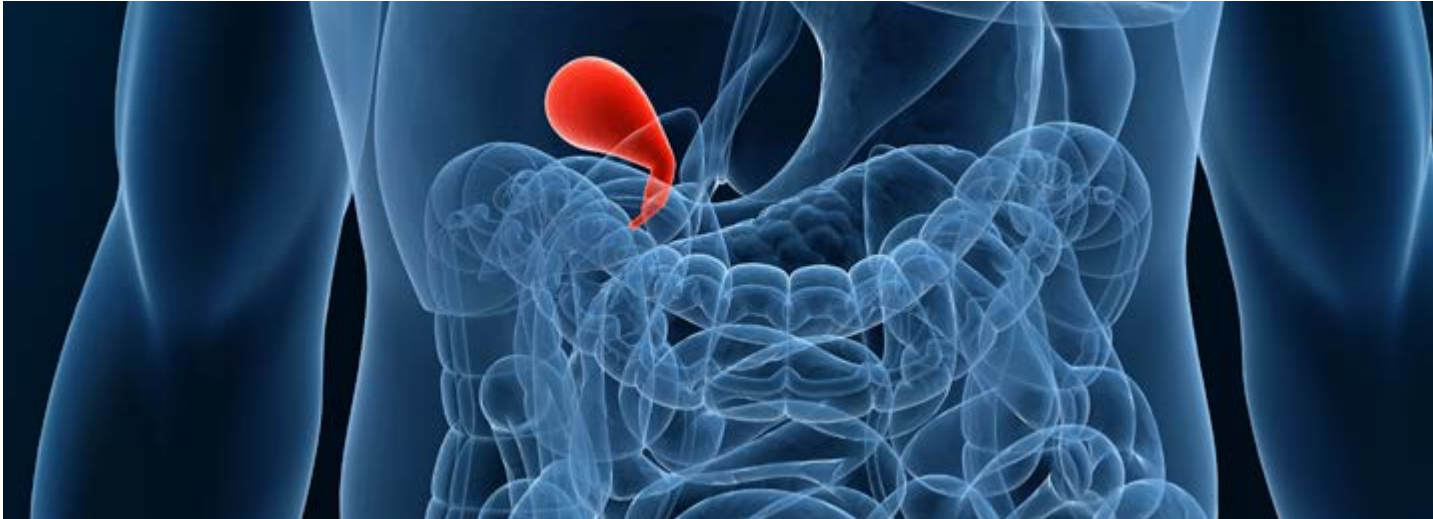


Gallensäuren

Sehr viel mehr als nur ein Emulgator



Gallensäuren (GS) tragen zur Fettverdauung und -resorption bei, ermöglichen die Aufnahme der fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K) und sind das Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels. Das ist allgemein bekannt. Tatsächlich reichen ihre Funktionen jedoch deutlich weiter, da sie nachweislich in einem engen Zusammenhang mit dem **Darm-Mikrobiom** stehen und eine tiefgreifende Bedeutung als **Regulator von Genen**, die in diverse Stoffwechselprozessen involviert sind, besitzen ^(1;2). Neben der Regulierung ihrer eigenen Biosynthese (negative Feedback-Kontrolle), steuern sie bspw. über die Bindung des FarnesoidX-Rezeptors (**FXR**) und G-Protein-gekoppelten Rezeptors (**TGR5**) den Fett-, Zucker-, Energie- und Fremdstoffmetabolismus mit ⁽²⁾.

Der Gallensäuremetabolismus

Der GS-Metabolismus beginnt mit Cholesterin, welches in der Leber zu primären Gallensäuren (pGS) umgewandelt wird ⁽¹⁾. Die Umwandlung erfolgt hierbei zu etwa 90-95 % über den klassischen Weg, initiiert durch das Enzym **7 α -Hydroxylase** (kodiert durch CYP7A1), zur Cholsäure (CA) und zu ca. 5-10 % über den alternativen Weg, initiiert durch die **27 α -Hydroxylase** (kodiert durch CYP27A1), zur Chenodeoxycholsäure (CDCA) ^(3; 4; 5). Die zwei **pGS** werden daraufhin mit Glycin oder Taurin konjugiert (**pkGS**: TCA, GCA, GCDCA, TCDCA), in der Gallenblase gespeichert und bei Nahrungsaufnahme in den Darm abgegeben.

Während etwa 95 % der Gallensäuren vom terminalen Ileum zur Leber reabsorbiert werden (enterohepatischer Kreislauf) ⁽¹⁾, gelangen in etwa 5 % in den Dickdarm ⁽⁶⁾. Während der Darmpassage werden die pkGS durch **Gallensalz-Hydrolase-(BSH-) exprimierende Darmbakterien** zunächst wieder dekonjugiert und anschließend durch das bakterielle Enzym **7 α -Dehydroxylase** zu zwei sekundären GS (**sgs**: DCA, LCA) und in die tertiäre GS UDCA verstoffwechselt. Die zur Leber reabsorbierten Gallensäuren werden durch Leberenzyme erneut mit Glycin oder Taurin zu **skGS** konjugiert ⁽³⁾.

Der GS-Metabolismus ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Zytotoxisch bzw. protektiv wirkende Gallensäuren sind mit **rotem** bzw. **grünem** Hintergrund kenntlich gemacht.:

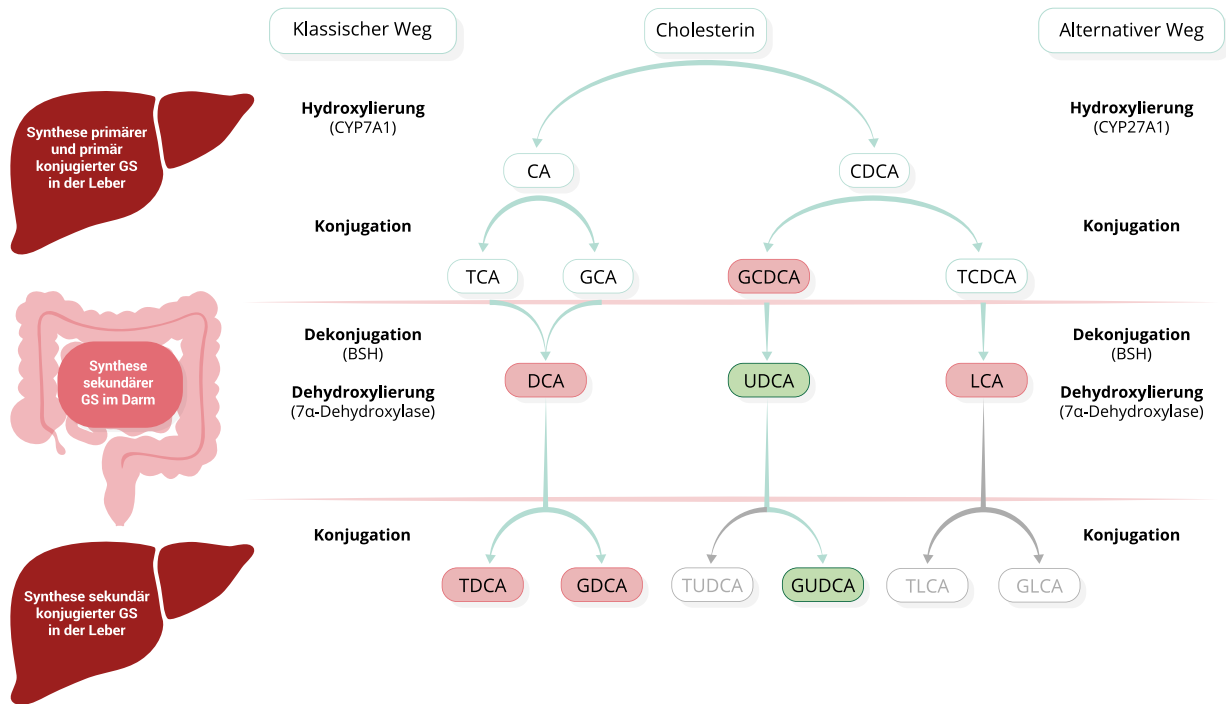


Abb. 1 Gallensäuremetabolismus. Modifiziert nach ⁽³⁾

Während des GS-Metabolismus entstehen unter anderem 12 Gallensäuren, die sich in die Gallensäure-Typen pGS, pkGS, sGS, skGS und tGS einteilen lassen ⁽⁴⁾:

Syntheseweg	Gallensäure	Abkürzung	Gallensäure-Typ	Abkürzung
Klassisch	Cholsäure	CA	Primär	pGS
	Taurocholsäure	TCA	Primär konjugiert	pkGS
	Glykocholsäure	GCA	Primär konjugiert	pkGS
	Desoxycholsäure	DCA	Sekundär	sGS
	Taurodesoxycholsäure	TDCA	Sekundär konjugiert	skGS
	Glykodesoxycholsäure	GDCA	Sekundär konjugiert	skGS
Alternativ	Chenodesoxycholsäure	CDCA	Primär	pGS
	Glykochenodesoxycholsäure	GCDCA	Primär konjugiert	pkGS
	Taurochenodesoxycholsäure	TCDC	Primär konjugiert	pkGS
	Ursodesoxycholsäure	UDCA	Tertiär	tGS
	Glykoursodesoxycholsäure	GUDCA	Sekundär konjugiert	skGS
	Lithocholsäure	LCA	Sekundär	sGS

Konsequenzen eines veränderten Gallensäuremetabolismus

Die einzelnen GS unterscheiden sich alle anhand ihres strukturellen Aufbaus und damit auch in ihren Eigenschaften (Hydrophobizität ⁽⁴⁾, Toxizität/ Protektivität ^(3; 7) sowie ihrer jeweiligen Affinität an spezifische Membran- oder Nuklearrezeptoren zu binden und deren Signale zu steuern ⁽⁵⁾.

Da die Bildung der einzelnen GS maßgeblich durch die im Darm ansässigen Bakterien bestimmt wird und sich hieraus eine bestimmte Zusammensetzung und Charakteristik des GS-Pools ergibt, ist auch klar, dass eine veränderte Mikrobiota die Bildung an zytotoxischen Gallensäuren (GCDCA, LCA, DCA und ihre konjugierten Formen) fördern und diese wiederum als signalvermittelnde Moleküle diverse Stoffwechselwege immens stören können. BSH-exprimierende Bakterien, wozu u. a. Gattungen von Bacteroides, Lactobacillus und Bifidobacterium gehören, dekonjugieren die pkGS. 7 α -Dehydroxylase-exprimierende Bakterien, darunter Bakterien zählend zu den Gattungen Clostridium und Eubacterium, bilden hieraus sekundäre GS, die in einem eher gesundheitsschädlichen Zusammenhang stehen (z. B. erhöhtes Risiko an Darmkrebs zu erkranken). ⁽⁶⁾

Darüber hinaus hat ein veränderter GS-Metabolismus bzw. die hierdurch veränderte Signalvermittlung, scheinbar nicht nur Auswirkungen auf die Prozesse im Darm sondern auf den gesamten Organismus. Selbst im Gehirn konnten unterschiedliche GS-Typen gefunden werden ⁽³⁾. Aus dieser Erkenntnis erschließt sich der Umstand, dass Veränderungen im GS-Metabolismus (v. a. Imbalance zwischen toxischen und protektiven GS ⁽⁷⁾) und Ungleichgewichte im Darm-Mikrobiom nicht nur die Entstehung von Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, Dyslipidämie, etc.) begünstigen, sondern auch bei der Entwicklung

von neurologischen Erkrankungen (M. Alzheimer, M. Parkinson, Schizophrenie, Multiple Sklerose) beteiligt sein können ^(3; 5).

Indikationen und Therapieansätze

Innerhalb der Untersuchung „Gallensäuremetabolismus“ werden der GS-Gesamtgehalt und die Konzentrationen der einzelnen 12 GS-Typen gemessen. Diese werden in die Berechnung ausgewählter Ratios einbezogen. Die Ergebnisse des GS-Gesamtgehaltes und der Ratios erlauben Aussagen darüber, ob der GS-Stoffwechsel gestört und ob die enzymatische Aktivität der GS-verstoffwechselnden Darmbakterien bzw. die Zusammensetzung des Mikrobioms verändert ist.

Die Indikationen dieser Untersuchungen bestehen daher bei:

- Nachweis und Differentialdiagnose einer **Cholestase**
- Nachweis einer **Gallensäuremalabsorption**
- Ursachenklärung von **Feststuhl** und **Vitaminmangel** (A, D, E, K)
- **Stoffwechsel- und neurologischen Erkrankungen** mit mikrobiombedingten Veränderungen im GS-Stoffwechsel
- **veränderter Mikrobiomzusammensetzung** (z. B. erhöhte Keimzahlen von Clostridien und Eubakterien)
- Gabe **cholesterinsenkender** Probiotika

Therapieansätze:

- Ursachenklärung und Behandlung der Cholestase oder Gallensäuremalabsorption
- Einflussnahme auf BSH- und 7 α -Dehydroxylase-Aktivität durch Gabe ausgewählter Pro- und Präbiotika
- Ernährungsumstellung

Benötigtes Probenmaterial: 1 x Serum

Präanalytik: Der Test erfolgt **nüchtern**. Bitte 10 Stunden vor dem Test nichts mehr essen. Auch sollte die letzte Einnahme von **Choleretika** (z. B. Ursodesoxycholsäure) 1 Woche vor dem Test zurückliegen.

Literaturverzeichnis

1. **A. Wahlström, S. I. Sayin, H-U. Marschall, F. Bäckhed.** Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*. 2016, 24(1):41-50.
2. **S. I. Sayin, A. Wahlström, J. Felin, S. Jäntti, H-U. Marschall, K. Bamberg, B. Angelin, T. Hyötyläinen, M. Oresic, F. Bäckhed.** Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metabolism*. 2013, 17, 225–235.
3. **S. MahmoudianDehkordi, M. Arnold, K. Nho.** Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease-An emerging role for gut microbiome. *Alzheimers Dement*. 2019, 15(1):76-92. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.217.
4. **C. Staley, A. R. Weingarden, A. Khoruts, M. J. Sadowsky.** Interaction of Gut Microbiota with Bile Acid Metabolism and its Influence on Disease States. *Appl Microbiol Biotechnol* . 2017, 101(1): 47–64. doi:10.1007/s00253-016-8006-6.
5. **DeMorrow, M. McMillin and S.** Effects of bile acids on neurological function and disease. *FASEB J*. 2016, 30(11): 3658–3668.
6. **N. Molinero, L. Ruiz, B. Sánchez, A. Margolles, S. Delgado.** Intestinal Bacteria Interplay With Bile and Cholesterol Metabolism: Implications on Host Physiology. *Front Physiol*. 2019, 10:185. doi: 10.3389/fphys.2019.00185.
7. **M. J. Perez, O. Briz.** Bile-acid-induced cell injury and protection. *World Journal Gastroenterology*. 2009, 15(14): 1677-1689.

Bildnachweise:

© Sebastian Kaulitzki - stock.adobe.com

© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

**Haben Sie noch Fragen? Bitte rufen Sie uns an,
wir freuen uns auf Sie!**

biovis' Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

info@biovis.de