des Stoffwechsels erlangen. Das ermöglicht eine gezielte Unterstützung wichtiger epigenetischer Faktoren und eine unkomplizierte Kontrolle der Therapie.

Was bedeutet das alles für die Praxis?

Die Gesundheit des Darmes muss ein zentrales Anliegen sein. Eine Hypotonie und damit verbundene Dyskinesie hat entscheidenden Einfluss auf das Milieu im Darm und damit auf die Zusammensetzung und Diversität der Mikrobiota. Eine Stagnation führt zu einer Dysbiose mit vermehrter Produktion von Enterotoxinen und zu einer Schädigung der Mukosabarriere. Der erleichterte Durchtritt ermöglicht das Eindringen von Bakterien, Immunkomplexen und Nahrungsmittelantigenen. Dadurch kommt es im extrazellulären Raum auch in den Mesenterien zu Entzündungsreaktionen und Freisetzung proinflammatorischer Botenstoffe und Mesenchymbau im Sinne einer Fibrosierung.

Auf diese Weise ist mehr oder weniger der gesamte Organismus in das Geschehen integriert. Neben der beschriebenen Darm-Mikrobiom-Leber Achse kennen wir die Verbindung zu den Gelenken, der Lunge, der Haut, den Nieren, der Gynäkologie usw.

Es kommt auch über den N. vagus zur Beeinflussung des zentralen Nervensystems. Unzählige Studien zur gut-microbiome-brain-axis beschreiben diese Vorgänge und Auswirkungen.

Da die **enterale Dysbiose** ein entscheidender Angelpunkt im Krankheitsgeschehen ist, gilt es in der Behandlung die Motilitätsstörung und Dysbiose durch ein integratives Behandlungskonzept anzusteuern.

Der Diät kommt dabei eine besondere Rolle zu. Sie soll Nahrungsmittel isoliert zu sehen, greift zu kurz. Ernährung bedeutet immer Stress für den Körper, es gilt antigene Nahrungsmittel so zu verdauen, dass sie weder über Fermentation und Fäulnis Endotoxine bilden, noch als unverdaute Proteine oder Peptide durch eine gestörte Darmbarriere durchtreten und dort Immun- und Entzündungsreaktionen auslösen. Der Verdauungsprozess erfordert immer freie Energie, um die Nahrung entsprechend aufzuspalten und absorbieren zu können. Das ist also abhängig von der Nahrungsauswahl und -zubereitung und der momentanen Vitalität.

Eine Umstellung auf mehr faserreiche Kost, um die Diversität des Mikrobioms, Butyratbildung und Mucinbildung im Colon zu fördern, sollte allmählich erfolgen, damit sich die lokale Mikrobiota anpassen kann und eine Leberschädigung vermieden wird. *Singh V, Yeoh BS, Chassaing B, Xiao X, Saha P, Aguilera Olvera R, Lapek JD Jr, Zhang L, Wang WB, Hao S, Flythe MD, Gonzalez DJ, Cani PD, Conejo-Garcia JR, Xiong N, Kennett MJ, Joe B, Patterson AD, Gewirtz AT, Vijay-Kumar M. Dysregulated Microbial Fermentation of Soluble Fiber Induces Cholestatic Liver Cancer. Cell. 2018 Oct 18;175(3):679-694.e22. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.004. PMID: 30340040; PMCID: PMC6232850.*

Fermentierte Nahrungsmittel sind leichter verdaulich, aber auch hier abhängig von der Menge. Achtsamkeit und bewusstes Schmecken und Kauen wirken dabei sehr unterstützend. *Sinha, R.A. Autophagie: Ein zellulärer Wächter gegen hepatische Lipotoxizität. Genes 2023, 14, 553. <https://doi.org/10.3390/genes14030553>*

Die pathophysiologischen Zusammenhänge führen stringent zu den Hauptansatzpunkten der Behandlung mit Änderungen des Lebensstils, einschließlich Gewichtsabnahme, Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität.

Sehr gute Erfahrungen bestehen für das Fasten, Kalorienreduktion, bestimmte Formula-Diäten (wie das HepaFast nach Dr. Worm) und die Ernährungstherapie nach Mayr, die alle einen Rückgang der Steatose und eine Gewichtsreduktion bewirken. Auch Mediterrane Ernährung hat hohe wissenschaftliche Evidenz für ihre Wirksamkeit in dieser Indikation. Eine Diätphase alleine wird jedoch oft nicht langfristig erfolgreich sein.

Es geht um eine konsequente Umsetzung therapeutischer Grundsätze, die für jedes überlastete Organ Gültigkeit besitzen: Als Erstes gilt: Schutz vor weiterer Überbelastung durch Reduktion der schädigenden Substanzen. Dieses Freimachen von schädigenden Noxen und Ablagerungen inkludiert eine Behandlung der intestinalen Dysbiose als integralen Bestandteil der Therapie! Die Diagnostik der Bauchorgane nach F.X. Mayr ist die erste Wahl für die Erkennung von funktionellen Störungen im Abdomen und kann durch Laboruntersuchungen oder bildgebende Verfahren gut ergänzt, aber in keiner Weise ersetzt werden.

Da zumeist beträchtliche hypotone Darmanteile mit Hypokinesie und einer längeren Verweildauer zu finden sind, kommt es in diesen Bereichen zu verstärkten bakteriellen Abbauprozessen mit einer Milieuänderung und negativen Folgen für die Darmschleimhaut und zu erhöhter Permeabilität mit den bereits beschriebenen Folgen. Eine wirksame Therapie muss also diese Faktoren berücksichtigen.

Entscheidend ist das Hinführen der Patienten zu einer Lebensstiländerung, nicht nur der Ernährungsgewohnheiten. Das Verständnis und eine Achtsamkeit für die Zusammenhänge sind wichtig für die Umsetzung in den Alltag. Auch die körperliche Aktivität hat einen entscheidenden Einfluss auf die Nachhaltigkeit der Veränderungen, u.a. über eine Verbesserung von BMI und Insulinsensitivität, sowie durch eine frühere Sättigung.

Im bewährten Therapiekonzept nach F.X. Mayr werden alle empfohlenen Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, Anregung der Autophagie, Bewegung, Förderung des Vagusanteiles für eine vegetative Balance individuell abgestimmt berücksichtigt, laufend überprüft und falls erforderlich angepasst. *Fegerl S., Buttinger P.: F.X. Mayr Ernährung, Thieme Trias-Verlag 2024, ISBN: 9783432118468*

Dadurch wird selbst eine schon verminderte DNA-Reparaturkapazität wieder normalisiert, *Matt K, Burger K, Gebhard D, Bergemann J. Influence of calorie reduction on DNA repair capacity of human peripheral blood mononuclear cells. Mech Ageing Dev. 2016;154:24-29. doi:10.1016/j.mad.2016.02.008*

sowie Mitochondrienaktivität und Autophagie gesteigert. *Schöller-Mann A, Matt K, Schniertshauer D, Hochecker B, Bergemann J. 12 days of in vivo caloric reduction can improve important parameters of*

aging in humans [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Mech Ageing Dev.* 2020;188:111238. doi:10.1016/j.mad.2020.111238

Eine möglichst gezielte Therapie mit Multispezies Probiotika über mehr als sechs Monate können das residente Mikrobiom und die Mukosabarriere günstig verändern. *Horvath A. et al. Changes in the Intestinal Microbiome during a Multispecies Probiotic Intervention in Compensated Cirrhosis. Nutrients, June 2020, 12(6):1874. doi:10.3390/nu12061874*

Für eine dauerhafte Wirkung reicht das alleine zumeist nicht aus. Eine langfristige Änderung der verschiedenen bekannten ätiologischen Faktoren ist weiterhin notwendig. In diesem Zusammenwirken ist dann die probiotische Therapie eine wichtige Unterstützung, um schneller und gezielter eine Symbioselenkung und erwünschte Milieuänderung zu erzielen, die bei entsprechendem Lebensstil dann funktionsstabil bleiben sollte. Dazu sind weitere Studien notwendig.

Weiters gibt es gute Evidenz für eine unterstützende Rolle von Koffein und Epigallocatechingallat (EGCG), Resveratrol, Trehalose, Ginsenoiden, Capsaizin, Spermidin, Curcumin, Omega-3. Weiters kommen Schilddrüsenhormon, Epinephrin, GLP1, Ghrelin, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin B12 und Folsäure als Unterstützung der Autophagie zum Schutz vor der Lipotoxizität der Leber in Betracht. Für einen sinnvollen Einsatz braucht es eine gezielte Auswahl der individuell angezeigten Supplementierung und deren Dosierung. *Sinha, R.A. Autophagy: A Cellular Guardian against Hepatic Lipotoxicity. Genes 2023, 14, 553. https://doi.org/10.3390/genes14030553*

Im Zuge der Lebensstiländerung ist es wichtig, auch auf ausreichende körperliche Aktivität im Alltag zu achten. Als gezielte additive Therapiemaßnahme werden, falls möglich, hoch-intensive Trainingseinheiten dem moderaten Training vorgezogen. *Branković, M.; Jovanović, I.; Dukić, M.; Radonjić, T.; Opić, S.; Klačnja, S.; Zdravković, M. Lipotoxicity as the Leading Cause of Non-Alcoholic Steatohepatitis. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 5146. https://doi.org/10.3390/ijms23095146*

Zu beachten ist, dass auch hier ein individuell abgestimmter Aufbau entsprechend dem Zustand des Verdauungstraktes erfolgen muss. Zu lange intensive Muskelaktivität führt leicht zu passagerer Minderdurchblutung im Splanchnikusgebiet, mit hypoxischer Schädigung der Schleimhaut und wiederum erhöhter Endotoxinbelastung in der Folge.

Conclusio: Bei der Fettlebererkrankung handelt es sich um eine häufige, aber weitgehend bis völlig reversible Erkrankung, für die schonende und gute Behandlungskonzepte zur Verfügung stehen. Unbehandelt hat sie schwerwiegende gesundheitliche Auswirkungen auf den ganzen Organismus.

Dr. Sepp Fegerl, 02.03.2025

Kontakt: info@fegerl-medical.at

Weitere Informationen zur Diagnostik und Therapie nach Mayr sowie zu Ausbildungskursen und Therapeuten befinden sich auf der Homepage der Internationalen Gesellschaft der Mayr-Ärzte (www.fxmayr.com) und im Lehrbuch der F.X. Mayr-Medizin. (Witasek A. et al. 2019, Springer Verlag; ISBN: 978-3-662-58111-7)