

INFO

„Leaky Gut“

Ursachen, Folgen und evidenzbasierte Diagnostik

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse über Ursachen und Folgen einer **krankhaft erhöhten Permeabilität der Darmschleimhaut („Leaky Gut“)** werden zunehmend in Diagnostik und Therapie gastrointestinaler Symptome angewandt. Während früher zum Beispiel die Dysbiose bzw. der Einsatz von Probiotika als Außenseitermethoden galten, werden beide nun von der Schulmedizin als evidenzbasierte diagnostische bzw. therapeutische Verfahren anerkannt und routinemäßig in der Patientenversorgung eingesetzt.

Nach wie vor umstritten sind jedoch die **Bestimmungen von IgG-Antikörpern gegen Nahrungsmittel**, mit der Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten diagnostiziert werden sollen.

„Leaky Gut“ als Folge einer Typ III-Allergie ?

Manche Protagonisten dieser Untersuchungen bringen den (hoch-) positiven Nachweis von IgG gegen bestimmte Nahrungsmittel mit einer **Allergie vom Typ III** in Verbindung. Eine solche Typ III-Allergie entstünde dadurch, dass Nahrungsmittel mit den gegen sie gerichteten Antikörpern Immunkomplexe bildeten. Diese Immunkomplexe reichert sich zunächst in der Darmschleimhaut an, aktivierten das Komplementsystem und lösten so Entzündungen aus. Die entzündlich veränderte Darmschleimhaut verliere hierdurch ihre schützende Barrierefunktion gegenüber Bakterien sowie weiteren, unzureichend verdauten Nahrungsmitteln. Letztere würden infolgedessen ungehindert in den systemischen Kreislauf gelangen, sich nun auch in entfernten Geweben ablagern und dort ebenfalls mit IgG Immunkomplexe bilden. Letztendlich wären mehrere Organe gleichzeitig von entzündlichen Veränderungen betroffen, was dann als „**Leaky Gut-Syndrom**“ bezeichnet wird.

Als Therapie wird in der Regel eine Eliminationsdiät empfohlen, d.h. die Nahrungsmittel, gegen die IgG nachgewiesen wurden, sollten vom Patienten gemieden werden. Auf diese Weise sollte der Bildung pathogener Immunkomplexe vorgebeugt werden.

Demgegenüber lehnen die allergologischen Fachgesellschaften die Untersuchungen auf Nahrungsmittel-IgG zur Diagnostik von Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten strikt ab. IgG gegen Nahrungsmittel seien physiologisch; sie würden in aller Regel **keine Allergie vom Typ III auslösen**. Allein deswegen dürfe nie die Indikation zu einer Eliminationsdiät gestellt werden.

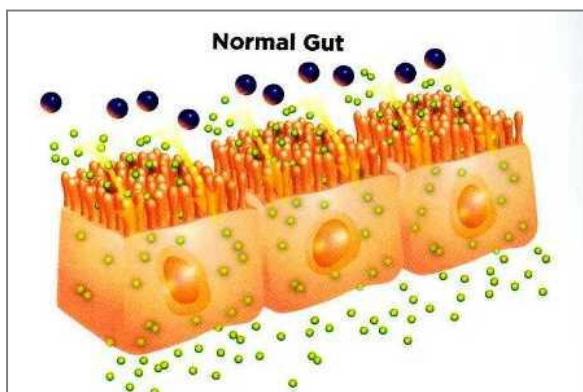
Tatsache ist: Befürworter und Gegner können sich jeweils nur auf wenige wissenschaftliche Studien berufen, um ihre Standpunkte zu untermauern. Daher ist die wissenschaftliche Evidenz auf beiden Seiten niedrig.

Aktuelle Forschungsergebnisse

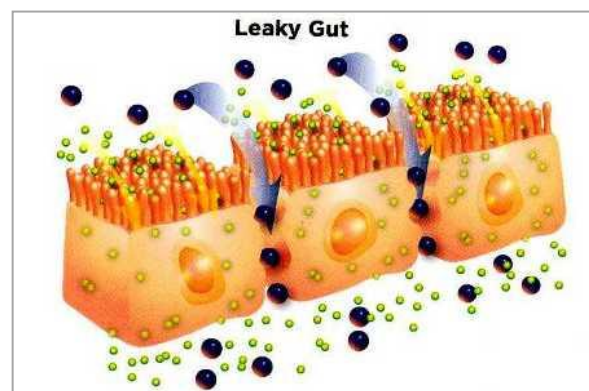
Aktuelle Forschungsergebnisse zu **Ursachen und Folgen** des „Leaky Gut“ zeigen allerdings neue Wege auf. Unter physiologischen Bedingungen werden ca. 90 % der Nahrungsmittel-Antigene vom Darmepithel resorbiert und von dessen Verdauungsenzymen intrazellulär zu kleineren Peptiden abgebaut. Diese kleinen Peptide lösen keine Immunreaktionen aus. Die übrigen 10 % der Nahrungsmittel-Antigene werden von dendritischen Zellen phagozytiert, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft der Epithelzellen befinden.

Die **dendritischen Zellen** haben ihre Zellfortsätze zum Teil zwischen benachbarte Epithelzellen hineingestülpt. Sie gehören zum Immunsystem und setzen nach der Phagozytose der Nahrungsmittel-Antigene die Zytokine Interleukin 10 (IL-10) und Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) frei. Außerdem präsentieren sie die Nahrungsmittel-Antigene T-regulatorischen Zellen (also T-Lymphozyten), die nun ebenfalls IL-10 und TGF- β sezernieren. IL-10 und TGF- β hemmen die Aktivitäten anderer „aggressiver“ Immunzellen, so dass sich gegen die Nahrungsmittel-Antigene keine – potenziell pathogenen – Immunreaktionen entwickeln können.

Auf diese Weise entsteht die bekannte **Immuntoleranz gegen die Nahrungsmittel-Antigene**, die notwendig ist, um Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten infolge pathogener Immunreaktionen zu verhindern.



Gesunde Darmschleimhaut mit intakter Darmbarriere



Entzündete Darmschleimhaut mit erhöhter Durchlässigkeit (Leaky Gut)
(Quelle: Genova Diagnostics, USA)

Folge der Permeabilitätserhöhung der Darmschleimhaut

Bei entsprechender genetischer Prädisposition können indes mehrere Mechanismen die Permeabilität der Darmschleimhaut erhöhen. Diese Mechanismen sind vor allem

- Enteritiden durch pathogene Keime und deren Endotoxine,
- Dysbiose der Darmflora,
- verschiedene Nahrungsmittelantigene.

Als **Folge der Permeabilitätserhöhung verliert die Darmschleimhaut ihre schützende Barrierefunktion**: Unzureichend verdaute Nahrungsmittelbestandteile dringen verstärkt in die Darmschleimhaut ein, vorbei am Epithel und vor allem vorbei an den dendritischen Zellen. Letztere vermitteln nun keine Immuntoleranz mehr gegen die unverdauten Nahrungsmittel-Antigene, da sie zu diesen Antigenen keinen Kontakt haben. Die Nahrungsmittel-Antigene können nun wie jedes andere Fremdartigen potenziell pathogene Immunreaktionen auslösen, also

- zelluläre Immunreaktionen, u.a. durch dendritische Zellen, Makrophagen, T-Lymphozyten
- und humorale Immunreaktionen, u.a. Antikörperbildung vom Typ IgG und IgM durch B-Lymphozyten und Plasmazellen.

Es mag dahingestellt sein, ob eine Antikörperbildung vom Typ IgG zu einer Allergie vom Typ III führt. Hohe IgG-Titer gegen bestimmte Nahrungsmittel könnten auch lediglich als Epiphänomen auftreten, ohne selbst Krankheitssymptome zu verursachen.

Allerdings sollte man stets berücksichtigen, dass hohe IgG-Titer gegen bestimmte Nahrungsmittel mit einer **pathogenen Immunantwort des zellulären Immunsystems gegen dieselben Nahrungsmittel** verknüpft sein können.

Dies gilt vor allem für die Makrophagen und die T-Lymphozyten, die die Makrophagen über das Zytokin Interferon-Gamma (IFN- γ) aktivieren.

IFN- γ -stimulierte Makrophagen setzen große Mengen an aggressiven Stickoxid-Radikalen (NO \cdot) frei, die das umgebende Gewebe schädigen und Entzündungen auslösen können (**nitrosativer Stress**). Außerdem proliferieren stimulierte Lymphozyten regelmäßig und bilden im Gewebe entzündliche Infiltrate (**Allergie vom Typ IV**).

Zusammenfassung:

Es ist festzuhalten, dass bei genetischer Prädisposition pathogene Keime, Dysbiose oder bestimmte Nahrungsmittel ein „Leaky Gut“ verursachen können. Unverdaute Nahrungsmittel-Antigene umgehen die Immunzellen, welche für die Immuntoleranz verantwortlich sind. Sie können pathogene zelluläre Immunantworten auslösen, die mit einer diagnostisch wegweisenden IgG-Bildung gegen dieselben Nahrungsmittel-Antigene vergesellschaftet sind.

Allerdings sollte der Nachweis von Nahrungsmittel-IgG in aller Regel nur in den Fällen zur Diagnose einer Nahrungsmittel-Unverträglichkeit eingesetzt werden, **wenn andere Laboruntersuchungen (Zonulin, sekretorisches IgA) auf ein „Leaky Gut“ hinweisen** (siehe unten).

Zusammenhang „Leaky Gut“ und Folgekrankheiten

Aktuelle wissenschaftliche Übersichtsarbeiten gehen davon aus, dass das „Leaky Gut“ eine sehr wichtige Rolle in der Pathogenese intestinaler und extraintestinaler Erkrankungen spielt. Hierzu gehören:



- Reizdarmsyndrom, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa,
- Adipositas, metabolisches Syndrom mit Insulinresistenz,
- Autoimmunkrankheiten, z.B. Diabetes mellitus vom Typ I, Zöliakie, Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Spondylitis ankylosans,
- benigne und maligne Tumoren,
- Allergien,
- Asthma bronchiale,
- Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH),
- IgA-Nephropathie.

Die wechselseitigen Beziehungen zwischen „Leaky Gut“ und den hier aufgezählten Krankheiten werden weiter intensiv erforscht. Beispielhaft sei erwähnt, dass das „**Leaky Gut**“ den **gastrointestinalen Symptomen von Typ I-Diabetikern** vorausgeht, was bei Typ II-Diabetikern nicht der Fall ist. Insofern dürften – so die Studien – die gastrointestinalen Symptome bei Typ I-Diabetikern nicht nur auf eine Neuropathie des vegetativen Nervensystems, sondern zum Teil auch auf ein „Leaky Gut“ zurückzuführen sein.

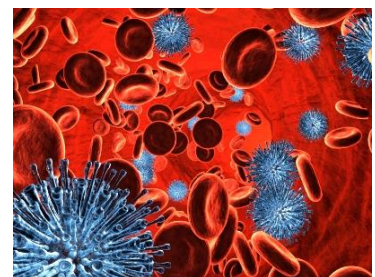
Ein weiteres Beispiel ist der Zusammenhang zwischen **Adipositas, Dysbiose und „Leaky Gut“**. Während in der Darmflora von schlanken Personen Bacteroidetes (Bacteroides, Prevotella u.a.) überwiegen, verschiebt sich die Flora bei Adipösen in Richtung Firmicutes (Clostridien, Lactobazillen u.a.m.). Firmicutes können für den Menschen unverdauliche Kohlenhydrate, z.B. Zellulose, in resorbierbare Moleküle, z.B. Glucose, aufspalten. Folge: Adipöse nehmen aus derselben Nahrung bis zu 10 % mehr Energie auf als schlanke Personen.

Ein drittes Beispiel ist die Assoziation der **Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH)** mit dem „**Leaky Gut**“. Aufgrund des „Leaky Gut“ weisen NASH-Patienten erhöhte Spiegel bakterieller Endotoxine intestinalen Ursprungs auf. Dies gilt übrigens auch für Patienten mit alkoholbedingten Fettlebererkrankungen. Die Insulinsensitivität ist – wie auch generell beim Metabolischen Syndrom – vermindert.

Wichtige Laborparameter

Es gibt verschiedene Laboruntersuchungen, die man für die Diagnose des „Leaky Gut“ einsetzen kann. Am besten geeignet sind folgende Bestimmungen

- **Zonulin im Serum (ggf. im Stuhl),**
- **sekretorisches IgA im Stuhl.**



Zonulin erhöht die Permeabilität des Schleimhautepithels verschiedener Organe, z.B. des Darmes. Durch Zonulin werden die Tight Junctions zwischen den Epithelzellen durchlässiger.

Mit Hilfe des Zonulins reguliert die Darmschleimhaut den Strom von Flüssigkeiten, Makromolekülen und Leukozyten vom Darmlumen in Richtung Blutgefäße und umgekehrt. Zonulin dient vermutlich auch dazu, pathogene Keime, die vom Darmlumen her in die Schleimhaut eindringen konnten, wieder ins Darmlumen „auszuspülen“. Erhöhtes Zonulin im Serum (bzw. im Stuhl) weist auf ein „Leaky Gut“ hin.

Sekretorisches IgA trägt zur **Aufrechterhaltung der Schleimhautbarriere** gegen die intestinale Flora bei und wird bei Entzündungen verstärkt in das Darmlumen freigesetzt. Bei Unvermögen des Darmassoziierten Immunsystems, sekretorisches IgA in das Darmlumen zu sezernieren, kommt es zur Dysbiose, insbesondere durch Zunahme von Anaerobiern.

Eine laborinterne Vergleichsstudie zeigte, dass ein Mangel an sekretorischem IgA im Stuhl häufig mit einer Erhöhung des Zonulins im Serum verbunden war. Demgegenüber war Zonulin im Serum unauffällig, wenn trotz auffälliger Entzündungsparameter (Calprotectin, α -1-Antitrypsin im Stuhl) das sekretorische IgA im Stuhl erhöht war.

Hieraus folgt, dass ein Mangel an sekretorischem IgA häufig mit einer Dysbiose, einem „Leaky Gut“ und einer Erhöhung des Zonulins einhergeht.

Laboruntersuchungen

Bei Verdacht auf „Leaky Gut“

Zonulin im Serum

ggf. zusätzlich: sekretorisches IgA im Stuhl

Bei Verdacht auf Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten als Folge eines „Leaky Gut“ in Abhängigkeit von der Anamnese

IgG-Bestimmungen gegen suspektes Nahrungsmittel

(Nahrungsmittelantigene können einzeln angefordert werden)

Da die Anamnese nicht immer zielführend ist, haben wir ein **Profil aus 24 Nahrungsmitteln plus Zonulin („Leaky Gut-Profil“)** zusammengestellt
Leaky Gut-Profil: 24 NM + Zonulin im Serum

Bitte geben Sie auf dem Anforderungsschein möglichst auch Ihre (Verdachts-) Diagnose an.

Behandlung eines „Leaky Gut“

Zur Behandlung eines „Leaky Gut“ sind in aller Regel **Probiotika** indiziert. Bei Hinweis auf ein „Leaky Gut“ in Verbindung mit hohem Nahrungsmittel-IgG sollte **probatorisch eine Eliminationsdiät erwogen werden**.

Quellen:

Fasano: Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer, *Physiol Rev.* 2011

Ulluwishewa et al.: Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components, *The Journal of Nutrition* 2011

Azcárate-Peril et al.: The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011

Camilleri, Lasch, Zhou: Irritable Bowel Syndrome: Methods, Mechanisms, and Pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012

Bischoff et al.: Probiotika, Präbiotika und Synbiotika, *Thieme*

Peter, Pichler et al.: Klinische Immunologie, *Urban & Fischer*

Jäger, Wüthrich: Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen, *Urban & Fischer*

Janeway et al.: Immunologie, *Spektrum-Lehrbuch*

Hahne: Intestinale Mikrobiota, ein „Ökosystem“ mit Potenzial, *Medizinreport im Deutschen Ärzteblatt*, Heft 8, 22.02.2013

Wirth, Hauner: Das Metabolische Syndrom, *Springer Medizin*

MVZ Laborzentrum Ettlingen GmbH

Otto-Hahn-Straße 18, 76275 Ettlingen

Tel. 07243 516 - 01 • Fax 07243 516 - 366

E-Mail: info@laborzentrum.org • www.laborzentrum.org