

Die Gehirn-Darm-Achse bei neurologischen und psychiatrischen Störungen

Von **Kalle Reichelt, M.D.** vom Institute of Pediatric Research der Universität in Oslo, Rikshospitalet, N-0027 Oslo, Norwegen,

E-mail: k.l.reichelt@klinmed.uio.no <mailto:k.l.reichelt@klinmed.uio.no>

Die Entdeckung, dass intakte Proteine und Peptide vom Darm aufgenommen werden und in die Blutbahn gelangen, ist ein großer Fortschritt in der Physiologie (1-5). Dieser Vorgang wird durch aufgefundene Kuhmilchproteine auch in der Muttermilch bestätigt (6-9). Der deutlichste Beweis für diese Resorption ist wahrscheinlich Botulinumtoxin A, welches intakt vom Darm ins Zentralnervensystem gelangt, hier das synaptische Protein SNAP-25 (10) spaltet und über eine nachfolgende Lähmung zum Tode führt. Es gelangen somit intakte Enzyme in die Blutbahn und werden im Blut und Gewebe aktiv (11,12). Auf diese Art hat man das Enzym Xanthinoxidase, das in der Kuhmilch enthalten ist und freie Radikale produziert, nach milchreichen Mahlzeiten im Blut, sowie in der atheromatösen Plaques gefunden (13-15). Interessanterweise können auch Proteine aus der Nahrung in einem bedeutenden Grad den Lipidstoffwechsel regulieren (16) und anscheinend auch zu Atheromatose und Verkalkung führen (17,18).

Weiters verursachen eine Hemmung bestimmter Peptidasen (19), sowie ein genetisch bedingter Mangel an Peptidasenaktivität eine vermehrte Aufnahme von Eiweißbruchstückchen (Peptide) vom Darm in die Blutbahn. Eine verminderte Peptidasenaktivität führt zur Anhäufung von Peptiden und zu vermehrter Ausscheidung von Peptiden im Harn (Peptidurie) (20-22). Daher deuten erhöhte Peptidwerte im Urin auf einen genetischen, epigenetischen oder toxischen Effekt auf Schlüsselenzyme der Peptidspaltung hin, die mit Krankheiten mit erhöhten Harnpeptiden einhergehen. Diese Tatsache hat wahrlich revolutionäre Konsequenzen. Erhöhte Werte bioaktiver Peptide im Urin wurden bei Schizophrenie (23-25), Depressionen (26), Autismus (25, 27-29) und ADHS (30) gefunden. Einige davon sind Exorphine gebildet aus Glutenin, Gliadin und Kasein (23, 25, 29) und es ist logisch, dass diese Krankheitsbilder aus diesem Grunde durch eine gluten- und kaseinfreie Diät, welche die Verfügbarkeit der Vorläuferstoffe minimieren würde, behandelbar sind. Eine Reihe von Arbeiten bestätigen den Effekt der gluten- und/oder kaseinfreien Diät bei Autismus (25, 27, 31-37), ADS/ADHS (38-43) und Schizophrenie (25, 44-46), obwohl es auch negative Berichte über Schizophrenie gibt (47). Jedoch waren letztere alle chronische Fälle bei denen durch Veränderungen im Gehirnwachstum keine großen Verbesserungen möglich sind. Trotzdem konnte die Diät in einzelnen Fällen helfen, so wie auch in dokumentierten Einzelfällen (48).

Des weiteren kann man anhand der Beschaffenheit der gefundenen Peptide die Symptome von Schizophrenie (49) und Autismus (50) erklären. Bei Depressionen fand man wie erwartet (51-53) aufgrund der erhöhten Peptide mit X-P Struktur, besonders Y-P typisch für Kasomorphin, eine Reihe von Peptidasen vermindert. Die genannten Peptide sind ein Auslöser für psychische Erkrankungen (54).

Es ist wichtig zu betonen, dass diese Störungen durch Proteinintoleranz ausgelöst sind und nicht durch Allergie. Sie werden durch eine Häufung kleiner Eiweißfragmente oder Peptide verursacht.

Eine interessante Perspektive ist die Einführung von Peptidasen in der Diät, um die angehäuften kritischen Sequenzen aufzuspalten (55). Hier muss allerdings noch viel Forschungsarbeit geleistet werden.

Eine kürzlich erschienene Arbeit verbindet die Daten über das Immunsystem in den angeführten Störungen mit den gesammelten Peptiddaten (56) wo nicht kovalent an Rezeptoren und bestimmte Proteine gebunden Peptide Autoimmunantikörper verursachen. Im allgemeinen sind Peptide häufig die Epitope die Antikörperbildung verursachen.

Schließlich kann gesagt werden, dass wir einer völlig neuen Perspektive der Pathophysiologie gegenüberstehen, wo Nahrungsmittelkomponenten, die nicht vollständig zerlegt und im Blut angereichert werden, eine verheerende Auswirkungen haben können. Auch der Stellenwert von

Spurenminerale und Vitamine als Cofaktoren der Enzymaktivität hat jetzt eine vernünftige Untermauerung (57). Obwohl wir zwar wissen wie viel zu wenig und wie viel zu viel ist, ist die optimale Versorgung mit diesen wichtigen Verbindungen jedoch weitgehend unbekannt.

Dass Nahrungsproteine tatsächlich Auswirkungen auf das Gehirn haben, wird auch durch den Effekt auf das EEG bestätigt, wenn Kinder Nahrungsmittel bekommen, die sie nicht vertragen (58). Auch die Läsionen der weißen Hirnsubstanz (WML), welche bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gefunden wurden, bestärken diese Sichtweise (59-60), um so mehr bei Autismus wo entzündliche Darmerkrankungen häufig sind.

Schlussfolglich kann man sagen, dass eindeutige Beweise für die Auswirkungen von Nahrungsmitteln auf Verhalten und Krankheiten bei Säugetieren vorliegen. Es bleibt jedoch noch viel zu erforschen, vor allem durch kontrollierte Interventionsstudien.

References:

1. Alpers DH (1986) Uptake and fate of absorbed amino acids and peptides in mammalian intestine. *Fed proceed* 452: 261-267
2. Webb KE (1986) Amino acid and peptide absorption from the gastro-intestinal tract. *Fed. Proc* 452: 2268-2271
3. Gardner, M.L.G. (1994) Absorption of intact proteins and peptides. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 3rd edit (Johnson LR: edit) Raven Press, NY pp 1795-1820
4. Chabance, B., Marteau, P., Rambaud, J.C., Migliore-Samour, D. (1998) Casein peptide release and passage to the blood in humans during digestion of milk or yogurt. *Biochemie* 80, 155-165
5. Husby, S., Jensenius J.C., and Cant, A.J. (1984) Passage of un-degraded dietary antigen into the blood of healthy adults. *Scand. J. Immunol.* 22, 83-92
6. Kilshaw, P.J. and Cant, A.J. (1984) Passage of maternal dietary protein into human breast milk. *Internat. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 75, 6-15
7. Stuart, C.A., Twiselton, R., Nicholas, M. and Hide, D.W. (1984) Passage of cow's milk protein in breast milk. *Clin. Allergy* 14, 533-535
8. Axelsson, I., Jacobsson, I., Lindberg, T. and Benediktsson, B. (1986) Bovine beta-lactoglobulin in human milk. *Acta Paediat Scand.* 75, 702-707
9. Troncone, R., Scarcello, A., Donatiello, A., Cannataro, P., Tarabuso, A. and Auricchio, S. (1987) Passage of gliadin into human breast milk. *Acta Paediat. Scand.* 76, 453-456
10. Langer SZ (1997) 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. *TIPS* 18:95-99
11. Gardner MLG and Steffens K.-J. (1995) Absorption of orally administered enzymes. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (ISBN 3-540-58747-0)
12. Schoutsen N and DeJong JW (1984) Xanthine oxidase in rabbit plasma after application of a bovine milk preparation to small intestine. *Arch Int. de Physiol. Biochim.* 92: 379-384
13. White R, Darley-Usmar V, Berrington WR, McAdams M, Gore JZ, Thompson A, Parks DA, Tarpey MM and Freeman BA (1996) Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *PNAS (US)* 93: 8745-8749.
14. Oster KA, Osater JB and Ross DJ (1974) Immune response to bovine xanthine oxidase in atherosclerotic patients. *Amer. lab.* 6: 41-47.
15. Davies DF (1971) Milk proteins and other food antigens in atheroma and coronary heart disease. *Amer. Heart J.* 81: 288-291.
16. Beynen AC and Sugano M (1990) Dietary protein as regulator of lipid metabolism: state of the art and new perspectives. *J Nutr. Sci. Vitaminol.* 36 (suppl) S 185-188
17. Tallford KA, Berry CL, Thomas AC, Campbell JH (2003) A casein variant in cow's milk is atherogenic. *Atherosclerosis* 170: 13-19

18. Ross DJ , Ptazynski M and Oster KA (1973) The presence of ectopic xanthine oxidase in atherosclerotic plaques and myocardial tissues. *P S E B M* 144:523-526
19. Mahe, S., Tome, D., Dumontier, A.M and Desjeux, J.F. (1989) Absorption of intact morphiceptin by diisopropylfluorophosphate-treated rabbit ileum. *Peptides*. 10, 45-52
20. Abassi Z, Golomb E and Keiser HR (1992) Neutral endopeptidase inhibition increases urinary excretion and plasma level of Endothelin. *Metabolism* 41: 693-685
21. Watanabe Y, Kojima -Kumatsu T, Iwaki-Egawa S and Fujimoto Y, (1993) Increased secretion of proline-containing peptides in dipeptidyl peptidase IV-deficient rats . *Res Comm Chem pathol Pharmacol* 81: 323-350
22. Myara I, Charpentier C and Lemonier A (1984) Prolidase and prolidase deficiency. *Life Sci.* 34:1985-1988
23. Hole, K., Bergslien, A.A., Jørgensen, H., Berge, O.-G., Reichelt, K.L. and Trygstad, O.E. (1979) A peptide containing fraction from schizophrenia which stimulates opiate receptors and inhibits dopamine uptake. *Neuroscience* 4, 1139-1147.
24. Reichelt, W.H. and Reichelt, K.L. (1997) The possible role of peptides derived from food proteins in diseases of the nervous system. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease.* (Edit Gobbi, G et al) *John Libbey& comp.* London, pp 227- 237
25. Cade RJ, Privette RM, Fregly M, Rowland N, Sun Z, Zele V, Wagemaker H, Edelstrein C. Autism and schizophrenia: Intestinal disorders. *Nutritional Neuroscience* 1999; 2: 57-72
26. Sælid G , Haug JO, Heiberg T and Reichelt KL (1985) peptide containing fractions in depression- *Biol.Psychiat* 20: 245-256
27. Reichelt KL, Knivsberg A-M, Lind G, Nødland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunct* 1991; 4: 308-19
28. Shattock P, Kennedy A, Rowell F, Berney T. Role of neuropeptides in autism and their relationship with classical neurotransmitters. *Brain Dysfunct* 1990; 3: 328-45
29. 5: Shanahan MR , Venturini AJ , Daiss JL and Friedman AE. Peptide diagnostic markers for human disorders. *European Patent application* . 2000. EP 0 969 015 A2 1-44
30. Hole K, Lingjærde O ,Mørkrid L , Bøler JB , Sælid G . Didericksen J, Ruud E and Reichelt KL (1988) Attention deficit disorders: a study of peptide containing urinary complexes .*Dev. and behave. Paediatrics* 9: 205-212
31. Knivsberg A-M, Wiig K, Lind G, Nødland M and Reichelt KL (1990) Dietary intervention in Autistic syndromes .*Brain Dysfunction*, 1990;3 315-327
32. Lucarelli, S., Frediani , T., Zingoni, A.M., Ferruzzi, F., Giardini, O., Quinieri, F., Barbato, M., D'Eufemia, P. and Cardi, E.(1995) Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med.* 37, 137-141
33. Knivsberg A-M, Reichelt Kl , Nødland M and Høyen T (1995) Autistic syndromes and diet. A follow-up study .*Scand J Educat. Res* . 39: 223-236
34. Whiteley P, Rodgers J, Savery D, Shattock P.(1999) A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. *Autism* ; 3: 45-65.
35. Kniker WT, Andrews A, Hundley A, Garver C (2001). The Possible role of Intolerance to Milk/dairy and wheat/gluten foods in older children and adults with autism spectrum disorder. In '2001: An Autism odyssey' (The autism Res. Unit, Sunderland Univ: edit):pp 183-191.
36. Klaveness J , Bigam J.(2002) The GFCF Kids diet survey. In 'Building bridges' (The autism Res Unit,Sunder land Univ. :edit):pp77-84
37. Knivsberg A-M, Reichelt Kl ,Høien T,Nødland M (2002). A Randomized, controlled study of dietary intervention in Autistic syndromes. *Nutr.Neuroscience.* 5:251-261
38. Egger J, Carter CM, Graham PJ, Gumley D and Soothill J (1985) Controlled trial of oligoantigenic diet in attention deficit disorder. *Lancet* 1: 540-545.
39. Egger J, Stella A and McEwen CM (1992) Controlled trial of hypo-sensitization in children with food-induced hyperkinetic syndrome. *Lancet* 339: 1150-1153
40. Carter CM, Urbanowicz M, Hemsley R, Mantilla L, Strobel S, Graham PJ and Taylor E (1993) Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch Dis Childhood* 69: 564-568.
41. Kaplan SJ , McNicol J, Conte RA and Moghadam HK (1989) Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys . *Pediatrics* 83: 7-17
42. Schmidt MH , Möcks P. Lay B, Eisert H-G, Fojkar R , Fritz-Sigmund D, Marcus A and Musaeus B (1997) Does oiligoantigenic diet influence hyperactive/conduct-disordered children- a controlled trial. *Europ. Child and Adolesc.Psychiatry* 6: 88-95

43. Knivsberg A-M, Nødland M, Reichelt KL and Fosse K (2000) Dietary intervention for 15 children with hyperactivity. In *Autism: perspectives on progress*. (Edit: Autism Research unit, Sunderland Univ) 171-182
44. Dohan FC and Grasberger JC (1973) relapsed schizophrenics: Earlier discharge from hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J psychiat* 130: 685-686
45. Singh MM and Kay SR (1976) Wheat gluten as pathogenic factor in schizophrenia. *Science* 191: 401-402
46. Reichelt KL, Sagedal E, Landmark J, Tshumi-Sandvik B, Eggen O and Scott H (1990) The effect of gluten free diet on glycoprotein attached urinary peptide excretion and behaviour in schizophrenia. *J orthomol Med* 5: 223-239
47. Vlissides DN, Venulet A and Jenner FA (1986) A double blind gluten-free/gluten load controlled trial in a secure ward population. *Brit J psychiat* 148: 441-452
48. Jansson B, Kristjansson E and Nilsson I (1984) Schizofren psykosbild avklingadenær pasienten gavs glutenfri kost-Lækartidning. 81: 148-149
49. Reichelt KI; Seim AR and Reichelt WH (1996) Could schizophrenia be reasonably explained by Dohan's hypothesis on genetic interaction with a dietary peptide overload? *Prog. Neuro-Psychopharmacol& Biol Psychiat* 20: 1083-1114
50. Reichelt KI and Knivsberg A-M (2003) Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci*. 6: 19-28
51. Maes M, Demeester I, Vanhoof G, Scharpe S, Bosmans E, Vandervorst C, Verkerk R, Minner R, Suy E and Raus J (1991) Decreased serum dipeptidyl peptidase IV activity in major depression. *Biol psychiat* 30: 577-586
52. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Suy E, Cosyns P and Calabrese J (1992) Lower Angiotensin 1 converting enzyme activity in melancholic subjects: a pilot study. *Biol Psychiat* 32: 621-624
53. Maes M, Goosens F, Scvharpe S, Meltzer HY, D'Hondt P and Calabrese J (1994) Lower serum prolyl- endopeptidase enzyme activity in major depression: Further evidence that peptidases play a role in the pathophysiology of Depression. *Biol Psychiat* 35: 545-552
54. Lindstrøm LH, Nyberg F, Terenius L, Bauer K, Besev G, Gunne LM, Lyrenås S, Willdeck-Lund G and Lundberg B (1984) CSF and plasma beta-casomorphin like opioid peptides in post-partum psychosis. *Am J Psychiat* 141: 1059-1066
55. Brudnak MA, Rimland B, Kerry RE, Dailey M, Taylor B, Stayton B, Walckman FW, Walckman M, pangborn J and Buchholz I (2002) Enzyme-based therapy for autism spectrum disorders-is it worth another look? *Hmed. Hypothesis* 58: 422-428
56. Vojdani A, Pangborn JB, Vojdani E and Cooper EL (2003) infections, toxic chemicals and dietary peptides binding to lymphocyte receptors and tissue enzymes are major instigators of autoimmunity in autism. *Int J Immunopathol and Pharmacol* 16: 189-199
57. Ames BN, Elson-Schwab I and Silver EA (2002) High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased Km) : relevance to genetic disease and polymorphisms, *Am.J Clin.Nutr.* 75: 616-658
58. Uhlig T, Merckenschlager A, Brandmaier R, Egger J (1997) Topographic mapping of brain electrical activity in children with food-induced attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Pediat* 156: 557-561.
59. Geissler A, Andus T, Roth M, Kullmann F, Caesar I, Held P, Gross V, Feuerbach S and Schölmerich J (1995) Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 345: 897-898
60. Hart PE, Gould SR, MacSweeney JE, Clifton A and Schon F (1998) Brain white-matter lesions in inflammatory bowel disease. *Lancet* 351: 1558