

Machen Milch und Käse süchtig? Was wir über bioaktive Peptide aus Milch wissen – und was nicht

Aus Nahrungsproteinen, also auch aus dem Milcheiweiss, werden durch enzymatische Abbauprozesse nicht nur einzelne Aminosäuren freigesetzt, sondern auch diverse Peptide. Einige dieser Proteinfragmente üben Signalfunktionen aus, beispielsweise Opiat-ähnliche. Eine suchterzeugende Wirkung kann daraus nicht automatisch abgeleitet werden. Prinzipiell handelt es sich bei den Wirkungen bioaktiver Peptide um physiologische Vorgänge. Ihre umfassende gesundheitliche Bewertung ist aber noch nicht abgeschlossen.



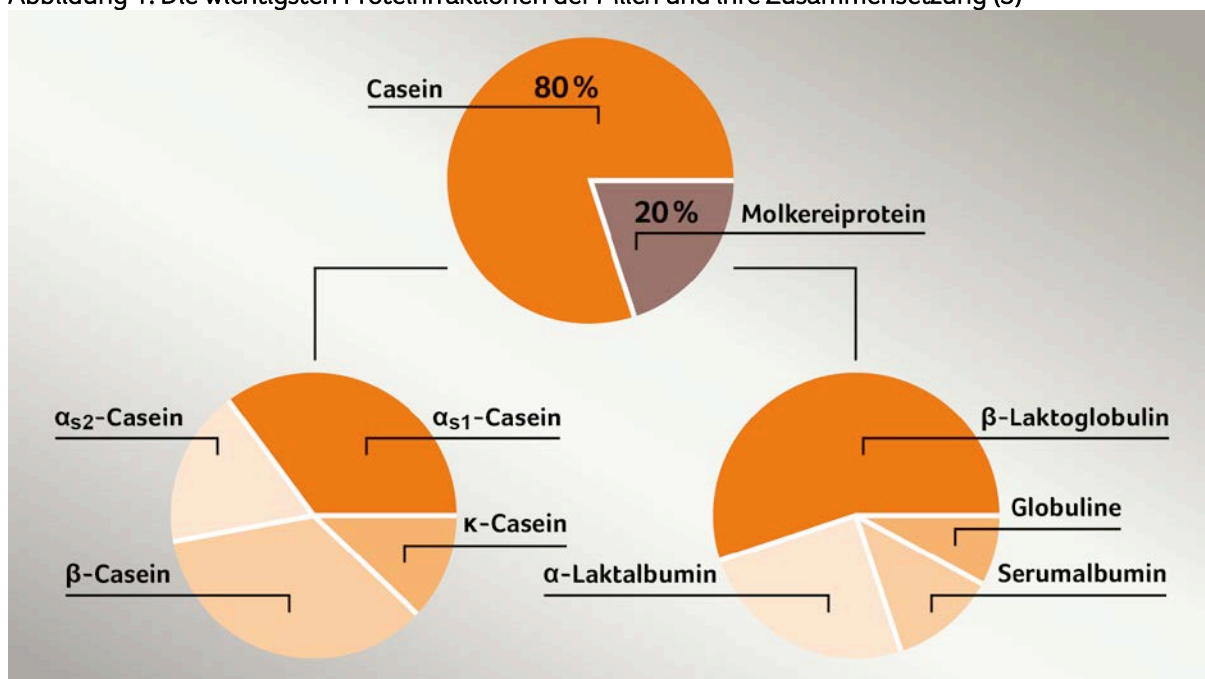
«Käse macht süchtig» – solche und ähnliche Schlagzeilen geistern gelegentlich durch das Internet (1). Bei näherem Hinsehen basieren diese Meldungen meist auf Untersuchungen aus Zell- und Tierstudien, in denen gezeigt werden konnte, dass aus bestimmten Milchproteinen durch Enzymwirkung bioaktive Peptide entstehen, die an Opiatrezeptoren (sogenannte μ -Opiatrezeptoren) binden und darüber auch Signale auslösen können. Ethnologen stellten zudem bei dem nomadisch lebenden Volk der Tuareg in Mali eine gewisse Abhängigkeit vom Milchtrinken (ebenso von Tee und Kautabak) fest. Zumindest sei das

Milchtrinken ein festes und wichtiges Ritual im Alltag dieser Menschen, und in den medizinischen Krankheitsbeschreibungen der Tuareg werde ein Entzugssyndrom erwähnt (2). Während dies wohl eher mit ritualisierten täglichen Gewohnheiten und der enormen Bedeutung der vom Rind stammenden Lebensmittel für die Nomaden zusammenhängen dürfte, sollen im Folgenden die opiatwirksamen Peptide aus Milchproteinen näher betrachtet werden.

Milchproteine und was daraus werden kann

Milchproteine sind hochwertig und liefern alle essenziellen Aminosäuren, daher sorgen sie zu einem erheblichen Teil für die Proteinversorgung der Schweizer Bevölkerung: nach Fleisch und Fleischprodukten stehen sie mit rund 24 % der Proteinzufuhr an zweiter Stelle (3). Das Eiweiss macht 3 bis 4 Prozent der Milch aus, es besteht aus einer Mischung verschiedener Komponenten: Die mengenmässig wichtigsten Milchproteine sind die Caseine (ca. 80 Prozent) und die Molkenproteine (ca. 20 Prozent), von denen es jeweils wieder mehrere Untergruppen gibt (siehe Abbildung 1). Die verschiedenen Proteinfractionen sind nicht nur aufgrund ihrer Aminosäuren und ihres Einflusses etwa auf die Bioverfügbarkeit von Mineralstoffen von ernährungsphysiologischem Interesse, sie beeinflussen zudem die Magenentleerung, die Darmflora und -peristaltik, aber auch die lebensmitteltechnologischen Eigenschaften der Milch (4, 5). Während bei der Käseherstellung ein Grossteil der Molke abgetrennt wird, sind vor allem die kappa-Caseine für das Dicklegen der Käsereimilch entscheidend (5). Das enzym- und säurebedingte Gerinnen der Milchproteine ist zudem ein entscheidender Schritt in der Herstellung fermentierter Milchprodukte.

Abbildung 1: Die wichtigsten Proteinfractionen der Milch und ihre Zusammensetzung (5)



Auch im menschlichen Körper durchlaufen die Proteine im Zuge der Verdauung verschiedene Strukturveränderungen und einen schrittweisen, überwiegend enzymatischen Abbau. Dabei entstehen nicht nur und nicht sofort einzelne Aminosäuren, sondern zuvor vor allem Peptide unterschiedlicher Länge. Der Körper kann auf diesem Weg die Proteine und ihre Verdauung nicht nur zu Ernährungszwecken, sondern auch für zeitlich begrenzte Signalwirkungen nutzen. So werden auch im Säugling nach dem Stillen im Zuge der Proteinverdauung bioaktive Peptide aus den Proteinen der Muttermilch freigesetzt. Peptide

regulieren unter anderem die Reifung des kindlichen Immunsystems, helfen, das Kind an die Mutter zu binden, und machen es nach dem Säugen schläfrig, bevor sie zu Aminosäuren abgebaut werden. Auch einige bioaktive Peptide aus Muttermilch weisen opiatähnliche Wirkungen auf, es entstehen teilweise dieselben Peptide wie aus Kuhmilch, jedoch in geringerer Menge und mit abgeschwächter Wirkung (6, 7). Die Entstehung bioaktiver Peptide und die Tatsache, dass sie Effekte haben können, sind also physiologische Vorgänge und nicht per se problematisch.

Proteinverdauung in Kürze

Die Proteinverdauung des Menschen beginnt im Magen, wo Pepsin die säuredenaturierten Proteine zunächst in Peptidketten verschiedener Länge zerlegt. Im Zwölffingerdarm kommen die proteolytischen Enzyme der Bauchspeicheldrüse (Chymotrypsin, Trypsin, Elastase) hinzu, die die längeren Peptide in kleinere Stücke mit 4 bis etwa 20 Aminosäuren zerlegen, sowie Amino- und Dipeptidasen der Enterozyten an der Bürstensaummembran, die sowohl sehr kleine Peptide als auch einzelne Aminosäuren abspalten können. Diese werden in den tieferen Dünndarmabschnitten (Jejunum und Ileum) über verschiedene Mechanismen resorbiert.

Peptide aus Milch: diverse Effekte

Die Aminosäuresequenzen der späteren Peptide sind inert, solange sie sich innerhalb eines Proteins befinden. Ihre Wirkungen können sie erst entfalten, nachdem sie enzymatisch (oder durch Säureeinwirkung) aus diesen freigesetzt wurden, sei es durch die Verdauung, durch milcheigene Enzyme oder im Zuge der Herstellung von Milchprodukten oder Käse (z. B. durch die Starterkulturen). Etliche dieser Peptide verfügen über biologische Wirkungen, weshalb sie als bioaktive Peptide bezeichnet werden. Sie entstehen jedoch keineswegs nur bei der Zerlegung von Milcheiweiss, sondern prinzipiell bei jeglicher Proteinverdauung. Allerdings sind bioaktive Peptide aus Milchproteinen am besten untersucht.

Die bioaktiven Peptide aus Milchproteinen können verschiedene biologische Prozesse beeinflussen. Am bekanntesten dürften die blutdrucksenkenden Effekte jener Milchpeptide sein, die in der Lage sind, das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) zu hemmen. Anderen bioaktiven Milchpeptiden werden antimikrobielle, immunmodulatorische, antioxidative, Mineralstoff-transportierende und opiatähnliche Eigenschaften zugeschrieben (8). Letztere hängen damit zusammen, dass der Körper über ein weit verzweigtes System verschiedener Opiatrezeptoren, unter anderem im zentralen Nervensystem, aber auch im Gastrointestinaltrakt, verfügt. An diese Rezeptoren (es gibt drei Gruppen von Opiatrezeptoren mit verschiedenen Aufgaben) binden sowohl vom Körper selbst produzierte (endogene) Opioide wie Enkephaline und Endorphine, als auch Medikamente mit Opiatwirkung (z. B. Morphin) und die aus Nahrungsproteinen herausgetrennten (exogenen) Opioide, zu denen auch bestimmte Peptide aus der Milch zählen. Das körpereigene Opiatsystem reduziert schmerzhafte und stressreiche Empfindungen, es beeinflusst die Stimmung und das Belohnungssystem (9). Insofern ist es auch eng mit der Entstehung von Süchten verwoben. Beispielsweise ist Morphin nach wie vor das stärkste Schmerzmittel, macht zugleich aber auch süchtig.

Opiatähnliche Peptide – nicht nur aus Milch

Wenn es um opiatähnliche Milchproteinpeptide geht, steht meist das aus dem beta-Kasein vieler Rinder entstehende, sieben Aminosäuren lange beta-Casomorphin 7 (BCM-7) im Fokus. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass auch aus anderen Milchproteinen und auch aus den Proteinen anderer Lebensmittel

opiatähnliche Peptide entstehen. Bekannt ist beispielsweise, dass auch aus Getreidegluten, aus Sojaprotein, aus Fleisch- und selbst aus Spinatprotein opiatwirksame bioaktive Peptide freigesetzt werden können (8). Davon, dass Spinat süchtig mache, hat man aber noch nie gehört.

Tabelle 1: Bioaktive opiatähnliche Peptide aus verschiedenen Nahrungsproteinen (mod. n. 8)

Protein	Peptide mit opioider Wirkung
alpha _{s1} -Casein	alpha _{s1} -Casein-Exorphin
beta-Casein	diverse beta-Casomorphine
kappa-Casein	Casoxin A, B, C
beta-Laktoglobulin	beta-Laktorphin
alpha-Laktalbumin	alpha-Laktorphin
Serumalbumin	Serorphin
Bovines Hämoglobin	Hämorphin-4, -5, -6
Gluten	Exorphine A4, A5, B4, B5
Spinatprotein	Rubiscolin-5, -6
Sojabohnenprotein	Sojamorphin-5

Zurück zu den Peptiden, die aus beta-Caseinen entstehen. Neben dem bereits genannten BCM-7 werden bei der Proteolyse auch kürzere und längere beta-Casomorphine gebildet. Die Zahlen benennen die Anzahl der Aminosäuren im Peptid.

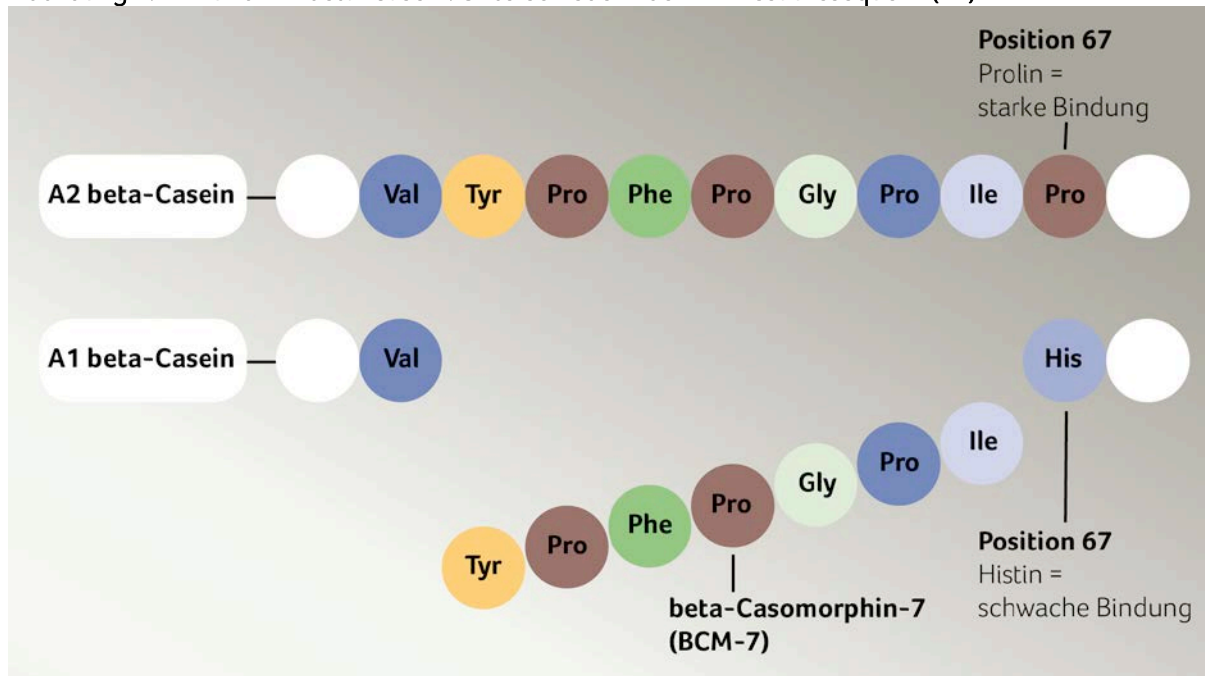
Tabelle 2: Aus Kuhmilch freigesetzte beta-Casomorphine (mod. n. 10)

beta-Casomorphin	Aminosäuren des beta-Caseins	Aminosäuresequenz
BCM-4	60 – 63	Tyr-Pro-Phe-Pro
BCM-5	60 – 64	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly
BCM-6	60 – 65	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro
BCM-7	60 – 66	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile
BCM-8	60 – 67	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro
BCM-9	60 – 68	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn
BCM-10	60 – 69	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser
BCM-11	60 – 70	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser-Leu

Verschiedene beta-Caseine – unterschiedliche Peptide

Genetisch bedingt entstehen im Euter einer Kuh unterschiedliche Caseine, auch unterschiedliche beta-Caseine, die immerhin ein Drittel der Milchproteine stellen. Bekannt sind derzeit zehn verschiedene beta-Caseine mit der Bezeichnung A1, A2, A3, B, D, E, F, G, H1, H2 und I, die durch diverse genetische Mutationen entstanden, die meist zum Austausch einzelner Aminosäuren im Protein führten (7). Die beta-Casein-Varianten A1 und A2 sind bei Kühen weltweit am weitesten verbreitet, sie unterscheiden sich nur an einer Stelle im Molekül: Bei der A1-Variante befindet sich an 67. Stelle die Aminosäure Histidin, bei der A2-Variante Prolin. Genau das hat Auswirkungen auf die Entstehung verschiedener beta-Casomorphine. Denn die Bindung zu Histidin lässt sich enzymatisch leichter aufspalten als zu Prolin. Und so kommt es, dass aus dem Milcheiweiss von Rindern, die A1-Casein bilden, leicht beta-Casomorphin 7 (BCM-7) entstehen kann, aus Milch mit A2-Casein dagegen nicht.

Abbildung 2: A1- und A2-beta-Casein: Unterschiede in der Aminosäuresequenz (14)



Ob ein Tier Milch mit A1- oder A2-beta-Casein (neben anderen Casein-Varianten) produziert, hängt von der Rasse ab: Holstein-Rinder besitzen – ebenso wie Braunvieh und Schweizer Fleckvieh – sowohl A1- als auch A2-Gene, sodass ihre Milch beide beta-Casein-Varianten enthält (7, 11). Ein geringer Anteil aller bisher untersuchten Kühe (3 bis 12 %) bildet nur A1-Casein, aus dem BCM-7 entstehen kann. Guernsey-Rinder bilden dagegen kaum A1-Casein, asiatische und afrikanische Büffel, Rinder, Ziegen und Schafe bilden ausschliesslich A2-Casein, weshalb ihre «A2-Milch» oft als gesünder propagiert wird. In Australien und Neuseeland wird schon seit Jahren A2-Kuhmilch angeboten, aus der kein BCM-7 entstehen soll. Die USA und einige europäische Länder haben inzwischen nachgezogen.

BCM-7 ist das opiatähnlich wirkende Peptid der Milch, dem etliche negative gesundheitliche Wirkungen zugeschrieben werden. Sie reichen von der Förderung von Typ-1-Diabetes, Autismus und plötzlichem Kindstod über Magen-Darm-Beschwerden, Asthma und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bis hin zum Vorwurf der Suchterzeugung. Allerdings basieren viele dieser Hypothesen auf den Erkenntnissen aus Tierversuchen und Zellkulturstudien, die noch dazu oft auf isolierten Caseinen und In-vitro-Verdauungssimulationen beruhen. Zum tatsächlichen Konsum von Milch und Milchprodukten gibt es kaum Humanstudien. Wie also ist es um die Evidenz für die dem BCM-7 zugeschriebenen negativen Effekte bestellt?

A1 oder A2: gesundheitsrelevant?

Zu dieser Frage liegen mittlerweile einige zusammenfassende Auswertungen vor. Die erste bewertende Übersichtsarbeit wurde 2009 von der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) erstellt (12). Nach Durchsicht und Analyse der bis dato vorliegenden Literatur kam die EFSA zu folgenden Schlussfolgerungen: Keine klare Evidenz für eine kausale Beziehung zwischen BCM-7 und der Entstehung der oben genannten Krankheiten und insofern auch kein Grund, A1-Milch dafür verantwortlich zu machen. Allerdings, so die EFSA, gebe es Hinweise auf vermehrte gastrointestinale Beschwerden nach dem Konsum von A1-Milch, die weiterer Abklärung bedürften.

Zu den gastrointestinalen Beschwerden, die dem BCM-7 bzw. der A1-Milch zugeschrieben werden, gehören Bauchschmerzen und Flatulenz, erhöhte Entzündungsmarker sowie eine verlängerte gastrointestinale Transitzeit. Letztere ist eine typische Nebenwirkung von Opiaten. Derlei Beschwerden wurden jedoch nur in wenigen Studien beobachtet und nur in bestimmten Bevölkerungsgruppen (z. B. Han-Chinesen, Frauen mit Milchunverträglichkeit) gefunden, sodass Verallgemeinerungen hierzu nicht möglich sind (13).

Auch das Kompetenzzentrum Ernährung (KErn) der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft in Freising hat sich zusammen mit der Universität Freiburg i. Br. mit diesen Fragen befasst. Die Ergebnisse des Forschungsprojektes wurden im Dezember 2019 präsentiert (14). Es konnten 21 Studien zu gesundheitlichen Fragestellungen beim Menschen nach systematischen Kriterien ausgewertet werden. Die bis dato durchgeführten Studien, von denen 13 von einem neuseeländischen Produzenten von A2-Milch finanziert worden waren, sind überwiegend von niedriger oder sehr niedriger, manche von moderater Qualität, ihre Ergebnisse widersprüchlich. Aufgrund der Datenlage, so das KErn, lasse sich derzeit keine Empfehlung für A2-Milch oder gegen A1-Milch aussprechen.

Eine aktuelle Auswertung der vorliegenden In-vitro- und In-vivo-Literatur kommt zu dem Ergebnis, dass die postulierten Zusammenhänge zwischen opiatähnlichen Wirkungen von BCM-7 und verschiedenen Erkrankungen noch immer im Stadium «interessantes Thema» stecken und dass es auch derzeit keine belastbare Evidenz dafür gibt (7). Den möglichen Problemen bei Menschen mit unreifer (Neugeborene) oder gestörter Darmbarriere oder Blut-Hirn-Schranke (z. B. bestimmte Darmerkrankungen, Autismus, Atopien) sollte allerdings weiter nachgegangen werden.

Von der Möglichkeit, regelrechte Süchte auszulösen, berichtet keine dieser ausführlichen Literaturanalysen. Für Wirkungen, die über lokale Effekte im Gastrointestinaltrakt hinausgehen, dürften die opiatähnlich wirkenden Peptide aus der Milch durch Verdauungsenzyme nicht nennenswert abgebaut werden, sondern müssten intakt resorbiert und via Blut in andere Körperregionen transportiert werden. Zwar können Peptide die Darmwand auf verschiedenen Wegen durchdringen. Inwieweit dies bei gesunden Erwachsenen geschieht und wie stark die Peptide enzymatisch abgebaut werden, ist nicht systematisch untersucht. Bekannt ist hingegen, dass neben der Darmflora auch verschiedene Joghurt- und Käseerikulturen bioaktive Peptide bilden und auch Enzyme zu ihrem Abbau herstellen können. So wurde in Joghurt praktisch kein BCM-7 nachgewiesen. Auch in verschiedenen Käsearten finden sich bioaktive Peptide in sehr unterschiedlichen Mengen, was auf die Käseerikulturen und deren Fähigkeiten zur Peptidbildung und zum Peptidabbau zurückgeführt wird (10).

Fazit: Käse und Milch machen nicht süchtig

Sowohl im menschlichen Verdauungstrakt als auch bei der Herstellung von Milchprodukten und Käse können opiatähnlich wirkende Peptide entstehen, unter anderem BCM-7, das nachgewiesenermassen an my-Opiatrezeptoren binden und Signalkaskaden auslösen kann. Allerdings gibt es weder aus Tierversuchen noch aus Humanstudien Hinweise auf eine suchterzeugende Wirkung dieses oder anderer bioaktiver Peptide aus Milch. Dessen ungeachtet sollte weiter erforscht werden, ob bioaktive Peptide aus Milch bei Personen mit unreifer oder geschädigter Darmbarriere verstärkt vom Darm ins Blut gelangen und zu negativen gesundheitlichen Effekten führen können.

Literatur

1. z. B. hier: Sucht nach Käse. Meldung von Dr. Petra Bracht am 20.7.2018, <https://www.drpetrabracht.de/blog/fasten-ernaehrung-gewicht/sucht-nach-kaese/> (besucht am 21.4.2020)
2. Hureiki, J, Laqueille, X: The Tuaregs addiction to tea, to smokeless tobacco and to milk: Ethnological and Clinical Approach. *Encephale* 2003;29:42-48
3. Keller, U et al.: Sechster Schweizerischer Ernährungsbericht. Hrsg.: Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2012
4. Park, YW, Nam, MS: Bioactive peptides in milk and dairy products: A review. *Korean J Food Sci An* 2015;35:831-840
5. Häni, JP, Jakob, E: Käseeritauglichkeit der Milch. *ALP Forum* 2004, Nr. 17 d, (Hrsg.: Agroscope, ALP)
6. Andreas, N et al.: Human Breast Milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development* 2015;91:629-635
7. Summer, A et al.: Occurrence, biological properties and potential effects on human health of β -casomorphin 7: Current knowledge and concerns. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2020;1-19, vorab online publiziert am 7. Februar
8. Walther, B, Sieber, R: Bioactive proteins and peptides in foods. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81:181-191
9. Darcq, E, Kieffer, BL: Opioid receptors: drivers to addiction? *Nature Neuroscience*, online publiziert am 22. Juni 2018
10. Nguyen, DD et al.: Formation and degradation of beta-casomorphins in dairy processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2015;55:1955-1967
11. Jakob, E (agroscope): Ist A2 Milch wirklich gesünder. Vortrag anl. der FML Wintertagung in Gränichen am 5. Februar 2018, http://www.fml-schweiz.ch/A2_Milch_FML_180205_jaer.pdf, besucht am 21.4.2020
12. EFSA (European Food Safety Authority): Review of the potential health impact of b-casomorphins and related peptides. *EFSA Scientific Report* 2019;231:1-107
13. Brooke-Taylor, S et al.: Systematic review of the gastrointestinal effects of A1 compared with A2 β -Casein. *Advances in Nutrition* 2017;8:739-748
14. KErn (Hrsg.): A1 und A2 beta-Casein in Kuhmilch. Dezember 2019, http://www.kern.bayern.de/mam/cms03/wissenschaft/dateien/flyer_a1_und_a2_beta-casein_in_kuhmilch.pdf (Flyer, Kurzform) und http://www.kern.bayern.de/mam/cms03/wissenschaft/dateien/kurzpublikation__a1-_versus_a2-milch.pdf (Kurzbericht zur Studie)

Autorin

Ulrike Gonder, Dipl. oec. troph., Freie Wissenschaftsjournalistin
Taubenblick 21, D-65510 Hünstetten
0049 6126 951795, mail@ugonder.de

Newsletter für Ernährungsfachleute Mai 2020