

Immer mehr Diabetes von zu viel Hygiene?

Typ-1-Diabetes dramatisch im Steigen begriffen

Beinahe unbemerkt und im Schatten der Typ-2-Diabetes-Epidemie bleiben Meldungen über dramatische Anstiege der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1. Betroffen sind vor allem auch immer jüngere Kinder. Wir sprachen mit Prof. Dr. med. Decio Eizirik, dem Leiter des Laboratoriums für Experimentelle Medizin an der Université Libre de Bruxelles.

CongressSelection: Herr Professor Eizirik, wir hören von einer steigenden Inzidenz des Typ-1-Diabetes, gibt es die wirklich?

Prof. Dr. med. Decio Eizirik: Ja, ganz sicher. Ich denke, wir haben derzeit eine wirklich ernste Situation. So ist die Inzidenz des Typ-1-Diabetes beispielsweise in Finnland, wo es sehr gute Daten gibt, seit den Fünfzigerjahren auf das Fünffache gestiegen. Ähnliche Entwicklungen sehen wir in ganz Europa und – soweit sich das eben aus dem verfügbaren Datenmaterial feststellen lässt – auf der ganzen Welt.

Wissen wir, was die Ursachen sind, beziehungsweise haben wir zumindest eine Theorie?

Was wir beobachten, ist, dass Menschen mit immer geringerem genetischem Risiko die Krankheit bekommen, dass die Genetik als Ursache in den Hintergrund tritt. Es muss also etwas mit unserer Umwelt zu tun haben. Was wir auch beobachten, ist, dass es den deutlichsten Anstieg bei den Erkrankungen derzeit in den Ländern des ehemaligen Ostblocks, wie zum Beispiel Polen und Tschechien, gibt. Das sind Länder, in denen sich der Lebensstil in den letzten Jahren deutlich verändert hat und nach wie vor stark verändert.

Und wie erklärt man sich den Einfluss auf das Diabetesrisiko?

Dazu gibt es eine Reihe von Hypothesen. Eine, die mir sinnvoll erscheint, ist die sogenannte Hygienehypothese. Sie besagt, dass unser Immunsystem in der Kindheit beispielsweise durch Parasiteninfektionen trainiert wird. Dabei lernen regulatorische Zellen, Autoimmunität zu vermeiden. Bleibt der Kontakt mit Parasiten aus, bleibt auch dieser Lernprozess aus. Wenn dann noch ein bestimmter genetischer Hintergrund und eine Virusinfektion wie zum Beispiel Coxa-

ckie hinzukommen, haben wir eine unglückliche Kombination von Faktoren, die den Autoimmunprozess in Gang bringen.

Aber gerade Skandinavien war doch bereits vor Jahrzehnten schon sehr sauber. Ist es dort noch hygienischer geworden?

Das ist ein guter Punkt, und ich weiss keine Antwort darauf. Ganz sicher ist die Hygienehypothese nicht so einfach anzuwenden, sondern es scheint noch eine Reihe von Faktoren zu geben, die wir noch nicht kennen.

Bedeutet das, dass wir jetzt mehr Schmutz in unserer Umwelt brauchen?

Tatsächlich werden solche Überlegungen in Tiermodellen untersucht. Anne Cooke hat in Cambridge Experimente mit NOD – «non obese diabetic» – Mäusen gemacht. Diese Tiere entwickeln einen Autoimmundiabetes, der dem menschlichen Typ-1-Diabetes sehr ähnlich ist. Sie hat nun gezeigt, dass der Diabetes ausbleibt, wenn man die Tiere mit Leishmania infiziert. Das ist natürlich nicht praktisch verwertbar, weil die Leishmaniose eine gefährliche Krankheit ist, aber es zeigt, dass das Konzept stimmen dürfte. Und Anne Cook ist einen Schritt weitergegangen. Sie isolierte Proteine aus Leishmania, die den gleichen Effekt haben.

Wird es so etwas auch einmal für Menschen geben?

Schwer zu sagen. Das Problem ist, dass wir geschätzte 50 wirksame Therapien haben, um eine NOD-Maus vor Diabetes zu schützen. Beim Menschen haben wir Null. Das liegt einmal daran, dass das Problem beim Menschen viel heterogener sein dürfte – was wir Typ-1-Diabetes nennen, ist vermutlich eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen. Ein weiteres Problem ist, dass wir die Krankheit erst bemerken, wenn nur mehr sehr wenige Betazellen vorhanden sind. Betazellen bei Nagetieren können aber viel besser regenerieren als beim Menschen.

Verhält sich Typ-1-Diabetes eigentlich anders als andere Autoimmunerkrankungen? Bei den meisten haben wir ja sehr wohl Möglichkeiten, um zu intervenieren ...

Na ja, die Möglichkeiten der Intervention sind auch sonst begrenzt. Nehmen wir zum Beispiel die rheumatoide Arthritis (RA). Da können wir die Symptomatik günstig beein-



Decio Eizirik

flussen. Mit gegen die Zytokine gerichteten und antiinflammatorischen Medikamenten verhindern wir Schäden an den Gelenken. Heilen können wir die Krankheit aber nicht. Beim Typ-1-Diabetes ist der Schaden ja bereits angerichtet, wenn man die Krankheit überhaupt erst bemerkt. Es gibt übrigens einige Parallelen zwischen der RA und dem Diabetes. Es sind ähnliche Kandidatengene im

Spiel, und es gibt bei beiden Erkrankungen Familiencluster mit häufigem Auftreten. Viele dieser Menschen zeigen eine ausgeprägte proinflammatorische Antwort. Warum sich das bei unterschiedlichen Menschen gegen unterschiedliche Organe richtet, wissen wir nicht.

Autoimmunerkrankungen haben ja eine Tendenz, nicht allein zu kommen. Gibt es deutliche Assoziationen zwischen dem Typ-1-Diabetes und anderen Erkrankungen des Immunsystems?

Nur relativ schwache. Da bewegen wir uns in der Grössenordnung von 5 Prozent. Die deutlichsten Assoziationen gibt es mit dem Morbus Addison und der Autoimmunthyreoiditis.

Sie beschäftigen sich in Ihrem Labor intensiv mit der Rolle der unspezifischen Immunantwort im Rahmen der Diabetes-Entstehung. Was wissen wir darüber?

Die unspezifische Immunantwort ist dazu da, schnell zu reagieren. Deshalb werden auf dieser Ebene des Immunsystems keine Antigene erkannt, sondern Muster. Zum Beispiel Doppelstrang-RNA, wie sie von Viren bei der Replikation produziert wird. So kann der Organismus sofort reagieren und muss nicht auf die Antigenpräsentation warten.

Für die unspezifische Immunantwort sind Makrophagen, Natural Killer Cells und zum Teil auch B-Lymphozyten zuständig. Nun haben genetische Studien gezeigt, dass Kandidatengene für Typ-1-Diabetes auch mit dem unspezifischen Immunsystem in Verbindung stehen. Dieses System scheint bei Menschen mit hohem Typ-1-Risiko deutlich hochreguliert zu sein, was eine sehr heftige Entzündungsantwort bedeutet. Wir glauben, dass es durch zu viel Entzündung zu viel Betazelltod und schliesslich zur Autoimmunität kommt.

Das Gespräch führte Reno Barth.