

Leaky gut und Darm-assoziierte Entzündung

19. Februar 2020

Dr. med. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

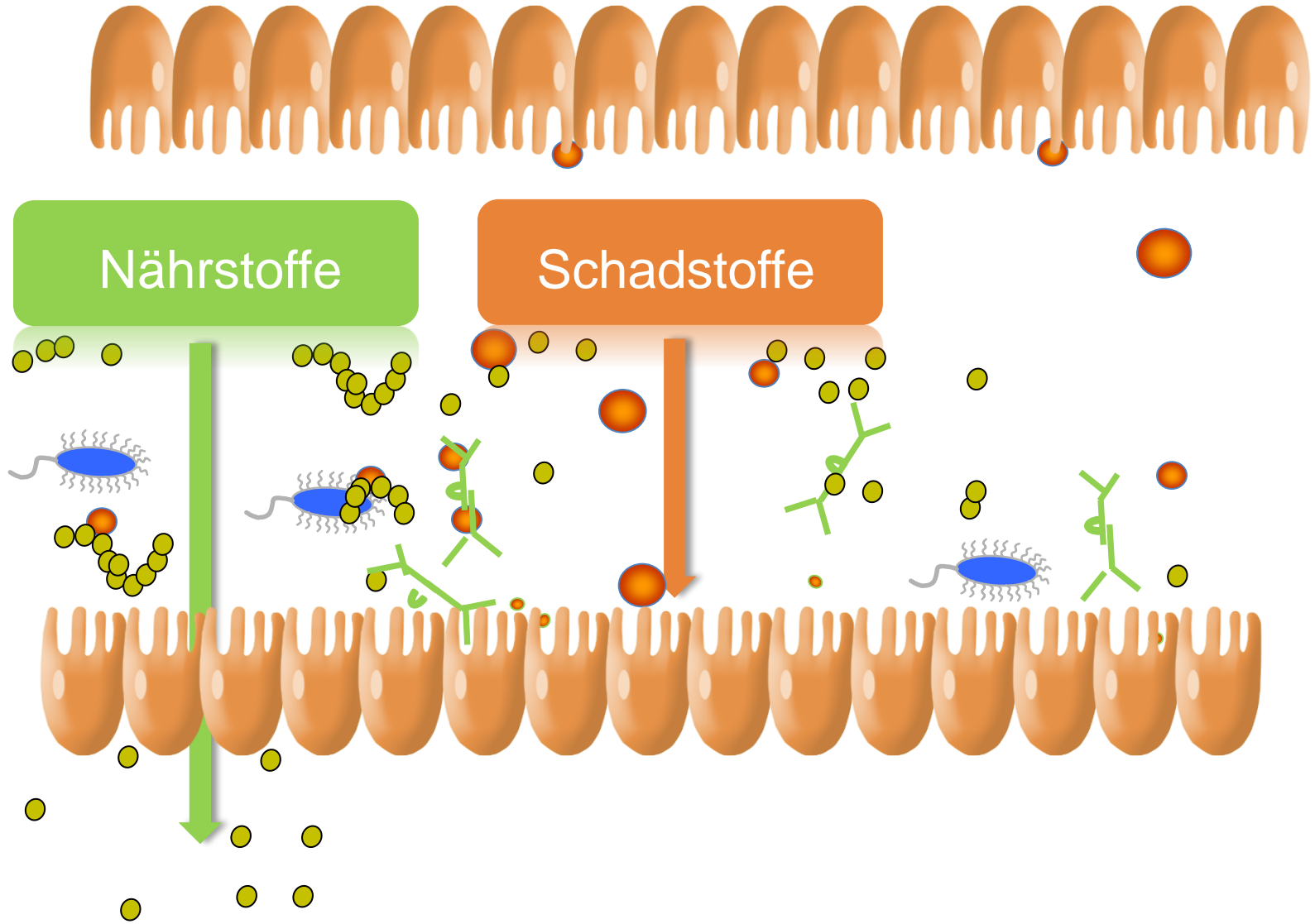
www.IMD-Berlin.de

**Sensibilisierung
auf Nahrungsmittel-
allergene**

**Gestörte (intestinale)
Immuntoleranz**

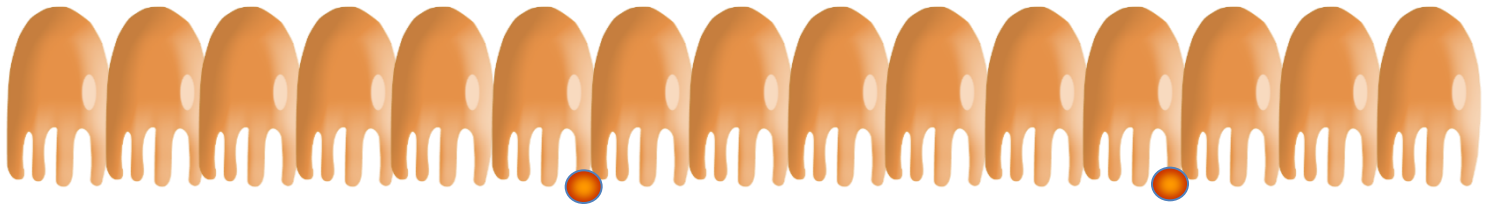
**Darm-assoziierte
Entzündung
*Leaky gut***

Störung des Spurenelementhaushaltes



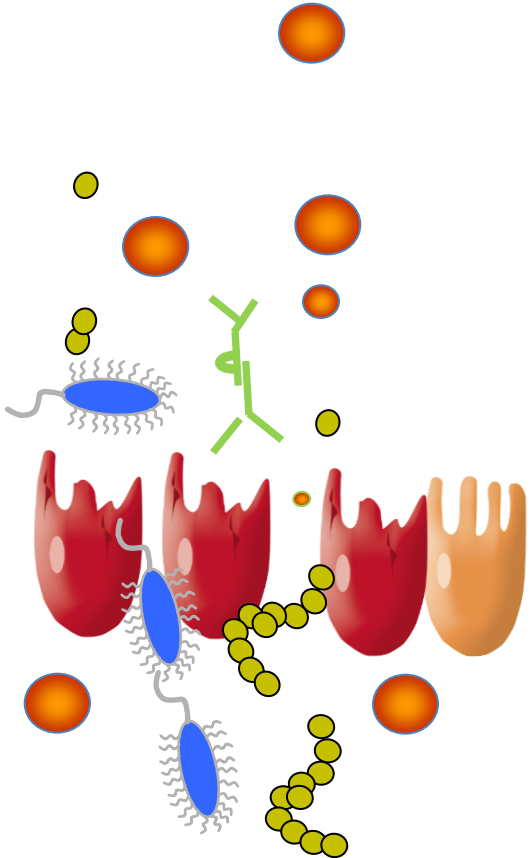
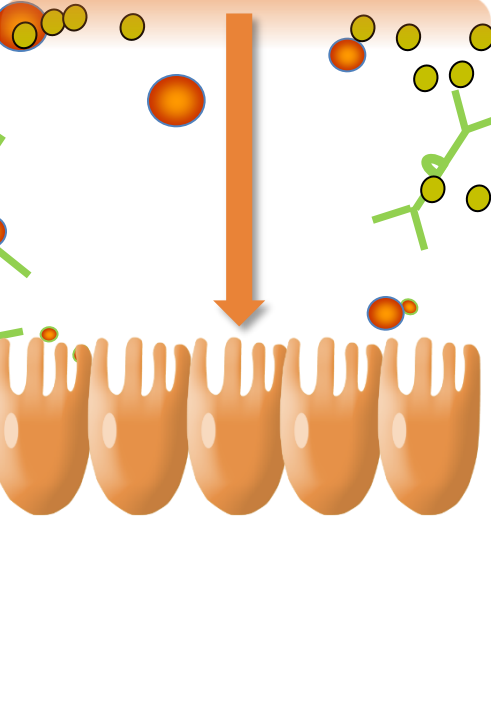
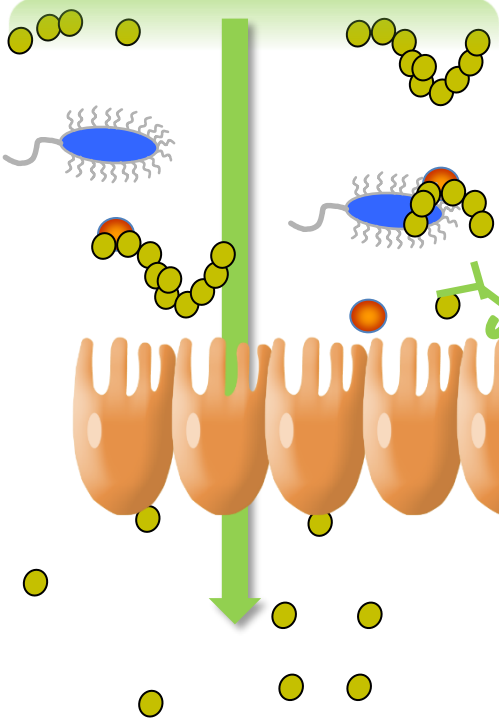
Nährstoffe

Schadstoffe

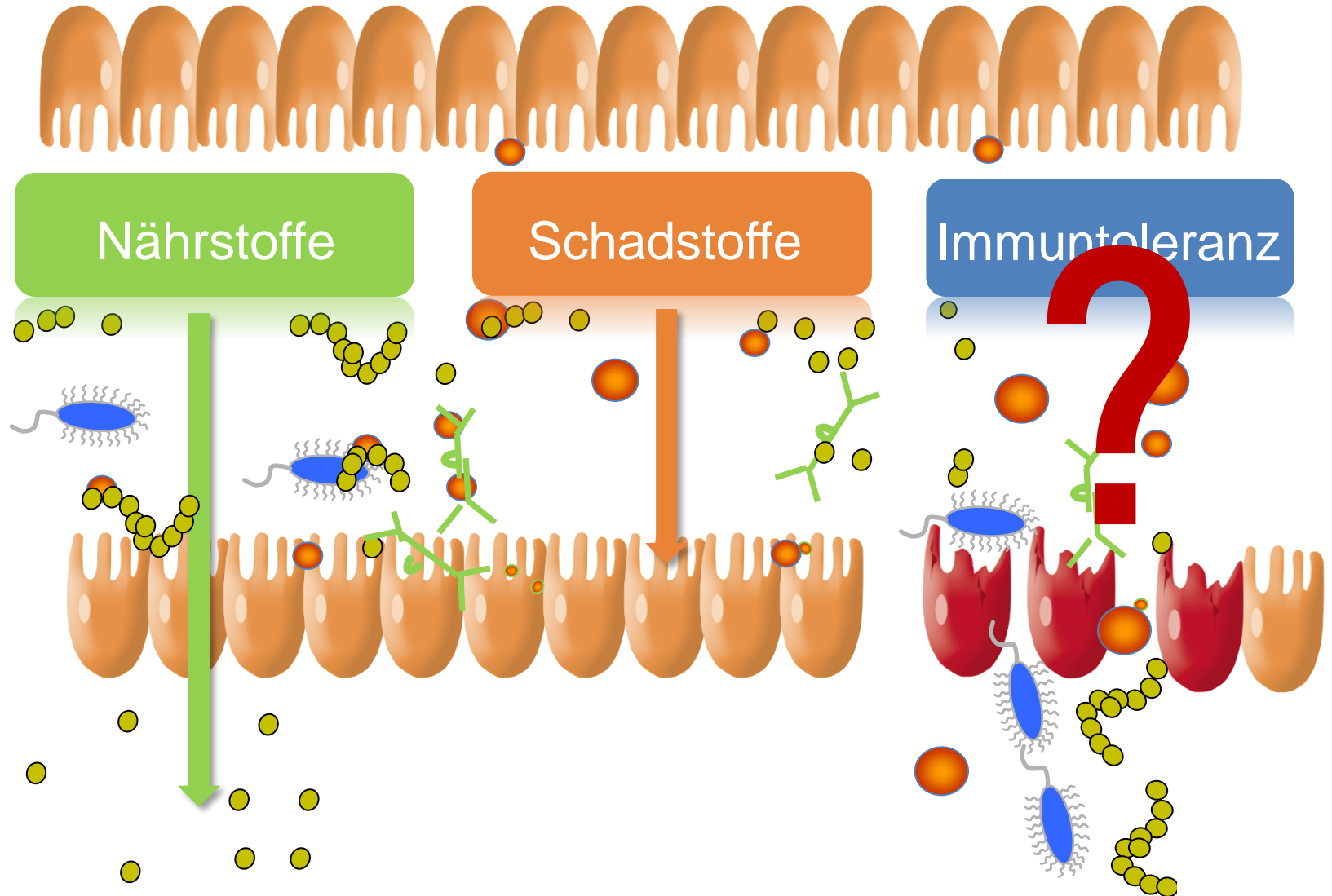


Nährstoffe

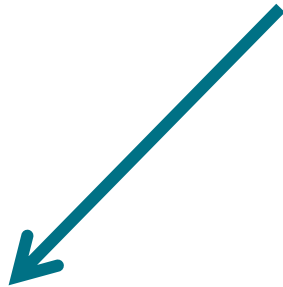
Schadstoffe



Intestinale Immuntoleranz bewirkt, dass antigene Strukturen keine Immunantwort/Entzündung induzieren

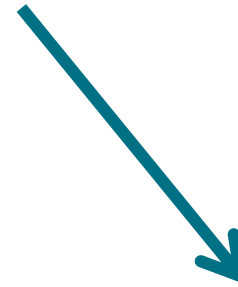


Zwei gegensätzliche Aufgaben des Darm-Immunsystems



Immunabwehr

pathogener Bakterien,
Viren, Parasiten



Immuntoleranz

nicht-pathogener Erreger
und anderer Triggerfaktoren
wie Nahrungsmittelproteine,
Schimmelpilze, Hefen usw.



Abwehrmechanismen der Darmschleimhaut

- intakte (individuelle) Darmflora

= funktionelle Barriere

- Schleimhautoberfläche mit Muzinen, Schutzfaktoren etc.

= mechanische Barriere

- Darmschleimhaut-eigenen Immunsystem (MALT) in Verbindung mit dem systemischen Immunsystem

= immunologische Barriere

Das Darmschleimhaut-eigene Immunsystem (MALT)

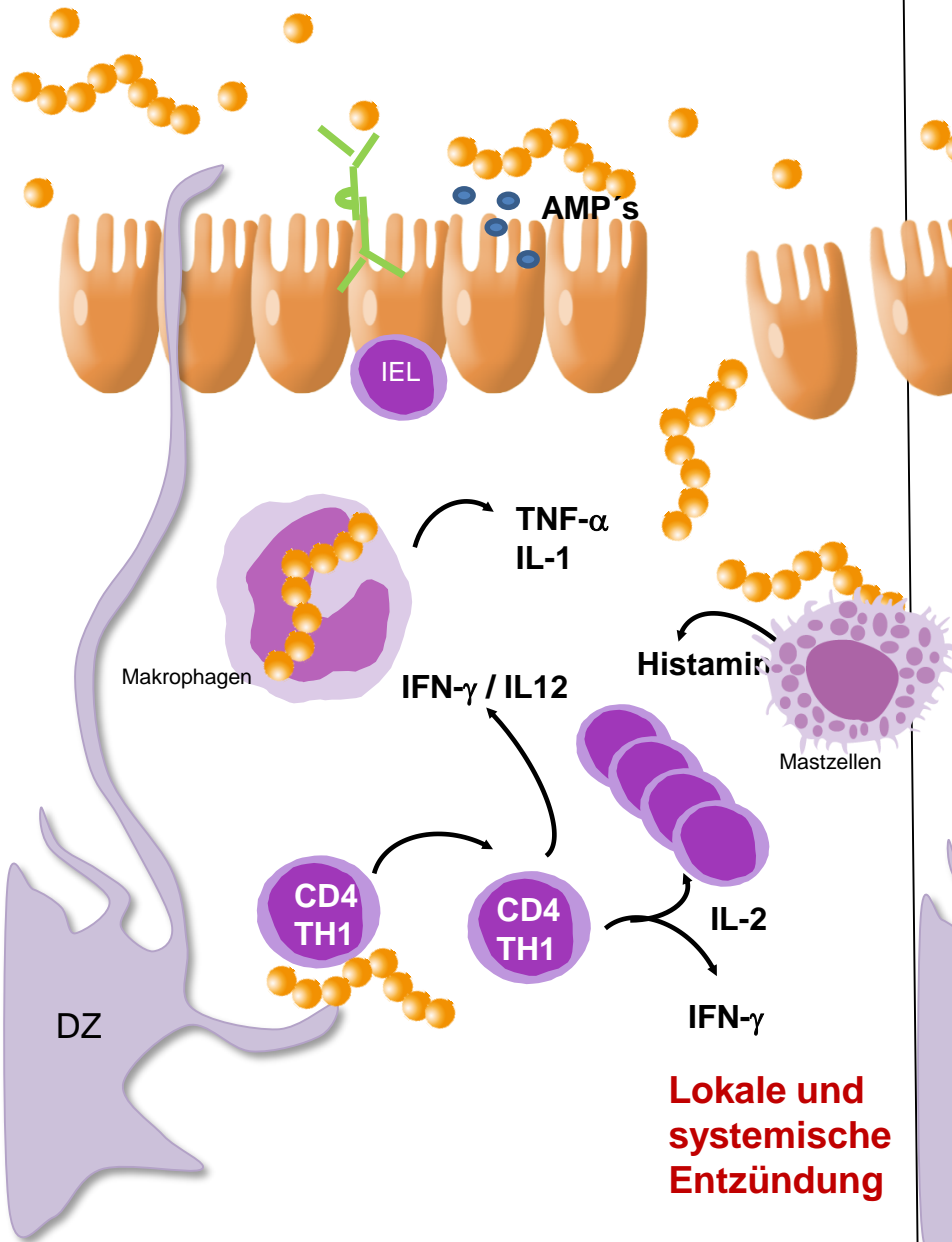
Lokale Abwehrmechanismen:

- Dendritische Zellen
- körpereigene antimikrobielle Peptide (AMP's)
- sIgA
- intraepitheliale Lymphozyten (IEL, v.a. CD8)
- Lamina propria Lymphozyten (Lp L)
- Mastzellen

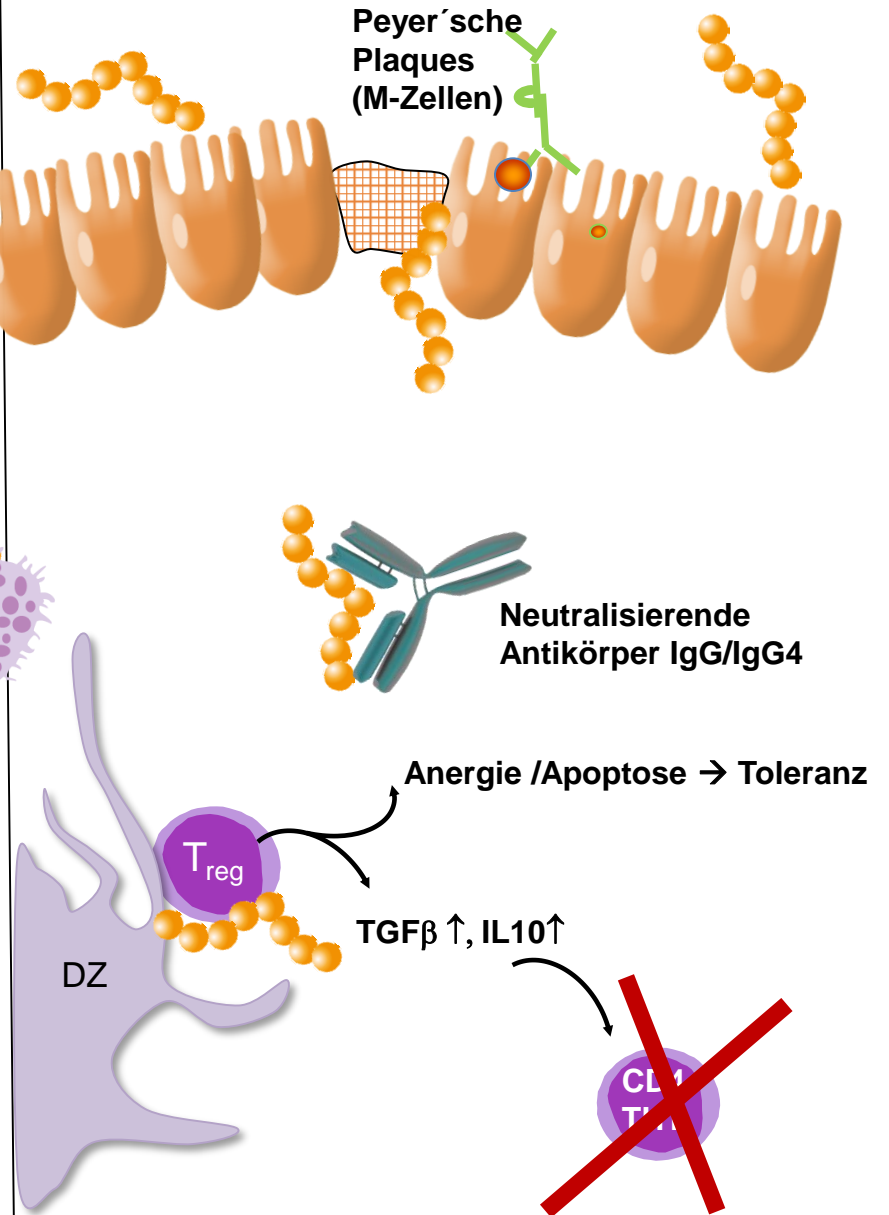
Systemische Abwehrmechanismen:

- Antigenaufnahme über Peyersche Plaques (M-Zellen)
- Produktion von sIgA sowie (systemisch) IgG und IgM
- Generierung von antigen-spezifischen TH1-Zellen

Immunantwort



(Intestinale) Immuntoleranz



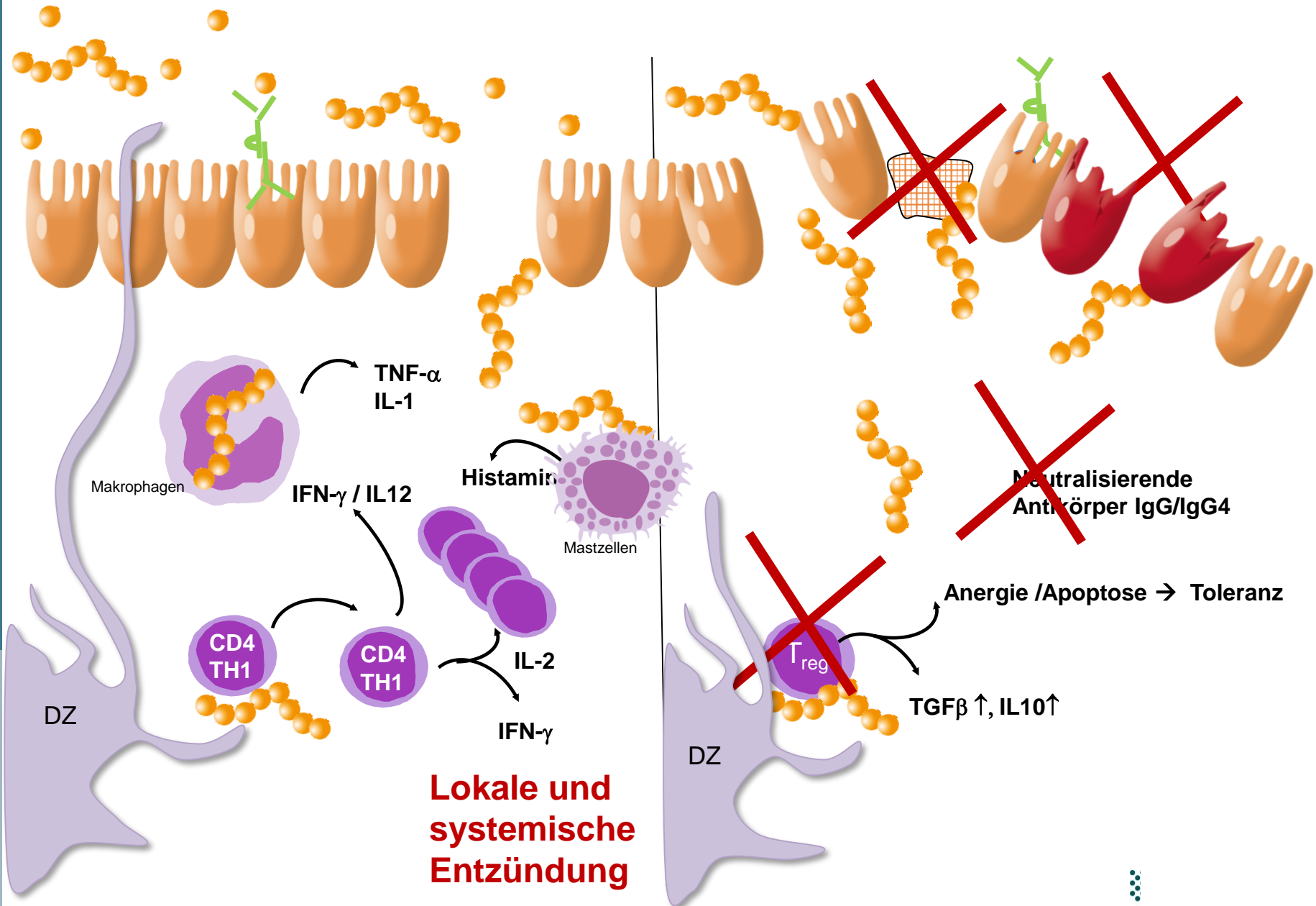
**Gestörte (intestinale)
Immuntoleranz**



**Darm-assoziierte
Entzündung
*Leaky gut***



Leaky gut und lokale Entzündung stört die lokale Immuntoleranz



Laborhinweise

auf eine gesteigerte Darmwandpermeabilität

(leaky gut = durchlässige Darmwand)

Laktulose/Mannitol-Ratio (Urin nach Exposition)

Serum:

Zonulin

Intestinal-fatty acid binding protein (I-FABP)

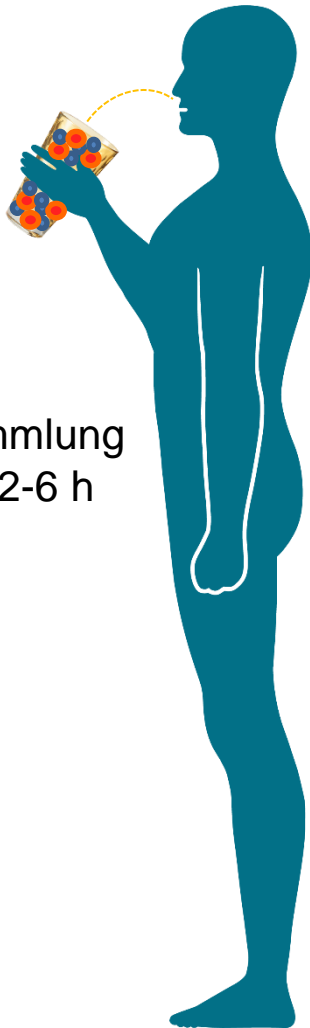
Stuhl:

α 1-Antitrypsin

sIgA und Calprotectin sind (nur) Entzündungsmarker)

Laktulose/Mannitol-Ratio (*leaky gut*)

Laktulose/
Mannitol-
Gemisch

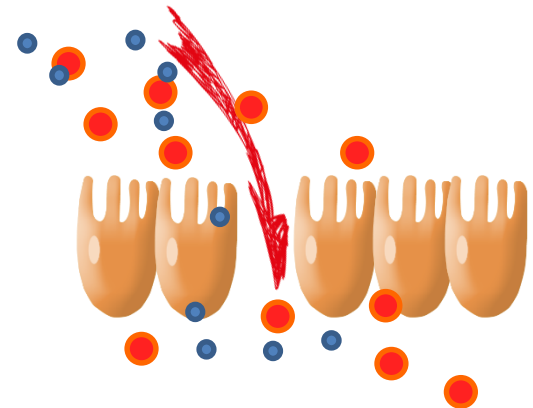
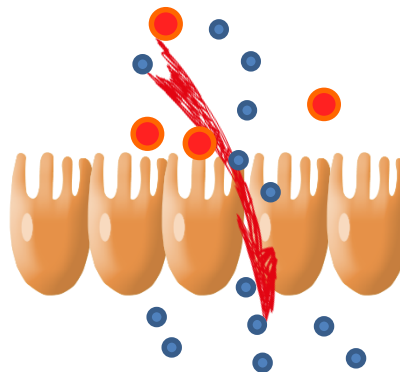


- Mannitol: transepitheliale Aufnahme
- Laktulose: nur paraepitheliale Aufnahme bei *leaky gut*

Urinsammlung
nach 2-6 h



Intakte Darmwand



Zunehmender Anteil
Laktulose im Urin
= *leaky gut*

Praktikabler sind Serumparameter

Zonulin

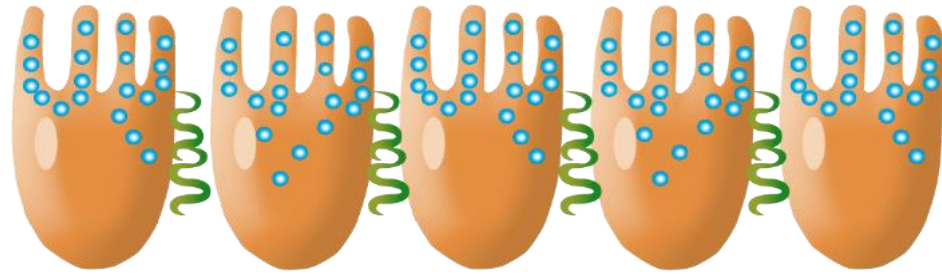
= Regulationsprotein, wird von Darmepithel gebildet und bewirkt eine Steigerung der Darmpermeabilität

I-FABP (= Intestinal-fatty acid binding protein, Syn. FABP-2)

= in den Mikrovilli des Darmepithel präformiertes (gespeichertes) Protein, welches auch passiv bei Schädigung freigesetzt wird.

Zonulin  I-FABP 

intaktes Darmepithel



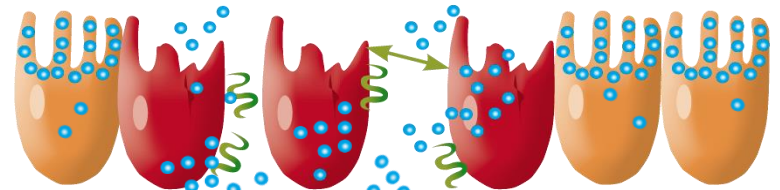
Darmlumen

Occludin
Claudin

tight junctions

Neubildung von Zonulin bei Entzündungen

Freisetzung von präformiertem I-FABP bei Epithelschädigung



Übertritt von I-FABP und Zonulin ins Blut



I-FABP weist eine gestörte Darmpermeabilität auch bei normalem Zonulin nach

Typische Befundkonstellation bei:

Schwerwiegend gestörter Darmepithelfunktion

- z.B.
- Z. n. langwierigen Antibiotikatherapien
 - Epithelschädigung durch toxische Metalle
 - intestinaler Mangeldurchblutung
 - HIV-Patienten (?)

Bei HIV-Patienten sind niedrige Zonulinspiegel mit einer höheren Mortalität assoziiert, was vermuten lässt, dass bei diesen Patienten die Darmepithelfunktion drastisch gestört ist

Hunt PW J Infect Dis 2014

Bei Patienten mit Depression war das Plasma-Zonulin trotz erhöhtem I-FABP sogar vermindert und zwar am deutlichsten bei Patienten mit hohem Symptomscore

Ohlsson L Acta Psychiatr Scand 2019.

Fazit: Zonulinanstieg kann ausbleiben bei schwerer Schädigung der Darmepithelregulation

Zonulin	i.S.	24.5	pg/ml	< 38
----------------	-------------	------	-------	------

Kein Hinweis auf eine regulativ bedingt erhöhte Darmpermeabilität.

I-FABP	i.S.	3166	pg/ml	389 - 2129
---------------	-------------	------	-------	------------

Hinweis auf eine entzündliche oder funktionelle Schädigung des Darmepithels.

Intestinal-fatty acid binding protein (I-FABP)

I-FABP ist hochspezifisch für Darmepithel

Storch J. Annu Rev Nutr. 2008

I-FABP korreliert zum Laktose/Mannitol-Quotienten und zur Pathologie

Schellekens DH J Clin Gastroenterol 2014

I-FABP Erhöhung bei aktiver Zöliakie

Oldenburger IB APMIS 2018

Titer korreliert zur Höhe der Transglutaminase-IgA und Schwere der Villusatrophie bei Erwachsenen

Adriaanse MP Aliment Pharmacol Ther 2013

und Kindern

Vreugdenhil AC Scand J Gastroenterol 2011

Anstieg von I-FABP bei Zöliakiepatienten nach Glutenexposition

Adriaanse MP Am J Gastroenterol 2016

Erhöhte Werte von I-FABP bei Mesenterialinfarkt (Kanda T Gastroenterology 1996)

und bei Nekrotisierender Colitis (Yang G Indian J Pediatr 2016).

Intestinal-fatty acid binding protein (I-FABP)

Erhöhte I-FABP-Spiegel bei Non-coeliac wheat sensitivity (NCWS) die sich unter Diät normalisieren

Uhde M. Gut 2016

Bei Patienten mit Depression ist I-FABP signifikant erhöht und korreliert zur Schwere der Symptome

Ohlsson L Acta Psychiatr Scand 2019

I-FABP steigt bei Probanden nach 60-minütiger starker Fahrradergometerbelastung signifikant an

Morrison SA Appl Physiol Nutr Metab 2014

korreliert unter Ergometriebelastung zur intestinalen Hypoperfusion und zum Laktulose/Mannitol-Quotienten

van Wijck K PLoS One 2011

durch vorherige 14-tägige orale Gabe von bovinem Colostrum wird der Anstieg verhindert

March DS Eur J Appl Physiol. 2017

**Gestörte (intestinale)
Immuntoleranz**

**Darm-assoziierte
Entzündung**

**Systemische
Entzündung**



Bei zahlreichen chronisch entzündlichen Erkrankungen besteht ein *leaky gut*

Bei Urtikaria

[Ann Allergy](#). 1991 Feb;66(2):181-4.

Intestinal permeability in patients with chronic urticaria-angioedema with and without arthralgia.

[Paganelli R¹](#), [Fagiolo U](#), [Cancian M](#), [Scala E](#).

Bei Rheuma

[Int Arch Allergy Appl Immunol](#). 1989;89(1):98-102.

Intestinal permeability and antigen absorption in rheumatoid arthritis. Effects of acetylsalicylic acid and sodium chromoglycate.

[Fagiolo U¹](#), [Paganelli R](#), [Ossi E](#), [Quinti I](#), [Cancian M](#), [D'Offizi GP](#), [Fiocco U](#).

Bei Diabetes

[Curr Opin Gastroenterol](#). 2008 Nov;24(6):701-6. doi: 10.1097/MOG.0b013e32830e6d98.

Leaking gut in type 1 diabetes.

[Vaarala O¹](#).

Bei Bechterew

[J Rheumatol](#). 1985 Apr;12(2):299-305.

Abnormal bowel permeability in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis.

[Smith MD](#), [Gibson RA](#), [Brooks PM](#).

Bei Neurodermitis

[J Pediatr](#). 2004 Nov;145(5):612-6.

Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis.

[Rosenfeldt V¹](#), [Benfeldt E](#), [Valerius NH](#), [Paerregaard A](#), [Michaelsen KF](#).

Bei Asthma

[Clin Invest Med](#). 2014 Apr 1;37(2):E53-7.

High prevalence of abnormal gastrointestinal permeability in moderate-severe asthma.

[Walker J](#), [Dieleman L](#), [Mah D](#), [Park K](#), [Meddings J](#), [Vethanayagam D¹](#).

Bei Parkinson

[World J Gastroenterol](#). 2015 Oct 7;21(37):10609-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609.

Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease.

[Mulak A¹](#), [Bonaz B¹](#).

Systemische Entzündung bei *leaky gut*

Was war zuerst da - Henne oder Ei?

**Sensibilisierung
auf Nahrungsmittel-
allergene**



**Darm-assoziierte
Entzündung
*Leaky gut***



Störung des Spurenelementhaushaltes



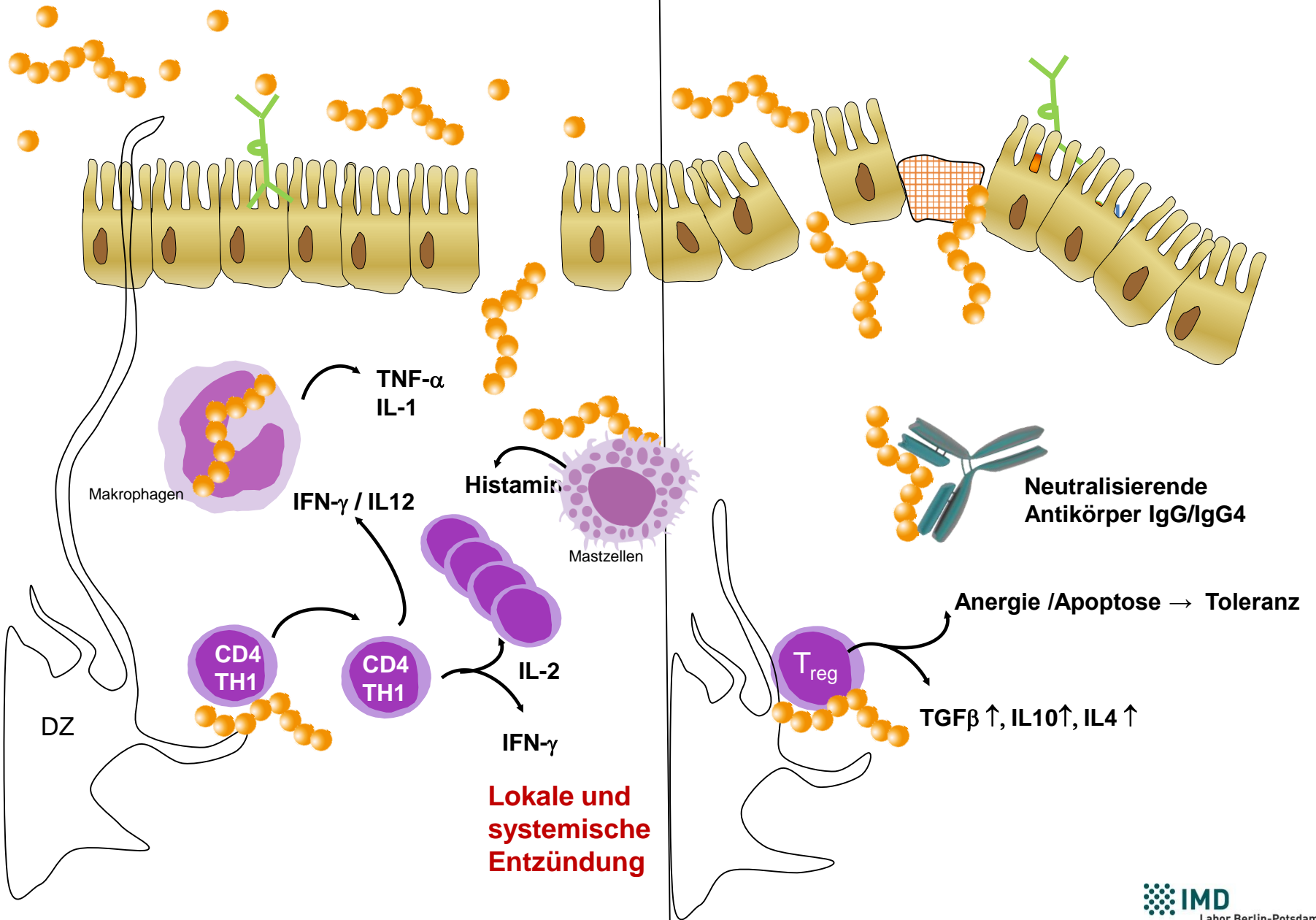
**Gestörte (intestinale)
Immuntoleranz**



Welche Bedeutung haben Typ IV-Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene ?

Immunantwort

(Orale) Immuntoleranz



Was ist Immuntoleranz



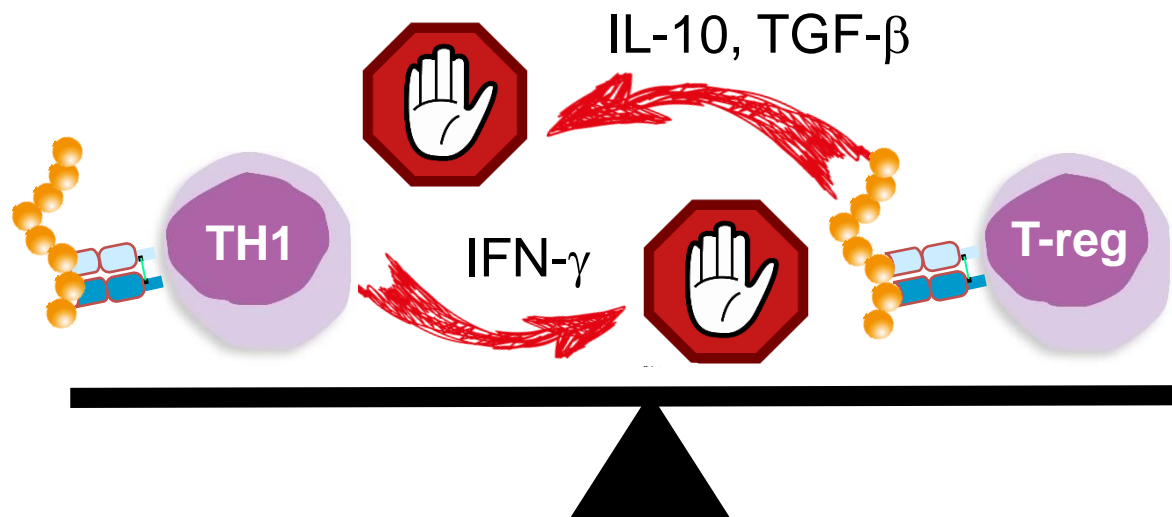
Für jedes einzelne Nahrungsmittel-Fremdantigen hat unsere spezifisches Immunsystem „Angriffs“ und „Toleranz“-Potential.

TH1 ↑

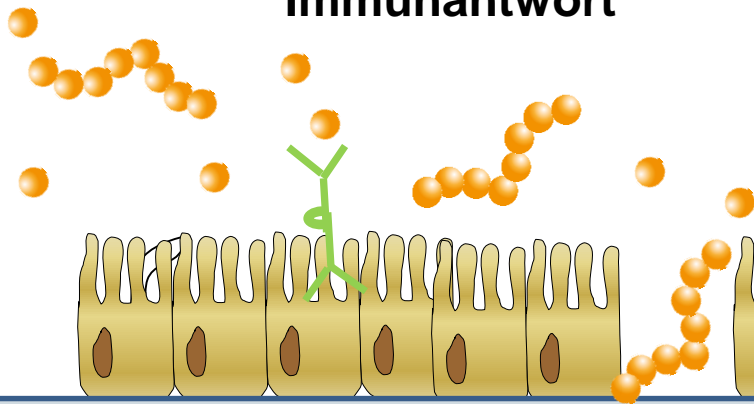
- Zellproliferation
- Zelluläre Immunantwort
- Entzündung

T-reg ↑

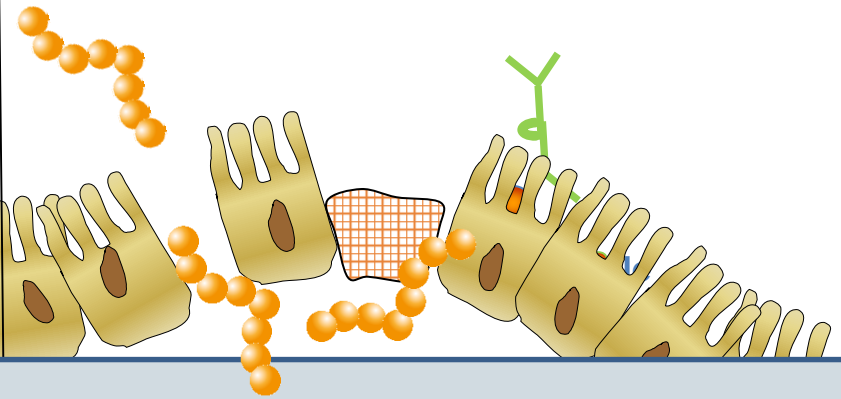
- Immuntoleranz
- Akzeptanz des Antigens
- Entzündungshemmung



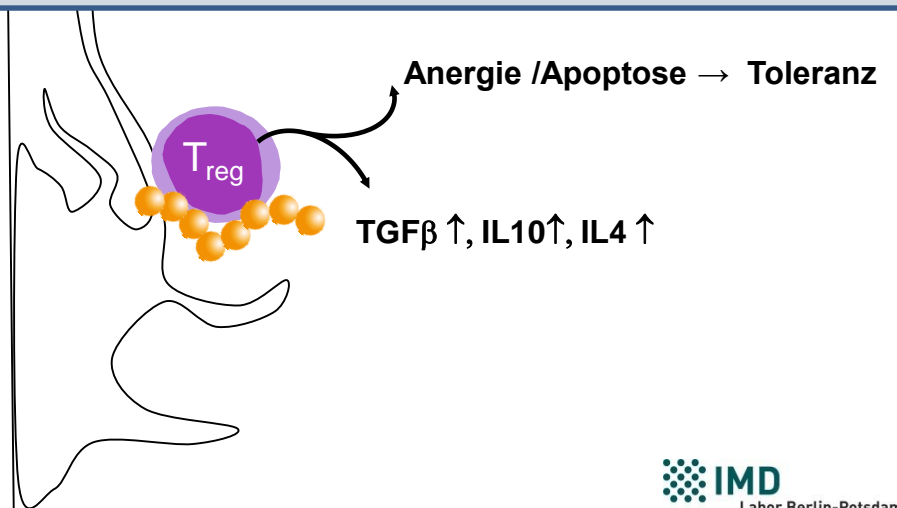
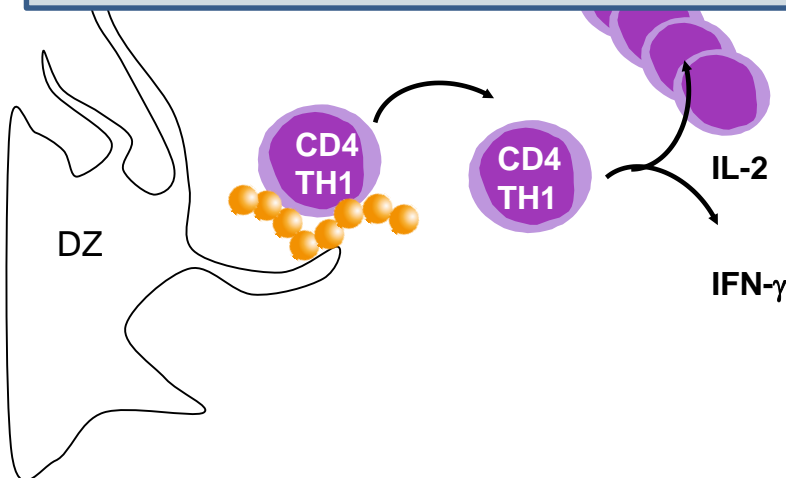
Immunantwort

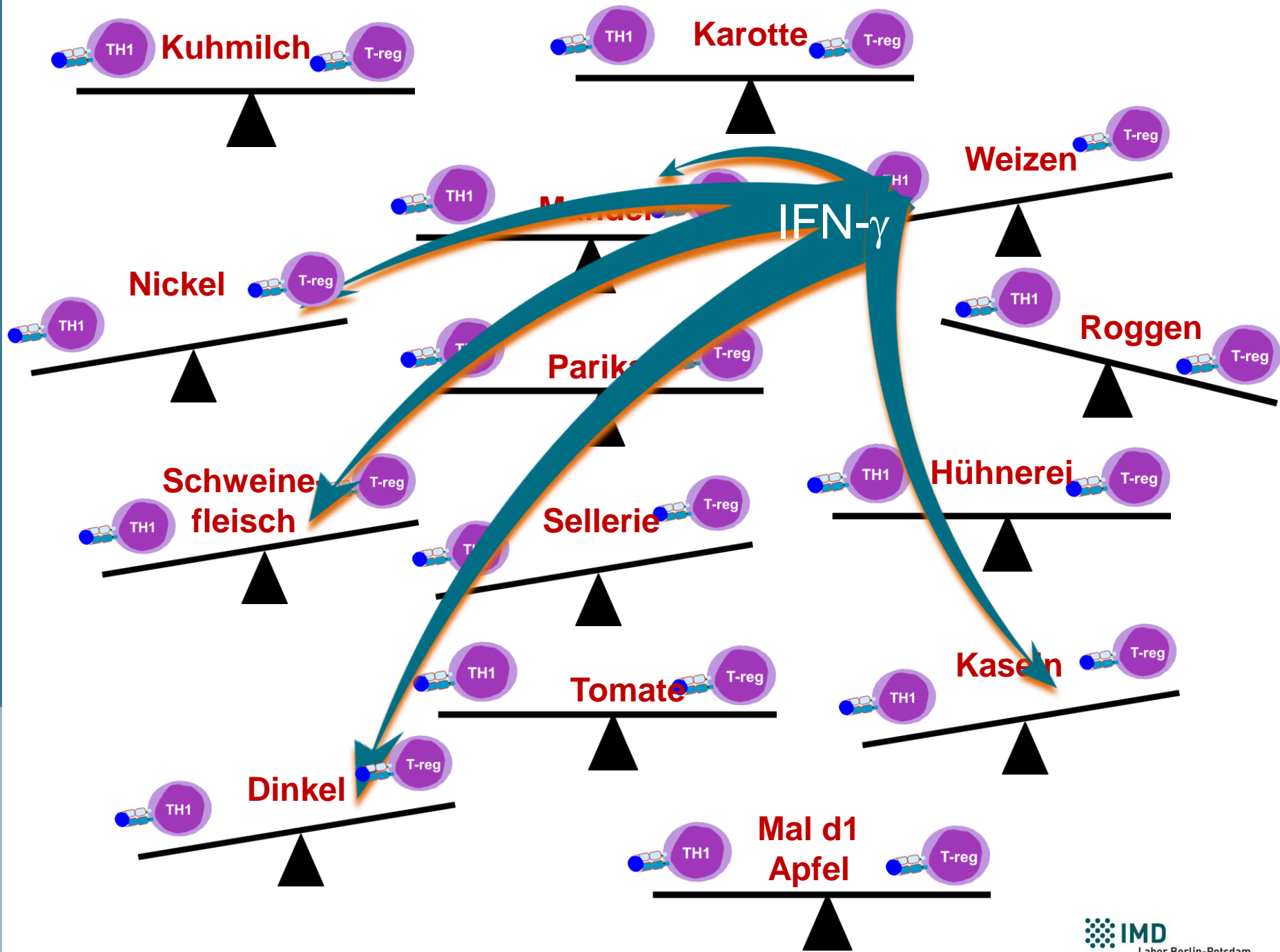


(Orale) Immuntoleranz



Der LTT-Nahrungsmittel zeigt für jedes Nahrungsmittelprotein das (Un)Gleichgewicht zwischen allergen-spezifischen TH1-Effektorzellen und T_{reg}-Zellen der gleichen Spezifität





Im LTT positive
Nahrungsmittel

Sensibilisierung
auf Nahrungsmittel-
allergene

IFN- γ

Gestörte (intestinale)
Immuntoleranz

Darm-assoziierte
Entzündung
Leaky gut

Störung des Spurenelementhaushaltes

Nahrungsmittel-spezifische IgG-Antikörper haben keine Bedeutung?

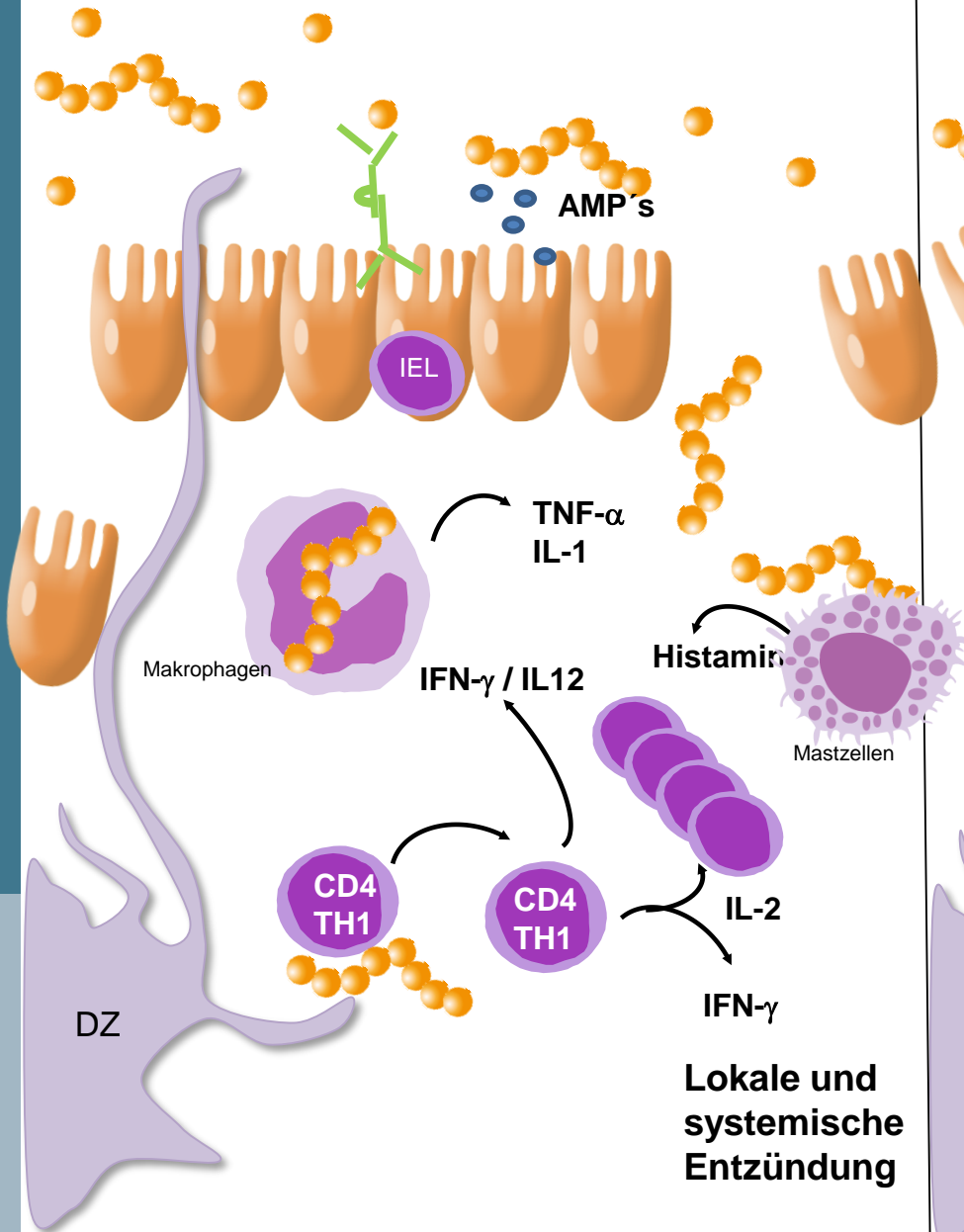
Test	Ergebnis	Einheit	Normbereich	Vorwert	
Immunreaktionen auf Nahrungsmittel					
IgG4 Nahrungsmittelscreen					
Test	Ergebnis kU/l	Rastklasse 1 2 3 4 5 6			
Getreide glutenhaltig					
Hafer	5,37	3			
Roggenmehl	5,70	3			
Weizenmehl	18,30	4			
Gluten	9,74	3			
Getreide glutenfrei					
Buchweizen	0,60	1			
Mais	4,24	3			
Reis	2,18	2			
Getreide-Pool (glutenfrei)	3,90	3			
Fleisch, Fisch, Ei					
Hühnerei	8,72	3			
Rind	1,30	2			
Fisch-Pool	73,14	5			
Fleisch-Pool	<0,35				
Milchprodukte					
Kasein	>100,00	6			
Milch-Pool	60,77	5			
Obst					
Ananas	78,17	5			
Apfel	13,92	3			
Avocado	64,37	5			
Banane	3,34	2			
Kiwí	2,31	2			
Orange	2,16	2			
Pfirsich	5,70	3			
Weintraube	1,08	2			
Obst-Pool	<0,35				
Test	Ergebnis kU/l	Rastklasse 1 2 3 4 5 6			
Gemüse, Salate					
Karotte	3,62	3			
Paprikaschote	0,88	2			
Sellerie	<0,35				
Spinat	<0,35				
Tomate	4,23	3			
Kartoffel	3,19	2			
Gemüse-Pool	3,94	3			
Hülsenfrüchte					
Erdnuss	0,46	1			
Grüne Bohne	1,75	2			
Sojabohne	1,45	2			
Hülsenfrüchte-Pool	7,85	3			
Nüsse, Samen					
Mandel	23,57	4			
Haselnuss	5,55	3			
Sesam	<0,35				
Sonnenblumenkerne	49,71	4			
Kräuter, Gewürze					
Knoblauch	<0,35				
Petersilie	0,87	2			
Schwarzer Pfeffer	<0,35				
Senfkörner	63,51	5			
Gewürze-Pool	0,92	2			



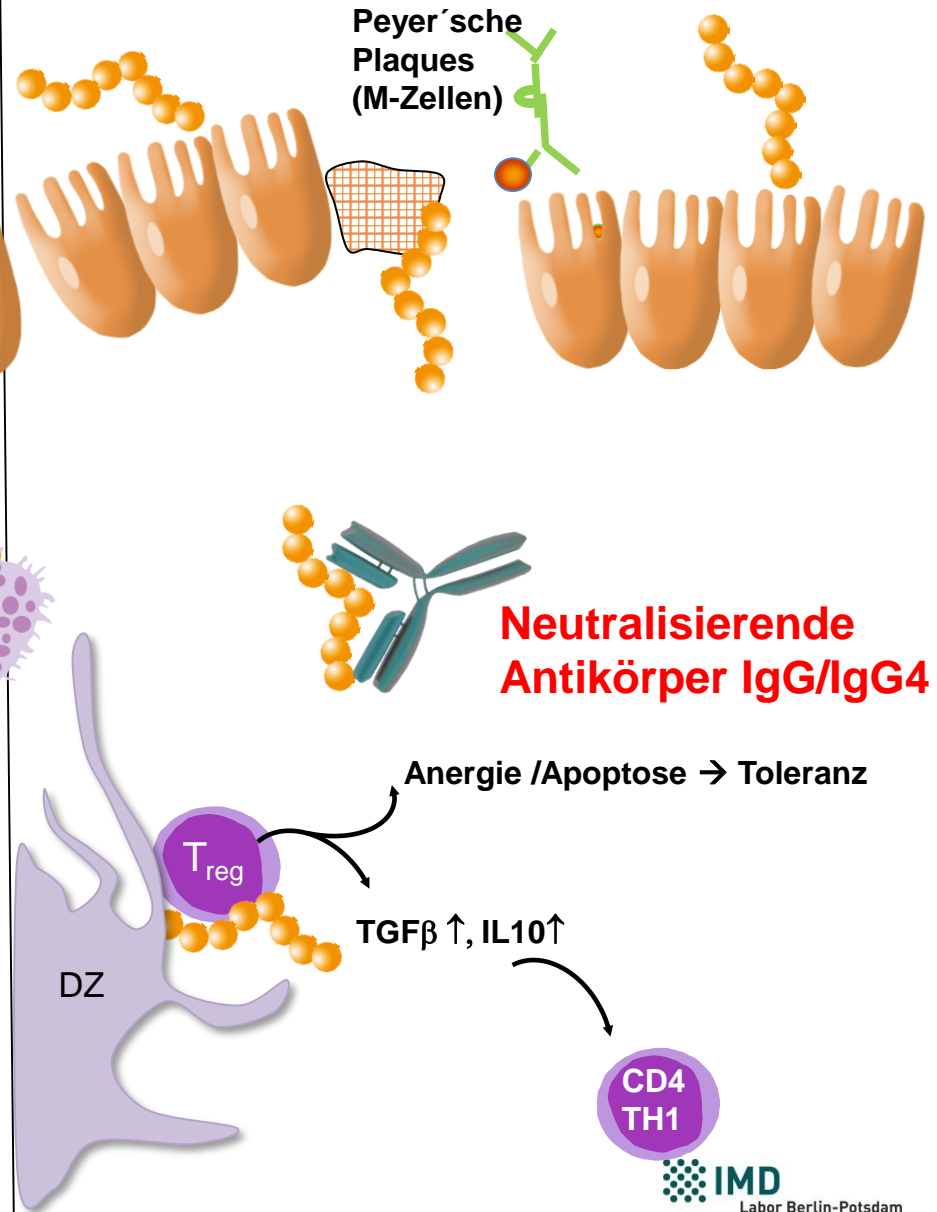
Die fachlichen Auseinandersetzungen zu dem Thema sind von Meinungen, Empfindungen und Erfahrungen geprägt.

Die Studienlage reicht für ein „Urteil“ nicht aus.

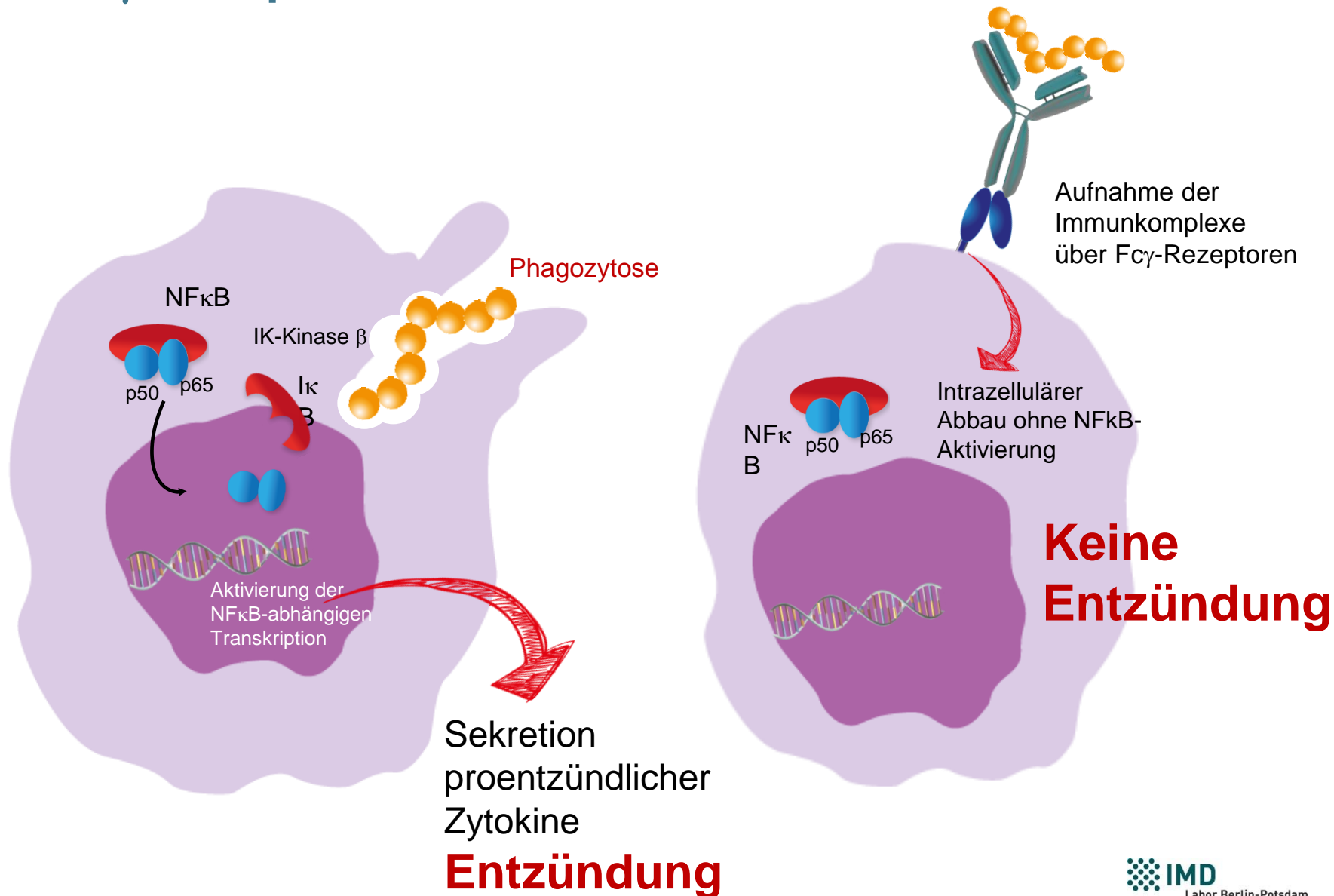
Immunantwort



(Intestinale) Immuntoleranz



Bei Aufnahme von IgG-/Antigen-Komplexen über den Fc- γ -Rezeptor wird die NF κ B-Kaskade nicht aktiviert



Leaky gut als multifaktorielles Geschehen:

- Lokale Entzündung
- Ernährung (Gluten?, Zucker?, Gewürze?)
- Toxine (Quecksilber, Silber)
- Medikamente (Antibiotika, NSAIR, Steroide)
- Veränderung der individuellen Darmflora
- Vegetatives Nervensystem (Stress, Inflammation, HHN-Achse)
- Bewegungsmangel (Durchblutung?)
- Systemische Entzündung