

# **Leaky Gut**

Eine wissenschaftliche Literaturanalyse

Master Thesis zur Erlangung des akademischen Grades

„Master of Science“

im Universitätslehrgang Osteopathie MSc

eingereicht von

Margit Halbfurter

Zentrum für Traditionelle Chinesische Medizin und  
Komplementärmedizin

an der Donau-Universität Krems

Betreuerin: Dr. Astrid Grant-Hay

Wien, November 2014

## ***EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG***

Ich, Margit Halbfurter, geboren am 24.04.1980 in Lienz, erkläre,

1. dass ich meine Master Thesis selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,
2. dass ich meine Master Thesis bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,
3. dass ich, falls die Master Thesis mein Unternehmen oder einen externen Kooperationspartner betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Master Thesis unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

-----

Datum

-----

Unterschrift

## ZUSAMMENFASSUNG

**Name** Halbfurter

**Vorname** Margit

**Titel** Leaky Gut. Eine wissenschaftliche Literaturanalyse.

**Hintergrund:** Eine gesunde Darmschleimhaut mit intakten Tight Junctions bildet die größte Barriere für großmolekulare Stoffe, Bakterien und Toxine. Durch Störungen der Integrität dieses Komplexes kommt es zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität, dem sogenannten Leaky Gut Syndrom, das in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen und Autoimmunreaktionen diskutiert wird. Es wurde noch keine osteopathische Forschungsarbeit zu diesem Thema gefunden.

**Zielsetzung:** Darstellung des aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstandes hinsichtlich Diagnostik, Symptomatik und Therapie des Leaky Gut Syndroms und der möglichen Konsequenzen für die osteopathische Arbeit.

**Methode:** Grundlagenforschung aus dem Gebiet der Physiologie basierend auf einer wissenschaftlichen Literaturanalyse anhand datenbankbasierter Literaturrecherche.

**Ergebnisse:** Epitheliale Barrierestörungen und bakterielle Translokation sind als mitverursachender oder ausschlaggebender Mechanismus für eine Vielzahl von Erkrankungen anerkannt. Uneinigkeit herrscht in der Literatur bezüglich Ursachen und Diagnostik eines Leaky Gut Syndroms. Therapeutische Ansätze sind vorhanden, aber die Behandlung der Grunderkrankung steht derzeit noch im Vordergrund.

**Schlussfolgerung:** Aufgrund der Komplexität und der individuellen Variabilität des Leaky Gut Syndroms ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig, Osteopathie kann dabei als unterstützende Therapieform angesehen werden. Es bedarf weiterer Forschung, um die therapeutischen Möglichkeiten auszubauen und wissenschaftlich zu belegen.

**Schlüsselwörter:** Leaky Gut, intestinale Permeabilität, bakterielle Translokation

## ***ABSTRACT***

***Name*** Halbfurter

***First name*** Margit

***Title*** Leaky Gut. A scientific literature review.

**Background:** A healthy intestinal mucosa with sound tight junctions constitutes a major barrier for large molecules, bacteria and toxins. Disturbing the integrity of this structure can result in an increased intestinal permeability. This is also referred to as leaky gut syndrome, which is thought to be associated with different diseases and autoimmune reactions. Yet, so far no osteopathic research has been found regarding this topic.

**Objective:** To present the current status of scientific research regarding the diagnosis, symptoms and therapy of leaky gut syndromes and the arising consequences for osteopathic work.

**Method:** Basic research in the area of physiology based on a scientific literature review with database-driven literature research.

**Results:** Epithelial barrier disorder and bacterial translocation have been recognized as a contributing as well as causal mechanism for a variety of diseases. However, there is disagreement in literature regarding the cause and diagnostic of leaky gut syndromes. Despite the availability of therapeutic approaches the main focus still lies on the treatment of the underlying disease.

**Conclusion:** The complexity and individual variability of leaky gut syndrome requires an interdisciplinary approach. Osteopathy can be considered as a supporting therapy form. Further research is necessary in order to find evidence for and develop therapeutic possibilities.

**Key words:** Leaky Gut, intestinal permeability, bacterial translocation

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1. BEDEUTUNG FÜR DIE OSTEOPATHIE .....	2
1.2. FORSCHUNGSFRAGEN .....	3
1.3. STUDIENDESIGN .....	3
1.4. DEFINITION GRUNDLEGENDER BEGRIFFLICHKEITEN .....	3
1.5. GENERELLES ZUR ART UND WEISE DER STUDIENDURCHFÜHRUNG .....	9
1.6. LITERATURRECHERCHE .....	9
<b>2. PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN ZUM LEAKY GUT SYNDROM .....</b>	<b>12</b>
2.1. ZELLULÄRE TRANSPORTMECHANISMEN .....	12
2.2. ZONULIN .....	13
2.3. TIGHT JUNCTION PROTEINE .....	14
<b>3. LEAKY GUT UND AUTOIMMUNERKRANKUNGEN .....</b>	<b>18</b>
<b>4. BAKTERIELLE TRANSLOKATION .....</b>	<b>20</b>
<b>5. DIAGNOSTIK UND TESTVERFAHREN .....</b>	<b>22</b>
5.1. ZONULIN IM SERUM ODER STUHL .....	22
5.2. ALPHA -1- ANTITRYPSIN IM STUHL .....	23
5.3. LAKTULOSE – MANNITOL TEST .....	23
5.4. SEKRETORISCHES IGA (SIGA) .....	24
5.5. CALPROTECTIN .....	25
5.6. IGG4 NAHRUNGSMITTELSCREEN .....	25
<b>6. CLINICAL OUTCOMES – ERHÖHTE INTESTINALE PERMEABILITÄT ALS MÖGLICHE URSACHE VON ERKRANKUNGEN .....</b>	<b>29</b>
6.1. ERKRANKUNGEN DES DARMS .....	31
6.2. ERKRANKUNGEN DES SKELETTALEN SYSTEMS .....	33
6.3. ERKRANKUNGEN DER LEBER .....	34
6.4. ERKRANKUNGEN DES HERZENS .....	36
6.5. ERKRANKUNGEN DES ZNS .....	37
<b>7. BEHANDLUNG DES LEAKY GUT SYNDROMS AUS MEDIZINISCHER SICHT .....</b>	<b>39</b>
7.1. PROBIOTIKA, PRÄBIOTIKA, SYNBIOTIKA .....	39
7.2. GLUTAMIN .....	40
7.3. DAS MIKROBIOM .....	40
7.4. WEITERE MÖGLICHE THERAPIEANSÄTZE .....	41

<b>8.</b>	<b>BEHANDLUNG DES LEAKY GUT SYNDROMS AUS OSTEOPATHISCHER SICHT .....</b>	<b>43</b>
8.1.	DAS VEGETATIVE NERVENSYSTEM ALS OSTEOPATHISCHER BEHANDLUNGSANSATZ.....	43
8.2.	BEHANDLUNG DER MOTILITÄT DER ORGANE .....	44
8.3.	BEHANDLUNG DES INTRAABDOMINELLEN DRUCKS .....	44
8.4.	INTERDISZIPLINÄRE ZUSAMMENARBEIT.....	45
<b>9.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>49</b>
9.1.	SCHLUSSFOLGERUNG.....	51
9.2.	AUSBlick .....	52
<b>10.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>53</b>
<b>11.</b>	<b>ENGLISCHE KURZFASSUNG .....</b>	<b>59</b>
11.1.	SUMMARY .....	59
11.2.	INTRODUCTION.....	59
11.3.	MATERIALS AND METHODS.....	60
11.4.	RESULTS.....	61
11.5.	CLINICAL OUTCOMES.....	66
11.6.	THERAPY FOR LEAKY GUT SYNDROME.....	68
11.7.	DISCUSSION .....	70
11.8.	DISCLOSURE.....	71
11.9.	REFERENCES.....	72
<b>12.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>75</b>
<b>13.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>75</b>

## 1. Einleitung

Die Motivation, diese Arbeit zu schreiben, entstand einerseits aus dem Unterricht in Klinischer Osteopathie bei Dr. Erich Mayer-Fally im Sommersemester 2013 an der Wiener Schule für Osteopathie, als erstmals der Begriff des „Leaky Gut Syndroms“ erklärt wurde, andererseits aus dem Eigeninteresse, das Wissen im Bereich der Physiologie zu vertiefen und auszubauen. Im Gespräch mit OsteopathiekollegInnen, ÄrztInnen und TherapeutInnen mit medizinischem Hintergrundwissen wurde schnell deutlich, dass „Leaky Gut“ ein noch sehr wenig verbreiteter und unbekannter Begriff ist und viele Spekulationen über Ursache, Diagnostik und Behandlung kursieren. Die Entstehung des Leaky Gut Syndroms beschreibt Fasano (2011) als Lockerung der Dichtleisten (Tight Junctions), wodurch großmolekulare Substanzen, Fremdartigene und Bakterien durch das Darmepithel diffundieren und so die Blutbahn erreichen. Erhöhte intestinale Permeabilität wird in der Literatur häufig als Synonym für das Leaky Gut Syndrom verwendet.

Im Zuge der ersten Literaturrecherche im Juni 2013 wurde ersichtlich, dass es bislang noch keine osteopathische Forschungsarbeit zu diesem Thema gibt, keine Fachbücher, sehr wenige deutschsprachige Artikel, wohl aber ausreichend englischsprachige wissenschaftliche Arbeiten, die für diese Arbeit verwendet werden können. Eine unsystematische Sichtung von Publikationen zum Leaky Gut Syndrom zeigte, dass immer wieder ein Zusammenhang mit Erkrankungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes und Autoimmunerkrankungen diskutiert wird. Fasano (2012) stellt das bisherige Denkmodell, Autoimmunerkrankungen entstehen durch eine genetische Disposition und die Aussetzung verschiedener Umweltfaktoren, in Frage und verknüpft den Verlust der intestinalen Barrierefunktion mit dem Beginn von autoimmunologischen Prozessen. Das Biovis Diagnostikzentrum beschreibt in seiner Fachinformationsbroschüre (2011), dass nicht nur lokale Reaktionen wie akute und chronisch entzündliche Erkrankungen des Darms, sondern auch Allergien, Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Typ1, Multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis auf eine erhöhte intestinale Permeabilität zurückzuführen sind.

Nach Bischoff et al. (2014) wurden in der Datenbank PubMed in den letzten dreißig Jahren knapp 2000 Artikel zur intestinalen Permeabilität publiziert, mit einem linearen Anstieg von zehn Artikel pro Jahr in den achtziger Jahren bis fast einhundert Artikel jährlich in der Gegenwart. Offensichtlich beeinflusst uns ein Leaky Gut Syndrom mehr als wir bisher angenommen haben (Saggiaro, 2014).

## 1.1. Bedeutung für die Osteopathie

„He (the osteopath) must master anatomy and physiology and have a fairly good knowledge of chemistry; than he can reason from the effect to the cause that gives rise to the abnormal condition or disease“ (Still, 1910, S.12).

Aus eigener Praxiserfahrung sind OsteopathInnen immer wieder erste Anlaufstelle für PatientInnen mit verschiedensten Beschwerden des Gastrointestinaltraktes bzw. werden sie aufgrund persistierender Symptomatik von ÄrztInnen an uns überwiesen. Durch die Vertiefung der physiologischen Kenntnisse und Zusammenhänge zur intestinalen Barrierefunktion sollen einerseits bessere Behandlungs- und Aufklärungsmöglichkeiten, sowie genauere Diagnostik der Beschwerden unserer PatientInnen entstehen, andererseits ist es für die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit FachärztInnen unumgänglich, sich mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen auseinanderzusetzen.

Odenwald und Turner (2013) untersuchten die Zusammenhänge des Leaky Gut Syndroms mit ausgewählten Erkrankungen wie Reizdarmsyndrom, Diabetes, Pankreatitis und Autismus, sowie die Relevanz der Methoden zur Messung des Permeabilitätsgrades und weisen auf folgendes hin:

Thus, the leaky gut cures being sold at a variety of internet sites and alternative medicine stores should be considered with caution. None of them have been tested in randomized clinical trials, and they may do more harm than good. (Odenwald & Turner, 2013, S.6)

Auf der Suche nach relevanter Literatur und in Gesprächen mit KollegInnen wurde auch der Bedarf an osteopathischen Forschungsarbeiten zu diesem Thema ersichtlich. Christoph Teufel, Osteopath in Innsbruck und Lehrer an der Schule für Viszerale Therapie in Salzburg, schrieb in einem Email: „Ehrlich gesagt ist mir der Begriff „Leaky Gut“ erst seit einigen Monaten ein Begriff. (...) Hab in einer viszeralen Datenbank nachgeschaut und auch nichts diesbezüglich gefunden“ (persönliche Kommunikation, 13. Oktober 2013).

Daher wäre es von Interesse, die verschiedenen Meinungen, Erkenntnisse und Forschungsarbeiten zu vergleichen, um ein ausgewogenes Bild des Leaky Gut Syndroms zu schaffen und dieses in weiterer Folge im Osteopathie Studium zu berücksichtigen.

## 1.2. Forschungsfragen

Nach Auseinandersetzung mit der gefundenen Literatur, der Physiologie und Pathophysiologie der intestinalen Mukosa sowie aus Gesprächen mit OsteopathiekollegInnen ergaben sich folgende Forschungsfragen:

- Wie ist der aktuelle wissenschaftliche Forschungsstand zum Leaky Gut Syndrom hinsichtlich Diagnostik, Symptomatik und Therapie?
- Wie wirkt sich die gesteigerte Permeabilität des Darms auf den restlichen Organismus aus?
- Welche Konsequenzen haben diese Ergebnisse für die osteopathische Arbeit?

## 1.3. Studiendesign

Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine Grundlagenforschung aus dem Gebiet der Physiologie. Zur Beantwortung der Forschungsfrage wird eine wissenschaftliche Literaturanalyse (Review), basierend auf einer datenbankbasierten Literaturrecherche, herangezogen.

## 1.4. Definition grundlegender Begrifflichkeiten

Die der Studie zugrunde liegenden Themenbereiche wie Leaky Gut, intestinale Permeabilität und Tight Junctions werden in den folgenden Kapiteln erläutert und definiert. Bei der Durchsicht der Literatur hat sich ergeben, dass die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, sowie die bakterielle Translokation, ein wesentlicher Bestandteil dieses Syndroms sind. Daher werden diese Themenbereiche separat behandelt und ausführlicher beschrieben. Studien und Reviews beziehen ihre Argumentation sehr häufig auf Untersuchungsergebnisse von Dr. Alessio Fasano, der auch in der vorliegenden Arbeit immer wieder zitiert wird. Fasano ist Leiter der Abteilung für Pediatric Gastroenterology and Nutrition im Massachusetts General Hospital for Children, Direktor des Center for Celiac Research, leitet das Mucosal Immunology and Biology Research Center, und unter seiner Leitung werden Forschungen zu molekularen Mechanismen bei Autoimmunerkrankungen getätigt ([www.massgeneral.org](http://www.massgeneral.org)). Einhundertachtzehn publizierte Artikel unter seinem Namen werden aktuell bei der Datenbank PubMed gefunden.

### 1.4.1. Leaky Gut Syndrom

„The official definition of Leaky Gut Syndrome is an increase in permeability of the intestinal mucosa to luminal macromolecules, antigens, and toxins associated with inflammatory degenerative and/or atrophic mucosa or lining“ ([www.leakygut.co.uk](http://www.leakygut.co.uk)).

Wer erstmals das Leaky Gut Syndrom beschrieben hat, konnte im Rahmen der Literaturrecherche nicht eruiert werden. Nach Vojdani (2013) , stammen die ersten Untersuchungen zur Permeabilität aus dem Jahre 1899, als Hober die Absorptionsrate verschiedener Zucker und Salze bei Hunden untersucht hat und feststellte, dass Galactose schneller absorbiert wird als Glucose. Untersuchungen der Tight Junctions, oder Schlussleisten, findet man bereits im Jahr 1963 in einer Studie von Farquhar und Palade, wo verschiedene Gewebe unterschiedlicher Organe von Ratten und Meerschweinchen untersucht wurden. Im Jahre 1972 wurden die Begriffe „tight“ und „leaky“ verwendet, um die verschiedenen Permeabilitäten von Geweben zu beschreiben (Krack, Sharma, Figulla & Anker, 2005). In den 1980er Jahren wurde Morbus Crohn und Zöliakie in Hinblick auf Undichtheit des Darmepithels untersucht und eine genetische Prädisposition für ein Leaky Gut Syndrom bei PatientInnen und ihren gesunden Verwandten festgestellt (Hollander, 1999).

Nach Martin & Petrak (2011) bedeutet Leaky Gut so viel wie „leckender Darm“, dem eine Barriestörung und Schwellung der Darmschleimhaut aufgrund verschiedenster äußerer Einflüsse (wie Allergene, Bakterien, Viren, Antibiotika) zugrunde liegen. Dem ist hier zuzufügen, dass das Leaky Gut Syndrom bislang noch nicht als medizinisch anerkannte Diagnose gilt und bei der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM Version 2015) noch nicht berücksichtigt ist ([www.dimidi.de](http://www.dimidi.de)).

In Lehrbüchern der Physiologie des Menschen (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010) werden epitheliale Barriestörungen für eine Vielzahl von Erkrankungen als mitverursachender oder ausschlaggebender Mechanismus erkannt, zum Beispiel bei entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, aber auch bei Zöliakie durch den Verlust der Immuntoleranz gegenüber Nahrungsmitteln.

Die Bandbreite der in der Literatur mit Leaky Gut in Verbindung gebrachten Erkrankungen reicht von Reizdarmsyndrom, Diabetes, Multiple Sklerose bis hin zu Autismus. Odenwald & Turner (2013) finden eine „atemberaubende Anzahl“ (dizzying array) von Beschwerden, die von Befürwortern des Leaky Gut Syndroms damit in Verbindung gebracht werden und kritisieren dabei den Mangel an schlüssigen Beweisen und Datenmaterial.

Bezüglich der Ursachen und/oder Folgen eines Leaky Gut Syndroms werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gefunden. Während die oben genannten Studien Leaky Gut als Ursache für diverse Autoimmunerkrankungen heranziehen, beschreibt das Diagnostiklabor Biovis in seiner Fachinformation (2011) dieselben Erkrankungen als ursächlich für ein Leaky Gut Syndrom:

- Entzündliche Darmerkrankungen (Colitis Ulcerosa / Morbus Crohn)
- Zöliakie
- Unverträglichkeiten / Nahrungsmittelintoleranz
- Endokrine Pankreasinsuffizienz
- Mangel an sekretorischem IgA
- Psychischer und physischer Stress
- Infektionen und Fehlbesiedelungen
- Alkohol
- Medikamente
- Schwermetalle
- Radikalenbelastung (oxidativer Stress)

Nach Fasano (2011) gilt es als generell anerkannt, dass der Anfang dieser Erkrankungen, der diese enorme Immunreaktion auslöst, in dem Wechselspiel von Umweltfaktoren und einer genetischen Prädisposition begründet liegt. Die Tatsache, dass es bei nur weniger als 10% der Menschen mit erhöhter genetischer Prädisposition zu einer klinischen Manifestation kommt, deutet auf einen starken Zusammenhang mit umweltbedingten Triggern hin. Diese beeinflussen sowohl den Beginn als auch den Fortschritt der Erkrankung. „However, whether this increase in gut permeability is an epiphenomenon, an early manifestation of disease, or a critical step in disease pathogenesis remains unknown and has been the subject of much debate“ (Camilleri, Madsen, Spiller, Van Meerveld & Verne, 2012, S.503).

#### **1.4.2. Intestinale Permeabilität**

„Eine einzige Zellschicht, nämlich der durchgehende Belag von Enterozyten, trennt den Körper vom bakteriell besiedelten Darm“ (Lamprecht & Heininger, 2012, S.275).

Bischoff et al. (2014) unterscheiden die intestinale Permeabilität von der intestinalen Barriere. Beide Begriffe beschreiben unterschiedliche Aspekte derselben anatomischen Struktur, nämlich der Darmwand, bestehend aus Mukosa, Submukosa, Muskularis und Serosa.

- Die intestinale Barriere, vor allem von Gastroenterologen, Immunologen und Mikrobiologen verwendet, beschreibt die protektive Komponente des Darms gegen Bakterien und Toxine. Sie ist eine funktionelle Einheit und besteht aus mechanischen Elementen (Mucus, Epithelzellen), humoralen Elementen (z.B. Immunglobulin A), immunologischen Elementen (Lymphozyten, angeborenen Immunzellen), muskulären und neurologischen Elementen.
- Die intestinale Permeabilität, bevorzugt von Elektrophysiologen verwendet, wird zur Beschreibung der Epitheldurchlässigkeit herangezogen. Um die Permeabilität vor allem in vivo messen zu können, wurden verschiedene Tests mit Zuckermolekülen entwickelt (siehe Kapitel 5).

Nach Fasano und Shea-Donohue (2005) stellt das Darmepithel als größte mukosale Oberfläche des menschlichen Körpers eine Verbindung zwischen Umwelt und Mensch dar und wird von zwei Schlüsselementen geregelt: Der intestinalen Permeabilität und der intestinalen Immunabwehr. Die Permeabilität wiederum wird gesteuert von den interzellulären Tight Junctions. Eine gesunde Darmschleimhaut mit intakten Tight Junctions bildet die größte Barriere für Makromoleküle und Bakterien. Wenn die Integrität dieses Komplexes gefährdet ist, wie zum Beispiel bei Frühgeburten, Menschen, die Strahlungen, Chemotherapien oder anderen Toxinen ausgesetzt sind, kann daraus eine Immunreaktion entstehen (Fasano, 2011).

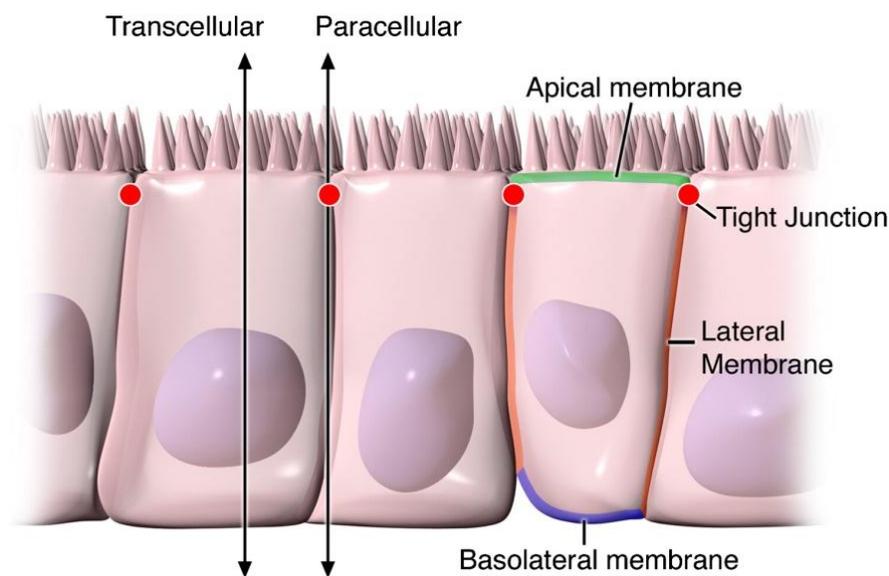
Die Ischämie halten Lamprecht und Heininger (2012) für den Prototyp der Barrierschädigung. Als unterschiedlich gut experimentell oder klinisch belegt sind auch Obstruktion, Ileus, Notfall – OP, Tumorerkrankung, chronisch entzündliche Darmerkrankung, präoperative parenterale Ernährung und bakterielle Fehlbesiedelung als mögliche Schädigung der Barrierefunktion angeführt. Nach Groschwitz und Hogan (2009) sind folgende Faktoren an der exogenen Regulation der intestinalen Permeabilität beteiligt:

- Alkohol: im Tierversuch konnten alkoholbedingte Schäden an der Mukosa nachgewiesen werden, die in Folge zu bakterieller Translokation und Entzündung der Darmschleimhaut führten. Beim Menschen wurden bis zu fünfmal erhöhte Endotoxin Werte im Plasma von Alkoholikern, verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe, gefunden.
- Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR): akuter und chronischer Gebrauch von NSAR führt zu erhöhter intestinaler Permeabilität, bei chronischer Verwendung zu Ulcera, Perforationen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt.

- Pathogene: zerstören die intestinale Barriere entweder durch direkte Bindung an die Zelloberfläche, wo sie Veränderungen der Tight Junction Proteine verursachen, oder bilden selbst Toxine und Proteasen, die bis zur Apoptose führen können.

### 1.4.3. Tight Junctions (lat.: zonula occludens)

Die Tight Junction ist eine der drei Arten von Zellverbindungen, die den Interzellularspalt benachbarter Zellen bilden. Dabei ist die Tight Junction oder auch „Zonula Occludens“ genannt, charakteristisch für Epithelien und ihre Barrierefunktion. Sie befindet sich an der funktionellen Außenseite und grenzt somit die apikale von der lateralen Zellmembran ab. Die Funktion dieser Schlussleisten besteht zum einen darin, laterale Diffusion zu verhindern, zum anderen bilden sie eine Barriere für den transepithelialen Transport (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010). Weiters besteht ihre Aufgabe darin, die Polarität der Epithelzellen aufrecht zu erhalten, indem sie apikale und basale Bereiche unterteilen (Groschwitz & Hogan, 2009).



1. Abb.: pathways of epithelial permeability (Groschwitz & Hogan, 2009, S.4)

Hollander (1999) beschreibt zwei Komponenten der Barriere: Die Zellmembran selbst, welche wasserlösliche Substanzen am Durchtritt hindert, und den Raum zwischen den Zellen, den sogenannten parazellulären Raum, der mit seinen Tight Junctions als reversible strukturelle Komponente den Transport kontrolliert.

„Die Permeabilität der Tight Junctions wird einerseits morphologisch durch die Ausdehnung ihres Maschenwerks, und andererseits molekular durch ihre Proteinzusammensetzung bestimmt“ (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010, S.40).

Die Barrierefunktion der Tight Junctions ist in unterschiedlichen Epithelien verschieden stark ausgeprägt. Nach Fromm (2007) ist der parazelluläre Widerstand, der durch die Tight Junctions erhalten wird, in den proximalen Segmenten von röhrenförmigen Epithelien, wie zum Beispiel im Dünndarm und im proximalen Nierentubulus, geringer als jener der Zellmembranen („lecke Epithelien“). Dagegen findet sich in distalen Segmenten des Colon ein weitaus dichter Widerstand („dichte Epithelien“) und in der Harnblase ist die Tight Junction sogar extrem dicht („undurchlässiges Epithel“). Undurchlässige Epithelien wie die Epidermis und die Harnblase dienen vor allem als Barriere und transportieren extrem wenig. Dichte Epithelien wie in Schweißdrüsen, Speicheldrüsen, distale Ausführungsgänge von Pankreas, Kolon, Rektum oder distalen Nierentubuli transportieren mengenmäßig wenig, können aber große Gradienten aufbauen. Lecke Epithelien sind in allen proximalen Segmenten von röhrenförmigen Epithelien vorhanden und transportieren sehr viel (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010).

Tight Junctions werden physiologischen Bedingungen entsprechend durch ihre Proteine reguliert und können durch zahlreiche pathologische Einflüsse verändert werden (Schneeberger & Lynch, 2004). In der dazu aktuellsten Studie aus 2014 zeigen Teixeira, Moreira, Souza, Frias und Peluzio Faktoren auf, welche die Tight Junction Verbindungen beeinflussen:

- Genetische Prädisposition: 10-25% der Verwandten ersten Grades von PatientInnen mit entzündlichen Darmerkrankungen, zeigen eine erhöhte intestinale Permeabilität ohne Symptomatik.
- Geschlecht: Östradiol hat eine regulierende Wirkung bei den Tight Junction Proteinen Occludin und JAM. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass weibliche Ratten resistenter gegen Störungen des Säure-Basen Haushaltes und/oder Hypoxie sind.
- Immunzellrekrutierung: Intestinale Mastozytose kann zu erhöhter Permeabilität und Nahrungsmittelallergien führen.
- Pathogen-Wirt-Interaktion
- Dünndarmfehlbesiedelung
- Alkohol: Führt zu Schädigung des Zytoskeletts
- NSAR: Führen direkt zu Schäden an der Epitheloberfläche
- Enterische Pathogene: Bakterien wie Clostridium Difficile, Escherichia Coli, Bacteroides Fragilis, Clostridium Perfringens oder Vibrio Cholera aktivieren Entzündungsprozesse in den Epithelzellen und führen zu Veränderungen der Tight Junction Proteine.
- Nahrungsmittel
- Stress

- Fettreiche Ernährung
- Polyamine: Öffnen die Tight Junctions und verstärken den parazellulären Transport.

## 1.5. Generelles zur Art und Weise der Studiendurchführung

Mit der Beschaffung von Studien und Artikeln zu diesem Thema wurde im Juni 2013 begonnen.

Mittels einer systematischen Literaturrecherche werden die medizinischen Datenbanken PubMed, Embase und Ovid, sowie osteopathische Datenbanken durchsucht. Verschiedene Fachzeitschriften der Gastroenterologie, Immunologie und Osteopathie (siehe Literaturverzeichnis) werden online auf relevante Artikel hin gesichtet und teilweise käuflich erworben. Die identifizierte Literatur wird in Bezug auf die Studienziele auf ihre Relevanz überprüft und ausgewertet.

Bis jetzt konnte im Osteopathic Research Web und in den nachfolgenden Datenbanken noch keine osteopathische Forschungsarbeit zu diesem Thema gefunden werden:

- <http://www.ncor.org.uk> National Council for Osteopathic Research
- <http://www.hsc.unt.edu> The Osteopathic Research Center
- <http://www.forcedo.org> Foundation for Osteopathic Research and Continuous Education
- <http://www.corpp.org> Commission for Osteopathic Research, Practice and Promotion

## 1.6. Literaturrecherche

Unter Anwendung bestimmter Einschlusskriterien wird mit Stichwörtern eine datenbankbasierte Literaturrecherche durchgeführt. Im Weiteren werden festgelegte Ausschlusskriterien durchlaufen. Es werden auch Studien mit einbezogen, die der Autorin zufällig oder auf anderem Wege bekannt geworden sind.

### 1.6.1. Einschlusskriterien

- Studien, die auf Grund einer stichwortbasierten Suche in den ausgewählten Datenbanken gefunden werden.
- Die Referenzlisten der bereits gefundenen Studien werden auf weitere relevante

Artikel hin gesichtet.

- Studien, die der Autorin der Thesis auf anderem Wege bekannt geworden sind und in einer der folgenden Sprachen vorliegen:
  - Englisch
  - Deutsch
  - Italienisch
  - Spanisch
- Studien, die nicht frei zugänglich sind, werden käuflich erworben.

### **1.6.2. Ausschlusskriterien**

- Die Studie hat thematisch gesehen nicht das Thema Leaky Gut zum Inhalt.
- Für das Kapitel „Clinical Outcomes“ werden nur Studien herangezogen, die nicht älter als 5 Jahre sind.

### **1.6.3. Stichwörter**

Die folgenden Stichwörter kommen bei der Suche zur Anwendung:

- leaky gut
- intestinal permeability
- bacterial translocation

### **1.6.4. Ausgewählte Datenbanken**

Die Suche wird in PubMed, Embase und Ovid durchgeführt.

### **1.6.5. Dubletten**

Dubletten werden in zwei Schritten entfernt:

1. Dubletten, die innerhalb der jeweiligen Datenbank gefunden werden.
2. Dubletten, die nach dem Zusammenführen der Suchergebnisse aller Datenbanken entstehen.

### **1.6.6. Zeitliche Reihenfolge der Literaturrecherche**

Die intensive Suche nach relevanten Artikeln begann im Juni 2013 und erstreckte sich über einen Zeitraum von 6 Monaten. Die stichwortbasierte Suche wurde in allen Datenbanken wiederholt durchgeführt, um auch die neuesten Studien mit einbeziehen zu können. Es wurden großteils englischsprachige Artikel gefunden. Bis November 2014 wurden die Datenbanken immer wieder auf neue Artikel und Studien untersucht, um zum Zeitpunkt der

Abgabe den aktuellsten Stand der Forschungsergebnisse präsentieren zu können. Nach Durchsicht der Referenzen der Studien wurden weitere Artikel beschafft.

## 2. Physiologische Grundlagen zum Leaky Gut Syndrom

Um zu verdeutlichen, was bei einem möglichen Leaky Gut Syndrom überhaupt passiert, wird zunächst auf physiologische Prozesse auf der Ebene der Epithelien eingegangen und soll den LeserInnen in weiterer Folge auch ein besseres Verständnis für die nachfolgenden Kapitel bringen.

### 2.1. Zelluläre Transportmechanismen

Das intestinale Epithel besteht aus einer einzelligen Schicht von Enterozyten und Becherzellen, bildet einerseits die größte und wichtigste Abgrenzung gegen Umwelteinflüsse und ermöglicht andererseits als selektiv permeable Membran, Nährstoffe transzellulär oder parazellulär aufzunehmen, beziehungsweise den Durchtritt von Toxinen und Antigenen zu verhindern (Groschwitz & Hogan, 2009).

Epithelien bilden eine Barriere zwischen verschiedenen Kompartimenten, sowohl als Grenzfläche nach außen, als auch zwischen den inneren Flüssigkeitsräumen des Körpers. Zudem besitzen sie neben ihrer Barrierefunktion auch die Fähigkeit eines gerichteten Transportes, der die Homöostase verschiedener Moleküle kontrolliert. Sie sind durch ihre typische polare Struktur gekennzeichnet und miteinander durch die Schlussleisten oder Tight Junctions verbunden. Die Ausrichtung der Zellmembran zur funktionellen Außenseite hin bezeichnet man als apikal, die Ausrichtung zum Extrazellulärraum als basolateral. Der Transport von Molekülen durch die Epithelien hindurch kann über

- transzellulären Weg erfolgen, bei dem ein entsprechendes Molekül über die apikale Plasmamembran in die Zelle hinein, von dort weiter zur basolateralen Membran und in den extrazellulären Raum befördert wird, oder über den
- parazellulären Weg, der durch die gesamte Länge des Interzellularspalts führt und dessen wichtigstes strukturelles Element die Tight Junction darstellt (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010).

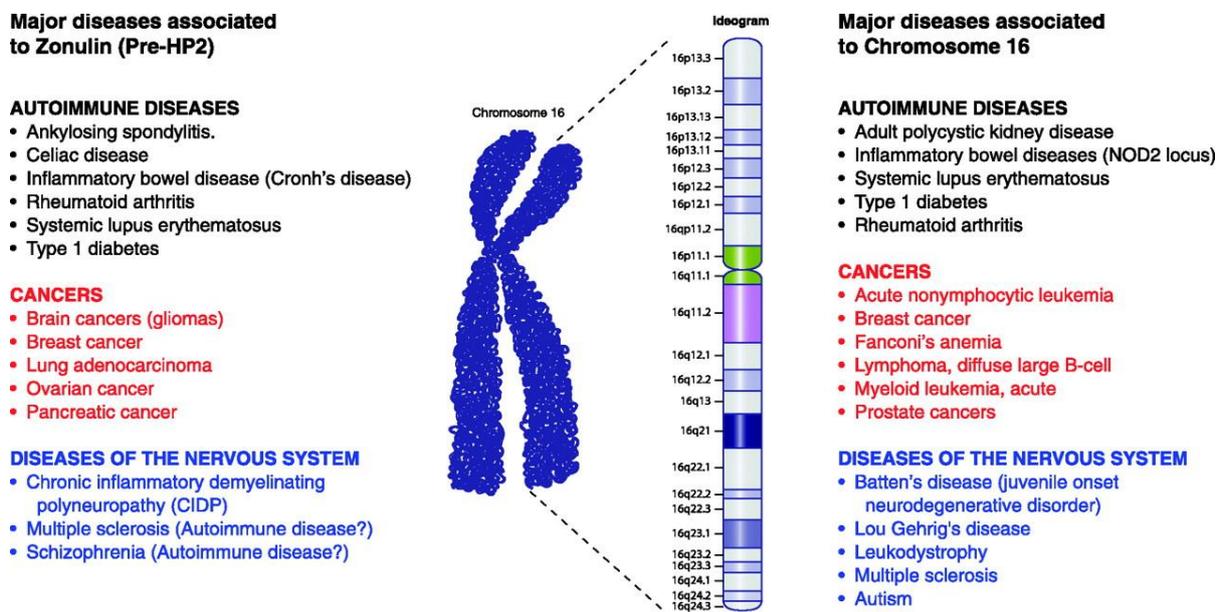
Makromoleküle werden größtenteils parazellulär transportiert und sind wiederum auf die Regulierung durch die interzellulären Tight Junctions angewiesen (Fasano 2011). Die selektive Barrierefunktion wird durch komplexe Proteinnetzungen gewährleistet und besteht aus drei adhäsiven Komplexen, die sie mit dem Zytoskelett verbindet: den Tight Junctions, den Adherens Junctions und den Desmosomen (Groschwitz & Hogan, 2009). Nicht nur diese einzigartigen anatomischen und funktionellen Gefüge sind hier hervorzuheben, nach Fasano (2011) ist es die fein abgestimmte Koordination von digestiven,

absorptiven, peristaltischen, neuroendokrinen und immunologischen Funktionen, die die Komplexität des Gastrointestinalsystems bezeugen.

## 2.2. Zonulin

Zonulin ist ein humanes Protein und bindet an einen spezifischen Rezeptor an der Oberfläche von Darmwandepithelzellen, die durch biochemische Prozesse die Öffnung der Tight Junctions induzieren und somit die Durchlässigkeit der Darmepithelzellen erhöhen (www.ganzimmun.de). Es wurde im Jahr 2000 erstmals beschrieben und auch unter dem Namen Prä-Haptoglobin-2 bekannt (Kock, 2013). Bis heute wird Zonulin als einziger physiologischer Modulator von interzellulären Tight Junctions beschrieben und hat strukturell einen ähnlichen Aufbau wie die Immunglobuline (Fasano, 2011). Nach Fasano und Shea-Donohue (2005) ist Zonulin wahrscheinlich an etlichen Prozessen, wie den Transport von Flüssigkeiten, Makromolekülen und Leukozyten beteiligt und sichert den proximalen Darmbereich vor Besiedelung durch Mikroorganismen.

Abbildung 2 zeigt eine Übersicht von Erkrankungen, die mit Zonulin, dessen Gen auf Chromosom 16 lokalisiert ist, in Verbindung gebracht werden und ist unterteilt in Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen und Erkrankungen des Zentralen Nervensystems.



2. Abb.: Diseases associated with zonulin or related to zonulin, whose gene is located on chromosome 16 (Fasano, 2011, S.162).

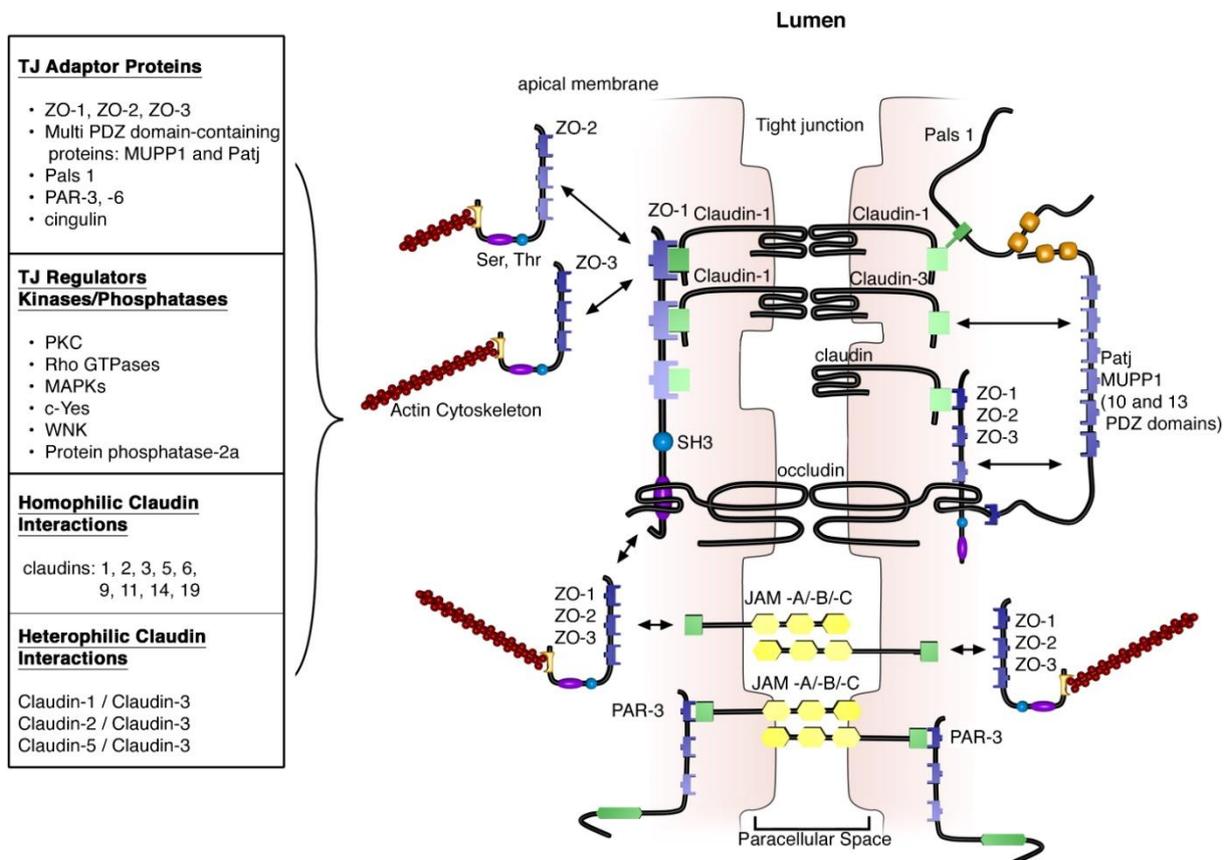
Fasano (2011) stellte eine durch Gluten getriggerte Erhöhung von Zonulin im Serum in der Akutphase von Zöliakie PatientInnen fest, während Zöliakie PatientInnen unter glutenfreier

Ernährung nur durchschnittliche Zonulin Werte zeigten. Darüber hinaus normalisiert sich bei glutenfreier Ernährung nicht nur der Zonulin Wert, auch der Autoantikörpertiter sinkt, Autoimmunreaktionen stoppen, und infolgedessen heilen Schäden an der intestinalen Mukosa komplett aus (Fasano, 2012).

### 2.3. Tight Junction Proteine

Das Tight Junction Maschenwerk besteht aus vier Proteinfamilien: Occludin, Tricellulin, Claudine und JAM (junctional adhesion molecule). Diese sind wiederum über Proteine mit dem Zytoskelett der Zelle verbunden (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010). Die Kombination und das Zusammenspiel dieser Proteine fungiert als „gatekeeper“ und öffnet bzw. schließt die parazellulären Tight Junctions (Vaarala, Atkinson & Neu, 2008).

Folgende Abbildung zeigt die Tight Junction Proteine, die im parazellulären Spalt mit Proteinen der angrenzenden Zellen interagieren und den Tight Junction Komplex mechanisch mit dem Zytoskelett der Zelle verbinden.



3. Abb.: Groschwitz und Hogan (2009, S.6)

Es wird im folgenden Abschnitt ein kurzer Überblick der einzelnen Proteine gegeben, wobei absichtlich auf mikrobiologische Details verzichtet wird. Vielmehr sollen physiologische Zusammenhänge zwischen den Proteinen und den verschiedenen Epithelien dargestellt werden, um auf die Wichtigkeit der Tight Junctions für die intestinale Permeabilität hinzuweisen.

### 2.3.1. Occludin

Occludin ist ein Transmembranprotein, bestehend aus 504 Aminosäuren und wurde erstmals 1993 in Hühnerlebern entdeckt. Zusätzlich zu seiner funktionellen Rolle als regulierendes Protein der parazellulären Barriere, bildet es eine strukturelle „fence“-Funktion an den Tight Junctions. Die „fence“-Funktion verhindert die Diffusion von Proteinen innerhalb der Zellmembran zwischen apikaler und basolateraler Seite (Feldman, Mullin & Ryan, 2005).

Bamforth, Kniesel, Wolburg, Engelhardt und Risau (1999) zeigten in einer Studie an Mäusen, dass ein mutiertes Occludin (mit fehlendem N-Terminus und extrazellulären Domänen) zwar noch zu den Tight Junctions transportiert wird, dort seine Funktion aber nicht mehr ausüben kann und die Tight Junctions durchlässiger werden. Zu den Erkrankungen, die mit Veränderungen des Occludin-Proteins diskutiert werden, zählen Diarrhoe, entzündliche Erkrankungen des Darmes, Multiple Sklerose, Krebs, Diabetes und Allergien (Feldman, Mullin & Ryan, 2005).

### 2.3.2. Tricellulin

Tricellulin ist das derzeit jüngste Mitglied der Tight Junction Proteine und wurde 2005 erstmals beschrieben. Im Vergleich zu anderen Tight Junction Proteinen kommt es besonders häufig in den trizellulären Tight Junctions vor, dem Kontaktpunkt dreier benachbarter Zellen. Allerdings ist über die Funktion von Tricellulin bisher wenig bekannt (Ikenouchi, Furuse, M., Furuse, K., Sasaki & Tsukita, 2005). Nach Schmidt, Lang und Heckmann (2010) übt Tricellulin eine spezifische Barrierefunktion an Kontaktstellen zwischen drei Epithelzellen aus und verhindert so den Durchtritt von Makromolekülen.

### 2.3.3. Claudine

Die Familie der Claudine bildet die größte Gruppe der Tight Junction Proteine und zählt bisher 24 verschiedene Mitglieder, die mit Claudin 1 – Claudin 24 bezeichnet werden. Krause, Winkler, Müller, Haselhoff, Piontek und Blasig (2007) erläutern die verschiedenen parazellulären Funktionen der einzelnen Claudine mit den dazugehörigen Pathologien. Claudin 1 ist essentiell für die Abdichtung der Epidermis. Im Tierversuch bei Mäusen konnte gezeigt werden, dass es bei fehlendem Claudin 1 zu massiven, tödlichen Wasserverlust

kommt und sie daran wenige Stunden nach der Geburt sterben (Furuse et al., 2002). Die Regulation von Claudin 2 ist eng mit chronischen Darm Erkrankungen wie Morbus Crohn verbunden und verringert den transepithelialen Widerstand. Claudin 5 ist ein wichtiger barrierebildender Bestandteil der Blut-Hirn Schranke, wird bei Downregulation mit Morbus Crohn und Glioblastom, bei Upregulation mit dem Pancreaskarzinom in Verbindung gebracht. Claudin 6 kommt vor allem in embryonalen Geweben vor und führt bei Überexpression zu einer erhöhten Wasserpermeabilität. Claudin 11 (oder auch als Oligodendrocyte-specific-Protein bezeichnet) ist hauptsächlich im Myelin des Zentralen Nervensystems exprimiert. Claudin 19 kommt in den Schwann´schen Zellen des peripheren Nervensystems vor und bildet dort Tight Junction ähnliche Strukturen (Krause, Winkler, Müller, Haselhoff, Piontek & Blasig, 2007).

Die Claudine bestimmen somit maßgeblich die Eigenschaften und Funktionen von verschiedenen Endo- und Epithelien. Schmidt, Lang und Heckmann (2010, S.40) beschreiben zwei Folgen von epithelialen Barrierestörungen:

- „Einen pathologisch gesteigerten sekretorischen Durchtritt von kleinmolekularen Soluten und Wasser und
- einen resorptiven Durchtritt von Noxen, der das Epithel im Sinne eines Teufelskreises weiter schädigt“.

#### **2.3.4. JAM (junctional adhesion molecule)**

González-Mariscal, Betanzos, Nava und Jaramillo (2003) beschreiben das Vorhandensein von JAM-Proteinen in Epi- und Endothelien, sowie auch in Leuko- und Thrombozyten. Ihre Funktion liegt in der Bildung von Zell-Zellkontakten zwischen Leuko- und Thrombozyten mit dem Endothel, in der Bindung von Viren, und sie sind an der Neubildung von Tight Junctions beteiligt. Das Diagnostiklabor Ganzimmun ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)) schreibt dem Protein JAM die Aufgabe zu, den anatomischen Zusammenhalt der beiden aneinandergrenzenden Zellmembranen zu gewährleisten.

#### **2.3.5. GALT (Gut associated lymphoid tissue)**

Das Darm assoziierte Immunsystem enthält ca. 50% aller lymphatischen Zellen, umfasst 20-25% der Darmschleimhaut und besteht aus Lymphfollikel in der Mukosa, den Peyer Plaques, und diffus verteilten Lymphozyten zwischen den Enterozyten. Somit ist es sowohl quantitativ als auch funktionell ein wesentlicher Anteil des Immunsystems des Organismus (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010). GALT hemmt nach Fasano und Shea-Donohue (2005) das Eindringen von potenziell schädlichen Antigenen in die Mukosa und in weiterer Folge in den Blutkreislauf, und es stimuliert die Sekretion von sekretorischem IgA und die T-Zell-Aktivität.

Sekretorisches Immunglobulin A bindet Antikörper im Speichel bzw. im Darmlumen und neutralisiert sie.

Die Intestinale Barriere ist das komplexe Zusammenspiel des Mukosaschleims, den Epithelzellen selbst, den Tight Junctions zwischen den Epithelzellen und dem sekretorischen IgA. Hierzu zählen auch die zellulären Elemente des angeborenen und spezifischen Immunsystems wie dendritische Zellen, Makrophagen, B-Zellen und T-Zellen (Lamprecht & Heininger, 2012).

### 3. Leaky Gut und Autoimmunerkrankungen

„Autoimmune diseases are characterized by tissue damage and loss of function due to an immune response that is directed against specific organs“ (Fasano, 2012, S.71).

Autoimmunerkrankung ist ein Überbegriff für Erkrankungen, die auf eine überschießende Reaktion des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe, das als fremd erkannt wird, zurückzuführen sind. Kontrollsysteme versagen wahrscheinlich durch exogene Stimuli, basierend auf einer genetischen Prädisposition, wobei die Entwicklung einer solchen Erkrankung noch nicht hinreichend geklärt ist (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010). Eine populäre Hypothese für die Entstehung einer solchen Immunreaktion ist nach Fasano (2011) die Molekulare Mimikry, bei der es zur Angleichung von Antigenen viral oder bakteriell infizierter Zellen mit den körpereigenen Antigenen kommt. Der Wirtsorganismus erkennt diese Bestandteile des Pathogens nicht als Antigen und bildet daher auch keine Antikörper dagegen. Umgekehrt dazu scheint Molekulare Mimikry weniger für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen sondern für das Fortschreiten eines bereits bestehenden Autoimmunprozesses verantwortlich zu sein (Fasano & Shea-Donohue, 2005).

Als weitere mögliche Hypothese wird der Bystander Effekt diskutiert. Hier führt eine Virusinfektion zu einer Aktivierung von T-Lymphozyten, die nicht spezifisch für dieses Virus sind (Herrath, Fujinamu & Whitton, 2003).

Sehr wahrscheinlich kommt es durch eine genetische Prädisposition zu einer viral oder bakteriell induzierten Autoimmunerkrankung mit Beteiligung verschiedener Organe, die aufgrund noch nicht hinreichendem Verständnis der Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen bisher nur unspezifisch behandelt werden können (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010). Weiters bemängeln Autoren (Fassano & Shea-Donohue, 2005), dass sich die jahrzehntelange Forschung nur auf die oben genannten Hypothesen stütze und noch immer keine erfolgreichen Behandlungen präsentiere.

Fasano (2011) diskutiert das Leaky Gut Syndrom als neue Hypothese in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Neben einer genetischen Prädisposition muss der Wirt dem Antigen ausgesetzt sein und schließlich muss das Antigen die gastrointestinale Schleimhaut erreichen, um über die parazelluläre Passage in die Submukosa einzudringen. Dieser letzte Prozess wird von den Tight Junctions kontrolliert und durch den Verlust dieser Barrierefunktion aufgrund erhöhter intestinaler Permeabilität kommt es in weiterer Folge zu einer Reaktion des Autoimmunsystems. Nach Krack, Sharma, Figulla und Anker (2005) wird diese Barrierefunktion von einer ausgeglichenen Darmflora, einer intakten Schleimhaut und

einem normal funktionierendem Immunsystem aufrechterhalten. Raßhofer (2006) postuliert, dass es bei einem Leaky Gut Syndrom unter anderem zu Antikörperbildung gegenüber resorbierten Neoantigenen kommen kann, eventuell verbunden mit allergischer Sensibilisierung. Darüber hinaus kann es zu Autoimmunreaktionen durch Kreuzreaktion gegenüber körpereigenen Strukturen, mit Bildung autoreaktiver T-Zellen kommen. Ergebnisse aus Untersuchungen zu Zöliakie liefern nach Fasano (2012) das beste Argument für diese neue Hypothese in der Entstehung von Autoimmunreaktionen. Das Zusammenspiel von Genen und Umweltfaktoren (Gliadin bei Zöliakie) führt zu Schäden in der Darmschleimhaut, die unter physiologischen Bedingungen von den interzellulären Tight Junctions reguliert wird. Bereits im Frühstadium von Zöliakie sind diese Tight Junctions aber geöffnet, erlauben so den Durchtritt von Antigenen, die in weiterer Folge Entzündungen außerhalb des Darms provozieren können.

Basierend auf seinen Untersuchungsergebnissen fasst Fasano (2012) die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen in drei Punkten zusammen:

- Autoimmunerkrankungen führen zu einer Fehlkommunikation zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem;
- Molekulare Mimikry und Bystander Effekt alleine reichen nicht aus, vielmehr ist die zusätzliche, permanente Stimulation von umweltbedingten Triggern notwendig, um eine Autoimmunerkrankung auszulösen, und theoretisch kann eine Autoimmunreaktion sogar gestoppt, oder möglicherweise aufgehoben werden, wenn diese Trigger eliminiert werden;
- Darüber hinaus ist der Verlust der schützenden Barrierefunktion durch die Darmschleimhaut, Voraussetzung für die Entstehung einer solchen Reaktion des Immunsystems.

## 4. Bakterielle Translokation

Nachdem in den oberen Absätzen auf die Physiologie der intestinalen Barriere eingegangen wurde, soll in diesem Abschnitt gezeigt werden, wodurch es möglicherweise zu Folgeerscheinungen eines Leaky Gut Syndroms und der in der Literatur beschriebenen zusammenhängenden Erkrankungen außerhalb des Gastro-Intestinaltraktes kommen kann.

„Bacterial translocation is defined as the migration of bacteria from the intestinal lumen to mesenteric lymph nodes or extra-intestinal sites“ (Almeida, Galhenage, Yu, Kurtovic & Riordan, 2006, S. 10).

Im Jahre 1980 wurde bakterielle Translokation zum ersten Mal von R. Berg definiert als Wanderung von Bakterien oder bakterieller Produkte aus dem intestinalen Lumen in die mesenterialen Lymphknoten und von dort aus zu anderen extraintestinalen Organen. „Translocation is an appropriate term since it simply describes the relocation of bacteria from one site (intestinal) to another (extra-intestinal) without implying the mechanisms“ (Berg, 1980, S.32). Bakterielle Translokation ist zwar weitgehend als pathologischer und potenziell schädigender Mechanismus angesehen, allerdings scheint es gerade in den ersten Lebensjahren auch ein natürlicher Prozess zur Antigenbildung im Darm zu sein (Krack, Sharma, Figulla & Anker, 2005).

Im Tierversuch konnten Berg und Owens (1980) nachweisen, dass schädliche Bakterien bei intakter intestinaler Barriere, intrazellulär über die Lymphbahnen die mesenterialen Lymphknoten erreichen, aber bei geschädigter Darmschleimhaut und erhöhter Darmpermeabilität, interzellulär zwischen den Epithelzellen direkt in das Lymph- und Blutsystem gelangen und dabei die mesenterialen Lymphknoten umgehen. Von bakterieller Translokation spricht man aber nur, wenn Bakterien auf ihrem Weg durch die intestinale lamina propria nicht eliminiert oder inaktiviert wurden. „If the translocating bacteria are killed in route, cultures of the mesenteric lymph nodes and other organs will be negative and bacterial translocation will not have taken place, even though the bacteria crossed the intestinal epithelial barrier“ (Berg, 1980, S.34).

Berg (1980) beschreibt 3 primäre Mechanismen zur bakteriellen Translokation:

- Intestinal bacterial overgrowth
- Immunodeficiencies
- Increased intestinal permeability

Auf den hohen Forschungsbedarf zu diesem Thema und den möglichen Zusammenhang der Translokation von Bakterien und deren Endotoxinen mit Autoimmunerkrankungen,

septischem Schock, bakterieller Peritonitis sowie chronischen Lebererkrankungen, wird auch 1997 hingewiesen (Vetter). Trotzdem wird in aktuellen Ausgaben von Nachschlagwerken der Physiologie mit Pathophysiologie die bakterielle Translokation noch nicht berücksichtigt. In dem Artikel „Neue Erkenntnisse zur Sepsis durch bakterielle Translokation“ aus dem Jahre 2012 (Lamprecht & Heininger), gilt die Störung der intestinalen Barriere als Basis für die bakterielle Translokation und als lange bekanntes Konzept für die Ursache einer Sepsis ohne fassbaren Fokus. Die Autoren kritisieren, dass molekulare Nachweismethoden versuchen, diesem Konzept in der Diagnostik Rechnung zu tragen, aber bisher noch keinen Einzug in die Routine erlangt haben. Die Schwierigkeit der Nachweisbarkeit bakterieller Translokation aus dem Darm in mesenteriale Lymphknoten, portalvenöses Blut oder das Peritoneum, außerhalb des Tiermodells, liegt unter anderem darin begründet, dass mikrobiologisches Untersuchungsmaterial nur intraoperativ gewonnen werden kann.

Auf die Auswirkungen der bakteriellen Translokation auf einzelne Organsysteme soll in weiteren Kapiteln ausführlicher Stellung genommen werden.

## 5. Diagnostik und Testverfahren

Da Untersuchungen der Darmschleimhaut durch Entnahme von Biopsien und/oder endoskopische Verfahren für PatientInnen invasiv, oft unangenehm und mit hohen Kosten verbunden sind, muss auf alternative Methoden zur Beurteilung der Darmbarriere zurückgegriffen werden (Teixeira, Moreira, Souza, Frias & Peluzio, 2014). Die Diagnostik des Leaky Gut Syndroms zielt auf die zwei Komponenten der intestinalen Epithelbarriere ab. Zum einen auf die Zellmembran selbst, welche wasserlösliche Substanzen am Durchtritt hindert, zum anderen auf den Raum zwischen den Zellen, der als reversible strukturelle Komponente von den Tight Junctions kontrolliert wird (Hollander, 1999).

Zur besseren Übersicht der Testverfahren wird die labormedizinische Entzündungsdiagnostik im Folgenden in drei Bereiche eingeteilt:

- Abklärung der Mukosa-Schrankenstörung
  - Zonulin im Serum oder Stuhl
  - Alpha -1- Antitrypsin im Stuhl
  - Laktulose/Mannitol - Test
- Abklärung der Funktion des Mukosaimmunsystems
  - Sekretorisches IgA im Serum
- Nachweis von Leukozyten im Stuhl
  - Calprotectin im Stuhl (Kock, 2013).

Bei Durchsicht der Literatur wurden diese Testverfahren am Häufigsten beschrieben, daher wird hier genauer darauf eingegangen.

### 5.1. Zonulin im Serum oder Stuhl

Wie bereits erwähnt, ist Zonulin für die Regulation der Tight Junctions in der Darmwand verantwortlich. Der Nachweis einer erhöhten Serum- und/oder Stuhlkonzentration deutet auf eine Störung der Integrität der Mukosabarriere, infektiöser und nichtinfektiöser Genese, hin (Kock, 2013). Erhöhte Werte dieses Proteins werden bei der Entwicklung von Zöliakie, Diabetes Typ 1, Multipler Sklerose und rheumatischer Polyarthritits gefunden (biovis, 2011). Klinisch zu beobachten ist ein Anstieg des Zonulins auch bei längerfristigen antibiotischen Therapien ([www.inflammatio.de](http://www.inflammatio.de)). Für Fasano (2011) zählt Gluten zu den stärksten Triggern für die Freisetzung von Zonulin.

## 5.2. Alpha -1- Antitrypsin im Stuhl

Alpha -1- Antitrypsin ist ein Marker für den Übertritt von Serumeiweißen in das Darmlumen. Erhöhte Werte im Stuhl finden sich im Rahmen eines enteralen Eiweißverlustes und bei entzündlichen Veränderungen der Mukosa ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)). Eine Erhöhung dieses Wertes liegt vor allem bei Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn vor (Hubl, Freymann & Demant, 2001), und ist aber oft auch ein sicherer Indikator für eine erhöhte Darmpermeabilität (biovis, 2011). Die Menge von Alpha -1- Antitrypsin im Stuhl spiegelt gut die anatomische Ausdehnung von entzündlichen Darmerkrankungen wieder, da es normalerweise in der Leber synthetisiert wird und nicht nennenswert im Darm gespalten oder resorbiert wird. Zudem ist ein Anstieg dieses Wertes mit einem erhöhten Risiko für Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsantigenen verbunden (Martin & Petrak, 2011).

## 5.3. Laktulose – Mannitol Test

Der Laktulose-Mannitol Test wird in der Literatur am häufigsten mit der Diagnostik des Leaky Gut Syndroms in Verbindung gebracht und gibt Auskunft über die Permeabilität des Dünndarmepithels (Teixeira, Moreira, Souza, Frias & Peluzio, 2014).

Während der Alpha -1- Antitrypsin Test vor allem zur Beurteilung der Funktion und Integrität der Mukosa dient, lässt sich die konkrete Beurteilung der Permeabilität und der Barriere nicht durch fäkale Marker testen, sondern wird durch den Laktulose-Mannitol Test ergänzt ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)). Laktulose und Mannitol sind für den Menschen nicht abbaubare Zuckerarten, die für diesen Test in Wasser aufgelöst getrunken werden und deren Gehalt später in einer Sammelurin Probe bestimmt wird. Das wasserunlösliche Monosaccharid Mannitol gelangt über den transzellulären Weg in den Körper, das größere Disaccharid Laktulose über den parazellulären Weg. Während sich der parazelluläre Transport bei einem Leaky Gut Syndrom verstärkt, kann der transzelluläre Transport nur mehr vermindert ablaufen und „der Quotient aus den Urin Gehalten beider Substanzen gibt einen sicheren Index wieder, ob und wie weit die intestinale Permeabilität gestört ist“ (biovis, 2011, S.11).

Nach Odenwald und Turner (2013) kann Laktulose als Marker der Integrität der Darmbarriere angesehen werden, und Mannitol hingegen zeigt die Flächenausdehnung einer möglichen Schädigung an. So ist zum Beispiel bei Zöliakie die Mannitolaufnahme als Zeichen einer Schädigung der Dünndarmzotten vermindert, und Laktulose wird aufgrund der Schädigung der Barrierefunktion der Tight Junctions vermehrt aufgenommen. In einem weiteren Review zur intestinalen Permeabilität wird beschrieben, dass typischerweise Sucrose zur Messung der Permeabilität des Magens genommen wird, Mannitol ein Marker für die Durchlässigkeit des Dünndarms ist, Laktulose den Grad des zerstörten Areals im Dünndarm widerspiegelt

und Sucralose zur Messung der Permeabilität des Colons dient (Camilleri, Madsen, Spiller, Van Meerveld & Verne, 2012).

Im Gegensatz zu der von Diagnostiklaboratorien publizierten Meinung steht die Ansicht von Vojdani (2013), Laktulose und Mannitol gäben zwar Auskunft über den Gesamtzustand des Verdauungstraktes, nicht aber über die Durchlässigkeit für Makromoleküle wie bakterielle Toxine und Nahrungsmittelantigene, da ihre Molekülmasse für eine solche Aussage zu gering sei. Laktulose mit einer Molekülmasse von 342 Da und Mannitol mit 182 Da kann Aussage über eine Entzündung oder Atrophie der Zotten des Darmes geben, aber nur Moleküle ab einer Masse von 5000 Da können das Immunsystem durch eine T-Zell Aktivierung und Produktion von Zytokinen und Antikörpern angreifen. „Whether the transport pathway is paracellular or transcellular, it is mandatory to use appropriate probes (proteins, bacteria) to delineate which materials can cross the epithelial barrier“ (Vojdani, 2013, S.14).

Üblicherweise wird der Laktulose-Mannitol Test als Sammelurinprobe über eine Zeitspanne von 5 bis 6 Stunden durchgeführt (Teixeira, Moreira, Souza, Frias & Peluzio, 2014). In der aktuellsten Studie dazu postulieren Sequeira, Lentle, Kruger und Hurst (2014), dass der optimale Zeitraum zur Testung der Dünndarmpermeabilität zwischen 2 und 4 Stunden beträgt. In einer weiteren Studie wurde eine Relation zwischen Dünndarmpermeabilität und Alter untersucht und keine Verschlechterung der Barriere im Alter per se gefunden, außer es liegen bereits pathologische Veränderungen, wie bei Entzündungsprozessen oder Diabetes Typ 2, vor (Valentini et al., 2014).

Der Laktulose-Mannitol Test gilt nach Vojdani (2013) derzeit als Gold Standard Methode zur Messung der intestinalen Permeabilität, wird aber trotzdem vor allem für wissenschaftliche Untersuchungen und sehr wenig in der klinischen Praxis verwendet (Teixeira, Moreira, Souza, Frias & Peluzio, 2014). Basierend auf seinen Untersuchungsergebnissen fordert Vojdani (2013) eine Neubewertung zur Messung der intestinalen Permeabilität, da es bei der Testung mit zu kleinen Zuckermolekülen, wie es bei Laktulose und Mannitol der Fall ist, zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen kommen kann und keine Rückschlüsse über die Durchlässigkeit für großmolekulare Toxine und Bakterien möglich sind.

#### **5.4. Sekretorisches IgA (sIgA)**

Als sekretorisches Immunglobulin A wird das durch die Schleimhäute sezernierte IgA bezeichnet, welches in den Plasmazellen im Bereich der Lamina propria gebildet wird und durch seine neutralisierende und blockierende Wirkung ein Eindringen von Antigenen in die Mukosa verhindert (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010). Bereits durch die Darmwand

penetrierte Antigene werden von sIgA gebunden, zurück in das Darmlumen transportiert und hier unschädlich gemacht (Martin & Petrak, 2011).

Wenn sIgA im Stuhl niedrig bis gar nicht vorkommt, kann dies einen Hinweis auf einen Immundefekt sein, ist aber „immer ein Zeichen für einen nicht regulär funktionstüchtigen Darm und eine erhöhte Schleimhautpermeabilität“ (biovis, 2011, S.10). Ein Mangel deutet auf eine verminderte Aktivität des Mukosaimmunsystems hin, hingegen zeigt sich eine erhöhte Aktivität durch erhöhte sIgA Werte bei einer lokalen Entzündung der Darmschleimhaut (Martin & Petrak, 2011). Zu den häufigsten, mit sIgA – Mangel assoziierten Autoimmunerkrankungen, zählen Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematodes und Zöliakie (Vojdani, 2014).

## 5.5. Calprotectin

Die immunologische Bestimmung des Calprotectins im Stuhl stellt einen hochspezifischen Entzündungsmarker dar und ist bei erhöhter Konzentration abklärungsbedürftig in Hinblick auf einen mukosa-assoziierten Entzündungsprozess, oder ein karzinogenes Geschehen (Kock, 2013). Calprotectin ist ein Protein, welches im Zytoplasma von Epithelzellen und bestimmten weißen Blutkörperchen vorkommt und liefert einen wichtigen Hinweis auf eine krankhaft bedingte Ansammlung von weißen Blutkörperchen im Darm ([www.gesundheit.gv.at](http://www.gesundheit.gv.at)).

## 5.6. IgG4 Nahrungsmittelscreen

Dieses Testverfahren wurde in den bisher erwähnten Studien zur Messung der intestinalen Permeabilität wenig beschrieben, wird aber in der ärztlichen Praxis verwendet und im Kapitel „Osteopathische Behandlung des Leaky Gut Syndroms“ noch ausführlicher erklärt. In einem Anhang zu einer Laboranalyse eines IgG4 Nahrungsmittelscreens erklärt das Diagnostiklabor biovis (2013):

hohe IgG4 Antikörperkonzentrationen beruhen vermutlich auf einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmschleimhaut, wodurch Allergene in größeren Mengen in Kontakt mit der systemischen Körperabwehr kommen. Als Ursachen der erhöhten Schleimhautpermeabilität kommen eine wiederholte Gabe von Antibiotika und die damit verbundenen Schädigungen der Darmflora, Magen-Darm-Infekte, entzündliche Darmerkrankungen, Umweltbelastungen oder Stress in Betracht.

In der Literatur wird diese Art der Testung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten kontrovers diskutiert. Die Kritik richtet sich dabei nicht gegen die Methodik der IgG Bestimmung,

sondern betrifft deren Interpretation, da eine IgG-Produktion gegenüber Nahrungsmittelproteinen zu einer normalen Immunantwort gehöre und keinerlei Krankheitswert habe (Klein-Tebbe, Lepp, Niggemann & Werfel, 2005). Dem gegenüber steht eine randomisierte Doppelblindstudie von Atkinson, Sheldon, Shaath und Whorwell (2004), die mit einem hochgradigen Signifikanzniveau von  $p = 0,001$  für die Relevanz des IgG4 Tests spricht.

In einem online-Vortrag von Dr. Wulff zur Standortbestimmung der IgG4 Nahrungsmittelsscreenings ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)) wird die Schwierigkeit der Interpretation der Literatur dazu deutlich und soll daher in diesem Kapitel dargestellt werden. Im deutschen Ärzteblatt (2005) publizieren die Autoren Kleine-Tebbe, Lepp, Niggemann und Werfel folgende Behauptung:

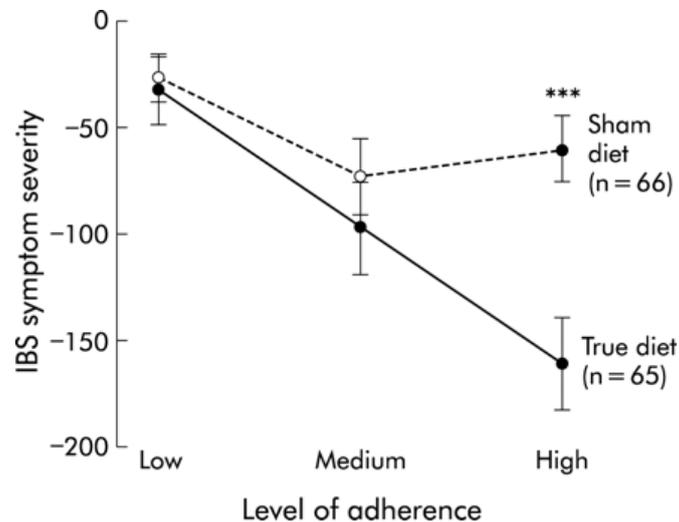
IgG-Antikörper gegen Nahrungsmittel entsprechen einer intakten Immunantwort und sind keinesfalls als krankmachend im Sinne einer Nahrungsmittelunverträglichkeit (weder NMA noch NMI) einzustufen. Aus diesem Grund sind Diättempfehlungen und therapeutische Konsequenzen aufgrund von IgG-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel als unbegründet abzulehnen,

und berufen sich dabei auf einen Artikel aus der schweizerischen Zeitschrift Allergologie (Wüthrich, 2005). Bei der Durchsicht dieses Artikels wiederum stützt der Herausgeber (Wüthrich, 2005) seine Meinung auf eine 2004 durchgeführte Studie von Atkinson, Sheldon, Shaath und Whorwell, die feststellten, dass eine Eliminationsdiät aufgrund einer IgG Bestimmung, die Symptome des Reizdarmsyndroms effektiver zu lindern vermag als Medikamente. Wüthrich allerdings kritisiert dieses Ergebnis aufgrund fehlender Kontrollgruppen sowie fehlender Provokationstests dieser Studie. Kleine-Tebbe, Lepp, Niggemann und Werfel (2005) behaupten weiters:

Die Beurteilung zellulärer Veränderungen nach dem Zusatz von (bis zu 180) Nahrungsmitteln entbehrt einer rationalen wissenschaftlichen Basis, ist abhängig von der subjektiven Interpretation und nicht reproduzierbar. Gezielte Untersuchungen mit allergischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen zeigten enttäuschende Ergebnisse, fehlende Reproduzierbarkeit und keine Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose.

Wenn man allerdings diese von Wüthrich kritisierte Studie „Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial“ (Atkinson, Sheldon, Shaath & Whorwell, 2004) selbst betrachtet, stellt man fest, dass es sowohl eine Kontrollgruppe gibt, als auch eine Wiedereinführung der eliminierten Lebensmittel

druchgeführt wurde und somit auch der Vorwurf, es gäbe keine Provokationstests, obsolet wird. In der folgenden Abbildung wird der Unterschied der Testgruppe zur Kontrollgruppe, gemessen am Schweregrad des Reizdarmsyndroms, dargestellt und zeigt eine deutliche Reduktion der Symptome in der Testgruppe (Abbildung 5).



4. Abb.: Mean change in symptom severity scores at 12 weeks according to degree of adherence (Atkinson, Sheldon, Shaath & Whorwell, 2004, S.1461). \*\*\*p<0.001

In der im Juni 2008 erschienenen Publikation von Bernardi et al., wurden 68 Personen mit klinischen Symptomen und 22 Personen einer Kontrollgruppe, mit einem IgG4 Test auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten untersucht. Nach einer Eliminationsdiät auf Basis der Testergebnisse zeigten 78,5% eine deutliche Symptomverbesserung nach 2 Monaten. 19 Personen unterzogen sich nach 2 Monaten einer erneuten Blutuntersuchung, und bei 89,5% konnte eine deutliche Absenkung der erhöhten IgG4 Titer im Vergleich zur Erstuntersuchung festgestellt werden. Mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 87% zeigt das Testverfahren eine gute diagnostische Genauigkeit.

#### 5.6.1. Methodik des IgG4 Nahrungsmitteltests

Dieser Bluttest wird bei Symptomen des unteren Verdauungstrakts wie Bauschmerzen, Durchfälle, Bauchkrämpfen oder Verstopfung durchgeführt, wenn aufgrund der Beschwerdesymptomatik ein Verdacht auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit besteht ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)). Im Patienten - Aufklärungsbogen des Diagnostiklabors Ganzimmun (2009) wird auf die widersprüchlichen Aussagen in Bezug auf dieses Testverfahren hingewiesen und angegeben, dass erhöhte Mengen von IgG Antikörpern als nicht normale Reaktion des Körpers anzusehen ist, die bei Erkrankungen wie Morbus Crohn, Migräne, Übergewicht und Reizdarmsyndrom eine Rolle spielt. „Das Auftreten der Antikörper gegen

verschiedene Nahrungsmittel ist als Zeichen einer anormalen Abwehrreaktion des Körpers zu werten, die bei einer vermehrten Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für Fremdartigene noch gesteigert wird“ ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)).

### **5.6.2. Auswertung des IgG Nahrungsmitteltests**

Diagnostiklaboratorien in Deutschland wie biovis oder Ganzimmun bieten Auswertungen von 88 bis 280 Grundnahrungsmitteln an, gegen die das Immunsystem Antikörper der Klasse IgG/IgG4 gebildet hat ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)). Der sich ergebende Index beschreibt das Ausmaß der Sensibilisierung oder Immunreaktionen und Indices ab einer Höhe von über 50 gehen mit einer erhöhten Darmschleimhautpermeabilität einher ([www.biovis.de](http://www.biovis.de)). Ein anderes Laborinstitut legt sich auf keinen bestimmten Wert fest, sondern beschreibt lediglich, dass „hohe Indices“ in der Regel eine erhöhte Permeabilität anzeigen ([www.orthoanalytic.ch](http://www.orthoanalytic.ch)). Positiv getestete Nahrungsmittel werden in 4 Gruppen aufgeteilt, wobei Gruppe 1 die Nahrungsmittel auflistet, die nicht im Test reagieren und Gruppe 4 Nahrungsmittel mit hoher IgG-Antikörperkonzentration beinhaltet, die in Folge über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten gemieden werden sollen, um der Bildung pathogener Immunkomplexe vorzubeugen ([www.biovis.de](http://www.biovis.de)).

## **6. Clinical Outcomes – erhöhte intestinale Permeabilität als mögliche Ursache von Erkrankungen**

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden einige Studien gefunden, die das Leaky Gut Syndrom im Zusammenhang mit einzelnen Organsystemen untersuchten und mögliche Auswirkungen beschrieben. Da diese Ergebnisse für die osteopathische Praxis von Relevanz sein könnten, werden sie in diesem Kapitel aufgezeigt und verständnishalber auch nach Organsystemen gegliedert. Auf die Pathogenese des Leaky Gut Syndroms wird hier nicht mehr eingegangen. Aus qualitativen Gründen werden für dieses Kapitel nur Studien verwendet, die nicht älter als fünf Jahre sind. Ältere Studien werden dann verwendet, wenn keine vergleichbare aktuellere Studie dazu gefunden werden konnte und die Ergebnisse der Autorin relevant erschienen.

Aus der Tabelle von Odenwald und Turner (2013) wird ersichtlich zu welchen Krankheitsbildern es bereits Untersuchungen gibt, welche Erkrankungen sowohl mit humanen Daten belegt als auch im Tierversuch bestätigt wurden und es wird aufgezeigt, ob die Behandlung der Erkrankung einen Einfluss auf die damit assoziierten Permeabilitätsdefekte hat.

	DISEASE	HUMAN DATA REGARDING INTESTINAL PERMEABILITY	Is ASSOCIATION SUPPORTED BY ANIMAL MODEL(S)?	DOES DISEASE TREATMENT IMPROVE DISEASE- ASSOCIATED PERMEABILITY DEFECTS?
<b>EXTENSIVE SUPPORTING DATA</b>	Inflammatory bowel disease (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis)	Positive correlation with disease activity present in some healthy first degree relatives (CD)	Yes	Yes (in patients and experimental models)
	Graft vs. Host Disease	Positive correlation of preconditioning GI toxicity (presumed to indicate degree of transient barrier loss) with disease activity	Yes	Yes (in experimental models)
	Type I diabetes	Increases in pre- diabetic and diabetic patients	Yes	Unknown
	HIV / Aids	Increased in HIV enteropathy; positive correlation with disease stage	Yes	Yes (in patients)
	Multiple organ dysfunction syndrom	Correlates with increased disease severity	Yes	Unknown
<b>SOME SUPPORTING DATA</b>	Irritable bowel syndrome	Increased in diarrhea predominant, post infectious, and non-post-infectious IBS	No	Unknown
	Celiac Disease	Positive correlation with disease activity; increased in patients and healthy relatives	Yes	Yes (in experimental models)
<b>LIMITED OR NO SUPPORTING DATA</b>	Autism	Increased in patients and relatives; correlates with food intolerance	No	Unknown
	Eczema	Increased in subset of patients; possible correlation with disease activity	No	Unknown
	Psoriasis	Inconclusive	No	Unknown

Acute pancreatitis	Positive correlation with disease activity	Yes	Yes
Parkinson's disease	Increased in subset of patients	No	Unknown
Fibromyalgia	Increased in subset of patients; correlation with disease activity not studied	No	Unknown
Depression	Unknown	No	Unknown
Chronic Fatigue Syndrome	Unknown	No	Unknown
Asthma	Increased in asthmatic patients; no correlation with disease activity	No	No
Multiple Sclerosis	Increased in subset of patients; normal in remission	No	Unknown
Rheumatic diseases (Arthritis and ankylosing spondylitis)	Increased in patients; NSAID treatments is confounding factor	No	Unknown
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Positive correlation with disease activity	No	Unknown
Alcoholic cirrhosis	Increased in subset of patients; correlations with disease activity not studied	No	Unknown

1. Tab.: The relationship between intestinal barrier function and selected diseases. Angelehnt an Odenwald und Turner (2013, S.1076-1077).

## 6.1. Erkrankungen des Darms

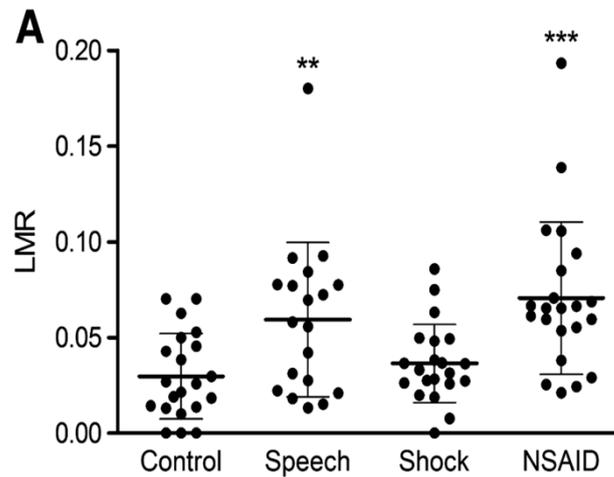
Intestinale Permeabilität ist am häufigsten in Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen und dem Reizdarmsyndrom untersucht worden und der Großteil der Studien zu entzündlichen Darmerkrankungen betrifft wiederum Morbus Crohn PatientInnen mit Dünndarmbeteiligung. Auch wenn die Permeabilität bei Messungen von entzündlichen Darmerkrankungen erhöht ist, kann keine Aussage über Ursache oder Auswirkung getroffen werden, da physiologische Prozesse, wie die proinflammatorische Zytokinausschüttung,

bekannterweise einen Einfluss auf die intestinale Permeabilität haben. Das überzeugendste Argument für einen krankheitserregenden Zusammenhang mit dem Verlust der Darmbarriere wurde bei Morbus Crohn PatientInnen gefunden, deren gesunde Verwandte ersten Grades, verglichen mit gesunden, nicht verwandten Personen, erhöhte intestinale Permeabilität aufwiesen. In darauffolgenden Studien konnte weiters bei der Gruppe der gesunden Verwandten eine NOD2 Mutation festgestellt werden, was mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa in Verbindung gebracht wird. Unglücklicherweise kann nach Odenwald und Turner (2013) keine Aussage darüber gemacht werden, ob bei dieser Gruppe auch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht.

In einem weiteren Review bestätigen die Autoren (Camilleri, Madsen, Spiller, Van Meerveld & Verne, 2012) einen Zusammenhang von Erkrankungen des Magen-Darm Systems mit Veränderungen der intestinalen Permeabilität und zeigen drei mögliche Ursachen dafür auf:

- Infektionen: Bei PatientInnen mit Gastroenteritisinfektion durch *Campylobacter jejuni* konnte durch einen Laktulose-Mannitol Test eine erhöhte intestinale Permeabilität bis zu 4 Jahren nach Beginn der Infektion nachgewiesen werden.
- Genetische Prädisposition: Untersuchungen unterstützen zwar die Annahme, dass genetisch bedingte, vermehrte Produktion von Entzündungsmediatoren die Darmpermeabilität beeinflusst, genauere Zusammenhänge gilt es aber noch zu erforschen.
- Stress: In zahlreichen Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass Stress über die Stimulation von Mastzellen, die T-Lymphozyten stimuliert und nach 48 Stunden zu einer erhöhten Darmpermeabilität führt.

Eine Studie von Vanuytsel et al. (2013) untersuchte die Auswirkungen von psychologischem Stress auf die intestinale Permeabilität sowie dessen Mechanismus. Über einen 2 Stunden Laktulose-Mannitol Test wurde der Grad der Dünndarmpermeabilität bei 23 gesunden freiwilligen StudentInnen gemessen, die 4 verschiedenen Stresssituationen ausgesetzt wurden: Einer Kontroll-Testung, einer öffentlichen Rede als natürlichen psychosozialen Stressfaktor, der Antizipation von elektrischen Schocks und der Verabreichung von Indometacin (NSAR).



5. Abb.: Small intestinal permeability during psychological stress conditions (Vanuytsel et al., 2013, S.4). Der Laktulose-Mannitol Quotient (LMR) war signifikant erhöht: \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.0001, verglichen mit der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse zeigten (Abbildung 4), dass bei der öffentlichen Rede und bei Gabe von NSAR, erhöhte Cortisolspiegel im Speichel, als Marker für eine Aktivierung der Hormonachse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse), gemessen werden konnten, sowohl eine Stunde als auch direkt vor Beginn der Rede. Die Aktivierung der Stressachse mit gesteigerter Cortisolausschüttung spielt also eine Schlüsselrolle in stressbedingten Veränderungen der Permeabilität. Corticotropin releasing Hormon (CRH) steigerte ebenso den Laktulose-Mannitol Quotienten und somit die intestinale Permeabilität. Interessanterweise konnte, sowohl bei Stress als auch CRH induzierter Hyperpermeabilität, beobachtet werden, dass die Vorbehandlung der ProbandInnen mit einem Mastzellstabilisator zu keinem Cortisolanstieg führte. Für die klinische Praxis kann dieses Ergebnis eine attraktive Option in der Behandlung und Prävention von Stress-induzierten Beschwerden des Gastrointestinaltraktes sein, zum einen durch CRH Rezeptor Antagonisten, zum anderen durch Mastzellstabilisatoren.

Fasano (2011) findet eine stärkere Aktivierung des Zonulin-Zonulinrezeptorsystems bei Zöliakie- und Diabetes mellitus Typ 1 PatientInnen, zudem zeigen PatientInnen mit aktiver Zöliakie erhöhte Zonulinkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Personen oder Zöliakie PatientInnen in Remission unter glutenfreier Diät. In einer Fachinformation von Ganzimmun ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de), 2013) wird publiziert, dass im Tierversuch der Anstieg des Zonulinspiegels einer Diabetes Typ 1 Erkrankung zeitlich vorausgeht, und umgekehrt bei Blockade von Zonulin ein Typ 1 Diabetes verhindert werden konnte.

## 6.2. Erkrankungen des skelettalen Systems

Fasano (2012) beschreibt erhöhte intestinale Permeabilität bei PatientInnen mit Morbus Bechterew und ihren gesunden Verwandten. Da diese Veränderungen der Darmmukosa der

klinischen Manifestation dieser Erkrankung vorausgehen, wird eine krankheitsverursachende Rolle der Tight Junction Dysfunktion bei Morbus Bechterew angenommen.

Scarpa et al. (2000) konnten in einer klinischen Studie bei 15 von 15 teilnehmenden PatientInnen mit aktiver Psoriasis arthropatica, ohne subjektiven Beschwerden des Gastrointestinaltraktes, trotzdem mikroskopische Veränderungen im Biopsiematerial einer Koloskopie nachweisen. Bei 6 PatientInnen zeigten sich makroskopisch keine Veränderungen der Mukosa. Hingegen fand man in der Kontrollgruppe bei 10 von 10 gesunden PatientInnen keinerlei makroskopische bzw. mikroskopische Veränderungen. Dieses Ergebnis weist auf einen Zusammenhang von Gelenken, Haut und Darmveränderungen bei dieser Patientengruppe hin. In der Tabelle (Tab.1) nach Odenwald und Turner (2013) finden sich jedoch, weder in humanen Studien noch im Tiermodell, keine bzw. ergebnislose Daten zu Untersuchungen der intestinalen Permeabilität in Zusammenhang mit Psoriasis. Die oben beschriebene Studie von Scarpa et al. wurde in dieser Tabelle aber auch nicht berücksichtigt.

### 6.3. Erkrankungen der Leber

Die Review „The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease“, zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen alkoholischer Leberzirrhose, bakterieller Translokation und einem Leaky Gut Syndrom auf. „There is a strong evidence for a gut-liver axis that is causatively linked not only to progression of alcohol-induced liver disease but also infections, both in patients and experimental animal models“ (Hartmann, Chen & Schnabl, 2012, S.1).

Eine Verbindung von entzündlichen Darmerkrankungen und Erkrankungen des Leber-Gallensystems, wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), findet Navaneethan (2014) in einem Review „Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: an example of gut-liver crosstalk“. In 70 bis 80% der PatientInnen mit primär sklerosierender Cholangitis finden sich entzündliche Darmerkrankungen, diese wiederum sind in 85 bis 90% der Fälle eine Colitis ulcerosa, in 10 bis 15% ein Morbus Crohn. Die Ätiologie und Pathogenese der primär sklerosierenden Cholangitis sind noch größtenteils unbekannt, wird aber mit dem Leaky Gut Syndrom in Zusammenhang gebracht. „This leaky gut may be related to gut microbiota and may contribute to the pathogenesis of PSC“ (Navaneethan, 2014, S.194). Ebenso ist die bakterielle Translokation in diesem Artikel als weiterer möglicher Entstehungsmechanismus der PSC angeführt, da bakterielle Endotoxine auf diesem Weg in den Pfortaderkreislauf gelangen und zu einer Aktivierung der Kupffer Zellen führen.

Bakterielle Translokation spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der alkoholischen Leberzirrhose und wird zudem getriggert von Darm-Motilitätsstörungen, erhöhtem pH Wert des Magensekretes, verminderter Gallenproduktion, oxidativem Stress oder beeinträchtigtem Darm-Immunsystem. Bei einem vorhandenen Leaky Gut Syndrom können Bakterien und Toxine so die Darmbarriere passieren und als erstes Organ die Leber erreichen und schädigen (Hartmann, Chen & Schnabl, 2012).

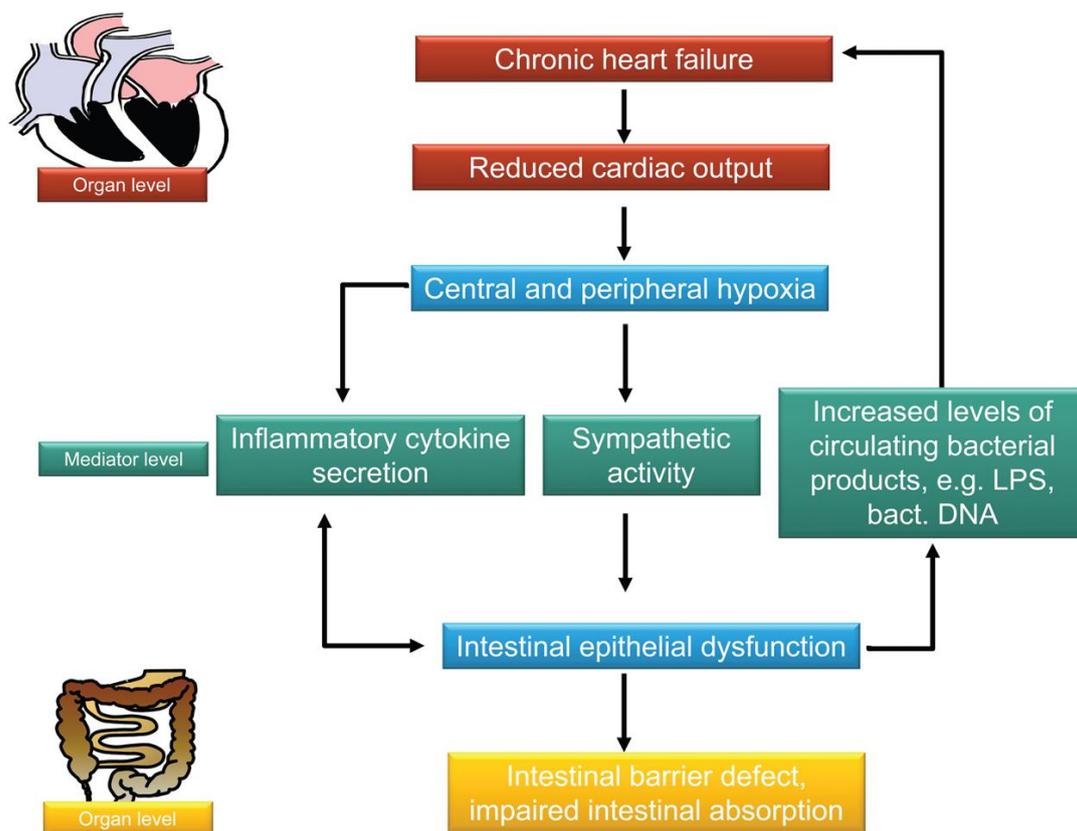
Fetteiche Kost hat einen Einfluss auf die Darmflora des Dünndarms, fördert Entzündungen und steigert die Darmpermeabilität, indem es Proteine wie Zonulin, Occludin und Gliadin schädigt, die für eine funktionierende Tight Junction Funktion zuständig sind. In Folge gelangen schädigende Substanzen über die Pfortader in die Leber, Kupferzellen werden aktiviert und Entzündungen provoziert (Wiernsperger, 2013).

Einen weiteren Beweis für einen Zusammenhang der intestinalen Permeabilität und veränderten Tight Junctions mit Lebererkrankungen liefern Miele et al. (2009). Sie untersuchten die intestinale Permeabilität von PatientInnen mit nichtalkoholischer Fettleber, evaluierten mögliche Beziehungen des Permeabilitätsgrades und dem Erkrankungsgrad, die Integrität der Tight Junctions im Dünndarm und die Prävalenz der bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarms. Sie untersuchten 35 PatientInnen mit histologisch nachgewiesener nichtalkoholischer Fettleber, 27 PatientInnen mit unbehandelter Zöliakie und 24 gesunde Freiwillige. Biopsieergebnisse zeigten eine signifikant erhöhte Permeabilität bei PatientInnen mit nicht alkoholischer Fettleber, verglichen mit der Gruppe der Gesunden ( $p < 0.001$ ) und die Höhe der bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarms korreliert wiederum mit dem Grad der Fettleber, obgleich beides niedriger als in der Gruppe der Zöliakie PatientInnen war. Die erhöhte Permeabilität ist bedingt durch zerstörte Tight Junctions bei PatientInnen mit nicht alkoholischer Fettleber und lässt einen kausalen Zusammenhang mit der Pathogenese dieser Erkrankung vermuten.

Interessante Ergebnisse liefert auch die Studie „Circadian Disruption and Intestinal Permeability“ von Summa et al. (2013), die im Tierversuch an Mäusen eine Erhöhung der intestinalen Permeabilität des Dickdarms feststellen konnten, die gleich hoch war wie bei einem alkohol induzierten Leaky Gut Syndrom. Dazu wurde eine Gruppe von Mäusen über einem Zeitraum von drei Monaten, Unterbrechungen des zirkadianen Rhythmus ausgesetzt, und verglichen mit der Kontrollgruppe konnten signifikant ( $p < 0.001$ ) erhöhte Permeabilitätswerte des Colons festgestellt werden. „Chronic environmental circadian disruption alone is sufficient to increase intestinal permeability to levels comparable to those that occur as a consequence of chronic alcohol consumption“ (Summa et al., 2013, S.6).

## 6.4. Erkrankungen des Herzens

Rogler und Rossano (2013) zeigen in ihrem Artikel „The heart and the gut“ Zusammenhänge von Darmerkrankungen, die mit einem Leaky Gut Syndrom einhergehen, und erhöhtem Risiko für die Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz auf. Einerseits wirkt sich die Darmfunktion auf die Absorption von Nahrungsmitteln und Medikamenten aus, andererseits bestimmt der Darm die Quantität der aufgenommenen Nährstoffe und spielt eine zentrale Rolle bei metabolischen Erkrankungen. Erhöhte intestinale Permeabilität und folgende bakterielle Translokation kann Arteriosklerose und chronische Herzinsuffizienz begünstigen. Vice versa weisen PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz, im Vergleich zu gesunden PatientInnen desselben Alters, morphologische und funktionelle Veränderungen des Darms auf. Ebenso kommt es durch erhöhten Sympatikonus und peripherer Vasokonstriktion zu einer Umverteilung des Blutflusses und dadurch in weiterer Folge durch Zerstörung der Barrierefunktion zu erhöhter intestinaler Permeabilität.



6. Abb.: The heart and the gut in the pathophysiology of chronic heart failure (Rogler & Rossano, 2013, S.3).

## 6.5. Erkrankungen des ZNS

Der Darm und das Zentrale Nervensystem kommunizieren über das Vegetative Nervensystem, bestehend aus Sympathikus (z.B. Nervi splanchnici) und dem Parasympathikus (vor allem Nervus Vagus), miteinander. Informationen aus dem Verdauungstrakt werden über Hypothalamus, limbisches System und cerebralen Cortex aufgenommen und wiederum über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Stressachse zurückgeleitet (Smythies & Smythies, 2014). Auf eine Schlüsselrolle des Darms im Zusammenhang mit dem Zentralen Nervensystem weisen Studien hin, die zeigen, dass PatientInnen mit entzündlichen Darmerkrankungen zwar ein höheres Risiko haben, an Multipler Sklerose zu erkranken, aber umgekehrt der Verlauf einer entzündlichen Darmerkrankung durch Erkrankungen des ZNS, wie Multipler Sklerose, nicht beeinflusst wird (Nouri, Bredberg, Weström & Lavasani, 2014).

### 6.5.1. Autismus

Studien, die im Zusammenhang mit Autismus erwähnt werden, finden in der Tabelle von Odenwald und Turner (Tab.1) noch keine Berücksichtigung, weil sie erst nachher publiziert wurden.

Eine Studie von Lau et al. (2013) untersuchte einen möglichen Zusammenhang von Zöliakie und Autismus. Dazu wurden 37 Kinder mit diagnostiziertem Autismus, mit oder ohne intestinalen Beschwerden, 27 nicht betroffene Geschwister und eine Kontrollgruppe, bestehend aus 76 gesunden, nicht verwandten Kindern, untersucht. Das Ergebnis zeigte eine signifikant erhöhte IgG Antikörperkonzentration von Gliadin bei autistischen Kindern im Vergleich mit den gesunden Kindern ( $p < 0.01$ ), zudem waren unter den autistischen Kindern die Antikörperkonzentration deutlich höher, wenn bereits Beschwerden des Gastrointestinaltrakts vorlagen ( $p < 0.01$ ).

Auch labordiagnostisch gibt es Hinweise auf eine gesteigerte Permeabilität und Veränderungen der Darmflora bei Erkrankungen des autistischen Formenkreises, häufig gekennzeichnet durch einen Anstieg von alpha-1-Antitrypsin oder Calprotectin im Stuhl (biovis, 2013).

Eine weitere Studie untersucht die Zusammenhänge der gastrointestinalen Beschwerden mit dem Schweregrad der Erkrankung bei autistischen Kindern. Dazu wurden Stuhlproben bei 58 erkrankten Kindern und 39 gesunden Kindern desselben Alters durchgeführt und das Ergebnis zeigte einen statistisch markanten Zusammenhang ( $p < 0.001$ ). Auch wenn ein Zusammenhang nicht die Kausalität beweist, stellen die Autoren die Hypothese auf, gastrointestinale Probleme können bei einigen Kindern signifikant zur Entwicklung

autistischer Symptome beitragen. Autistische Kinder hatten des Weiteren eine deutlich geringere Anzahl von Bifidobakterien (-45%,  $p = 0.002$ ) bei 100% höherem Level von Lactobacillus ( $p = 0.00003$ ). Dieses Ungleichgewicht deutet auf eine Dysbalance der probiotischen Bakterienstämme hin. Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Studie war der signifikant ( $p = 0.00003$ ) niedrigere Anteil der kurzkettigen Fettsäuren bei der Gruppe der autistischen Kinder, die wesentlich am Stoffwechsel der Kolonmukosa beteiligt sind (Adams, Johansen, Powell, Quig & Rubin, 2011).

In dem aktuellsten dazu gefundenen Review zur Pathophysiologie bei Erkrankungen des autistischen Formenkreises finden die Autoren (Samsam, Ahangari & Naser, 2014), auffallend häufig Beschwerden des Gastrointestinaltraktes, wie Bauchschmerzen, chronische Durchfälle, Verstopfung, Reflux oder Infektionen, bei betroffenen Kindern. Obgleich Autismus eine starke genetische Komponente hat und gastrointestinale Dysfunktionen in die Pathogenese des autistischen Formenkreises impliziert wurden, weisen die Autoren darauf hin, dass Beweise für einen klaren und überzeugenden Zusammenhang noch nicht erbracht wurden.

### 6.5.2. Multiple Sklerose

Für Fasano (2011, 2012) ist ein Leaky Gut Syndrom ein kausaler Entstehungsmechanismus von Autoimmunerkrankungen, so auch bei Multipler Sklerose, die mitunter eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke aufweist. In der Routinediagnostik ist Zonulin ein sensitiver und spezifischer Marker zur Beurteilung der Mukosabarriere und die Bestimmung von Zonulin ist unter anderem bei Multipler Sklerose indiziert ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)).

Die aktuellste Studie dazu kommt von der Universität Lund in Malmö, Schweden, unterstreicht die bisherigen Ergebnisse und entdeckt Zonulin als Hauptregulator der Tight Junctions. In dieser Studie untersuchten die Autoren die Darmschleimhaut von Mäusen mit EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis), dem Tierversuchs-Prototyp von Multipler Sklerose und konnten sowohl Veränderungen in der Struktur als auch Entzündungen des Dünndarms feststellen, die wiederum als charakteristisches Merkmal in frühen Stadien der Erkrankung anzutreffen sind.

Although the complete link between the Tight Junctions and the patho-physiological state of MS is yet to be clarified, a better understanding of the molecular pathways involved in the healing responses to intestinal barrier disruption will offer innovative approaches to help MS patients re-establish their gut barrier function and manage this devastating chronic disease. (Nouri, Bredberg, Weström & Lavasani, 2014, S.9)

## 7. Behandlung des Leaky Gut Syndroms aus medizinischer Sicht

Odenwald und Turner (2013) weisen in ihrer Arbeit auf eine Vielzahl an Studien hin, die einen Zusammenhang des Leaky Gut Syndroms mit verschiedenen Erkrankungen aufzeigen und sich mit der Pathophysiologie einer erhöhten intestinalen Permeabilität auseinandersetzen. Ergebnisse liefern nützliche Hinweise bezüglich Nahrungsmittlempfehlungen, Wasseraufnahme oder die Aktivierung immunregulatorischer Prozesse, aber dennoch bleibt unklar, was für PatientInnen getan werden kann oder soll. „It is not clear what could or should be done for a patient with increased intestinal permeability or even if the magnitude of permeability changes should be a factor in clinical decision making“ (Odenwald & Turner, 2013, S.1080).

Dazu passt die Konklusion von Saggioro (2014), das Ziel, einen gemeinsamen Faktor in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen zu finden, sei schwierig, da einerseits genetische und pathophysiologische Daten noch inkomplett sind und andererseits die individuelle Variabilität enorm ist.

Demgegenüber stehen die Erläuterungen einiger Autoren, die aufgrund ihrer Forschungsergebnisse konkrete Behandlungsvorschläge präsentieren.

### 7.1. Probiotika, Präbiotika, Synbiotika

Die Idee, eine erhöhte intestinale Permeabilität und die Darmflora könnten an der Entstehung einiger Erkrankungen beteiligt sein, führen Miele et al. (2009) auf das Jahr 1890 zurück (Llewellyn Jones: „Theory of auto-intoxication from gut bacteria“).

In ihrem Review zur Rolle des Darmepithels in der Pathogenese chronischer Darmentzündungen postulieren die Autoren (Pastorelli, De Salvo, Mercado, Vecchi & Pizarro, 2013), Probiotika könnten die Bindung pathogener Keime an die intestinale Epitheloberfläche blockieren und so potenzielle bakterielle Translokation verhindern.

In der Pathogenese der alkoholischen Leberzirrhose spielen Darmbakterien eine zentrale Rolle und sowohl am Menschen als auch im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass Antibiotika und Probiotika effektiv die Zahl der gramnegativen Bakterien reduzieren und alkoholinduzierte Lebererkrankungen und Leberfibrosierungen verhindern (Hartmann, Chen & Schnabl, 2012). Beispiele gramnegativer Bakterien sind Legionellen, Chlamydien, *Helicobacter pylori*, Borrelien oder Enterobakterien ([www.pharmawiki.ch](http://www.pharmawiki.ch)). Langzeitbehandlungen mit Antibiotika, wie zum Beispiel mit Ciprofloxacin, erhöhen nach Hartmann, Chen und Schnabl (2012) die Überlebensrate von Zirrhose PatientInnen, in dem

sie die Leberfunktion verbessern und Infektionen vermindern, dennoch muss die negative Wirkung der Antibiotika auf die Darmschleimhaut berücksichtigt werden. Probiotika fördern die entzündungshemmende Funktion der Darmmukosa und helfen, die Produktion und Translokation von bakteriellen Endotoxinen zu reduzieren. Das Diagnostiklabor biovis publiziert (2013), dass Probiotika zudem einen schleimhautstabilisierenden und immunmodulierenden Effekt haben, das heißt, sie können Irritationen der Mukosa beseitigen und die Permeabilität normalisieren. Präbiotika sind komplexe Kohlehydrate und verlangsamen im Tierversuch den Fortschritt der Leberschädigung bei alkoholischer Leberzirrhose, Synbiotika sind eine Mischung aus Pro- und Präbiotika und bieten ebenso im Tierversuch einen Schutz gegen die bakterielle Translokation (Hartmann, Chen & Schnabl, 2012). Nach Rapin und Wiernsperger (2010) wird bei PatientInnen mit Neurodermitis die intestinale Permeabilität durch die Einnahme von Präbiotika reduziert.

Die Rolle der Prä- und Probiotika bestätigt auch Wiernsperger: „One of the most interesting findings in recent times has been the role of intestinal permeability in hepatic steatosis, allowing many toxic factors to reach the liver and cause steatosis. Probiotics can improve this defect“ (2013, S.384). Neueste Erkenntnisse liefern vielversprechende Therapieansätze für die Behandlung eines Leaky Gut Syndroms, das immer mehr als kausaler Faktor in der Entwicklung der Fettleber und einer Insulinresistenz angesehen wird.

## 7.2. Glutamin

Die Aminosäure L-Glutamin übernimmt eine Vielzahl von Aufgaben im Stoffwechsel und ist, neben seiner muskelstärkenden Funktion, ein wichtiger Nährstoff für rasch erneuerbare, schnell teilende Zellen des Gastrointestinaltraktes. Ein Mangel an L-Glutamin führt zu einer Atrophie der Darmschleimhaut, mit folgender erhöhter Darmpermeabilität, während die Substitution von L-Glutamin die Regeneration der Darmschleimhaut begünstigt und die bakterielle Translokation vermindert (Camilleri, Madsen, Spiller, Van Meerveld & Verne, 2012). Nach Stark (2013) wirkt Glutamin über den Abbau von Ammoniak entgiftend im zentralen Nervensystem, und niedrige Glutaminwerte werden vor allem bei proteinarmen Diäten, Störungen des Gastrointestinaltraktes sowie bei chronischen Entzündungen gefunden.

## 7.3. Das Mikrobiom

In mehreren Studien wird auf die Rolle des Mikrobioms hingewiesen und mit der Therapie des Leaky Gut Syndrom in Verbindung gebracht. Der vom Molekularbiologen und Nobelpreisträger Joshua Lederberg geprägte Begriff „Mikrobiom“ umfasst primär die

Bakterien des Darms, aber auch von Haut, Urogenitaltrakt, Mund, Nase und Rachen und ist ein Teil des menschlichen Stoffwechselsystems, welches mittlerweile als eigenständiges Organ bezeichnet wird. Untersuchungen zum Einfluss des Mikrobioms auf metabolische Faktoren, immunologischen Faktoren (zum Beispiel chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis, Allergien), neurologische Funktionen wie die Brain-Gut-Achse und Konsequenzen von Antibiotika, Prä- und Probiotika sowie der Ernährung liegen vor und geben Hinweise auf fehlregulierende, angeborene und erworbene Immunantworten (Goeser, 2012). Nach Bischoff et al. (2014) hat das Mikrobiom drei Hauptaufgaben: die Abwehrfunktion gegen Pathogene und Toxine, die Entwicklung und Erhaltung des intestinalen Immunsystems und die Unterstützung der Verdauung durch Bereitstellung von Enzymen. Aktuelle Studien zeigen, dass es erhebliche Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikroorganismen des Mikrobioms gesunder Menschen gibt (Rogler & Rossano, 2013).

Holzer, Universitätsprofessor für Experimentelle Neurogastroenterologie an der Medizinischen Universität Graz, untersucht die wechselseitige Kommunikation zwischen Magen-Darm Trakt und Gehirn, die über vier verschiedene Informationskanäle ablaufen:

- Signale des Darmmikrobioms
- Darmhormone
- Immunbotenstoffe (Cytokine)
- Sensorische Neurone

Das Darm-Mikrobiom, welches aus bis zu tausend verschiedenen Bakterienarten besteht und mit hundert Billionen Zellen, zehn Mal mehr Zellen und hundertfünfzig Mal mehr Gene als der menschliche Organismus umfasst, kann bei einer Fehlkommunikation für psychische Störungen und vor allem für funktionelle Magen-Darm Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom verantwortlich sein. Weitere Auswirkungen des Darm Mikrobioms betreffen unter anderem das Immunsystem, Schmerz und Stressanfälligkeit und die Stimmungslage ([www.gehirnforschung.at](http://www.gehirnforschung.at)).

#### **7.4. Weitere mögliche Therapieansätze**

Vitamin D kann bei PatientInnen mit entzündlichen Darmerkrankungen die Permeabilität des Darmepithels reduzieren, verbessert die Entzündungen und hat einen direkten Einfluss auf die Tight Junction Proteine. Sexualhormone können ebenso eine wichtige Rolle in der immunologischen Abwehrreaktion spielen, zum Beispiel wird Zöliakie häufiger und in aggressiveren Formen bei weiblichen Patientinnen gefunden. Einen positive Effekt durch die

Gaben von Heparin wird einerseits durch seine entzündungshemmende Wirkung erklärt, andererseits besitzt es permeabilitätsregulierende Eigenschaften und die Pathogenese der Eiweißverlustenteropathie wird eng mit einem Mangel an Heparansulfat in Verbindung gebracht (Pastorelli, De Salvo, Mercado, Vecchi & Pizarro, 2013).

Stark (2013), Dozent für klinische Psycho-Neuro-Immunologie (kPNI), empfiehlt eine Nahrungsumstellung zur Regulation und Therapie der Darmflora, geht allerdings nicht auf diagnostische Maßnahmen ein, sondern schlägt generell die Einnahme von Verdauungsenzymen, L-Glutamin, Pro- und Präbiotika vor.

Odenwald und Turner beschreiben als Konklusion ihrer Arbeit, dass die derzeit beste Therapie bei einer gestörten Darmbarriere die Behandlung der Grundkrankheit selbst sei. „Thus, although much has been accomplished, further insight into both mechanisms of disease and development of novel therapeutic agents is needed before direct therapy of intestinal barrier function can be considered seriously“ (Odenwald & Turner, 2013, S.1081).

Die Studie von September 2014, die Multiple Sklerose und Leaky Gut zum Thema hat, bringt eine Zusammenfassung des möglichen Therapieansatzes, übertragbar auf andere Erkrankungen, auf den Punkt:

We propose that this intestinal dysfunction may act to support disease progression, and thus represent a potential therapeutic target in MS. In particular, an increased understanding of the regulation of tight junctions at the blood-brain barrier and in the intestinal wall may be crucial for design of future innovative therapies. (Nouri, Bredberg, Weström & Lavasani, 2014, S.1)

## **8. Behandlung des Leaky Gut Syndroms aus osteopathischer Sicht**

Wie bereits erwähnt, konnte bis zum Datum der Abgabe dieser Arbeit noch keine osteopathische Forschungsarbeit zu diesem Thema gefunden werden. Ziel dieser Studie ist es, durch Aufarbeiten der bisher bekannten Forschungsergebnisse einen möglichen Behandlungsansatz für PatientInnen zu finden. Die Schwierigkeit in der Behandlung des Leaky Gut Syndroms für uns OsteopathInnen liegt einerseits darin, dass wir keine medizinische Diagnostikmöglichkeiten haben bzw. Untersuchungen veranlassen dürfen und die Diagnose „Leaky Gut“ als eigenständige Erkrankung noch nicht besteht oder anerkannt wurde, andererseits ist auch unter MedizinerInnen das Leaky Gut Syndrom noch kein gebräuchlicher und wenig bekannter Ausdruck, wahrscheinlich basierend auf den mangelnden und kontrovers diskutierten Untersuchungsergebnissen bezüglich der Therapie einer erhöhten intestinalen Permeabilität. Obwohl Osteopathie in keiner der gelesenen Studien als mögliche Therapieform erwähnt wurde, konnten anhand der Literaturrecherche drei mögliche Therapieansätze gefunden werden, die auch ein Teilbereich der osteopathischen Behandlung sind: das vegetative Nervensystem, die Motilität und Mobilität der Organe und der intraabdominelle Druck. Als vierter Punkt in der osteopathischen Behandlung eines Leaky Gut Syndroms wird die Rolle der interdisziplinären Zusammenarbeit mit MedizinerInnen angeführt und anhand von drei Fallbeispielen diskutiert.

### **8.1. Das vegetative Nervensystem als osteopathischer Behandlungsansatz**

In mehreren Studien wird die neuroimmune Regulierung der intestinalen Mukosa angesprochen und als möglicher Therapienansatz erwähnt. Hier kann durch osteopathische Behandlungen sehr wohl unterstützend eingegriffen werden. Nach Camilleri, Madsen, Spiller, Van Meerveld und Verne (2012) haben parasympathische und/oder sympathische Efferenzen, oder das enterische Nervensystem über die Freisetzung von Acetylcholin oder vasoaktive intestinale Polypeptide, einen direkten Einfluss auf Epithelzellen und Tight Junction Proteine. Unter Stress, oder bei entzündlichen Prozessen, bewirkt die Ausschüttung von Mastzellmediatoren und Interleukinen, Veränderungen sowohl der parazellulären (über veränderte Expression der Claudine), als auch der transzellulären Permeabilität.

Auch bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz kann durch eine osteopathische Behandlung des vegetativen Nervensystems unterstützend interveniert werden, denn nach Rogler und Rossano (2013) spielt der Darm eine wichtige pathophysiologische Rolle bei

dieser Erkrankung. In ihrem Review postulieren die Autoren, chronische Herzinsuffizienz kann durch eine gestörte intestinale Mikrozirkulation zu Störungen der Barrierefunktion und der Permeabilität führen. Durch einen erhöhten Sympathikotonus kommt es zu einer Vasokonstriktion und einer Umverteilung der Blutversorgung weg von den Organen, in weiterer Folge zu erhöhtem Kohlendioxiddruck in der Schleimhaut und zur Ischämie, bakterielle Translokation kann somit stattfinden, Endotoxine gelangen in die Blutbahn und tragen zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei – ein typischer Teufelskreis.

Stress war in der Studie von Vanytsel et al. (2013) auslösender Faktor für eine Erhöhung des Cortisolspiegels und kann somit Veränderungen der Hormonachse verursachen (siehe Kapitel 8.1.). Auch Smythies und Smythies (2014, S.3) führen die Verbindung vom Verdauungstrakt mit dem vegetativen Nervensystem auf die Kommunikation über die Hormonachse zurück und bringen die Rolle des Vegetativen Nervensystems auf den Punkt: „Thus, the vagus must carry this signal from the gut to the brain“.

## **8.2. Behandlung der Motilität der Organe**

Ein weiterer möglicher osteopathischer Therapieansatz bezieht sich auf die Reduktion der bakteriellen Translokation. Krack, Sharma, Figulla und Anker (2005) postulieren zwei Methoden zur therapeutischen Intervention bei bakterieller Translokation. Erstens die Stimulation der intestinalen Motilität, und zweitens die Behandlung der bakteriellen Fehlbesiedelung. Diese beziehen sich in der erwähnten Studie zwar auf die schulmedizinische Therapie, die Behandlung der Mobilität und der Motilität ist jedoch ebenso ein Teil der viszeralen Osteopathie. Unter anderem führen die selben Autoren eine Verbesserung der Durchblutung des Gastrointestinaltrakts als wichtige Therapiemöglichkeit an, um die Endothelfunktion des Darms positiv zu beeinflussen. Auch das ist ein möglicher osteopathischer Behandlungsansatz in diesem Zusammenhang.

## **8.3. Behandlung des intraabdominellen Drucks**

Die Studie von Cheng et al. (2013) weist auf Verletzungen sowie beeinträchtigter Mikrozirkulation der intestinalen Mukosa, bei Erhöhung des intraabdominellen Drucks hin. Der intraabdominelle Druck liegt unter physiologischen Bedingungen bei 5mmHg, schwankt atemabhängig und bei anhaltender Druckerhöhung von 12mmHg über einen Zeitraum von 12 Stunden, spricht man von intraabdomineller Hypertonie. In dieser Studie wurde im Tierversuch an 96 Hasen die Durchblutung der Darmschleimhaut und Verletzungen der intestinalen Mukosa, unter normalen Druckverhältnissen und unter erhöhtem Druck (15mmHg und 25mmHg) evaluiert. Das Ergebnis zeigt (Abbildung 6), dass intraabdominelle

Hypertonie signifikant zu einer verminderten Mikrozirkulation der Darmschleimhaut und erhöhter intestinaler Permeabilität, einhergehend mit irreversiblen Verletzungen, bis hin zur Nekrose der Mukosa führt. Zwei Stunden nach Druckerhöhung auf 15mmHg konnte eine Beeinträchtigung der Blutzirkulation um 40% gemessen werden. Diese stieg auf 81% bei Druckerhöhung auf 25mmHg über einen Zeitraum von sechs Stunden an. Kontinuitätsunterbrechungen an den Tight Junctions, Schwellungen in den Mitochondrien sowie Erosion und Nekrose an den Dünndarmzotten konnten mikroskopisch nachgewiesen werden. Eine vergleichbare Studie am humanen Modell, bei dem die intraabdominelle Druckerhöhung zu Verletzungen der Tight Junctions führt, konnte nicht gefunden werden, die oben beschriebene Studie kann aber dennoch nach Ansicht der Autoren auf menschliche pathophysiologische Prozesse übertragen werden und zumindest Aufschluss über die Auswirkungen des intraabdominellen Hochdrucks geben

Die Behandlung des intraabdominellen Drucks, beziehungsweise Techniken zum Druckausgleich, zum Beispiel über das Diaphragma, sind wiederum ein Teil der viszeralen Osteopathie. Im Rahmen des Kurses im Studienlehrgang Osteopathie MSc an der WSO im November 2014 war der intraabdominelle Druck Thema des Vortrags von Claude Masseraz. Masseraz bemängelt zwar das Fehlen von osteopathischen Studien dazu, zeigt aber Behandlungsansätze zum Ausgleich des abdominellen und thorakalen Drucks (persönliche Kommunikation, 6. November 2014).

#### **8.4. Interdisziplinäre Zusammenarbeit**

Das Wissen über die Pathophysiologie bei Darmerkrankungen mit möglicher gestörter Barrierefunktion ist auch für OsteopathInnen unerlässlich, um kompetent auf Beschwerden der PatientInnen eingehen zu können und gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit der/dem behandelnden Ärztin/Arzt, eine weiterführende Diagnostik veranlassen zu können. Während des Zeitraumes der Literatursuche wurden der Autorin in der eigenen Praxis 3 PatientInnen bekannt, die von einem Innsbrucker Internisten aus unterschiedlichen Gründen behandelt wurden und mit einem IgG4 Nahrungsmittelscreen des Diagnostiklabors biovis in die Praxis kamen. Dieser Test wird zwar, wie auch andere Bereiche des Leaky Gut Syndroms, kontrovers diskutiert, wird aber in der ärztlichen Praxis angewendet, da er einerseits diagnostische Hinweise auf ein Leaky Gut Syndrom liefert und gleichzeitig den PatientInnen Therapieansätze über die Elimination der Nahrungsmittel aufzeigt. Alle drei PatientInnen wurden vor der ärztlichen Untersuchung und während der dreimonatigen Nahrungsmittelkarenz nicht osteopathisch behandelt.

#### **8.4.1. Fallbeispiel 1, Patient mit Psoriasis arthropatica**

Bei einem 43-jährigen männlichen Patienten mit aktiver Psoriasis arthropatica wurde von seinem Internisten ein IgG4-Nahrungsmittelscreening veranlasst. Der Patient leidet seit Kindesalter unter Psoriasis, im letzten Jahr ist erstmals eine Gelenkbeteiligung der proximalen Interphalangealgelenke und der Wirbelsäule, begleitet von starken Nachtschmerzen, aufgetreten, aber nie wurden Beschwerden des Magen-Darm-Traktes angegeben. Das Untersuchungsergebnis zeigte folgendes: Massive Reaktionen auf glutenhaltiges Getreide, vor allem Dinkel, deutliche Antikörperbildung gegen Kasein und den untersuchten Milchpool, sowie Haselnuss und Knoblauch. Der Patient gab weiters an, sich vorwiegend von Dinkelprodukten zu ernähren, was wiederum große Hoffnung auf Besserung der Beschwerden durch eine Eliminationsdiät mit sich brachte. Auf Empfehlung des Internisten stellte der Patient seine Ernährung komplett um und richtete sich nach den Diät-Empfehlungen des Diagnostiklabors, leider aber ohne ein merkbares bzw. sichtbares Ergebnis. Weder der Hautzustand noch die Gelenksbeschwerden verbesserten sich in dem Zeitraum der drei Monate und auch nach Wiedereinführung der eliminierten Lebensmittel entstand keinerlei subjektive Veränderung. Der Index von 29 trotz kann für ein Nichtzusammenhängen mit seiner Grunderkrankung sprechen. Auch darüber sind nur Spekulationen möglich. Es liegen hier keine Biopsieergebnisse vor und eine weitere Diagnostik zur Abklärung eines Leaky Gut Syndroms wurde von Seiten des Patienten abgelehnt. Eine im Anschluss daran begonnene osteopathische Behandlung, die vor allem aus strukturellen Techniken und Faszientechniken bestand, brachte Herrn Z. eine deutliche Erleichterung seiner Beschwerden, vor allem der Nachtschmerzen.

#### **8.4.2. Fallbeispiel 2, Patientin mit Psoriasis und metabolischem Syndrom**

Bei dieser 66-jährigen weiblichen Patientin wurde aufgrund jahrelang bestehender Psoriasis und metabolischem Syndrom vom selben Internisten ein IgG4-Nahrungsmittelscreening veranlasst. Zusätzlich litt die Patientin unter Beschwerden der Lendenwirbelsäule, Muskelkrämpfen, Diarrhoe und Flatulenzen. Im Rahmen der Untersuchung wurde eine Steatosis hepatis Grad 2 diagnostiziert. Eine 2012 durchgeführte Koloskopie und Gastroskopie blieben ohne positivem Korrelat. Der Befund zeigte die höchst mögliche Reaktion auf Hühnerfleisch, deutlich erhöhte Antikörperkonzentrationen bei Ananas, Mandeln, Milchprodukten und Gluten. Der sich daraus ergebende Index von 39 zeigt bereits ein mögliches Leaky Gut Syndrom an. Im Rahmen dieser Blutuntersuchung wurde ein massiver Vitamin D-Mangel sowie ein Mangel an Kalium, Magnesium und Selen gefunden. Auch diese Patientin unterzog sich einer 3monatigen strikten Eliminationsdiät und zusätzlich wurden die angegebenen Mängel substituiert. Das für die Patientin sehr positive Ergebnis zeigte sich in

einer deutlichen Verbesserung des Hautbildes, wieder regelmäßigen Stuhlgängen ohne Flatulenzen und auch die Muskelkrämpfe nahmen ab. Laut Angaben der Patientin verschlechtert sich der Zustand schnell bei Provokation, das heißt vor allem bei Konsum von glutenhaltigen Produkten und Hühnerei. Für Frau S. war dieser Befund sehr hilfreich und verbesserte ihre Beschwerden nachhaltig, sodass keine weitere osteopathische Behandlung notwendig war.

#### **8.4.3. Fallbeispiel 3, Patient mit unspezifischer Colitis**

Bei diesem 62 jährigen Patienten bestand zum Zeitpunkt der Testung im September 2013, zusätzlich zur Colitis eine Fruktosemalabsorption, eine Hypercholesterinämie und eine latente Hyperthyreose. Der Hauptgrund für Herrn M., einen Internisten aufzusuchen, waren immer häufiger auftretende Schwindelattacken, Tenesmen und Pruritus. Anhand des IgG4 Screenings konnte eine starke Antikörperbildung bei Gluten, Hühnerei und Haselnüssen gefunden werden, bei einem Index von 25 kein eindeutiger Zusammenhang mit einem Leaky Gut Syndrom. Nach einer dreimonatigen Eliminationsdiät konnten folgende Verbesserungen festgestellt werden: keine Tenesmen bei geformten und regelmäßigen Stuhlgang, ebenso kein Pruritus mehr, Gewichtsabnahme um 8kg und deutlich verbessertes Wohlbefinden. Bei Provokation vor allem mit Zucker gibt Herr M. starke Übelkeit an, sodass er die Nahrungsumstellung auch nach der dreimonatigen Elimination weiterführte. Auch bei Herrn M. war keine osteopathische Behandlung mehr notwendig.

Alle drei Fallbeispiele können aufgrund der mangelnden Retests und Messparameter zwar nicht wissenschaftlich verwertet werden, deuten aber einen möglichen Zusammenhang verschiedener Erkrankungen mit dem Darm an.

Diese drei Beispiele von PatientInnen, die täglich die osteopathische Praxis aufsuchen, sollen nicht das Leaky Gut Syndrom selbst beschreiben, sondern vielmehr auf die Komplexität der Behandlung dessen hinweisen, die eine Osteopathin oder ein Osteopath alleine, ohne ärztliche Zusammenarbeit, kaum zu bewältigen im Stande ist. Für die osteopathische Praxis ist die Auseinandersetzung mit solchen Testergebnissen, aktuellen Forschungen zu diesem Thema und die Kooperation mit ÄrztInnen unumgänglich, zum einen weil PatientInnen mit verschiedenen Befunden die Praxis aufsuchen und eine Erklärung der Ergebnisse von uns OsteopathInnen erwarten, und zum anderen, weil Osteopathie allein oft nicht zum gewünschten Behandlungsergebnis führt.

Sollte sich in weiteren Forschungen bestätigen, dass eine erhöhte intestinale Permeabilität ein kausaler Mechanismus der Pathophysiologie der beschriebenen Erkrankungen oder Autoimmunreaktionen ist, wäre die Osteopathie in vielerlei Hinsicht eine unterstützende Behandlungsmaßnahme. Um als OsteopathIn allerdings die gewünschte Anerkennung im medizinischen Bereich zu erhalten bzw. zu bewahren, ist es notwendig, die eigenen Kompetenzen nicht zu überschreiten und osteopathische Behandlungen durch wissenschaftliche Untersuchungen zu belegen.

## 9. Diskussion

Bei Beginn der Arbeit war der Autorin das Ausmaß der vorliegenden Arbeit noch nicht bewusst. Nach einer ersten Durchsicht der Literatur wurde deutlich, dass es fast ausschließlich englischsprachige Studien zu diesem Thema gibt und Gespräche mit KollegInnen und mit Ärztinnen wiesen auf den geringen Bekanntheitsgrad des Leaky Gut Syndroms hin. Um den LeserInnen einen möglichst aktuellen Überblick zum aktuellen Forschungsstand des Leaky Gut Syndroms bieten zu können, wurde die Literaturrecherche laufend erneuert, und Studien, die bis inklusive November 2014 publiziert wurden, konnten miteinbezogen werden. Für das bessere Verständnis der Pathogenese des Leaky Gut Syndroms wurde zuerst auf die Physiologie des Gastrointestinaltraktes eingegangen.

Zwei große Bereiche des Leaky Gut Syndroms kristallisierten sich schnell heraus. Einerseits die Verknüpfung des Verlustes der intestinalen Barrierefunktion mit dem Beginn von autoimmunologischen Prozessen (Fasano, 2011, 2012), andererseits die bakterielle Translokation als dahinterstehender, pathophysiologischer Mechanismus, der bereits 1980 als potenziell schädigender Mechanismus beschrieben wurde (Berg, 1980).

Bei der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM Version 2015) ist das Leaky Gut Syndrom bislang noch nicht als ärztliche Diagnose anerkannt ([www.dimidi.de](http://www.dimidi.de)) und Uneinigkeit herrscht in der Literatur auch bezüglich der Ursachen und Folgen einer intestinalen Barriestörung. Verschiedene Diagnostiklaboratorien erklären das Leaky Gut Syndrom als kausalen Mechanismus in der Entstehung von Krankheiten (biovis, 2011), für Martin und Petrak (2011) sind verschiedene exogene Einflüsse wie Allergene, Bakterien, Viren oder Antibiotika der Grund einer erhöhten intestinalen Permeabilität. In Lehrbüchern der Physiologie (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010) werden epitheliale Barriestörungen als mitverursachender oder ausschlaggebender Mechanismus für eine Vielzahl von Erkrankungen anerkannt und nach Fasano (2011) liegt der Beginn dieser Immunreaktionen in dem Wechselspiel von Umweltfaktoren und einer genetischen Prädisposition begründet.

Einigkeit herrscht in der Literatur über die Pathophysiologie der bakteriellen Translokation, die als Folgemechanismus eines Leaky Gut Syndroms auftritt und als Basis für viele entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Autoimmunerkrankungen bis hin zu Veränderungen der Blut-Hirn Schranke diskutiert wird (Lamprecht & Heininger, 2012. Vetter, 1997), allerdings kritisieren die AutorInnen den manelnden Einzug in die Routine der Diagnostik der ärztlichen Praxis.

Über die Diagnostikmöglichkeiten findet man wieder sehr kontrovers diskutierte Meinungen. Um ein Leaky Gut Syndrom anhand einer geschädigten Darmmukosa oder Tight Junctions und die daraus resultierende bakterielle Translokation objektiv beurteilen zu können, müssten Biopsien durchgeführt werden, die aufgrund der Invasivität und der entstehenden Kosten untragbar sind (Teixera, Moreira, Souza, Frias & Peluzio, 2014). Zur Beschreibung alternativer Methoden werden für die vorliegende Arbeit verschiedene Diagnostiklaboratorien zitiert, die sich darauf spezialisiert haben und deren Arbeit sich wiederum auf repräsentative Studienergebnisse stützt. Der Laktulose-Mannitol Test gilt derzeit als Gold Standard Methode zur Messung der intestinalen Permeabilität, dennoch findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben bezüglich der Zeitspanne der Sammelurinprobe (Sequeira, Lentle, Kruger & Hurst, 2014), als auch der Durchlässigkeit der Makromoleküle (Vojdani, 2013).

Die Schwierigkeit der Interpretation von Studien soll in dieser Arbeit anhand des IgG4 Nahrungsmittelscreenings aufgezeigt werden. Hier finden die AutorInnen keinen gemeinsamen Nenner, sondern sprechen sich entweder klar für oder gegen diese Methode aus. Der IgG4 Test ist aber auch der Einzige, der den PatientInnen gleichzeitig Therapievorschlüsse liefert, die allein auf Elimination der positiv getesteten Nahrungsmittel beruht und weder mit weiteren Kosten noch invasiven Therapiemethoden verbunden ist.

Die Auswirkungen des Leaky Gut Syndroms auf den restlichen Organismus konnte anhand von Studien zu einzelnen Organsystemen beziehungsweise Erkrankungen belegt werden. Der dahinterstehende Mechanismus, die bakterielle Translokation, ist in allen Organen derselbe, daher wurde nicht auf alle Organe Rücksicht genommen. In keiner der erwähnten Studien wird das Leaky Gut Syndrom eindeutig als Ursache für eine bestimmte Erkrankung beschrieben, vielmehr wurde eine erhöhte Permeabilität bei bestehender Erkrankung festgestellt (Hartman, Chen & Schnabl, 2012., Miele et al., 2009., Rogler & Rossano, 2013), die Bedeutung der Tight Junction Proteine und deren Veränderungen bei Autoimmunerkrankungen erörtert (Fasano, 2011., Nouri, Bredberg, Weström & Lavasani, 2014), und es konnten Hinweise auf eine genetische Komponente gefunden werden (Odenwald & Turner, 2013).

Die Behandlung eines Leaky Gut Syndroms aus medizinischer Sicht gestaltet sich schwierig, da pathophysiologische Daten noch inkomplett sind und die individuelle Variabilität enorm ist (Saggiaro, 2014). Autoren einzelner Studien postulieren Behandlungsansätze wie Nahrungsergänzungsmittel, Aminosäuren, Vitamine ect., aber die Behandlung der Grunderkrankung steht nach Odenwald und Turner (2013) derzeit noch im Vordergrund. Die Mikrobiomforschung scheint in diesem Zusammenhang ein vielversprechendes Konzept zu sein ([www.gehirnforschung.at](http://www.gehirnforschung.at)) und gibt Hinweise auf fehlregulierende, angeborene und

erworbene Immunantworten (Goesser, 2012). Insgesamt gesehen ist die Therapie des Leaky Gut Syndroms der am wenigsten wissenschaftlich erforschte Teil und bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Überlegungen zur osteopathischen Behandlung eines Leaky Gut Syndroms können in dieser Arbeit nur basierend auf medizinischen Studienergebnissen und Therapieansätzen getätigt werden, da derzeit noch keine osteopathischen Studien dazu bekannt sind. Allerdings sind die erwähnten therapeutischen Möglichkeiten, wie die Behandlung des vegetativen Nervensystems, der Motilität und Mobilität der viszerale Organe sowie Ausgleichstechniken für den intraabdominellen Druck, Teil des osteopathischen Konzeptes und könnten so einen positiven Beitrag zur Behandlung des Leaky Gut Syndroms liefern. Dieses sehr komplexe, und immer noch nicht gänzlich erforschte Syndrom bietet im Internet einen großen Spielraum für jede Menge Spekulationen, Berichte von frustrierten PatientInnen und teilweise sehr kreativen Ernährungsempfehlungen. Da bestimmte Gebiete, wie zum Beispiel Nahrungsergänzungsmittel, nicht Teil der osteopathischen Ausbildung sind und wir OsteopathInnen aufgrund der Komplexität dieses Syndroms und im Sinne der PatientInnen auf ärztliche Zusammenarbeit angewiesen sind, kann Osteopathie bei einem Leaky Gut Syndrom, aus Sicht der Autorin, nur ein Teil der gesamten Behandlung sein. Das spiegelt sich auch in den beschriebenen Fallbeispielen wieder.

Das Review erwies sich bei vorliegender Arbeit als geeignete Methode, um einen Überblick zum aktuellen Forschungsstand zu bekommen. Der Großteil der Studien war in englischer Sprache, die Übersetzung, inklusive der mikrobiologischen Fachbegriffe, nahm deutlich mehr Zeit in Anspruch als angenommen. Darin liegt auch eine mögliche Schwierigkeit für OsteopathInnen ohne Medizinstudium, denn eine objektive Interpretation der meisten Studien ist nur mit vertieftem Wissen im Bereich der Physiologie und Mikrobiologie möglich. Dieses Wissen musste sich ebenfalls erst angeeignet werden. Für weiterführende Thesen zu diesem Thema wird die Beschränkung auf einen Teil des Leaky Gut Syndroms empfohlen, wobei für die Osteopathie die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten von Interesse wären.

## **9.1. Schlussfolgerung**

Die eingangs gestellten Forschungsfragen konnten beantwortet werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sind für OsteopathInnen insofern interessant, als dass sie tiefere Einblicke in physiologische Prozesse und deren Pathologien geben und eine genauere Auseinandersetzung mit den Beschwerdebildern unserer PatientInnen ermöglichen. Auch im Rahmen der Anerkennung der Osteopathie als eigenständiges Fach ist es erforderlich, neue

medizinische wissenschaftliche Erkenntnisse, sowohl in die Ausbildung als auch die praktische Tätigkeit zu integrieren.

## **9.2. Ausblick**

Die Auseinandersetzung mit physiologischer Grundlagenforschung kann für OsteopathInnen nicht nur sehr interessant sein, sondern wird zunehmend notwendig werden, um die osteopathischen Behandlungen an neue wissenschaftliche Erkenntnisse anzupassen. Aufgrund laufend neuer Studien können deren Ergebnisse in den nächsten Jahren vielversprechende Auskünfte über Autoimmunreaktionen und möglicher neuer Behandlungsmöglichkeiten liefern. Weiterführende osteopathische Studien zu diesem Thema wären einerseits interessant, um die weitere Entwicklung zu beobachten, andererseits um die Effektivität osteopathischer Behandlungen bei viszeralen Problematiken zu belegen.

## 10. Literaturverzeichnis

- Adams, J., Johansen, L., Powell, L., Quig, D. & Rubin, R. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *Gastroenterology*, 11 (22). doi: 10.1186/1471-230X-11-22
- Almeida, J., Galhenage, S., Yu, J., Kurtovic, J. & Riordan, S.M. (2006). Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 12 (10), 1493-1502. doi: 10.3748/wjg.v12.i10.1493
- Atkinson, W., Sheldon, T.A., Shaath, N. & Whorwell, P.J. (2004). Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*, 53, 1459-1464. doi: 10.1136/gut.2003.037697
- Bamforth, S., Kniesel, U., Wolburg, H., Engelhardt, B. & Risau, W. (1999). A dominant mutant of occludin disrupts tight junctions structure and function. *Journal of Cell Science*, 112, 1879-1888. Abgerufen von <http://jcs.biologists.org/content/112/12/1879.long>
- Berg, R.D. (1980). Mechanisms promoting bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Department of Microbiology and Immunology, Louisiana State University Medical School*, 31-44.
- Berg, R.D. (1980). Mechanisms confining indigenous bacteria to the gastrointestinal tract. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 33, 2472-2484.
- Berg, R.D. & Owens, W.E. (1980). Mechanisms promoting bacterial translocation from the gastrointestinal tract of athymic mice. *Infection and Immunity*, 27 (2), 461-467. Abgerufen von <http://iai.asm.org>
- Bernardi, D., Borghesan, F., Faggian, D., Bianchi, F.C., Favero, E., Billeri, L. & Plebani, M. (2008). Time to consider the clinical value of immunoglobulin G4 to foods. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46 (5), 687-690. doi:10.1515/cclm.2008.131
- biovis. (2011). Leaky Gut, die erhöhte Durchlässigkeit des Darms. *Biovis Fachinformation* 1, 1-11.
- biovis. (2013). Neue diagnostische Möglichkeiten bei Erkrankungen des autistischen Formenkreises. *Biovis Newsletter* 1.
- Bischoff, S.C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J.D., Serino, M., ... Wells, J. (2014). Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*, 14 (189), 1-59. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
- Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B.G. & Verne, G.N. (2012). Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 24, 503-512. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x
- Cheng, J., Wei, Z., Liu, X., Li, X., Yuan, Z., Zheng, J., ... Li, X. (2013). The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care*, 17 (6), 1-9. doi: 10.1186/cc13146
- Farquhar, M.G. & Palade, G.E. (1963). Junctional complexes in various epithelia. *The Journal of Cell Biology*, 17, 1-38. doi: 10.1083/jcb.17.2.375

- Fassano, A. (2012). Leaky Gut and Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 42, 71–78. doi: 10.1007/s12016-011-8291-x
- Fassano, A. (2011). Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Physiological Reviews*, 91, 151–175. doi: 10.1152/physrev.00003.2008
- Fassano, A. & Shea-Donohue, T. (2005). Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2 (9), 416-422. doi: 10.1038/ncpgasthep0259
- Feldman, G.J., Mullin, J.M. & Ryan, M.P. (2005). Occludin: Structure, function and regulation. *Advanced drug delivery reviews*, 57, 883-917. doi: 10.1016/j.addr.2005.01.009
- Fromm, M. (2007). Transport in Membranen und Epithelien. In R.F. Schmidt & F. Lang (Hrsg.), *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* (30. Auflage, S.42-54). Heidelberg: Springer.
- Furuse, M., Hata, M., Furuse, K., Yoshida, Y., Haratake, A., Sugitani, Y., ... Tsukita, S. (2002). Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier. *Journal of Cell Biology*, 156 (6), 1099-1111. doi: 10.1083/jcb.200110122
- Goesser, F. (2012). Wie körpereigene Keime als Superorgan agieren. *Deutsches Ärzteblatt*, 109 (25), 1317-1318. Abgerufen von <http://www.aerzteblatt.de/archiv/127068/Mikrobiomforschung-Wie-koerpereigene-Keime-als-Superorgan-agieren>
- Gonzalez-Mariscal, L., Betanzos, A., Nava, P. & Jaramillo, B.E. (2003). Tight junction proteins. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 81, 1-44. doi: 10.1016/S0079-6107(02)00037-8
- Gonzalez-Mariscal, L., Tapia, R. & Chamorro, D. (2007). Crosstalk of thight junction components with signaling pathways. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1778, 729-756. doi: 10-1016/j.bbamem.2007.08.018
- Groschwitz, K.R. & Hogan, S.P. (2009). Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *Clinical reviews in Allergy and Immunology*, 124, 3-20. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
- Hartmann, P., Chen, W. & Schnabl, B. (2012). The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcohol liver disease. *Frontiers in Physiology. Gastrointestinal Sciences*, 3 (402), 1-10. doi: 10.3389/fphys.2012.00402
- Herrath, M., Fujinami, R.S. & Whitton, J.L. (2003). Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nature Reviews, Microbiology*, 1, 151-157. doi: 10.1038/nrmicro754
- Hubl, W., Freymann, E. & Demant, T. (2001). Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl: ein Marker für den enteralen Eiweißverlust. *Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Dresden, Laborinformation 9/2001*. Abgerufen von [http://www.khdf.de/cms/multimedia/CDI\\_KHDF/IKL/PDF/Labinfo+2001\\_09\\_Antitrypsin.pdf](http://www.khdf.de/cms/multimedia/CDI_KHDF/IKL/PDF/Labinfo+2001_09_Antitrypsin.pdf)
- Hunt, P.W. (2012). Leaky gut, clotting, and vasculopathy in SIV. *Bloodjournal*, 120, 1350-1351. doi: 10.1182/blood-2012-06-435115
- Hollander, D. (1999). Intestinal Permeability, Leaky Gut and Intestinal Disorders. *Current Gastroenterology Reports*, 1, 410-416. doi: 10.1007/s11894-999-0023-5

- Ikenouchi, J., Furuse, M., Furuse, K., Sasaki, H., Tsukita, S. & Tsukita, Sh. (2005). Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *The Journal of Cell Biology*, 171 (6), 939-945. doi: 10.1083/jcb.200510043
- Kleine-Tebbe, J., Lepp, U., Niggemann, B. & Werfel, T. (2005). Nahrungsmittelallergie und – unverträglichkeit: Bewährte statt nicht evaluierte Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*, 102 (27), 1965-1968. Abgerufen von <http://www.aerzteblatt.de/archiv/47571/Nahrungsmittelallergie-und-unvertraeglichkeit-Bewaehrte-statt-nicht-evaluierte-Diagnostik>
- Kock, R. (2013). Moderne Labormedizinische Verfahren zur Abklärung unklarer chronischer abdomineller Beschwerden. *MVZ Laborzentrum Ettlingen*, 1-49. Abgerufen von <http://www.laborzentrum.org/dokumente/leaky.gut-info.pdf>
- Krack, A., Sharma, R., Figulla, H.R. & Anker, S.D. (2005). The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *European Heart Journal*, 26, 2368-2374. doi: 10.1093/eurheartj/ehi389
- Krause, G., Winkler, L., Mueller, S.L., Haseloff, R.F., Piontek, J. & Blasig, I.E. (2007). Structure and function of claudins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1778, 631-645. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.10.018
- Lamprecht, G. & Heininger, A. (2012). Neue Erkenntnisse zur Sepsis durch bakterielle Translokation. *Zentralblatt für Chirurgie*, 137, 274-278. doi: 10.1055/s-0031-1284043
- Lau, N.M., Green, P.H., Taylor, A.K., Hellberg, D., Ajamian, M., Tan, C.Z., ... Alaedini, A. (2013). Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *Plos One*, 8 (6), 1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0066155
- Ludvigsson, J.F., Rubio-Tapia, A., Chowdhary, V., Murray, J.A. & Simard, J.F. (2012). Increased Risk of Systemic Lupus Erythematosus in 29000 Patients with Biopsy-verified Celiac Disease. *The Journal of Rheumatology*, 39, 1-7. doi: 10.3899/jrheum.120493
- Major, G. & Spiller, R. (2014). Irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the microbiome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 21, 15-21. doi: 10.1097/MED.0000000000000032
- Martin, M. & Petrak, D. (2011). Reizdarm. Ein Leitfaden für Diagnose und Therapie. *Ganzimmun Diagnostics AG, Fachinformation 0066*, 1-52.
- Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., ... Grieco, A. (2009). Increased Intestinal Permeability and Tight Junction Alterations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 49 (6), 1877-1887. doi: 10.1002/hep.22848
- Navaneethan, U. (2014). Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: an example of gut-liver crosstalk. *Gastroenterology Report*, 2, 193-200. doi: 10.1093/gastro/gou036
- Nayak, G., Lee, S., Yousaf, R., Edelmann, S., Trincot, C., Van Itallie, C.M., ... Forge, A. (2013). Tricellulin deficiency affects tight junction architecture and cochlear hair cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 123 (9), 4036-4049. doi: 10.1172/JCI69031
- Nouri, M., Bredberg, A., Weström, B. & Lavasani, S. (2014). Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *Plos one*, 9 (9), 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0106335
- Odenwald, M. & Turner, J. (2013). Intestinal Permeability Defects: Is It Time to Treat? *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11, 1075-1083. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Paris, L., Tonutti, L., Vannini, C. & Bazzoni, G. (2007). Structural organization of the tight junctions. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1778, 646-659. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.08.004

- Pastorelli, L., De Salvo, C., Mercado, J.R., Vecchi, M. & Pizarro, T.T. (2013). Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics. *Frontiers in Immunology*, 4, 1-22. doi: 10.3389/fimmu.2013.00280
- Rapin, J.R. & Wiernsperger, N. (2010). Possible links between intestinal permeability and food processing: a potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics*, 65 (6), 635-643. doi: 10.1590/S1807-59322010000600012
- Raßhofer, R. (2006). MVZ Labor Dr. Tiller & Kollegen, *Laborinformation Spezielle Chemie*, 05 (2), 1. Abgerufen von [http://docsfiles.com/pdf\\_leaky\\_gut\\_syndrom.html](http://docsfiles.com/pdf_leaky_gut_syndrom.html)
- Reyes, H., Zapata, R., Hernández, I., Gotteland, M., Sandoval, L., Jirón, M.I., ... Silva, J.J. (2006). Is a Leaky Gut Involved in the Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? *Hepatology*, 43 (4), 715-722. doi: 10.1002/hep.21099
- Rogler, G. & Rosano, G. (2013). The heart and the gut. *European Heart Journal*, 35 (7), 426-430. doi: 10.1093/eurheartj/eh271
- Roider, E., Ruzicka, T. & Schaubert, J. (2013). Vitamin D, the Cutaneous Barrier, Antimicrobial Peptides and Allergies: Is There a Link? *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 5 (3), 119-128. doi: 10.4168/air.2013.5.3.119
- Saggioro, A. (2014). Leaky gut, Microbiota, and Cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48, 62-66. doi: 10.1097/MCG.0000000000000255
- Samsam, M., Ahangari, R. & Naser, S.A. (2014). Pathophysiology of autism spectrum disorders: Revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World Journal of Gastroenterology*, 20 (29), 9942-9951. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9942
- Scarpa, R., Manguso, F., D'Arienzo, A., D'Armiento, F.P., Astarita, C., Mazzacca, G. & Ayala, F. (2000). Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *Journal of Rheumatology*, 27 (5), 1241-1246.
- Schmidt, R.F., Lang, F. & Heckmann, M. (2010). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* (31. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Schnabl, B. (2013). Linking intestinal homeostasis and liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 29 (3), 264-270. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835ff948
- Schneeberger, E. & Lynch, R.D. (2004). The tight junction: a multifunctional complex. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 286, 1213-1228. doi: 10.1152/ajpcell.00558.2003
- Seo, Y.S. & Shah, V.H. (2012). The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. *Clinical and Molecular Hepatology*, 18, 337-346. doi: 10.3350/cmh.2012.18.4.337
- Shen, L. & Turner, J.R. (2006). Role of Epithelial Cells in Initiation and Propagation of Intestinal Inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*, 290, 577-582. doi: 10.1152/ajpgi.00439.2005
- Smythies, L. & Smythies, J. (2014). Microbiota, the immune system, black moods and the brain – melancholia updated. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8 (720), 1-4. doi: 10.3389/fnhum.2014.00720

- Stark, M. (2013). *Nahrung als Medizin*, 1. Ausgabe. Eigenverlag
- Summa, K.C., Voigt, R.M., Forsyth, C.B., Shaikh, M., Cavanaugh, K., Tang, Y., ... Keshavarzian, A. (2013). Disruption of the Circadian Clock in Mice Increases Intestinal Permeability and Promotes Alcohol-Induced Hepatic Pathology and Inflammation. *Plos one*, 8 (6), 1-13. doi: 10.1371/journal.pone.0067102
- Still, A.T. (1910). *Osteopathy, Research and Practice*. Abgerufen von <https://archive.org/stream/osteopathyresea00stilgoog#page/n32/mode/2up>
- Teixera, S., Moreira, A.P., Souza, N.C., Frias, R. & Peluzio, M.C. (2014). Intestinal permeability measurements: general aspects and possible pitfalls. *Nutricion Hospitalaria*, 29 (2), 269-281. doi: 10.3305/nh.2014.29.2.7076
- Vaarala, O., Atkinson, M.A. & Neu, J. (2008). The „Perfect Storm“ for Type 1 Diabetes. The Complex Interplay Between Intestinal Microbiota, Gut Permeability, and Mucosal Immunity. *Diabetes*, 57, 2555-2562. doi: 10.2337/db08-0331
- Valentini, L., Ramminger, S., Haas, V., Postrach, E., Werich, M., Fischer, A., ... Schulzke, J.D. (2014). Small intestinal permeability in older adults. *Physiological Reports*, 2 (4), 1-10. doi: 10.14814/phy2.281
- Vanuytsel, T., Wanrooy, S., Vanheel, H., Vanormelingen, C., Verschueren, S., Houben, E., ... Tack, J. (2013). Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*, 63 (8), 1293-1298. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690
- Vetter, C. (1997). Wechselwirkungen häufiger als gedacht. *Deutsches Ärzteblatt*, 94 (33), 1. Abgerufen von <http://www.aerzteblatt.de/archiv/7322/Darm-und-Leber-Wechselwirkungen-haeufiger-als-gedacht>
- Vojdani, A. (2013). For the assessment of intestinal permeability, size matters. *Alternative Therapies*, 19 (1), 12-24. Abgerufen von <http://www.immunoscienceslab.com/Articles/Size%20Matters.pdf>
- Wallace, M.B., Bojarski, C. & Schulzke, J.D. (2014). Imaging the Leaky Gut. *Gastroenterology*, 147 (5), 952-954. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.027
- Wiernsperger, N. (2013). Hepatic function and the cardiometabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 6, 379-388. doi: 10.2147/DMSO.S51145
- Wüthrich, B. (2005). IgG/IgG4 – Bestimmungen gegen Nahrungsmittel - Patientenabzocken durch sinnlose Allergietests, *Allergologie*, 28 (5), 161-164. doi:10.5414/ALP28161
- Yu, H., Huang, X., Ma, Y., Gao, M., Wang, O., Shen, Y. & Liu, X. (2013). Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent of integrins induced focal adhesions. *International Journal of Biological Sciences*, 9 (9), 966-979. doi: 10.7150/ijbs.6996
- <http://www.biovis.de/resources/Musterbefund-Nahrungsmittelimmunreaktion.pdf> [3.8.2013]
- Initiative Gehirnforschung Steiermark. (o.J.). *Die Mikrobiom-Darm-Gehirn-Achse*. Abgerufen am 2. November 2014 von <http://www.gehirnforschung.at/project/die-darm-gehirn-achse/>
- [http://www.dccv.de/typo3temp/br\\_pdf/PDF\\_zSZZfn.pdf](http://www.dccv.de/typo3temp/br_pdf/PDF_zSZZfn.pdf) [3.8.2013]

<http://www.inflammatio.de/fachbeitraege/leaky-gut.html> [9.9.2013]

<http://www.degruyter.com/databasecontent>. *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch online* [11.10.2013]

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/> [22.10.2014]

<http://www.leakygut.co.uk> [3.8.2013]

<http://leakygutsyndrom.de> [3.8.2013]

<http://ganzimmun.de> [3.8.2013]

[http://ganzimmun.de/seiten/download.php?action=show\\_download&download\\_id=2703](http://ganzimmun.de/seiten/download.php?action=show_download&download_id=2703) [20.09.2014]

[www.ganzimmun.at/seiten/download\\_file.php?download\\_id=3478](http://www.ganzimmun.at/seiten/download_file.php?download_id=3478) [29.09.2014]

<http://www.homeopathy.at/leaky-gut-bakterielle-transmigration/> [9.9.2013]

<http://www.massgeneral.org/children/doctors/doctor.aspx?id=19184> [6.11.2014]

[http://www.orthoanalytic.ch/allergie/pdf/6-50%20Musterbefund\\_Allergoscreen\\_Basic.pdf](http://www.orthoanalytic.ch/allergie/pdf/6-50%20Musterbefund_Allergoscreen_Basic.pdf) [6.11.2014]

<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Gramf%C3%A4rbung> [26.09.2014]

## 11. Englische Kurzfassung

### 11.1. Summary

**Background:** A healthy intestinal mucosa with sound tight junctions constitutes a major barrier for large molecules, bacteria and toxins. Disturbing the integrity of this structure can result in an increased intestinal permeability. This is also referred to as leaky gut syndrome, which is thought to be associated with various diseases and autoimmune reactions. Yet so far, no osteopathic research has been found regarding this topic.

**Objective:** To present the current status of scientific research regarding the diagnosis, symptoms and therapy of leaky gut syndrome and the arising consequences for osteopathic work.

**Method:** Basic research in the area of physiology based on a scientific literature review with database-driven literature research.

**Results:** Epithelial barrier disorder and bacterial translocation have been recognized as a contributing as well as causal mechanism for a variety of diseases. However, there is disagreement in the literature regarding the cause and diagnosis of leaky gut syndrome. Despite the availability of therapeutic approaches, the main focus still lies in the treatment of the underlying disease.

**Conclusion:** The complexity and individual variability of leaky gut syndrome requires an interdisciplinary approach. Osteopathy can be considered a supporting therapy form. Further research is necessary in order to find evidence for and development of therapeutic possibilities.

**Key words:** Leaky Gut, intestinal permeability, bacterial translocation

### 11.2. Introduction

The intestinal epithelium forms an interface between the external environment and the mammalian host. The coordination of digestive, absorptive, motility, neuroendocrine, and immunological functions demonstrates its complexity (Fasano, 2011). Furthermore it reveals a very efficient barrier for potentially harmful alimentary or bacterial substances (Rapin & Wiernsperger, 2010). The integrity of this intestinal barrier depends on several elements, including imperishable innate immune responses, epithelial paracellular permeability,

epithelial cell integrity and the production of mucus, and any defect in this intestinal barrier can cause a disruption of the gut homeostasis, leading to chronic inflammation and increased intestinal permeability (Pastorelli, De Salvo, Mercado, Vecchi & Pizarro, 2013).

A „leaky gut“, defined as an increase in permeability of the intestinal mucosa, was found in several pathologies, allergies, metabolic or even cardiovascular disturbances (Rapin & Wiernsperger, 2010). Fasano (2011) found a fast-growing number of diseases, including autoimmune diseases, implicating alterations in intestinal permeability and the intercellular tight junctions. In addition to genetic predisposition and exposure to triggering nonself-antigens, he proposes a leaky gut as a new element in autoimmune pathogenesis.

Finding a common factor in the disease pathology is a difficult task, because of still incomplete genetic and pathophysiological data and the enormous individual variability. Moreover the most important findings are still to come, but it is apparent that a leaky gut affects us more than previously assumed (Saggiaro, 2014).

In conducting a literature review, no osteopathic contributions could be found regarding this topic and in discussions with colleagues a need for osteopathic research arose. Therefore it is the primary goal of the present thesis to compare differing opinions, findings and research to obtain an up-to-date and balanced picture of leaky gut syndrome.

Through a more profound physiological knowledge and better understanding of the connection with intestinal barrier function, an improved treatment, better educational possibilities and a more exact diagnosis of the patient's medical conditions are possible. Further, it is essential to learn about new scientific findings to allow for interdisciplinary cooperation.

### **11.3. Materials and Methods**

After studying relevant literature, examining the physiology and pathophysiology of the intestinal mucosa, and discussing the topic with osteopathic colleagues the following research questions came up:

- What is the current scientific status of research of the leaky gut syndrome regarding diagnosis, symptoms and therapy?
- How does increased intestinal permeability affect the human organism?
- What are the consequences of these results for osteopathic work?

This present work represents basic research in the area of physiology. To answer the research question a scientific literature review based on database-driven literature research was used.

Systematic literature research was carried out in the medical database *PubMed*, *Embase* and *Ovid*, as well as osteopathic databases. Various professional publications dealing with gastroenterology, immunology and osteopathy were screened online regarding relevance. The selected literature was analyzed and evaluated in terms of objectivity and relevance.

So far, no osteopathic research regarding leaky gut syndrome could be found in the osteopathic research web and the following databases:

<http://www.ncor.org.uk> National Council for Osteopathic Research

<http://www.hsc.unt.edu> The Osteopathic Research Center

<http://www.forcedo.org> Foundation for Osteopathic Research and Continuous Education

<http://www.corpp.org> Commission for Osteopathic Research, Practice and Promotion

The search for relevant articles started in June 2013 and lasted for several months. The keyword-based search was repeatedly conducted in all databases in order to include the latest studies. Mainly articles written in English were found. Until november 2014 these databases were consulted time and again to provide the current status of research results at the submission date.

## 11.4. Results

Up to now the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10-GM Version 2015) has not recognized leaky gut syndrome as a medical diagnosis ([www.dimidi.de](http://www.dimidi.de)). Further, there is disagreement in the literature regarding the cause and consequences of an intestinal barrier disorder.

Diagnostic laboratories define leaky gut syndrome as a causal mechanism for the development of diseases (biovis, 2011). Martin and Petrak (2011) attribute the reason for an increased intestinal permeability to exogenous influences such as allergens, bacteria, viruses or antibiotics. Physiology books (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010) recognize epithelial barrier disorders as a contributing and crucial mechanism for a multitude of diseases. According to Fasano (2011) the beginning of this immune reaction lies in the interplay of environmental factors and a genetic predisposition.

The range of diseases related to leaky gut syndrome discussed in the literature ranges from irritable bowel syndrome to diabetes, multiple sclerosis and autism. Odenwald & Turner (2013) find a “dizzying array” of medical conditions which proponents associate with leaky gut syndrome and criticize the lack of conclusive evidence and data material.

Schmidt, Lang and Heckmann (2010) describe two effects of epithelial barrier disorders:

- A pathological increased sectorial passage of small molecular water-soluble substances and water and
- A reabsorptive passage of toxins, which damages the epithelium in an ensuing vicious circle.

The intestinal barrier is a complex interaction of the mucosa mucus, the epithelial cells themselves, the tight junctions between the epithelial cells and the secretory IgA. This includes the cellular elements of the innate and specific immune system such as dendritic cells, macrophages, B-cells and T-cells (Lamprecht & Heininger, 2012).

#### 11.4.1. Tight Junctions and Intestinal permeability

According to Fasano and Shea-Donohue (2005), the intestinal epithelium as the largest mucosal surface of the human body presents a connection between the environment and humans and is regulated by two key elements: intestinal permeability and intestinal immune defense. The intercellular tight junctions in turn control permeability.

Transportation of molecules through the epithelium can occur through

- A transcellular pathway, where a molecule is transported via the apical plasma membrane into the cell and from there to the basolateral membrane and into the extracellular space or through a
- paracellular pathway, which leads through the entire length of the intercellular gap. Their most important element is the tight junction (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010).

For the most part, macromolecules are transported paracellularly and depend on regulation through the intercellular tight junctions (Fasano, 2011).

The tight junction meshwork consists of four protein families: occludin, tricellulin, claudine and JAM (junctional adhesion molecule). These are in turn connected via proteins with the cytoskeleton of the cell (Schmidt, Lang & Heckmann, 2010). The combination and the

interaction of these proteins function as a “gatekeeper” and open and close the paracellular tight junctions (Vaarala, Atkinson & Neu, 2008).

Zonulin is a human protein and connects to a specific receptor at the surface of intestinal epithelial cells, which induce the opening of tight junctions through biochemical processes and therefore increase the permeability of the intestinal epithelial cells ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)). It was first described in 2000 and is also known under the name pre-haptoglobin-2 (Kock, 2013). To date, zonulin is described as the only physiological modulator of intercellular tight junctions and has a similar structure to immunoglobulin (Fasano, 2011).

#### **11.4.2. Leaky gut and autoimmune diseases**

The loss of the intestinal barrier function is linked to the beginning of autoimmunological processes (Fasano, 2011, 2012). Besides a genetic predisposition, the host must be exposed to the antigen. The antigen must then reach the gastrointestinal mucosa in order to enter via the paracellular passage into the submucosa.

This last process is controlled by the tight junctions and through the loss of this barrier function, which is due to increased intestinal permeability, a reaction of the autoimmune system occurs. According to Krack, Sharma, Figulla and Anker (2005), a balanced intestinal flora, an intact mucosa and a normal functioning immune system maintain this barrier function. Results of celiac disease studies deliver sound arguments for this new hypothesis for the development of autoimmune diseases. The interplay of genes and environmental factors (gliadin for celiac disease) leads to damage of the intestinal mucosa, which is regulated by the intercellular tight junction under physiological conditions. In the early stages of celiac disease these tight junctions are already open and allow the passing of antigens, which can lead to a provocation of infections outside of the intestine.

#### **11.4.3. Bacterial translocation**

Bacterial translocation as an underlying pathophysiological mechanism is a further element of leaky gut syndrome. Bacterial translocation is defined as migration of bacteria or bacterial products from the intestinal lumen into the mesenteric lymph nodes and subsequently to other extraintestinal organs (Berg, 1980). In animal experiments, Berg and Owens (1980) proved, that harmful bacteria could reach the mesenteric lymph nodes through the lymphatic system given a sound intestinal barrier. With a damaged intestinal mucosa and increased permeability these harmful bacteria move intercellularly between the epithelial cells directly into the lymphatic and blood systems, thus bypassing the mesenteric lymph nodes. Berg (1980) describes three primary mechanisms for bacterial translocation:

- Intestinal bacterial overgrowth

- Immunodeficiency
- Increased intestinal permeability

There is consensus in the literature concerning the pathophysiology of bacterial translocation, which arises as a result of leaky gut syndrome. It is considered a basis for discussion for many infectious diseases of the intestine, autoimmune diseases and changes of the blood-brain barrier (Lamprecht & Heininger, 2012. Vetter, 1997). However, the authors criticize its insufficient incorporation into the routine of medical diagnosis.

#### 11.4.4. Diagnosis of leaky gut syndrome

Diagnosis of leaky gut syndrome is a very controversially discussed topic. It requires the performance of biopsies to objectively evaluate leaky gut syndrome with a damaged intestinal mucosa or tight junctions and the subsequent bacterial translocation. Biopsies are more or less unacceptable due to invasiveness and high cost (Teixera, Moreira, Souza, Frias & Peluzio, 2014).

Diagnosis of leaky gut syndrome aims at two components of the intestinal epithelial barrier. Firstly, at the cell membrane itself, which prevents water-soluble substances to pass, and secondly, at the space between the cells. The tight junctions control this space as a reversible structural component (Hollander, 1999).

The following possibilities for confirming a diagnosis for increased intestinal permeability were found to be:

- Zonulin in the serum or stool

Zonulin is responsible for the regulation of the tight junctions in the intestinal wall. The evidence of an increased serum and/or stool concentration is an indication of an imbalance of the integrity of the mucosa barrier, and of infectious and non-infectious genesis (Kock, 2013). To date, zonulin is described as the sole physiological modulator of intercellular tight junctions and consists of a similar structure to immune globulins (Fasano, 2011).

- Alpha -1- antitrypsin in the stool

Alpha -1- antitrypsin is a marker for the passage of serum proteins into the intestinal lumen ([www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de)). The amount of alpha-1-antitrypsin in the stool reflects the anatomic expansion of inflammatory intestinal diseases and furthermore an increase of this value is connected to a higher risk of sensitization against food antigens (Martin & Petrak, 2011).

- Lactulose/Mannitol – test

The lactulose-mannitol test is often associated in literature with the diagnosis of leaky gut syndrome and describes the permeability of the small intestine epithelium (Teixeira, Moreira, Souza, Frias & Peluzio, 2014). According to Odenwald and Turner (2013), lactulose can be considered as the marker of integrity of the intestinal barrier, while mannitol indicates the surface area of possible damage. Vojdani (2013) suggests, that lactulose and mannitol reveal information about the overall condition of the digestive tract, but not about the permeability for macromolecules like bacterial toxins and alimentary antigens, which cause damage to the structure of the intestinal barriers. This test is not relevant, because the molecular mass is too low for a conclusion.

- Secretory IgA in the serum

A secretory IgA deficiency in the serum indicates decreased activity of the mucosa immune system, whereas increased activity appears in the form of increased sIgA values through local inflammation of the intestinal mucosa (Martin & Petrak, 2011). The most common autoimmune diseases associated with sIgA deficiency are rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and celiac disease (Vojdani, 2014).

- Calprotectin in the stool

The immunological determination of calprotectin in the stool represents a unique inflammation marker. Its higher concentration requires clarification with regard to a mucosa-associated inflammatory process or a carcinogenic potential (Kock, 2013).

- IgG4 alimentary screen

This test of alimentary indigestibility leads to controversial discussions in the literature. The criticism is not directed against the methods of IgG determination, but against its interpretation: IgG-production resulting from contact with food proteins is a normal immune reaction and causes no significant pathology (Klein-Tebbe, Lepp, Niggemann & Werfel, 2005). Compared to this, there is a randomized double-blind study by Atkinson, Sheldon, Shaath and Whorwell (2004), which speaks for the relevance of IgG4 tests with a high significance level of  $p= 0.001$ .

## 11.5. Clinical outcomes

For qualitative reasons, this chapter only presents studies fewer than five years old.

### 11.5.1. Intestinal diseases

Intestinal permeability has been analyzed most often relating to inflammable intestinal diseases and irritable intestinal syndrome. In addition, the majority of studies of inflammable intestinal diseases involve patients with Crohn's disease. Even though permeability is increased when measuring inflammatory diseases, no statement can be made concerning cause or effect. The most convincing argument between a pathogenic connection and the loss of the intestinal barrier was found with Crohn's patients, which shows an increased intestinal permeability (Odenwald & Turner, 2013).

In another review, the authors (Camilleri, Madsen, Spiller, Van Meerveld & Verne, 2012) confirm a correlation between diseases of the gastrointestinal system and changes in intestinal permeability, showing possible causes: infections, genetic predisposition and stress.

A study conducted by Vanuytsel et al. (2013) examined the impact of psychological stress on intestinal permeability and its mechanism. The results demonstrated that in connection with public speaking and the administration of NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs), an increased cortisol level in the saliva – a marker for activation of the hormone axis (hypothalamus-pituitary-adrenal-axis) - could be measured one hour prior to, as well as immediately before the speech.

### 11.5.2. Diseases of the skeletal system

Fasano (2012) describes an increased permeability with Bechterews disease patients and their healthy relatives. Because these changes of the intestinal mucosa precede the clinical manifestation of this disease, a pathogenic role of the tight junction dysfunction for Bechterews disease is assumed.

Scarpa et al. (2000) were able to prove the following in a clinical study: 15 out of 15 participating patients with active psoriasis arthropatica, who had no subjective medical complaints of the gastrointestinal tract, showed microscopic changes in the biopsy material of a colonoscopy.

### 11.5.3. Liver diseases

Bacterial translocation plays an important role in the pathogenesis of alcoholic cirrhosis and is moreover triggered by intestinal motility disorders, an increased pH level of gastric secretion, reduced production of bile, oxidative stress or an impaired intestinal immune system. With an existing leaky gut syndrome, bacteria and toxins can pass the intestinal barrier and reach the liver first among all other organs and damage it (Harmann, Chen & Schnabl, 2012).

Etiology and pathogenesis of the primary sclerosing cholangitis (PSC) remain largely unknown, but have been associated with leaky gut syndrome. "This leaky gut may be related to gut microbiota and may contribute to the pathogenesis of PSC" (Navaneethan, 2014, p.194).

Miele et al (2009) provide further proof for a connection between the intestinal permeability and changed tight junctions with liver diseases. They examined the intestinal permeability of patients with a non-alcoholic fatty liver. Biopsy results show a significantly increased permeability with patients with a non-alcoholic fatty liver, compared to the group of healthy persons ( $P < 0.001$ ). Destroyed tight junctions cause increased permeability with patients with a non-alcoholic fatty liver. A causal connection with the pathogenesis of this disease can be assumed.

### 11.5.4. Heart diseases

In the article "The heart and the gut," Rogler and Rossano (2013) show the correlation between intestinal diseases connected to leaky gut syndrome and an increased risk for the development of chronic heart failure. Increased intestinal permeability and subsequent bacterial translocation can lead to chronic heart failure. Conversely, patients with chronic heart failure show morphologic and functional changes of the intestine, compared to healthy patients of the same age.

### 11.5.5. Diseases of the central nervous system

The intestine and the central nervous system communicate via the vegetative nervous system, consisting of the sympathetic nervous system (e.g. nervi splanchnici) and the parasympathetic nervous system (nervus vagus) (Smythies & Smythies, 2014). Some studies assign a key role to the intestine in correlation with the central nervous system. These studies show that patients with inflammable intestinal diseases have a higher risk of contracting multiple sclerosis, but conversely, the development of an inflammable intestinal

disease through a disease of the central nervous system such as multiple sclerosis was not seen (Nouri, Bredberg, Weström & Lavasani, 2014).

For Fasano (2011, 2012) leaky gut syndrome is a causal mechanism of autoimmune diseases and also with multiple sclerosis, which occasionally can show an increased permeability of the blood-brain barrier.

Laboratory diagnostics provide indicators for increased permeability and changes of the intestinal flora with autistic diseases, often marked by an increase of alpha-1-antitrypsin or calprotectin in the stool (biovis, 2013). Although autism has a strong genetic component and gastrointestinal dysfunction in the autistic pathogenesis were implied, the authors point out, that so far there is no proof of a clear and convincing connection (Samsam, Ahangari & Naser, 2014).

## **11.6. Therapy for leaky gut syndrome**

In their work, Odenwald and Turner (2013) refer to many studies which indicate a connection of leaky gut syndrome with various diseases and point to the pathophysiology of increased intestinal permeability. This information can be very useful regarding nutrition recommendations, water intake or the activation of immunoregulated processes. However it remains unclear what can or should be done for patients.

The objective to find a common factor in the pathogenesis of various diseases is challenging. On the one hand, genetic and pathophysiologic data are incomplete and on the other hand, individual variability is enormous (Saggiaro, 2014).

### **11.6.1. Therapy from a medical perspective**

In their review regarding the role of intestinal epithelium in the pathogenesis of chronic intestinal diseases, the authors (Pastorelli, De Salvo, Mercado, Vecchi & Pizarro, 2013) postulate, that probiotics could block the binding of pathogenic germs to the intestinal epithelial surface and therefore prevent potential bacterial translocation.

Probiotics promote the anti-inflammatory function of the intestinal mucosa and assist in reducing the production and translocation of bacterial endotoxins. Prebiotics are complex carbohydrates and decelerate in animal experiments the progress of liver damage with alcoholic liver cirrhosis. Synbiotics are a mixture of probiotics and prebiotics and also suggest in animal experiments a protection against bacterial translocation (Hartmann, Chen & Schnabl, 2012). According to Rapin and Wiernsperger (2010) neurodermatitis patients can reduce intestinal permeability with prebiotics.

A depletion of L-glutamine causes an atrophy of the intestinal mucosa with subsequent increased intestinal permeability, while the substitution of L-glutamines promotes the regeneration of the intestinal mucosa and reduces bacterial translocation (Camilleri, Madsen, Spiller, Van Meerveld & Verne, 2012).

Several studies point to the role of microbiome and connect it with therapy of leaky gut syndrome. Studies concerning the impact of the microbiome on metabolic factors, immunological factors, neurological functions, prebiotics and probiotics as well as nutrition are available and give an indication of unregulated, innate and adaptive immune responses (Goeser, 2012). Current studies show that there are significant differences in the composition of microorganisms of the microbiome of healthy persons (Rogler & Rossano, 2013).

Holzer ([www.gehirnforschung.at](http://www.gehirnforschung.at)), university professor for experimental neurogastroenterology at the Medical University of Graz, studied the mutual communication between the gastro-intestinal tract and the brain, which passes through four different information channels:

- Signals of the intestinal microbiome
- Intestinal hormones
- Immune messengers (cytokine)
- Sensory neurons

Vitamin D can reduce the permeability of the intestinal epithelium with patients suffering from inflammable intestinal diseases. It can also improve inflammation and has a direct influence on tight junction proteins. Sex hormones can also play an important role in the immune response. For instance, celiac disease can be found more often and in more aggressive forms with female patients (Pastorelli, De Salvo, Mercado, Vecchi & Pizarro, 2013).

### **11.6.2. Therapy from an osteopathic perspective**

This study can only include considerations regarding the osteopathic treatment of leaky gut syndrome based on medical study results and therapy proposals, because no osteopathic studies are yet known.

- The vegetative nervous system as an osteopathic treatment approach

Several studies address the neuroimmune regulation of the intestinal mucosa and mention it as a possible treatment approach. Osteopathic treatments can very well support this case. According to Camilleri, Madsen, Spiller, Van Meerveld and Verne (2012), parasympathetic and/or sympathetic efferents or the enteric nervous system (through release of acetylcholine or vasoactive intestinal polypeptides) have a direct influence on epithelial cells and tight

junction proteins. Smythies and Smythies (2014, p.3) also ascribe the connection of the digestive tract with the autonomic nervous system to the communication via the hormonal axis and point to the role of the autonomic nervous system: “Thus, the vagus must carry this signal from the gut to the brain”.

- Treatment of motility

Krack, Sharma, Figulla and Anker (2005) postulate two methods for therapeutic intervention in the case of bacterial translocation. The first is the stimulation of the intestinal motility; the second is the treatment of bacterial mis-colonisation. In the referenced study, they mention conventional medical therapy. The treatment of mobility and motility is, however, also a component of visceral osteopathy. Amongst other things, these same authors mention an improvement of circulation of the gastro-intestinal tract as an important therapeutic option to influence the endothelium function of the intestine in a positive manner. This presents a possible osteopathic treatment within this context.

- Treatment of intra-abdominal pressure

The study of Cheng et. al. (2013) refers to injuries and impaired microcirculation of the intestinal mucosa seen as an increase of intra-abdominal pressure. The results show, that intra-abdominal hypertension significantly leads to a reduced microcirculation of the intestinal mucosa and increased intestinal permeability, along with irreversible injuries, up to and including necrosis of the mucosa. Treatment of intra-abdominal pressure, that is, techniques for pressure equalization (through the diaphragm, for instance) are in turn part of the visceral osteopathy.

- Interdisciplinary cooperation

Knowledge concerning the pathophysiology of intestinal diseases, that show possibly disturbed barrier function, is essential for osteopaths in order to competently deal with the condition of their patients and if necessary, to pursue further diagnostics in cooperation with the treating doctor.

In many ways, osteopathy is a supporting treatment measure. In order to maintain the desired recognition in the medical field, it is necessary to avoid overstepping one's competence. Osteopathic treatment should be scientifically sustained.

## 11.7. Discussion

It was possible to address the questions posed at the beginning of this work. The knowledge gained gives deep insight into the physiological mechanisms and their pathologies and allows for a more detailed analysis of the medical condition of our patients. Recognizing

osteopathy as an independent field it makes it necessary to integrate new medical scientific insight into training and practical work.

This very complex, yet still not entirely researched syndrome leads to a wide range of online speculation, reports from frustrated patients, and in some cases to very creative nutrition recommendations. Some areas, such as food supplements, are not part of osteopathic training. Due to the complexity of this syndrome and wanting the best for our patients, osteopaths depend on close collaboration with the medical community. Osteopathy can only represent one part of the overall treatment of leaky gut syndrome, in the opinion of the author.

Engaging in physiological basic research can not only be helpful for osteopaths, but will clearly be of increased importance in order to adapt osteopathic treatments to new scientific knowledge. Thanks to results of new studies within the next few years, promising information about autoimmune reactions and possible treatments could be developed. Continuing osteopathic studies on this topic would be welcomed in order to follow further development and to prove the effectiveness of osteopathic treatments for visceral problems.

## **11.8. Disclosure**

The author has no personal financial or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

## 11.9. References

- Atkinson, W., Sheldon, T.A., Shaath, N. & Whorwell, P.J. (2004). Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut*, 53, 1459-1464. doi: 10.1136/gut.2003.037697
- Berg, R.D. (1980). Mechanisms promoting bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Departement of Microbiology and Immunology, Louisiana State University Medical School*, 31-44.
- Berg, R.D. (1980). Mechanisms confining indigenous bacteria to the gastrointestinal tract. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 33, 2472-2484.
- Berg, R.D. & Owens, W.E. (1980). Mechanisms promoting bacterial translocation from the gastrointestinal tract of athymic mice. *Infection and Immunity*, 27 (2), 461-467. Abgerufen von <http://iai.asm.org>
- biovis. (2011). Leaky Gut, die erhöhte Durchlässigkeit des Darms. *Biovis Fachinformation* 1, 1-11.
- biovis. (2013). Neue diagnostische Möglichkeiten bei Erkrankungen des autistischen Formenkreises. *Biovis Newsletter* 1.
- Camilleri, M., Madsen, K., Spiller, R., Van Meerveld, B.G. & Verne, G.N. (2012). Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 24, 503-512. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x
- Cheng, J., Wei, Z., Liu, X., Li, X., Yuan, Z., Zheng, J., ... Li, X. (2013). The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care*, 17 (6), 1-9. doi: 10.1186/cc13146
- Fassano, A. (2012). Leaky Gut and Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 42, 71-78. doi: 10.1007/s12016-011-8291-x
- Fassano, A. (2011). Zonulin and Its Regulation of Intestinal Barrier Function: The Biological Door to Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Physiological Reviews*, 91, 151-175. doi: 10.1152/physrev.00003.2008
- Fassano, A. & Shea-Donohue, T. (2005). Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2 (9), 416-422. doi: 10.1038/ncpgasthep0259
- Goeser, F. (2012). Wie körpereigene Keime als Superorgan agieren. *Deutsches Ärzteblatt*, 109 (25), 1317-1318. Abgerufen von <http://www.aerzteblatt.de/archiv/127068/Mikrobiomforschung-Wie-koerpereigene-Keime-als-Superorgan-agieren>
- Groschwitz, K.R. & Hogan, S.P. (2009). Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *Clinical reviews in Allergy and Immunology*, 124, 3-20. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
- Hartmann, P., Chen, W. & Schnabl, B. (2012). The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcohol liver disease. *Frontiers in Physiology. Gastrointestinal Sciences*, 3 (402), 1-10. doi: 10.3389/fphys.2012.00402

- Hollander, D. (1999). Intestinal Permeability, Leaky Gut and Intestinal Disorders. *Current Gastroenterology Reports*, 1, 410-416. doi: 10.1007/s11894-999-0023-5
- Kleine-Tebbe, J., Lepp, U., Niggemann, B. & Werfel, T. (2005). Nahrungsmittelallergie und – unverträglichkeit: Bewährte statt nicht evaluierte Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*, 102 (27), 1965-1968. Abgerufen von <http://www.aerzteblatt.de/archiv/47571/Nahrungsmittelallergie-und-unvertraeglichkeit-Bewaehrte-statt-nicht-evaluierte-Diagnostik>
- Kock, R. (2013). Moderne Labormedizinische Verfahren zur Abklärung unklarer chronischer abdomineller Beschwerden. *MVZ Laborzentrum Ettlingen*, 1-49. Abgerufen von <http://www.laborzentrum.org/dokumente/leaky.gut-info.pdf>
- Krack, A., Sharma, R., Figulla, H.R. & Anker, S.D. (2005). The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *European Heart Journal*, 26, 2368-2374. doi: 10.1093/eurheartj/ehi389
- Lamprecht, G. & Heining, A. (2012). Neue Erkenntnisse zur Sepsis durch bakterielle Translokation. *Zentralblatt für Chirurgie*, 137, 274-278. doi: 10.1055/s-0031-1284043
- Martin, M. & Petrak, D. (2011). Reizdarm. Ein Leitfaden für Diagnose und Therapie. *Ganzimmun Diagnostics AG, Fachinformation 0066*, 1-52.
- Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., ... Grieco, A. (2009). Increased Intestinal Permeability and Tight Junction Alterations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 49 (6), 1877-1887. doi: 10.1002/hep.22848
- Navaneethan, U. (2014). Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: an example of gut-liver crosstalk. *Gastroenterology Report*, 2, 193-200. doi: 10.1093/gastro/gou036
- Nouri, M., Bredberg, A., Weström, B. & Lavasani, S. (2014). Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *Plos one*, 9 (9), 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0106335
- Odenwald, M. & Turner, J. (2013). Intestinal Permeability Defects: Is It Time to Treat? *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11, 1075-1083. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Pastorelli, L., De Salvo, C., Mercado, J.R., Vecchi, M. & Pizarro, T.T. (2013). Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics. *Frontiers in Immunology*, 4, 1-22. doi: 10.3389/fimmu.2013.00280
- Rapin, J.R. & Wiernsperger, N. (2010). Possible links between intestinal permeability and food processing: a potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics*, 65 (6), 635-643. doi: 10.1590/S1807-59322010000600012
- Rogler, G. & Rosano, G. (2013). The heart and the gut. *European Heart Journal*, 35 (7), 426-430. doi: 10.1093/eurheartj/ehi271
- Saggiaro, A. (2014). Leaky gut, Microbiota, and Cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48, 62-66. doi: 10.1097/MCG.0000000000000255
- Samsam, M., Ahangari, R. & Naser, S.A. (2014). Pathophysiology of autism spectrum disorders: Revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World Journal of Gastroenterology*, 20 (29), 9942-9951. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9942
- Scarpa, R., Manguso, F., D'Arienzo, A., D'Armiento, F.P., Astarita, C., Mazzacca, G. & Ayala, F. (2000). Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *Journal of Rheumatology*, 27 (5), 1241-1246.

- Schmidt, R.F., Lang, F. & Heckmann, M. (2010). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* (31. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Smythies, L. & Smythies, J. (2014). Microbiota, the immune system, black moods and the brain – melancholia updated. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8 (720), 1-4. doi: 10.3389/fnhum.2014.00720
- Teixera, S., Moreira, A.P., Souza, N.C., Frias, R. & Peluzio, M.C. (2014). Intestinal permeability measurements: general aspects and possible pitfalls. *Nutricion Hospitalaria*, 29 (2), 269-281. doi: 10.3305/nh.2014.29.2.7076
- Vaarala, O., Atkinson, M.A. & Neu, J. (2008). The „Perfect Storm“ for Type 1 Diabetes. The Complex Interplay Between Intestinal Microbiota, Gut Permeability, and Mucosal Immunity. *Diabetes*, 57, 2555-2562. doi: 10.2337/db08-0331
- Vanuysel, T., Wanrooy, S., Vanheel, H., Vanormelingen, C., Verschueren, S., Houben, E., ... Tack, J. (2013). Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*, 63 (8), 1293-1298. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690
- Vojdani, A. (2013). For the assessment of intestinal permeability, size matters. *Alternative Therapies*, 19 (1), 12-24. Abgerufen von <http://www.immunoscienceslab.com/Articles/Size%20Matters.pdf>
- Initiative Gehirnforschung Steiermark. (o.J.). *Die Mikrobiom-Darm-Gehirn-Achse*. Abgerufen am 2. November 2014 von <http://www.gehirnforschung.at/project/die-darm-gehirn-achse/>
- <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/> [22.10.2014]
- [http://ganzimmun.de/seiten/download.php?action=show\\_download&download\\_id=2703](http://ganzimmun.de/seiten/download.php?action=show_download&download_id=2703) [20.09.2014]

## 12. Tabellenverzeichnis

1. Tab.:	The relationship between intestinal barrier function and selected diseases. Angelehnt an Odenwald und Turner (2013, S.1076-1077) .....	31
----------	--	----

## 13. Abbildungsverzeichnis

1. Abb.:	pathways of epithelial permeability (Groschwitz & Hogan, 2009, S.4) .....	7
2. Abb.:	Diseases associated with zonulin (Fasano, 2011, S.162) .....	13
3. Abb.:	Groschwitz und Hogan (2009, S.6).....	14
4. Abb.:	Mean change in symptom severity scores at 12 weeks according to degree of adherence (Atkinson, Sheldon, Shaath & Whorwell, 2004, S.1461) .....	27
5. Abb.:	Small intestinal permeability during psychological stress conditions (Vanuytsel et al., 2013, S.4) .....	33
6. Abb.:	The heart and the gut in the pathophysiology of chronic heart failure (Rogler & Rossano, 2013, S.3).....	36