

Zahn- und Kieferheilkunde

Silent inflammation

Störfeld Zahn

Organgesundheit

Das Pankreas

Diagnostik

Darmschleimhaut



Eine retrospektive Studie zur Bewertung von Darmschleimhaut-Parametern aus Stuhl und Serum

Birgitt Theuerkauf, Katrin Huesker, Andreas Rüffer

Als größte Kontaktfläche des Organismus zur Umwelt spielt der Darm eine wesentliche Rolle in der Pathogenese und in der Therapie insbesondere chronischer Erkrankungen, die durch Umweltfaktoren gefördert oder gar ausgelöst werden. Neben dem intestinalen Mikrobiom sind dabei vor allem die Barriere- und Resorptionsfunktionen der Darmschleimhaut von klinischer Bedeutung. Zur Diagnostik und zum Monitoring im Therapieverlauf stehen eine Reihe von Schleimhaut- und Darmbarriere-Parametern aus Serum und Stuhl zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit wird eine Auswahl vorgestellt und ihre klinische Relevanz anhand einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten evaluiert.

„Leaky Gut“

Bei einem Leaky-Gut-Syndrom ist die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut erhöht; die Darmbarriere ist gestört. Ursache ist unter anderem die vermehrte Ausschüttung des Regulatorproteins Zonulin, das die Tight Junctions der Mukosazellen öffnet. Je höher der Zonulin-Wert, desto weiter sind vermutlich die Epithelzellen auseinandergerückt und umso schwerwiegender das Ausmaß des Leaky-Gut-Syndroms.

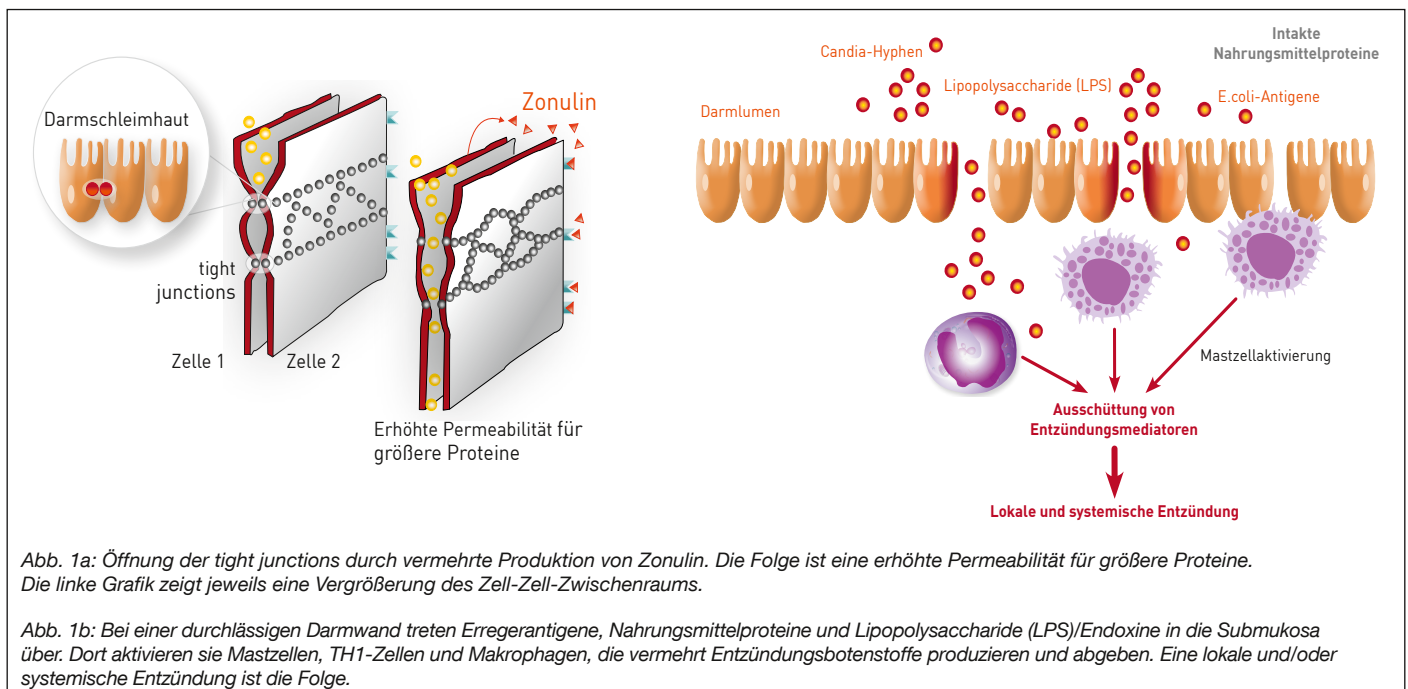
Die Folgen sind:

- Eine erhöhte Konfrontation des Darm-Immunsystems mit Nahrungsmittelbestandteilen, die nicht komplett in ihre Bausteine zerlegt sind sowie Bakterien, Schimmelpilze und Hefen (Candida).
- Die Freisetzung von Entzündungsbotenstoffen mit daraus resultierenden
- lokalen und systemischen chronischen Entzündungen, siehe Abbildung 1a und 1b.¹

Fragestellung der Studie

Um die strukturelle Darmbeschaffenheit bei Patienten mit dem Verdacht auf ein „Leaky Gut“ zu prüfen, fanden im Rahmen der ambulanten Versorgung einer ärztlichen Praxis über mehrere Jahre verschiedene Stuhl- und Serummarker Anwendung, die unten detailliert vorgestellt werden. Zu den häufigsten angeforderten Stuhlmarkern zählten β -Defensin-2, PMN-Elastase, α -1-Antitrypsin, Zonulin und Calprotectin. Im Serum wurden Zonulin und I-FABP gemessen. Die Laborbefunde der Patienten zeigen nicht selten Diskrepanzen zwischen diesen Parametern, insbesondere zwischen im Stuhl erhöhtem α -1-Antitrypsin und gleichzeitig unauffälligen Serummarkern, sowie Diskrepanzen zwischen Zonulin im Stuhl und im Serum. Konstellationen wie diese sprechen dafür, dass die Interpretation der Laborbefunde komplexer ist als bisher vielfach angenommen.

Die vorliegende retrospektive Auswertung hat erstens zum Ziel, die klinische Aussage der einzelnen Laborparameter zu präzisieren und zweitens, sinnvolle Parameterkombinationen für die Praxis zu eruieren.



Merkmale der Patientenpopulation

Bei den Serumuntersuchungen gab es insgesamt 612 Einsendungen, davon waren 380 weibliche und 232 männliche Patienten im Alter von 7 bis 87 Jahren. Bei den Stuhlanalysen erfolgten 552 Einsendungen, davon waren 325 weibliche und 227 männliche Patienten im Alter von 11 bis 87 Jahren. Zeitgleiche Einsendungen sowohl von Serum- als auch Stuhlanalysen desselben Patienten gab es 164. Häufigste Gründe für den Auftrag dieser Analysen waren dyspeptische Beschwerden wie Blähungen, Krämpfe, Schmerzen, Durchfall, Verstopfung, sogenanntes Reizdarmsyndrom, Kopfschmerzen, Migräne, allergische Erkrankungen der Haut, Schleimhaut und Bronchien, vaginaler Juckreiz, Fluor vaginalis, Fatigue, CFS/ME, Fibromyalgie, Mastzellaktivierungssyndrom und andere Histaminosen sowie Kontrollanalysen nach Therapie.

Bedeutung einzelner Darm- und Serummarker:

α -1-Antitrypsin

α -1-Antitrypsin ist ein unspezifischer Proteaseinhibitor und dient der Regulation von Entzündungsreaktionen. Die Synthese erfolgt hauptsächlich in der Leber. Erhöhte Werte im Stuhl sind auf das Durchtreten des Serum- α -1-Antitrypsins durch die Darmschleimhaut in das Darmlumen zu erklären, das durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmmukosa (Leaky-Gut-Syndrom) hervorgerufen wurde (s. Abb. 2). Ein vermehrter Nachweis tritt v. a. bei Erkrankungen des allergischen Formenkreises, bei Glutenunverträglichkeit, enteralem Eiweißverlust, bei bakteriell, mykotisch oder viral bedingten Enterocolitiden und bei Morbus Crohn/Colitis ulcerosa auf.² Durchfall kann aufgrund des Verdünnungseffektes trotz vorhandener erhöhter Darmpermeabilität zu einem Normalwert im Stuhl führen.

Bei circa 45.000 bis 90.000 Menschen der europäischen Bevölkerung besteht ein genetisch bedingter α -1-Antitrypsin-Mangel (Prävalenz 0,01–0,02 %). Bei diesen Patienten ist α -1-Antitrypsin für die Darmdiagnostik nicht verwertbar. Messwerte über 0,27 mg/g Stuhl dienen als Hinweis auf eine erhöhte Darmschleimhautpermeabilität.³

Calprotectin

Calprotectin wird hauptsächlich von neutrophilen Granulozyten produziert, kann aber auch von Makrophagen und Monozyten freigesetzt werden (s. Abb. 3). Es befindet sich im Zytosol und dient der Calcium- und Zink-Bindung.

Ein höherer Calprotectin-Gehalt im Stuhl weist auf die vermehrte Einwanderung neutrophiler Granulozyten in das Darmlumen hin (s. Abb. 2). Er erlaubt Rückschlüsse auf Entzündungen sowie Neoplasien der Darmschleimhaut und lässt bei Vorliegen einer Entzündung auch auf das Ausmaß der Inflammation im Darm schließen.⁴ Allerdings führt auch die Einnahme von NSAR zu erhöhten Calprotectin-Werten.⁵

Bei Durchfall können aufgrund des Verdünnungseffektes trotz vorhandener entzündlicher Prozesse im Darm Normalwerte im Stuhl gemessen werden. Entzündungen im Dünndarm erzeugen aufgrund der längeren Darmpassage und dem damit verbundenen vermehrten bakteriellen Abbau des Calprotectins niedrigere Werte im Stuhl als Inflammationen im Dickdarmbereich. Ein vermehrter Nachweis ist bei Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, akuten (Enter)Colitiden⁶ sowie kolorektalen Neoplasien (Polypen, Karzinome) zu sehen. Negative Resultate schließen gastrointestinale Neoplasien allerdings nicht aus. Werte über 50 μ g/g Stuhl weisen auf Entzündungen der Darmschleimhaut oder Neoplasien hin.³

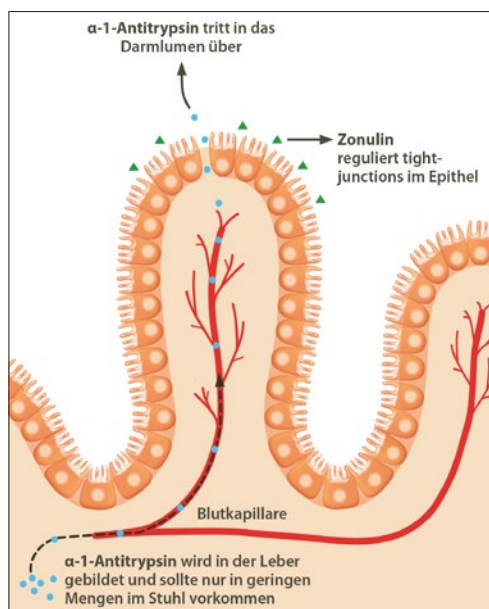


Abb. 2: α -1-Antitrypsin wird in der Leber gebildet. Liegt ein Leaky-Gut-Syndrom vor, kann es durch die auseinandergerückten Epithelzellen in den Darm gelangen. Daher ist α -1-Antitrypsin ein guter Marker für das Vorhandensein eines Leaky-Gut-Syndroms.

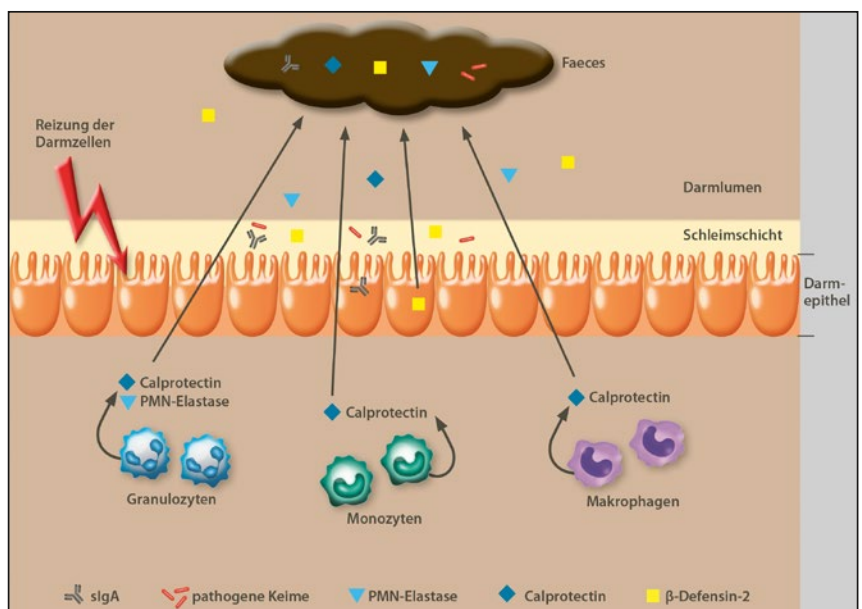


Abb. 3: Exkretion von PMN-Elastase und Calprotectin von verschiedenen Leukozyten (Neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen) sowie Produktion von Defensinen durch Reizung des Darmepithels mit Abgabe dieser Stoffe in das Darmlumen. Erhöhte Werte dieser Parameter in den Faeces geben einen Hinweis auf eine entzündlich veränderte Darmschleimhaut. Bei erhöhter Sekretion von β -Defensin-2, das zur unspezifischen Abwehr von unerwünschten Mikroorganismen beiträgt, gibt es den Hinweis, dass sich der Darm vermehrt mit pathogenen Erregern auseinandersetzt.

PMN-Elastase

PMN-Elastase (Polymorphonuklear-Elastase) ist ein Enzym, das bei granulozytären Entzündungen aus segmentkernigen Leukozyten im Darm freigesetzt wird. Physiologisch unterstützt es den intrazellulären Abbau phagozytierten Materials. Kommt es im Rahmen einer entzündlichen Reaktion zu einer Degranulation von Leukozyten, wird u.a. auch PMN-Elastase freigesetzt (s. Abb. 3). Bei Durchfall können aufgrund des Verdünnungseffektes trotz vorhandener entzündlicher Prozesse im Darm Normalwerte im Stuhl gemessen werden. Die Höhe der PMN-Elastase-Konzentration im Stuhl korreliert nicht nur mit dem Entzündungsmaß im Darm. Entzündungen im Dünndarm erzeugen aufgrund der längeren Darmpassage und dem damit verbundenen vermehrten bakteriellen Abbau der PMN-Elastase niedrigere Werte im Stuhl als Inflammationen im Dickdarmbereich. Ein vermehrter Nachweis zeigt sich bei akuten (Enter-) Colitiden, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)⁷ und kolorektale Neoplasien (Polypen, Karzinome). Werte über 0,06 µg/g Stuhl geben einen Hinweis auf Entzündungen im Darm mit granulozytärer Beteiligung.³

β-Defensin-2

Defensine sind antimikrobiell wirksame Peptide, die im Rahmen der unspezifischen Abwehr auf Haut- und Schleimhautoberflächen exprimiert werden (s. Abb. 3). Sie wirken gegen verschiedene Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen. Insbesondere entwickelt β-Defensin-2 potente antimikrobielle Eigenschaften gegen Gram-negative Bakterien und gegen Hefepilze. Defensine lagern sich an deren Zellmembran ab, führen dort zur Porenbildung und damit zum Zelltod durch Elektrolyt- und Wasserverlust. Die Bildung des β-Defensins-2 wird durch proinflammatorische Zytokine und durch Mikroorganismen, auch der körpereigenen Darmmikrobiota induziert. Neben den direkten antimikrobiellen Funktionen wirken sie auch als Vermittler proinflammatorischer Prozesse.

Ein β-Defensin-2-Mangel bzw. eine Überexpression im Darm werden als mögliche Faktoren bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen diskutiert.³ Bei M. Crohn-Patienten zeigt sich in aller Regel eine verminderte β-Defensin-2-Produktion und eine deutlich vermehrte Keimbelastung potenziell pathogener Erreger gegenüber einer gesunden Darmschleimhaut. Es wird eine genetische Ursache des β-Defensin-2-Mangels diskutiert. Man nimmt an, dass dieser Mangel und die daraus resultierende Barrierestörung Mit-Ursache des Morbus Crohns ist und nicht ein fehlgeleitetes Immunsystem.^{7, 8}

Werte unter 8 ng/g Stuhl geben einen Verdacht auf eine eingeschränkte Darmbarriere, Messungen über 60 ng/g Stuhl weisen eher auf eine Entzündung im Intestinaltrakt hin (z. B. akute Darmschleimhautentzündungen, verstärkte Abwehrreaktion, Colitis ulcerosa). Zum Beispiel kann β-Defensin-2 bei einer *Helicobacter pylori*-Infektion bis zu 40-fach erhöht sein. In vivo korreliert der Wert mit dem Ausmaß der Gastritis.⁹

Zonulin

Ein weiterer Marker für eine erhöhte Darmschleimhautpermeabilität ist Zonulin.^{10,11} Zonulin ist ein von der Darmepithelzelle selbst gebildetes Regulatorprotein, das die Tight Junctions des einschichtigen Zellverbandes im Darm öffnen kann (s. Abb. 1 und 4). Findet die Zonulinvermittelte Öffnung der Tight Junctions wiederholt und verstärkt statt, kann sich ein Leaky-Gut-Syndrom entwickeln.

Der direkte Kontakt zu Bakterien bei fehlender Schleimschicht, Lipopolysaccharide (LPS) aber auch Gluten fördern die Zonulin-Freisetzung in der Darmschleimhaut. Allerdings ist bei einer schweren Entzündung mit entsprechend starker Schädigung des Darmepithels die Produktion und Freisetzung des Zonulins reduziert. Daher kann ein entzündungsbedingter Zonulin-Anstieg ausbleiben (dies bedarf eine Mindestmenge an intakten Darmepithelzellen, die noch Zonulin produzieren können). Zonulin wird vermutlich vorrangig in der Initialphase entzündlich bedingter intestinaler Veränderungen hochreguliert, während es in der chronischen Phase wieder absinken kann. Gluten ist ein Haupteinflussfaktor zur Hochregulierung.¹² Zonulin kann sowohl im Serum als auch im Stuhl gemessen werden. Der Normwert im Serum wird mit unter 38 ng/ml und im Stuhl mit unter 61 ng/g Stuhl angegeben.³

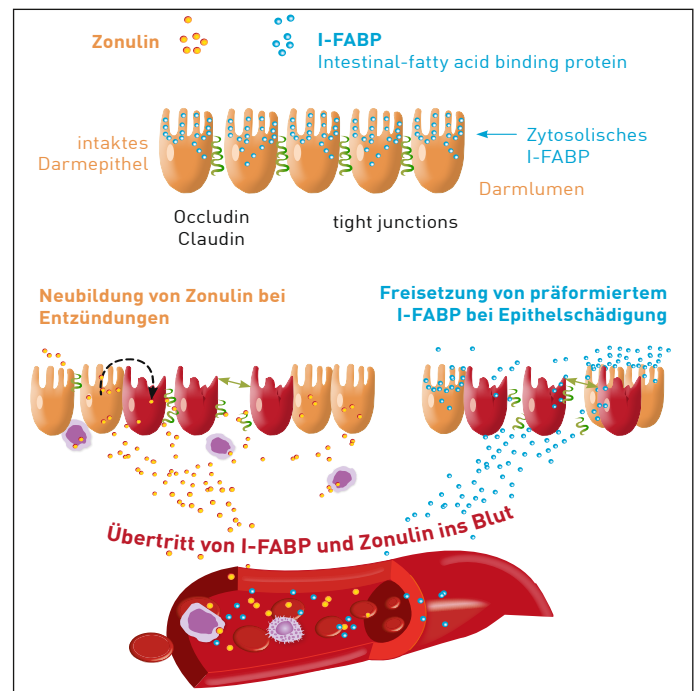


Abb. 4: Oben ein intaktes Darmepithel mit wenig Zonulinfreisetzung und geschlossenen Tight Junctions sowie intakten Mikrovilli, die I-FABP (Intestinal-fatty acid binding protein) in sich tragen. Unten links zeigt sich eine vermehrte Freisetzung von Zonulin, das in die Blutbahn und in den Darm übertritt. Unten rechts ist die vermehrte Freisetzung von I-FABP bei einer strukturellen Epithelschädigung dargestellt. Auch diese treten ins Blut über. Sind so besonders viele Epithelien geschädigt, ist die Bildung von Zonulin nicht mehr möglich und es kommt bei einer Zonulin-Messung zu einem falsch negativen/niedrigen Ergebnis.

I-FABP (Intestinal-fatty acid binding protein)

I-FABP kommt im Zytoplasma von Darmepithelzellen vor. Es vermittelt die Aufnahme von Fettsäuren. Dieser Parameter ist zu 100 % für den Darm spezifisch. Bei einer Schädigung (strukturell oder durch Inflammation) des Darmepithels wird I-FABP in das Blut aufgenommen und ist im Serum messbar (s. Abb. 4). I-FABP wird ebenfalls als Marker zum Nachweis eines Leaky-Gut-Syndroms (in der späteren chronischen Phase) eingesetzt.^{13,14} Es zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang erhöhter Werte mit Dünndarmerkrankungen wie Zöliakie und Rückgang der Werte durch ein 2-wöchiges Meiden glutenhaltiger Kost.^{15,16} Auch starke sportliche Belastung steigert nachweislich die Darmpermeabilität und bewirkt einen Anstieg von IFABP im Serum.¹⁷

Auswertung der Ergebnisse

Das Patientenkollektiv rekrutiert sich aus der Praxis von Frau Dr. Theuerkauf. Die Beobachtungen und Messungen erfolgten in einem Zeitfenster von 2017 bis 2021. Insgesamt lagen 612 Serumbestimmungen über I-FABP oder/und Zonulin vor. Bei den Stuhlanalysen gab es 552 Einsendungen. Doppelte zeitgleiche Bestimmungen (sowohl Serum als auch Stuhl) von ein und demselben Patienten wurden 164 erfasst. In der nachfolgenden Tabelle 1 und Abbildung 5 sind die Anzahl und die prozentualen Anteile der positiven und negativen (unauffälligen) Ergebnisse aufgeführt.

Oft bietet eine einzelne Patientenanalyse nur ein einziges positives Resultat, selbst wenn mehrere verschiedene Parameter angefordert waren. Es gab allerdings auch in jedweder möglichen Konstellation positive und negative Überschneidungen, die in den Tabellen 2 bis 8 auf der folgenden Seite dargestellt sind:

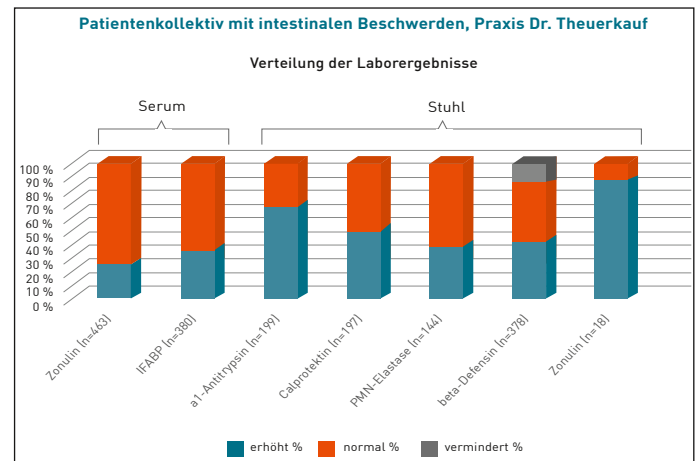


Abb. 5: Anteilige Verteilung der Messergebnisse für die untersuchten Parameter in der ausgewerteten Patientenpopulation. Blau: pathologisch erhöhte Werte, orange: Werte im Referenzbereich, grau: verminderte Werte.

Anzahl der Bestimmungen	β-Defensin-2 n = 378	PMN n = 144	α-1-AT n = 199	Calprotectin n = 197	Zonulin im Stuhl n = 18	Zonulin im Serum n = 463	I-FABP n = 380
Referenzbereich	8 – 60 ng/g Stuhl	0,06 µg/g Stuhl	0,27 mg/g Stuhl	50 µg/g Stuhl	> 61 ng/g Stuhl	< 38 ng/ml	< 1827 pg/ml
Wert außer Norm	< 8: n = 43 ± 11,4 % > 60: n = 163 ± 43,1 %	n = 58 ± 40,3 %	n = 136 ± 68,3	n = 101 ± 51,3 %	n = 16 ± 88,9 %	n = 120 ± 25,9 %	n = 138 ± 36,3 %
Wert in der Norm	n = 172	n = 86	n = 63	n = 96	n = 2	n = 343	n = 242

Tab. 1: Auflistung der durchgeführten Analysen insgesamt mit Angabe der auffällig erhöhten und auffällig verminderten Werte sowie der Normwerte.

	Zonulin im Serum normal	Zonulin im Serum erhöht
Zonulin im Stuhl normal	0	0
Zonulin im Stuhl erhöht	3	0

Tab. 2: Vergleich Zonulin im Stuhl mit Zonulin im Serum: n = 3

	Zonulin im Serum normal	Zonulin im Serum erhöht
α -1-Antitrypsin normal	17	10
α -1-Antitrypsin erhöht	20	12

Tab. 3: Vergleich α -1-Antitrypsin im Stuhl mit Zonulin im Serum: n = 59

	I-FABP normal	I-FABP erhöht
α -1-Antitrypsin normal	19	5
α -1-Antitrypsin erhöht	22	16

Tab. 4: Vergleich α -1-Antitrypsin im Stuhl mit I-FABP im Serum: n = 62

	Calprotectin normal	Calprotectin erhöht
α -1-Antitrypsin normal	25	11
α -1-Antitrypsin erhöht	32	44

Tab. 5: Vergleich α -1-Antitrypsin im Stuhl mit Calprotectin im Stuhl: n = 112

	I-FABP normal	I-FABP erhöht
Zonulin im Serum normal	118	49
Zonulin im Serum erhöht	48	14

Tab. 6: Vergleich Zonulin im Serum mit I-FABP im Serum: n = 229

	I-FABP normal	I-FABP erhöht
Calprotectin normal	28	10
Calprotectin erhöht	10	9

Tab. 7: Vergleich Calprotectin im Stuhl mit I-FABP im Serum: n = 57

	Calprotectin normal	Calprotectin erhöht
PMN-Elastase normal	40	19
PMN-Elastase erhöht	11	35

Tab. 8: Vergleich PMN-Elastase im Stuhl mit Calprotectin im Stuhl: n = 105

Dabei ergaben sich folgende signifikante Korrelationen:

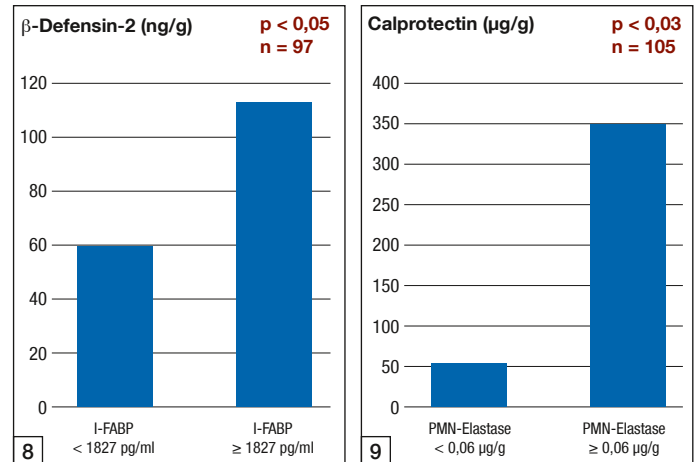
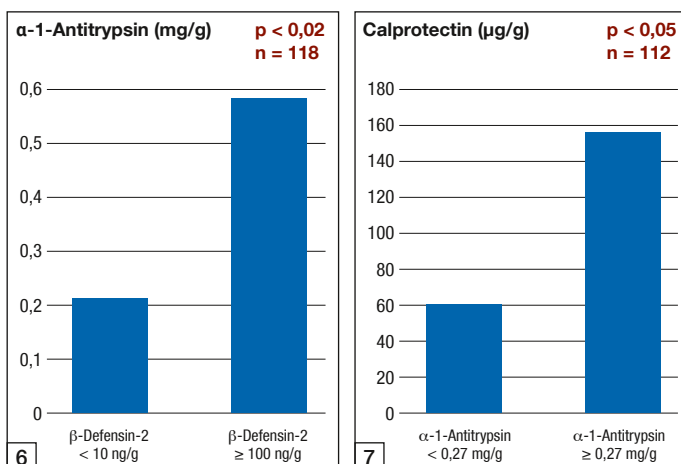
Abb. 6: Hohes β -Defensin-2 korreliert mit höherem α -1-Antitrypsin.Abb. 7: Erhöhtes α -1-Antitrypsin korreliert mit erhöhtem Calprotectin.Abb. 8: Hohes I-FABP im Serum korreliert mit erhöhtem β -Defensin-2

Abb. 9: Erhöhte PMN-Elastase korreliert mit höheren Calprotectin-Werten.

Um weitere signifikante Korrelationen zu erhalten, sind komplexere Kombinationen von Schleimhautmarkern statistisch miteinander verglichen worden. Dazu wurden verschiedene Gruppen von Parametern gebildet und miteinander verglichen. Es zeigten sich hierbei keine weiteren signifikanten Korrelationen.

Diskussion

Werden die Zonulin-Werte zeitgleich im Stuhl und Blut untersucht, so erhält man keine durchgängig übereinstimmenden Ergebnisse. Dies konnte auch im Rahmen dieser Studie gezeigt werden, wenn auch mit einer geringen Fallzahl gleichzeitiger Analysen. Eine Erklärung für die Diskrepanzen zwischen den Parametern könnte der zeitliche Verlauf der Pathogenese des Leaky-Gut-Syndroms sein. Im Anfangsstadium könnte vor allem der intestinale Zonulin-Wert ansteigen, während der Serum-Zonulin-Messwert noch im Normbereich liegt. Je schwerwiegender sich ein Leaky-Gut-Syndrom entwickelt, desto höher steigen möglicherweise die Zonulin-Werte auch im Serum. Insofern könnten die Serum-Messungen auf eine stärkere Ausprägung des Leaky-Gut-Syndroms hindeuten, wohingegen der Stuhl-Zonulin-Wert bereits sehr früh ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Leaky-Gut-Syndroms anzeigen könnte. Ein Anstieg des Zonulins im Blut erfordert womöglich schon eine längerfristige Hochregulation.

Unter einer Leaky-Gut-Syndrom-Behandlung können wir normalisierte Serum-Werte, aber noch erhöhte Stuhl-Werte durchaus als Verbesserung der Darmschleimhautsituation bewerten. Es stellt sich allerdings auch die Frage, ob der angegebene pathologische Referenzwert für Zonulin im Blut eventuell zu hoch und/oder der im Stuhl als zu niedrig angegeben ist. In der Naturheilkunde fordern wir für den unteren Bereich im Blut statt 38 maximal 25 ng/ml als Höchstgrenze.

Der Zonulin-Wert signalisiert zunächst lediglich eine gewisse Weistellung des Epithels.¹⁸ Erfolgt keine Therapie oder Änderung der Ernährungsgewohnheiten wird dies in vielen Fällen zu einem klinisch

relevanten Leaky-Gut-Syndrom führen, muss es aber nicht zwangsläufig. Es ist alleine für sich gesehen lediglich ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko, ein Leaky-Gut-Syndrom oder schwerere Darmstörungen zu entwickeln.

α -1-Antitrypsin und I-FABP sind zwei weitere Leaky-Gut-Syndrom-Marker, deren erhöhte Messwerte im Gegensatz zum Zonulin allerdings schon ein konkretes intestinales Barriereproblem im Sinne eines Leaky-Gut-Syndroms anzeigen. In unserer retrospektiven Studie konnte weder eine Korrelation zwischen Zonulin und I-FABP, noch jeweils von beiden vorgenannten Markern zum α -1-Antitrypsin gefunden werden. Es stellt sich die Frage, ob der Referenzbereich für Zonulin angepasst werden muss oder ob für die einzelnen Parameter noch zusätzlich zum Leaky-Gut-Syndrom weitere unterschiedliche Pathomechanismen für die Synthese bzw. Freisetzung zugrunde liegen. So sind Diskrepanzen zwischen Zonulin und I-FABP im Serum durchaus durch deren aktive (Zonulin) und passive (I-FABP) Freisetzung im Verlauf einer Leaky-Gut-Pathogenese erklärbar. Möglicherweise existieren jedoch verschiedene Formen eines Leaky-Gut-Syndroms, die sich nur durch die Kombination der drei Marker sicher detektieren lassen.

Zudem deutet alles darauf hin, dass die einzelnen Marker die Zuspitzung des Schädigungsgrads der Darmmukosa widerspiegeln. Denkbar ist, dass zu Beginn eines Leaky-Gut-Syndroms zunächst der Stuhl-Zonulin-Wert ansteigt. Je höher der Wert, desto weiter rücken die Epithelien auseinander. Dann erst folgt die Erhöhung des Serum-Zonulins. Je länger dieser Prozess andauert, desto größer wird die Permeabilitäts-Störung, dass nun auch α -1-Antitrypsin die Darmwand passieren kann. Wenn es nun zunehmend, aufgrund der Aktivierung entzündlicher Prozesse in der Submukosa, zur strukturellen Schädigung der Darmzellen kommt, steigt letztlich auch der I-FABP-Wert an.

Wird ein manifestes Leaky-Gut-Syndrom nicht behandelt, kann der Schädigungsgrad weiter wandern: Nun beginnen die strukturellen, entzündlichen Veränderungen: Neben I-FABP steigen auch Calprotectin und PMN-Elastase an. Interessant dabei ist, dass lediglich eine Wechselseitigkeit zwischen Calprotectin und α -1-Antitrypsin nachgewiesen werden konnte. Zu den anderen zwei Leaky-Gut-Syndrom-Markern besteht keine Korrelation, weder bei der Auswertung nach Referenzbereichen noch bei kontinuierlicher Korrelationsanalyse. Zwischen Calprotectin und PMN-Elastase hingegen besteht eine Wechselbeziehung. Dies ist aufgrund der vergleichbaren Herkunft und Aussage als Entzündungsmarker auch zu erwarten.

In der späteren (chronischen) Phase eines Leaky-Gut-Syndroms scheint I-FABP den höchsten Schweregrad eines Leaky-Gut-Syndroms widerzuspiegeln. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei allen nicht-entzündungsbedingten Darmepithelschädigungen, z.B. bei stressbedingter Mangel durchblutung durch Extremsport, nach Antibiotikatherapie oder bei toxischer Metallbelastung es zu einer I-FABP Erhöhung kommen kann.

Mit den verschiedenen Stuhl- und Serum-Parametern sind vermutlich die Eskalationsstufen des Schädigungsgrads der Mukosa zu erfassen, die Kombination der Darm-Marker ist daher deutlich aussagekräftiger als ein oder zwei Parameter allein.

β -Defensin-2 muss gesondert betrachtet werden. Verminderte Werte liefern Hinweise auf eine Barriestörung. Es stellt sich die Frage, ob eine verminderte Produktion aufgrund der eventuell gleichzeitig vorliegenden Epithelschädigung erfolgt oder ob eine Art von Erschöpfungszustand bei länger anhaltender erhöhter Produktion vorliegt. Bei Colitis ulcerosa, einer verstärkten Abwehrreaktion der Mukosa durch vermehrte Besiedelung mit *Candida*-Hyphen oder anderen pathogenen Keimen (z.B. *Helicobacter pylori*) sowie einem Reizdarmsyndrom, kann es zu erhöhten Werten kommen.

Zwischen α -1-Antitrypsin einerseits, I-FABP andererseits und höheren β -Defensin-2-Werten konnten Korrelationen erfasst werden. Die Autoren gehen in ihrer Interpretation davon aus, dass es erst bei länger anhaltenden erhöhten β -Defensin-2-Werten über entzündliche Veränderungen zur vermehrten Durchlässigkeit der Darmschleimhaut kommt. Die Korrelation des β -Defensins mit dem α -1-Antitrypsin und dem I-FABP könnte darauf zurückgehen, dass primär das angeborene Immunsystem in Form des β -Defensin-2 auf die erhöhte Darmpermeabilität reagiert. Es stellt sich allerdings die Frage, warum β -Defensin-2 bei vermuteten Epithelzellschäden ansteigt. Das könnte z.B. daran liegen, dass die Defensin-produzierenden Zellen nicht davon betroffen sind.

Insbesondere bei Morbus Crohn-Patienten mit Ileum-Beteiligung konnten erhöhte β -Defensin-2-Werte ermittelt werden. Eine andere Studie hingegen weist auf einen möglichen Zusammenhang hin, dass M. Crohn-Patienten genetisch bedingt nicht so viel β -Defensin-2 produzieren können und daher eine verminderte Barrierefunktion grundsätzlich besteht. Interessant wäre die Klärung, ob I-FABP tatsächlich nur bei Epithelschäden ansteigt.

Erhöhte β -Defensin-2-Werte sind kein zwangsläufiger Hinweis auf Entzündungen. Primär sind diese einer erhöhten antimikrobiellen Abwehr gegen bakterielle Fremdeime, *Candida* oder Protozoen geschuldet und somit zunächst eher als „präinflammatorischer“ Marker zu werten. Daraus können letztlich Entzündungen entstehen, ebenfalls mit erhöhten β -Defensin-2-Werten. Die Zuordnung ist also bei β -Defensin-2 aufgrund der vielen potenziellen Einflussfaktoren nicht so klar wie bei den anderen Markern.

Fazit

Die Bestimmung unterschiedlicher Darmschleimhaut-Marker dient dazu, eine höhere diagnostische Aussagekraft bzgl. der Darmschleimhautbeschaffenheit zu bekommen. Es bleibt festzuhalten, dass die direkten Marker für Entzündungen und Leaky-Gut-Syndrom gut miteinander korrelieren (Calprotectin, PMN-Elastase, α -1-Antitrypsin). Eine zeitgleiche Bestimmung von Zonulin im Serum und Stuhl im Verlauf kann unter der Fragestellung: „Wird es unter der eingeschlagenen Therapie tendenziell schlechter, bleibt es gleich oder wird es wie erhofft besser“, sinnvoll sein.

Zudem müssen wir davon ausgehen, dass es vermutlich verschiedene Stadien, womöglich auch verschiedene Formen von Barriestörungen im Darm gibt. Das zeigen die Fälle, in denen die Leaky-

Gut-Syndrom-Marker α -1-Antitrypsin, Zonulin- und I-FABP nicht eindeutig miteinander korrelieren. So kann zwar die Regulation über Zonulin in Richtung einer erhöhten Permeabilität gehen, aber – bei Funktionsfähigkeit der anderen Barrierekomponenten – ohne die klinische Ausprägung eines Leaky-Gut-Syndroms verlaufen. Und vermutlich wird es durchaus auch Barriestörungen geben, die mit den aktuell verfügbaren Markern (noch) nicht erfasst werden können.

Sowohl Serum- als auch Stuhl-Darmmarker dienen jeder für sich allein, aber vor allem in der Kombination einer aussagekräftigen Diagnose. Dass nicht alle Parameter eindeutig miteinander korrelieren, zeigt die Komplexität des Darmsystems und damit die Notwendigkeit einer multimodalen sowie individuell und im aktuellen klinischen Kontext zu bewertenden Diagnostik.

Autoren:

Dr. rer. nat. Katrin Huesker, IMD Berlin
Nicolaisstr. 22, 12247 Berlin
E-Mail: k.huesker@imd-berlin.de

Dr. med. Birgitt Theuerkauf, Ärztin, Naturheilverfahren
E-Mail: birgitt.theuerkauf@gmx.de

Dr. med. vet. Andreas Rüffer, Enterosan®/Labor LS SE & Co. KG
Mangelsfeld 4-6, 97708 Bad Bocklet-Großenbrach
Tel.: 0800-9770898, E-Mail: info@enterosan.de

Literatur

- Talley NJ, Holtmann GJ, Jones M et al. (2020): Zonulin in serum as a biomarker fails to identify the IBS, functional dyspepsia and non-coeliac wheat sensitivity, *Gut*. 69(9):1-3
- Florent C. et al. (1981): Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy, *Gastroenterology*. 81(4):777-80
- Beckmann G, Rüffer A (2000): *Mikrobiologie des Darms: Grundlagen – Diagnostik – Therapie*, Schlütersche GmbH & Co.KG, Verlag und Druckerei
- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A et al. (2008): Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices, *Am J Gastroenterol*. 103(1):162-9
- Assche GV (2011): Fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 7:396–398
- Lehmann FS, Burri E, Beglinger C (2015): The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 8:23–36
- Koeniger I. et al (2020): Human β -Defensin 2 Mediated Immune Modulation as Treatment for Experimental Colitis, *Front Immunol*. 11-93
- Ramasundara M, Leach ST, Lemberg DA, Day AS (2009): Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease, *J Gastroenterol Hepatol*. 24(2):202-8
- Bauer B. et al. (2013): Differential expression of human beta defensin 2 and 3 in gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected individuals, *Helicobacter* 18:6-12
- Hoshiko H, Feskens EJM, Oosterink E et al. (2021): Identification of leaky gut-related markers as indicators of metabolic health in Dutch adults: The Nutrition Questionnaires plus (Nqplus) study, *PLoS One*. 16(6)
- Chantler et al. (2021): The Effects on indirect markers of gut damage and permeability. *Sports Medicine*. 51: 113-124
- Drago S, El Asmar R, Di Pierro M et al. (2006): Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, Thakar M, Iacono G, Carroccio A, D'Agate C, Not T, Zampini L, Catassi C, Fasano A: Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines, *Scand J Gastroenterol*. 41(4):408-19
- Schellekens DH (2014): Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia-reperfusion model. *J Clin Gastroenterol*. 48:253–260
- Thuijls G Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann Surg*. 253:303-8
- Adriaanse MP. Et al (2013): Serum-IFABP as a marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies, *Aliment Pharmacol Ther*. 37(4):482-90
- Adriaanse MP. Et al. (2016): Serum-IFABP Detects Gluten Responsiveness in Adult Celiac Disease Patients on a Short-Term Gluten Challenge, *Am J Gastroenterol*. 111(7):1014-22
- Fasano A (2000): Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin, *Ann NY Acad Sci*. 915:214-22
- IMD-Berlin: <https://www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/nahrungsmittelshyunvertraeglichkeiten/leaky-gut/erhoehte-darmpermeabilitaet>