

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Die Paläoernährung und ihr Stellenwert für die Prävention und Behandlung chronischer Krankheiten

The Paleolithic Diet and its Significance for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases

Autoren

D. Lemke^{1,*}, R. J. Klement^{2,*}, S. Paul³, J. Spitz⁴

Institute

¹ Kliniken Schmieder Heidelberg, Klinik für Neurologische Rehabilitation, Heidelberg

² Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt

³ IFEG Institut für evolutionäre Gesundheit, Frankfurt

⁴ Akademie für menschliche Medizin und evolutionäre Gesundheit, Schlungenbad

Schlüsselwörter

- Paläoernährung
- Steinzeiterernährung
- evolutionäre Medizin
- Jäger und Sammler

Keywords

- paleolithic diet
- paleo diet
- stone age diet
- evolutionary medicine
- hunters and gatherers

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119739>
 Aktual Ernährungsmed 2016; 41: 437–449
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0341-0501

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Rainer J. Klement
 Klinik für Strahlentherapie und
 Radioonkologie, Leopoldina
 Krankenhaus Schweinfurt
 Robert-Koch-Straße 10
 97422 Schweinfurt
rainer_klement@gmx.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Der derzeit beobachtete Anstieg chronischer nicht übertragbarer Krankheiten wird mithilfe vieler existierender Modelle versuchsweise erklärt. Innerhalb der evolutionären Medizin ergibt sich ein Erklärungsmodell aus der unvollständigen Anpassung des Menschen an die moderne Lebensweise, was sich auch in dem Ausdruck „Zivilisationskrankheiten“ widerspiegelt. Der Ernährung wird in diesem Kontext eine kritische Rolle eingeräumt. Diesem Ansatz folgend wurde der Begriff der „Paläoernährung“ bzw. „Steinzeiterernährung“ als eine Ernährungsweise eingeführt, welche sich an dem Nahrungsverhalten des Menschen während der Altsteinzeit ausrichtet, die chronologisch den Großteil der menschlichen Existenz ausmacht. Da sich die Paläoernährung derzeit einer steigenden Beliebtheit nicht nur unter Konsumenten erfreut, sondern sich auch zunehmend im internationalen wissenschaftlichen Fokus wiederfindet, ist das Ziel dieser Arbeit, innerhalb des deutschsprachigen Raumes umfassend über die Hintergründe, Prinzipien und wissenschaftlichen Ergebnisse zur Paläoernährung zu berichten.

Material und Methodik: Aus anthropologischen und ethnografischen Daten, ergänzt durch physiologische Hintergründe, wird ein kurzer Abriss der menschlichen Ernährung während der Altsteinzeit skizziert. Aus diesen Einsichten werden die Prinzipien einer modernen Steinzeiterernährung abgeleitet. Alle bisher erschienenen klinischen Studien, mit einer Paläoernährung als Intervention, wurden knapp beschrieben und ausgewertet. Schließlich erfolgt eine Diskussion der Paläoernährung als wichtiges Hilfsmittel einer modernen evolutionären Medizin mit dem

* Diese Autoren haben in gleichem Maße zu dieser Publikation beigetragen.

Abstract

Background: Many concepts try to explain the current rise in the chronic non-communicable diseases. Within the framework of evolutionary medicine there is a common explanation for these diseases in the form of an insufficient adaption to the modern lifestyle, which also reflects in the word “diseases of civilization”. Nutrition plays a key role within this framework. Accordingly, the terms “Paleolithic diet”, “Stone Age diet” or simply “Paleo diet” have been introduced to refer to a diet that tries to mimic human dietary behaviors during the Old Stone Age (Paleolithic) era, which chronologically spans the majority of human existence. Because the Paleo diet is not only becoming more popular among consumers, but also receives increased attention from the international scientific community, the goal of this review is to comprehensively summarize the background, principles and scientific evaluation of the Paleo diet for the German-speaking part.

Materials and Methods: Based on anthropological and ethnographic studies, supplemented with physiological insights, a short overview of the evolution of the human diet during the Old Stone Age is given. From these insights the principles of a modern Paleo diet are derived. All clinical studies published to date using a Paleo diet as an intervention have been shortly described and evaluated. Finally, the Paleo diet is discussed within the broader context of a modern evolutionary medicine that primarily aims at preventing the chronic non-communicable diseases.

Results: Although only studies with small sample sizes and methodological shortcomings have been published, they nevertheless have consistently shown that a Paleolithic diet is superior to other diets, also those regarded as wholesome. The largest evidence supports a beneficial effect on coronary risk factors, while beneficial effects on autoimmune diseases seem probable.

übergeordneten Ziel der Prävention chronischer nicht übertragbarer Krankheiten.

Ergebnisse: Bisher existieren nur Studien mit kleinen Fallzahlen und methodischen Schwächen, die aber ein konsistentes Bild einer Überlegenheit der Paläoernährung gegenüber anderen, auch vollwertigen Ernährungsformen ergeben. Die größte Evidenz besteht für einen günstigen Einfluss auf koronare Risikofaktoren; eine günstige Wirkung auf autoimmune Erkrankungen erscheint wahrscheinlich.

Schlussfolgerung: Eine Paläoernährung eignet sich als Intervention gegen koronare und evtl. auch autoimmunologische Erkrankungen. Ihre Umsetzung wird durch den intuitiven Ansatz einer „artgerechten“ Ernährung erleichtert.

„Das große Ziel aller Wissenschaft ist es, die größte Anzahl empirischer Tatsachen durch logische Herleitung aus der kleinsten Anzahl von Hypothesen oder Axiomen zu erfassen.“

Albert Einstein, zitiert in der Zeitschrift *Life*, 9. Januar 1950 [1]

Hintergrund

Weltweit erleben wir derzeit einen rasanten Anstieg sog. chronischer nicht übertragbarer Krankheiten (NÜK) mit schwer abzuschätzenden, jedoch sicher extrem belastenden Kosten für unsere Gesundheits- und Sozialsysteme. Krankheitsbilder wie Akne, Alzheimer, Autoimmunerkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, nicht alkoholische Fettleber und Übergewicht werden den NÜK zugeordnet. Mit dem Begriff „Zivilisationskrankheiten“ wird oftmals ausgedrückt, dass diese NÜK eng mit Wohlstand und dem westlichen Lebensstil verbunden sind und bei „unzivilisierten“, noch ursprünglich lebenden Völkern kaum Verbreitung haben bzw. hatten.

Der gleichzeitige Anstieg so vieler diverser Krankheitsbilder resultiert in einer Vielzahl von Erklärungsversuchen, die meist aber nur einen Teil der NÜK abdecken. Falsche Ernährung wird häufig als Hypothese in Betracht gezogen, ein zunächst logisch erscheinender Ansatz. Jedoch liegt allzu oft der Fokus auf einzelnen Nahrungsbestandteilen was selbst bei Betrachtung einzelner Krankheitsbilder wie Krebs zu keinem schlüssigen oder einheitlichen Gesamtkonzept führt [2].

Ein verstärkt diskutierter Ansatz ist der Versuch, die Ätiologie der NÜK auf eine fehlende Anpassung des Menschen auf seine sich zu schnell verändernde Umwelt zurückzuführen. Dieser Ansatz erscheint deshalb attraktiv, da er die Vielzahl der mit NÜK assoziierten Krankheitsbilder mit einer einzelnen Hypothese erfasst. In Bezug auf die Ernährung wurde postuliert, dass es eine zu weitgehende Abweichung von einer ursprünglichen Ernährungsweise, der sog. Paläo- oder Steinzeiterernährung, sei, die mitverantwortlich für die steigende Inzidenz der NÜK ist. Aufgrund des derzeitigen Interesses an der Steinzeiterernährung sowohl in der Forschung als auch in den Medien, soll hier ein Überblick über die wissenschaftlichen Hintergründe dieser Ernährungsform und ihren potenziellen Nutzen in der Verhinderung und Behandlung chronischer NÜK gegeben werden.

Conclusion: A Paleolithic diet appears suitable for the treatment of coronary diseases, and probably also autoimmune disorders. Compliance to the diet is facilitated by its intuitive analogy to a “species-appropriate” diet.

Die Mismatch-Hypothese der modernen Ernährung

Geprägt vom Konzept der evolutionären Medizin, glaubten bereits in den 1960er-Jahren einige Autoren eine gemeinsame Ursache für diverse Zivilisationskrankheiten in einer Fehlanpassung („Mismatch“) an moderne Nahrungsmittel [3, 4] bzw. an ein Überangebot an Kohlenhydraten [5] zu erkennen. Der Begriff der Steinzeiterernährung wurde 1975 von Walter Voegtlin in seinem gleichnamigen Buch eingeführt [6], wissenschaftlich 1985 unter dem Begriff Paläoernährung (Paleolithic nutrition) erstmalig von Eaton und Konner im *New England Journal of Medicine* beschrieben [7], von Loren Cordain aufgegriffen [8, 9] und in den vergangenen 2 Jahrzehnten durch viele andere wesentlich weiterentwickelt. Nach Erscheinen des ersten Cordain-Buches „The Paleo Diet“ im Jahre 2002 hat sich aus der ursprünglich diätischen Sichtweise eine auch auf andere Bereiche des täglichen Lebens – wie Sport, Stress oder Schlaf – ausgeweitete Paläobewegung ergeben [10–12]. Der Begriff selbst ist dem Paläolithikum, der Altsteinzeit, entnommen, welche unseren entwicklungs geschichtlichen Zeitraum beginnend vor ca. 2,5 Mio. Jahren bis etwa 10000 vor Christus absteckt und mit dem Anfang der Agrarrevolution endet. Während dieser Zeit waren Menschen im Wesentlichen als Jäger und Sammler organisiert. Die Paläobewegung geht von einer bestmöglichen genetischen Anpassung der Menschen an diese Ernährungsweise aus.

Hinweise auf eine unvollständige Anpassung an evolutionär neuere Ernährungsweisen finden sich in den anthropologisch-forensisch-medizinischen Untersuchungen ehemaliger Jäger-Sammler-Gesellschaften, bei denen diese mit landwirtschaftlichen Völkern verglichen wurden. Es ist eine grundsätzliche Beobachtung, dass mit der Einführung moderner Lebensmittel wie bspw. Getreide oder Zucker Mangelerscheinungen und chronische Erkrankungen zunahm [13–15]. Phänotypische Äußerungen sind ein schlechterer Zahnstatus, mehr Knochendeformationen auf dem Boden schlechterer Mineralisierung und vermehrter Entzündung sowie eine verminderte Körperlänge [16–19]. Unter dem starken Selektionsdruck einer Ernährung mit neuen, schwer verdaulichen Lebensmitteln kam es zwar zu einzelnen genetischen Anpassungen wie zur Vermehrung der Kopien des *AMY1*-Gens, welches das stärke spaltende Enzym Amylase im Speichel kodiert, oder einer dominanten Mutation in der Promoterregion des *LCT*-Gens bei Europäern, welche zur Expression des Enzyms Laktase bis ins Erwachsenenalter führte. Allerdings stellen solch schnelle Anpassungen vermutlich eher die Ausnahme als die Regel dar, da neue Mutationen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit rezessiv vererbt werden [20]. Im Wesentlichen scheint unser Genom identisch mit dem unseren frühen

menschlichen Vorfahren und weist seit 120 000 v. Chr. keine bedeutsamen Änderungen mehr auf [21]. Gemessen an den Millionen Jahren genetischer Entwicklung unseres Erbgutes beträgt die Zeitspanne seit Einführung moderner Nahrungsmittel wie bspw. Getreide ($\approx 10\,000$ Jahre) nur ca. 0,5%.

Ein häufiges Argument gegen die Mismatch-Hypothese ist die geringe mittlere Lebenserwartung von Jäger-und-Sammler-Gesellschaften, die damit evtl. nicht alt genug wurden, um altersbedingte NÜK zu entwickeln. Hier kann nur kurz auf dieses Argument eingegangen werden; eine ausführliche Diskussion findet sich bei Eaton et al. [22] und Carrera-Bastos et al. [23].

Die geringe Lebenserwartung bei Jäger-und-Sammler-Gesellschaften beruht v. a. auf einer hohen Kindersterblichkeit und Faktoren, die im Zusammenhang mit fehlender medizinischer Versorgung stehen [24]. So errechneten Gurven und Kaplan, dass über zwei Drittel der Jäger und Sammler, welche es auf 15 Lebensjahre geschafft haben, ein Alter von 45 Jahren erreichen und die weitere Lebenserwartung von im Mittel noch ca. 20–25 Jahre beträgt. Degenerative Erkrankungen stellten mit insgesamt 9% bzw. 28% bei den über 60-Jährigen eine seltene Todesursache dar und scheinen eher unspezifischer Natur zu sein [24]. Dies ist im Einklang mit den Beobachtungen zu bekannten Risikofaktoren für moderne chronische NÜK: Jäger und Sammler weisen im Allgemeinen niedrige Triglyzeridspiegel, einen niedrigen Körperfettgehalt, keinen Bluthochdruck und eine gute maximale Sauerstoffaufnahme auf [25]. Insbesondere die Seltenheit von Herzinfarkten und Krebs wurde in der medizinisch-ethnografischen Literatur oftmals herausgestellt [18, 26–30], obwohl Gegendarstellungen existieren [31, 32], bei denen jedoch nicht klar ist, ob die untersuchte Population bereits längeren Kontakt mit dem westlichen Lebensstil hatte. Insgesamt sprechen die Daten nicht für eine Verhinderung, jedoch eine Verzögerung der Pathogenese chronisch degenerativer Erkrankungen, was gerade wegen der hohen Lebenserwartung heutiger Industrienationen von Bedeutung sein könnte.

Rekonstruktion der Ernährung früher Menschen

Ein häufig geäußertes Kritikpunkt an der Paläoernährung bezieht sich auf unsere begrenzte Kenntnis über die tatsächlich in der Altsteinzeit verzehrten Lebensmittel. Dennoch lässt sich durch Kombination verschiedener wissenschaftlicher Ansätze und Methoden – insbesondere der Archäologie, Physiologie und Ethnografie – ein grobes Bild dessen entwerfen, was die Ernährung des Menschen seit seinem Auftreten vor etwa 2 Millionen Jahren ausmachte. Im Folgenden sollen die wichtigsten dieser Erkenntnisse dargestellt werden.

Die Entwicklung des Genus *Homo* in Ostafrika scheint in einer Zeit stattgefunden zu haben, die geprägt war von größeren saisonalen als auch längerfristigen klimatischen Veränderungen. Die Folge waren Fluktuationen zwischen dem Vorherrschen von Wald- und Steppengebieten, trockenem und feuchtem Klima, und damit dem Nahrungsangebot [33]. Es wird allgemein angenommen, dass ein instabiles Nahrungsangebot und klimatische Schwankungen zu einem Austesten neuer Nahrungsmittel führten. Entsprechend fällt das Auftreten der ersten fossil belegten *Hominini* zeitlich mit Hinweisen auf eine wachsende Ergänzung der primär folivoren und frugivoren Ernährung mit Fleisch von Wirbeltieren, Insekten, Eiern, Nüssen, Honig oder Wurzeln und Knollen zusammen, oder mit anderen Worten: „their most likely specialization was that they were not specialized“ [34]. Die ältes-

ten derzeit bekannten Hinweise auf das Schlachten von Tieren und den Gebrauch von Steinwerkzeugen werden auf 3,4 [35] bzw. 3,3 Millionen Jahre [36] zurückdatiert, was zeitlich noch vor den ersten der Gattung *Homo* zugeordneten Fossilien liegt. Fossile Funde deuten an, dass die frühesten Menschen vor 2,3–2,4 Millionen Jahren zunächst bei Nahrungsknappheit auf den Verzehr von Fleisch auswichen [37]. Seit mindestens 2 Millionen Jahren jedoch, ungefähr zeitgleich mit dem Auftreten von *Homo habilis* und *Homo erectus* [33], scheinen *Hominini* regelmäßig Jagd auf Wirbeltiere von kleiner bis mittlerer Größe gemacht zu haben oder die von Raubtieren übrig gelassenen Stücke zu verwerten [38]. Insbesondere scheinen die Schädel von Tieren systematisch an bestimmte Orte transportiert worden zu sein um dort an das darin enthaltene Fett zu gelangen [38], ein deutlicher Hinweis auf die gezielte Nutzung energie- und nährstoffreicher Lebensmittel. Allgemein wird der Übergang zu regelmäßigem Verzehr tierischer Nahrung in den meisten Modellen zur Entwicklung von *Homo* als Schlüsselereignis angesehen [39] (was aber die Wichtigkeit anderer Nahrungsquellen wie Wurzeln und Knollen nicht ausschließen sollte [34]).

Es lassen sich grob 3 Hypothesen zur Entwicklung des menschlichen Gehirns unterscheiden. Nach der klassischen „expensive tissue hypothesis“ von Aiello u. Wheeler [40] war es v. a. die höhere kalorische Dichte und Qualität tierischer Nahrung, die eine gegenüber den anderen Menschenaffen steigende Enzephalisierung bei gleichzeitig abnehmender metabolischer Rate des Darms erlaubte. Experimentelle Daten über das Wachstum pathogener Bakterien auf Tierkadavern deuten zudem darauf hin, dass diese frühen Menschen entweder nur frisch erlegtes Fleisch und/oder gezielt das vor Bakterien geschützte Knochenmark aßen oder schon Fleisch über Feuer zuzubereiten wussten [41], auch wenn fossile Hinweise auf eine so frühe Nutzung von Feuer fehlen [42]. Interessanterweise scheinen allerdings die kognitiven Fähigkeiten zum Erhitzen von Nahrung schon im letzten gemeinsamen Vorfahren von Mensch und Schimpanse vorhanden gewesen zu sein [43]. Erhitzen, Braten und Kochen führen zu einer besseren Verdaulichkeit und Erhöhung des kalorischen Wertes von stärke-, protein- und fettreicher Nahrung [44, 45] und bieten somit einen 2. Erklärungsansatz für die Evolution des menschlichen Gehirns, der nun auch das Verwerten sonst unverdaulicher Wurzeln und Knollen beinhaltet.

Eine 3. Hypothese stellt die essenziellen Hirnnährstoffe wie Eisen, Jod und die langkettige Docosahexaensäure (DHA) in den Mittelpunkt, welche insbesondere in einer küstennahen Ernährung mit Meerestieren reichlich vorhanden gewesen wären [46]. Interessanterweise beträgt die Effizienz der Umwandlung von kürzerkettigen Omega-3-Fettsäuren, α -Linolensäure und Eicosa-pentaensäure (EPA), in DHA [47] weniger als 0,5%; ein starkes Argument für die Notwendigkeit unserer Vorfahren, letztere über tierische Nahrungsquellen aufzunehmen.

Konsistent mit obigen Theorien fällt die Phase einer beschleunigten Enzephalisierung vor 600 000–150 000 Jahren [48] mit einer weiteren Ausdehnung des Nahrungsangebots, insbesondere auf große Landwirbeltiere und Meerestiere [49] sowie sichere Hinweise auf die Nutzung von Feuer [42] zusammen. Sie gipfelt mit der Erscheinung des modernen Menschen, *Homo sapiens*. Speth argumentiert, dass die Jagd großer Herbivoren weniger der Erlangung von Protein, sondern eher der Versorgung mit Fett und kulturellen Zwecken diene [50], eine Einschätzung welche mit der ethnografischen Literatur übereinstimmt [51]. Eine Auswertung ethnografischer Daten von 229 Jäger-und-Sammler-Gesellschaften belegt die im Vergleich zu modernen Zivilisationen hö-

here Aufnahme von Fett und Protein tierischer Herkunft [8]. Entsprechend lag der mediane Anteil an gejagter und gefischter Nahrung bei 66–75%, was als untere Grenze angesehen werden muss, da in die Auswertung keine Daten von gesammelten Kleintieren und Insekten eingingen [8]. Speziell Insekten hätten eine wichtige Rolle in der Ernährung spielen können, da ihre Makronährstoffzusammensetzung stark variiert und sie somit als Fett- oder Kohlenhydratergänzung einer eher proteinreichen Ernährung hätten fungieren können [52]. Der Verzehr von Insekten setzt jedoch voraus, dass sie in der jeweiligen Region in umfangreicher Menge zur Verfügung stehen müssen. Nach der Theorie der optimalen Nahrungssuche muss a) der Energieaufwand des Sammelns bzw. Jagens und die Verdauungsenergie insgesamt kleiner sein als die aus den enthaltenen Nährstoffen gewonnene Energie und werden b) diejenigen Nahrungsmittel bevorzugt, die dann den besten Nettoenergiegewinn ermöglichen. Aufgrund der geringen Größe der Insekten im Vergleich zu Vögeln und Säugetieren spielen sie daher nur dann eine substantielle Rolle, wenn sie in größeren Mengen und einfach verfügbar sind (bei meist gleichzeitig geringer Verfügbarkeit größerer Tiere). Trotz der Berücksichtigung, dass archäologische Funde ein verzerrtes Bild zugunsten des Fleischverzehrs darstellen, da Pflanzenmaterial viel schlechter konserviert als tierisches, ergibt sich somit ein konsistentes Bild einer Jäger- und Sammlerstrategie, deren Ziel die Maximierung der Energie-, Protein-, Fett- und Mikronährstoffversorgung gewesen wäre [53].

In diesem Zusammenhang liefert die systematische Untersuchung der Ernährungsweise heutiger Jäger- und Sammler-Völker zusätzlich wichtige Hinweise. Von besonderem Interesse sind die Hadza, die am Lake Eyasi in Tansania leben. Ihre Nahrungsquellen sind in Ostafrika weit verbreitet und waren während der Evolution der *Hominini* vorhanden. Die seit Anfang des 20. Jahrhunderts von verschiedenen Forschergruppen dokumentierte Ernährungsweise hat sich bei den Hadza kaum verändert. Aus diesem Grund gelten sie als ein besonders geeignetes Modell für die Paläoernährung ([54], S. 20–27).

Im Vergleich mit westlichen Ernährungsgewohnheiten fällt zunächst die Artenvielfalt der Nahrungsquellen auf: 878 Arten sind für die Hadza dokumentiert, darunter mehr als 700 Vogelarten, 56 Säugetiere, 36 Beeren-/Fruchtarten, 7 Honigsorten, 20 Wurzel- bzw. Knollenarten und 3 Nüsse ([54], S. 127). Die Hauptnahrungsmittelkategorien der Hadza sind Beeren, Fleisch, Baobab (Fruchtfleisch und Nüsse/Samen), Knollen und Honig. Diese stellen durchschnittlich mehr als 94% der Tagesenergie dar ([54], S. 128, [55]).

Ein weiteres umfangreich erforschtes Modell für paläolithische Ernährung sind die !Kung in Namibia und Botswana. Bis sie in den 1960er-Jahre sesshaft gemacht wurden, folgten sie einer Jäger- und Sammler-Ernährung. Die ursprüngliche Ernährung der !Kung wird zu 60–80% von pflanzlichen Nahrungsquellen dominiert ([56], S. 33). Zu den über 200 ihnen bekannten essbaren Pflanzen zählen 29 Arten an Früchten, Nüssen und Beeren, 41 Wurzeln und Knollen, ebenso verschiedenes Blattgrün, welches als Salat gegessen wird, Melonen, Bohnen, Gurken und eine Pilzart. 14 Pflanzen stellen innerhalb der pflanzlichen Kost beinahe Dreiviertel der Tagesenergie. Die Mongongo-Nuss stellt allein fast die Hälfte der Gesamttagesenergie. Obwohl Grassamen (Vorläufer der heutigen Getreide) verfügbar sind, werden sie kaum verzehrt, auch nicht in besonders trockenen Jahren ([57], S. 158–167). Von den 262 bekannten Tierarten werden etwa 80 gegessen, v.a. Warzenschwein, Giraffe, Gamsbock, Kudu, Gnus und Antilopen. Auch Vögel und Eier zählen zu den tierischen

Nahrungsquellen, hinzu kommt saisonal Honig. Insekten spielen nur eine untergeordnete Rolle ([57], S. 100–102).

Der Anteil pflanzlicher Nahrungsquellen erweist sich als hoch variabel und geht bei den untersuchten Naturvölkern bei kälteren Temperaturen und höheren Breitengraden zurück, der Anteil gejagter und gefischter Tiere steigt an [58]. Dies bedeutet, dass in Äquatornähe der pflanzliche Anteil wesentlich höher ist als in den gemäßigten Breiten oder der Polarregion. Der Anteil tierischer Nahrung kann bis zu 90–95% betragen, der pflanzliche Anteil liegt im Maximum bei 90% [8, 58].

Der ethnografische Vergleich heutiger Jäger- und Sammlergruppen unterstreicht, dass a) bestimmte Nahrungsquellen typisch für die paläolithische Ernährungsform sind (v.a. Fleisch, Innereien, Eier, Fisch, Blattgemüse, Salate, Wurzelgemüse, Knollengemüse, Nüsse/Samen, Früchte, Honig), b) die prozentuale Zusammensetzung jedoch stark abhängig ist von der geografischen Region und c) kein bislang beschriebenes Naturvolk ohne tierische Nahrungsquellen auskommt, d.h. es gibt unter Jägern und Sammlern keine vegane Ernährungsform.

Die Nahrungsquellenvielfalt moderner Jäger und Sammler spiegelt sich auch in der Zusammensetzung ihrer Darmflora (Mikrobiom) wider. Ein Forschungsprojekt zur Darmflora der Hadza zeigte, dass sie eine höhere mikrobielle Biodiversität und ein anderes bakterielles Spektrum als die Kontrollpopulation einer städtischen italienischen Bevölkerungsgruppe aufweisen [59]. Das Mikrobiom des Darms kann auf Stimmung und Essverhalten Einfluss nehmen, sodass Übergewicht und Diabetes gefördert werden [60]. Die Veränderung der Nahrungsquellen führt zu einer veränderten Darmflorazusammensetzung, teilweise bereits innerhalb von 24 Stunden [61]. Es erscheint daher möglich, mithilfe der Paläoernährung positiv Einfluss auf die Darmflora und damit einen günstigen Effekt auf Essverhalten, Wohlbefinden und entzündliche Erkrankungen zu nehmen.

Definition der Paläoernährung

Die obigen Ausführungen unterstreichen die Fähigkeit des Menschen zur Anpassung an das jeweils vorhandene Spektrum von Nahrungsmitteln und Makronährstoffzusammensetzungen in seiner natürlichen Umwelt. Bis zur Einführung des Ackerbaus, bei geringer Populationsdichte und entsprechend reichhaltigen Ressourcen, schien die Ernährung v.a. dem Ziel zu folgen, das Überleben und die dazu erforderliche körperliche Fitness und Gesunderhaltung zu fördern. Entsprechend liegt auch der Schwerpunkt der modernen Paläoernährung auf der Erhaltung bzw. Förderung der körperlichen und geistigen Gesundheit und Fitness (☉ Tab. 1). In Analogie zur mediterranen Diät gibt es auch für die Paläoernährung keine exakt definierte geografische oder temporäre Festlegung oder bestimmte Verhältnisse von Makronährstoffen und Lebensmittelgruppen; vielmehr folgt die Paläoernährung dem Prinzip der Nutzung natürlicher Nahrungsressourcen mit dem Ziel einer Optimierung der Nährstoffdichte bei gleichzeitiger Minimierung schädlicher Nahrungsbestandteile. Eine Schlüsselrolle, und gleichzeitig die größte Divergenz zu anderen vollwertigen Ernährungsformen, spielt hierbei die Reduktion oder der vollständige Verzicht auf Getreide, insbesondere der glutenhaltigen Sorten. Deshalb soll auf diesen Punkt hier genauer eingegangen werden.

Natürliche Lebensmitteltoxine gehören zum Abwehrrepertoire jeder Pflanze gegen ihre Fressfeinde. Mangels Alternativen wie Flucht oder Kampf schützen sie sich bzw. ihre Samen mittels che-

Tab. 1 Prinzipien einer modernen Paläoernährung.

Prinzip	Begründung	Literatur
Verwendung von tierischer Nahrung, inkl. Eiern, Fisch, Muskel-, Organ- und fettreichem Fleisch aus artgerechter Haltung	Optimierung der Nährstoffdichte; Zufuhr hochwertigen Proteins für anabole Prozesse	Barendse [134]
Vermeidung bzw. Reduktion von Pflanzen mit einem natürlich hohen Gehalt an Lebensmitteltoxinen (Getreide)	Optimierung der Nährstoffdichte; Eliminierung eines möglichen Pathomechanismus für das Entstehen zahlreicher Krankheitsbilder, insbesondere Autoimmunerkrankungen	Cordain [19], de Punder u. Pruijboom [135]
Reduktion der glykämischen Last, insbesondere durch Verzicht auf industriellen Zucker	Verringerung bzw. Vermeidung einer Insulinresistenzbildung, Vermeidung der Entstehung chronischer nicht-übertragbarer Erkrankungen	Feinman et al. [97], Klement u. Kämmerer [136], diNicolantonio u. Lucan [137]
Reduktion Omega-6-reicher Fette und Transfette	Vermeidung eines entzündungsfördernden Milieus	Ramsden et al. [138], DiNicolantonio [139]
Reduktion industriell verarbeiteter Lebensmittel	Optimierung der Nährstoffdichte; Vermeidung potenziell schädlicher Zusatzstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsmittel	diNicolantonio u. Lucan [137]
Verbrauch biologischer, überwiegend lokal produzierter Lebensmittel	Optimierung der Nährstoffdichte; Schonung von Ressourcen, Vermeidung von potenziell schädlichen Zusatzstoffen wie Pestiziden	Baranski et al. [140]
Verwendung von Blattgemüse, Salaten, Wurzelgemüse, Knollengemüse, Kräutern, Pilzen	Optimierung der Versorgung mit Vitaminen, Mineralstoffen, Ballaststoffen und sekundären Pflanzenstoffen	Cordain et al. [8], Lee 1979 [57], Marlowe [54]
Einbeziehen von Nüssen/Samen	gute Nährstoffquellen für Vitamine, Mineralstoffe, Fette	Cordain et al. [8], Lee 1979 [57], Marlowe [54]

mischer Abwehrmoleküle. Zu diesen chemischen Strategien zählen u. a.:

- ▶ Ungenießbarkeit
- ▶ Verminderung der Nährstoffverfügbarkeit durch Antinutrienten wie Trypsin-, Lipase- oder Amylaseinhibitoren
- ▶ Verminderung der Nährstoffverfügbarkeit mittels Antinutrienten wie Phytinsäure oder Lectine, welche Nährstoffe binden
- ▶ direkte Schädigung des Fressfeindes mittels Toxinen wie bspw. die Solanine der Nachtschattengewächse, Lectine oder die Familie der Glutenproteine

Dabei gilt: Je erfolgreicher eine Pflanze, desto größer die Wahrscheinlichkeit eines hohen Toxinanteils. Gräser bzw. Getreide sind weltweit eine der erfolgreichsten Pflanzenfamilien. Sie verfügen meist über alle oben aufgeführten Strategien. Innerhalb der Evolution der Säugetiere haben sich die Wiederkäuer auf die Aufnahme großer Mengen Gräser spezialisiert. In deren Pansen wird ein Großteil der Toxine durch über 100 Mrd. Bakterien in einem Fermentationsprozess der Zellulose neutralisiert. Interessanterweise werden die Kohlenhydrate der Gräser überwiegend zu kurzkettigen, gesättigten Fettsäuren umgewandelt.

Fasano et al. haben einen Pathomechanismus entschlüsselt, mithilfe dessen es den Getreidepflanzen möglich ist, ihre Fressfeinde, überwiegend Säugetiere, nachhaltig zu schädigen [62–65]. Die Glutenproteine bzw. deren Gliadinfraktion und ihre Domänen spielen dabei eine wichtige Rolle. Identifiziert sind u. a. (i) eine direkt auf Enterozyten zytotoxisch wirkende Domäne; (ii) eine an den Zotten immunmodulatorisch entzündungsverstärkende Domäne; (iii) eine Domäne, die eine vermehrte Ausschüttung von Zonulin an den Enterozyten induziert und (iv) eine entzündungsauslösende Komponente innerhalb des Serums.

Besondere Aufmerksamkeit bezüglich der Entstehung von Autoimmunerkrankungen richtet sich auf die Fähigkeit des Glutens, die Ausschüttung von Zonulin innerhalb der Enterozyten hochzuregulieren. Zonulin kontrolliert physiologischerweise die Akti-

vität der sog. „Tight Junctions“, Membranproteine, die üblicherweise den Zellzwischenraum verschließen und so die Integrität von Epitheloberflächen sicherstellen. Fasano et al. konnten darstellen, dass eine Hochregulation dieses Proteins eine massive Darmschrankenstörung zur Folge hat [65]. Es konnte gezeigt werden, dass mehrere Stunden nach Getreideverzehr die Tight Junctions der Enterozyten gelockert bis aufgehoben sind. Dies resultiert in einer Darmpermeabilitätsstörung, neuerdings mit dem Term „leaky gut“ versehen [66]. Das Immunsystem wird unversehens mit einer großen Anzahl unbekannter Antigene in Form von Parasiten, Bakterien, Makromolekülen und Toxinen wie Lipopolysacchariden (LPS) konfrontiert. Diese Gruppe an Antigenen wird auch unter dem Namen gastrointestinal erworbene „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) zusammengefasst. Eine erhöhte Konzentration solcher PAMPs ist mit einer erhöhten Inzidenz an Insulinresistenz, chronischer Entzündung oder Adipositas assoziiert [67, 68]. Dieser Mechanismus ist unabhängig von einer Zöliakieerkrankung und betraf bis zu 80% der Studienpopulationen. Das Team um Fasano geht bezüglich der Darmpermeabilitätsstörung von einer für das Entstehen von Autoimmunerkrankungen unabdingbaren Voraussetzung aus. Beispielsweise konnte im Tiermodell nach Blockierung der Zonulinrezeptoren durch einen Zonulininhibitor (Zonulin Inhibitor AT1001), das Entstehen eines Typ-1-Diabetes verhindert bzw. verzögert werden. Solange die Darmbarriere als intakt galt, wurde kein Inselzelluntergang beobachtet [65]. Neben den Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes, Multipler Sklerose oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird eine gestörte Darmpermeabilität bereits mit weiteren Entitäten wie Lebererkrankungen [69], psychiatrischen Krankheitsbildern [70, 71] oder Krebs [72] in Verbindung gebracht.

Klinische Studien



Zusammenfassung der Datenlage

Die Paläoernährung beansprucht für sich, antiinflammatorisch zu sein. Jönsson et al. konnten im Jahr 2006 an Schweinen verminderte CRP (C-reaktives Protein)-Werte im Vergleich zu einer getreidereichen Ernährungsform messen. Darüber hinaus wurde die Insulinsensitivität, welche mit dem Entzündungsstatus korreliert, ebenso wie der Blutdruck verbessert [73].

Seitdem erschienen bis Juni 2016 19 Publikationen [74–92], in denen die Auswirkungen einer größtenteils „klassischen“ Paläoernährung (mageres Fleisch, Fisch, Eier, Nüsse, Obst, Gemüse, keine Milch-, Getreide- oder Hülsenfruchtprodukte) am Menschen beschrieben wurden. Zudem wurde eine Paläodiät in 3 weiteren Studien innerhalb eines multimodalen Ansatzes mit anderen Lebensstilveränderungen zu Therapie- [93] bzw. Präventionszwecken [94, 95] kombiniert. Die Gesamtheit dieser klinischen Daten ist in **Tab. 2** zusammengefasst. Insgesamt wurden 413 Patienten mit einer Paläodiät behandelt; Berichte über Komplikationen beschränken sich auf einen Fall von Bauchschmerzen und Blähungen [77]. Im Folgenden sollen kurz einige wichtige Studien näher beschrieben werden.

In der ersten randomisierten Studie verglichen Lindeberg et al. [74] die Effekte einer Paläoernährung mit der Wirksamkeit der mediterranen Diät. Untersucht wurden 29 Patienten mit bekannten Herzschämien und Glukoseintoleranz oder Diabetes Typ 2. Innerhalb der Studiendauer verbesserten sich die Glukosetoleranz und der Hüftumfang der Paläoergruppe mehr als in der mediterranen Diätgruppe.

Dasselbe Team untersuchte 2009 in einem randomisiert kontrollierten Crossover-Design über 2-mal 3 Monate die Auswirkungen einer solchen Diät auf die kardiovaskulären Risikoparameter bei Typ-2-Diabetikern [77]. Diesmal verglich man die Paläoernährung mit der für Typ-2-Diabetiker empfohlenen Diät. Dabei konnten alle Risikoparameter wie HbA1c, Triglyzeride, Blutdruck, Hüftumfang und BMI stärker gesenkt bzw. verbessert (HDL-Cholesterin) werden als mit der offiziellen Diät. In einer ersten Langzeitstudie verglichen Mellberg et al. [83] die Effekte nach 2 Jahren Paläoernährung mit einer Diät mit niedrigem Fettanteil und vermehrter Kohlenhydratzufuhr („Nordic Nutrition Recommendations“). 70 übergewichtige Frauen, im Schnitt 60 Jahre alt, wurden bezüglich der wichtigsten kardiovaskulären Parameter gemonitort. Nach 6 Monaten war die Steinzeitdiät in den wichtigen Variablen (Körperfettabnahme, Triglyzeride, LDL- und Gesamtcholesterin, Blutdruck) den typischen Empfehlungen überlegen, jedoch verschwanden die meisten dieser Vorteile nach 24 Monaten. Eine Auswertung derselben Daten ergab ein ähnliches Muster für den Fettgehalt und die damit assoziierte Insulinsensitivität der Leber [84].

2014 äußerte eine Gruppe amerikanischer Sportwissenschaftler Bedenken hinsichtlich des Sicherheitsprofils einer Paläoernährung innerhalb einer hochintensiven Crossfit-Trainingsgruppe [85]. Nach einer 10-wöchigen Intervention einer *ad libitum* verzehrten Steinzeiternährung mit 44 Freiwilligen ohne Kontrollgruppe wurde die LDL-Fraktion innerhalb des Lipidprofils im Mittel leicht aber signifikant erhöht gemessen. Die HDL-Fraktion war für Probanden mit einem durchschnittlichen Ausgangswert leicht, aber nicht signifikant erhöht. Allerdings war in der Gruppe derer mit einem überdurchschnittlich hohen HDL-Ausgangswert ein signifikanter Abfall von $82,1 \pm 3,2$ mg/dl auf $68,6 \pm 4,8$ mg/dl zu verzeichnen. Trotz eines Gewichtsverlusts von durchschnittlich 3,2 kg, waren die Triglyzeride nach der 10-wöchigen Intervention

leicht, jedoch nicht signifikant, erhöht. Damit stehen die Ergebnisse in deutlichem Kontrast zu anderen bis dahin veröffentlichten Daten [77, 79, 83, 96]. Eine möglicherweise zu niedrige Kohlenhydratmenge bei hochintensiven Trainingseinheiten ist aufgrund der fehlenden Makronährstoffangaben der Arbeit nicht zu entnehmen. Darüber hinaus wurden im selben Jahr 2 weitere Studien bezüglich des kardiovaskulären Risikos einer solchen Ernährung veröffentlicht, welche eine Senkung der Triglyzeride und keine negativen Effekte auf HDL- und LDL-Cholesterin ergaben [86, 87]. Ein kardioprotektiver Effekt konnte 2015 auch für eine Gruppe bereits an Hypercholesterinämie Erkrankter nachgewiesen werden [89]. Schließlich zeigt eine aktuelle Arbeit, dass eine Paläoernährung sowohl mit als auch ohne zusätzliches Ausdauer- und Krafttraining bei Typ-2-Diabetikern den Triglyzeridspiegel senkte und keine negativen Einflüsse auf HDL- und LDL-Status hatte [91].

Entsprechend favorisiert eine erste Metaanalyse zur Paläoernährung diese als therapeutisches Instrument zur Behandlung des metabolischen Syndroms [96]. Der Evidenzgrad wird als moderat beschrieben. Dennoch ergeben die Daten laut den Autoren einen Vorteil der Paläoernährung gegenüber herkömmlichen Empfehlungen, inkl. der mediterranen Diät, in Bezug auf Änderungen des Hüftumfangs, systolischen und diastolischen Blutdrucks, Nüchternblutzuckers sowie HDL-Cholesterin und Triglyzeriden. Kritisch ist neben der kurzen Studiendauer allgemein anzumerken, dass in den meisten Studien die Gesamtenergieaufnahme gegenüber der Ausgangs- und/oder Kontrolldiät niedriger war; ebenso unterschieden sich die Makronährstoffverhältnisse meist beträchtlich. Somit ist eine Zuordnung der beobachteten Effekte zu bestimmten Eigenschaften der jeweils verwendeten Paläodiät nicht eindeutig möglich.

Mechanismen

Zur Erklärung dieser Überlegenheit gegenüber anderen vollwertigen Kostformen existieren mehrere Mechanismen. Zum einen wird häufig über ein ausgeprägtes Sättigungsgefühl dieser ursprünglichen Ernährung – trotz verminderter Energieaufnahme [75, 78] – berichtet. In einer randomisierten Crossover-Studie konnte gezeigt werden, dass über einen Zeitraum von 3 Stunden nach Verzehr zweier paläotypischer Mahlzeiten im Vergleich zu einer den WHO-Richtlinien entsprechenden Mahlzeit eine statistisch signifikante Erhöhung der Inkretine in Verbindung mit einem stärkeren Sättigungsgefühl auftritt [88]. Entsprechend wäre ein Erklärungsansatz die durch Sättigung bedingte geringere Gesamtenergieaufnahme. Auch die alleinige Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr ließe an sich schon deutliche Verbesserungen der metabolischen Parameter, insbesondere bei Typ-2-Diabetes, erwarten [97]. Dennoch konnten 2 Studien aus der Frassetto-Arbeitsgruppe positive Effekte der Paläodiät ohne ein Kaloriendefizit aufzeigen [79, 82]. Dies rückt weitere Ansätze in den Vordergrund, bei denen die Abwesenheit von Getreide eine Rolle spielen könnte.

Der Ausschluss von Getreide ist eine fundamentale Gemeinsamkeit aller Paläointerventionen und stellt einen großen Unterschied zu anderen vollwertigen Kostformen dar. Er korreliert somit mehr mit der Verbesserung der kardiovaskulären Risikoparameter als die Energiedichte, der Ballaststoffgehalt oder das Makronährstoffprofil [98]. Zum einen konnten Jönsson et al. [99] *in vitro* nachweisen, dass Weizengluten nach Behandlung mit den Verdauungsenzymen Pepsin und Trypsin die Bindung zwischen Leptin und dem Leptinrezeptor unterdrückt. Somit könnte das Weglassen von glutenhaltigem Getreide einer Leptinresistenz

Tab. 2 Klinische Studien zur Paläoernährung.

Studie	Charakteristik der Teilnehmer	mittleres Alter	Fallzahl (Paläo-/Kontrolldiät)	Typ	Diät der Kontrollgruppe	Dauer	signifikante Ergebnisse	Bemerkungen
Lindeberg 2007 [74], Jönsson 2010 [75]	ischämische Herzerkrankung + Typ-2-Diabetes/ Glukosetoleranz	61	14/15	RCT, parallele Arme	mediterrane Diät	12 Wochen	Glukosetoleranz ↑ (korrigiert für Energieaufnahme) Sättigung pro kcal ↑	25 % geringere Energieaufnahme der Interventionsgruppe
Osterdahl 2008 [76]	gesund	NA	14	Intervention, einarmig	-	3 Wochen	KG ↓, DBP ↓, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 ↓	36 % geringere Energieaufnahme während der Paläodiät
Jönsson 2009 [77], Jönsson 2013 [78], Fontes-Villalba 2016 [92]	Typ-2-Diabetes	64	7/6	RCT, Crossover-Design	Diabetesdiät	3 Monate	KG ↓, DBP ↓, HbA1c ↓, TAG ↓, HDL-C ↑, Sättigung pro kcal ↑, Leptin ↓	Signifikant geringere Energieaufnahme während der Paläodiät. Kein Effekt auf Glukosetoleranz
Frassetto 2009 [79]	gesund	38	9	Intervention, einarmig	-	10 Tage	DBP ↓, Gesamt-C ↓, LDL-C ↓, TAG ↓, Insulinsensitivität ↑	stabiles Gewicht
Ryberg 2013 [80]	gesund, übergewichtig, weiblich	NA	10	Intervention, einarmig	-	5 Wochen	KG ↓, DBP ↓, Hüftumfang ↓, Nüchternblutzucker ↓, Insulin ↓, TAG ↓, LDL-C/HDL-C ↓, ApoB ↓, ApoA1 ↓, Leberfett ↓	22 % geringere Energie-, 58 % geringere Kohlenhydrat-, 27 % höhere Protein-, 32 % höhere Fett- und 90 % höhere Cholesterinaufnahme während der Paläodiät
Frassetto 2013 [81], Masharani 2015 [82]	Typ-2-Diabetes	56	8/5 bzw. 14/10	RCT, parallele Arme	Diabetesdiät	14 Tage	Netto-Säure-Exkretion ↓, Urin K/Na ↑, Urin Ca/Creat ↓, Urin pH ↑	kein Unterschied im KG-Verlust zwischen Paläo- und Kontrolldiät. Fructosamin-Abnahme nur in der Paläogruppe (Gruppenunterschied p = 0.06)
Bisht 2014 [93]	Multiple Sklerose	52	9	multimodale Intervention, einarmig	-	12 Monate	KG ↓, Fatigue ↓	multimodaler Ansatz mit Stretching, Krafttraining, elektrischer Stimulation, Meditation und Massage. Durchschnittliches Einhalten der Paläodiät an > 90 % der Tage
Meilberg 2014 [83], Otten 2016 [84]	gesund, übergewichtig, weiblich	60	35/35	RCT, parallele Arme	gesunde Ernährung nach schwedischen Richtlinien	24 Monate	nach 6 Monaten: Fettmasse ↓, Hüftumfang ↓, TAG ↓, Leberfett ↓, Leber-Insulinsensitivität ↓, nach 24 Monaten: TAG ↓	30 % „Lost to follow-up“ (5 Probanden mehr in der Kontrollgruppe). 20 % geringere Energieaufnahme während der Paläodiät. Schlechte Umsetzung der Vorgabe von 30 % Proteinaufnahme in der Paläogruppe
Smith 2014 [85]	gesund, Sportler	32	44	Intervention, einarmig	-	10 Wochen	Fettmasse ↓, Gesamt-C ↑, LDL-C ↑, VO _{2max} ↑	Kombination mit einem Crossfit-Trainingsprogramm
Boers 2014 [86]	mindestens 2 Charakteristiken des metabolischen Syndroms	53	18/16	RCT, parallele Arme	gesunde Ernährung nach holländischen Richtlinien	2 Wochen	KG ↓, DBP ↓, SBP ↓, TAG ↓, HDL-C ↑	kein Effekt auf Glukosetoleranz, inflammatorische Parameter und Darmpermeabilität
Talreja 2014 [87]	gesund, ein oder mehrere Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit	54	76	Intervention, einarmig	-	60 Tage	DBP ↓, TAG ↓, VLDL-Partikel ↓, HDL-Partikel ↑	nichtsignifikante KG-Abnahme. Keine Veränderungen von LDL-C oder HDL-C

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studie	Charakteristik der Teilnehmer	mittleres Alter	Fallzahl (Paläo-/Kontrolldiät)	Typ	Diät der Kontrollgruppe	Dauer	signifikante Ergebnisse	Bemerkungen
Bligh 2015 [88]	gesund, männlich	28	21	RCT, Crossover-Design	gesunde Mahlzeit nach WHO Richtlinien	je eine Mahlzeit	Glucagon-Like-Peptide-1 ↑, Peptid YY ↑, Glukose-dependent In-sulinotropic Peptide ↓	Vergleich zweier verschiedener Paläomahlzeiten gegenüber einer WHO-Referenzmahlzeit. Die dargestellten Ergebnisse gelten für beide Paläomahlzeiten
Pastore 2015 [89]	Hypercholesterinämie	53	20	2-Phasendesign (erst Kontroll-, dann Paläodiät)	gesunde Ernährung nach US-amerikanischen Richtlinien	4 Monate	KG ↓, Gesamt-C ↓, LDL-C ↓, TAG ↓, HDL-C ↑	signifikant geringere Energie- und Kohlenhydrataufnahme bei signifikant höherer Proteinaufnahme während der Paläodiät
Genoni 2016 [90]	gesund, weiblich	47	22/17	RCT, parallele Arme	gesunde Ernährung nach australischen Richtlinien	4 Wochen	KG ↓, Fettmasse ↓, β-Carotin ↑, Folat ↑	signifikant geringere Energie- und Kohlenhydrataufnahme bei signifikant höherer Proteinaufnahme während der Paläodiät
Otten 2016 [91]	Typ-2-Diabetes	59	32	RCT, 2 Arme mit Standardtraining versus intensivem Ausdauer- und Krafttraining	-	12 Wochen	beide Gruppen: Fettmasse ↓, HbA1c ↓, Glukose ↓, Insulin ↓, HOMA-IR ↓, Leptin ↓. Nur Standardsportgruppe: Ruheenergieumsatz ↓. Nur intensive Sportgruppe: CRP ↓, VO _{2max} ↑	signifikant geringere Energie- und Kohlenhydrataufnahme während der Paläodiät
Freese 2016 [94]	gesund	39	13	multimodale Intervention, einarmig	-	4 Tage	KG ↓, Glukose ↓, HbA1c ↓, Insulin ↓, HOMA-Insulin ↓, CRP ↑	Gruppenwanderung im DELUX Nationalpark mit Übernachtung im Freien und intermittierendem Fasten
Pruimboom 2016 [95]	gesund	38	55	multimodale Intervention, einarmig	-	10 Tage	KG ↓, Hüftumfang ↓, Glukose ↓, HbA1c ↓, Insulin ↓, HOMA-Insulin ↓, TAG ↓, Gesamt-C ↓, LDL-C ↓, GOT ↑, GPT ↑, CRP ↑, freies T3 ↓	Gruppenwanderung in den Pyrenäen mit Übernachtung im Freien und intermittierendem Fasten

Unter „signifikante Ergebnisse“ werden die wichtigsten Ergebnisse der Paläogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (bei 2-armigem Studiendesign) bzw. im Vergleich zu den Ausgangswerten (bei 1-armiger Intervention) zusammengefasst, die ein Signifikanzniveau von <0,05 erreichten. DBP: diastolischer Blutdruck; Gesamt-C: Gesamtcholesterin; HDL-C: HDL-Cholesterin; KG: Körpergewicht; LDL-C: LDL-Cholesterin; RCT: randomisiert kontrollierte Studie; SBP: systolischer Blutdruck; TAG: Triacylglyceride

entgegenwirken bzw. die Leptinsignalwirkung verbessern [92]. Zum anderen argumentiert Spreadbury, dass Getreideverzicht zur „Pfleger“ eines gesunden, antiinflammatorischen Mikrobioms beitragen könnte [98]. Aus diesem Grund war der Verzicht auf Getreide, neben einer Senkung der glykämischen Last, fester Bestandteil eines individuellen multimodalen Ansatzes zur Behandlung von Alzheimer und kognitiver Einschränkung, mit dem Bredesen [100] über z.T. beachtliche Erfolge bei 10 Patienten berichtet. Auch in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wurde über gute Ergebnisse bei Patienten berichtet, welche sich an ein paläoähnliches Protokoll mit Forcierung prä- und probiotischer Nahrungsmittel, mit Hafer als einzig erlaubtem Getreide, hielten [101]. Bei 11 Patienten, welche diese Diät über mindestens 4 Wochen durchhielten, konnte in jedem Fall mindestens ein Medikament abgesetzt werden; erwähnenswert ist allerdings dass 33% der Patienten von vornherein auf den Versuch dieser Diät verzichteten.

Schließlich genießt die Paläoernährung v.a. bei chronisch Erkrankten innerhalb etlicher Internetforen eine große Aufmerksamkeit. Clemens und Tóth veröffentlichten eine Reihe von Fallbeispielen mit chronischen, z.T. autoimmunologischen Erkrankungen, die gut auf eine ketogene Form der Paläoernährung ansprachen [102–106]. Auf Basis der Paläoernährung existieren auch sog. Autoimmunprotokolle. Eine Pilotstudie mit anfänglich 13 an Multipler Sklerose erkrankten Patienten konnte zeigen, dass ein multimodaler Ansatz auf Basis einer Paläoernährung bei hoher Compliance von 90% zu einer signifikanten Senkung der Fatigue führte [93].

Stellenwert der Paläoernährung innerhalb der evolutionären Medizin: Teil der Lösung für den Natur-Defizit-Effekt?

Ausgehend von der Erkenntnis, dass der Mensch kein einzelnes Lebewesen darstellt, sondern ein offenes, adaptives und selbst regulierendes System von Milliarden menschlicher Zellen, Bakterien und Viren, das in stetigem Austausch mit der Umwelt steht, sind neue, ganzheitliche Denkansätze erforderlich, um die Phänomene Gesundheit und Krankheit zu verstehen. Solche Ansätze wurden in der Systembiologie bereits in den letzten Jahren entwickelt [107–110]. Im Kontext dieser Entwicklung kommt dem Paläokonzept eine besondere Bedeutung zu, die sich aus dem Austausch des Systems Mensch mit seiner jeweiligen Umwelt ergibt.

Schaut man im wahrsten Sinne des Wortes einmal über den Tellerrand der Paläoernährung hinaus, so finden sich in der Tat zahlreiche weitere Lebensstilaspekte und Faktoren, die sich in unserer modernen Lebenswelt des 21. Jahrhunderts im Vergleich zur Steinzeit verändert haben. Dies liegt v.a. daran, dass der Mensch dank seiner Fähigkeiten nicht nur seine Nahrungsbeschaffung durch die Entwicklung der Agrarwirtschaft verändert, sondern ganz neue Lebenswelten als Ersatz für die natürliche Umwelt geschaffen hat. Dies sind zum einen die technische Umwelt und zum anderen die soziale Umwelt/Kultur (Abb. 1). Da diese 3 Welten nicht deckungsgleich sind, kann sich die individuelle Umwelt einzelner Menschen oder Völker je nach Position in diesen Welten deutlich voneinander unterscheiden. Die Höhe des Ziviliationsgrads der jeweiligen Gesellschaft bestimmt jedoch in der Regel das Ausmaß der Verschiebung von der natürlichen zur technischen Umwelt. Dies trifft insbesondere für die Menschen in den Großstädten zu.

Neben der bereits ausführlich besprochenen Ernährung und den hinlänglich bekannten Problemen des zivilisierten Menschen mit

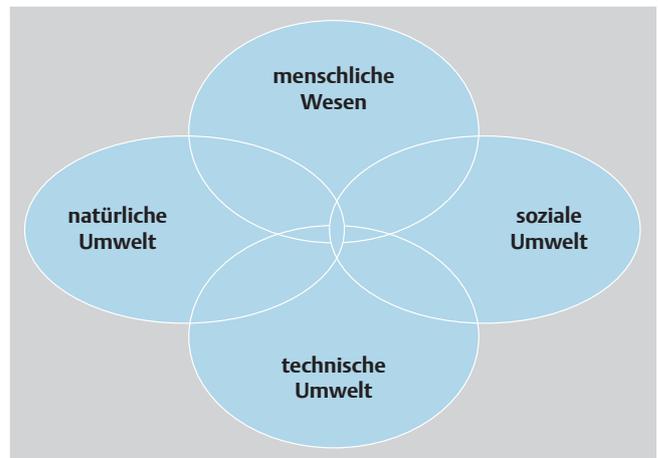


Abb. 1 Der moderne Mensch lebt in einer individuell bestimmten Schnittmenge aus natürlicher, sozialer und technischer Umwelt.

Tab. 3 Faktoren unseres Lebensstils (Auszug), die durch den technischen Fortschritt der Zivilisation verändert wurden und Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der nicht übertragbaren Erkrankungen nehmen [127].

nicht historische Elemente	physikalische Faktoren	Nahrungsfaktoren	soziale Faktoren
Herbizide	Schwerkraft	Mikronährstoffe	sinnvolle Arbeit
Pestizide	Magnetfeld	Mineralstoffe	sozialer Bezug
genetisch modifizierte Pflanzen	Sonnenlicht	Proteine/Aminosäuren	Singen, Tanzen und Musik
Xenobiotika	Sauerstoff	Kohlenhydrate	Meditation
toxische Metalle	Wasser	Fettsäuren	Achtsamkeit
Feinstaubimmission	zirkadianer Rhythmus	Symbiose mit Bakterien und Viren	Sinne und Wahrnehmung
Antibiotika	Stille	Fasten	Erholung

einer unzureichenden körperlichen Aktivität findet sich eine Vielzahl weiterer Faktoren, welche die Umwelt des Menschen im Paläolithikum von der des Anthropozäns unterscheidet (Tab. 3). Hierunter fallen zunächst einmal die unzähligen, nicht historischen Elemente (NHE). Damit ist alles gemeint, was der Mensch mithilfe der Chemie und Physik erzeugt hat. Die umfangreiche Liste beginnt mit künstlichen Isotopen und reicht über Arsen und Fluor bis hin zu Feinstaub aus Dieselsaggregaten und Pestiziden in der Landwirtschaft [111–115].

So vielfältig diese nicht historischen Substanzen sind, so vielfältig gestalten sich auch ihre schädlichen Wirkungen auf den Körper: von direkter Toxizität über Genschäden bis hin zu Störungen der hochkomplexen Steuerung des menschlichen Körpers durch endokrine Disruption und epigenetische Beeinflussung der DNA. Wesentlicher noch als die Schadstoffexposition ist jedoch der Verlust natürlicher Ressourcen durch den „technischen Fortschritt“ und die daraus resultierenden Veränderungen des Lebensstils in den neuen Lebenswelten (Natur-Defizit-Effekt [116]). Tab. 3 zeigt zusätzlich zu den nicht historischen Elementen 3 Gruppen verloren gegangener Ressourcen: physikalische Faktoren, soziale Faktoren und Nahrungsfaktoren. Letztere wurden bereits ausführlich besprochen.

Zu den physikalischen Faktoren zählt die Schwerkraft, die bei Bewegung auf uns wirkt und zu deren Bewältigung wir unsere Muskulatur benötigen. Bedingt durch die zahlreichen techni-

schen Hilfsmittel wird jedoch im Alltag die körperliche Aktivität kaum noch benötigt. Die fehlende Nutzung und nachfolgende Atrophie der Muskulatur hat nicht nur Schmerzen im Bewegungsapparat zur Folge, sondern auch eine fehlende Ausschüttung von Botenstoffen [117, 118]. Diese Myokine werden jedoch für die komplexe Steuerung unseres Körpers benötigt – vom Knochenumbau bis hin zur Bildung neuer Gehirnzellen. Aus diesen Zusammenhängen ergibt sich eine inzwischen umfangreiche Literatur über die katastrophalen Folgen der körperlichen Inaktivität im Rahmen der NÜK.

Ein weiterer, in der Zivilisation verloren gegangener physikalischer Faktor ist die Exposition mit Sonnenlicht, das der Körper u. a. für die Bildung des Sonnenhormons Vitamin D benötigt [119]. Bis zu 90% der Bevölkerung in Deutschland weisen einen Mangel an Vitamin D auf, wie eigene Untersuchungen [120] und eine aktuelle Studie des Robert Koch-Instituts in Berlin [121] zeigen. Die Haut und die Muskulatur sind also endokrine Organe, deren Nichtnutzung zu Störungen in der Steuerung des Körpers führt – vergleichbar mit der Wirkung der Xenobiotika bei den nicht historischen Elementen.

Der Verlust der Sonnenlichtexposition hat noch weitere Konsequenzen, da der Körper verschiedene Fraktionen des breiten Spektrums des Sonnenlichts für unterschiedliche Funktionen nutzt. So wird ein Teil des sichtbaren Lichtes im Auge nicht für die Erzeugung von Bildern, sondern für die Steuerung der „Master Clock“ im suprachiasmatischen Nukleus des Hypothalamus benutzt. Von hier aus wird der zirkadiane Rhythmus aller Organe des Körpers gesteuert [122]. Wird nun durch Aufenthalt in Gebäuden während des Tages oder durch Kunstlicht in der Nacht dieser zirkadiane Rhythmus gestört, führt dies ebenfalls zu Beeinträchtigungen der gesamten Systemsteuerung und dies wiederum zur Förderung der Entstehung von NÜK [123, 124].

Vergleichbare Phänomene finden sich bei den Faktoren der sozialen Umwelt (Tab. 3). Auch hier hat die Entwicklung der Zivilisation zu ganz wesentlichen Veränderungen geführt. Viele Menschen sehen sich aus ökonomischen Gründen gezwungen, eine Arbeit zu verrichten, deren Sinn sie nicht erkennen oder mit deren Sinn sie sich nicht identifizieren können. Etwa die Hälfte der Bevölkerung lebt inzwischen als Single anstatt in einer sie tragenden und fördernden Gemeinschaft. Selber Singen und Musizieren sind ebenfalls Tätigkeiten, die weitgehend in der Bevölkerung verloren gegangen sind. Nachdem auch das Gehirn ein endokrines Organ ist, führen Veränderungen des sozialen Bezuges zur Ausschüttung von anderen Botenstoffen, die wiederum den gesamten Körper beeinflussen. Diese Wechselwirkung gilt auch für das Organ des Mikrobioms [125]. Hier ist sowohl das Immunsystem angesiedelt als auch das Bauchgehirn, sodass sich Störungen des Darms massiv auf das Immunsystem und zahlreiche Gehirnfunktionen auswirken [126].

Obwohl also ganz unterschiedliche Aspekte der Umweltveränderung und des Lebensstils vorliegen, sind die Auswirkungen für den Körper auf weiten Strecken vergleichbar. Während der Körper einzelne Faktoren (Belastungen) in aller Regel noch kompensieren kann, führen multiple Belastungen zur Störung und Dekompensation des komplexen Informationssystems und der Logistik des Körpers. Dies wiederum hat Funktionseinschränkungen und Ausfälle einzelner Organe zur Folge, die dann als Symptome erkannt und als verschiedene Krankheiten (fehl-)interpretiert werden. Umgekehrt folgt daraus, dass die Vermeidung von Schadstoffexposition und die Verbesserung der Zufuhr natürlicher Ressourcen den Körper in die Lage versetzen, den Natur-Defizit-Effekt zu überwinden [127] und seine evolutionären Fähig-

keiten zur Regeneration und Heilung neu zu aktivieren [128, 129]. Erste Interventionsstudien, welche einen ganzheitlichen „Steinzeitlebensstil“ in der Natur imitierten, belegen, dass sich schon nach sehr kurzer Zeit für die Prävention positive Ergebnisse erzielen lassen [94, 95].

Zusammenfassung

Die Paläoernährung und das erweiterte Paläoprinzip erscheinen attraktiv, da sie mittels einfacher evolutionärer Logik einen Erklärungsansatz für eine Vielzahl moderner Gesundheitsprobleme bieten. Die bisherige klinische Datenlage zur Paläoernährung kann wegen kleiner Fallzahlen und begrenzter Interventionsdauer kritisiert werden. Dennoch ergibt sich ein konsistentes Bild: die Paläoernährung war über die beobachteten Zeiträume medizinisch unbedenklich, antiinflammatorisch und im Vergleich zu herkömmlichen Empfehlungen in den wichtigsten metabolischen Parametern gleichwertig bis überlegen. Bezüglich der Serum-Netto-Säure-Last, die möglicherweise einen den heutigen Zivilisationskrankheiten zugrunde liegenden Pathomechanismus darstellt [130], weist die Paläoernährung im Vergleich zur modernen westlichen Ernährung eine verminderte Säurelast auf [81]. Darüber hinaus ist sie prinzipiell durch eine hohe Nährstoffdichte charakterisiert – eine von Cordain analysierte Variante würde bez. 13 wichtiger Mikronährstoffe (ausgenommen Kalzium und Vitamin D) eine sichere Deckung des empfohlenen täglichen Bedarfs gewährleisten [131]. Allerdings müsste dafür mehr Geld für Lebensmittel ausgegeben werden – Personen mit niedrigem Einkommen könnten durch die eingeschränkte Lebensmittelauswahl theoretisch ein Mikronährstoffdefizit erfahren [132]. Nach Meinung der Autoren könnte das erweiterte Paläokonzept als „Lebensphilosophie“ zur Bekämpfung der nicht übertragbaren Krankheiten und damit zur Sanierung der „Zivilisationsschäden“ der Menschen beitragen. Auch für die Patientenversorgung und klinische Ernährung ließe sich das Konzept sehr gut anpassen und böte Chancen zur Verbesserung der Prognose [133].

Interessenkonflikt

RJK, DL, SP und JS erklären, dass sie keine finanziellen Interessenkonflikte haben. RJK, DL und SP waren ehrenamtlich im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Paläoernährung e. V. tätig.

Literatur

- 1 Einstein A. Einstein sagt: Zitate, Einfälle, Gedanken. 7th ed. München: Piper Verlag; 2005
- 2 Schoenfeld JD, Ioannidis JPA. Is everything we eat associated with cancer? A systematic cookbook review. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 127–134
- 3 Shatin R. Man and his cultigens. An inquiry into the ecology of chronic diseases possibly affecting 3% of the population. *Scientific Australian* 1964; 1: 34–39
- 4 Shatin R. The Transition from Food-Gathering to Food-Production in Evolution and Disease. *Vitalstoffe Zivilisationskrankh* 1967; 12: 104–107
- 5 Lutz W. Leben ohne Brot. Die wissenschaftlichen Grundlagen der kohlenhydratarmen Ernährung. 16th. ed. Informed; 2004
- 6 Voegtlin WL. The Stone Age Diet. 1st. ed. Vantage Press; 1975
- 7 Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition – A consideration of its nature and current implications. *New Engl J Med* 1985; 312: 283–289
- 8 Cordain L, Miller JB, Eaton SB et al. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 682–692

- 9 Cordain L, Eaton SB, Sebastian A et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 341–354
- 10 Schwartz DB, Stapell HM. Modern Cavemen? Stereotypes and Reality of the Ancestral Health Movement. *J Evo Health* 2013; 1: 3
- 11 Klement RJ, Albers T, Kämmerer U et al. Proceedings of the 1st annual symposium of the German Society for Paleo Nutrition held in 2013. *J Evo Health* 2013; 1: 5
- 12 Klement RJ, Gonder U, Orsó E et al. Proceedings of the 2nd annual symposium of the German Society for Paleo Nutrition held in 2014. *J Evo Health* 2014; 1: 6
- 13 Lindgärde F, Widén I, Gebb M et al. Traditional versus agricultural lifestyle among Shuar women of the Ecuadorian Amazon: effects on leptin levels. *Metabolism* 2004; 53: 1355–1358
- 14 Page L, Damon A, Moellering RJ. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* 1974; 49: 1132–1146
- 15 Zimmet PZ, McCarty DJ, de Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 60–68
- 16 Cassidy C. Nutrition and health in agriculturalists and hunter-gatherers: a case study of two prehistoric populations. In: Jerome JW, Kandel RF, Pelto GH. *Nutritional Anthropology: Contemporary Approaches to Diet and Culture*. Pleasantville, NY: Redgrave Publishing Company; 1980: 117–145
- 17 Elton S et al. *Medicine and Evolution*. CRC Press; 2008
- 18 Price W. *Nutrition and Physical Degeneration: A Comparison of Primitive and Modern Diets and Their Effects*. Oxford, UK: Benediction Classics; 2010
- 19 Cordain L. *Das Getreide – Zweischneidiges Schwert der Menschheit*. 1st. ed. Novagenics; 2004
- 20 Patin E, Quintana-Murci L. Demeter's legacy: rapid changes to our genome imposed by diet. *Trends Ecol Evol* 2008; 23: 56–59
- 21 Eaton SB, Cordain L. Evolutionary aspects of diet: old genes, new fuels. Nutritional changes since agriculture. *World Rev Nutr Diet* 1997; 81: 26–37
- 22 Eaton SB, Cordain L, Lindeberg S. Evolutionary health promotion: a consideration of common counterarguments. *Prev Med (Baltim)* 2002; 34: 119–123
- 23 Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, O'Keefe JH et al. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Res Rep Clin Cardiol* 2011; 2: 15–35
- 24 Gurven M, Kaplan H. Longevity Among Hunter-Gatherers: A Cross-Cultural Examination. *Popul Dev Rev* 2007; 33: 321–365
- 25 Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone Agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* 1988; 84: 739–749
- 26 Levin I. Cancer among the American Indians and its bearing upon the ethnological distribution of the disease. *Z Krebsforsch* 1910; 9: 422–435
- 27 Fouché FP. Freedom of Negro Races from Cancer. *Br Med J* 1923; 1: 1116
- 28 Prentice G. Cancer Among Negroes. *Br Med J* 1923; 2: 1181
- 29 Brown GM, Cronk LB, Boag TJ. The occurrence of cancer in an Eskimo. *Cancer* 1952; 5: 142–143
- 30 Cordain L, Eaton S, Brand Miller J et al. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl. 01): S42–52
- 31 Orenstein AJ. Freedom of Negro Races from Cancer. *Br Med J* 1923; 2: 342
- 32 Bjerregaard P, Young TK, Hegele RA. Low incidence of cardiovascular disease among the Inuit – what is the evidence? *Atherosclerosis* 2003; 166: 351–357
- 33 Antón SC, Potts R, Aiello LC. Evolution of early Homo: An integrated biological perspective. *Science* 2014; 345: 1236828
- 34 Sayers K, Lovejoy CO. Blood, Bulbs, and Bunodonts: On Evolutionary Ecology and the Diets of Ardiopithecus, Australopithecus, and Early Homo. *Q Rev Biol* 2015; 89: 319–357
- 35 McPherron SP, Alemseged Z, Marean CW et al. Evidence for stone-tool-assisted consumption of animal tissues before 3.39 million years ago at Dikika, Ethiopia. *Nature* 2010; 466: 857–860
- 36 Harmand S, Lewis JE, Feibel CS et al. 3.3-million-year-old stone tools from Lomekwi 3, West Turkana, Kenya. *Nature* 2015; 521: 310–315
- 37 Alemseged Z, Bobe R. Diet in Early Hominin Species: a Paleo-environmental Perspective. In: Hublin J-J, Richards MP, eds. *Evol Hominin Diets Integr Approaches to Study Paleolit Subsist*. Springer Science+Business Media; 2009: 181–188
- 38 Ferraro JV, Plummer TW, Pobiner BL et al. Earliest Archaeological Evidence of Persistent Hominin Carnivory. *PLoS One* 2013; 8: e62174
- 39 Milton K. The critical role played by animal source foods in human (Homo) evolution. *J Nutr* 2003; 133: 3886S–3892S
- 40 Aiello LC, Wheeler P. The Expensive-Tissue Hypothesis: The Brain and the Digestive System in Human and Primate Evolution. *Curr Anthropol* 1995; 36: 199
- 41 Smith AR, Carmody RN, Dutton RJ et al. The significance of cooking for early hominin scavenging. *J Hum Evol* 2015; 2015: 1–9
- 42 Attwell L, Kovarovic K, Kendal JR. Fire in the Plio-Pleistocene: the functions of hominin fire use, and the mechanistic, developmental and evolutionary consequences. *J Anthropol Sci* 2015; 93: 1–20
- 43 Warneken F, Rosati AG. Cognitive capacities for cooking in chimpanzees. *Proc R Soc B* 2015; 282: 20150229
- 44 Carmody RN, Weintraub GS, Wrangham RW. Energetic consequences of thermal and nonthermal food processing. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 19199–19203
- 45 Groopman EE, Carmody RN, Wrangham RW. Cooking increases net energy gain from a lipid-rich food. *Am J Phys Anthropol* 2015; 156: 11–18
- 46 Cunnane SC, Crawford MA. Energetic and nutritional constraints on infant brain development: Implications for brain expansion during human evolution. *J Hum Evol* 2014; 77: 88–98
- 47 Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 619–634
- 48 Ruff CB, Trinkaus E, Holliday TW. Body mass and encephalization in Pleistocene Homo. *Nature* 1997; 387: 173–176
- 49 Villa P, Lenoir M. Hunting and Hunting Weapons of the Lower and Middle Paleolithic of Europe. In: Hublin J-J, Richards MP, eds. *The Evolution of Hominin Diets. Integrating Approaches to the Study of Palaeolithic Subsistence*. Springer Science+Business Media; 2009: 59–85
- 50 Speth JD. *The Paleoanthropology and Archaeology of Big-Game Hunting. Protein, Fat, or Politics?* Springer Science+Business Media, LLC; 2012; 1st ed.
- 51 Ben-Dor M. Use of Animal Fat as a Symbol of Health in Traditional societies Suggests Humans may be Well Adapted to its Consumption. *J Evo Health* 2015; 1: 10
- 52 Raubenheimer D, Rothman JM, Pontzer H et al. Macronutrient contributions of insects to the diets of hunter e gatherers: A geometric analysis. *J Hum Evol* 2014; 71: 70–76
- 53 Belovsky GE. Hunter-Gatherer Foraging: A Linear Programming Approach. *J Anthropol Archaeol* 1987; 6: 29–76
- 54 Marlowe FW. *The Hadza: Hunter-gatherers of Tanzania*. Berkely and Los Angeles: University of California Press; 2010
- 55 Berbesque JC, Marlowe FW. Sex differences in food preferences of Hadza hunter-gatherers. *Evol Psychol* 2009; 7: 601–616
- 56 Lee RB. *Man the hunter*. Chicago: Aldine Publishing Company; 1968
- 57 Lee RB. *The !Kung San: Men, Women, and Work in a Foraging Society*. Cambridge University Press; 1979
- 58 Marlowe FW. Hunter-gatherers and human evolution. *Evol Anthropol* 2005; 14: 54–67
- 59 Schnorr SL, Candela M, Rampelli S et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 2014; 5: 3654
- 60 Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays* 2014; 36: 940–949
- 61 David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559–563
- 62 Hollon J, Puppa EL, Greenwald B et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015; 7: 1565–1576
- 63 Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1096–1100
- 64 Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 25–33
- 65 Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91: 151–175
- 66 Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 410–416

- 67 Lassenius M, Pietiläinen K, Kaartinen K et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. – PubMed – NCBI. *Diabetes Care* 2011; 34: 1809–1815
- 68 Erridge C. Diet, commensals and the intestine as sources of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2011; 216: 1–6
- 69 Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol* 2015; 7: 425–442
- 70 Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 392
- 71 Bressan P, Kramer P. Bread and other edible agents of mental disease. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 130
- 72 Saggioro A. Leaky gut, microbiota, and cancer: an incoming hypothesis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 (Suppl. 01): S62–66
- 73 Jönsson T, Ahrén B, Pacini G et al. A Paleolithic diet confers higher insulin sensitivity, lower C-reactive protein and lower blood pressure than a cereal-based diet in domestic pigs. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 39
- 74 Lindeberg S, Jönsson T, Granfeldt Y et al. A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia* 2007; 50: 1795–1807
- 75 Jönsson T, Granfeldt Y, Erlanson-Albertsson C et al. A paleolithic diet is more satiating per calorie than a mediterranean-like diet in individuals with ischemic heart disease. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 85
- 76 Osterdahl M, Kocturk T, Koochek A et al. Effects of a short-term intervention with a paleolithic diet in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 682–685
- 77 Jönsson T, Granfeldt Y, Ahrén B et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 35
- 78 Jönsson T, Granfeldt Y, Lindeberg S et al. Subjective satiety and other experiences of a Paleolithic diet compared to a diabetes diet in patients with type 2 diabetes. *Nutr J* 2013; 12: 105
- 79 Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M et al. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 947–955
- 80 Ryberg M, Sandberg S, Mellberg C et al. A Palaeolithic-type diet causes strong tissue-specific effects on ectopic fat deposition in obese postmenopausal women. *J Intern Med* 2013; 274: 67–76
- 81 Frassetto LA, Shi L, Schloetter M et al. Established dietary estimates of net acid production do not predict measured net acid excretion in patients with Type 2 diabetes on Paleolithic-Hunter-Gatherer-type diets. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 899–903
- 82 Masharani U, Sherchan P, Schloetter M et al. Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 944–948
- 83 Mellberg C, Sandberg S, Ryberg M et al. Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 350–357
- 84 Otten J, Mellberg C, Ryberg M et al. Strong and persistent effect on liver fat with a Paleolithic diet during a two-year intervention. *Int J Obes* 2016; 40: 747–753
- 85 Smith M, Trexler E, Sommer A et al. Unrestricted Paleolithic Diet is Associated with Unfavorable Changes to Blood Lipids in Healthy Subjects. *Int J Exerc Sci* 2014; 7: 128–139
- 86 Boers I, Muskiet FA, Berkelaar E et al. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids Health Dis* 2014; 13: 160
- 87 Talreja D, Buchanan H, Talreja R et al. Impact of a Paleolithic Diet on Modifiable Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 341
- 88 Bligh HJ, Godsland IF, Frost G et al. Plant-rich mixed meals based on Palaeolithic diet principles have a dramatic impact on incretin, peptide YY and satiety response, but show little effect on glucose and insulin homeostasis: an acute-effects randomised study. *Br J Nutr* 2015; 113: 574–584
- 89 Pastore RL, Brooks JT, Carbone JW. Paleolithic nutrition improves plasma lipid concentrations of hypercholesterolemic adults to a greater extent than traditional heart-healthy dietary recommendations. *Nutr Res* 2015; 35: 474–479
- 90 Genoni A, Lyons-Wall P, Lo J et al. Cardiovascular, Metabolic Effects and Dietary Composition of Ad-Libitum Paleolithic vs. Australian Guide to Healthy Eating Diets: A 4-Week Randomised Trial. *Nutrients* 2016; 8: 314
- 91 Otten J, Stomby A, Waling M et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; [Epub ahead of print]
- 92 Fontes-Villalba M, Lindeberg S, Granfeldt Y et al. Palaeolithic diet decreases fasting plasma leptin concentrations more than a diabetes diet in patients with type 2 diabetes: a randomised cross-over trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 80
- 93 Bisht B, Darling WG, Grossmann RE et al. A multimodal intervention for patients with secondary progressive multiple sclerosis: feasibility and effect on fatigue. *J Altern Complement Med* 2014; 20: 347–355
- 94 Freese J, Ruiz-Núñez B, Heynck R et al. To Restore Health, “Do we Have to Go Back to the Future?” The Impact of a 4-Day Paleolithic Lifestyle Change on Human Metabolism – a Pilot Study. *J Evo Health* 2016; 1: 12
- 95 Pruumboom L, Ruiz-Núñez B, Raison CL et al. Influence of a 10-Day Mimic of Our Ancient Lifestyle on Anthropometrics and Parameters of Metabolism and Inflammation: The “Study of Origin”. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6935123
- 96 Manheimer EW, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z et al. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 922–932
- 97 Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A et al. Dietary Carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management. Critical review and evidence base. *Nutrition* 2015; 31: 1–13
- 98 Spreadbury I. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2012; 5: 175–189
- 99 Jönsson T, Memon AA, Sundquist K et al. Digested wheat gluten inhibits binding between leptin and its receptor. *BMC Biochem* 2015; 16: 3
- 100 Bredesen DE. Reversal of cognitive decline: A novel therapeutic program. *Aging (Albany NY)* 2014; 6: 1–11
- 101 Olenzki BC, Silverstein TD, Persuitte GM et al. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J* 2014; 13: 5
- 102 Clemens Z, Kelemen A, Fogarasi A et al. Childhood Absence Epilepsy Successfully Treated with the Paleolithic Ketogenic Diet. *Neurol Ther* 2013; 2: 71–76
- 103 Tóth C, Clemens Z. Type 1 diabetes mellitus successfully managed with the paleolithic ketogenic diet. *Int J Case Reports Images* 2014; 5: 699–703
- 104 Tóth C, Clemens Z. Successful treatment of a patient with obesity, type 2 diabetes and hypertension with the paleolithic ketogenic diet. *Int J Case Reports Images* 2015; 6: 161–167
- 105 Tóth C, Clemens Z. Gilbert’s Syndrome Successfully Treated with the Paleolithic Ketogenic Diet. *Am J Med Case Reports* 2015; 3: 117–120
- 106 Clemens Z, Kelemen A, Tóth C. NREM-sleep Associated Epileptiform Discharges Disappeared Following a Shift toward the Paleolithic Ketogenic Diet in a Child with Extensive Cortical Malformation. *Am J Med Case Reports* 2015; 3: 212–215
- 107 Mattiussi C. Can an engineer fix an immune system? – Rethinking theoretical biology. *Acta Biotheor* 2013; 61: 223–258
- 108 Al-Hady MAA, Badr AA, Mostafa MAAA. A cognitive computational model inspired by the immune system response. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 852181
- 109 Baverstock K. Life as physics and chemistry: A system view of biology. *Prog Biophys Mol Biol* 2013; 111: 108–115
- 110 Witzany G. Pragmatic turn in biology: From biological molecules to genetic content operators. *World J Biol Chem* 2014; 5: 279–285
- 111 Liu Z, Pan S, Sun Z et al. Heavy metal spatial variability and historical changes in the Yangtze River estuary and North Jiangsu tidal flat. *Mar Pollut Bull* 2015; 98: 115–129
- 112 Liu W-T, Lee K-Y, Lee H-C et al. The association of annual air pollution exposure with blood pressure among patients with sleep-disordered breathing. *Sci Total Environ* 2016; 543: 61–66
- 113 Carlsten C, Blomberg A, Pui M et al. Diesel exhaust augments allergen-induced lower airway inflammation in allergic individuals: a controlled human exposure study. *Thorax* 2016; 71: 35–44
- 114 Newman MM, Hoilett N, Lorenz N et al. Glyphosate effects on soil rhizosphere-associated bacterial communities. *Sci Total Environ* 2016; 543: 155–160

- 115 *Jadhav SV, Bringas E, Yadav GD et al.* Arsenic and fluoride contaminated groundwaters: A review of current technologies for contaminants removal. *J Environ Manage* 2015; 162: 306–325
- 116 *Spitz J, Spitz A.* Cancer, Nutrition and more: The Nature-Deficit-Effect and the origin of cancer; Abstracts of the Ninth International Conference of Anticancer Research. *Anticancer Res* 2014; 34: 6181
- 117 *Pedersen BK.* Muscles and their myokines. *J Exp Biol* 2011; 214: 337–346
- 118 *Covington JD, Tam CS, Bajpeyi S et al.* Myokine Expression in Muscle and Myotubes in Response to Exercise Stimulation. *Med Sci Sport Exerc* 2016; 48: 384–390
- 119 *Gröber U, Spitz J, Reichrath J et al.* Vitamin D: Update 2013. From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 331–347
- 120 *Lemberg U.* Untersuchung zur Epidemiologie und Therapie des Vitamin D-Mangels in Deutschland. Mainz: Johannes Gutenberg Universität; 2012
- 121 *Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA et al.* Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015; 15: 641
- 122 *Pembroke WG, Babbs A, Davies K et al.* Temporal transcriptomics suggest that twin-peaking genes reset the clock. *Elife* 2015; 4: e10518
- 123 *Gerhart-Hines Z, Lazar MA.* Circadian metabolism in the light of evolution. *Endocr Rev* 2015; 36: 289–304
- 124 *Cedernaes J, Osler ME, Voisin S et al.* Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1255–1261
- 125 *Koboziev I, Reinoso Webb C, Furr KL et al.* Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med* 2014; 68: 122–133
- 126 *da Maranduba CM C, De Castro SBR, de Souza GT et al.* Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res* 2015; 2015: 931574
- 127 *Klement RJ, Bukac D, Hamatschek J et al.* Proceedings of the 3rd annual symposium of the German Society for Paleo Nutrition held in 2015. *J Evo Health* 2015; 1: 8
- 128 *Logan AC, Katzman MA, Balanzá-Martínez V.* Natural environments, ancestral diets, and microbial ecology: is there a modern “paleo-deficit disorder”? Part II. *J Physiol Anthropol* 2015; 34: 9
- 129 *Logan AC, Katzman MA, Balanzá-Martínez V.* Natural environments, ancestral diets, and microbial ecology: is there a modern “paleo-deficit disorder”? Part I. *J Physiol Anthropol* 2015; 34: 1
- 130 *Frassetto LA, Morris RC, Sebastian A.* Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F521–525
- 131 *Cordain L.* The nutritional characteristics of a contemporary diet based upon Paleolithic food groups. *J Am Nutraceutical Assoc JANA* 2002; 5: 15–24
- 132 *Metzgar M, Rideout TC, Fontes-Villalba M et al.* The feasibility of a Paleolithic diet for low-income consumers. *Nutr Res* 2011; 31: 444–451
- 133 *Bengmark S.* Nutrition of the Critically Ill – A 21st-Century Perspective. *Nutrients* 2013; 5: 162–207
- 134 *Barendse W.* Should animal fats be back on the table? A critical review of the human health effects of animal fat. *Anim Prod Sci* 2014; 54: 831–855
- 135 *de Punder K, Pruimboom L.* The Dietary Intake of Wheat and other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. *Nutrients* 2013; 5: 771–787
- 136 *Klement RJ, Kämmerer U.* Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8: 75
- 137 *DiNicolantonio JJ, Lucan SC.* The wrong white crystals: not salt but sugar as aetiological in hypertension and cardiometabolic disease. *Open Heart* 2014; 1: e000167
- 138 *Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B et al.* Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: e8707
- 139 *DiNicolantonio JJ.* The cardiometabolic consequences of replacing saturated fats with carbohydrates or Ω -6 polyunsaturated fats: Do the dietary guidelines have it wrong? *Open Hear* 2014; 1: e000032
- 140 *Baranski M, Srednicka-Tober D, Volakakis N et al.* Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses *British Journal of Nutrition British Journal of Nutrition*. *Br J Nutr* 2014; 112: 794–811