

Während einer Schulungswoche erklärt der Assistenzarzt, wie man richtig spritzt. Die diabeteskranken Kinder dürfen keine Luft aufsaugen und müssen genau dosieren. Auch lassen sich verschiedene schnell wirk-same Insuline mischen: Eines ist sofort für das Frühstück verfügbar, ein weiteres hält den ganzen Tag vor. Die notwendige Sorgfalt ist für die Kinder eine Bürde und prägt fürs Leben: Als Erwachsene finden sie sich überdurchschnittlich häufig in verantwortungsvollen Berufen und Führungspositionen wieder.

Foto: Möller



Immunabwehr kontra Bauchspeicheldrüse

Die Entstehung des Diabetes mellitus vom Typ I

■ Von Wieland Kiess,
Thomas Kapellen und
Axel Dost

Etwa 400.000 Menschen leiden in Deutschland an der jugendlichen Form der Zuckerkrankheit, dem Diabetes mellitus vom Typ I, die mit Insulin behandelt werden muß. Bei den meisten dieser Diabetiker hat sich die Erkrankung bereits im Kindes- oder Jugendalter bemerkbar gemacht. Zur Zeit sind hierzulande etwa 16.000 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren erkrankt, und die Häufigkeit nimmt zu. Doch welcher Hausarzt denkt bei einem Fünfjährigen schon an Diabetes?

Der Diabetes vom Typ I gehört zu den sogenannten Autoimmunerkrankungen, bei denen sich die Immunabwehr gegen Bestandteile des eigenen Körpers richtet. Solche Immunreaktionen stecken vermutlich hinter einer Vielzahl von Krankheiten wie dem Asthma bronchiale und der Neurodermitis. Ihre Häufigkeit nimmt genauso zu wie die verschiedensten „Allergien“, bei denen die Immunabwehr auf fremde Stoffe überreagiert.

Woran liegt es, daß die Immunabwehr immer häufiger gegen körpereigene oder -fremde Stoffe zu weit geht? Zunehmend wird die These diskutiert, daß die Auseinandersetzung mit Infektionen den Körper früher vor Autoim-

munerkrankungen geschützt habe. Infektionskrankheiten wie die Tuberkulose haben jedoch in den Industrienationen mit ihrem hohen Hygieneanspruch drastisch abgenommen. Verhindern also ein gesundes Maß an „Schmutz“ und Krankheitserregern Allergien und Autoimmunerkrankungen? Das Beispiel des Diabetes vom Typ I zeigt, daß das nur eine von einer Vielzahl verwirrender Hypothesen ist, denn auch die Ernährung mit Kuhmilch, Nitrosamine und verschiedene Viren sind in Verdacht geraten.

Schwere Spätfolgen

Diabetes mellitus kann noch nicht geheilt, aber immer besser behan-

delt werden. Doch gehören auch heute noch die Erblindung, Nierenversagen mit der drohenden Abhängigkeit von der Dialyse und Durchblutungsstörungen der Füße bis hin zur Amputation zu den gefürchteten Spätfolgen, die sämtlich mit Veränderungen der Blutgefäße zu tun haben. Auch können sich chronische Schmerzzustände entwickeln, die sogenannte Polyneuropathie. Die Angst vor Unterzuckerung oder dem Zucker-Koma halten die Krankheit ständig präsent, was den Diabetes gerade für Kinder und Jugendliche im täglichen Leben schwer erträglich macht.

Nach der Entdeckung des Insulins in den frühen zwanziger Jahren glaubte man zunächst, die klinischen Probleme des Typ-I-Diabetes im Griff zu haben. Nach wenigen Jahren war jedoch klar, daß Diabetiker mit Insulin zwar deutlich länger überlebten, aber immer noch mit vielen Folgeerkrankungen und einer hohen Sterblichkeit zu rechnen hatten. Heute können zwar durch eine intensive Therapie die Folgekomplikationen des Diabetes mellitus zeitlich verzögert werden. Aber die mit der diabetischen Stoffwechsellage verbundenen Probleme ließen sich nur vollständig verhindern, wenn es gelänge, den Ausbruch der Krankheit zu verhindern.

Gene und Umwelt

Die Gene oder die Umwelt, das ist beim Diabetes vom Typ I die falsche Alternative. Beide sind beteiligt, doch ist weder „das“ Diabetes-Gen gefunden worden, noch sind die wichtigsten Gifte, die Diabetes auslösen sollen, eindeutig identifiziert.

Aus Studien an eineiigen Zwillingen ergibt sich, daß Zwillingspartner zu 30 bis 70 Prozent erkranken, wenn der andere Zwilling Diabetiker ist (Tabelle 1). Wäre der Diabetes vollständig genetisch bestimmt, müßten die Zwillingspartner zu 100 Prozent erkranken. Daher müssen Umweltfaktoren wesentlich zur Entstehung beitragen:

– Virusinfektionen wie Röteln, Zytomegalie, Mumps und Influenza,

– Gifte wie Nitrosamine und Nitrophenylharnstoffe. Sie kommen in der Nahrungskette vor und lösen im Tierversuch die Krankheit aus. Für die Entstehung des Diabetes beim Menschen ist die Bedeutung einzelner Schadstoffe noch kaum geklärt.

Wenn die Immunabwehr sich gegen den eigenen Körper richtet, vermischen sich genetische und Umweltfaktoren zu einem schwer entwirrbaren Knäuel. Die mit der

Diabetes vom Typ II

An einem Diabetes vom Typ II, gerne „Alterszucker“ genannt, sind etwa fünf Prozent der Bevölkerung erkrankt. Er tritt meistens im späteren Erwachsenenalter auf zusammen mit Übergewicht und Bluthochdruck, dem sogenannten „metabolischen Syndrom“. Wie beim Typ-I-Diabetes sind zwar Erb- und Umweltfaktoren beteiligt, doch unterscheidet sich der „Alterszucker“ grundsätzlich in den Ursachen und der Entstehung. Er gehört heute zu den vordringlichen Gesundheitsproblemen in den Industrienationen.

Krankheit assoziierten Gene bestimmen lediglich ein Erkrankungsrisiko, das erst durch den Einfluß von Umweltfaktoren – Infektionen, Gifte, aber auch psychische Faktoren – die Autoimmunkrankheit manifest werden läßt.

Präsentierteller des Immunsystems

Beim Diabetes werden die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse von der Immunabwehr angegriffen. Gelegentlich ist Diabetes auch mit anderen organspezifischen Autoimmunkrankheiten wie der Schilddrüsenentzündung verbunden.

Ähnlich wie den Fingerabdruck oder die Blutgruppe besitzt jeder Mensch auch eine immunologi-

Stoffe, die auf die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse giftig wirken und zumindest im Tierexperiment Diabetes vom Typ I auslösen:

- Nitrosamine
- Nitrophenylharnstoffe
- Streptozotocin
- Vacor
- Alloxan
- Pentamidin

Tabelle 1:
Wahrscheinlichkeit an einem Typ-I-Diabetes zu erkranken

Vater erkrankt	5 bis 7 Prozent
Mutter erkrankt	2 bis 4 Prozent
Geschwister erkrankt	1 bis 30 Prozent*
eineiiger Zwilling erkrankt	30 bis 70 Prozent
Gesamtbevölkerung	0,1 bis 0,5 Prozent
*abhängig vom HLA-Typ	



Insulin muß nicht immer mit der Spritze gegeben werden. Die Diabetesberaterin erläutert sogenannte Pen-Injektionshilfen, die auf den ersten Blick wie ein Schreibstift aussehen und etwa zwanzig Dosen Insulin enthalten. Sie erleichtern das Leben, obwohl sich mit ihnen die verschiedenen Insuline nicht mischen lassen.

Foto: Möller

Diabetes in Verbindung gebracht.

Verschiedene Viren sind in der Lage, die insulin-produzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse direkt zu infizieren und zu zerstören (Grafik 1). Doch können Virusinfektionen auch indirekt zu einem Diabetes führen: Viren bringen die Beta-Zellen dazu, neue, der Immunabwehr unbekannte Antigene zu produzieren. Sie werden vom Immunsystem fälschlich für fremd gehalten, das daraufhin die Beta-Zellen zerstört. Auch gibt es eine Form von Mimikry auf molekularer Ebene, die das Immunsystem in die Irre führt: Manche Viren tragen auf ihrer Oberfläche Proteine, die so ähnlich auch auf Beta-Zellen vorkommen, so daß das Immunsystem neben den Viren auch Beta-Zellen angreift. Überdies können Zellen, die normalerweise nicht HLA-Proteine produzieren, durch eine Virusinfektion dazu angeregt werden, HLA-Gene zu aktivieren. Dadurch faßt die Immunabwehr auch Beta-Zellen plötzlich als Zielgewebe auf und zerstört sie. Schließlich können Viren auch direkt auf Zellen des Immunsystems einwirken und die Immunantwort des Organismus verändern.

Toleranz gegen das Selbst

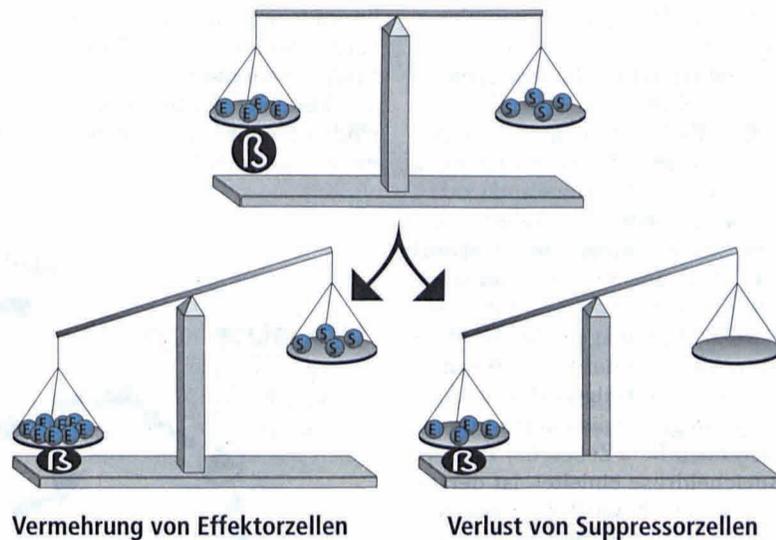
Offensichtlich ist das Immunsystem so programmiert, daß es unter normalen Umständen den eigenen Körper toleriert. Das Auftreten von Autoimmunphänomenen ist allerdings nicht gleichbedeutend mit Krankheit: Ganz im Gegenteil ist ein gewisser Grad an Selbstreaktivität ein fester Bestandteil der normalen Körperabwehr. Autoantikörper können also auch bei den meisten Gesunden im Blutserum nachgewiesen werden; sie mögen vielleicht sogar dazu dienen, Autoimmunerkrankungen zu verhindern.

Während der Reifung des Immunsystems in der Kindheit werden sämtliche Körperstrukturen der Immunabwehr präsentiert, um festzulegen, was zum Körper gehört. Zellen des Immunsystems, die dabei reagieren, werden gezielt vernichtet, so daß keine Autoimmunerkrankheit entste-

hen kann. Läuft dieser Lernprozeß mangelhaft ab, können selbst-reagierende Immunzellen übrigbleiben. Auch reagiert das Immunsystem, wenn neue Antigene produziert werden, die ihm bisher verborgen geblieben waren. Fremde Antigene können den körpereigenen Strukturen so sehr ähneln, daß es zu Kreuzreaktionen kommt. Und wenn die normale Hemmung der selbstreagierenden

Immunzellen aufgehoben wird, könnte es theoretisch ebenfalls zu Autoimmunerkrankungen kommen (Grafik 2).

Der erste Schritt jeder Immunantwort ist die Aufnahme und Verarbeitung eines Antigens durch antigen-präsentierende Zellen, in der Regel durch Makrophagen. Das modifizierte Antigen wird zusammen mit HLA-Proteinen auf ihrer Zelloberfläche von



Grafik 2: Vereinfachte Darstellung der sogenannten „Balance-Hypothese“ zur Entstehung des Diabetes vom Typ 1. Es wird angenommen, daß eine kleine Zahl von sogenannten Effektorzellen (E) im Immunsystem existiert, die die insulin-produzierenden Beta-Zellen (B) in der

Bauchspeicheldrüse zerstören können. Diese Zellen werden von Suppressorzellen (S) gehemmt. Bei Verlust von regulierenden Suppressorzellen oder wenn die Effektorzellen überwiegen, werden die Beta-Zellen zerstört und ein Diabetes entsteht.



Wieland Kiess, 39 Jahre, ist Privatdozent an der Universitäts-Kinderklinik. Er studierte Humanmedizin in Tübingen und München, wo er über „Wachstumshormon-Rezeptoren an Lymphozyten des Menschen“ promoviert wurde, bevor er drei Jahre an den National Institutes of Health in Bethesda/USA verbrachte. Wieder in München absolvierte er eine Ausbildung zum Kinderarzt und habilitierte sich. Sein Forschungsinteresse gilt insulinartigen Wachstumsfaktoren, sein ärztliches Interesse chronisch kranken Kindern, für die er an der Münchener Universitätskinderklinik eine Kinderdiabetesambulanz aufbaute. Nachdem er 1994 als Oberarzt nach Gießen wechselte, baute er hier ebenfalls die Kinderdiabetesambulanz aus.



Axel Dost studierte von 1984 bis 1990 Humanmedizin an der Universität Gießen und ist seitdem als Arzt im Praktikum und Assistenzarzt an der Kinderklinik beschäftigt. 1992 wurde er mit einer prospektiven Langzeituntersuchung bei Kindern und Jugendlichen über glykosylierte Proteine beim Diabetes vom Typ I promoviert. Durch die Untersuchungen zur Doktorarbeit bekam er erstmals Kontakt mit diabetischen Kindern und Jugendlichen und arbeitet seitdem in der Diabetesarbeitsgruppe der Universitätskinderklinik mit. 1993 bis 1995 verbrachte er mit einem Forschungsaufenthalt an der Universität von Alberta in Edmonton/Kanada, wo er an der Isolierung eines immunsuppressiven Faktors aus Kolostrom beteiligt war.

den Makrophagen präsentiert und von T-Helferzellen erkannt. Dabei werden die Makrophagen aktiviert, die schließlich einen Botenstoff, das Interleukin-1, ausschütten (Grafik 3). Die Bindung des Antigen gleichzeitig mit Interleukin-1 an spezifische Rezeptoren der T-Zellen setzen wiederum eine ganze Reihe von anderen Botenstoffen – sogenannte Zytokine – frei. Zytokine wie das Interferon-gamma verstärken die entstehende Immunantwort, indem sie wiederum die Interleukin-1-Ausschüttung der Makrophagen stimulieren. So erregen sich die antigenpräsentierenden Makrophagen und T-Zellen gegenseitig.

Eine Reihe von Indizien belegt die Theorie, daß in der Tat eine fehlgeleitete Autoimmunität den Diabetes verursacht (Tabelle 4). Der Auslöser einer Immunantwort ist dabei zunächst die Erkennung und Präsentation eines Antigens durch Makrophagen, die damit zu antigenpräsentierenden Zellen werden. Das Antigen, das die Aggression gegen die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse einleitet, ist derzeit unbekannt. Botenstoffe wie das Interleukin-1 und andere Zytokine lösen im Zusammenspiel mit einer Vielzahl verschiedener Zellen des Immunsystems die Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen aus, so daß sich die Bauchspeicheldrüse entzündet. Sogenannte Killerzellen oder durch selbstreaktive Antikörper ausgelöste Prozesse beschädigen im weiteren Verlauf das Gewebe der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse, die zu 80 Prozent aus Beta-Zellen bestehen. Der Verlust der Selbsttoleranz, die Produktion neuer, dem Immunsystem unbekannter Antigene sowie eine genetisch fixierte Anfälligkeit der HLA-Proteine gehören dabei zu den Schlüsselfaktoren der Autoimmunerkrankung.

Umweltgifte

Im Tierexperiment läßt sich die Bauchspeicheldrüse auch durch Gifte schädigen. Man nimmt an, daß diese Substanzen direkt die Beta-Zellen zerstören. Alternativ

Tabelle 4:

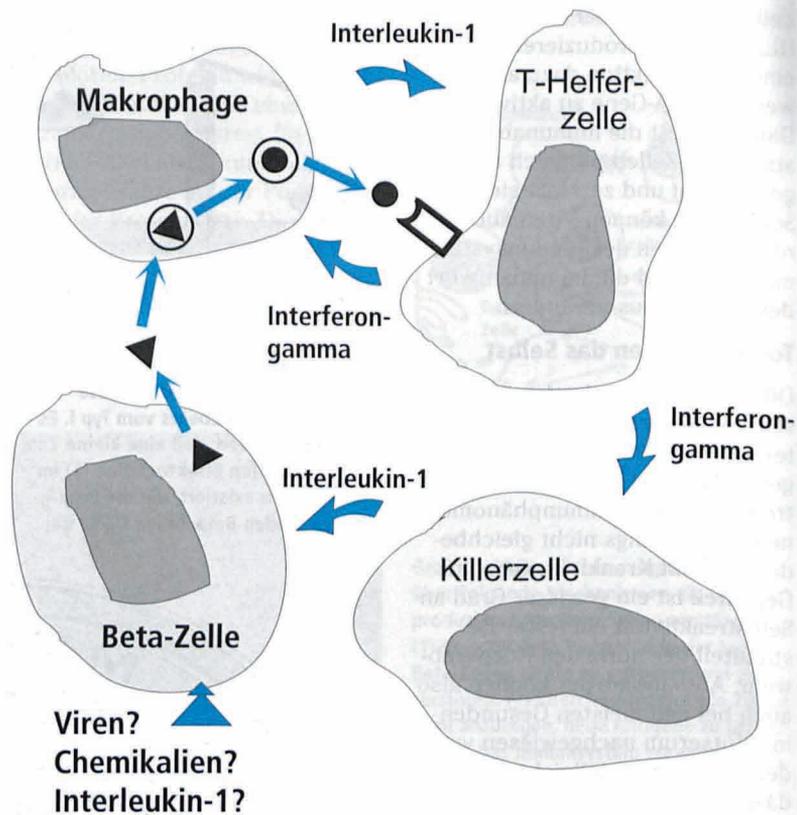
Hinweise auf eine Entstehung des Diabetes vom Typ I durch äußere Einflüsse

- Die meisten genetisch dazu veranlagten Personen bekommen nie Diabetes.
- Es gibt geographische und kulturelle Unterschiede.
- Genetisch identische Zwillinge erkranken nicht zwangsläufig beide.
- Infektionen erhöhen das Diabetesrisiko (Mumps, Röteln etc.).
- Gifte wie Vacor und Streptozotocin können Diabetes auslösen.

wäre es möglich, daß sie ebenfalls Autoimmunprozesse auslösen, die dann sekundär die insulinproduzierenden Beta-Zellen vernichten. Wichtige Rückschlüsse auf die Entstehung des Typ-I-Diabetes beim Menschen sind vor allem aus Tierexperimenten gewonnen worden, in

dem sich Diabetes durch das Gift Streptozotocin auslösen läßt.

Neuerdings wird eine Schädigung der Beta-Zellen durch Nahrungsmittel diskutiert. Nitrosamine, die besonders in Rauchfleisch und geräuchertem Schinken vorkommen, sind aufgrund epidemiologischer Beobachtungen in Is-



Grafik 3: Zentrale Elemente der Autoimmunreaktion, die zur Entstehung eines Typ-I-Diabetes beitragen: Wenn die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse durch Gifte, Viren oder Zytokine – Botenstoffe des Immunsystems – geschädigt werden, setzen sie Antigene frei, die von Makrophagen aufgenommen und präsentiert werden. T-Helfer-Zellen erkennen das Antigen und aktivieren die Makrophagen, die

daraufhin den Botenstoff Interleukin-1 ausschütten. Das stimuliert wiederum die T-Helferzellen, weitere Botenstoffe wie das Interferon-gamma auszuschütten, die unter anderem die Killerzellen des Immunsystems anlocken. Sie zerstören weitere Beta-Zellen und schütten ebenfalls Interleukin-1 aus, das die Abwehrreaktion auf einem hohen Niveau hält.



Thomas Michael Kapellen studierte von 1988 bis 1995 Humanmedizin an der Universität Gießen und arbeitete danach als Arzt im Praktikum an der Kinderklinik. Auf einem Kinderfest für diabeteskranken Kinder und auf einer Schulungswoche fand er erstmals den Kontakt zur Diabetesarbeitsgruppe. Seit er in der Diabetesambulanz und besonders auch bei den Schulungswochen mit. Seit Anfang dieses Jahres ist er Assistenzarzt an der Kinderklinik.

Eine einfache, gesunde Ernährung ohne spezielle Diätvorschriften ist das Beste für diabeteskranken Kinder. Dabei sind auch Schmalz erlaubt. Kohlehydrate erfordern allerdings Insulin, wofür die Proteineinheiten einer Mahlzeit abgeschätzt werden müssen. Der Ausflug in eine Pizzeria, den allerdings keine Krankenkasse zahlt, ist eine gute Gelegenheit dafür. Foto: Möller

land in Verdacht geraten: In den nördlichen Regionen Islands, wo die Bewohner zu Weihnachten und Neujahr geräuchertes Fleisch in großen Mengen verzehren, ist das Vorkommen des Diabetes bei Jungen, die im Oktober geboren wurden, besonders hoch. Dies könnte vermuten lassen, daß der Keim durch die exzessive Nitrosamin-Einnahme durch die Eltern um die Zeit der Empfängnis geschädigt wurde. In Tierversuchen wurde die diabetesauslösende Wirkung von Nitrosaminen in der Generationenfolge bestätigt.

Im Zusammenhang mit möglichen Einflüssen der Ernährung

auf eine Diabetesentstehung ist interessant, daß gestillte Kinder ein geringeres Risiko haben, einen Diabetes zu entwickeln, als vorwiegend oder ausschließlich mit Kuhmilch ernährte Kinder. Wiederum könnten toxische Substanzen aus der Milch die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse direkt zerstören oder über eine Veränderung der Körperabwehr indirekt schädigen.

Kuhmilch im Verdacht

Epidemiologische Untersuchungen haben einen schützenden Effekt des Stillens vor dem Risiko, an Diabetes zu erkranken, doku-

mentiert. Umgekehrt erhöht eine frühzeitige Fütterung mit Kuhmilch statistisch signifikant das Risiko, an einem Diabetes zu erkranken. Kinder mit Diabetes sind in der Regel zu einem geringeren Prozentsatz beziehungsweise kürzer gestillt worden als gesunde Kinder.

Der Magen-Darm-Trakt stellt auch für das Immunsystem die erste Barriere dar, wo es mit fremden Stoffen in Kontakt kommt. Bestandteile der Kuhmilch könnten die Darmschleimhaut verletzen und so die Autoimmunphänomene auslösen, die schließlich zum Diabetes führen. Neuere Untersu-

Tabelle 5: Anteil von Diabetes-Patienten beziehungsweise Gesunden mit Antikörpern gegen Rinderalbumin aus Kuhmilch

Antikörper gegen Rinderalbumin	Kinder mit Diabetes	Kinder ohne Diabetes	gesunde Erwachsene
IgG	100 Prozent	3,8 Prozent	3,3 Prozent
IgA	60,6 Prozent	2,5 Prozent	–
IgM	0,7 Prozent	7,6 Prozent	–

chungen zeigen, daß Kinder mit Diabetes signifikant häufiger Antikörper vom IgG- oder IgA-Typ, die gegen Rinderalbumin gerichtet sind, im Blut haben als gesunde Kinder oder Erwachsene (Tabelle 5). Es ist heute bekannt, daß manche dieser Antikörper gegen Rinderalbumin mit beta-zell-spezifischen Proteinen reagieren können. Somit ist es möglich, daß eine zunächst gegen Fremdeiweis-

se gerichtete Abwehrreaktion in eine Autoimmunreaktion münden könnte und schließlich zur Diabetes-Erkrankung führt.

Übergewicht

Toxine und Kuhmilchproteine sind nur Beispiele für mögliche Mechanismen wie die Ernährung zum Diabetes führen könnte. Eine hohe Gewichtszunahme im frühen Lebensalter bringt ebenfalls ein

gesteigertes Risiko, an einem Diabetes mellitus zu erkranken. Dabei ist zu beachten, daß die Gewichtszunahme von nicht gestillten Kindern in dieser Studie deutlicher war als die der gestillten Kinder. Es ist demnach möglich, daß der beobachtete Effekt nicht auf die Gewichtszunahme selbst zurückzuführen ist, sondern auf die größere Zahl von kuhmilchernährten Kindern in der Gruppe von Kindern, die eine rasche Gewichtszunahme aufwiesen.

Fazit

Genetische Faktoren spielen bei der Entstehung des Diabetes eine wichtige Rolle, können aber alleine für den Ausbruch der Autoimmunerkrankung Diabetes nicht verantwortlich sein. Das relative Risiko, an einem Diabetes zu erkranken, steigt zwar mit dem Vorhandensein bestimmter Gene, zum Beispiel für die HLA-Proteine DR3 und DR4. Doch Umweltfaktoren wie Toxine, Virusinfektionen und allgemeine Faktoren wie frühe Ernährung mit Kuhmilch und rasche Gewichtszunahme in der Kindheit sind Variablen, die zu unterschiedlichem Ausmaß an der Entstehung des Diabetes beteiligt sein können. Das Wissen um diese Vorgänge ermöglicht es heute, neue Strategien zur Prävention des Diabetesausbruchs zu entwickeln. Die Behandlung der Diabetes-Erkrankung gerade bei Kindern und Jugendlichen ist und bleibt aufwendig und muß von einem multidisziplinären Team begleitet werden. ■

JUSTUS-LIEBIG-



UNIVERSITÄT
GIESSEN

Dr. Wieland Kiess, Dr. Axel Dost,
Thomas Michael Kapellen

Universitätskinderklinik
Feulgenstraße 12
35385 Gießen
Telefon und Fax: (0641) 99-43450
e-mail: wieland.kiess@paediat.med.uni-giessen.de