

Heidelberg, 08 November 2019

# GENVERÄNDERUNGEN BEI AUTISMUS AUCH FÜR STÖRUNGEN DES MAGEN- DARM-TRAKTES VERANTWORTLICH

## Zusammenfassung

Heidelberger Humangenetiker entdeckten, dass eine bestimmte Form des Autismus sowie gleichzeitig auftretende Verdauungsprobleme und eine Erkrankung der Speiseröhre eine gemeinsame genetische Ursache haben / Veröffentlichung in *PNAS*

Autistische Personen weisen häufig auch Störungen im Magen-Darm-Trakt auf. Wissenschaftler aus Heidelberg, Würzburg und Ulm haben erstmals an Mäusen gezeigt, dass die Entwicklungsstörung und die bisher wenig beachteten Verdauungsprobleme der Patienten in direktem Zusammenhang stehen können. Der Nachweis gelang ihnen, wie sie aktuell in der Fachzeitschrift *PNAS* berichten, bei dem Gen *Foxp1*, das nicht nur im Gehirn, sondern auch im Verdauungstrakt aktiv ist. Angeborene Defekte an dieser Stelle des Erbguts äußern sich daher sowohl im Auftreten einer sogenannten Autismus-Spektrum-Störung unter anderem mit sozialen Defiziten, stereotypem Verhalten und verminderten kognitiven Fähigkeiten, als auch – bei vielen der Betroffenen – in einer Beeinträchtigung der Darmtätigkeit sowie in einer Funktionsstörung der Speiseröhre.

„Falls sich dieses Forschungsergebnis auf den Menschen übertragen lässt, könnte dies unmittelbare Auswirkungen auf die Beratung von Patienten und Angehörigen haben“, sagt Seniorautorin Professor Dr. Gudrun Rappold, Direktorin der Abteilung Molekulare Humangenetik, Institut für Humangenetik am Universitätsklinikum Heidelberg: „Der eingeschränkten Speiseröhren- und Darmfunktionalität könnte man beispielsweise mit einer angepassten Ernährung sowie medikamentösen Behandlung begegnen. Vor allem ist jetzt klar, dass die Magen-Darm-Problematik nicht nur – wie bisher häufig angenommen – von den Medikamenten, die Betroffene einnehmen müssen, oder ihrem abweichenden Essverhalten hervorgerufen wird.“

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder Verdauungsprobleme treten bei Menschen mit einer Autismus-Spektrum-Störung – das belegen internationale Studien der letzten Jahre – überdurchschnittlich häufig auf. Systematisch erfasst werden diese Beschwerden allerdings bislang nicht. Zudem können sich manche Betroffene aufgrund von eingeschränkten kommunikativen und intellektuellen Fähigkeiten nur schwer mitteilen, wenn zum Beispiel Schlucken oder Verdauung Beschwerden verursachen. Beim sogenannten FOXP1-Syndrom, das zu den häufigeren Autismus-Erkrankungen zählt, werden bei mehr als der Hälfte der Erkrankten auch Magen-Darm-Probleme beschrieben. Die Zusammenhänge untersuchten die Teams um Gudrun Rappold am Heidelberger Institut für Humangenetik und Prof. Dr. Andreas Friebe, Physiologisches Institut der Universität Würzburg nun erstmals systematisch an Mäusen mit dem gleichen Gendefekt, die ein dem Menschen entsprechendes Krankheitsbild entwickeln.

# Die Mehrheit der Gene, die mit Autismus in Verbindung stehen, ist in Gehirn und Verdauungstrakt aktiv

Die Mäuse zeigten ein abweichendes Fressverhalten und nahmen weniger Futter und Wasser auf als Mäuse ohne diese genetische Veränderung. Der Dickdarm und die Speiseröhre zeigten eine verminderte Dicke der Muskelschicht. Der Ringmuskel am Mageneingang wies eine gestörte Funktion auf, die dazu führt, dass er beim Schluckvorgang nicht richtig öffnet (Achalasie). Da die Nahrungspassage somit erschwert ist, kann dies auf lange Sicht zu einer starken Schädigung und Aussackung der Speiseröhre führen. Außerdem war die Darmpassage signifikant verlangsamt. „Die bei dem Mausmodell nachgewiesene Achalasie und die Veränderung der Darmperistaltik ist höchstwahrscheinlich der Grund für die bei Patienten mit FOXP1-Syndrom häufig vorkommenden Schluckbeschwerden und Verstopfung“ schlussfolgert der Erstautor der Studie, Dr. Henning Fröhlich.

Das Gen *Foxp1* enthält den Bauplan eines Proteins, das wiederum die Aktivität zahlreicher anderer Gene steuert. Einige davon, die bereits im Gehirn identifiziert wurden, werden auch in der Speiseröhre durch *Foxp1* reguliert, wie die Wissenschaftler herausfanden. „Tatsächlich ist die überwiegende Mehrheit der Gene, die unmittelbar mit Autismus in Verbindung stehen, sowohl im Gehirn als auch im Magen-Darm-Trakt aktiv. Es ist daher anzunehmen, dass Defekte in diesen Genen sowohl die Funktion des Gehirns als auch des Darms beeinträchtigen. Das gilt es noch zu klären“, sagt Prof. Rappold. „Das Verständnis der Rolle dieser Gene in der Entstehung von Darmfunktionsstörungen bei Autismus kann uns langfristig auch helfen, genetische Ursachen von häufigen funktionellen Magen-Darmerkrankungen, bei denen die Kommunikation zwischen Bauch und Kopfhirn gestört ist, aufzuklären“, ergänzt Prof. Dr. Beate Niesler, Leiterin der Arbeitsgruppe „Genetik neurogastroenterologischer Störungen“ am Institut für Humangenetik.

## Literatur

Fröhlich H, *et al.* (2019) Gastrointestinal dysfunction in autism displayed by altered motility and achalasia in *Foxp1*<sup>+/-</sup> mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

## Kontakt

Prof. Dr. Gudrun Rappold  
Direktorin Abteilung Molekulare Humangenetik  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Heidelberg  
E-Mail: [gudrun.rappold@med.uni-heidelberg.de](mailto:gudrun.rappold@med.uni-heidelberg.de)