

VORKOMMEN UND BIOLOGISCHE WIRKUNG VON SPHINGOLIPIDEN

Technisch-wissenschaftliche Informationen



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches
Volkswirtschaftsdepartement EVD
Forschungsanstalt
Agroscope Liebefeld-Posieux ALP

Inhalt

1. Einleitung	3
2. Chemie der Sphingolipide	3
Zusammensetzung	3
3. De novo-Bioynthese	5
4. Verdauung und Abbau von Sphingolipiden	7
Verdauung von Sphingomyelin	7
Verdauung von Glykosphingolipiden	7
Aufnahme von Ceramid und Sphingosin in Darmzellen	8
5. Sphingolipide in Lebensmitteln	9
6. Sphingolipide in der menschlichen Ernährung	11
7. Sphingolipide und antimikrobielle Aktivität	11
Lebensmittelpathogene	11
Infektionen bei Neugeborenen	12
Mycobacterium tuberculosis	12
Mechanismus	12
8. Sphingolipide und Cholesterin	13
Chemischer Zusammenhang	13
Einfluss von Sphingomyelin auf die Cholesterinabsorption	14
Einfluss von Cholesterin auf die Sphingomyelinabsorption	14
9. Sphingolipide und Arteriosklerose	15
Was ist Arteriosklerose	15
Sphingolipide als Förderer von Arteriosklerose	15
Auswirkungen und Folgen	19
10. Sphingolipide und Krebs	19
Auswirkungen von Sphingolipiden auf Tumorbildung und -wachstum	19
Wirkmechanismen	20
11. Sphingolipide im Nervensystem	21
Einfluss von Sphingolipiden bei Neugeborenen	21
Sphingolipide und neurodegenerative Erkrankungen, z.B. Alzheimer	22
12. Schlussfolgerung	22
Literatur	23

ALP science

Titelbild

AEG-Sphinx

Veröffentlichung

«Occurrence and Biological Properties of Sphingolipids - A Review»
in Current Nutrition & Food Science, 2007, 3, 161-173

Autorin:

Karin Wehrmüller

Herausgeber

Forschungsanstalt Agroscope Liebefeld-Posieux (ALP)
Schwarzenburgstrasse 161
CH-3003 Bern
Telefon +41 (0)31 323 84 18
Fax +41 (0)31 323 82 27
http: www.alp.admin.ch
e-mail: science@alp.admin.ch

Kontakt Rückfragen

Karin Wehrmüller
e-mail karin.wehrmueller@alp.admin.ch
Telefon +41 (0)31 325 30 31
Fax +41 (0)31 322 86 16

Gestaltung

Müge Yildirim (Layout)
Helena Hemmi (Konzept)

Erscheinung

Mehrmals jährlich in unregelmässiger Folge

ISSN 1660-7856 (online)

VORKOMMEN UND BIOLOGISCHE WIRKUNG VON SPHINGOLIPIDEN

Keywords: Antimicrobial Activity, Arteriosclerosis, Cancer, Cholesterol, Glycosphingomyelin, Sphingomyelin, Sphingolipids, Sphingosine

1. Einleitung

Die Entdeckung der Sphingolipide geht ins Jahre 1884 zurück, als J.L.W. Tudichum zum ersten Mal diese Substanz aus menschlichem Gehirn isolierte. Die sogenannte «Sphinx¹ der Fette» (Tudichum 1884) ist eine einzigartige, amphiphile² Lipidklasse. Wie die Anlehnung an die Sphinx aus der Mythologie andeutet, haben die Moleküle dieser Lipidgruppe die Wissenschaft vor grosse Rätsel gestellt.

Nachdem sich vor allem Chemiker mit den Sphingolipiden beschäftigt haben, fand dieses Gebiet seinen Weg in die Krebsforschung und schlussendlich in die Ernährungswissenschaft. Die Sphingolipide erscheinen heute nicht mehr so rätselhaft, wie sie dem Entdecker Tudichum 1874 vorgekommen sein müssen. Trotzdem gibt es sowohl im chemischen als auch medizinischen Bereich noch viele unbekannte Gebiete der Sphingolipide. Dies führt dazu, dass nur wenige Erkenntnisse über Sphingolipide in der menschlichen Ernährung vorliegen.

Eine Tatsache ist jedoch, dass Milch und Milchprodukte sehr gute Quellen für Sphingolipide sind. Ein Drittel der täglichen Sphingolipidaufnahme kommt aus Milch und Milchprodukten.

In der Milch kommt das Fett vorwiegend in Milchfettkügelchen vor, die von einer Membran umschlossen sind. Die Membran besteht zum grössten Teil aus Membranproteinen und Phospholipiden. Sphingomyelin nimmt als Sphingophospholipid eine Sonderstellung ein. Obwohl Sphingomyelin aufgrund des Sphingosingerüsts den Sphingolipiden zugeordnet wird, teilt es wegen des Phosphocholinrestes auch Eigenschaften mit den Phospholipiden und kommt zum grössten Teil in der Milchfettkügelchenmembran vor. Es wurde gezeigt, dass es keinen Zusammenhang gibt zwischen dem Fettgehalt und dem Gehalt an Sphingolipiden in Milchprodukten (Rombaut et al. 2006).

2. Chemie der Sphingolipide

Sphingolipide sind chemisch gesehen eine sehr komplexe Stoffgruppe. Die Amidbindung am C₂-Atom verleiht diesen Lipiden Eigenschaften, die in der Fettchemie einmalig sind. Weiter tragen die variierenden Restgruppen zur chemischen und somit biologischen Vielfalt bei.

Zusammensetzung

Sphingolipide gehören zur Klasse der amphiphilen Membranlipide und setzen sich aus drei Teilen zusammen: einem langkettigen Aminoalkohol, dem Sphingoid-Gerüst³, einer polaren Restgruppe (-OR) und einer Fettsäure, die über eine Amid-Bindung mit dem C₂-Atom des Aminoalkohols (-NHR') verknüpft ist (Abb. 1). Die N-gebundenen Fettsäuren der Sphingolipide von Säugetierzellen sind mehrheitlich gesättigte C₁₈-Fettsäuren, wobei aber auch längere und ungesättigte Fettsäuren vorkommen (Merrill et al. 1997).

Unterschiedliche Restgruppen am C₁-Atom des Gerüsts grenzen die einzelnen Sphingolipide voneinander ab (Abb. 1). Sphingolipide werden in folgende drei Gruppen (nach Restgruppe) eingeteilt:

- 1) Einfache Sphingolipide: Zu den einfachen Sphingolipiden gehören Ceramid und die Sphingoid-Gerüste. Sphingosin ist ein wichtiges Sphingoid-Gerüst tierischen Ursprungs. Die Sphingoid-Gerüste haben keine N-acylierte Fettsäure am C₂-Atom des Aminoalkohols.
- 2) Sphingophospholipide: Sphingomyelin gehört sowohl zur Gruppe der Phospholipide wegen der phosphorhaltigen Restgruppe Phosphocholin, als auch der Sphingolipide wegen dem Sphingoid-Gerüst. Die Restgruppe Phosphocholin verleiht Sphingomyelin eine gewisse Ähnlichkeit zu Phosphatidylcholin (Lecithin).

¹ Ursprünglich antike ägyptische Statue eines männlichen Löwen mit (zumeist) einem Menschenkopf. Einige Sphingen besaßen im Gegensatz zur altgriechischen Urform auch Flügel, insbesondere seit der Übernahme dieses Fabelwesens durch die alten Griechen. (<http://de.wikipedia.org>)

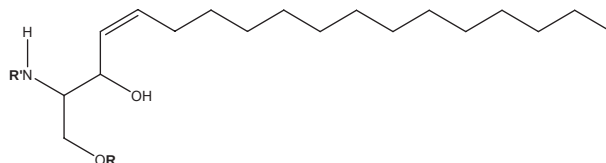
² Amphiphile Substanzen lösen sich sowohl in polaren als auch in apolaren Lösungsmitteln

³ Es existieren > 60 verschiedene Sphingoid-Gerüste. Da Sphingosin das häufigste Gerüst in Säugetierzellen ist, wird hauptsächlich Sphingosin besprochen.

3) Glykosphingolipide: Die Restgruppe der Glykosphingolipide besteht immer aus einem oder mehreren Zucker, die durch eine β -Glykosidbindung an die 1-Hydroxylgruppe gebunden sind.

- Cerebroside gehören zu den einfachen Glykosphingolipiden, die eine Hexose am C₁-Atom als Restgruppe haben. Physiologisch wichtige Vertreter der Cerebroside sind Glukosyl- und Galaktosylceramid.
- Ganglioside sind komplexe Glykosphingolipide. Die Restgruppen bestehen aus Oligo- oder Polysacchariden mit einer oder mehreren N-Acetylneuraminsäuren verknüpft. Aufgrund der grossen Restgruppe ist die Anzahl verschiedener Ganglioside entsprechend gross. Sie werden je nach Struktur unterteilt in G_M, G_D, G_T.

Durch die Variation der drei Komponenten der Sphingolipide (Gerüst, polare Restgruppe, Fettsäure) ergibt sich eine grosse strukturelle Vielfalt und Komplexität, die auch die biologische Wirkung und Variabilität der einzelnen Substanzen beeinflusst. Bis im Jahre 2000 wurden mindestens 300 verschiedene Sphingolipide in Säugetieren identifiziert (Huwiler et al. 2000).



Sphingolipidname	Kopfgruppe R	Struktur von R	R'
<u>1) einfache Sphingolipide</u>			
Sphingosin	Wasserstoffatom	-H	- H
Ceramid	Wasserstoffatom	-H	Fettsäurerest
<u>2) Phosphosphingolipide</u>			
Sphingomyelin	Phosphocholin		Fettsäurerest
Sphingosin-1-Phosphat	Phosphat	- PO ₃ ²⁻	- H
Ceramid-1-Phosphat	Phosphat	- PO ₃ ²⁻	Fettsäurerest
Ceramid-Phosphoethanolamin	Phosphoethanolamin		Fettsäurerest
<u>3) Glycosphingolipide</u>			
Cerebrosid, e.g. Galaktosylceramid	Monosaccharide, z.B. Galaktose		Fettsäurerest
Ganglioside	Oligo-, Polysaccharide + N-Acetylneuraminsäure		Fettsäurerest
Sulphatide	Zucker mit Sulfatrest		Fettsäurerest

Abb. 1: Chemische Struktur von Sphingolipiden

3. De Novo-Biosynthese

Die de novo-Biosynthese von Sphingolipiden vollzieht sich an der Membran des endoplasmatischen Retikulum (ER) (Kolter und Sandhoff 1999) und beginnt mit der Kondensation der Aminosäure Serin und der Fettsäure Palmitoyl-CoA (Abb. 2 und 3) unter Mitwirkung des Enzyms Serin-Palmitoyltransferase. Dieses Enzym ist geschwindigkeitsbestimmend und nimmt deshalb eine Schlüsselrolle bei der Neusynthese von Sphingolipiden ein (Kolter und Sandhoff 1999). Das aus der Kondensation entstandene 3-Ketosphinganine wird in einer NADH-abhängigen Reaktion zu Sphinganine reduziert. An dieses wird mit Hilfe von Dihydroceramid-Synthase eine Fettsäure angeknüpft und es entsteht Dihydroceramid. Ceramid wird schlussendlich durch die Einführung einer Doppelbindung (Entsättigung) in Dihydroceramid gebildet. Diese Schritte finden auf der cytosolischen Seite der ER Membran statt. Die weiteren Schritte erfolgen grösstenteils im luminalen Teil der Golgimembran (Abb. 2).

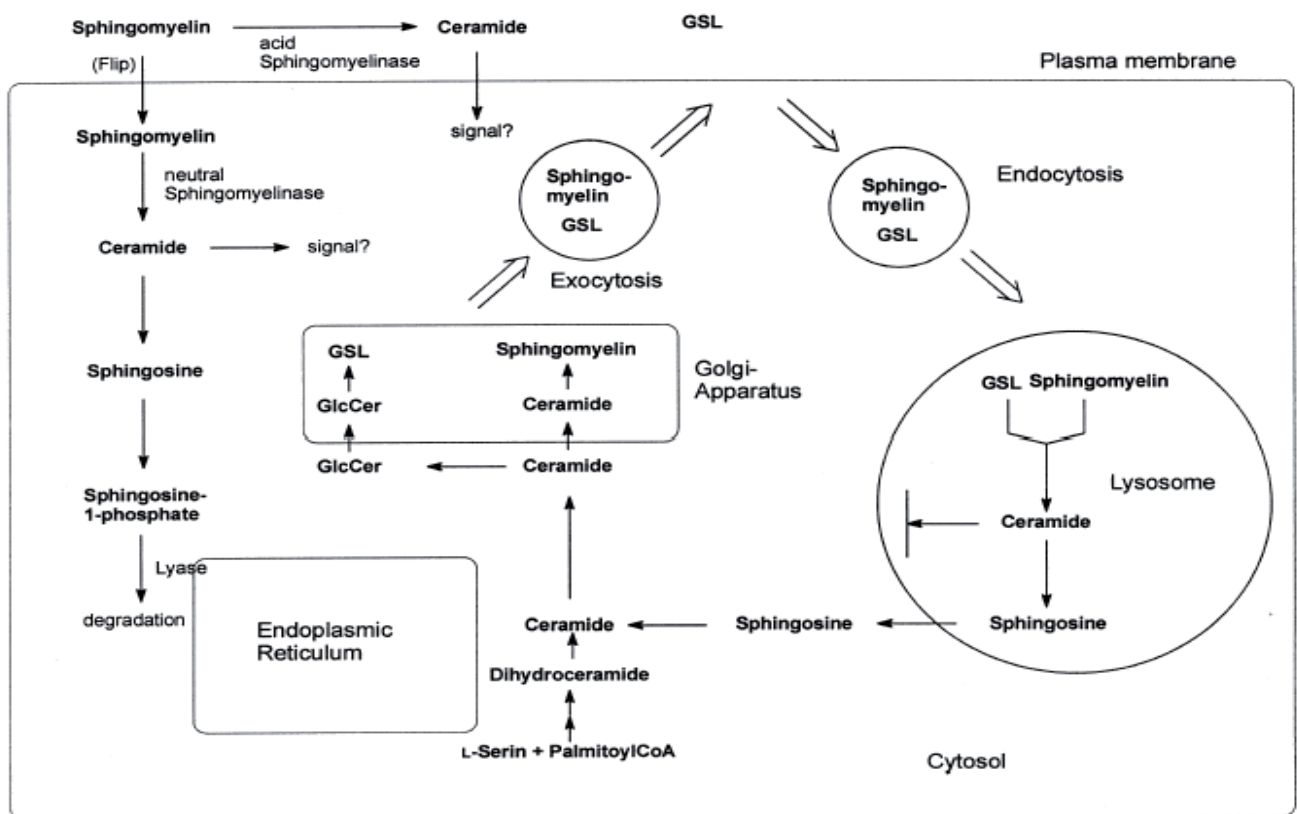


Abb. 2: Lokalisation der de novo-Biosynthese von Sphingolipiden in der Zelle (Quelle: Huwiler et al. 2000, mit Genehmigung von Elsevier)

Ceramid ist die Ausgangssubstanz für einfache Sphingolipide, Sphingomyelin und Glykosphingolipide (Abb. 3):

Sphingosin entsteht durch die Abspaltung der N-acylierten Fettsäure von Ceramid mit dem Enzym Ceramidase. Sphingosin als eigentliche Stammverbindung der Sphingolipide, ist kein Zwischenprodukt der Sphingolipidbiosynthese, sondern wird erst während des Abbaus gebildet (Kolter und Sandhoff 1999; Sandhoff und Kolter 2003). Mit der Sphingosin-Kinase wird dem Sphingosin und mit der Ceramid-Kinase dem Ceramid eine Phosphorgruppe angefügt. Sphingosin-1-Phosphat und Ceramid-1-Phosphat gehören zusammen mit Sphingosin und Ceramid zu den biologisch aktiven Verbindungen (Augé et al. 2000; Reynolds et al. 2004; Spiegel und Merrill 1996).

Sphingomyelin-Synthase verknüpft Phosphocholin mit Ceramid, wobei das Sphingophospholipid Sphingomyelin entsteht.

Die Verknüpfung von Hexosen mit Ceramid zu Cerebrosiden geschieht unter Mitwirkung von Ceramid-Synthasen.

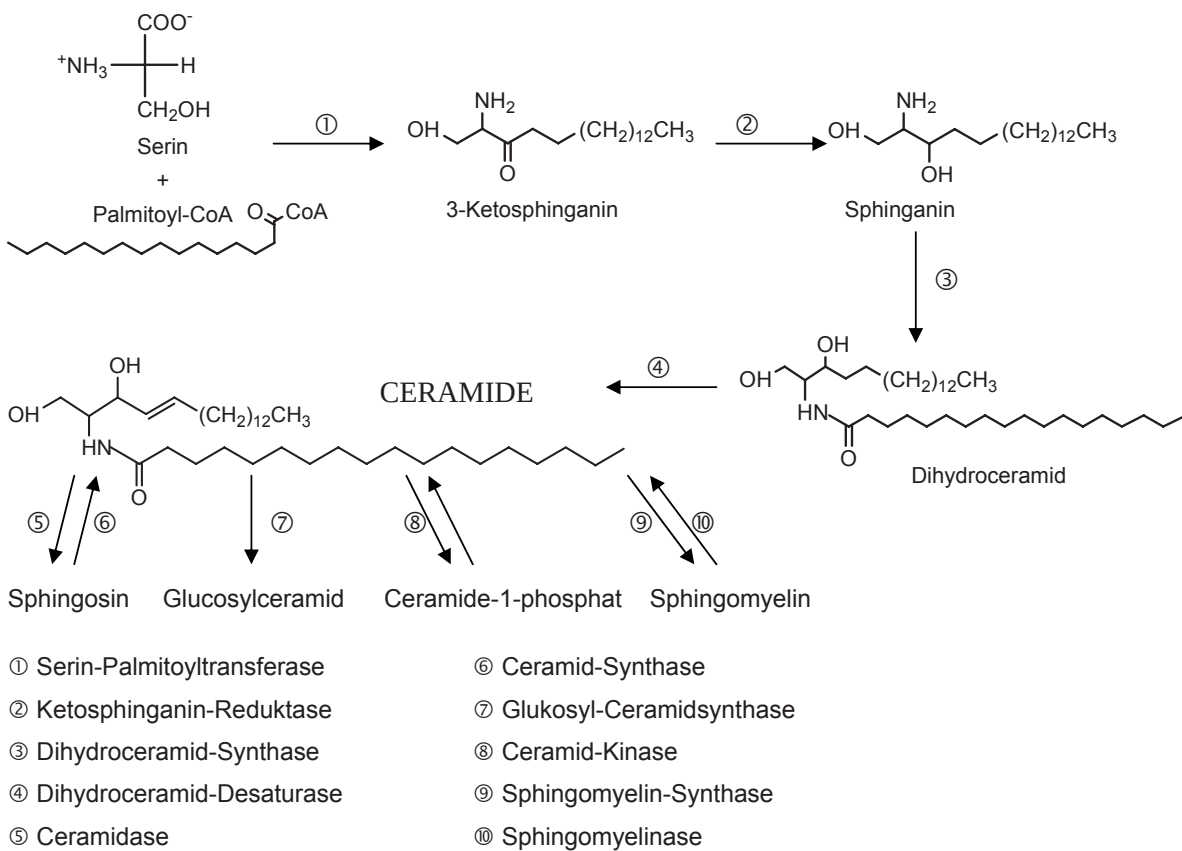


Abb. 3: De novo-Biosynthese einiger Sphingolipide

4. Verdauung und Abbau von Sphingolipiden

Bevor der Mensch Sphingolipide überhaupt verwerten kann, müssen sie mit Verdauungsenzymen aus der Lebensmittelmatrix freigesetzt werden. Die anschließende Hydrolyse von Sphingolipiden im Verdauungstrakt ist ein langsamer und unvollständiger Prozess (Nilsson 1968). Die Sphingolipidabsorption dehnt sich über die ganze Darmlänge aus (Nilsson und Duan 1999).

Verdauung von Sphingomyelin

Sphingomyelin verlässt den Magen in vorwiegend intaktem Zustand und wird erst in den nachfolgenden Regionen des Dün- und Dickdarms hydrolysiert (Nyberg et al. 1997). Zu Beginn der Sphingomyelinverdauung katalysiert die alkalische (Optimum bei pH 9) Sphingomyelinase (SMase) die Spaltung von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphocholin (Duan et al. 1995). Ceramidase spaltet die Amidbindung, wobei eine Fettsäure freigesetzt wird. Das entstandene Sphingosin wird von den Zellen absorbiert.

SMase wird von den Bürstensaumzellen abgesondert (Parodi 2004). Die Enzymaktivität ist im Zwölffingerdarm niedrig und erreicht die höchsten Werte in den mittleren und unteren Teilen des Dünndarms (Duan et al. 1995; Duan et al. 1996; Nyberg et al. 1997). Die SMase-Aktivität korreliert positiv mit der Sphingomyelinabbaurate in den Darmabschnitten. Im Dick- und Mastdarm wurde nur eine geringe (Nilsson und Duan 1999; Nyberg et al. 1997), in Magen, Pankreassaft und -gewebe gar keine SMase-Aktivität nachgewiesen (Duan et al. 1996).

Keimfreie Mäuse haben eine reduzierte Sphingomyelinverdauung. Daraus kann abgeleitet werden, dass die intestinale Mikroflora im Dickdarm auch einen Teil zur Hydrolyse von Sphingomyelin beiträgt (Duan et al. 1995; Duan et al. 1996).

Der Transport von Sphingomyelin resp. seiner Metaboliten zu den Organen verläuft ineffizient. Drei Stunden nach der Aufnahme von 1 µmol radioaktiv markiertem Sphingomyelin wurde noch 22-42% der Radioaktivität im Darminhalt bei Ratten gefunden. Davon waren 75 bis 85% unverdautes Sphingomyelin (Nilsson 1968). Eine neuere Studie mit Ratten bestätigt diese Ineffizienz (Nyberg et al. 1997).

Phospholipide mit Ausnahme von Sphingomyelin hemmen die Aktivität von SMase. Bis der grösste Teil der Phospholipide (ausser Sphingomyelin) hydrolysiert und absorbiert ist, wird die Sphingomyelinverdauung im Darmtrakt verzögert (Liu et al. 2000). Dies ist eine mögliche Erklärung, warum die Sphingomyelinhydrolyse vor allem im hinteren Teil des Jejunum (Leerdarm) stattfindet und dass auch bei kleiner Fütterungsmenge unverdautes Sphingomyelin in Dickdarm und Fäzes gelangen (Nilsson 1968; Nilsson und Duan 1999; Nyberg et al. 1997). Es gibt eine direkte Korrelation zwischen dem gefütterten und im Dickdarm gefundenen Sphingomyelin (Nyberg et al. 1997).

Verdauung von Glykosphingolipiden

Glykosphingolipide kommen in vielen Lebensmitteln in kleineren Mengen vor als Sphingomyelin und sind strukturell vielseitiger. Hilfreich bei der Untersuchung der Glykosphingolipidverdauung waren Sphingolipidosen⁴. Durch die Charakterisierung dieser Erkrankungen konnten die katabolen Enzyme und Mechanismen beschrieben werden (Ozkara 2004).

Der Abbau der Glykosphingolipide erfolgt in den sauren Kompartimenten (Lysosomen und Endosomen) der Zelle. Durch Endozytose⁵ werden Glykosphingolipide als Teil von Plasmamembranfragmenten bis zu den Lysosomen geschleust (Huwiler et al. 2000) (Abb. 2). Verschiedene Hydrolasen spalten (je nach Zuckerrest des Glykosphingolipids) die Zuckerreste vom nicht-reduzierenden Ende her einzeln ab.

Die langen Zuckerreste der Ganglioside werden durch Exohydrolasen abgebaut, die sich im wässrigen Teil der Zelle befinden. Beim Menschen handelt es sich dabei zum Beispiel um eine Hexoaminidase A (Sandhoff und Kolter 2003; Sandhoff und Kolter 1996). Die daraus resultierenden Monosaccharide, N-Acetylneuraminsäure, Fettsäuren und Ceramide verlassen die Lysosomen und werden weiter abgebaut, absorbiert oder wieder in den Sphingolipidkreislauf eingebunden (Sandhoff und Kolter 2003; Sandhoff und Kolter 1996).

Glykosphingolipide werden wie Sphingomyelin sehr ineffizient verdaut. Dies wurde mit radioaktiv markierten Cerebrosiden in Fütterungsversuchen bestätigt. 43% der gefütterten Cerebroside wurden wieder ausgeschieden, 40-70% als intaktes Molekül und 25-60% als Ceramid (Nilsson 1968).

⁴ Defekte im Glykosphingolipid-Abbau bei Menschen, die zu verschiedenen Krankheitsbildern führen

⁵ Einstülpungsvorgang der Membran, bei dem sich eine Einzelzelle bestimmte Substanzen einverleibt

Aufnahme von Ceramid und Sphingosin in die Darmzellen

Ceramid und Sphingosin werden von den Darmzellen aufgenommen (Abb. 4). Unklar ist, ob Sphingomyelin auch als ganzes Molekül in die Zelle eindringen kann. In die Zelle aufgenommenes Ceramid und Sphingosin werden entweder weiter abgebaut, selbst biologisch aktiv oder wieder zu komplexen Sphingolipiden umgewandelt (Merrill et al. 1995; Schmelz et al. 1994).

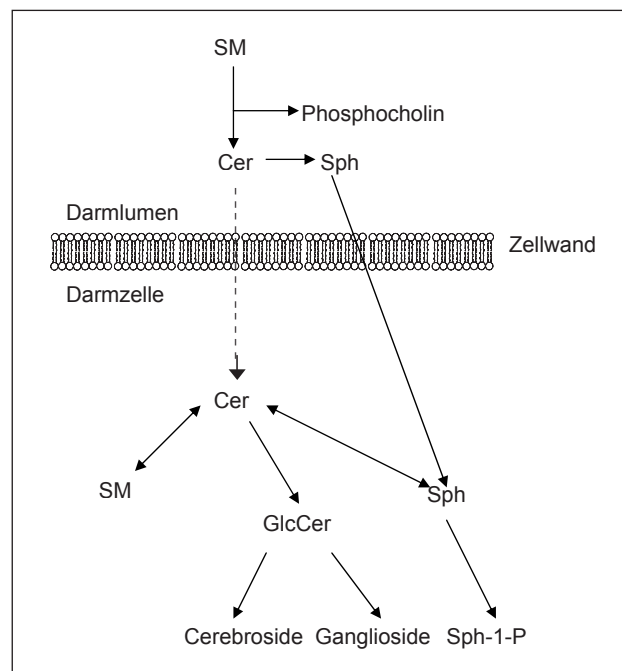


Abb. 4: Verdauung von Sphingolipiden. Sphingolipide (hier als Beispiel Sphingomyelin) werden im Darmtrakt (Lumen) hydrolysiert und zu Ceramid und Sphingosin abgebaut. Diese werden von den Dickdarmzellen aufgenommen und weiter abgebaut oder umgewandelt. Abkürzungen: Cer Ceramid, GlcCer Glucosylceramid, SM Sphingomyelin, Sph Sphingosin, Sph-1-P Sphingosine-1-Phosphat.

Der Mechanismus, mit welchem Sphingosin und Ceramid in die Zelle eindringen, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Kürzlich wurden in vitro-Versuche mit menschlichen Darmzelllinien durchgeführt. Die Absorption variiert je nach Zelllinie. Es wird allerdings angenommen, dass Sphingosin über die apikale Bürstensaummembran (transzellularer Weg) der Darmzellen absorbiert wird. Wahrscheinlich ist die treibende Kraft zur Einfügung von Sphingosin in die apikale Bürstensaummembran kinetische Energie, welche aufgrund der Konformation in Sphingosin gespeichert ist (Garmy et al. 2005a).

5. Sphingolipide in Lebensmitteln

Sphingolipide sind in fast allen Lebensmitteln vorhanden. Die Mengen reichen von wenigen µg/kg in Früchten und einigen Gemüsen bis fast 1 g/kg in Milchprodukten, Fleisch, Eier und Sojabohnen (Vesper et al. 1999) (Tab. 1).

In den USA wird die durchschnittliche Verzehrsmenge auf 0.3 bis

Tab. 1: Aufnahme von Sphingolipiden (SL) durch Nahrungsmittel in der Schweiz.
(Angepasst und modifiziert nach Vesper et al. 1999)

Produkt	SL Gehalt (mg/ kg) ^{1), 2)}	Lebensmittel Konsum (kg/ Pers/ Jahr) ³⁾	SL-Zufuhr (mg/ Pers/ Jahr)
Milchprodukte			32023
Vollmilch (3.5%) ¹¹⁾	115	55.4	6371
Milch (>0.5% and < 3.5%)	69	26.2	1807.8
Magermilch (<0.5%) ¹¹⁾	62	2.3	142.6
Vollrahm (37%) ¹¹⁾	490	3.7	1813
Vollfettkäse (>29%) ⁹⁾	995	17.2	17114
Joghurt ¹²⁾	28	16.5	462
Kondensmilch (9%)	309	0.4	123.6
Butter ¹¹⁾	710	5.9	4189
Fleisch/ Fisch			14942.9
Kalb und Rind	293	13.1	3838.3
Schwein	263	24.6	6469.8
Geflügel	398	9.7	3860.6
Fisch	98	7.9	774.2
Eier ¹³⁾	820	10.5	8610
Gemüse			7472.1
Tomaten ⁴⁾	32	10.2	326.4
Kartoffeln ⁴⁾	52	43.8	2277.6
Spinat ⁵⁾	50	2.4	120
Blumenkohl ⁶⁾	137	2.1	287.7
Gurke ⁶⁾	20	2.9	58
Kopfsalat/ Lettuce ⁶⁾	38	0.9	34.2
Sojabohnen ^{5), 9), 14)}	189	2.8	529.2
Übriges Gemüse ^{7), 9)}	55	69.8	3839
Früchte			2857.3
Äpfel	52	18.0	936
Orange, Mandarine ⁶⁾	18	14.8	266.4
Erdnüsse ⁶⁾	59	0.5	29.5
Bananen ⁶⁾	15	9.0	135
Übrige Früchte ^{8), 9)}	36	41.4	1490.4
Cerealien			27043.2
Weizenmehl ^{5), 10)}	432	62.6	27043.2
TOTAL			92948.5

- 1) Zum Umrechnen von Mol in Gramm wurden folgende Faktoren gewählt: Sphingomyelin 751 g/mol, Glykosylceramid 747 g/mol, Sphingolipide (allg.) 750 g/mol
- 2) Berechnet von Vesper et al. 1999
- 3) Lebensmittelverbrauch in der Schweiz für die Jahre 2001/2002 (Gremaud et al. 2005)
- 4) Sphingomyelin + Glykolipide
- 5) Glykolipide
- 6) Sphingomyelin
- 7) Durchschnittlicher Sphingolipid Gehalt von Gemüsen (ohne Sojabohnen) und totaler Gemüsekonsum (ohne Kartoffeln) minus bereits erwähnte Gemüse (ohne Kartoffeln)
- 8) Durchschnittlicher Sphingolipid Gehalt von Früchten und totaler Früchtekonsum minus bereits erwähnte Früchte
- 9) Schweizerischer Bauernverband, Nahrungsmittel verbrauch pro Kopf in der Schweiz, 2001
- 10) Hart- und Weichweizenkonsum in Mehl berechnet
- 11) Rombaut et al. 2006
- 12) Ahn et al. 2002
- 13) Souci et al. 2000
- 14) Gutierrez et al. 2004

0.4 g pro Tag geschätzt, wobei ca. 25% aus Milch und Milchprodukten stammt (Vesper et al. 1999). Mit den von Vesper et al. angegebenen Gehalten und den im 5. Schweizerischen Ernährungsbericht verwendeten Verbraucherdaten (Gremaud et al. 2005) wurde die Aufnahme von Sphingolipiden für die Schweiz berechnet. In der Schweiz ist der Konsum mit 93 g pro Jahr oder 0.2 bis 0.3 g pro Tag etwas tiefer (Tab. 1). Dies könnte jedoch auch auf unterschiedlich erhobene Konsumdaten zurückzuführen sein. Der grösste Anteil an Sphingolipiden in der Nahrung in der Schweiz stammt aus Milch und Milchprodukten und beträgt ein Drittel. Etwas weniger als ein Drittel der Gesamtmenge liefert Weizenmehl, wobei dort Glykosphingolipide dominieren. Fleisch und Fisch kommen mit 16% an dritter Stelle. Eier tragen noch 10% zur Sphingolipidversorgung bei. Den kleinsten Beitrag an Sphingolipiden leisten Gemüse und Früchte mit 8%, resp 3%. Absolute Vergleiche des Sphingolipidgehaltes und -konsums sind jedoch in jeglicher Hinsicht schwierig. Beim Nachweis von Sphingolipiden im Labor⁶ gibt es verschiedenste Fehlerquellen (homogene Probenahme, Extraktion eines amphiphilen Moleküls, Freisetzen aus der MilCHFettkugelchenmembran), die sich akkumulieren und aufgrund der kleinen Mengen von Sphingolipiden in Nahrungsmitteln grosse Auswirkungen haben. Je nach Forschungsarbeit werden auch unterschiedliche Detektionsverfahren gewählt. Weiter werden nicht immer die Gesamtsphingolipide angegeben, sondern oft nur das Hauptsphingolipid im Lebensmittel (z.B. Sphingomyelin in der Milch). Viele Lebensmittel (wobei praktisch alle Lebensmittel Sphingolipide enthalten) sind in Tab. 1 nicht aufgeführt, weil entweder die Sphingolipidgehalte oder die Verbrauchsdaten fehlen oder zu gering sind. Aus diesen Gründen müssen Daten kritisch verglichen werden.

Milch und Milchprodukte sind mit einem Drittel der Gesamtaufnahme eine der wichtigsten Sphingolipidquelle. Wie in vielen Lebensmitteln macht Sphingomyelin auch bei den Milchprodukten den Hauptteil der Sphingolipide aus (Tab. 2). Jahreszeit und Laktationsstadium beeinflussen den Gehalt an Sphingolipiden in der Milch (Jensen und Newburg 1995; Parodi 1997). Bei Kuhmilch werden z.B. die höchsten Gangliosidgehalte im Herbst und die tiefsten im Sommer gemessen (Puente et al. 1996). Der Gehalt an Membranlipiden und somit auch an Sphingomyelin geht mit zunehmender Laktation zurück. Dies geschieht aufgrund weniger, aber grösserer MilCHFettkugelchen und somit einer dünneren Kugelchenmembran (Bitman und Wood 1990).

Ungefähr 60% der Gesamthospholipide der Milch sind in der MilCHFettkugelchenmembran eingeschlossen (Nyberg 1998). Sphingomyelin, das sowohl zu den Sphingo- als auch zu den Phospholipiden gehört, befindet sich somit zum grossen Teil in der Fettkugelchenmembran. Beim Butterungsprozess werden die Fettkugelchen zerstört und mit ihnen die Membran (Phasenumkehr). Wegen den polaren Restgruppen reichern sich die amphiphilen Sphingo- und Phospholipide in der wässrigen Phase, also der Buttermilch an (Avalli und Contarini 2005; Christie et al. 1987).

Tab. 2: Sphingolipidverteilung in Milch (Pfeuffer und Schrezenmeir 2001)

Sphingolipid	mg SL /L Milch	% von Total SL in Milch ^{a)}
Sphingomyelin	39-119	62.4-76.0
GluCer	6-11	7.0-9.6
LacCer	6.5-15.0	9.6-10.4
Ganglioside	11	7.0-17.6
Total SL	62.5-156	100

a) Annahme 4% Fettgehalt

Abkürzungen: SL Sphingolipid, GluCer Glukoseceramid, LacCer Laktoseceramid

⁶ Diese Aspekte werden in einer separaten Arbeit abgehandelt

6. Sphingolipide in der menschlichen Ernährung

Sphingolipide sind funktionelle Komponenten in Lebensmitteln und kommen ubiquitär vor. Aufgrund der verschiedenen gesundheitlichen Nutzen von Sphingolipiden könnte angenommen werden, dass sie in der menschlichen Ernährung unentbehrlich sind.

Sphingolipide aus der Nahrung sind jedoch für normales Wachstum und Entwicklung mit grösster Wahrscheinlichkeit nicht essenziell, da die meisten Sphingolipide de novo synthetisiert werden (Vesper et al. 1999). Dennoch durchdringen Sphingolipide aus der Nahrung die Membran des Darmes und sind biologisch aktiv, insbesondere bei der Hemmung von Kolon-Karzinomen (Dillehay et al. 1994; Schmelz et al. 1994). Inwieweit Sphingolipide aus der Nahrung einen Nutzen für die Gesundheit bringen, ist ungewiss. Bis jetzt gibt es auch keine empfohlene Tagesdosis.

Sphingosin und Sphinganolin (Vorläufer resp. Metabolite von Ceramid und komplexen Sphingolipiden, Kap. 2.1) Konzentrationen im menschlichen Serum wurden verschiedentlich gemessen. Dies vor allem mit dem Hintergrund, dass ein erhöhtes Verhältnis von Sphinganolin zu Sphingosin auf eine erhöhte Exposition von Fumonisin⁷ in Mais zurückzuführen ist (Castegnaro et al. 1998; Ribar et al. 2003; Solfrizzo et al. 1997; van der Westhuizen et al. 1999). Die durchschnittliche Sphingosinkonzentration in Serum beträgt 62 nmol/L in einer chinesischen Studienpopulation (Abnet et al. 2001) und 28 ± 9 nmol/mL für Männer resp. 23 ± 10 nmol/mL bei Frauen in einer kroatischen Studie (Ribar et al. 2003). Interessant wäre die Veränderung dieser Parameter nach der Einnahme natürlicher, sphingolipidreicher Nahrung beim Menschen zu messen. Wie sich der Sphingolipidspiegel im Serum (Blut) nach der Aufnahme von sphingolipidreicher Nahrung verändert, wurde beim Menschen noch nicht geprüft.

LDL Rezeptor Gene Knockout (LDLr KO) Mäuse⁸ verzeichnen bis zu einem 50%igen Anstieg nach 3 monatiger Fütterung von sphingolipidangereicherter Nahrung im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Li et al. 2005) (siehe auch Tabelle 3). Die Sphingomyelinkonzentration im Serum von Ratten, die ein Futter mit erhöhtem Sphingomyelingehalt bekamen, nahm in Abhängigkeit von der Höhe der Supplementation zu (Imaizumi et al. 1992). In einer Studie von Park et al. 2005 wurden Ratten mit Futter, in welchem 0.1% des Gesamtfettes (20%) als Ganglioside vorlagen, gefüttert. Messungen nach 2 Wochen ergaben eine Zunahme der Ganglioside in der Dünndarmmukosa, im Plasma und im Gehirn. Das Verhältnis von Cholesterin zu Gangliosiden hingegen nahm im Gegensatz zu den Kontrolltieren signifikant ab (Park et al. 2005).

Ob sich dies positiv auf die Gesundheit des Menschen auswirkt und welche Mengen benötigt würden, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

7. Sphingolipide und antibakterielle Aktivität

Die Bedeutung der antibakteriellen Wirkung von Sphingolipiden für die menschliche Gesundheit ist schwer abzuschätzen. Erfolgreiche in vitro-Experimente in einer Kochsalzlösung wurden durchgeführt. In vitro Versuche unter Darm ähnlichen Bedingungen konnten diese positiven Effekte nicht bestätigen. Inwieweit sich diese Resultate in vivo übertragen lassen, ist noch ungewiss.

Lebensmittelpathogene

Für Neugeborene, ältere oder immungeschwächte Leute können Lebensmittelinfektionen ein tödliches Risiko bedeuten. Verschiedenste Nahrungsmittelinhaltsstoffe reduzieren die Anfälligkeit auf gastrointestinale Infektionen (Sprong et al. 2002). Milchlaktose kann helfen, Lebensmittelinfektionen im Magendarmtrakt zu unterdrücken. Der Konsum von Vollmilch steht im Zusammenhang mit einer verminderten Anzahl lebensmittelinduzierter Infektionen im Gastrointestinaltrakt (Koopman 1984).

Im allgemeinen reagieren grampositive Bakterien wegen der fehlenden, lipopolysaccharidreichen äusseren Membran sensibler auf antibakterielle Lipide als gramnegative Bakterien (Sheu und Free-se 1973). Salmonellen, E. coli und Campylobacter gehören zu den gramnegativen Bakterien. Listerien sind verbreitete grampositive Lebensmittelpathogene.

Die bakterizide Aktivität von Sphingosin, Lysosphingomyelin und Ceramid auf die pathogenen Bakterienstämme E. coli O157:H7, Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni und Listeria monocytogenes wurde in vitro in einer Kochsalzlösung untersucht (Abb. 5) (Sprong et al. 2002). 100 $\mu\text{mol/L}$ Sphingosin verminderte die Überlebensrate bei allen untersuchten Pathogenen. Lysosphingomyelin hat auch eine stark bakterizide Wirkung gegenüber C. jejuni und L. monocytogenes. Hingegen ist die Wirkung auf E. coli und S. enteritidis abgeschwächt. Ceramid wirkt bei einer Konzentration von 100 $\mu\text{mol/L}$ bei keinem Bakterium hemmend (Sprong et al. 2001; Sprong et al. 2002).

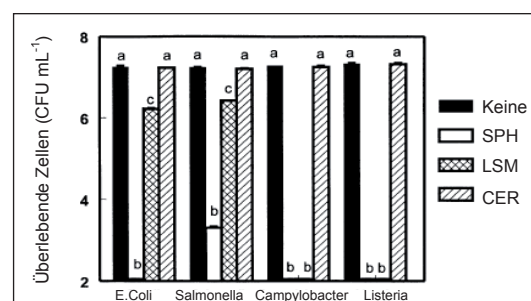
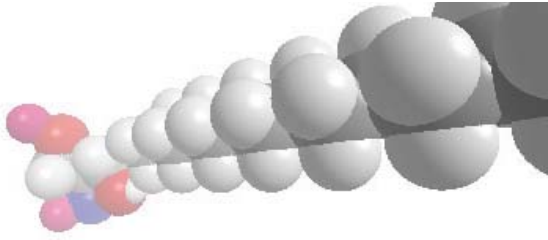


Abb. 5: Überlebende Zellen von Pathogenen nach Zugabe von jeweils 100 $\mu\text{mol/L}$ Sphingolipid (Quelle: Sprong et al. 2002, mit Genehmigung von Elsevier). Abkürzungen: SPH Sphingosin, LSM Lysosphingomyelin, CER Ceramid

⁷ Fumonisin ist ein Mykotoxin das vom Pilz Fusarium moniliforme gebildet wird. Die biochemische Wirkungsweise zielt auf die Hemmung der Sphingolipidsynthese ab.

⁸ LDLr KO Mäuse sind anfällig auf erhöhte Plasma VLDL und LDL, sowie auf erhöhte Totalcholesterin-Konzentrationen, und dienen als Krankheitsmodell der menschlichen Atherosklerose.



Die in vivo-Wirkung ist allerdings noch nicht bekannt. Bei einer Darm simulierenden Matrix zeigten 50 μM Sphingosin keinen Effekt. Das deutet darauf hin, dass unter Darm ähnlichen Bedingungen die antimikrobielle Aktivität verloren geht (Possemiers et al. 2005). Possemiers zeigte auch, dass Sphingosin in ähnlicher Konzentration in Kochsalzlösung gegen gesundheitsfördernde Bakterien wie Laktobazillen und Bifidobakterien wirkt (Possemiers et al. 2005). Diese Resultate limitieren wahrscheinlich die Anwendung von Sphingosin als aktive antimikrobielle Verbindungen im menschlichen Darm.

Infektionen bei Neugeborenen

Sphingolipide, insbesondere Ganglioside, spielen eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Infektionen bei Säuglingen. Mit Säuglingsmilch genährte Neugeborene erkrankten häufiger an tödlichem Durchfall als gestillte Neugeborene (Rueda et al. 1998b). Der erhöhte Gangliosidgehalt der Muttermilch schützt wahrscheinlich unter anderem vor Durchfallserkrankungen. Je nach Laktationsstadium enthält Muttermilch bis doppelt soviel fettgebundene N-Acetylneuraminsäure (korreliert mit dem Gangliosidgehalt) als Kuhmilch oder Säuglingsmilch (Pan und Izumi 2000).

Durch die Anreicherung von adaptierter Säuglingsmilch mit Gangliosiden (1.43 mg/100 kcal) verändert sich die Mikroflora in den Fäzes von Frühgeburten stark (Rueda et al. 1998b). Leider gibt es kein Vergleich mit gestillten Frühgeburten, da frühgeborene Säuglinge in der Regel mit adaptierter Säuglingsmilch ernährt werden. Mit angereicherter Säuglingsmilch reduzieren sich *E. coli* Bakterien (in % von Gesamtcoliformen) in den Fäzes bis ca. 30 Tage nach der Geburt signifikant. Parallel dazu kolonisieren sich die für Neugeborene günstigen Bifidobakterien schneller im Darm verglichen mit herkömmlicher Säuglingsmilch (Rueda et al. 1998b). Vermutlich wird durch die N-Acetylneuraminsäure das Wachstum der Bifidobakterien gefördert (Rueda et al. 1998a; Rueda et al. 1998b).

Mycobacterium tuberculosis

Jährlich sterben ca. 2 Millionen Menschen an Tuberkulose. Das gehäufte Auftreten antibiotikaresistenter *M. tuberculosis* Stämme gefährdet die 2 Milliarden infizierter, nicht erkrankter Personen (Pablos-Mendez et al. 1998).

In menschlichen Makrophagen erzielt Sphingosin-1-Phosphat eine antibakterielle Wirkung gegenüber Mykobakterien. Sphingosin-1-Phosphat aktiviert Phospholipase D, welche die intrazelluläre Phosphorsäureproduktion ankurbelt. Die Zugabe von exogenem Sphingosin-1-Phosphat führt zu einem Anstieg des intrazellulären Phosphorsäurespiegels (Desai et al. 1992; Garg et al. 2004). Phosphorsäure beeinflusst unter anderem folgende bakterienschädigende Effekte (Garg et al. 2004):

- Phagozytose: Aufnahme der Bakterien in das Zellinnere von Phagozyten mit intrazellulärem Abbau (Kusner et al. 1996)
- Produktion von reaktivem Sauerstoff (Giron-Calle und Forman 2000)
- Intrazellulärer Transport von Immunkomplexen zu Lysosomen (Melendez et al. 1998)
- Phagolysosomale Reifung während dem ATP-induzierten Abtöten von Mykobakterien (Fairbairn et al. 2001)

Die Überlebensrate der mit *M. tuberculosis* infizierten THP1 Leukämiezellen wurde nach Zugabe von Sphingosin-1-Phosphat in verschiedenen Konzentrationen (0.5, 5, 50 μmol Sphingosin-1-Phosphat/L) gemessen. Es konnte eine bis 75%ige Reduktion der überlebenden *M. tuberculosis* erreicht werden (Garg et al. 2004).

Mechanismus

Viele Mikroorganismen (z.B. *E. coli*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida albicans*) und mikrobielle Toxine (z.B. Cholera-toxin, Verotoxin, Shiga-like Toxin) benutzen Glykosphingolipide, um sich an die Wirtszellen zu heften und dort festzuhalten (Pfeuffer und Schrezenmeir 2001; Radin 2006; Vesper et al. 1999). Viren können via Glykosphingolipide an die Wirtszellen binden. Synthetische Sphingolipide hemmen wirksam die Anheftung an Zellen (Fantini et al. 1997). Daher ist anzunehmen, dass auch Sphingolipide aus Nahrungsmitteln um die zellulären Anheftungsstellen konkurrieren und die Elimination von pathogenen Organismen aus dem Darm fördern (Pfeuffer und Schrezenmeir 2001). Die Darmmukosa wird so gegen Kolonisation und Translokalisierung der Pathogene geschützt (Sprong et al. 2002).

8. Sphingolipide und Cholesterin

Cholesterin ist oft Gegenstand kontroverser Diskussionen. Es darf dabei nicht vergessen gehen, dass verschiedene Arten von Cholesterin unterschiedliche Funktionen haben; ein hoher LDL Cholesterin Wert als auch ein tiefer HDL Cholesterin Wert gelten als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Obwohl Sphingolipide und Cholesterin eine sehr unterschiedliche Struktur und somit verschiedenste biochemische und physiologische Eigenschaften aufweisen, sind diese zwei Substanzen in der Zellmembran eng miteinander verbunden.

Chemischer Zusammenhang

Sphingolipide und Cholesterin sind in den Zellmembranen nicht gleichmässig verteilt, sondern bilden sogenannte Rafts oder Mikrodomänen. Das bedeutet, dass in bestimmten Regionen beide Lipide gehäuft auftreten (Brown und London 2000). Dies ist mit der Struktur der Sphingolipide erklärbar. Cholesterin kann über die OH-Gruppe mit der Amidgruppe des Aminoalkohols Wasserstoffbrücken bilden. Zwischen dem apolaren Teil des Cholesterins und den Fettsäureresten des Sphinglipids wirken zusätzlich van der Waals-Kräfte. (Abb. 6). Dies führt zu einer engeren Ballung gegenüber anderen Membranlipiden (Brown und London 2000). Dieselbe Interaktion kann auch bei Cholesterin und Sphingosin beobachtet werden (Abb. 6c) (Garmy et al. 2005b). Aufgrund dieser chemischen Beziehung stellt sich die Frage, ob Cholesterin und Sphingomyelin einen Einfluss aufeinander haben, z.B. bei der Verdauung oder der Absorption.

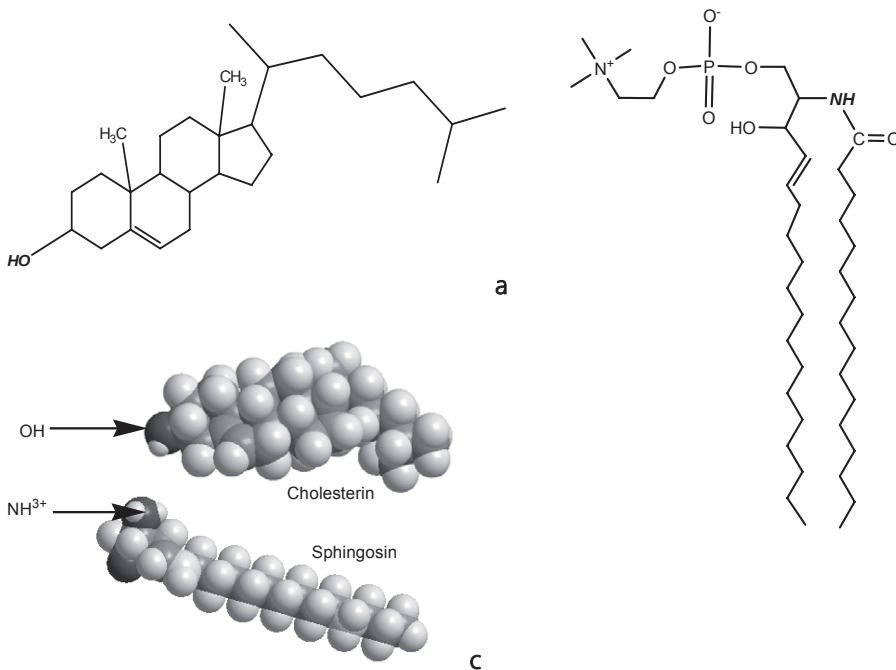


Abb. 6: Struktur von Cholesterin (a) und Sphingomyelin (b) und die Interaktion zwischen Cholesterin und Sphingosin

Einfluss von Sphingomyelin auf die Cholesterinabsorption

Der Einfluss von Sphingomyelin auf die Absorption von Cholesterin wurde verschiedentlich untersucht. Die Sphingomyelinanreicherung einer cholesterinreichen Diät vermag die Cholesterinabsorption zu senken (Eckhardt et al. 2002; Jiang et al. 2001; Noh und Koo 2004; Noh und Koo 2003; Nyberg et al. 2000). Je länger und stärker gesättigt die Fettsäure von Sphingomyelin ist, desto stärker wird die Cholesterinabsorption gehemmt. So wird Cholesterin bei Zugabe von Sphingomyelin aus Milch⁹ nur zu 19.5% absorbiert im Gegensatz zu Sphingomyelin aus Ei¹⁰ (24.4%) (Noh und Koo 2004).

Im Rattenmodell war die Cholesterinabsorption mit $9\% \pm 2\%$ am tiefsten, wenn das Verhältnis von Sphingomyelin zu Cholesterin 1:1 (je 12.5 mol) betrug. Auch andere Phospholipide (z.B. Phosphatidylcholin) hemmen die Absorption von Cholesterin in kleinerem Umfang (Nyberg et al. 2000).

Dieser Gesichtspunkt könnte im Zusammenhang mit der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen interessant sein. Dank der Hemmung der Cholesterinaufnahme im Dünndarm durch Sphingolipide wird der Plasmacholesterinspiegel gesenkt. Ob die vermehrte Sphingolipidaufnahme mit der Nahrung jedoch zu einer signifikanten Senkung des Gesamtcholesterinspiegels im Menschen führt, ist nicht geklärt.

Auch Sphingosin beeinflusst die intestinale Absorption von Cholesterin bei Zellkulturen. Der hemmende Effekt von Sphingomyelin kann teilweise oder ganz auf das Sphingosingerüst zurückgeführt werden. Da die meisten Sphingolipide in Säugetierzellen Sphingosin als Gerüst haben, vermindern wahrscheinlich die meisten tierischen Nahrungssphingolipide die Cholesterinabsorption (Garmy et al. 2005b).

Einfluss von Cholesterin auf die Sphingomyelinabsorption

Auch das Entgegengesetzte wurde untersucht. Wenn Sphingomyelin mit einer equimolaren Menge Cholesterin gefüttert wurde, war die Sphingomyelinwiederfindung in den Fäzes signifikant höher (Wiederfindung von 33%) als bei alleiniger Fütterung (16%) (Nyberg et al. 2000). Das bedeutet, es wurde weniger Sphingomyelin aufgenommen.

Im Zusammenhang mit Darmkrebs (Kap. 10) ist es von Interesse, die Menge an Sphingomyelin aus der Nahrung resp. dessen Metaboliten Sphingosin und Ceramid im Dick- und Mastdarm zu erhöhen. Durch Zufügen von wenig Cholesterin könnte dies wegen der Verzögerung der Absorption erreicht werden (Nyberg et al. 2000).

In den meisten sphingomyelinhaltigen Nahrungsmitteln ist auch Cholesterin vorhanden, z.B. in Milchfett und in Fleisch. Ob sich Cholesterin und Sphingomyelin aus Lebensmitteln in vivo gegenseitig bei Verdauung und Absorption beeinflussen, ist noch nicht bekannt (Nyberg et al. 2000).

⁹ Fettsäuren von Sphingomyelin in Milch: 19% C16:0, 19% C22:0, 33% C23:0, 20% C24:0

¹⁰ Fettsäuren von Sphingomyelin in Ei: 84% C16:0, 6% C18:0

^{9, 10} <http://www.avantilipids.com/NaturalSphingomyelin.asp>

9. Sphingolipide und Arteriosklerose

Seit langem sind in der Schweiz kardiovaskuläre Krankheiten (Herz-Kreislauf-Erkrankungen) an der Spitze der registrierten Todesfälle. Im Jahre 2002 starben 42% der Frauen und 35% der Männer an Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Gesamthaft macht dies 38% aller Todesfälle aus (Bundesamt für Statistik, Todesursachen-Statistik 2002).

Was ist Arteriosklerose?

Wörtlich übersetzt bedeutet Arteriosklerose „bindegewebige Verhärtung der Schlagadern“. Es ist weder wie früher angenommen eine unvermeidliche Alterserscheinung noch eine degenerative Erkrankung. Durch Behandlung von Risikofaktoren wie Übergewicht, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Hypercholesterinämie, sowie durch einen gesunden Lebensstil bezüglich Rauchverhalten, Ernährung und Bewegung kann das Erkrankungsrisiko erheblich gesenkt werden. Es gibt jedoch eine Vielzahl weiterer Risikofaktoren (Hopkins und Williams 1981). Ohne spürbare Anzeichen kann sich die Entwicklung von Arteriosklerose über Jahre hinwegziehen und macht sich oft erst in fortgeschrittenem Stadium, z.B. durch Angina pectoris, Herzinfarkt, Sekundenherztod oder einen Hirnschlag bemerkbar.

Die Arterioskleroseentstehung und -entwicklung ist ein komplexer Prozess und wird durch die Interaktion von cholesterinreichen Lipoproteinen wie Low-Density Lipoprotein (LDL) mit der Arterienwand eingeleitet. Die Aufnahme von Cholesterin aus Lipoproteinen durch Makrophagen führt zur Bildung von Schaumzellen. Dies ist ein zentraler Vorgang für den Beginn und die Progression von Arteriosklerose. Natives LDL ist jedoch nicht in der Lage, aus Makrophagen Schaumzellen zu erzeugen. Daher wird angenommen, dass LDL in der Arterienwand durch Oxidation modifiziert wird, was zur Makrophagen-Chemotaxis und zur Aufnahme von oxidiertem LDL durch Makrophagen Schaumzellen führt (Jiang et al. 2000). Der letzte Schritt Richtung klinischer Auswirkung von Arteriosklerose ist die Verkalkung der Plaque. Dabei werden die mechanischen Eigenschaften der Arterienwand verändert. Diese Veränderungen verursachen einen Bruch der Plaque. Die ausfliessende Flüssigkeit koaguliert und bildet einen Thrombus (Berliner et al. 1995).

Sphingolipide und sphingolipidabbauende Enzyme spielen bei der Entstehung und Progression von Arteriosklerose eine Rolle, sowohl durch Lipoproteinoxidation als auch durch die Beeinflussung zellulärer Vorgänge, die entscheidend zur Entwicklung vaskulärer Läsion beitragen (Augé et al. 2000). Aber auch durch Verändern der Plasma-cholesterin- resp. -sphingolipidwerte (Kap. 8) können Sphingolipide die Arterioskleroseentwicklung beeinflussen.

Sphingolipide als Förderer von Arteriosklerose?

Es gibt verschiedenste Studien im Bereich Sphingolipide und Arteriosklerose. Leider sind sie schlecht vergleichbar, da die Studiendesigns meist sehr unterschiedlich sind. Einige wichtige Studien zum Thema Arteriosklerose und Sphingolipide sind in Tabellen 3 bis 7 zusammengestellt.

Tabelle 3 zeigt in vivo Experimente, die den Einfluss sphingolipid-reicher Nahrung auf diverse Plasmawerte untersuchen.

Einige Plasmasubstanzen, z.B. Sphingomyelin oder Glukosylceramid werden als Risikofaktoren für die Entwicklung von Arteriosklerose betrachtet (Tab. 4).

Wie in Tabelle 5 ersichtlich, sind Enzyme, vor allem Sphingomyelinase und Sphingosin-Kinase bei der Entstehung von Arteriosklerose von Bedeutung.

Oxidiertes LDL induziert den Sphingomyelin-Abbau, was in einer Zunahme von Ceramid resultiert. Die erhöhte Ceramidproduktion ist ein bedeutender Faktor für Apoptosis. Studien über diese Kaskade sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Während der Arterioskleroseentwicklung verschieben sich die Verhältnisse und Gehalte gewisser Sphingolipide in den Lipoproteinen und den betroffenen Geweben. Tabelle 7 zeigt einige Studien, die sich mit diesen Veränderungen befassen.

Neben den experimentellen Forschungsarbeiten sind viele Übersichtsartikel zu verschiedenen Aspekten der Beteiligung von Sphingolipiden an der Arterioskleroseentwicklung erschienen. Am allgemeinsten gehalten sind die Artikel von Augé et al. 2000 und Levade et al. 2001 über exogene Sphingolipide, die abhängig vom Zelltyp verschiedene biologische Ereignisse beeinflussen resp. extrazelluläre Stimuli, die den Turnover von Sphingolipiden in vaskulären Zellen beeinflussen. Tamama und Okajima 2002 und Alewijnse et al. 2004 befassen sich spezifisch mit dem Sphingolipidmetabolit Sphingosin-1-Phosphat, der unterschiedliche Wirkungen auf Endothelzellen und die vaskulären, glatten Muskelzellen hat. Laktosylceramid spielt auch eine wichtige Rolle in der vaskulären Zellbiologie und wird von Chatterjee et al. 1998 genauer beschrieben. Eine ausführliche Arbeit über Secretory Sphingomyelinase wurde 1999 von Tabas veröffentlicht.

Tab. 3: Zusammenstellung von in vivo Studien über den Einfluss von sphingolipidreicher Nahrung auf verschiedene Plasmawerte

Versuchstier	Resultate	Zusammenfassung	Referenz
Ratten während 2 Wochen mit angereichertem Futter gefüttert (1% Cholesterin und 0.5, resp. 2% SL)	- Serum Triglyzeride ↑ - Verestertes Lebercholesterin z.T. ↓ - Serum SM ↑ (je nach Gehalt in der Nahrung) - Leberphospholipide ↑ bei 2%, aber nicht bei 0.5%	SL aus der Nahrung beeinflussen den Gehalt an Serum- und Leberlipiden bei Ratten.	Imazumi <i>et al.</i> 1992
4 Wochen alte Ratten über 2 Generationen mit angereichertem Futter gefüttert (1% SL und 1% Cholesterin)	- Freies und Gesamtcholesterin im Plasma nimmt um 30% ab - In der Leber nimmt freies Cholesterin signifikant zu, verestertes und Gesamtcholesterin haben Tendenz zuzunehmen - 70% Erhöhung des TG-Spiegel in der Leber, jedoch keinen Einfluss auf TG im Plasma - Keine signifikante Erhöhung des SM-Spiegel in Plasma oder Leber	Langzeit Fütterung von SL kann Plasma- und Lebercholesterin sowie den Glyzerid Metabolismus beeinflussen ohne signifikante Effekte auf den SL- und Phospholipidspiegel zu haben.	Kobayashi <i>et al.</i> 1997
LDL receptor gene knockout Mäuse (LDLr KO) mit angereichertem Futter (1% SL) gefüttert	- SM, Cholesterin und SM/ PC im Plasma signifikant erhöht - SM und Cholesterin in LDL erhöht - LDL aggregiert nach Behandlung mit SMase - Erhöhte Läsionsfläche in der Aorta	Eine sphingolipidreiche Diät kann zu einer SM Anreicherung in arteriogenen Lipoproteinen führen und durch SMase induzierte Aggregation verursachen. Die Reduktion von Plasma SM durch die Hemmung des SM Biosynthesewegs könnte daher bei der Behandlung von Arteriosklerose therapeutisch wertvoll sein.	Li <i>et al.</i> 2005

Abkürzungen: PC Phosphatidylcholin, SL Sphingolipide, SM Sphingomyelin, SMase Sphingomyelinase, TG Triglyzerid

Tab. 4: Zusammenstellung von Studien über verschiedene Substanzen (SM, resp. GlcCer) im Plasma als Risikofaktoren

Plasmaherkunft	Resultate	Zusammenfassung	Referenz
Aorta und Plasma von Affen mit und ohne arteriosklerosis-induzierender Diät	- Höhere SM-Konzentrationen im Plasma und der Aorta von Affen mit ernährungsinduzierter Arteriosklerose - Synthese und Hydrolyse von SM und Ceramid signifikant erhöht in arteriosklerotischer Aorta - SM-Aufnahme aus dem Plasma bei Arteriosklerose erhöht	Die Zunahme der SM-Synthese und der SM-Aufnahme aus dem Plasma könnten trotz der erhöhten SM-Hydrolyse für die erhöhten SM-Konzentrationen in arteriosklerotischen Arterien verantwortlich sein.	Portman und Alexande 1970
ApoE0 Mäuse (entwickeln bei normaler Fütterung arteriosklerotische Läsion, Tiermodell für Arteriosklerose)	- SM Konzentration in apoE0 Mäusen ca. 4x höher als in Kontrollmäusen - SPT in apoE0 Mäusen erhöht, wodurch mehr Sphingolipide gebildet werden	Die SM Anreicherung in Lipoproteinen führt in apoE0 Mäusen bei Zugabe von SMase zu erhöhter Aggregation. Der SM Gehalt in Lipoproteinen könnte ein wichtiger Indikator für Atherogenität sein und die SPT-Hemmung könnte als Therapie dienen.	Jeong <i>et al.</i> 1998
Fall-Kontroll-Studie: Plasma von 556 Patienten (< 70 Jahre) mit CAD	- Patienten mit CAD haben signifikant höhere Konzentrationen an SM im Plasma - Zunahme der CAD Fälle bei höheren SM Spiegel	Der SM-Spiegel im Plasma korreliert positiv mit CAD. In dieser Studie ist es somit ein unabhängiger Risikofaktor für CAD.	Jiang <i>et al.</i> 2000
Plasma von Patienten mit Venenthrombose und gesunden Leuten	- GlcCer im Plasma bei Patienten tiefer als bei Gesunden	Ein GlcCer Defizit könnte ein Risikofaktor für Venenthrombose darstellen, da GlcCer antikoagulative Eigenschaften hat.	Deguchi <i>et al.</i> 2001

Abkürzungen: CAD Erkrankung der Koronararterie, GlcCer Glukosylceramid, SM Sphingomyelin, SPT Serin-Palmitoyltransferase

Tab. 5: Zusammenstellung von Studien über Enzyme (SMase und SphK) die in die Entwicklung von Arteriosklerose involviert sind

Zelllinie/ LDL-Herkunft	Resultate	Zusammenfassung	Referenz
HUVEC und HCAEC	- HCAEC und HUVEC sondern bis zu 20x mehr S-SMase ab als Makrophagen - S-SMase von Makrophagen und Fibroblasten benötigen die Zugabe von exogenem Zn^{2+}; S-SMase aus HCAEC und HUVEC sind zum Teil ohne Zn^{2+}-Zugabe aktiv. - Inkubation von HCAEC und HUVEC mit Entzündungscytokinen bewirken eine 2-3 x höhere S-SMase Ausschüttung	HCAEC und HUVEC sind eine gute Quelle von aktiver S-SMase, vor allem in Gegenwart von Entzündungscytokinen.	Marathe <i>et al.</i> 1998
LDL von Plaques aus menschlicher Aorta und von menschlichem Plasma	- SMase muss aktiv sein, um LDL-Aggregation zu induzieren (nicht Strukturfaktor) - Durch SMase induzierte LDL-Aggregation ist auf die Zunahme von Ceramid zurückzuführen - Läsionales LDL ist 10-50 mal reicher an Ceramid als Plasma LDL - Ceramid ist nur in der aggregierten Form läsionaler LDL vorhanden	Aggregiertes LDL ist im Gegensatz zu nicht-aggregiertem LDL ein Auslöser zur Schaumzellbildung. SMase der Arterienwand trägt wahrscheinlich zur Aggregation des läsionalen LDL bei.	Schissel <i>et al.</i> 1996
LDL von apoE0 Mäusen (Tiermodell für Arteriosklerose) und von menschlichem Plasma resp. Plaques der Aorta.	- S-SMase hydrolysiert natives Plasma LDL bei pH 5.5 aber nicht bei pH 7.4 - S-SMase hydrolysiert oxLDL auch bei pH 7.4 - LDL aus apoE0 Mäusen ist anfällig auf Hydrolyse und Aggregation durch S-SMase bei pH 7.4 - Bei pH 7.4 wird LDL aus arteriosklerotischen Läsion (erhöhter SM-Gehalt) bis zu 10 mal mehr hydrolysiert als Plasma LDL derselben Person	S-SMase kann arterogene Lipoproteine bei neutralem pH hydrolysieren.	Schissel <i>et al.</i> 1998
LPS Mäuse als Modell für Entzündungen	- Serum S-SMase Aktivität 3 Stunden nach LPS-Injektion um das 2 bis 2.5 fache erhöht	S-SMase beeinflusst Entzündungen, welche bei Arteriosklerose eine Rolle spielen.	Wong <i>et al.</i> 2000
HUVEC	- HDL hemmt Adhäsionsmolekülexpression und -synthese als Reaktion auf TNF-α - HDL hemmt die Aktivierung von SphK und somit auch die Bildung von S1P - HDL hemmt die SMase Aktivierung durch TNF-α nicht - Die HDL induzierte Reduktion von Adhäsionsproteinexpression hängt mit der Hemmung der SphK Aktivität zusammen - Der hemmende Effekt von HDL kann durch Zugabe von S1P rückgängig gemacht werden	HDL hemmt die TNF- α induzierte SphK Aktivität und S1P Bildung. HDL stört die SphK Signal-Kaskade, welche in die Regulierung der Endothelzellaktivierung involviert ist.	Xia <i>et al.</i> 1999a
HUVEC	- HUVEC sind gegen TNF-α -induzierte Apoptosis resistent, obwohl TNF-α SMase aktiviert und Ceramid (ein Apoptosis-Induktor) produziert - TNF-α induzierte Ceramidbildung reicht nicht aus um Apoptosis in HUVEC auszulösen - Resistenz gegenüber dem cytotoxischen Effekt von TNF-α steht mit der Aktivierung von SphK im Zusammenhang - TNF-α kann eine Erhöhung der SphK Aktivität und somit erhöhte S1P Werte in HUVEC hervorrufen - TNF-α induzierte SphK Aktivierung ist nicht von den SMase- und Ceramidase-Aktivitäten abhängig - Ein Hemmstoff für SphK macht HUVEC empfindlich auf Apoptosis	TNF- α induziert nicht nur die Hydrolyse von SM, was in einer Ceramidakkumulation resultiert, sondern aktiviert auch SphK wobei S1P entsteht. S1P ist ein Antagonist von TNF- α induzierter Apoptosis und somit für das Überleben von HUVEC wichtig. TNF- α kann also selbst die Produktion von Molekülen hervorrufen, welche die Zellen von der Cytotoxizität von TNF- α schützen.	Xia <i>et al.</i> 1999b

Abkürzungen: HCAEC Zellen aus dem Endothel von menschlichen Koronararterien, HUVEC Human umbilical vein endothelial cells, LPS Lipopolysaccharid, SM Sphingomyelin, SMase Sphingomyelinase, S-SMase Secretory Sphingomyelinase, SphK Sphingosin-Kinase, S1P Sphingosin-1-Phosphat

Tab. 6: Zusammenstellung von Studien über oxLDL als Auslöser für den SM-Abbau und die darausfolgende erhöhte Ceramidproduktion

Zellherkunft	Resultate	Zusammenfassung	Referenz
Durch UV-Bestrahlung oxidiertes LDL aus glatten Muskelzellen	- OxLDL induziert SM Abbau und gleichzeitige Zunahme von Ceramid - Natives LDL löst nur bei erhöhter Konzentration SM Hydrolyse aus - BHT hemmt den SM Abbau durch natives LDL, jedoch nicht durch oxLDL	Aktivierung des SM-Ceramid-Zyklus spielt wahrscheinlich eine zentrale Rolle bei der oxLDL-induzierten Proliferation glatter Muskelzellen. Natives LDL wird durch Zugabe zum Medium oxidiert (BHT schützt LDL vor Oxidation).	Augé <i>et al.</i> 1996
Fibroblasten von Haut gesunder und an Niemann-Pick (Defizit an saurer SMase) erkrankter Menschen	- Die durch oxLDL induzierte Apoptosis bei gesunden Fibroblasten ist mit einer Erhöhung der Expression von saurer SMase und der Ceramidkonzentration verbunden - Keine Apoptosis bei oxLDL Zugabe zu Fibroblasten von Niemann-Pick Patienten	Die Stimulierung von saurer SMase und die daraus folgende Ceramidproduktion sind in die Signalübermittlung stressinduzierter Apoptosis involviert.	Deigner <i>et al.</i> 2001

Abkürzungen: BHT Butylhydroxitoluol, oxLDL oxidiertes LDL, SM Sphingomyelin, SMase Sphingomyelinase, S-SMase Secretory Sphingomyelinase, SPT Serin-Palmitoyltransferase

Tab. 7: Zusammenstellung von Studien zur Veränderung der Sphingolipidverteilung resp. -gehalte in Lipoproteinen und Gewebe im Verlaufe der Arterioseentwicklung

Zellherkunft	Resultate	Zusammenfassung	Referenz
Intima aus menschlichen Aorten	- Gesamtgangliosidgehalt in Zellen von Intima mit Fatty Streaks ist tiefer als in Zellen aus nicht betroffener Intima - Gesamtgangliosidgehalt in Zellen von Plaques ist höher als in Zellen aus nicht betroffener Intima - G_{M3} ist der Hauptgrund für die Unterschiede im Gangliosidgehalt der verschiedenen Zellen	Der Gangliosidgehalt und die -zusammensetzung ist in normaler und arteriosklerotischer Aorta unterschiedlich.	Mukhin <i>et al.</i> 1989
Aortagewebe von 40-60 jährigen Menschen	- Verschiebung der relativen Konzentration verschiedener Ganglioside - Glukosyl- und Laktosylceramidgehalt ist in arteriosklerotischer Intima erhöht	Die Veränderungen der Ganglioside weisen möglicherweise auf einen Wechsel der Gewebefunktion im Laufe der Arterioskleroseentwicklung hin.	Mukhin <i>et al.</i> 1995
VLDL aus hc und normalen Kaninchen	- Phospholipidverteilung in VLDL von hc Kaninchen zeichnet sich durch erhöhtes SM und vermindertes Phosphatidylethanolamin aus - Das Verhältnis von Phosphatidylcholin/SM ist ca. 1/5 des Wertes von gesunden Kaninchen	Ein Vergleich der Lipid- und Apoproteinzusammensetzung in VLDL von hc und normalen Kaninchen zeigt eine Veränderungen der relativen Phospholipidverteilung.	Rodriguez <i>et al.</i> 1976

Abkürzungen: hc hypercholesterämisch, SM Sphingomyelin

10. Sphingolipide und Krebs

Auswirkungen und Folgen

Die Daten über den Einfluss von Sphingolipid auf die Arterioskleroseentwicklung sind kontrovers. Einerseits kann eine erhöhte Sphingomyelinaufnahme zu erhöhten Plasmasphingomyelin- und Plasmacholesterinspiegeln führen (Li et al. 2005). Die Reduktion von Plasmasphingomyelin, d.h. eine verminderte Aufnahme von Sphingolipiden aus der Nahrung könnte den Krankheitsverlauf somit positiv beeinflussen. Die Experimente von Kobayashi et al. 1997 zeigen jedoch das Gegenteil. Dort wird der Plasmacholesterinspiegel gesenkt, was sich positiv auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen auswirken kann. Diese Senkung wurde durch Anreicherung der Nahrung mit Sphingolipiden erreicht. In weiteren Studien vermochte die Sphingomyelinzugabe zu einer cholesterinreichen Diät die Cholesterinabsorption zu senken (Jiang et al. 2001; Noh und Koo 2003; Noh und Koo 2004; Nyberg et al. 2000). Dies zeigt, dass es zu früh ist, Empfehlungen über eine optimale Sphingolipidaufnahme zu machen. Bei den erwähnten Studien war die Versuchsanordnung nicht einheitlich. Eindeutig ist jedoch, dass Sphingolipide die Pathogenese von Arteriosklerose und daraus folgenden kardiovaskulären Erkrankungen beeinflussen.

Krebs steht auf der Liste der Todesursachen in der Schweiz mit 21% bei Frauen und 28% bei Männern an zweiter Stelle (Bundesamt für Statistik, Todesursachen-Statistik 2002). Obwohl die Krebserkrankungen im Verlauf der Jahre abgenommen haben, zählen sie noch immer zu den häufigsten Todesursachen. In der Schweiz ist Dickdarmkrebs der dritthäufigste Tumor beim Mann und der zweithäufigste bei der Frau. Jährlich erkranken in der Schweiz ca. 3'500 Menschen an Darmkrebs, fast die Hälfte davon stirbt daran. Zur Prävention von Dickdarmkrebs, welcher in Industrieländern sehr häufig vorkommt, könnten Risikofaktoren eingeschränkt und protektive Lebensmittel in einen gesunden Lebensstil eingebaut werden (Schweizerische Krebsliga, Krebs in der Schweiz: Fakten, Kommentare, 1998).

In den letzten Jahren wurde von verschiedenen antikanzerogenen Effekten von Milch und/oder Milchprodukten berichtet (Gillingham et al. 1997; Holt et al. 1998). Unterschiedliche Inhaltsstoffe wie konjugierte Linolsäure (CLA), Buttersäure, Protein, probiotische Bakterien, Calcium oder Vitamin D könnten für diese Wirkung verantwortlich sein. Aber auch Sphingolipide gehören zu den potentiellen antikanzerogenen Wirkstoffen.

Auswirkung von Sphingolipiden auf die Tumorbildung resp. -wachstum

In verschiedenen Studien (Dillehay et al. 1994; Schmelz et al. 1996) fütterte man Mäuse mit einem starken Kanzerogen. Anschliessend wurden die Auswirkungen von Glycosphingolipiden (Schmelz et al. 2000) und Sphingomyelin (Dillehay et al. 1994; Schmelz et al. 1996) in der Diät auf die Bildung früher Dickdarmkarzinomindikatoren (Aberrant Crypt Foci (ACF)) beobachtet. In allen Studien sank die Anzahl von ACF bei Sphingolipid-Konzentrationen von 0.1 resp. 0.025% im Futter signifikant ab. Die Fütterung von Glycosphingolipiden reduzierte die ACF um über 40% (Schmelz et al. 2000). Mit Sphingomyelin wurde eine vergleichbare Reduktion von etwa 42% (Dillehay et al. 1994) bis 70% (Schmelz et al. 1996) erreicht. Zwischen den Konzentrationen 0.1 und 0.025% gab es keine signifikanten Unterschiede. Neben der Anzahl von ACF wurde der Anteil malignanter Adenokarzinome (bösartig) zu Gunsten benigner Adenome (gutartig) verschoben (Dillehay et al. 1994; Schmelz et al. 1996). Weiter konnte ein Trend zur Grössenreduktion der ACF gezeigt werden, der jedoch nicht signifikant war (Schmelz et al. 2000).

Nicht alle Sphingolipide haben eine gleich starke Wirkung bei der Reduktion der ACF-Bildung. Ganglioside G_{M1} sind zum Beispiel wirksamer als Sphingomyelin (Zeisel et al. 1986). Glukosylceramid, Laktosylceramid und Gangliosid G_{D3} aus der Milch sind bezüglich Wirksamkeit vergleichbar mit Sphingomyelin (Vesper et al. 1999).

Die Sphingolipidkonzentrationen im Futter (0.025 und 0.1%, d.h. 0.25 und 1 g/kg), die im Tiermodell hemmend wirkten, sind etwas höher als der Sphingomyelingehalt der Milch mit 0.05-0.12 g/kg (Pfeuffer und Schrezenmeir 2001).

In vitro induzieren die Sphingolipidmetaboliten Sphingosin und Ceramid in menschlichen Adenokarzinomzelllinien (HT29 Zellen) Apoptosis¹¹ (Schmelz et al. 1998). Auch bei anderen transformierten Zellkulturen hemmen Sphingolipide das Wachstum und sind zytotoxisch (Merrill et al. 1995).

Es gibt weder klinische Humanversuche noch epidemiologische Studien, welche evaluieren, ob Sphingolipide beim Menschen einen protektiven Einfluss auf die Entstehung und Progression von Dickdarmkrebs haben. Aufgrund der Ergebnisse, dass

- 1) Sphingolipide die Anzahl von ACF in Mäusen, die karzinogenes Futter erhielten, reduzieren,
- 2) Sphingolipidmetaboliten in menschlichen HT29 Zellen und anderen transformierten Zellkulturen Apoptosis induzieren

besteht die Möglichkeit, dass Sphingolipide auch beim Menschen antikanzerogene Eigenschaften haben.

Wirkmechanismen

Sphingolipide beeinflussen Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Apoptosis. Diese drei Abläufe spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression von Krebs.

Die Vorgänge finden vorwiegend im mittleren und unteren Dünndarm und im Dickdarm statt. Dort werden die Sphingolipide am wirksamsten abgebaut und folglich stehen am meisten biologisch aktive Metaboliten zur Verfügung (Vesper et al. 1999).

Gesunde Darmzellen haben einen schnellen Turnover. Bei Krebszellen hingegen geht der Mechanismus des normalen Wachstumsstopps und des programmierten Zelltodes verloren. Falls Sphingosin und Ceramid in Tumorzellen im Menschen Apoptosis induzieren, könnten diese zwei Sphingolipide durch die Hemmung der veränderten, wuchernden Zellen das Risiko von Dickdarmkrebs verringern.

Aufgrund präklinischer Versuche ist die gezielte Beeinflussung von Sphingolipidmetaboliten durch Medikamente in der Krebstherapie rein technisch möglich und sehr vielversprechend. Wegen der Komplexität und Unklarheit des Zellwachstums und der apoptoseregulierenden Signalkaskaden bestehen jedoch Therapeutika oft die klinischen Versuche nicht (Kester und Kolesnick 2003).

Verschiedene extrazelluläre Substanzen aktivieren Sphingomyelinase, was zu einer Bildung von Ceramid führt. Diese Hydrolyse von Sphingomyelin und die anschließende Neusynthese resp. Umwandlung in andere Metaboliten wird Sphingomyelinzyklus genannt (Hannun 1994). Dieser Zyklus spielt bei der Induktion und Regulation von antiproliferativen Signalübertragungen, welche zum Zelltod führen können, eine wichtige Rolle (Berra et al. 2002). Ist der Zyklus einmal aktiviert, wird die Zelle angeleitet, das Wachstum zu stoppen und die antiproliferativen Programme einzuschalten. Aus dem Sphingomyelinzyklus gehen verschiedene Second Messenger hervor, welche extrazelluläre Signale von der Cytoplasmamembran in den Kern hinein übertragen (Tsyupko et al. 2001).

Die Aktivierung des Sphingomyelinzyklus wird durch die Bindung von extrazellulären Liganden an Zellrezeptoren bewirkt. Zu den Substanzen, welche diese Signalkaskaden auslösen, gehören unter anderem (Berra et al. 2002):

- Induktoren von Apoptosis: Tumor Necrosis Factor α ($TNF\alpha$), Stickoxid, Dexamethasone
- Induktoren der Zelldifferenzierung: Vitamin D3, Nerve Growth Factor, $TNF\alpha$, Retinolsäure, Progesteron
- Entzündungs-Cytokine: Interferon- γ , Interleukin 1 α , Interleukin 1 β
- Zellzerstörende Substanzen: Ionenstrahlung, UV Licht, Hitzeschock, oxidativer Stress, Chemotherapeutika, oxidiertes LDL.

Im kolonrektalen (Dick- und Mastdarm) Karzinom ist die Sphingomyelinase-Aktivität sowohl bei Nagetieren als auch bei Menschen vermindert (Berra et al. 2002). Die Sphingomyelinase ist das erste Enzym und somit ein wichtiger Schlüsselpunkt im Sphingomyelinzyklus. Die Aktivierung des Zyklus könnte demzufolge eine hemmende Wirkung bei der Krebsprogression haben.

¹¹Apoptosis ist eine Form des programmierten Zelltodes. Dieser wird von einer biologischen Zelle, im Gegensatz zur Nekrose, selbst aktiv durchgeführt (<http://de.wikipedia.org>).

11. Sphingolipide und Nerven

In der Nervenfunktion und -struktur sind einzelne Sphingolipide unentbehrlich. Einige Sphingolipide mobilisieren intrazelluläres Kalzium und spielen eine Rolle in der Nervenregung. Dieselben Sphingolipide sind auch bei der Regulierung der Reizbarkeit und/oder Transmitterausschüttung im Nervensystem involviert (Colombaioni und Garcia-Gil 2004). Der Einfluss von Sphingosin-1-Phosphat auf die Reizbarkeit der Nervenzellen wird wahrscheinlich durch extrazelluläre Rezeptoren vermittelt (MacLennan et al. 2001).

Glykosphingolipide haben eine wichtige Aufgabe beim Schutz der Nerven. Cerebroside (Galaktosylceramid) und Sulfatide sind zum Beispiel bedeutende Komponenten der Myelinhülle, welche die Axone der Nervenzellen einhüllt und schützt. Mit zunehmender Myelinisation des Nervensystems nimmt auch der Cerebrosidegehalt zu. Generell werden Cerebroside als Marker für den Grad der Myelinisation bei Wirbeltieren angeschaut (Oshida et al. 2003).

In einem Tiermodell wurden Ratten je in eine Gruppe mit gehemmter Sphingolipidsynthese mit und ohne Sphingomyelinsupplementation sowie eine Kontrollgruppe eingeteilt. Durch die Hemmung der Synthese nahm das Gewicht des Gehirns und der Myelintrockenmasse signifikant ab. Dies konnte durch die orale Supplementation von Sphingomyelin wieder ausgeglichen werden. Diese Erkenntnis legt nahe, dass oral aufgenommenes Sphingomyelin im Darmtrakt umgewandelt und absorbiert wird. Dann tritt es in die Zirkulation ein, wo das Zentralnervensystem über die Blut-Hirn-Schranke erreicht wird. Die Aufnahme von Sphingolipiden aus Lipoprotein in das Zentralnervensystem ist jedoch noch nicht belegt (Oshida et al. 2003).

Einfluss von Sphingolipiden bei Neugeborenen

Der Einfluss von Sphingolipiden auf das Nervensystem lässt ahnen, dass dessen Zufuhr bei Neugeborenen und insbesondere bei frühgeborenen Säuglingen sehr bedeutend ist. Die Masse des Hirnes verdoppelt sich während den ersten 9 Lebensmonaten und erreicht über 90% des Endwertes nach 6 Jahren. Wenn die kritische Wachstumsphase des Gehirns vorbei ist, können Defizite nicht wieder gutgemacht werden (Wang und Brand-Miller 2003).

Obwohl Ganglioside zuerst im Gehirn entdeckt wurden, findet man sie in fast allen Säugetiergeweben und Körperflüssigkeiten. Ganglioside sind nicht einheitlich im Körper von Säugetieren verteilt. Sie konzentrieren sich zum Beispiel in der grauen Gehirns substanz bis auf das 15fache im Vergleich zu viszerale Organen (Leber, Lunge, Milz) (Svennerholm 1980). Nervenzellen enthalten bis 20 mal mehr N-Acetylneuraminsäure als andere Membrantypen was darauf hindeutet, dass N-Acetylneuraminsäure eine bedeutende Rolle in Gehirnzellen spielt (Schauer 1982). Angesichts der unterschiedlichen funktionellen Eigenschaften jedes einzelnen Gangliosides variiert das Gangliosidprofil zwischen den Geweben.

Muttermilch enthält mehr Ganglioside als Säuglingsmilch. Da diese Glykosphingolipide sehr wichtig sind für die Entwicklung des Neugeborenen, ist die Anreicherung von Säuglingsmilchen mit bestimmten Gangliosiden sinnvoll (siehe auch Kapitel 7.2). Aufbauendes Gewebe zum Beispiel enthält erhöhte Mengen des Gangliosides G_{D3} (Rueda et al. 1998a). Der hohe Gangliosidgehalt in der Kolostralmilch ist deshalb biologisch wichtig (Ando 1983).

Die Beziehung zwischen Stillen und Gehirnentwicklung wurde in verschiedenen Studien untersucht. Es kann jeweils dieselbe Tendenz festgestellt werden: mit Säuglingsmilch ernährte Kleinkinder erreichen im Kindesalter bei Intelligenztests weniger Punkte als gestillte Kleinkinder (Fergusson et al. 1982; Lucas et al. 1992; Lucas et al. 1998; Rodgers 1978). Der Unterschied war mit 2 bis 9 Punkten jeweils signifikant. Die Differenz ist umso ausgeprägter, je länger die Kinder gestillt wurden (Dewey et al. 1995; Mortensen et al. 2002). Nach einer retrospektiven Studie wurden lerngestörte Kinder als Säuglinge weniger häufig gestillt, als in der Kontrollgruppe (Menkes 1977).

Die Liste mit positiv korrelierenden Studiendaten liesse sich beliebig ausweiten. Die direkte Evidenz für einen Kausalzusammenhang ist jedoch nicht erwiesen. Da Muttermilch komplex zusammengesetzt ist, sind wahrscheinlich unterschiedliche Komponenten für diesen positiven Effekt verantwortlich. Unter anderem auch N-Acetylneuraminsäure, die meist als Teil von Oligosaccharidketten vorkommt, so auch in Gangliosiden (Wang und Brand-Miller 2003).

12. Schlussfolgerung

Sphingolipide und neurodegenerative Erkrankungen, z.B. Alzheimer

Mit steigender Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung nehmen auch altersabhängige Krankheiten zu. Eine schleichende Erkrankung des Gehirns, bei der langsam aber stetig Nervenzellen verloren gehen, ist Alzheimer. Von Alzheimer oder anderen Demenzkrankheiten sind schätzungsweise 8% der über 65-Jährigen betroffen. Das Risiko, an Alzheimer zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter, kann jedoch auch bereits im frühen Erwachsenenalter auftreten. Von dieser Frühform sind Menschen zwischen dem 30. und dem 50. Lebensjahr betroffen.

Während des Krankheitsverlaufs wird die Gehirnleistung zunehmend beeinträchtigt und führt zu einem langsamen Versagen des Hirns. Ganze Gruppen von Nervenzellen verlieren allmählich ihre Funktionstüchtigkeit und sterben schliesslich ab. Alzheimer ist eine Krankheit, welche die fortschreitende Ablagerung von Amyloid β -Peptiden (A β) beinhaltet. Damit assoziiert ist der Rückgang von Neuronen in Gehirnregionen, die für das Lernen und das Gedächtnis wichtig sind. A β induziert Membran-assoziierten oxidativen Stress, welcher den Metabolismus der Membranlipide verändert. Das durch den oxidativen Stress aktivierte Enzym Sphingomyelinase führt zu einer verstärkten Umwandlung von Sphingomyelin zu Ceramid. Bei Alzheimer-Patienten kann eine Akkumulation an langkettigen Ceramiden und Cholesterin in gewissen Gehirnregionen festgestellt werden. Der erhöhte Gehalt an Ceramid könnte die synaptische Funktionsstörung und den Tod von Nervenzellen auslösen. Wird der Gehalt an Sphingomyelin durch Zellbehandlung reduziert, kann die Ceramidproduktion gesenkt werden (Cutler et al. 2004).

Andererseits brachten regelmässige Injektion mit Gangliosid G_{M1} (n=5, t=1 Jahr) bei Patienten, die an einer frühen Form von Alzheimer erkrankt sind, eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, wobei die Injektionen mit kognitivem Training kombiniert wurden (Svennerholm et al. 2002). Ganglioside aus Rinderhirn werden in der Pharmaindustrie zur Behandlung von peripheren Nervenschäden verwendet. G_{M1} Gangliosid wird zur Behandlung von Verletzungen und Erkrankungen am Zentralnervensystem eingesetzt. Wenn mit der Behandlung innerhalb weniger Stunden nach dem Vorfall begonnen wird, kann G_{M1} auch bei der Behandlung von Schlaganfall und Rückenmarkverletzungen eine positive Wirkung zeigen (Svennerholm 1994). Jedoch gibt es auch im Zusammenhang von Alzheimer und Gangliosiden nicht nur positive Studienergebnisse. In vitro wurde die Bildung von A β durch Anreicherung von Gangliosiden, vor allem G_{M1} begünstigt (Molander-Melin et al. 2005).

Sphingolipide sind eine chemisch komplexe Stoffgruppe. Obwohl die Struktur aufgeklärt und der Gehalt in Plasma, Gehirn und einigen Lebensmitteln gut nachweisbar ist, ergeben sich Probleme beim Quantifizieren von Sphingolipiden in Milch. Dies wegen der festen Einbindung der Sphingolipide in die MilCHFettkügelchenmembran. Da Milch und Milchprodukte wichtige Sphingolipidquellen sind, arbeitet Agroscope Liebefeld-Posieux ALP an der Entwicklung einer Methode zur Quantifizierung von Sphingolipiden in Milch mit dem Ziel, den Gehalt in verschiedenen Milchprodukten zu bestimmen.

Obschon Sphingolipide aus der Nahrung wahrscheinlich nicht essenziell sind, können sie einen Beitrag an die menschliche Gesundheit leisten. Leider ist die Ernährungswissenschaft noch nicht so weit, den konkreten Nutzen, die Auswirkung auf den Plasmasphingolipidspiegel und die wirksame Menge der konsumierten Sphingolipide zu kennen. Mehrere Studien zeigen, dass Sphingolipide antikanzerogen und antimikrobiell wirksam sind. Sie haben auch positive Effekte auf den Cholesterinspiegel und das Nervensystem. Diese Vorteile werden wahrscheinlich sogar durch Sphingolipide aus Lebensmitteln erreicht. Weiter abklären müsste man den Einfluss von Nahrungssphingolipiden auf Arteriosklerose, bevor Studien am Menschen durchgeführt werden.

Literatur

- Abnet C.C., Borkowf C.B., Qiao Y.L., Albert P.S., Wang E., Merrill A.H., Mark S.D., Dong Z.W., Taylor P.R., Dawsey S.M., 2001. A cross-sectional study of human serum sphingolipids, diet and physiologic parameters. *J. Nutr.* 131 (10), 2748-2752.
- Ahn E.H., Schroeder J.J., 2002. Bioactive sphingolipids are constituents of soy and dairy products. *J. Food Sci.* 129 (7), 1239-1250.
- Alewijnse A.E., Peters S.L.M., Michel M.C., 2004. Cardiovascular effects of sphingosine-1-phosphate and other sphingomyelin metabolites. *Br. J. Pharmacol.* 143 (6), 666-684.
- Ando S., 1983. Gangliosides in the nervous system. *Neurochem. Int.* 5 (5), 507-537.
- Augé N., Andrieu N., Negresalvayre A., Thiers J.C., Levade T., Salvayre R., 1996. The sphingomyelin-ceramide signaling pathway is involved in oxidized low density lipoprotein-induced cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 271 (32), 19251-19255.
- Augé N., Nègre-Salvayre A., Salvayre R., Levade T., 2000. Sphingomyelin metabolites in vascular cell signaling and atherogenesis. *Prog. Lipid Res.* 39 (3), 207-229.
- Avalli A., Contarini G., 2005. Determination of phospholipids in dairy products by SPE/HPLU/ELSD. *J. Chromatogr. A* 1071 (1-2), 185-190.
- Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M., Frank J.S., Demer L.L., Edwards P.A., Watson A.D., Lusis A.J., 1995. Atherosclerosis - basic mechanisms - oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91 (9), 2488-2496.
- Berra B., Colombo I., Sottocornola E., Giacosa A., 2002. Dietary sphingolipids in colorectal cancer prevention. *Eur. J. Cancer Prev.* 11 (2), 193-197.
- Bitman J., Wood D.L., 1990. Changes in milk fat phospholipids during lactation. *J. Dairy Sci.* 73, 1208-1216.
- Brown D.A., London E., 2000. Structure and function of sphingolipid- and cholesterol-rich membrane rafts. *J. Biol. Chem.* 275 (23), 17221-17224.
- Castegnaro M., Garren L., Galendo D., Gelderblom W.C.A., Chelule P., Dutton M.F., Wild C.P., 1998. Analytical method for the determination of sphinganine and sphingosine in serum as a potential biomarker for fumonisin exposure. *J. Chromatogr. B* 720 (1-2), 15-24.
- Chatterjee S., 1998. Sphingolipids in atherosclerosis and vascular biology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18 (10), 1523-1533.
- Christie W.W., Noble R.C., Davies G., 1987. Phospholipids in milk and dairy products. *J. Soc. Dairy Technol.* 40 (1), 10-12.
- Colombaioni L., Garcia-Gil M., 2004. Sphingolipid metabolites in neural signaling and function. *Brain Res. Rev.* 46 (3), 328-355.
- Cutler R.G., Kelly J., Storie K., Pedersen W.A., Tammara A., Hatanpaa K., Troncoso J.C., Mattson M.P., 2004. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101 (7), 2070-2075.
- Deguchi H., Fernandez J.A., Pabinger I., Heit J.A., Griffin J.H., 2001. Plasma glucosylceramide deficiency as potential risk factor for venous thrombosis and modulator of anticoagulant protein C pathway. *Blood* 97 (7), 1907-1914.
- Deigner H.P., Claus R., Bonaterra G.A., Gehrke C., Bibak N., Blaess M., Cantz M., Metz J., Kinscherf R., 2001. Ceramide induces aSMase expression: implications for oxLDL-induced apoptosis. *FASEB J.* 15 (3), 807-814.
- Desai N.N., Zhang H., Olivera A., Mattie M.E., Spiegel S., 1992. Sphingosine-1-phosphate, a metabolite of sphingosine, increases phosphatidic-acid levels by phospholipase-D activation. *J. Biol. Chem.* 267 (32), 23122-23128.
- Dewey K.G., Pearson J.M., Brown K.H., Krebs N.F., Michaelsen K.F., Persson L.A., Salmenpera L., Whitehead R.G., Yeung D.L., Anderson A.M., Dewey K.G., Frongillo E., Garza C., Haschke F., Kramer M., Winichagoon P., 1995. Growth of breast-fed infants deviates from current reference data - A pooled analysis of US, Canadian, and European data sets. *Pediatrics* 96 (3), 495-503.
- Dillehay D.L., Webb S.K., Schmelz E.M., Merrill A.H., 1994. Dietary sphingomyelin inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in CF1 mice. *J. Nutr.* 124, 615-620.
- Duan R.D., Hertervig E., Nyberg L., Hauge T., Sternby B., Lillienau J., Farooqi A., Nilsson A., 1996. Distribution of alkaline sphingomyelinase activity in human beings and animals - Tissue and species differences. *Dig. Dis. Sci.* 41 (9), 1801-1806.
- Duan R.D., Nyberg L., Nilsson A., 1995. Alkaline sphingomyelinase activity in rat gastrointestinal-tract - Distribution and characteristics. *Biochim. Biophys. Acta* 1259 (1), 49-55.
- Eckhardt E.R.M., Wang D.Q.H., Donovan J.M., Carey M.C., 2002. Dietary sphingomyelin suppresses intestinal cholesterol absorption by decreasing thermodynamic activity of cholesterol monomers. *Gastroenterology* 122 (4), 948-956.
- Fairbairn I.P., Stober C.B., Kumararatne D.S., Lammis D.A., 2001. ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X(7)-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion. *J. Immunol.* 167 (6), 3300-3307.
- Fantini J., Hammache D., Delezay O., Yahi N., AndreBarres C., RicoLattes I., Lattes A., 1997. Synthetic soluble analogs of galactosylceramide (GalCer) bind to the V3 domain of HIV-1 gp120 and inhibit HIV-1-induced fusion and entry. *J. Biol. Chem.* 272 (11), 7245-7252.
- Fergusson D.M., Beaufrais A.L., Silva P.A., 1982. Breast-Feeding and Cognitive-Development in the 1st 7 Years of Life. *Social Sci. Med.* 16 (19), 1705-1708.
- Garg S.K., Volpe E., Palmieri G., Mattei M., Galati D., Martino A., Piccioni M.S., Valente E., Bonanno E., De Vito P., Baldini P.M., Spagnoli L.G., Colizzi V., Fraziano M., 2004. Sphingosine 1-phosphate induces antimicrobial activity both in vitro and in vivo. *J. Infect. Dis.* 189 (11), 2129-2138.
- Garmy N., Taieb N., Yahi N., Fantini J., 2005a. Apical uptake and transepithelial transport of sphingosine monomers through intact human intestinal epithelial cells: Physicochemical and molecular modeling studies. *Arch. Biochem. Biophys.* 440 (1), 91-100.
- Garmy N., Taieb N., Yahi N., Fantini J., 2005b. Interaction of cholesterol with sphingosine: physicochemical characterization and impact on intestinal absorption. *J. Lipid Res.* 46 (1), 36-45.
- Giron-Calle J., Forman H.J., 2000. Phospholipase D and priming of the respiratory burst by H₂O₂ in NR8383 alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 23 (6), 748-754.

- Glinghammar B., Venturi M., Rowland I.R., Rafter J.J., 1997. Shift from a dairy product-rich to a dairy product-free diet: influence on cytotoxicity and genotoxicity of fecal water - potential risk factors for colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 66 (5), 1277-1282.
- Gremaud G., Schmid I., Sieber R., 2005. Estimation de l'utilisation des denrées alimentaires en Suisse pour les années 2001/2002. In: *Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht*, 7-24. Bern: Bundesamt für Gesundheit.
- Gutierrez E., Wang T., Fehr W.R., 2004. Quantification of sphingolipids in soybeans. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 81 (8), 737-742.
- Harada-Shiba M., Kinoshita M., Kamido H., Shimokado K., 1998. Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis in cultured human umbilical vein endothelial cells by common and unique mechanisms. *J. Biol. Chem.* 273 (16), 9681-9687.
- Holt P.R., Atillasoy E.O., Gilman J., Guss J., Moss S.F., Newmark H., Fan K.H., Yang K., Lipkin M., 1998. Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods - A randomized controlled trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 280 (12), 1074-1079.
- Hopkins P.N., Williams R.R., 1981. A survey of 246 coronary risk factors. *Atherosclerosis* 40, 1-52.
- Huwiler A., Kolter T., Pfeilschifter J., Sandhoff K., 2000. Physiology and pathophysiology of sphingolipid metabolism and signaling. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1485 (2-3), 63-99.
- Imaizumi K., Tominaga A., Sato M., Sugano M., 1992. Effects of dietary sphingolipids on levels of serum and liver lipids in rats. *Nutr. Res.* 12 (4-5), 543-548.
- Jensen R.G., Newburg D.S., 1995. Bovine milk lipids. In: *Handbook of milk composition*. (Ed. R. G. Jensen). Academic Press Inc., San Diego CA, 543-575.
- Jeong T.S., Schissel S.L., Tabas I., Pownall H.J., Tall A.R., Jiang X.C., 1998. Increased sphingomyelin content of plasma lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice reflects combined production and catabolic defects and enhances reactivity with mammalian sphingomyelinase. *J. Clin. Invest.* 101 (4), 905-912.
- Jiang X.C., Paultre F., Pearson T.A., Reed R.G., Francis C.K., Lin M., Berglund L., Tall A.R., 2000. Plasma sphingomyelin level as a risk factor for coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20 (12), 2614-2618.
- Jiang Y.Z., Noh S.K., Koo S.I., 2001. Egg phosphatidylcholine decreases the lymphatic absorption of cholesterol in rats. *J. Nutr.* 131 (9), 2358-2363.
- Kester M., Kolesnick R., 2003. Sphingolipids as therapeutics. *Pharmacol. Res.* 47 (5), 365-371.
- Kobayashi T., Shimizugawa T., Osakabe T., Watanabe S., Okuyama H., 1997. A long-term feeding of sphingolipids affected the levels of plasma cholesterol and hepatic triacylglycerol but not tissue phospholipids and sphingolipids. *Nutr. Res.* 17 (1), 111-114.
- Kolter T., Sandhoff K., 1999. Sphingolipids - Their metabolic pathways and the pathobiochemistry of neurodegenerative diseases. *Angew. Chem. Int. Ed.* 38 (11), 1532-1568.
- Koopman J.S., 1984. Milk-fat and gastrointestinal illness. *Am. J. Public Health* 74 (12), 1371-1373.
- Kusner D.J., Hall C.F., Schlesinger L.S., 1996. Activation of phospholipase D is tightly coupled to the phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* or opsonized zymosan by human macrophages. *J. Exp. Med.* 184 (2), 585-595.
- Levade T., Augé N., Veldman R.J., Cuvillier O., Negre-Salvayre A., Salvayre R., 2001. Sphingolipid mediators in cardiovascular cell biology and pathology. *Circ. Res.* 89 (11), 957-968.
- Li Z.Q., Basterr M.J., Hailemariam T.K., Hojati M.R., Lu S.D., Liu J., Liu R.J., Zhou H.W., Jiang X.C., 2005. The effect of dietary sphingolipids on plasma sphingomyelin metabolism and atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta* 1735 (2), 130-134.
- Liu J.J., Nilsson A., Duan R.D., 2000. Effects of phospholipids on sphingomyelin hydrolysis induced by intestinal alkaline sphingomyelinase: An in vitro study. *J. Nutr. Biochem.* 11 (4), 192-197.
- Lucas A., Morley R., Cole T.J., 1998. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *Br. Med. J.* 317 (7171), 1481-1487.
- Lucas A., Morley R., Cole T.J., Lister G., Leesonpayne C., 1992. Breast-milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 339 (8788), 261-264.
- MacLennan A.J., Carney P.R., Zhu W.J., Chaves A.H., Garcia J., Grimes J.R., Anderson K.J., Roper S.N., Lee N., 2001. An essential role for the H218/AGR16/Edg-5/LPB2 sphingosine 1-phosphate receptor in neuronal excitability. *Eur. J. Neurosci.* 14 (2), 203-209.
- Marathe S., Schissel S.L., Yellin M.J., Beatini N., Mintzer R., Williams K.J., Tabas I., 1998. Human vascular endothelial cells are a rich and regulatable source of secretory sphingomyelinase - Implication for early atherogenesis and ceramide-mediated cell signaling. *J. Biol. Chem.* 273 (7), 4081-4088.
- Melendez A., Floto R.A., Gillooly D.J., Harnett M.M., Allen J.M., 1998. Fc gamma RI coupling to phospholipase D initiates sphingosine kinase-mediated calcium mobilization and vesicular trafficking. *J. Biol. Chem.* 273 (16), 9393-9402.
- Menkes J.H., 1977. Early feeding history of children with learning-disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* 19 (2), 169-171.
- Merrill A.H., Schmelz E.M., Dillehay D.L., Spiegel S., Shayman J.A., Schroeder J.J., Riley R.T., Voss K.A., Wang E., 1997. Sphingolipids - The enigmatic lipid class: biochemistry, physiology, and pathophysiology. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 142, 208-225.
- Merrill A.H., Schmelz E.M., Wang E., Schroeder J.J., Dillehay D.L., Riley R.T., 1995. Role of dietary sphingolipids and inhibitors of sphingolipid metabolism in cancer and other diseases. *J. Nutr.* 125 (5), 1677S-1682S.
- Molander-Melin M., Blennow K., Bogdanovic N., Dellheden B., Mansson J.E., Fredman P., 2005. Structural membrane alterations in Alzheimer brains found to be associated with regional disease development; increased density of gangliosides GM1 and GM2 and loss of cholesterol in detergent-resistant membrane domains. *J. Neurochem.* 92 (1), 171-182.

- Mortensen E.L., Michaelsen K.F., Sanders S.A., Reinisch J.M., 2002. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 287 (18), 2365-2371.
- Mukhin D.N., Chao F.F., Kruth H.S., 1995. Glycosphingolipid accumulation in the aortic-wall is another feature of human atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15 (10), 1607-1615.
- Mukhin D.N., Prokazova N.V., Bergelson L.D., Orekhov A.N., 1989. Ganglioside content and composition of cells from normal and atherosclerotic human aorta. *Atherosclerosis* 78 (1), 39-45.
- Nilsson A., 1968. Metabolism of sphingomyelin in intestinal tract of rat. *Biochim. Biophys. Acta* 164 (3), 575-584.
- Nilsson A., Duan R.D., 1999. Alkaline sphingomyelinases and ceramidases of the gastrointestinal tract. *Chem. Phys. Lipids* 102 (1-2), 97-105.
- Noh S.K., Koo S.I., 2003. Egg sphingomyelin lowers the lymphatic absorption of cholesterol. *J. Nutr.* 133 (11), 3571-3576.
- Noh S.K., Koo S.I., 2004. Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats. *J. Nutr.* 134 (10), 2611-2616.
- Nyberg L., Nilsson A., Lundgren P., Duan R.D., 1997. Localization and capacity of sphingomyelin digestion in the rat intestinal tract. *J. Nutr. Biochem.* 8 (3), 112-118.
- Nyberg L., 1998. Digestion and absorption of sphingomyelin from milk. Thesis. Department of Internal Medicine. University Hospital of Lund, Sweden.
- Nyberg L., Duan R.D., Nilsson A., 2000. A mutual inhibitory effect on absorption of sphingomyelin and cholesterol. *J. Nutr. Biochem.* 11 (5), 244-249.
- Oshida K., Shimizu T., Takase M., Tamura Y., Shimizu T., Yamashiro Y., 2003. Effects of dietary sphingomyelin on central nervous system myelination in developing rats. *Pediatr. Res.* 53 (4), 589-593.
- Ozkara H.A., 2004. Recent advances in the biochemistry and genetics of sphingolipidoses. *Brain Dev.* 26 (8), 497-505.
- Pablos-Mendez A., Raviglione M.C., Laszlo A., Binkin N., Rieder H.L., Bustreo F., Cohn D.L., Lambregts-van Weezenbeek C.S.B., Kim S.J., Chaulet P., Nunn P., 1998. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N. Engl. J. Med.* 338 (23), 1641-1649.
- Pan X.L., Izumi T., 2000. Variation of the ganglioside compositions of human milk, cow's milk and infant formulas. *Early Hum. Dev.* 57 (1), 25-31.
- Park E.J., Suh M., Ramanujam K., Steiner K., Begg D., Clandinin T.T., 2005. Diet-induced changes in membrane gangliosides in rat intestinal mucosa, plasma and brain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 40 (4), 487-495.
- Parodi P.W., 1997. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J. Nutr.* 127 (6), 1055-1060.
- Parodi P.W., 2004. Milk fat in human nutrition. *Austr. J. Dairy Technol.* 59 (1), 3-59.
- Pfeuffer M., Schrezenmeir J., 2001. Dietary sphingolipids: Metabolism and potential health implications. *Kieler Milchw. Forschungsber.* 53 (1), 31-42.
- Portman O.W., Alexandre M., 1970. Metabolism of sphingolipids by normal and atherosclerotic aorta of squirrel monkeys. *J. Lipid Res.* 11 (1), 23-30.
- Possemiers S., Van Camp J., Bolca S., Verstraete W., 2005. Characterization of the bactericidal effect of dietary sphingosine and its activity under intestinal conditions. *Int. J. Food Microbiol.* 105, 59-70.
- Puente R., Garcia-Pardo L.A., Rueda R., Gil A., Hueso P., 1996. Seasonal variations in the concentration of gangliosides and sialic acids in milk from different mammalian species. *Int. Dairy J.* 6, 315-322.
- Radin N.S., 2006. Preventing the binding of pathogens to the host by controlling sphingolipid metabolism. *Microbes Infect.* 8, 938-945.
- Reynolds C.P., Maurer B.J., Kolesnick R.N., 2004. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 206 (2), 169-180.
- Ribar S., Mesarić M., Sedić M., 2003. Sphingoid bases as possible diagnostic parameters. *Croat. Med. J.* 44 (2), 165-170.
- Rodgers B., 1978. Feeding in infancy and later ability and attainment - longitudinal-study. *Dev. Med. Child Neurol.* 20 (4), 421-426.
- Rodriguez J.L., Ghiselli G.C., Torreggiani D., Sirtori C.R., 1976. Very low-density lipoproteins in normal and cholesterol-fed rabbits - lipid and protein composition and metabolism. *Atherosclerosis* 23 (1), 73-83.
- Rombaut R., Van Camp J., Dewettinck K., 2006. Phospho- and sphingolipid distribution during processing of milk, butter and whey. *Int. J. Food Sci. Technol.* 41, 435-443.
- Rueda R., Maldonado J., Narbona E., Gil A., 1998a. Neonatal dietary gangliosides. *Early Hum. Dev.* 53, S135-S147.
- Rueda R., Sabatel J.L., Maldonado J., Molina-Font J.A., Gil A., 1998b. Addition of gangliosides to an adapted milk formula modifies levels of fecal *Escherichia coli* in preterm newborn infants. *J. Pediatr.* 133 (1), 90-94.
- Sandhoff K., Kolter T., 1996. Topology of glycosphingolipid degradation. *Trends Cell Biol.* 6 (3), 98-103.
- Sandhoff K., Kolter T., 2003. Biosynthesis and degradation of mammalian glycosphingolipids. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 358 (1433), 847-861.
- Schauer R., 1982. Sialic Acids, Chemistry, Metabolism, and Function. Wien, New York: Springer-Verlag.
- Schissel S.L., Tweedie-Hardman J., Rapp J.H., Graham G., Williams K.J., Tabas I., 1996. Rabbit aorta and human atherosclerotic lesions hydrolyze the sphingomyelin of retained low-density lipoprotein - Proposed role for arterial-wall sphingomyelinase in subendothelial retention and aggregation of atherogenic lipoproteins. *J. Clin. Invest.* 98 (6), 1455-1464.
- Schissel S.L., Jiang X.C., Tweedie-Hardman J., Jeong T.S., Camejo E.H., Najib J., Rapp J.H., Williams K.J., Tabas I., 1998. Secretory sphingomyelinase, a product of the acid sphingomyelinase gene, can hydrolyze atherogenic lipoproteins at neutral pH - Implications for atherosclerotic lesion development. *J. Biol. Chem.* 273 (5), 2738-2746.

- Schmelz E.M., Crall K.J., Larocque R., Dillehay D.L., Merrill A.H., 1994. Uptake and metabolism of sphingolipids in isolated intestinal loops of mice. *J. Nutr.* 124, 702-712.
- Schmelz E.M., Dillehay D.L., Webb S.K., Reiter A., Adams J., Merrill A.H., 1996. Sphingomyelin consumption suppresses aberrant colonic crypt foci and increases the proportion of adenomas versus adenocarcinomas in CF1 mice treated with 1,2-dimethylhydrazine: implications for dietary sphingolipids and colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 56, 4936-4941.
- Schmelz E.M., Dombink-Kurtzman M.A., Roberts P.C., Kozutsumi Y., Kawasaki T., Merrill A.H., 1998. Induction of apoptosis by fumonisin B1 in HT29 cells is mediated by the accumulation of endogenous free sphingoid bases. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 148, 252-260.
- Schmelz E.M., Sullards M.C., Dillehay D.L., Merrill A.H., 2000. Colonic cell proliferation and aberrant crypt foci formation are inhibited by dairy glycosphingolipids in 1,2-dimethylhydrazine-treated CF1 mice. *J. Nutr.* 130 (3), 522-527.
- Sheu C.W., Freese E., 1973. Lipopolysaccharide layer protection of gram-negative bacteria against inhibition by long-chain fatty-acids. *J. Bacteriol.* 115 (3), 869-875.
- Solfrizzo M., Avantiaggiato G., Visconti A., 1997. Rapid method to determine sphinganine/sphingosine in human and animal urine as a biomarker for fumonisin exposure. *J. Chromatogr. B* 692 (1), 87-93.
- Souci S.W., Fachmann W., Kraut H., 2000. Food composition and nutrition tables. 6th ed. Stuttgart, Boca Raton, New York, Washington D.C.: Medpharm Scientific Publishers; CRC Press.
- Spiegel S., Merrill A.H., 1996. Sphingolipid metabolism and cell growth regulation. *FASEB J.* 10 (12), 1388-1397.
- Sprong R.C., Hulstein M., van der Meer R., 1998. Phospholipid-rich butter milk decreases the gastro-intestinal survival and translocation of *Listeria* in rats. *Gastroenterol.* 114 (4), A1090.
- Sprong R.C., Hulstein M.F.E., van der Meer R., 2001. Bactericidal activities of milk lipids. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45 (4), 1298-1301.
- Sprong R.C., Hulstein M.F.E., van der Meer R., 2002. Bovine milk fat components inhibit food-borne pathogens. *Int. Dairy J.* 12 (2-3), 209-215.
- Svennerholm L., 1980. Structure and Biology of cell membrane gangliosides. Cholera and related diarrheas: Molecular aspects of a global health problem: 43rd Nobel Symposium, Stockholm, August 6-11, 1978, eds Ouchterlony, J. Holmgren, pp 5-251. WHO & Nobelstitelsen, Basel; New York: S. Karger.
- Svennerholm L., 1994. Gangliosides - a new therapeutic agent against stroke and alzheimers-disease. *Life Sci.* 55 (25-26), 2125-2134.
- Svennerholm L., Brane G., Karlsson I., Lekman A., Ramstrom I., Wikkelso C., 2002. Alzheimer disease - effect of continuous intracerebroventricular treatment with GM1 ganglioside and a systematic activation programme. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 14 (3), 128-136.
- Tabas I., 1999. Secretory sphingomyelinase. *Chem. Phys. Lipids* 102 (1-2), 123-130.
- Tamama K., Okajima F., 2002. Sphingosine 1-phosphate signaling in atherosclerosis and vascular biology. *Curr. Opin. Lipidol.* 13 (5), 489-495.
- Tsyupko A.N., Dudnik L.B., Evstigneeva R.P., Alessenko A.V., 2001. Effects of reduced and oxidized glutathione on sphingomyelinase activity and contents of sphingomyelin and lipid peroxidation products in murine liver. *Biochemistry Mosc.* 66 (9), 1028-1034.
- Tudichum J.L.W., 1884. The Chemical Constitution of the Brain. Bailliere, Tindall & Cox, London.
- van der Westhuizen L., Brown N.L., Marasas W.F.O., Swanevelder S., Shephard G.S., 1999. Sphinganine/sphingosine ratio in plasma and urine as a possible biomarker for fumonisin exposure in humans in rural areas of Africa. *Food Chem. Toxicol.* 37 (12), 1153-1158.
- Vesper H., Schmelz E.M., Nikolova-Karakashian M.N., Dillehay D.L., Lynch D.V., Merrill A.H., 1999. Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition. *J. Nutr.* 129 (7), 1239-1250.
- Wang B., Brand-Miller J., 2003. The role and potential of sialic acid in human nutrition. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57 (11), 1351-1369.
- Wong M.L., Xie B.X., Beatini N., Phu P., Marathe S., Johns A., Golds P.W., Hirsch E., Williams K.J., Licinio J., Tabas I., 2000. Acute systemic inflammation up-regulates secretory sphingomyelinase in vivo: A possible link between inflammatory cytokines and atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97 (15), 8681-8686.
- Xia P., Vadas M.A., Rye K.A., Barter P.J., Gamble J.R., 1999a. High density lipoproteins (HDL) interrupt the sphingosine kinase signaling pathway - A possible mechanism for protection against atherosclerosis by HDL. *J. Biol. Chem.* 274 (46), 33143-33147.
- Xia P., Wang L.J., Gamble J.R., Vadas M.A., 1999b. Activation of sphingosine kinase by tumor necrosis factor-alpha inhibits apoptosis in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 274 (48), 34499-34505.
- Xu X.X., Tabas I., 1991. Sphingomyelinase enhances low-density-lipoprotein uptake and ability to induce cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J. Biol. Chem.* 266 (36), 24849-24858.
- Zeisel S.H., Char D., Sheard N.F., 1986. Choline, phosphatidylcholine and sphingomyelin in human and bovine-milk and infant formulas. *J. Nutr.* 116 (1), 50-58.