

Die Reisediarrhoe ist eine infektiös bedingte Erkrankung. Sie wird definiert als Verdopplung und oft darüber hinausgehende Vervielfachung der Anzahl der normalen Stuhlentleerungen, die in zeitlichem Zusammenhang meist mit einer Fernreise auftreten (Übersicht bei 1). Weitere Symptome sind Bauchschmerz, Brechreiz, Erbrechen und unter Umständen auch Fieber. Die Erkrankung dauert meist 3 bis 4 Tage. Bei etwa 10% der Patienten bestehen die Symptome länger als eine Woche, bei etwa 1% geht sie in eine chronische Form über. Die Reisediarrhoe hat eine zunehmende Bedeutung gewonnen im Rahmen des internationalen Tourismus. Jedes Jahr reisen 20 bis 30 Millionen Menschen aus den Industrieländern in Länder der sogenannten Dritten Welt. Je nach Reiseziel erkranken 15 bis 60% an einer Diarrhoe; besonders gefährdet sind Reisende, die sich nach Lateinamerika, Afrika und Asien mit Ausnahme Japans begeben. Hauptansteckungsquelle sind dabei kontaminierte Nahrungsmittel.

Die verschiedenartigsten Erreger sind in der Lage, eine Diarrhoe zu verursachen. Hierzu gehören fast alle Viren, insbesondere Entero-, ECHO-, Coxsackie- oder auch Polioviren sowie Bakterien wie Salmonellen, Shigellen, Staphylokokkus aureus, Choleraerkrankungen, Clostridien oder Yersinia. Als Haupterreger der Reisediarrhoe wurden aber Escherichia coli-Bakterien identifiziert. So wurden z.B. 1976 amerikanische Internisten und ihre Angehörigen, die einen Gastroenterologenkongress in Mexiko besuchten, untersucht, ob sie während dieses Kongresses eine Reisediarrhoe entwickelten (2). Gleichzeitig wurde versucht, im Stuhl die Erreger nachzuweisen. Von 107 untersuchten Personen entwickelten 51 eine Diarrhoe, die in der Mehrzahl der Fälle durch Escherichia coli-Bakterien hervorgerufen wurde. Viele weitere solcher Untersuchungen

belegen, daß E.-coli-Bakterien für bis zu 70% der Fälle von Reisediarrhoe bei Reisen nach Zentralamerika und Nord- oder Ostafrika verantwortlich sind, bei Asienreisen ist ihr Anteil etwas geringer.

Escherichia coli, gram-negative Enterobakterien, sind ein wesentlicher Bestandteil der menschlichen Darmflora. Sie sind normalerweise nur dann pathogen, wenn sie außerhalb des Magen-Darm-Traktes, z.B. in die Harnwege, gelangen. Wie kommt es daher, daß diese Bakterien, die sich physiologischerweise im Darm aufhalten, Krankheitssymptome auslösen können? Worin unterscheiden sich die pathogenen, krankmachenden E. coli von den normalen Bakterien? Der wichtigste Unterschied der diarrhoe-auslösenden E. coli zu den normalen Bewohnern des Darmes besteht darin, daß sie in der Lage sind, bestimmte Enterotoxine zu bilden. E.-coli-Bakterien können zwei verschiedene Toxine produzieren. Eines davon, das hitzelabile Toxin, läßt sich durch Erhitzen auf 60° C inaktivieren, das andere übersteht selbst Erhitzen auf 100° C für mehr als eine halbe Stunde und wird daher als hitzestabiles Toxin bezeichnet. Injiziert man E. coli aus verschiedenen Bakterienstämmen in abgegebene Darmschlingen, so kommt es nur dort zu einer Ansammlung von Flüssigkeit im Darmlumen, wo toxinbildende Stämme injiziert worden sind. Diese Enterotoxine sind also für die Sekretion von Flüssigkeit, d.h. für die Ausbildung der Diarrhoe, verantwortlich. Wie wirken nun diese Toxine auf die Darmschleimhaut?

Es ist zweckmäßig, zunächst den Wirkort dieser Toxine näher zu charakterisieren. Der Transport von Nährstoffen und Wasser durch die Schleimhaut ist eine Leistung der Epithelzellen. Die Epithelzellen sind polar aufgebaut mit einer glatten Basolateralmembran und einer durch Mikrovilli vergrößerten Bürstensaummembran, die dem Darmlumen zugewandt ist. Die Zellen sind durch Schlußleisten untereinander verbunden und bilden so eine dichte Barriere gegen die Außenwelt, das Darmlumen.

Die Epithelzellen können nicht nur Salze und Nährstoffe aus dem Lumen resorbieren, sondern können auch Elektrolyte, insbesondere Cl⁻-Ionen, ins Lumen sezernieren. Wasser folgt passiv aus osmotischen Gründen den resorbierten bzw. sezernierten Elektrolyten. Die Transportmechanismen, die der Resorption und Sekretion zugrunde liegen, sind zum Teil bekannt. Kernstück aller dieser Transportvorgänge ist die Na⁺-K⁺-Pumpe in der Basolateralmembran der Zelle. Sie transportiert Na⁺-Ionen im Austausch gegen K⁺-Ionen aus der Zelle und bewirkt so, daß die intrazelluläre Na⁺-Konzentration sehr niedrig ist gegenüber der im Plasma. Die in die Zelle gepumpten K⁺-Ionen rezirkulieren über K⁺-Kanäle. Na⁺- und Cl⁻-Ionen werden elektroneutral aufgenommen durch zwei parallel arbeitende Austauscher, die Na⁺-Ionen gegen Protonen und Cl⁻-Ionen gegen HCO₃⁻-Ionen austauschen. Triebkraft für den Einstrom von Na⁺ ist der Na⁺-Gradient, d.h. die niedrige intrazelluläre Na⁺-Konzentration, die durch die Tätigkeit der Na⁺-K⁺-Pumpe aufrechterhalten wird. Der Na⁺/H⁺-Austauschvorgang ist über die Wasserstoffionenkonzentration an den Cl⁻/HCO₃⁻-Austausch gekoppelt. Daneben gibt es noch einen anderen Mechanismus für die Natriumresorption. Bei diesem speziellen Transportmechanismus ist die Na⁺-Resorption an die Glucoseresorption gekoppelt. Die Glucose wird aus dem Darmlumen aufgenommen durch einen Cotransporter, der 2 Na⁺-Ionen zusammen mit einem Glucosemolekül in die Zelle einschleust. Durch die Kopplung an den Na⁺-Gradienten ist es der Zelle möglich, Glucose auch bergauf, d.h. gegen einen Konzentrationsgradienten, aufzunehmen. Glucose verläßt dann die Zelle basolateral „bergab“ über eine carrier-vermittelte, erleichterte Diffusion und wird an den Blutstrom abgegeben. Durch die resorbierten Teilchen steigt die Osmolarität im Zwischenzellraum an. Folge ist, daß Wasser nachströmt. Das Wasser kann dabei durch die Epithelzellen, also transzellulär, fließen oder, wenn die

*Antrittsvorlesung am 19. Juni 1992 vor der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar

Schlußleisten durchlässig genug sind, auch parazellulär nachströmen. Diese Durchlässigkeit ist im Dünndarm viel höher als im Dickdarm.

Der Transport durch die Epithelzellen der Darmschleimhaut kann aber auch in entgegengesetzter Richtung verlaufen, d.h. es können Elektrolyte sezerniert werden. Dazu werden die Cl⁻-Ionen basolateral von einem Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Cotransporter in die Zelle aufgenommen. Antriebskraft für den Cotransport ist wiederum der Na⁺-Gradient. Die zu sezernierenden Cl⁻-Ionen verlassen die Zelle über Cl⁻-Kanäle in der Bürstensaummembran.

Das Umschalten von Resorption auf Sekretion wird normalerweise neuronal und hormonell gesteuert. Die extrazelluläre Botschaft wird den Ionen transportern in der Zellmembran durch verschiedene intrazelluläre Signalketten mitgeteilt. Die erste Signalkette ist der Weg, der zur Bildung von cyclo AMP als intrazellulärem Botenstoff führt. Nach Stimulation des Rezeptors, z.B. desjenigen für das vasoaktive intestinale Peptid, ein Transmitter, der aus Nervenzellen in der Darmwand freigesetzt werden kann, kommt es zur Stimulation der Adenylatcyclase. Dieses Enzym bildet aus Adenosintriphosphat (ATP) das cyclische Adenosinmonophosphat, das cyclo AMP. Zwischengeschaltet zwischen den Rezeptor in der Zellmembran für das extrazelluläre Signal und die Adenylatcyclase ist ein sogenanntes G-Protein. Der zweite intrazelluläre Signalweg, der für die Steuerung des Ionen transportes von Bedeutung ist, ist der Calcium-Signalweg. Calcium kann, nach Aktivierung z.B. cholinergischer Rezeptoren, entweder durch Calciumkanäle in die Zelle einströmen oder aber aus intrazellulären Speichern freigesetzt werden. Der dritte Signalweg, der in den Epithelzellen eine Rolle spielt, ist der cyclo GMP-Weg. Cyclisches Guanosinmonophosphat wird aus Guanosintriphosphat (GTP) gebildet durch die Guanylatcyclase, ein Enzym, das in der Bürstensaummembran vorkommt. Eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration dieser drei second messenger hat eine Hemmung der Salzresorption und eine Steigerung der Cl⁻-Sekretion zur Folge. Die Zuckerresorption und die daran gekoppelte Aufnahme von Na⁺-Ionen bleibt dagegen unbe-

rührt, ein Faktum, das für die Therapie der Diarrhoe von besonderer Bedeutung ist. Ursache eines Elektrolyt- und Wasserverlustes über den Darm kann also eine doppelte sein: 1. eine Hemmung der Salz- und Wasserresorption und 2. eine gesteigerte Elektrolyt- und Wassersekretion.

Wo und wie greifen die Toxine von E. coli in der Regulation des Ionen transportes durch die Zelle an? Theoretisch könnte ihre Wirkung auf einer direkten Interaktion mit den Ionen transportern in der Zellmembran oder auf einer indirekten Wirkung, nämlich einer Störung der intrazellulären Signalübermittlung, beruhen. Aufbau und Wirkmechanismen der beiden E.-coli-Toxine unterscheiden sich beträchtlich. Bei dem hitzelablen Toxin handelt es sich um ein Peptid (91 kD), dessen Synthese von einem Plasmid in den E.-coli-Bakterien gesteuert wird. Inkubiert man Darmsegmente mit diesem Toxin, so kommt es zu einem deutlichen Anstieg der intrazellulären Konzentration an cyclo AMP und das Epithel sezerniert Cl⁻-Ionen. Das cyclo AMP ist — wie bereits dargelegt — einer der intrazellulären Botenstoffe, die den Elektrolyttransport regulieren.

Wie kommt diese Steigerung der cyclo AMP-Konzentration zustande? Das hitzelabile Toxin besteht aus verschiedenen Untereinheiten, einer A- und mehreren B-Einheiten. Die B-Einheiten binden an bestimmte Bestandteile der Zellmembran, nämlich an Ganglioside und an Glykoproteine. Bindung an die Zellmembran initiiert die wahrscheinlich endozytotische Aufnahme der eigentlichen toxischen A-Einheit in die Zelle. Folge ist eine Aktivierung der Adenylatcyclase. Der Angriffsort des Toxins liegt dabei aber nicht an der Adenylatcyclase selbst, sondern an einem G-Protein, also einem der Regulatorproteine für das Enzym. Die Erregung eines Rezeptors, z.B. desjenigen für das vasoaktive intestinale Peptid, wird nicht direkt der Adenylatcyclase mitgeteilt, sondern es ist ein GTP-bindendes Protein als eine Art Verstärker zwischengeschaltet. Dieses Protein, das aus mehreren Untereinheiten (α , β und γ) besteht, dissoziiert nach Erregung des Rezeptors. Damit wird die eigentliche aktive Komponente, die GTP-bindende α -Untereinheit, frei, die dann die

Adenylatcyclase stimuliert und somit die Bildung des intrazellulären Botenstoffes cyclo AMP induziert. Diese Aktivierung ist normalerweise sehr kurzlebig, das GTP an der α -Untereinheit wird rasch zu GDP dephosphoryliert, und die drei Untereinheiten schließen sich wieder zum intakten, aber inaktiven G-Protein zusammen. Das Toxin, das eine enzymatische Aktivität als ADP-Ribosyltransferase besitzt, bewirkt, daß an eine bestimmte Aminosäure, einem Arginin von G_{sa}, ein ADP-Ribose-Rest angehängt wird (3). Dadurch wird die aktivierte α -Untereinheit aus dem normalen Zyklus der G-Proteine herausgenommen, sie bleibt ständig aktiv. Folge ist eine permanente Aktivierung der Adenylatcyclase und somit eine permanente Erhöhung der intrazellulären cyclo AMP-Konzentration.

Wie übermittelt cyclo AMP die Botschaft an die Transporter in der Zellmembran? Cyclo AMP aktiviert eine Proteinkinase, die von ATP-Phosphatgruppen auf Effektorproteine, z.B. Kanalproteine, überträgt und dadurch deren Aktivität ändert. Durch Patch-Clamp-Experimente kann man zeigen, daß diese cyclo AMP-abhängige Proteinkinase tatsächlich die Aktivität von Chloridkanälen beeinflusst (4). Hierzu wird mit Hilfe einer Mikropipette ein Membranstückchen aus der Bürstensaummembran einer Darmzelle herausgerissen. Die Zellmembran ist damit nicht mehr in Kontakt mit zytosolischen Enzymen. Nun können Ströme durch dieses Membranstück gemessen werden. Unter Kontrollbedingungen fließt kein Strom durch das Membranstückchen. Wird aber die aktivierte cyclo AMP-abhängige Proteinkinase zugesetzt, d.h. ahmt man die normale Situation in der Zelle nach, wo dieses Enzym im Zytosol präsent ist, kommt es zu plötzlichen Stromsprüngen. Diese Stromsprünge kommen dadurch zustande, daß sich ein Ionenkanal, und zwar ein Cl⁻-Kanal, öffnet. Die Sekretion, die das hitzelabile E.-coli-Toxin auslöst, wird also durch ein cyclo-AMP-vermitteltes Öffnen von Cl⁻-Kanälen verursacht.

Ganz anders ist der Wirkungsmechanismus des zweiten Toxins, das E.-coli-Bakterien bilden kann, nämlich des hitzestabilen Toxins. Hierbei handelt es sich um ein Peptid, das je

nach Bakterienstamm, aus dem es isoliert wird, aus 18 bis 47 Aminosäuren besteht, die jeweils eine gemeinsame Sequenz am aktiven C-terminalen Zentrum haben. Dieses Toxin hemmt an den meisten Darmabschnitten die Na^+ - und Cl^- -Resorption, nur an einigen wenigen untersuchten Darmabschnitten induziert es gleichzeitig auch eine aktive Cl^- -Sekretion.

Wie wird diese Änderung des Ionen-transportes intrazellulär vermittelt? Mittels radioaktiv-markiertem Enterotoxin hat man festgestellt, daß das hitzestabile E.-coli-Toxin an spezifische Rezeptoren in der Zellmembran bindet. Diese Rezeptoren kommen nur in der Bürstensaummembran der Epithelzellen vor. Folge der Bindung des Toxins an die Zellmembran ist ein Anstieg der intrazellulären Konzentration von cyclo GMP (5), also eines der Botenstoffe, die den Elektrolyttransport regulieren. Der cyclo-GMP-Gehalt der Epithelzellen steigt in Abhängigkeit von der angebotenen Dosis an Enterotoxin um bis das Zehnfache an. Grund für diesen Anstieg ist eine Aktivierung der Guanylatcyclase. Dieses Enzym, das gebunden an das Zytoskelett am luminalen Zellpol vorkommt, bildet cyclo GMP aus GTP. Möglicherweise ist der Enterotoxinrezeptor, also die Struktur in der Bürstensaummembran, die das E.-coli-Toxin bindet, sogar ein Teil dieser membranständigen Guanylatcyclase. Sicher ist auf jeden Fall, daß im Unterschied zum hitzestabilen Toxin kein G-Protein in die Aktivierung der Cyclase eingeschaltet ist.

Aus der Biochemie kennt man verschiedene Mechanismen, über die cyclo GMP als intrazellulärer Botenstoff Wirkungen entfalten kann. Am besten bekannt ist die Aktivierung einer Proteinkinase durch cyclo GMP, die dann die Phosphorylierung von Proteinen katalysiert. In der Tat hat man am Dünndarm gefunden, daß es nach Inkubation von Epithelzellen zusammen mit dem hitzestabilen Toxin und radioaktiv markiertem ATP zu einem vermehrten Einbau des markierten Phosphats in ein Protein mit einem Molekulargewicht von 25 kD kommt, d.h. dieses Toxin induziert die Phosphorylierung von Proteinen (6). Welche Rolle das phosphorylierte Protein für die Steuerung des Ionen-transportes hat,

ist völlig unklar. Die primäre Wirkung auf den Ionen-transport scheint in einer Hemmung des Na^+/H^+ -Austauschers in der Bürstensaummembran zu bestehen, da das Toxin zu einer Alkalinisierung des Mikroklimas in nächster Nähe dieser Membran führt.

Neben diesem wahrscheinlich durch Phosphorylierung vermittelten Effekt scheint es aber noch eine zweite Wirkung des hitzestabilen Toxins zu geben, nämlich eine Interaktion mit dem cyclo-AMP-Signalweg. Wie wir kürzlich zeigen konnten (7), ist ein Teil dieser Wirkung des hitzestabilen Toxins von der Anwesenheit von cyclo AMP abhängig und wird über eine cyclo-GMP-hemmbar Phosphodiesterase vermittelt. Der durch das Toxin verursachte Anstieg der cyclo-GMP-Konzentration löst eine Hemmung einer Phosphodiesterase aus, die normalerweise cyclo AMP abbaut. Dadurch wird der cyclo-AMP-Abbau verlangsamt, vorhandenes cyclo AMP kann länger wirken. Da enteropathogene E.-coli-Bakterien über die Bildung des hitzestabilen Toxins die cyclo-AMP-Produktion stimulieren, wirkt diese Hemmung des cyclo-AMP-Abbaus als eine Art Verstärker der Wirkung des hitzestabilen Toxins.

Soviel zur intrazellulären Vermittlung der Reisediarrhoe. Welche Möglichkeiten zur Therapie gibt es? Im Unterschied zu unseren mittlerweile sehr detaillierten Kenntnissen über die molekularen Ursachen der Diarrhoe sind die Möglichkeiten der Therapie noch sehr primitiv. Im Vordergrund der Behandlung dieser Erkrankung steht eine symptomatische Behandlung, die zum Ziel hat, den Wasser- und Elektrolytverlust auszugleichen. Damit soll eine lebensbedrohliche Exsikkose vermieden werden.

In leichteren Fällen ist es ausreichend, Flüssigkeit in Form von Tee oder Bouillon zuzuführen. Sind die Flüssigkeitsverluste jedoch stärker, so ist es notwendig, auch Elektrolyte, die mit dem Stuhl verlorengehen, zu substituieren. Dazu wird die Lösung der WHO zur oralen Rehydratation eingesetzt. Diese einfache Lösung besteht aus Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumbicarbonat und Glucose. Sie ist ein Exempel dafür, wie die theoretischen Kenntnisse, die

man in den letzten Jahren über den Ionen-transport im Darm gewonnen hat, in einfache, aber äußerst wirkungsvolle Therapien umgesetzt werden können. Mit dem Stuhl gehen dem Organismus Kationen wie Na^+ und K^+ und Anionen wie Cl^- und HCO_3^- verloren. Auf den ersten Blick erscheint es daher ausreichend, eine reine Salzlösung den Patienten zu verabreichen. Diese kann aber nicht resorbiert werden. Grund ist der, daß die Enterotoxine den elektroneutralen NaCl -Transport „abschalten“. Erst Zusatz von Glucose ermöglicht es, daß die oral verabreichte Salzlösung aufgenommen werden kann. Dies kommt daher, daß der Cotransport von Na^+ mit Glucose in der Bürstensaummembran nicht durch die Toxine gehemmt wird. Somit kann Glucose und damit gekoppelt das Na^+ vom Darm aufgenommen werden. Dazu kommt noch eine weitere Wirkung der resorbierten Glucose, die man erst seit wenigen Jahren kennt. Aktivierung des Glucose- Na^+ -Cotransportes hat zur Folge, daß die Zellkontakte zwischen den Epithelzellen, die Schlußleisten, aufgelockert werden. Diese „Verschlüsse“ des Zwischenzellraumes sind am Zytoskelett der Epithelzellen aufgehängt. Durch den Einstrom von Glucose wird eine Kontraktion des Zytoskeletts ausgelöst. Dadurch werden die Schlußleisten, an denen das Zytoskelett „aufgehängt“ ist, aufgelockert und damit durchlässiger (8). Damit kann Wasser leichter durch die Schlußleisten entlang dem osmotischen Gradienten, der durch die resorbierten Na^+ - und Glucosepartikeln entsteht, parazellulär fließen. In diesem Wasserstrom werden konvektiv Elektrolyte mittransportiert. Durch die Behandlung mit dieser sehr einfachen und billigen Salzzucker-Lösung ist es möglich, die meisten Formen der Diarrhoe, auch so schwere wie bei der Cholera, ohne parenterale Elektrolytinfusionen erfolgreich zu behandeln. Nur in einem sehr kleinen Teil der Fälle, wenn die Flüssigkeitsverluste mehr als 10% des Körpergewichtes ausmachen, ist eine parenterale Applikation von Flüssigkeit und Elektrolyten notwendig.

Unterstützend zu dieser basalen Therapie, d.h. der Behandlung bzw. Prophylaxe der Exsikkose, können Obstipantien gegeben werden. Wichtig-

stes Obstipans in der modernen Pharmakotherapie ist das Loperamid. Hierbei handelt es sich um ein Morphinderivat. Die Tinctura opii war lange Zeit das wichtigste Mittel zur Behandlung schwerer Diarrhoen. Die Wirkstoffe in dieser Mixtur sind Morphin und Codein, sie wirken obstipierend durch Hemmung der Darmmotilität. Wegen der vielen Nebenwirkungen des Morphins, insbesondere der Abhängigkeitsgefahr, hat man versucht, Derivate zu synthetisieren, die ebenfalls auf den Darm, aber nicht mehr auf das Zentralnervensystem wirken. Ein erfolgreiches Produkt dieser Bemühungen war das Loperamid. Loperamid hat zwei Wirkungen auf den Darm. Zum einen hemmt es die propulsiven Bewegungen des Darmrohres und verlängert so die Darmpassagezeit um ein Vielfaches. Dies kann man zeigen, wenn man mit Hilfe einer mehrlumigen Sonde einen nicht-resorbierbaren Farbstoff in das Darmlumen injiziert. Man kann dann messen, wie schnell dieser Farbstoff am anderen Ende des betreffenden Darmsegmentes auftaucht. Diese Darmpassagezeit wird durch Loperamid stark verlangsamt. Grund hierfür ist, daß das Loperamid wie andere Opiode die Acetylcholinfreisetzung aus dem Plexus myentericus, also dem Nervengeflecht, das die Muskelschicht innerviert, hemmt. Durch die Verlangsamung der Darmpassage haben die nicht infizierten Schleimhautabschnitte länger Zeit, die sezernierte Flüssigkeit wieder aus dem Lumen aufzunehmen. Loperamid hat aber auch eine direkte Wirkung auf die Epithelzellen. Es hemmt dort die Sekretion. Seine Wirkung liegt dabei in einem Angriff am Ca^{2+} -Signalweg (9). Ein Anstieg der intrazellulären Konzentration an Ca^{2+} -Ionen löst eine Sekretion aus, indem sie die K^{+} -Leitfähigkeit der Epithelzellen erhöhen. Dadurch kommt es zu einer Hyperpolarisation des Membranpotentials und damit zu einer Erhöhung der Triebkraft für den Austritt der negativ geladenen Cl^{-} -Ionen. Diese Wirkung des Ca^{2+} wird über das Ca^{2+} -Regulatorprotein Calmodulin vermittelt. Loperamid hemmt dieses Regulatorprotein, die Zellen depolarisieren und können nicht mehr Cl^{-} -Ionen sezernieren. In der Tat kann man für viele antisekretorisch wirksame Substanzen die antisekretorische Wirkung

sehr gut mit ihren Calmodulin-hemmenden Eigenschaften korrelieren.

Die Reisediarrhoe ist normalerweise eine nur kurz dauernde Erkrankung von 3 bis 4 Tagen. Die Frage stellt sich, wodurch die Reisediarrhoe beendet wird. Anders ausgedrückt, wodurch sind die Einheimischen in Ländern der Dritten Welt gegen diese Bakterien, die dem Reisenden so sehr zu schaffen machen, geschützt? Ein Grund ist sicher eine Immunisierung gegen die Enterotoxine. Eine Antikörperbildung ist allerdings nur nachgewiesen für das hitzestabile Toxin, das hitzestabile Toxin ist nicht antigen. Hier muß ein anderer Mechanismus in Gang treten. In jüngerer Zeit haben dänische Mikrobiologen (10) ein Hormon entdeckt, den sogenannten antisekretorischen Faktor. Es handelt sich dabei um ein Peptid mit einem Molekulargewicht von 60 kD, das nach schweren Diarrhoen, etwa im Rahmen einer Cholerainfektion, in der Hypophyse verschiedener Spezies einschließlich des Menschen gebildet wird. Dieses Peptid hemmt äußerst potent jegliche Sekretionsvorgänge, selbst die cholera-bedingte Hypersekretion wird schon in einer Konzentration von 1 pmol/kg Körpergewicht gehemmt. Die antisekretorische Wirkung dieses Peptids, über dessen Angriffsort und intrazelluläre Vermittlung man noch nichts weiß, ist damit um mehrere Zehnerpotenzen stärker als die aller anderen bekannten antisekretorisch wirkenden Pharmaka. Sollte es gelingen, stabile Derivate dieses Peptids zu synthetisieren, so ergeben sich ganz neue Perspektiven zur Therapie der Reisediarrhoe.

Bis dahin bleibt uns aber nur die Möglichkeit zu fragen, wie die Reisediarrhoe vermieden werden kann. Die einfachste Art der Prophylaxe bestünde darin, nicht zu verreisen. Diese Art der Krankheitsvermeidung dürfte aber heute nur für die wenigsten akzeptabel sein. Verschiedene andere Methoden der Prophylaxe wurden daher vorgeschlagen. Weit verbreitet ist die Ansicht, daß die Einnahme hochkonzentrierter Alkoholika eine Prophylaxe gegen die Reisediarrhoe darstellt. Dem ist aber nicht so. Werden pathogene E.-coli-Bakterien mit Eiswürfeln, einem sehr verbreiteten Infektionsweg, alkoholischen Getränken zugesetzt, so überleben sehr viele E. coli (11). Das gilt

sogar für hochprozentigen Tequila, in dem immerhin noch 20% der mit einem Eiswürfel zugeführten Anzahl an E. coli überleben. Unwirksam ist auch die prophylaktische Einnahme von Loperamid. Einen recht guten Schutz bieten Antibiotika. Da dies aber auf Kosten vieler Nebenwirkungen geht, sollte die prophylaktische Einnahme nur auf eine kleine Anzahl der Fälle beschränkt werden, z.B. bei Kurzaufhalten von Geschäftsreisenden. Die beste Prophylaxe der Reisediarrhoe besteht dagegen in einer Vermeidung möglicherweise kontaminierter Speisen. Hierzu gehört das Meiden ungekochter Speisen, insbesondere von Salaten, Eis und von Brunnen- oder Leitungswasser. Diese Verhaltensregel findet in dem allen Fernreisenden wohlbekanntesten Satz ihre Zusammenfassung „Boil it, cook it, peel it or forget it“, mit anderen Worten, alle Speisen, die sich nicht abkochen, braten oder schälen lassen, sollten vermieden werden. Daß diese Regel wirklich sehr erfolgreich zur Prophylaxe der Reisediarrhoe angewandt werden kann, beweist eine Schweizer Studie (12). In dieser Studie wurden Touristen, die nach Afrika oder Sri Lanka flogen, mit Fragebogen versehen, in denen sie verzeichneten, welche Speisen, von denen allgemein bei Reisen in solche Länder abgeraten wird, sie während ihres Urlaubs zu sich nahmen. Hierzu gehörten Dinge wie Speiseeis, Leitungswasser, ungekochtes Fleisch etc. Dabei stellte sich heraus, daß das Auftreten der Reisediarrhoe streng korreliert war mit der Anzahl der „verbotenen“ Speisen, die die Touristen zu sich genommen hatten. Bei Reisenden, die sich relativ streng an die Ernährungsempfehlungen hielten, trat nur bei ca. 5% eine Diarrhoe auf, bei solchen, die sich kaum oder überhaupt nicht daran hielten, in bis zu 25% der Fälle. Als besonders gefährlich erwiesen sich bei der nachträglichen statistischen Auswertung der Daten rohes Hackfleisch und ungekochte Austern; Genuß dieser Speisen brachte ein Risiko des Auftretens der Reisediarrhoe von über 50% mit sich.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß eine Diarrhoe ganz verschiedene Ursachen haben kann. Sie kann Folge einer Hemmung der Resorption von Salzen und Wasser sein; in der Regel ist sie jedoch ver-

ursacht durch eine Steigerung der Sekretion von Flüssigkeit ins Darmlumen. Eine erfolgreiche Therapie dieser Erkrankung läßt sich durch eine orale Zufuhr einer Salz-Zucker-Lösung durchführen. Sie ist deswegen so effektiv, weil es einen an Glucosemoleküle gekoppelten Transportmechanismus für Na⁺ in der Bürstensaummembran gibt. Durch Verlängerung der Darmpassagezeit mit Loperamid kann man dafür sorgen, daß für das Wirksamwerden des gekoppelten Transports mehr Zeit zur Verfügung steht.

Referenzen

1. Farthing MJG, Review article: prevention and treatment of traveller's diarrhoea, *Aliment. Pharmacol. Therap.* 5 (1991): 13—30.
2. Merson MH, Morris GK, Sack DA, et al., Traveller's diarrhea in Mexico. A prospective study of physicians and family members attending a congress, *New Engl. J. Med.* 294 (1976): 1299—1305.
3. Moss J, Vaughan M, Guanine nucleotide binding proteins (G proteins) in activation of adenylyl cyclase: Lessons learned from cholera and travellers diarrhea, *Lab. Clin. Med.* 113 (1989): 258—268.
4. Giraldez F, Murray KJ, Sepulveda FV, Sheppard DN, Characterization of a phosphorylation-activated Cl⁻ channel in isolated Necturus enterocytes, *J. Physiol.* 416 (1989): 517—537.
5. Hughes JM, Murad F, Chang B, Guerrant RL, Role of cyclic GMP in the action of heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*, *Nature* 271 (1978): 155—156.
6. De Jonge HR, The mechanism of action of *Escherichia coli* heat-stable toxin, *Biochem. Soc. Trans.* 12 (1984): 180—184.
7. Nobles M, Diener M, Rummel W, Segment-specific effects of the heat-stable enterotoxin of *E. coli* on electrolyte transport in the rat colon, *Eur. J. Pharmacol.* 202 (1991): 201—211.
8. Madara JL, Loosening tight junctions. Lessons from the intestine, *J. Clin. Invest.* 83 (1989): 1089—1094.
9. Diener M, Knobloch SF, Rummel W, Action of loperamide on neuronally mediated and Ca²⁺- or cAMP-mediated secretion in rat colon, *Eur. J. Pharmacol.* 152 (1988): 217—225.
10. Loennroth I, Lange S, Purification and characterization of the antisecretory factor: a protein in the central nervous system and in the gut which inhibits intestinal hypersecretion induced by cholera toxin, *Biochem. Biophys. Acta* 883 (1986): 138—144.
11. Dickens DL, Du Pont HL, Johnson PC, Survival of bacterial enteropathogens in the ice of popular drinks, *JAMA* 253 (1985): 3142—3143.
12. Kozicki M, Steffen R, Schaer M, 'Boil it, cook it, peel it or forget it': Does this rule prevent traveller's diarrhoea?, *Int. J. Epidemiol.* 14 (1985): 169—172.

Anschrift des Verfassers:
Priv.-Doz. Dr. med. Martin Diener
Institut für Veterinär-Physiologie
Universität Zürich
Winterthurer Straße 290
CH-8057 Zürich/Schweiz