

Fatale Darmkrankheit

ZÖLIAKIE

Gluten, ein Bestandteil von Brotgetreide, ist für Betroffene tabu, weil ihr Immunsystem sonst den Darm angreift. Allmählich schälen sich die Ursachen der schweren Autoimmunkrankheit heraus.

Von Alessio Fasano

In Kürze

- ▶ Zöliakie ist **eine Autoimmunkrankheit des Darms**, die Verdauungsbeschwerden und Ernährungsdefizite verursacht. Ausgelöst wird sie durch den Verzehr von Gluten, dem »Klebereiweiß« in Weizen, und ähnlichen Proteinen in anderen Brotgetreidearten.
- ▶ Damit eine Zöliakie entsteht, muss offenbar auch **eine genetische Disposition** dafür vorliegen und zudem die Darmschleimhaut ungewöhnlich durchlässig sein.
- ▶ Die gleichen drei Gegebenheiten – ein Umweltfaktor, eine genetische Veranlagung und ein zu durchlässiger Darm – scheinen auch anderen Autoimmunkrankheiten zu Grunde zu liegen. **Neue Therapien der Zöliakie** könnten darum vielleicht auch bei ihnen helfen.

Für die größte wissenschaftliche Revolution überhaupt halte ich die Geburtsstunde des Ackerbaus – die Umwälzungen vor 10 000 Jahren, als Menschen im Nahen Osten erkannten: Neue Pflanzen wachsen aus Samen, und die müssen dazu auf den Boden fallen. Vorher hatte sich der Mensch hauptsächlich von wild wachsenden Früchten, Nüssen und Wurzelknollen ernährt, bei Gelegenheit auch von Fleisch. Er war den Launen der Natur ausgeliefert und musste sich dorthin begeben, wo es für ihn Nahrung gab. Auf Dauer am selben Ort siedeln konnte er nicht.

Doch als jene Menschen begriffen, was es mit Samen auf sich hat, lernten sie schnell, Pflanzen zu kultivieren und zu domestizieren. Bald kreuzten sie verschiedene Gräser und züchteten wichtige Getreide wie Weizen, Roggen und Gerste – nahrhafte, lagerfähige, vielfältig nutzbare Grundnahrungsmittel, die auch gut für den Handel geeignet waren. Jetzt konnten Menschen sesshaft werden und sogar Städte bauen. Zufall ist es sicher nicht, dass die Gegend des ersten Ackerbaus auch zur Wiege unserer Zivilisation wurde.

Der Fortschritt hatte jedoch seinen Preis – mit einer verheerenden Darmkrankheit, die wir heute Zöliakie nennen (bei Erwachsenen auch einheimische Sprue). Sie wird, wie erst seit wenigen Jahrzehnten bekannt, durch den Verzehr von Gluten hervorgerufen, die übliche Sammelbezeichnung für die so genannten Kleberproteine der Brotgetreide. Ursprünglich waren Glutene und verwandte Substanzen kein Bestandteil der menschlichen Kost. Vor Jahrtausenden erlaubte der Anbau von Weizen, Roggen oder Gerste zwar immer größere

festen Siedlungen, doch gleichzeitig dürfte Gluten viele Menschen gequält, oft sogar umgebracht haben, vor allem Kinder. Denn wenn dafür anfällige Personen diese Proteine öfter aßen, schädigte das den Darm so schwer, dass ihr Körper nicht mehr genug Nährstoffe aufnehmen konnte. Betroffene litten unter Bauchschmerzen, Durchfällen und einem aufgeblähten Hungerbauch, und sie magerten ab. Die Krankheit mit all ihren Auswirkungen bedeutete oft frühes Siechtum.

Falls die Menschen diese Todesfälle damals überhaupt eigens wahrnahmen, begriffen sie die wahre Ursache wohl nicht. Ein genaueres Verständnis der Zöliakie gewannen Forscher sogar erst in den letzten 20 Jahren. Demnach handelt es sich um eine Autoimmunkrankheit – das eigene Immunsystem greift Darmgewebe an. Doch Gluten trägt daran nicht allein die Schuld. Vielmehr müssen als weitere Faktoren eine besondere genetische Veranlagung und abnorme Strukturen des Dünndarmgewebes hinzukommen.

Auch bei vielen anderen Autoimmunkrankheiten könnte ein entsprechendes Zusammenspiel dreier Komponenten und Ebenen vorliegen – ein äußerer Einfluss, bestimmte Gene sowie eine Anomalie der Darmstruktur. Deswegen erbrachten die Forschungen zur Zöliakie nicht nur für diese Krankheit neue Behandlungsideen, sondern auch für eine Reihe anderer Autoimmunleiden: darunter rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose und Typ-1-Diabetes (der so genannte jugendliche Diabetes, bei dem das Immunsystem die Insulinzellen der Bauchspeicheldrüse zerstört).

Die Bezeichnung Zöliakie geht auf den griechischen Arzt Aretaios (Aretäus) von Kappadokien (etwa 80–138) zurück. Er hinterließ die erste wissenschaftliche Beschreibung der

Normales Brot sowie alle Lebensmittel, die Weizen, Roggen oder Gerste enthalten, bringen das Immunsystem bei Zöliakie dazu, den Darm zu attackieren. Die Darmschäden beeinträchtigen die Nährstoffaufnahme und erhöhen das Krebsrisiko.



FOTO: JUPITERIMAGES; BEARBEITUNG: JEN CHRISTIANSEN

Krankheit, die er *koiliakos* nannte (nach griechisch *koilia* für »Bauch«). Als Vater der modernen Zöliakieforschung gilt jedoch der englische Mediziner und Kinderarzt Samuel Gee (1839–1911). 1887 beschrieb er die Krankheit als »eine chronische Verdauungsstörung, die in jedem Alter vorkommt, aber besonders Kinder zwischen ein und fünf Jahren trifft«. Als eine Ursache dafür verdächtigte er zwar schon Ernährungsfehler. Bei aller Scharfsicht erkannte er den wahren Hintergrund aber noch nicht, sondern empfahl als Diät für solche Kinder ausgerechnet dünne, beidseits geröstete Brotscheiben.

Erst nach dem Zweiten Weltkrieg fand der niederländische Kinderarzt Willem-Karel Dicke (1905–1962) den Auslöser. Er beobachtete, dass Kinder mit Zöliakie während der kriegsbedingten Brotknappheit so gut wie gar nicht mehr an der Krankheit starben. Vorher war ihr gut jedes dritte erlegen. Nach dem Krieg aber stieg die Todesrate mit dem erneut verfügbaren Weizenmehl auf die frühere Höhe. Andere Forscher überprüften dann die verschiedenen Bestandteile im Weizenkorn und fanden den Schuldigen: Gluten, das Hauptprotein in diesem Getreide.

Die Mediziner erkannten endlich, dass die wiederholte Aufnahme von Gluten chronische Entzündungen und Schäden im Dünndarm bewirkt. Und zwar werden die so genannten Zotten (Villi) lädiert, jene unzähligen fingerförmigen Ausstülpungen der Dünndarmschleimhaut. Sie erfüllen nun nicht mehr ihre Funktion, Nahrung weiter abzubauen und die Nährstoffe ins Blut zu schleusen (siehe Kasten rechts). Glücklicherweise erholt sich der Dünndarm bei glutenfreier Kost fast immer wieder, wenn die Erkrankung früh genug erkannt wird. Dann regeneriert

sich die Schleimhaut weit gehend oder vollständig, und die Verdauungsbeschwerden verschwinden.

Die Entzündungen und Schäden am Dünndarm kommen zu Stande, weil Gluten bei entsprechender Veranlagung verschiedene Immunzellen aktiviert. Diese greifen daraufhin gesundes Darmgewebe an, als müssten sie Infektionserreger vernichten. Das Geschehen im Einzelnen wird noch untersucht. Besonders eine Beobachtung erweist sich aber bereits jetzt als nützlich: Bei der irregeleiteten Immunantwort auf Gluten werden Antikörper gegen die so genannte Gewebs-transglutaminase gebildet. Dieses Enzym tritt in entzündeten Dünndarmarealen aus geschädigten Zellen aus und hat die Aufgabe, Reparaturmaßnahmen in der Umgebung zu unterstützen.

Keine seltene Krankheit

Jene Antikörper kommen bei Zöliakie so regelmäßig vor, dass sie heute zur Diagnose herangezogen werden können. Meine eigene Arbeitsgruppe und andere Forscher verwenden sie zudem, um die Verbreitung des Leidens abzuschätzen. Früher gab es keine spezifischen Tests auf die Krankheit. Ärzte erstellten die Diagnose anhand der Symptome, konnten allenfalls Gewebeproben vom Dünndarm hinzuziehen und mussten abwarten, ob glutenfreie Kost half. (Antikörper gegen Gluten selbst eignen sich nicht zum Nachweis, weil diese auch bei gesunden Menschen vorkommen können.)

Noch vor wenigen Jahren galt Zöliakie als eine außerhalb Europas seltene Krankheit. So hieß es bisher, in Nordamerika habe nicht einmal jeder Zehntausendste die klassischen Symptome. (Für manche europäischen Länder waren die Angaben schon damals viel höher.) In der bislang umfangreichsten Breitenstudie testeten wir über 13 000 Nordamerikaner, darunter viele scheinbar nicht Betroffene. Zu unser aller Erstaunen wiesen wir Zöliakie beinahe 100-mal öfter nach als gedacht, nämlich auch bei jedem 133. scheinbar Gesunden. Ähnlich hohe Fallzahlen fanden Kollegen dann in vielen anderen Ländern – und ganz entgegen den Erwartungen auf allen Kontinenten.

Wieso also blieben bisher 99 Prozent der Fälle unerkannt? Der Grund dürfte sein, dass die klassischen, deutlichen Symptome – anhaltende Verdauungsstörungen und chronischer Durchfall – erst auftreten, wenn ausgedehnte und kritische Darmabschnitte erkrankt sind. Kleinere oder leichtere Darmentzündungen fallen oft nicht so auf oder verursachen atypische Beschwerden.

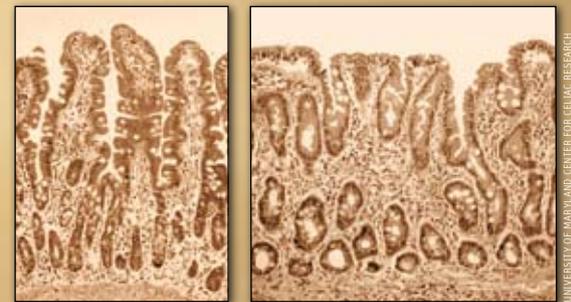
WISSENSWERT

- Nach neueren Erkenntnissen leidet fast jeder Hundertste an Zöliakie. Die meisten Betroffenen wissen es nicht einmal.
- Typische Symptome bei Kindern sind unter anderem Bauchschmerzen, Blähungen, Verstopfung, Durchfall, Gewichtsverlust und Erbrechen.
- Etwa jeder zweite betroffene Erwachsene leidet bei Diagnosestellung nicht unter Durchfall.
- Anzeichen einer Zöliakie bei Erwachsenen sind: Blutarmut, Arthritis, Osteoporose, Depression, Müdigkeit, Unfruchtbarkeit, Gelenksbeschwerden, Krämpfe oder Taubheitsgefühl in Händen und Füßen.
- Einer neueren Studie zufolge sind die Fallzahlen von Zöliakie in den letzten 50 Jahren erheblich gestiegen – aus noch unbekannter Ursache.



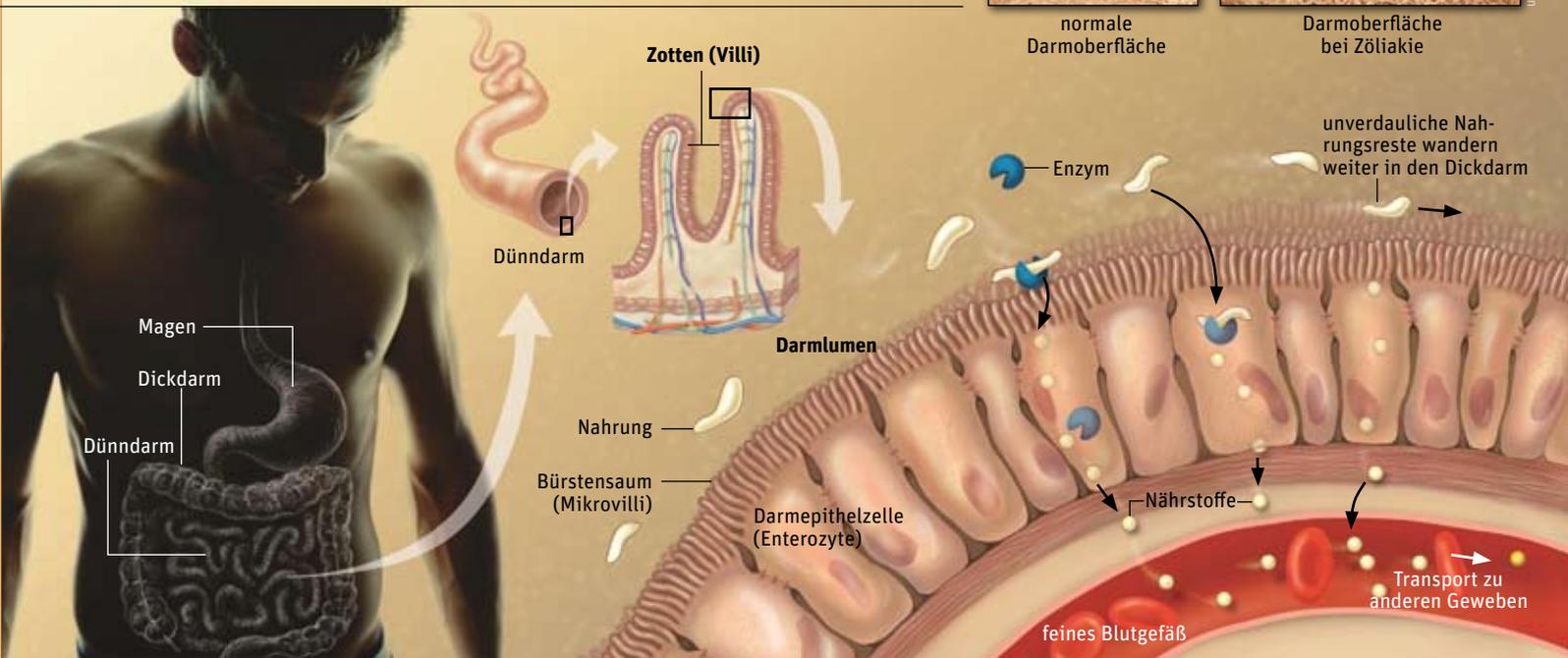
IM DÜNNDARM

Die unverdaute Nahrung, die den Dünndarm erreicht, wird dort weiter bis in Grundbestandteile zerlegt – Proteine etwa zu wenigen oder einzelnen Aminosäuren, Kohlenhydrate zu kleinen Zuckermolekülen. Das besorgen insbesondere Sekrete der Bauchspeicheldrüse und auch Enzyme an der Oberfläche der Darmepithelzellen (Enterozyten). Bei Gesunden hat der Dünndarm dafür – und zur Aufnahme der Nährstoffe – eine stark vergrößerte Oberfläche, was wesentlich auch auf unzählige fingerförmige Ausstülpungen der Darmschleimhaut zurückgeht, Zotten oder Villi genannt (kleines Bild Mitte), sowie auf den »Bürstensaum« (Mikrovilli) der Epithelzellen. Zöliakie beeinträchtigt die Nahrungsaufnahme, denn dabei erleiden die Epithelzellen Schaden und die Zotten verflachen (Fotos).



normale Darmoberfläche

Darmoberfläche bei Zöliakie



VERDAUUNGSSYSTEM: GETTY IMAGES; FOTOMONTAGE: JEN CHRISTIANSEN; INNENDARM-ILLUSTRATIONEN: KIM MOSS, ELECTRONIC PUBLISHING SERVICES INC.

Wir kennen mittlerweile eine Reihe von Symptomen, die man früher nicht auf Zöliakie bezog, die aber von dadurch bedingten Resorptionsstörungen verursacht sein können. Eine mangelhafte Eisenaufnahme etwa kann eine Anämie (Blutarmut) hervorrufen oder zu wenig Folsäure verschiedenste neurologische Probleme erzeugen. Desgleichen kann eine Zöliakie zu Osteoporose, Gelenkschmerzen oder chronischer Müdigkeit führen, ja sogar Minderwuchs, Hautschäden, Epilepsie, Demenz, Schizophrenie oder Krampfanfälle auslösen. Wegen des oft untypischen Verlaufs werden noch immer längst nicht alle Fälle erkannt. Doch im Prinzip lassen sich die verschiedenen Erscheinungsformen der Krankheit heute in Frühstadien diagnostizieren. Eine glutenfreie Ernährung bewahrt Betroffene dann vor schlimmeren Folgeschäden.

Derzeit stellt die Zöliakie das einzige Beispiel einer Autoimmunkrankheit dar, die sich durch Gabe oder Wegnehmen einer Umweltkomponente – in dem Fall Gluten – quasi ein- und abschalten lässt. Sie ist damit ein höchst wertvolles Modell, um Autoimmunerkrankun-

gen zu ergründen. (Zwar vermuten Forscher auch bei anderen solchen Leiden eine Beteiligung von Umweltfaktoren, doch konnten sie noch keinen definitiv identifizieren.)

Wieso werden manche Menschen von Gluten krank, andere nicht? Der Organismus von Gesunden reagiert darauf schlicht nicht, der von Kranken sehr wohl! Aber warum? Normalerweise tritt das Immunsystem erst dann in Aktion, wenn es im Blut oder in den Geweben erhebliche Mengen an Fremdproteinen entdeckt. Die könnten ja von Krankheitserregern stammen. Einen Hauptweg, über den wir fremden Proteinen und anderen Fremdstoffen begegnen, stellt die Nahrungsaufnahme dar. Darum sitzen unter den Schleimhautzellen, die den Darm auskleiden – den Enterozyten –, angriffsbereite Immunzellen, die notfalls sofort Verstärkung herbeirufen. Nur löst der Proteinschub durch Mahlzeiten gewöhnlich keinen Alarm aus. Denn an sich zerlegt das Verdauungssystem Proteine – wenigstens die meisten – in ihre Grundbausteine, die Aminosäuren. Erst diese werden dann über den Darm aufgenommen.

Mediziner wiesen Zöliakie fast 100-mal öfter nach als gedacht. Das gilt wahrscheinlich weltweit

Bei Gluten ist das anders. Es enthält ungewöhnlich viel der beiden Aminosäuren Glutamin und Prolin, weswegen die Verdauungsenzyme manche Abschnitte nicht genügend zerkleinern können. Unzerteilte Fragmente, so genannte Peptide, bleiben übrig. Die werden bei gesunden Menschen weitgehend im Darm zurückgehalten und ausgeschieden, bevor das Immunsystem sie bemerkt. Sollten doch einmal einige wenige Fragmente die Darmbarriere

re überwinden, stört sich ein normal funktionierendes Immunsystem meist nicht daran.

Doch Zöliakiepatienten besitzen eine Genmixtur, die zu einer erhöhten Empfindlichkeit für die Glutenfragmente beiträgt. Mitwirkende sind beispielsweise Varianten von Genen, deren Proteine zu den so genannten HLAs gehören (Gewebsverträglichkeitsantigene; »H« steht für Histokompatibilität). 95 Prozent der Zöliakiekranken, aber nur 30 bis 40 Prozent in der gesamten Bevölkerung tragen entweder das Gen für HLA-DQ2 oder das für HLA-DQ8. Zusammen mit anderen Befunden lässt dies vermuten, dass jene Genversionen zwar nicht allein schuld sind, dass die Immunüberaktivität ohne sie aber kaum je auftritt. Die Mitwirkung an zentraler Stelle wird deutlich, wenn man sich die Funktion der von ihnen kodierten Proteine ansieht.

Die HLAs werden von so genannten antigenpräsentierenden Immunzellen hergestellt. Solche Wächterzellen greifen Mikroorganismen und fremde Proteine auf. Sie zerkleinern sie und passen dann ausgewählte feindliche Proteinfragmente in spezielle Furchen ihrer HLA-Moleküle ein. Anschließend präsentieren sie die entstandenen Antigenkomplexe an ihrer Oberfläche, wo so genannte T-Helferzellen darauf aufmerksam werden. Sofern Letztere einen HLA-Komplex samt Antigen erkennen und sich daran anlagern, schlagen sie Alarm.

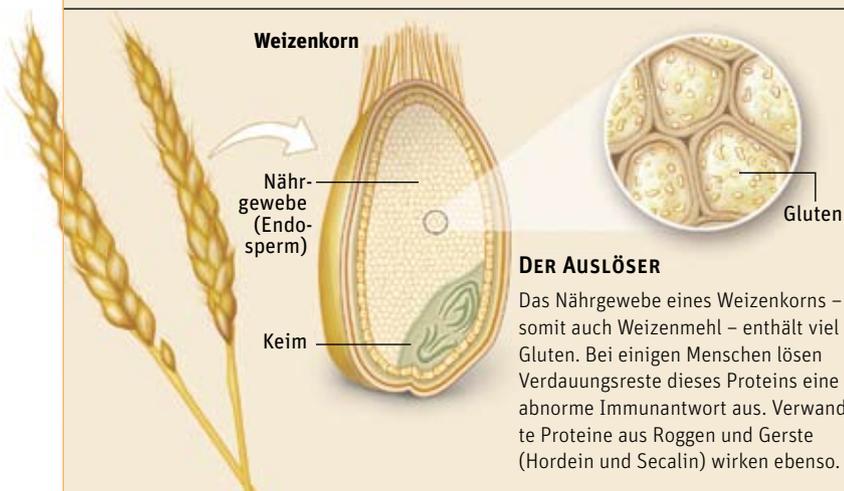
Bei Zöliakiepatienten nun bindet sich die erwähnte (von kranken Darmzellen zur Schadensbehebung ausgeschüttete) Gewebstransglutaminase an unverdaute Glutenreste und modifiziert diese so, dass sie sich besonders fest an DQ2- beziehungsweise DQ8-Proteine zu setzen vermögen. Das bedeutet: Wenn antigenpräsentierende Zellen, die hinter den Darmzellen Wache schieben, Molekülkomplexe aus Glutaminasen und Glutenfragmenten erwischen, gelangen auch die Glutenstücke in die zusammengesetzten Moleküle, die den T-Zellen vorgezeigt werden (siehe Kasten links, Mitte). Und derart aktivierte T-Zellen setzen Zytokine und Chemokine frei (Signalstoffe, die weitere Immunreaktionen induzieren). Gegen Krankheitserreger wäre das sinnvoll. Aber auf die Darmzellen wirkt solch ein Angriff verheerend.

Oft haben Zöliakiepatienten weitere ungünstige genetische Voraussetzungen. Sie neigen etwa dazu, das Immunstimulans Interleukin-15 (IL-15) übermäßig zu bilden. Und sie horten vielfach hyperaktive Immunzellen, welche die Abwehr angesichts von Gluten zur Attacke gegen die Darmschleimhaut anspitzen.

Die Rolle der Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase dabei verstehen wir bisher nur teilweise. Möglich wäre Folgendes: Wenn

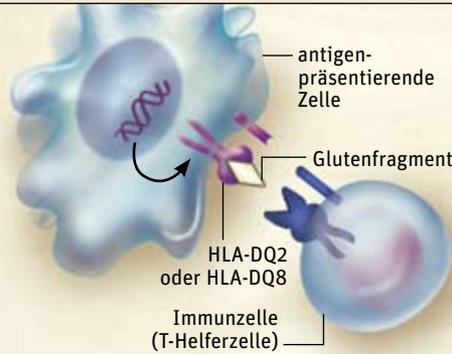
URSACHEN-TERZETT

Für Zöliakie muss dreierlei zusammenkommen: ein Umweltfaktor als Auslöser, eine genetische Disposition und ein abnorm durchlässiger Darm. Der Autor vermutet, dass auch andere Autoimmunkrankheiten auf solch einer Trias beruhen, nur mit eigenen Auslösern und Genkonstellationen.



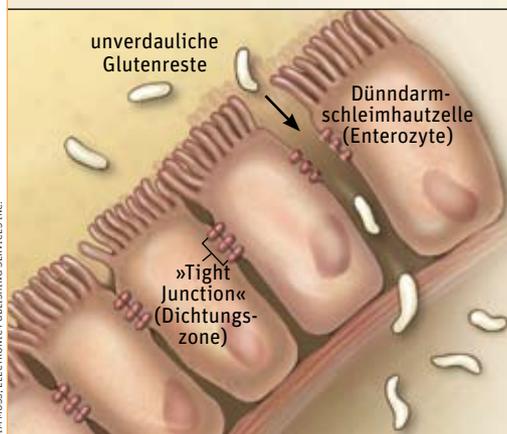
GENETISCHE VERANLAGUNG

Fast alle Patienten tragen Gene für mindestens eines der Proteine HLA-DQ2 oder HLA-DQ8. Die HLA-Moleküle präsentieren Glutenfragmente. Immunzellen, die diese Fragmente erkennen, veranlassen dann einen Angriff auf die Darmschleimhaut. Wahrscheinlich wirken noch mehr Gene mit, doch die könnten bei jedem verschieden sein.



ZU DURCHLÄSSIGER DÜNNDARM

Normalerweise halten Dichtungszonen (»Tight Junctions«) die Darmschleimhautzellen wie Kitt zusammen. Bei Zöliakie lockert sich der Kitt. Unverdauliche Glutenreste gelangen in das darunterliegende Gewebe, was das Immunsystem alarmiert. Therapien gegen einen lecken Dünndarm könnten auch bei anderen Autoimmunkrankheiten helfen.



KIM MOSS, ELECTRONIC PUBLISHING SERVICES INC.

Darmepithelzellen das Enzym freisetzen, nehmen so genannte B-Immunkzellen es auf – allein oder im Verbund mit Glutenstücken. Die B-Zellen bilden nun gegen das Enzym gerichtete Antikörper. Stoßen jene Antikörper an oder nahe bei Darmepithelzellen auf mehr Glutaminase, dann könnten sie den Darmzellen entweder selbst Schaden zufügen oder andere aggressive Prozesse in Gang setzen.

Ein weiterer Faktor, den meine Kollegen und ich in den letzten zehn Jahren erkannten, kommt wohl hinzu: eine ungewöhnlich durchlässige Darmwand. Gleiches scheint auch für andere Autoimmunerkrankungen zu gelten. Immer mehr weist darauf hin, dass den meisten, wenn nicht allen dieser Leiden im Prinzip die erwähnten drei Einflussgrößen zu Grunde liegen: eine Umweltschubstanz, gegen die das Immunsystem kämpft, eine Veranlagung für eine überschießende Immunreaktion darauf – und ein zu durchlässiges Darmepithel.

Hilfreicher Rückschlag

Zugegeben, viele Fachleute hielten das zunächst für Unsinn. Es passte so gar nicht zu den gängigen Vorstellungen vom Darm. Als ich in den 1970er Jahren Medizin studierte, lernte ich, der Dünndarm sei quasi eine Röhre aus einer einzigen Schicht Epithelzellen, die wie Kacheln zusammengefügt seien, verfügt mit einem undurchlässigen Kitt, den so genannten »Tight Junctions«, dichten Verbindungen zwischen den Zellen. Es hieß, alles bis auf wirklich kleine Moleküle würde von den lauernenden Immunkomponenten ferngehalten. Mit einer so simplen Struktur wollten Wissenschaftler sich nicht befassen, mich eingeschlossen.

Erst ein frustrierender Rückschlag lehrte mich eines Besseren. In den späten 1980er Jahren arbeitete ich mit meinem Team an einem Impfstoff gegen Cholera. Damals hielten Mediziner das Choleratoxin für den alleinigen Auslöser der verheerenden Durchfälle. Also entfernten wir das betreffende Gen aus dem Genom von *Vibrio cholerae*. Das entwaffnete Bakterium müsste, so frohlockten wir, einen hervorragenden, gut verträglichen Impfstoff abgeben, weil die restlichen, nach unserer Einschätzung harmlosen Proteine nur eine ausgeprägte Immunreaktion auslösen würden. Doch weit gefehlt: Freiwillige, die sich für Impfstests zur Verfügung stellten, bekamen immer noch so starken Durchfall, dass wir den Forschungsansatz aufgeben mussten. Jahrelange Arbeit landete im wahrsten Sinn des Wortes im Klo. Uns blieb nur, uns entweder etwas ganz anderem zuzuwenden – oder aber, nach der Ursache für unser Scheitern zu su-

chen. Wir entschieden uns für die zweite Option, denn irgendetwas musste das Desaster doch erklären. So entdeckten wir schließlich ein neues Durchfalltoxin und einen bis dahin unbekanntem Wirkmechanismus. Dieser Giftstoff des Bakteriums lockert die Tight Junctions im Dünndarm, so dass Flüssigkeit aus Geweben ins Darmlumen gelangt. Plötzlich war der »Kitt« interessant.

Gerade damals wurde die Struktur von Tight Junctions genauer aufgeklärt. Sie bestehen aus einem komplexen Proteinnetzwerk. Doch wie das reguliert wird, verstanden die Forscher nicht recht. Das neue Toxin führte weiter. Wir nannten es Zot (*Zonula-occludens*-Toxin, nach dem lateinischen Ausdruck für die Struktur). Wie sich herausstellte, vermag schon ein einziges Zot-Molekül das Netz zu lockern. Jedoch erwies sich der Kontrollmechanismus dafür als so kompliziert, dass er sicherlich nicht für den Choleraerreger entstanden war. Vielmehr schien das Bakterium ein vorhandenes Funktionssystem der Darmdurchlässigkeit zu nutzen.

Mit dieser These dauerte es weitere fünf Jahre, bis wir endlich Zonulin entdeckten, quasi das Pendant zu Zot beim Menschen und bei höheren Tieren. Zonulin funktioniert auf gleiche Weise und wird unter anderem vom Darmepithel ausgeschüttet. Noch wissen wir nicht, was unser Organismus davon hat, Tight Junctions lockern zu können. Aber solche festen Zellverbindungen kommen an vielen Stellen im Körper vor und sind sehr wichtig – man denke nur an die Blut-Hirn-Schranke. Wahrscheinlich erfüllt Zonulin mehrere Funktionen. Eine dürfte sein, zu regulieren, wie Flüssigkeiten, große Moleküle und Immunzellen zwischen den verschiedenen Körperbereichen verschoben werden.

Wir durchforsteten die medizinische Literatur nach anderen Krankheiten des Menschen, für die eine erhöhte Darmdurchlässigkeit typisch ist. Erstaunt erfuhr ich, dass dies für viele

SCHWIERIGER ERSATZ

Hauptsächlich wegen des Glutens – dem Kleber – im Mehl geraten Backwaren feinporig-locker und halten in sich zusammen. Glutenstränge, die sich bilden, fangen Wasser und von Treibmitteln freigesetztes Gas ein und dehnen sich aus. Ersatzprodukte sind aufwändig herzustellen und in Geschmack und Eigenschaften oft unbefriedigend.



Zeichen für glutenfreie Produkte

NICHT IMMER VON KINDHEIT AN

Auch wenn eine Veranlagung für Zöliakie besteht, macht sich die Krankheit nicht immer gleich in der Kindheit bemerkbar. Nach neueren Erkenntnissen muss das nicht daran liegen, dass die Symptome zunächst schwach waren. Es sieht so aus, als könnte eine veränderte Bakterienbesiedlung des Darms plötzlich die bisherige Glutentoleranz aufheben. Die Darmflora ist in jeder menschlichen Bevölkerung und bei jedem Einzelnen eine andere und verändert sich auch im Lauf des Lebens. Offensichtlich können die Darmbakterien beeinflussen, welche Gene des Wirts jeweils gerade aktiv sind. Möglicherweise werden so plötzlich »Zöliakiegene« angeschaltet. Das hieße aber auch: Verabreichen geeigneter Mikroben – ausgewählter Probiotika – könnte sich zur Behandlung eignen, wenn nicht sogar vor Zöliakie schützen.

Autoimmunkrankheiten gilt, darunter Typ-1-Diabetes, multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis sowie den Reizdarm – und eben auch Zöliakie. Tatsächlich rührt der »undichte« Darm bei vielen dieser Erkrankungen von einem zu hohen Zonulinlevel her. Wie wir heute wissen, treibt bei Zöliakie das Gluten selbst die Sekretion des Stoffs an, möglicherweise bedingt durch eine genetische Veranlagung.

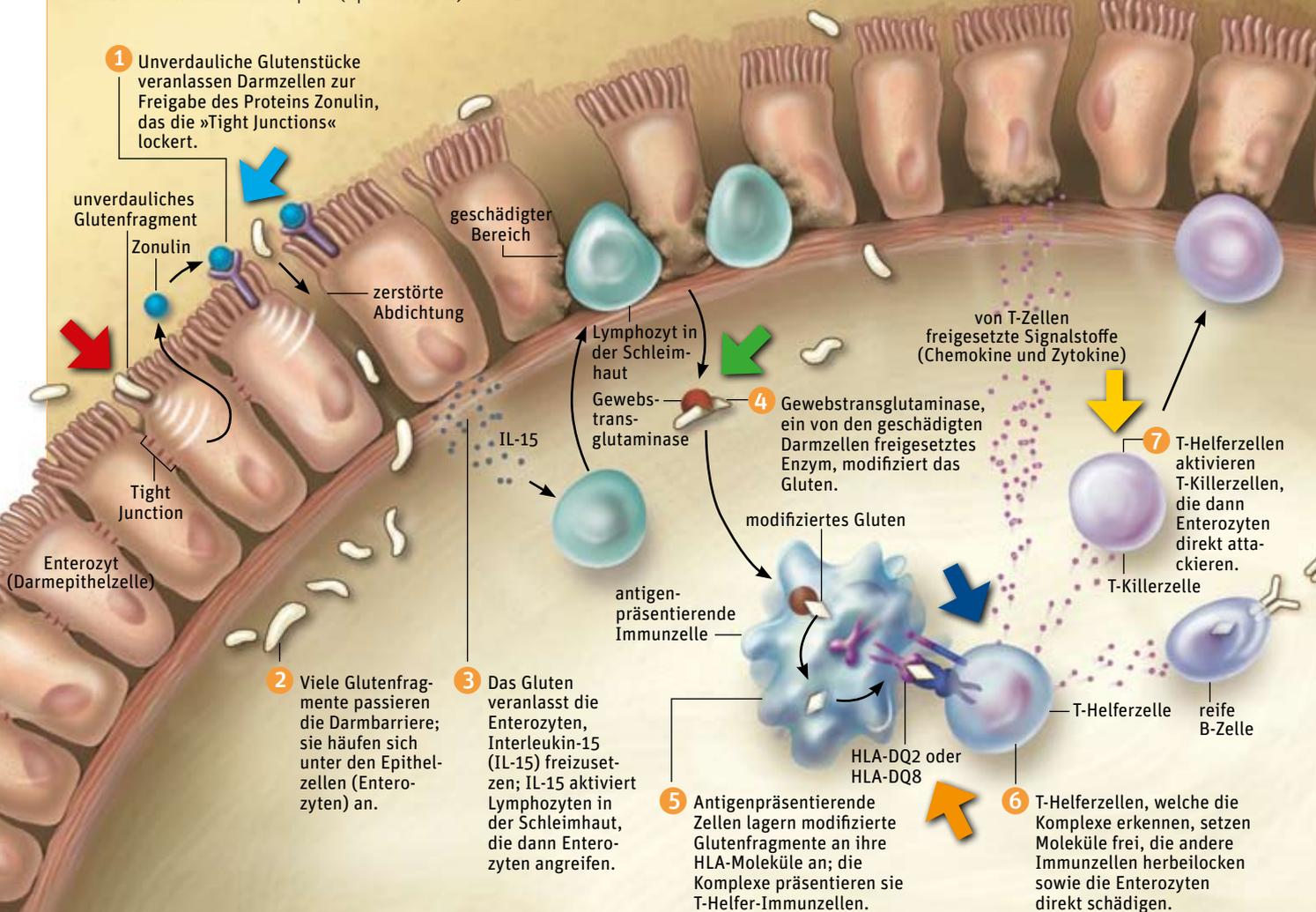
So kamen wir darauf, dass bei dieser Krankheit wegen der größeren Darmdurchlässigkeit Glutenfragmente die Darmwand passieren und dann mit dafür sensiblen Immunelementen interagieren. Falls das stimmt, müsste man die Zöliakie beherrschen können, indem man an einem der drei ihr zu Grunde liegenden Faktoren ansetzt – entweder am Umweltfaktor, der überstarken Immunreaktion oder

der zu hohen Permeabilität des Darms. Tatsächlich hilft ja bereits eine glutenfreie Ernährung. Doch dies das ganze Leben hindurch streng einzuhalten, ist mehr als mühsam. Gluten steckt in sehr vielen Nahrungsmitteln, und schon kleinste Spuren können Betroffenen erheblich zusetzen. In zahlreichen Ländern wird es nicht einmal ausgewiesen. Meist erhält man glutenfreie Produkte nur in bestimmten Geschäften. Überdies kosten sie mehr. Darum wäre eine anderweitige Hilfe zu wünschen.

Verschiedene Alternativen werden bereits erforscht und teils in ersten Schritten erprobt. So testet die Firma Alvine Pharmaceuticals in San Carlos (Kalifornien) ein enzymhaltiges Medikament zum Einnehmen. Es vermag die verheerenden Glutenpeptide vollständig zu zerlegen. Andere Forschergruppen möchten

DAS KRANKHEITSGESCHEHEN

In allen Einzelheiten sind die Immunvorgänge bei Zöliakie noch nicht erforscht, aber etliche werden schon deutlich. Die Farbpfleile bezeichnen Abläufe, bei denen derzeit entwickelte Therapien (Spalte rechts) ansetzen sollen.



KIM MOSS, ELECTRONIC PUBLISHING SERVICES INC.

die Gewebstransglutaminase daran hindern, die unverdaulichen Glutenfragmente für Immunvorgänge aufzubereiten.

Impfen gegen Zöliakie?

Eine sichere und ethisch vertretbare Gentherapie ist nicht in Sicht. Doch Forscher arbeiten daran, einige der genetisch kontrollierten Mechanismen für die überhöhte Immunempfindlichkeit zu dämpfen. Das australische Unternehmen Nexpep visiert beispielsweise einen Impfstoff an. Er soll das Immunsystem mit kleinsten Mengen stark immunogener Glutenformen konfrontieren, in der Hoffnung, dass das Immunsystem sie bei wiederholter Konfrontation toleriert.

Um einen Zonulinhemmer – Larazotide – genauer zu erforschen und zu testen, gründete

ich mit anderen die Firma Alba Therapeutics. (Inzwischen fungiere ich nur noch als wissenschaftlicher Berater.) Bisherige Studien verliefen viel versprechend hinsichtlich Verträglichkeit und Nebenwirkungen. Wie es aussieht, vermag das Mittel wohl tatsächlich die von Gluten verursachte verstärkte Darmdurchlässigkeit zu vermindern. Ebenso treten weniger Entzündungsmoleküle auf, und die Verdauungsbeschwerden nehmen ab. In einer Vergleichsstudie bildeten Zöliakiepatienten unter dem Medikament keine Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase, wohl aber Patienten, die nur ein Placebo erhielten.

Meines Wissens gelang es hiermit erstmals, einen Autoimmunvorgang durch Hemmung der Immunreaktion gegen ein definiertes körpereigenes Molekül gezielt medikamentös aufzuhalten. Sonst wirken Immunsuppressiva unspezifischer. Die Firma darf die Studien mit dem Medikament inzwischen auch auf andere Autoimmunleiden ausweiten, so auf Typ-1-Diabetes und Morbus Crohn (eine andere entzündliche Darmerkrankung).

Trotz der Aussichten auf neue Therapien werden Zöliakiebetroffene nicht so bald auf ihre strenge Diät verzichten können. Andererseits fragen wir uns, ob glutenfreie Kost in der frühen Kindheit den Ausbruch einer Zöliakie verzögert oder sogar davor zu schützen vermag. Unter der Leitung von Carlo Catassi hat mein Team an der University of Maryland dazu eine Langzeitstudie begonnen. Daran nehmen Kinder mit einem hohen Erkrankungsrisiko teil, die eine genetische Veranlagung für Zöliakie tragen und in deren nächster Verwandtschaft das Leiden vorkommt. Sie erhalten bis nach dem ersten Lebensjahr glutenfreie Nahrung.

Die Maßnahme könnte nützen, weil das Immunsystem in den ersten zwölf Lebensmonaten immens reift. Es gibt auch Hinweise aus der Forschung an gefährdeten Kindern, wonach Glutenenthaltsamkeit im ersten Lebensjahr für das reifende Immunsystem eine Art Trainingseffekt darstellt, so dass es die Substanz später toleriert. Nach unseren ersten noch vorläufigen Ergebnissen scheint Zöliakie durch die Diät nur ein Viertel so oft aufzutreten. Genaues werden wir aber erst in einigen Jahrzehnten wissen.

Wegen der neu entdeckten Gemeinsamkeiten bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten interessieren sich die Forscher jetzt stark dafür, ob auch einige der neuen Therapieansätze gegen Zöliakie übertragbar sind – vor allem wenn noch keine guten Behandlungsmöglichkeiten existieren. Was die Zöliakie selbst betrifft, so dürfen wir vorsichtig hoffen, dass eine fatale Krankheit, welche die Menschheit seit Beginn der Zivilisation begleitet, ihr letztes Jahrhundert erlebt.

Erstmals gelang es, einen Autoimmunvorgang durch immunologische Hemmung eines definierten körpereigenen Moleküls gezielt aufzuhalten

9 Die vielfältigen Attacken schädigen und töten die Enterozyten.

8 B-Immunzellen setzen Antikörper gegen Gluten und Gewebstransglutaminase frei; wenn die Antikörper ihr Zielmolekül bei Enterozyten antreffen, verursachen sie an den Darmzellen weiteren Schaden; ihre Funktion bei Zöliakie ist aber noch unklar.

THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Als Einziges bleibt Patienten bisher eine strikt glutenfreie Ernährung. Doch die Forscher visieren schon verschiedene Alternativen und vorbeugende Maßnahmen an.

- glutenfreie Nahrung im ersten Lebensjahr
- unverdauliche Glutenreste von speziellen Enzymen abbauen lassen
- Zonulin blockieren
- Gewebstransglutaminase daran hindern, die Glutenfragmente zu modifizieren
- HLA-DQ2 daran hindern, sich an Glutenpeptide zu binden und sie T-Helferzellen zu präsentieren
- mit ausgewählten Glutenfragmenten impfen, um eine Toleranz der T-Helferzellen zu induzieren
- verhindern, dass T-Killerzellen in die Darmschleimhaut wandern
- Darm mit Hakenwurm besiedeln, weil der Parasitenbefall die Immunreaktionen im Darm dämpft

QUELLEN: WWW.CLINICALTRIALS.GOV UND L.M. SOLLID UND K.E.A. LUNDIN, "DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CELIAC DISEASE", IN: MUCOSAL IMMUNOLOGY, 2009, BB 2



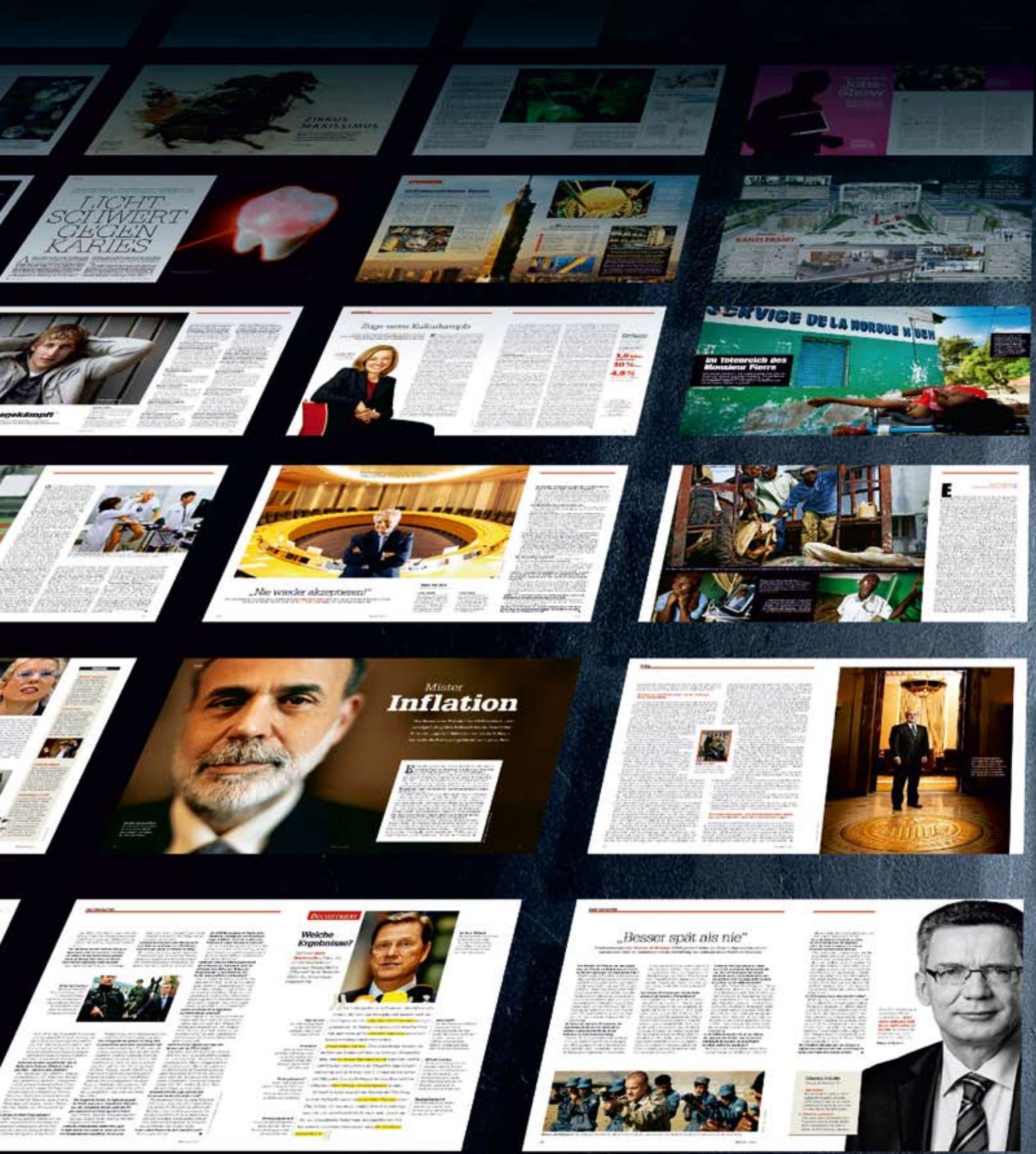
Alessio Fasano ist an der University of Maryland in Baltimore Professor für Pädiatrie, Medizin und Physiologie. Er leitet in der medizinischen Fakultät das Mucosal Biology Research Center und das Center for Celiac Research (das Forschungszentrum für Schleimhautbiologie und das Zentrum für Zöliakieforschung).

Fasano, A., Shea-Donohue, T.: Mechanisms of Disease: The Role of Intestinal Barrier Function in the Pathogenesis of Gastrointestinal Autoimmune Diseases. In: Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2(9), S. 416 – 422, September 2005.

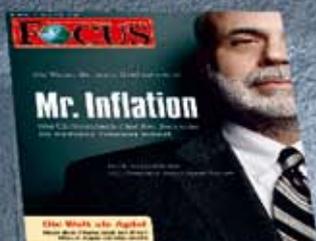
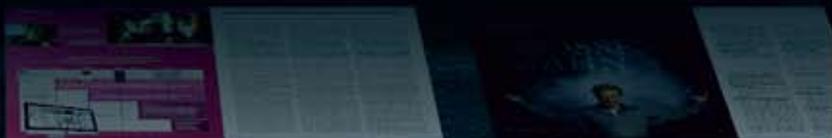
Sollid, L. M., Lundin, K. E. A.: Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. In: Mucosal Immunology 2(1), S. 3 – 7, Januar 2009.

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/1026690.

Entdecken Sie die neu



en Seiten von FOCUS.



Der neue FOCUS bietet Ihnen einfach mehr:

Mehr Analysen.

FOCUS beleuchtet kritisch und schafft Transparenz.

Mehr Haltung.

FOCUS bezieht Stellung, auch in kritischen Diskussionen.

Mehr Orientierung.

FOCUS erklärt Hintergründe und ordnet die Ereignisse für Sie ein.

Mehr Perspektive.

FOCUS blickt auf die Themen der Zukunft.

FOCUS

Das Nachrichtenmagazin.