

## Leaky gut - Klinische Relevanz und Diagnostik der gestörten Darmbarriere

Die Darmschleimhaut ist die größte Kontaktfläche unseres Körpers mit der Außenwelt und hat als solche zwei zentrale Funktionen:

**Barrierefunktion** gegenüber

- Pathogenen Bakterien, Viren, Parasiten,
- LPS-tragenden Mikrobiota (v.a. im Dickdarm),
- Toxinen, Umweltschadstoffen,
- Nahrungsantigenen.

**Resorption (v.a. im Dünndarm)** von

- Makronährstoffen (Fett, Eiweiß, Zucker),
- Mineralstoffen (z.B. Calcium, Magnesium),
- Spurenelementen (z.B. Eisen, Kupfer, Selen),
- Vitaminen (z.B. B-Vitamine).

Ist die Funktion der Darmschleimhaut beeinträchtigt, führt das u.a. zu einem vermehrten Übertritt des bakteriellen Endotoxins LPS (Lipopolysaccharid) in den Blutkreislauf. Die Folge ist ein anhaltender, niedrigschwelliger Entzündungszustand. Dieser zieht Symptome wie häufige Infekte oder leichte Erschöpfbarkeit nach sich. Die verminderte Resorption von Makro- und Mikronährstoffen durch ein geschädigtes Darmepithel kann zusätzlich zu einem Vitamin- und Mineralstoffmangel führen.

**Häufige Symptome einer gestörten Darmbarriere** sind

- Infektneigung,
- Immunaktivierung,
- unspezifische Verdauungsbeschwerden,
- multiple Nahrungsmittelunverträglichkeiten,
- Müdigkeit, häufige Kopfschmerzen, Fatigue.

Gut belegt ist auch der Zusammenhang von *leaky gut* und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Für die Diagnostik einer Permeabilitätsstörung der Darmschleimhaut steht eine Reihe von Labormarkern im Stuhl und im Serum zur Verfügung (Abb. 1, Tab. 1).

### Alpha-1-Antitrypsin (im Stuhl)

Alpha-1-Antitrypsin ist ein Serumprotein, das in kleinen Mengen in den Darm ausgeschieden wird. Eine erhöhte Menge von Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl spricht für einen Eiweißverlust in das Darmlumen, der Folge einer gestörten Darmpermeabilität sein kann. Diesem Eiweißverlust liegen häufig chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, aber auch infektiöse Entzündungen der Darmschleimhaut zugrunde.

Bei akuten Entzündungen erhöht sich die Serumkonzentration von Alpha-1-Antitrypsin um das 3- bis 4fache. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass es auch von Darmepithelzellen, induziert durch proinflammatorische Zytokine, ausgeschüttet werden kann. Erhöhte Werte im Stuhl können daher entzündungsabhängig weiter ansteigen.

### Zonulin

Zonulin gehört zur Properdinfamilie und ist in der Lage, die Verbindungen zwischen Epithelzellen (*tight junctions*) reversibel zu öffnen. Die Ausschüttung von Zonulin kann durch pathogene Bakterien, einige Nahrungsmittelantigene (z.B. Gluten und Gliadin) sowie durch proentzündliche Zytokine induziert werden. Eine unkontrollierte und anhaltende Mehrausschüttung von Zonulin bewirkt eine dauerhafte Öffnung der *tight junctions*. Das ermöglicht es größeren Molekülen, wie bakteriellen Metaboliten und Lebensmittelantigenen, die Darmepithelgrenze zu überwinden und man spricht dann von einem *leaky gut*.

Zu beachten ist, dass Zonulin nur von intakten Epithelzellen freigesetzt wird. Bei großflächigen strukturellen Schädigungen oder chronischen Entzündungsgeschehen, welche die Vitalität der Epithelzellen beeinträchtigt, findet diese Regulation unter Umständen nicht mehr statt und der Marker kann an Aussagekraft verlieren.

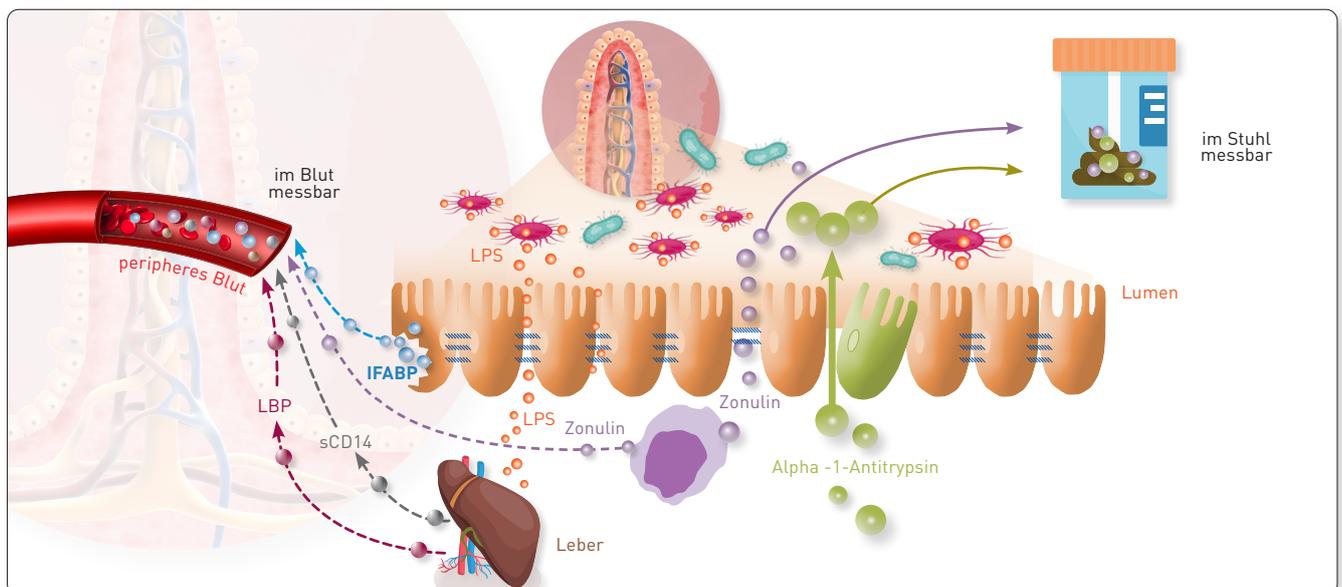


Abb. 1 Entzündungs- und Barriermarker im Stuhl

**Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 30 77001-700.**

Erhöhte Zonulin-Werte wurden u.a. bei Patienten mit Morbus Crohn, Reizdarmsyndrom und Zöliakie sowie anderen Autoimmunerkrankungen gefunden.

### Zonulin im Stuhl

Zonulin im Stuhl ist ein darmspezifischer Marker, mit dem ein sensitiver Nachweis einer Barrierestörung im Dickdarm möglich ist, die v.a. eine gesteigerte Translokation von bakteriellem LPS aus dem Dickdarm ins Blut verursachen kann.

### Zonulin im Serum

Da Zonulin auch von anderen Schleimhäuten (z.B. der Lunge, Niere) ausgeschüttet wird, ist Zonulin im Serum nicht darmspezifisch. Allerdings ist es bei einer Barrierestörung im Dünndarm dem Stuhl-Zonulin vermutlich überlegen, da es im Dünndarm über eine sehr große Oberfläche ins Blut abgegeben wird. Eine Barrierestörung im Dünndarm kann v.a. für Mikronährstoffdefizite verantwortlich sein.

**Tabelle 1 Eigenschaften und Aussagekraft der Barrieremarker im Stuhl und im Serum**

Angaben in Klammern bedeuten, dass ein möglicher, aber nicht zwingender ursächlicher Zusammenhang besteht.

Marker	Material	Syntheseort	darmspezifisch	entzündungs-assoziiert	mit Zellschäden assoziiert	mit Dysbiose assoziiert
$\alpha$ 1-Antitrypsin	Stuhl	Leber, Darmepithel	ja	(ja)	(ja)	nein
Zonulin	Stuhl	Darmepithelzellen	ja	(ja)	nein	nein
Zonulin	Serum	Epithelzellen	nein	(ja)	nein	nein
I-FABP	Serum	Darmepithelzellen	ja	nein	ja	nein
Marker für Immunaktivierung durch LPS-Belastung						
LBP	Serum	Leber	nein	(ja)	nein	(ja)
sCD14	Serum	Monozyten, Leber	nein	ja	nein	(ja)
Prädispositionsmarker						
Butyrat	Stuhl	Darmbakterien	ja	nein	nein	ja
Kolonisationsresistenz	Stuhl	Darmbakterien	ja	nein	nein	ja

### I-FABP (im Serum)

I-FABP (*intestinal fatty acid binding protein*) ist ein ausschließlich in Darmepithelzellen produziertes Protein, welches eine Rolle beim transzellulären Fettsäuretransport spielt. Bei einer Schädigung der Epithelzellen gelangt das Protein ins Blut. Aufgrund seiner hohen Spezifität für den Darm ist dieses Protein ein idealer Serum-Marker für Epithelzellschäden.

### LBP und sCD14 - Marker für LPS-Belastung (im Serum)

Der Übertritt von bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS) in den Blutkreislauf tritt bei erhöhter Durchlässigkeit der Darmschleimhaut auf, insbesondere wenn eine Dysbiose mit einer erhöhten Menge LPS-tragender Bakterien vorliegt. Marker zur Beurteilung der LPS-Translokation sind deshalb indirekt ein Maß für eine Permeabilitätsstörung und die nachfolgende Monozytenaktivierung.

Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP) wird normalerweise nur in geringer Menge von der Leber produziert, seine Konzentration im Serum steigt aber bei einem erhöhten Übertritt von LPS stark an. LBP katalysiert die Übertragung von LPS auf lösliches CD14 (sCD14).

Der LPS-bindende Rezeptor sCD14 wird als Reaktion auf erhöhte LPS-Spiegel von aktivierten Monozyten freigesetzt. Beide Parameter können somit genutzt werden, um die Auswirkungen einer gestörten Darmbarriere und der damit verbundenen bakteriellen Translokation auf die Aktivierung des angeborenen Immunsystems zu überprüfen.

### Prädispositionsmarker für *leaky gut*

Die Darmmikrobiota hat einen entscheidenden Anteil an der Darmbarrierefunktion. Insbesondere Bakterien, die sich an die Muzinschicht anheften, die das Darmepithel als schützende Barriere bedeckt, verhindern die Schädigung des Epithels durch Pathogene (Kolonisationsresistenz). Entscheidend sind auch Bakterien, die Butyrat produzieren (z.B. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*). Butyrat versorgt die Epithelzellen mit Energie, erhöht die Dicke der Muzinschicht und erhöht die Expression von Tight-junction-Proteinen, die den Epithelzellverband stabilisieren.

Die Darmmikrobiota inklusive der Butyrat-bildenden Bakterien sowie Butyrat selbst können im Stuhl gemessen werden (Anforderungen: Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil, kurzkettige Fettsäuren).

Das Vorliegen einer Dysbiose und niedrige Butyratwerte im Stuhl zeigen eine geringere Resilienz gegen Permeabilitätsstörungen und Entzündungen an.

### Fazit

Um eine Barrierestörung mit hoher Sensitivität nachzuweisen bzw. diese auszuschließen, ist es notwendig, mehrere Marker zu kombinieren.

Aufgrund der vielfältigen Ursachen eines *leaky gut*-Syndroms (z.B. Entzündungen, toxische Einflüsse, Stress, Fehlernährung) und komplexer begleitender Faktoren, wie proinflammatorische Dysbiose oder Leberfunktionsstörungen, ist immer der auffälligere Marker ausschlaggebend.

### Material und Abrechnung

Für Stuhlanalysen unabhängig von der Anzahl der Anforderungen zwei zu je 2/3 befüllte Stuhlröhrchen. Für IFABP, Serum-Zonulin und LBP je 1 ml Serum.

Die Abrechnung ist nur im privatärztlichen Bereich (GOÄ) gegeben. Ausnahme: Alpha-1-Antitrypsin, bei gegebener Indikation im kassen- und privatärztlichen Bereich. Selbstzahler entnehmen die Kosten bitte dem Anforderungsschein Mikrobiom bzw. dem SI-Anforderungsschein.

### Literatur

- Fasano, Alessio. „All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases.“ *F1000Research* 9 (2020).
- Faust, D., et al. „Regulation of  $\alpha$  1-proteinase inhibitor release by proinflammatory cytokines in human intestinal epithelial cells.“ *Clinical & Experimental Immunology* 128.2 (2002).
- Fons, Ana Gomez, Tuomo Karjalainen, Michel. „Mechanisms of colonisation and colonisation resistance of the digestive tract part 2: bacteria/bacteria interactions.“ *Microbial Ecology in Health and Disease* 12.2 (2000).
- Gibson, G. R., A. L. McCartney, and R. A. Rastall. „Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections.“ *British Journal of Nutrition* 93.S1 (2005).
- Shive, Carey L., et al. „Soluble CD14 is a nonspecific marker of monocyte activation.“ *Aids* 29.10 (2015).