



Leo Galland, MD - Director

## Foundation for Integrated Medicine



### LEAKY-GUT-SYNDROM: DEN TEUFELSKREIS DURCHBRECHEN

VON DR. LEO GALLAND

Betrachtet man die Funktion des Darms, befindet sich der Inhalt des Darmlumens eigentlich *außerhalb* des Körpers und enthält Toxine und Antigene, vor denen der Körper geschützt werden muss. Diese Schutzfunktion wird durch komplexe Mechanismen erfüllt, die einander ergänzen: Abgabe von Darmsekreten (hauptsächlich Schleim und sekretorisches IgA), das Schleimhautepithel sowie intramurale Lymphozyten [1]. Diese erste Barriere des Darms wird von der Leber unterstützt, die alle aus dem Darm stammenden Substanzen passieren müssen, bevor sie in den Blutkreislauf gelangen, um zu anderen Geweben und Organen transportiert zu werden. Die Kupfer-Zellen in den Lebersinusoiden entfernen aufgenommene Makromoleküle mittels Phagozytose.

Mikrosomale Leberenzyme verändern die aus dem Darm stammenden chemischen Substrate durch Oxidation und durch Konjugation mit Glycin und Glutathion (GSH), so dass sie in die Galle ausgeschieden werden oder über das Blut zu den Nieren gelangen können. Diese Entgiftung ist mit hohen Kosten verbunden; es entstehen reaktive Zwischenprodukten und freie Radikale, und es werden Antioxidantien wie GSH verbraucht [2, 3]. Jede Beeinträchtigung der Barrierefunktion des Darms führt zu einer vermehrten Produktion von Sauerstoffradikalen und Karzinogenen durch das multifunktionelle Oxidasesystem der Cytochrom-P450-Leberenzyme. Die Abgabe von Oxidationsnebenprodukten in die Galle und der Reflux dieses „giftigen“ Gallensekrets in die Pankreasgänge könnte die Hauptursache einer chronischen Entzündung der Bauchspeicheldrüse sein [4, 5].

Ist die Barrierefunktion des Darms beeinträchtigt, kann dies auch direkt krankheitsauslösend wirken, nämlich über immunologische Mechanismen [6-9]. Eine erhöhte Permeabilität fördert klassische Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Nahrungsmitteln und den natürlichen Bestandteilen der Darmflora. Bakterielle Endotoxine, Zellwandpolymere und Gluten aus der Nahrung können eine durch das Komplementsystem und Zytokine vermittelte „unspezifische“ Aktivierung von Entzündungssignalwegen verursachen [10]. Bei Versuchstieren führt eine chronische, niedriggradige Endotoxämie zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen [11-13].

Das Leaky-Gut-Syndrom ist eine Störung, die mit einer erhöhten intestinalen Permeabilität einhergeht. Dazu zählen entzündliche und infektiöse Darmerkrankungen [14-19], chronische entzündliche Arthritis [9, 20-24], kryptogene Hautkrankheiten wie Akne, Psoriasis und Morbus Duhring [25-28], viele durch Nahrungsmittelallergien oder bestimmte Nahrungsmittelunverträglichkeiten ausgelöste Erkrankungen, einschließlich Ekzemen, Urtikaria und Reizdarmsyndrom [29-37], AIDS [38-40], chronisches Müdigkeitssyndrom [Rigden, Cheney, Lapp, Galland, unveröffentlichte Ergebnisse], chronische Hepatitis [41], chronische Pankreatitis [4, 5], Mukoviszidose [42] und Pankreaskrebs. Die Hyperpermeabilität könnte die

primäre Ursache für die Entstehung jeder dieser Krankheiten oder aber die sekundäre Folge der Krankheit sein, was zu Immunaktivierung, Leberfunktionsstörung und Pankreasinsuffizienz führt und so einen Teufelskreis in Gang setzt.

Es bleibt oft unerkannt, welche Rolle eine veränderte intestinale Permeabilität bei Patienten mit Leaky-Gut-Syndrom spielt, es sei denn, dies wird gezielt untersucht. Sichere, nicht-invasive und kostengünstige Methoden zur Bestimmung der Dünndarmpermeabilität ermöglichen es Ärzten, ihre Patienten auf das Vorliegen einer veränderten intestinalen Permeabilität hin zu untersuchen und die Wirksamkeit von Behandlungen objektiv zu beurteilen. Eine Überwachung der intestinalen Permeabilität chronisch kranker Patienten mit Leaky-Gut-Syndrom kann zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse beitragen.

## AUSLÖSER UND MEDIATOREN DES DURCHLÄSSIGEN DARMS

Das Leaky-Gut-Syndrom wird normalerweise durch das Einwirken von Substanzen hervorgerufen, welche die intakte Darmschleimhaut schädigen, die Verbindung der Desmosomen zwischen den Epithelzellen aufbrechen und die passive, parazelluläre Resorption erhöhen. Die häufigsten Ursachen dieser Schädigung sind Krankheitserreger (Viren, Bakterien und Protozoen) [43-46], Alkohol [47, 48] und nichtsteroidale Antirheumatika [20, 49, 50]. Eine Hypoxie des Darms (in Folge einer offenen Herzoperation oder eines Schocks) [51, 52], erhöhte Spiegel reaktiver Sauerstoffmetaboliten (von der Galle, aus der Nahrung stammend oder von Entzündungszellen produziert) [53] sowie zytotoxische Arzneimittel [54-56] erhöhen ebenfalls die *parazelluläre* Permeabilität.

## DIE VIER TEUFELSKREISE

### TEUFELSKREIS 1: Allergie

Der Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten und dem durchlässigen Darm ist komplex und kann als Kreislauf betrachtet werden. Kinder und Erwachsene mit Ekzemen, Urtikaria oder Asthma, ausgelöst durch eine atopische Nahrungsmittelallergie, weisen bei Permeabilitätsmessungen höhere Ausgangswerte auf als dies bei gesunden Kontrollpersonen der Fall ist [57-59]. Nach Zufuhr von allergen wirkenden Nahrungsmitteln nimmt die Permeabilität stark zu. Dies lässt sich größtenteils durch eine Vorbehandlung mit Natriumcromoglicat abwenden [32, 34, 57-59], was darauf hindeutet, dass die Freisetzung von atopischen Mediatoren wie Histamin und Serotonin aus Mastzellen für die erhöhte Permeabilität verantwortlich ist. Anscheinend spielt eine Zunahme der intestinalen Permeabilität bei der Pathogenese von Nahrungsmittelallergien eine wichtige Rolle, sie entsteht aber auch in Folge einer solchen Allergie.

Claude Andre, der führende französische Forscher auf diesem Gebiet, hat postuliert, dass eine Messung der Darmpermeabilität eine sensitive und geeignete Untersuchungsmöglichkeit für das Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie und das Ansprechen auf die Behandlung darstellt [57]. In Andres Versuchsbeschreibung nehmen Patienten, bei denen eine Nahrungsmittelallergie vermutet wird, je 5 Gramm der unschädlichen Zucker Lactulose und Mannitol zu sich. Diese Zucker werden im menschlichen Körper nicht metabolisiert und die resorbierte Menge wird innerhalb von sechs Stunden vollständig mit dem Urin ausgeschieden. Das Monosaccharid Mannitol wird passiv durch die Darmepithelzellen transportiert; die durchschnittliche Resorption beträgt 14 % der verabreichten Dosis (Bereich 5–25 %). Für das Disaccharid Lactulose hingegen ist der Verdauungstrakt undurchlässig; normalerweise wird weniger als 1 % der verabreichten Dosis resorbiert.

Anschließend werden die jeweils mit dem Urin ausgeschiedenen Mengen an Lactulose und Mannitol gemessen. Normalerweise liegt das Verhältnis der im Urin wiedergefundenen Zucker Lactulose/Mannitol bei unter 0,03. Ein höherer Anteil deutet auf eine übermäßige Resorption von Lactulose hin, deren Ursache ein Aufbrechen der Desmosomen ist, welche die interzellulären Tight Junctions abdichten. Der Lactulose/Mannitol-Belastungstest wird im nüchternen Zustand durchgeführt und nach Einnahme einer Testmahlzeit wiederholt. Am Hospital St. Vincent de Paul in Paris wurden Permeabilitätstests erfolgreich bei allergischen Säuglingen eingesetzt, um herauszufinden, welche Nahrungsumstellungen die stillenden Mütter vornehmen müssen und welche „hypoallergenen“ Säuglingsnahrungen vermieden werden sollten, um die Symptome der Kinder zu lindern [60].

### TEUFELSKREIS 2: NÄHRSTOFFMANGEL

Das Aufbrechen der Desmosomen verstärkt die Resorption von Makromolekülen. Werden die Epithelzellen selbst geschädigt, kann die verstärkte *parazelluläre* Resorption mit einer verminderten *transzellulären* Resorption einhergehen. Da Nährstoffe für gewöhnlich auf dem *transzellulären* Weg resorbiert werden, kann ein Nährstoffmangel auftreten, welcher die strukturellen und funktionellen Beeinträchtigungen verschlimmert [61]. Unter Normalbedingungen hat das Darmepithel die höchste Mitoserate aller Körpergewebe; alte Zellen werden abgestoßen und alle drei bis sechs Tage wird ein neues Epithel gebildet [62, 63]. Dem metabolischen Bedarf dieser ohnehin schon schnell ablaufenden Zellerneuerung muss der Körper gerecht werden, damit geschädigtes Epithelgewebe abheilen kann. Kann der Bedarf nicht gedeckt werden, kommt es zu einer Verschlimmerung der Hyperpermeabilität [64, 65].

Ein Ausgleich des Nährstoffmangels durch eine Ernährung mit hoher Nährstoffdichte und eine geeignete Supplementation ist bei der angemessenen Behandlung von Patienten mit Leaky-Gut-Syndrom essentiell. Konkrete Empfehlungen dazu finden sich im letzten Abschnitt dieses Übersichtsartikels. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Hyperpermeabilität und einer Funktionsstörung des Pankreas könnten auch Bauchspeicheldrüsenenzyme erforderlich sein.

### TEUFELSKREIS 3: STÖRUNGEN DES BAKTERIELLEN GLEICHGEWICHTS

Die Dysbiose ist ein Zustand, bei dem Organismen mit geringer intrinsischer Virulenz die metabolischen oder immunologischen Reaktionen ihres Wirts verändern und so eine Krankheit oder Funktionsstörung hervorrufen. Dies war Thema eines kürzlich erschienenen Übersichtsartikels [66]. Die immunologische Sensibilisierung gegenüber der natürlichen Darmflora stellt eine bedeutende Form der Dysbiose dar, die bereits mit der Pathogenese von Morbus Crohn und Morbus Bechterew in Verbindung gebracht wurde [67-81]. Kürzlich veröffentlichte Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine Sensibilisierung gegen die Bakterien eine frühe Komplikation einer veränderten Permeabilität darstellt und die Hyperpermeabilität durch Auslösen einer entzündlichen Enteropathie verschlimmert [82, 83]. Dieses Phänomen wurde am intensivsten im Zusammenhang mit der Reaktion auf NSARs untersucht. Einzeldosen von Aspirin oder Indomethacin erhöhen die *parazelluläre* Permeabilität, teilweise durch Hemmung der Synthese von schützenden Prostaglandinen [20, 49, 50, 84, 85]. Die Entstehung der Hyperpermeabilität wird zu einem Teil durch Vorbehandlung mit dem Prostaglandin-E-Analogen Misoprostol verhindert.

Die dauerhafte Einnahme von NSARs führt zum chronischen Zustand einer mit Entzündung einhergehenden Hyperpermeabilität. Dies lässt sich durch Misoprostol nicht rückgängig machen, kann aber durch Gabe des Antibiotikums

Metronidazol sowohl verhindert als auch behoben werden [83, 86]. Die Wirksamkeit von Metronidazol bei der Vorbeugung der NSAR-induzierten Hyperpermeabilität spiegelt wahrscheinlich die bedeutende Rolle der bakteriellen Toxine für die Aufrechterhaltung dieses Teufelskreises wider. Die einmalige Verabreichung von bakteriellem Endotoxin mittels einer Injektion erhöht bei gesunden Personen die Permeabilität des Darms [87]. Bei Ratten lässt sich eine chronische Arthritis durch Injektion von Zellwandfragmenten auslösen, die aus natürlich vorkommenden anaeroben Enterobakterien isoliert wurden [88]. Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit NSARs behandelt werden, weisen erhöhte Antikörperspiegel gegen *Clostridium perfringens* und dessen Alphatoxin auf, was offenbar eine sekundäre Reaktion auf die NSAR-Therapie darstellt [89].

Die therapeutische Bedeutung von Metronidazol und anderen Antibiotika bei Morbus Crohn und rheumatoider Arthritis ist umfangreich dokumentiert [90-98]. Der dem Ansprechen auf die Therapie zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch umstritten. Im Falle der Tetracycline hat eine Forschergruppe die Behauptung aufgestellt, dass rheumatoide Arthritis durch Mykoplasmen in den Gelenken verursacht wird. Andere Forscher argumentieren dagegen mittels eines Nachweises, dass Minocyclin *in vitro* direkt immunsuppressiv wirkt [99]. Da alle Arthritis-Patienten NSARs angewendet haben und eine NSAR-bedingte Enteropathie mit einer Sensibilisierung gegenüber Bakterien verbunden ist, ist das Ansprechen auf Antibiotika bei einigen Patienten mit entzündlichen Erkrankungen möglicherweise ein sekundärer Effekt der NSAR-induzierten bakteriellen Sensibilisierung, die anschließend zu einer Verschlimmerung des Leaky-Gut-Syndroms führt.

Eine Veränderung der Darmflora durch die Anwendung von synthetischen und natürlichen Antibiotika, Probiotika und eine entsprechende Ernährung stellt eine dritte Strategie dar, um den Teufelskreis beim Leaky-Gut-Syndrom zu durchbrechen. Im Hinblick auf die Ernährung handelt es sich bei den Patienten, deren Krankheit auf eine vegetarische Ernährungsweise anspricht, um jene, bei denen eine ernährungsbedingte Veränderung der Darmökologie festgestellt wurde. Wenn die vegetarische Ernährung die Darmökologie nicht beeinflusst, kommt es auch zu keiner Besserung der Arthritis [100].

#### **TEUFELSKREIS 4: STARKE LEBERBELASTUNG**

Die Leber von Patienten mit Leaky-Gut-Syndrom muss Schwerstarbeit leisten, um Makromoleküle zu entfernen und Enterotoxine zu oxidieren. Die multifunktionelle Oxidaseaktivität von Cytochrom P450 wird induziert und die Synthese von freien Radikalen in der Leber erhöht. Infolgedessen kommt es u.a. zu einer Schädigung der Hepatozyten und der Ausscheidung reaktiver Nebenprodukte in die Galle. Das dabei entstehende giftige Gallensekret kann die Gallengänge schädigen und in die Bauchspeicheldrüse zurückfließen [4, 5]. Beim Versuch, diese toxischen Oxidationsprodukte zu eliminieren, werden die Reserven an schwefelhaltigen Aminosäuren in der Leber aufgebraucht [101]. Am deutlichsten wurden diese Mechanismen anhand der alkoholinduzierten Lebererkrankung gezeigt [47]. Sudduth [102] stellte die Theorie auf, dass der initiale Auslöser eine durch Ethanol verursachte Erhöhung der Darmpermeabilität ist, die zu einer Endotoxämie der Leber führt. Die Endotoxämie kann die Permeabilität weiter verstärken, den Leberstoffwechsel modifizieren und die Synthese von reaktiven Sauerstoffspezies in der Leber stimulieren, die dann in die Galle abgegeben werden. Dieses giftige Gallensekret, das reich an freien Radikalen ist, führt zu einer weiteren Schädigung der Dünndarmschleimhaut, was die Hyperpermeabilität verstärkt.

### **EIN ANSATZ FÜR DIE PRAXIS**

Bei der Beurteilung aller Patienten, die unter den in **Tabelle 1** aufgeführten Krankheiten leiden oder die Symptome aus Tabelle 2 zeigen, ist eine



pathologische Erhöhung der Darmpermeabilität zu vermuten. Die Permeabilität sollte direkt mittels des Lactulose/ Mannitol-Belastungstests bestimmt werden. Eine indirekte Messung der Darmpermeabilität ist u.a. durch Bestimmung der Titer von IgG-Antikörpern gegen die in gängigen Nahrungsmitteln und natürlichen Darmbakterien vorkommenden Antigene möglich.

Diese Untersuchungen können nützlich sein, ersetzen aber nicht den direkten Permeabilitätstest, insbesondere wenn das Ansprechen auf eine Behandlung untersucht wird.

Multiple Nahrungsmittel- und Chemikalienunverträglichkeiten

SIND ALLE KOMPONENTEN DES LACTULOSE/MANNITOL-TESTS NORMAL, ist der Belastungstest nach einer Testmahlzeit zu wiederholen, bei der der Patient seine übliche Nahrung zu sich nimmt. Führt die Testmahlzeit zu einer Erhöhung der Lactulose-Ausscheidung (Hinweis auf Hyperpermeabilität) oder einer verminderten Mannitol-Ausscheidung (Hinweis auf Malabsorption), sind Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln wahrscheinlich und weitere Untersuchungen bezüglich einer Nahrungsmittelallergie gerechtfertigt. Hat der Patient vier Wochen lang durchweg eine Ausschlussdiät eingehalten, ist der Lactulose/Mannitol-Belastungstest zu wiederholen, nachdem eine Testmahlzeit mit den bei der Ausschlussdiät verbotenen Lebensmitteln eingenommen wurde. Ein unauffälliges Ergebnis gibt Gewissheit darüber, dass alle wichtigen Allergene identifiziert worden sind. Weist das Testergebnis eine Anomalie auf, ist weitere „Detektivarbeit“ vonnöten.

IST DIE IM NÜCHTERNENZUSTAND BESTIMMTE MANNITOL-RESORPTION GERING, ist eine Malabsorption zu vermuten. Dieses Ergebnis hat den gleichen Stellenwert wie ein abweichendes Ergebnis beim D-Xylose-Resorptionstest. Es sollten Hinweise auf Zöliakie, Darmparasiten, Ileitis, bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms und andere Erkrankungen, die typischerweise mit einer intestinalen Malabsorption einhergehen, gesucht und die Krankheiten entsprechend behandelt werden. Nach achtwöchiger Therapie ist der Lactulose/Mannitol-Belastungstest zu wiederholen. Eine Verbesserung der Mannitol-Ausscheidung deutet auf eine erwünschte Zunahme der intestinalen Resorptionsleistung hin. Der Lactulose/Mannitol-Test wurde als empfindliche Screeningmethode für Zöliakie und sensitiver Test für die Einhaltung einer bestimmten Diät vorgeschlagen [46, 103-106]. Bei glutenempfindlichen Patienten zeigen auffällige Testergebnisse eine Exposition gegenüber Gluten an, selbst wenn keine

### TABELLE 1

#### KRANKHEITEN, DIE MIT EINER ERHÖHTEN INTESTINALEN PERMEABILITÄT EINHERGEHEN

Entzündliche Darmerkrankung  
 Infektiöse Enterokolitis  
 Spondylarthropathien  
 Akne  
 Ekzeme  
 Psoriasis  
 Urtikaria  
 Mukoviszidose  
 Pankreasinsuffizienz  
 AIDS, HIV-Infektion  
 Leberfunktionsstörung  
 Reizdarmsyndrom mit Nahrungsmittelunverträglichkeit  
 CFIDS  
 Chronische Arthritis/mit NSAR behandelte Schmerzen  
 Alkoholismus  
 Mit zytotoxischen Arzneimitteln behandelte Neoplasien  
 Zöliakie  
 Morbus Duhring  
 Autismus  
 Kindliche Hyperaktivität  
 Umweltkrankheit

intestinalen Symptome vorliegen. Eine Überwachung der Einhaltung einer glutenfreien Diät durch Untersuchung der Dünndarmpermeabilität ist besonders bei jenen Patienten nützlich, bei denen eine Glutenenteropathie zwar nicht zu Durchfall führt, dafür aber zu Gedeihstörungen, Schizophrenie oder entzündlicher Arthritis [107-115].

Im Falle einer vergleichsweise leichten Zöliakie oder entzündlichen Darmerkrankung könnte die Mannitol-Resorption unbeeinflusst bleiben, die Resorption von Lactulose wäre aber erhöht. Eine kürzlich in „The Lancet“ veröffentlichte Studie kommt zu dem Ergebnis, dass das Lactulose-Mannitol-Verhältnis als genauer Prädiktor verwendet werden kann, um bei Patienten mit Morbus Crohn, die sich in klinischer Remission befinden, einen Rückfall vorherzusagen [116].

### TABELLE 2

SYMPTOME, DIE MIT EINER ERHÖHTEN INTESTINALEN PERMEABILITÄT IM ZUSAMMENHANG STEHEN

Erschöpfung und Unwohlsein

Arthralgie

Myalgie

Fieber unbekannter Ursache

Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Bauchschmerzen

Blähungen

Durchfall

Hautausschlag

Toxische Emotionen

Kognitive Defizite und Gedächtnisstörungen

Kurzatmigkeit

Geringe körperliche Leistungsfähigkeit

IST DIE IM NÜCHTERNZUSTAND BESTIMMTE LACTULOSE-RESORPTION BZW. DAS LACTULOSE-MANNITOL-VERHÄLTNIS ERHÖHT, ist die Möglichkeit einer leichten entzündlichen Darmerkrankung oder Glutenenteropathie in Betracht zu ziehen. Vier weitere wichtige Punkte sind zu berücksichtigen:

#### **(A) Belastung durch schädliche Stoffe.**

Konsumiert der Patient Alkohol oder nimmt NSARs oder andere potentiell zytotoxische Arzneimittel ein? In diesem Fall sollte der Patient Alkohol meiden bzw. die Arzneimittel absetzen, und der Lactulose/Mannitol-Belastungstest wird drei Wochen später wiederholt. Sind die Testergebnisse jetzt normal, war wahrscheinlich der Arzneimittelkonsum die Ursache für die Darmdurchlässigkeit. Falls der Belastungstest weiterhin anomale Ergebnisse liefert, ist möglicherweise eine bakterielle Sensibilisierung aufgetreten. Diese könnte mit einem Therapieschema aus antimikrobiellen Substanzen und Probiotika behandelt werden. Der Autor bevorzugt eine Kombination aus einem Extrakt aus den Kernen von Zitrusfrüchten, Berberin und Artemisinin (dem aktiven Alkaloid von *Artemisia*

*annua*). Diese Kombination weist ein breites Wirkspektrum gegen Enterobakterien, *Bacteroiden*, Protozoen und Hefen auf [117-120].

War der Patient keinen enterotoxischen Arzneimitteln ausgesetzt, sind die Ernährungsgewohnheiten zu erfragen. Eine vor Kurzem erfolgte Fastenkur oder Crashdiät kann die Permeabilität erhöhen. Der Patient sollte bezüglich einer gesunden, nährstoffreichen Ernährungsweise beraten werden. Nach Einhaltung dieser Diät über drei Wochen ist der Test zu wiederholen.

Bei Patienten mit chronischer Arthritis könnte es schwierig sein, die NSARs abzusetzen. Es sollte eine alternative antiinflammatorische Therapie eingeleitet werden, die essentielle Fettsäuren, Antioxidantien oder Mucopolysaccharide umfasst [121-125]. Eine Umstellung des verwendeten Arzneimittels könnte sich ebenfalls als hilfreich erweisen. Bei NSARs wie Indomethacin, welche die enterohepatische Rezirkulation durchlaufen, besteht eine höhere

Wahrscheinlichkeit für eine Dünndarmschädigung als bei NSARs, die nicht in die Galle ausgeschieden werden, wie beispielsweise Ibuprofen [126]. Nabumeton (Relafen) ist ein Pro-NSAR, das von den Dickdarmbakterien in ein wirksames NSAR umgewandelt wird; der aktive Metabolit wird nicht in die Galle ausgeschieden. Nabumeton ist derzeit das einzig verfügbare NSAR, welches die Dünndarmpermeabilität nicht erhöht.

**(B) Infektion.** Als Möglichkeiten kommen eine akute virale oder bakterielle Enteritis, Darmparasiten, eine HIV-Infektion oder eine Candidose in Frage. Für einen Nachweis sind Stuhluntersuchungen hilfreich. Der Permeabilitätstest ist sechs Wochen nach Einleitung einer geeigneten Therapie zu wiederholen.

**(C) Nahrungsmittelallergie.** Hier ist vorzugehen, wie im obigen Abschnitt zu Nahrungsmittelallergien bei Patienten mit normalen Testergebnissen im Nüchternzustand beschrieben. Der Unterschied liegt im Ausmaß der Schädigung; bei Patienten mit einer Nahrungsmittelunverträglichkeit, deren Permeabilität schon im Nüchternzustand auffällig ist, ist die Schleimhaut stärker geschädigt als bei Patienten mit normaler, nüchtern gemessener Permeabilität, und bei diesen Patienten dauert der Heilungsprozess länger.

**(D) Bakterielle Fehlbesiedelung aufgrund von Hypochlorhydrie, Maldigestion oder Stase** [41, 127, 128]. Der Nachweis erfolgt durch auffällige Ergebnisse beim H<sub>2</sub>-Atemtest. Die meisten Schäden durch bakterielle Fehlbesiedelung werden durch die Aktivität der bakteriellen Enzyme verursacht. Die bakterielle Mucinase zerstört die schützende Schleimschicht; Proteinasen bauen Pankreas- und Bürstensaumenzyme ab und greifen die Strukturproteine an. Bakterien produzieren Vitamin-B12-Analoga und entkoppeln den Vitamin-B12/Intrinsic-Factor-Komplex, was zu einer Senkung der B12-Spiegel im Blut führt, selbst bei ansonsten asymptomatischen Personen [129, 130]. Hat keine Darmoperation stattgefunden und liegen keine Strikturen oder Fisteln vor, ist die bakterielle Fehlbesiedelung höchstwahrscheinlich das Anzeichen einer Hypochlorhydrie, die von einer chronischen Gastritis aufgrund einer *Helicobacter-pylori*-Infektion herrührt. Möglicherweise ist eine Dreifachtherapie mit Bismuth und Antibiotika erforderlich, derzeit ist jedoch nicht bekannt, ob eine solche Behandlung die atrophische Gastritis zum Abklingen bringen kann oder ob natürliche, aus Pflanzen stammende antimikrobielle Substanzen die gleichen Wirkungen erzielen wie die Antibiotika der Wahl, Metronidazol und Ampicillin.

Die bakterielle Fehlbesiedelung aufgrund einer Hypochlorhydrie neigt dazu, sich zu einem chronischen Beschwerdebild zu entwickeln, das innerhalb von Tagen oder Wochen nach Absetzen der antimikrobiellen Substanzen wieder auftritt. Keith Eaton, ein britischer Allergologe, der sich ausgiebig mit dem „Gut-Fermentation-Syndrom“ beschäftigt hat, ist der Ansicht, dass die zweimal tägliche Verabreichung von 500 mg L-Histidin bei Allergieklienten mit Hypochlorhydrie die Magensäureproduktion steigert, wahrscheinlich durch eine Erhöhung der gastrischen Histaminspiegel [persönliche Kommunikation]. Eine Nahrungsergänzung mit Betain-Hydrochlorid erweist sich für gewöhnlich als sinnvoll, zeitweilige kurze Kuren mit Bismuth, Extrakt aus den Kernen von Zitrusfrüchten, Artemisinin, kolloidalem Silber und anderen natürlichen antimikrobiellen Substanzen sind jedoch oft vonnöten. Die erste Behandlungsrunde am symptomatischen Patienten sollte mindestens zwölf Wochen dauern, um eine vollständige Abheilung zu ermöglichen. Am Ende dieser zwölf Wochen ist der Lactulose/Mannitol-Test zu wiederholen, während der Patient noch mit den antimikrobiellen Substanzen behandelt wird, um zu untersuchen, ob es zu einer vollständigen Abheilung gekommen ist. Der empfindlichste Test für das Wiederauftreten einer bakteriellen Fehlbesiedelung ist jedoch nicht der Lactulose/Mannitol-Test, sondern der H<sub>2</sub>-Atemtest.

## DIE ERNÄHRUNG BETREFFENDE THERAPIEN

Viele natürlich vorkommende Substanzen helfen dabei, die Oberfläche der Darmschleimhaut zu reparieren, oder unterstützen die Leber, wenn diese durch Enterotoxine belastet ist. Eine grundlegende Supplementation mit Vitaminen und Mineralstoffen sollte alle B-Vitamine, Retinol, Ascorbat, Tocopherol, Zink, Selen, Molybdän, Mangan und Magnesium umfassen. Speziellere Nährstoff-, Organo- und Pflanzentherapien werden im Folgenden besprochen. Diese sollten nicht als Ersttherapien eingesetzt werden. Die primären Behandlungsstrategien beim Leaky-Gut-Syndrom sind eine Vermeidung enterotoxischer Arzneimittel, die Behandlung der Darminfektion oder Dysbiose sowie eine Ausschlussdiät mit hoher Nährstoffdichte, die für den einzelnen Allergiepazienten geeignet ist. Die folgenden Empfehlungen sind als Ergänzung zu betrachten:

**(1) Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF)** ist ein Polypeptid, welches das Wachstum und die Reparatur epithelialen Gewebes stimuliert. EGF kommt an vielen Stellen des Körpers vor, wobei in den Speicheldrüsen, der Prostata und im Zwölffingerdarm hohe Konzentrationen nachweisbar sind. Speichel stellt eine ergiebige Quelle für EGF dar, insbesondere der Speichel bestimmter ungiftiger Schlangenarten. Die Verwendung von Schlangen bei Heilungsritualen spiegelt möglicherweise die Bedeutung des Speichels dieser Tiere für die Förderung der Wundheilung wider. Beim Zerkauen der Nahrung könnte der Darm mit EGF aus dem Speichel angereichert werden. Gereinigtes EGF kann nachgewiesenermaßen eine Heilung von Ulzerationen des Dünndarms bewirken [131].

**(2) *Saccharomyces boulardii*** ist eine nicht-pathogene Hefe, die ursprünglich von der Oberfläche von Litschis isoliert wurde. In Europa wird sie häufig zur Behandlung von Durchfall eingesetzt. In Frankreich wird *Saccharomyces boulardii* umgangssprachlich als „Hefe gegen Hefe“ bezeichnet und man nimmt an, dass sie neben dem Darm auch die Haut reinigt. Klinische Studien haben die Wirksamkeit von *S. boulardii* bei der Behandlung oder Vorbeugung von Durchfall aufgrund einer Infektion mit *C. difficile* oder aufgrund einer Antibiotikabehandlung sowie bei Reisedurchfall gezeigt [132, 133]. Die Versuchsergebnisse legen nahe, dass die Wirkung der Hefe auf eine Stimulation der SIgA-Sekretion zurückzuführen ist [134]. SIgA ist eine wichtige immunologische Komponente der Barrierefunktion des Darms.

Eine passive Erhöhung der Immunglobulinspiegel im Darm kann durch Einnahme von Molkenproteinkonzentraten, die reich an IgA und IgG sind, erreicht werden, deren Wirksamkeit bei der Vorbeugung der nekrotisierenden Enterokolitis von Frühgeborenen nachgewiesen ist [135].

**(3) *Lactobacillus casei* var GG** ist ein in Finnland isolierter und aufgereinigter *Lactobacillus*-Stamm. Wie *S. boulardii* hat sich *Lactobacillus GG* bei der Vorbeugung von Reisedurchfall und Antibiotika-bedingtem Durchfall sowie bei der Behandlung einer durch *C. difficile* verursachten Colitis als wirksam erwiesen. Bei einer Rotavirus-Infektion bei Kindern verhindert *Lactobacillus GG* das Auftreten von schweren Durchfällen und vermindert dadurch die mit der Infektion einhergehende Hyperpermeabilität [136-139]. Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Die Fähigkeit anderer *Lactobacillus*-Zubereitungen zur Verbesserung der veränderten Permeabilität wurde bisher nicht direkt untersucht. Eine solche Wirkung ist aber naheliegend, da Lebkulturen von *L. acidophilus* in der Lage sind, strahlungsbedingten Durchfall zu lindern, also eine Krankheit, die direkt auf eine geschädigte Darmschleimhaut zurückzuführen ist.

**(4) Glutamin** ist ein wichtiges Substrat für die Aufrechterhaltung der Stoffwechselfunktion, Struktur und Funktion des Darms. Bei Patienten und Versuchstieren, die keine Nahrung erhalten oder nur parenteral ernährt werden, kommt es zu Darmzottenatrophie, SIgA-Mangel und zur Translokation von Bakterien aus dem Darmlumen in den systemischen Kreislauf. Die Zufuhr von



Glutamin kann all diese Anomalien beheben. Patienten mit einer sekundären Darmschleimhautschädigung aufgrund einer Chemo- oder Strahlentherapie profitieren von der Glutamin-Supplementation in Form einer schwächeren Zottenatrophie, einer verbesserten Abheilung der Schleimhaut und einer verminderten Passage von Endotoxinen durch die Darmwand [140-143].

**(5) Glutathion (GSH)** ist eine wichtige Komponente der antioxidativen Abwehr gegen die durch freie Radikale verursachte Gewebeschädigung. Mit der Nahrung aufgenommenes Glutathion wird schlecht resorbiert, so dass nach einer Supplementation erhebliche Mengen im gesamten Darmlumen nachweisbar sind [144]. Hepatisches GSH ist ein Hauptsubstrat für die Reduktion von toxischen Sauerstoffmetaboliten und oxidierten Xenobiotika in der Leber. Beim Leaky-Gut-Syndrom kommt es häufig zu einer Glutathionverarmung der Leber, was bei Alkoholikern zur Leberfunktionsstörung und -nekrose sowie bei AIDS-Patienten zu einer Beeinträchtigung der Immunabwehr beiträgt. Die effektivste Methode zur Erhöhung des hepatischen Glutathions ist die Gabe seiner in Nahrungsmitteln enthaltenen Vorstufen Cystein oder Methionin. Eine antioxidative Supplementation beim Leaky-Gut-Syndrom sollte daher sowohl GSH als auch N-Acetylcystein umfassen. Da Protozoen auf oxidativen Stress empfindlicher reagieren als Menschen und gegen Parasiten wirkende Arzneimittel und Kräuter über oxidative Mechanismen wirken, sollte während der Behandlung einer Protozoeninfektion eine hochdosierte antioxidative Supplementation ausgesetzt werden. Dies gilt insbesondere unter der Behandlung mit *Artemisia*.

**(6) Flavonoide** sind wirksame, phenolische Antioxidantien und Enzyminhibitoren, die je nach Gewebetyp unterschiedliche Wirkungen entfalten. Quercetin und seine verwandten Flavonoide hemmen die Freisetzung von Histamin und Entzündungsmediatoren. Vor dem Essen eingenommen, können sie allergische Reaktionen, welche die Permeabilität erhöhen, hemmen. Catechine werden bereits in Europa zur Behandlung von Magengeschwüren eingesetzt. Die Flavonoide in Mariendistel (Silymarin) und Löwenzahnwurzel (*Taraxacum*) schützen die Leber vor reaktiven Sauerstoffspezies [145].

**(7) Essentielle Fettsäuren (EFA)** sind Substrate für die Prostaglandinsynthese. Die Zufuhr von ausgewählten EFA mit der Nahrung hat tiefgreifende Wirkungen auf die Prostanoidsynthese und die systemische Reaktion auf Endotoxine. Bei Versuchstieren führte das Füttern von Fischöl zu einer Verbesserung der durch Methotrexat hervorgerufenen Darmschleimhautschädigung und milderte darüber hinaus die Reaktion des systemischen Kreislaufs auf Endotoxine [146]. Die Zufuhr von Gamma-Linolensäure (GLS) fördert die Synthese von E-Prostaglandinen, welche die Permeabilität verringern. EFA sollten möglichst konzentriert und in der physiologisch aktiven Form konsumiert werden, um die Zufuhr großer Mengen mehrfach ungesättigter Fettsäuren aus Speisefetten zu vermeiden. Durch den Konsum von Pflanzenöl erhöht sich eher die Konzentration an freien Radikalen in der Galle und die Wirkungen der Endotoxine werden verstärkt [147].

**(8) Ballaststoff-Ergänzungsmittel** üben komplexe Wirkungen auf die Darmpermeabilität und die Zusammensetzung der Darmbakterien aus. Eine ballaststoffarme Ernährung erhöht die Permeabilität, die Zufuhr von unlöslichen Ballaststoffen, wie reine Cellulose, vermindert sie hingegen. Die Nahrungsergänzung mit hochlöslichen Ballaststoffen, wie Fruchtpektin oder Quarkmehl, hat eine zweiphasige Wirkung. In geringen Konzentrationen beheben sie die durch eine ballaststoffarme Ernährung verursachte Hyperpermeabilität, wahrscheinlich durch eine mechanische Auflockerung, welche die Synthese von Schleimhautwachstumsfaktoren stimuliert. Die Zufuhr großer Mengen ruft jedoch eine Hyperpermeabilität hervor, was wahrscheinlich auf die Induktion der Synthese bakterieller Enzyme zurückzuführen ist, welche die intestinalen Mucine abbauen [148-151]. Um einen maximalen Nutzen

hinsichtlich der intestinalen Permeabilität zu erzielen, sollte eine Nahrungsergänzung mit Ballaststoffen daher vorrangig hypoallergene unlösliche Ballaststoffe enthalten.

**(9) Gamma-Oryzanol**, eine komplexe Mischung aus Ferulasäureestern von Phytosterolen und anderen Triterpenalkoholen aus Reiskleie, wurde in Japan ausgiebig hinsichtlich der heilenden Wirkungen bei der Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren untersucht. Es handelt sich bei dieser Wirkung vermutlich um eine Sekundärfolge der starken antioxidativen Aktivität dieser Substanz [152, 153].

## Zusammenfassung

Eine veränderte intestinale Permeabilität ist ein Schlüsselement bei der Pathogenese vieler verschiedener Krankheiten. Die Hyperpermeabilität löst einen Teufelskreis aus, in dem es zu allergischer Sensibilisierung, einer Immunaktivierung durch Endotoxine, Leberfunktionsstörung, Pankreasinsuffizienz und Nährstoffmangel kommt, die jeweils die Durchlässigkeit des Dünndarms erhöhen. Die wirksame Behandlung vom Leaky-Gut-Syndrom erfordert mehrere Komponenten: Vermeidung von enterotoxischen Arzneimitteln und allergieauslösenden Nahrungsmitteln, Behandlung von Infektionen bzw. der bakteriellen Fehlbesiedelung mit antimikrobiellen Substanzen und Probiotika sowie eine Nahrungsergänzung mit bestimmten Nährstoffen. Eine direkte Messung der intestinalen Permeabilität ermöglicht es dem Arzt, entsprechende Therapiestrategien zu planen und die Wirksamkeit der Behandlung mittels objektiver Parameter zu beurteilen.

## LITERATUR

1. Crissinger, K.D., P.R. Kviety, and D.N. Granger, *Pathophysiology of gastrointestinal mucosal permeability*. J Intern Med Suppl, 1990. **732**: p. 145-54.
2. Anderson, K.E., *Dietary Regulation of Cytochrome P450*. Ann. Rev. Nutr., 1991. **11**: p. 141-167.
3. Paine, A.J., *Excited states of oxygen in biology: their possible involvement in cytochrome P450 linked oxidations as well as in the induction of the P450 system by many diverse compounds*. Biochem. Pharmacol., 1978. **27**: p. 1805-1813.
4. Braganza, J.M., et al., *Lipid-peroxidation (free-radical-oxidation) products in bile from patients with pancreatic disease*. Lancet, 1983. **ii**: p. 375-378.
5. Braganza, J.M., *Pancreatic disease: a casualty of hepatic „detoxification“?* Lancet, 1983. **ii**: p. 1000-1002.
6. Deitch, E.A., *The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure*. Arch. Surgery, 1990. **125**: p. 403-404.
7. Hazenberg, M.P., et al., *Are intestinal bacteria involved in the etiology of rheumatoid arthritis? Review article*. Apmis, 1992. **100**(1): p. 1-9.
8. Peters, T.J. and I. Bjarnason, *Uses and abuses of intestinal permeability measurements*. Can. J. Gastroenterol., 1988. **2**: p. 127-132.
9. Rooney, P.J., R.T. Jenkins, and W.W. Buchanan, *A short review of the relationship between intestinal permeability and inflammatory joint disease*. Clin Exp Rheumatol, 1990. **8**(1): p. 75-83.
10. Walker, W.A., *Antigen absorption from the small intestine and gastrointestinal disease*. Pediatr Clin North Am, 1975. **22**(4): p. 731-46.
11. Bloembergen, P., et al., *Endotoxin-induced auto-immunity in mice. I. Time and dose dependence of production and serum levels of antibodies against bromelain-treated mouse erythrocytes and circulating immune complexes*. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1987. **84**(3): p. 291-7.

12. Bloembergen, P., et al., *Endotoxin-induced auto-immunity in mice. II. Reactivity of LPS-hyporesponsive and C5-deficient animals*. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1988. **86**(4): p. 370-4.
13. Bloembergen, P., et al., *Endotoxin-induced auto-immunity in mice. III. Comparison of different endotoxin preparations*. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1990. **92**(2): p. 124-30.
14. Katz, K.D., et al., *Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their healthy relatives*. *Gastroenterology*, 1989. **97**(4): p. 927-31.
15. Pearson, A.D., et al., *Intestinal permeability in children with Crohn's disease and coeliac disease*. *Br Med J*, 1982. **285**(6334): p. 20-1.
16. Pironi, L., et al., *Relationship between intestinal permeability to [51Cr]EDTA and inflammatory activity in asymptomatic patients with Crohn's disease*. *Dig Dis Sci*, 1990. **35**(5): p. 582-8.
17. Munkholm, P., et al., *Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis and their first degree relatives*. *Gut*, 1994. **35**(1): p. 68-72.
18. Hollander, D., et al., *Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor*. *Ann Intern Med*, 1986. **105**(6): p. 883-5.
19. Teahon, K., et al., *Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first degree relatives*. *Gut*, 1992. **33**(3): p. 320-3.
20. Jenkins, R.T., et al., *Increased intestinal permeability in patients with rheumatoid arthritis: a side-effect of oral nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy?* *Br J Rheumatol*, 1987. **26**(2): p. 103-7.
21. Mielants, H., *Reflections on the link between intestinal permeability and inflammatory joint disease [letter; comment]*. *Clin Exp Rheumatol*, 1990. **8**(5): p. 523-4.
22. Morris, A.J., et al., *Increased intestinal permeability in ankylosing spondylitis—primary lesion or drug effect? [see comments]*. *Gut*, 1991. **32**(12): p. 1470-2.
23. Smith, M.D., R.A. Gibson, and P.M. Brooks, *Abnormal bowel permeability in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 1985. **12**(2): p. 299-305.
24. Skoldstam, L. and K.E. Magnusson, *Fasting, intestinal permeability, and rheumatoid arthritis*. *Rheum Dis Clin North Am*, 1991. **17**(2): p. 363-71.
25. Juhlin, L. and C. Vahlquist, *The influence of treatment on fibrin microclot generation in psoriasis*. *Br J Dermatol*, 1983. **108**(1): p. 33-7.
26. Juhlin, L. and G. Micha:elsson, *Fibrin microclot formation in patients with acne*. *Acta Derm Venereol*, 1983. **63**(6): p. 538-40.
27. Hamilton, I., et al., *Small intestinal permeability in dermatological disease*. *Q J Med*, 1985. **56**(221): p. 559-67.
28. Belew, P.W., et al., *Endotoxemia in psoriasis [letter]*. *Arch Dermatol*, 1982. **118**(3): p. 142-3.
29. Jackson, P.G., et al., *Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy*. *Lancet*, 1981. **1**(8233): p. 1285-6.
30. Scadding, G., et al., *Intestinal permeability to 51Cr-labelled ethylenediaminetetraacetate in food-intolerant subjects*. *Digestion*, 1989. **42**(2): p. 104-9.
31. Jacobson, P., R. Baker, and M. Lessof, *Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy*. *Lancet*, 1981. **i**: p. 1285-1286.
32. Falth-Magnusson, K., et al., *Gastrointestinal permeability in children with cow's milk allergy: effect of milk challenge and sodium cromoglycate as assessed with polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000)*. *Clin Allergy*, 1986. **16**(6): p. 543-51.
33. Falth-Magnusson, K., et al., *Gastrointestinal permeability in atopic and non-atopic mothers, assessed with different-sized polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000)*. *Clin Allergy*, 1985. **15**(6): p. 565-70.
34. Falth-Magnusson, K., et al., *Intestinal permeability in healthy and allergic children before and after sodium-cromoglycate treatment assessed with different-sized polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000)*. *Clin Allergy*, 1984. **14**(3): p. 277-86.
35. Jalonen, T., *Identical intestinal permeability changes in children with different clinical manifestations of cow's milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol*, 1991. **88**(5): p. 737-42.

36. Barau, E. and C. Dupont, *Modifications of intestinal permeability during food provocation procedures in pediatric irritable bowel syndrome*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1990. **11**(1): p. 72-7.
37. Paganelli, R., et al., *Intestinal permeability in irritable bowel syndrome. Effect of diet and sodium cromoglycate administration*. Ann Allergy, 1990. **64**(4): p. 377-80.
38. Batash, S., et al., *Intestinal permeability in HIV infection: proper controls are necessary [letter]*. Am J Gastroenterol, 1992. **87**(5): p. 680.
39. Lim, S.G., et al., *Intestinal permeability and function in patients infected with human immunodeficiency virus*. Scand J Gastroenterol, 1993. **28**(7): p. 573-580.
40. Tepper, R.E., et al., *Intestinal permeability in patients infected with human immunodeficiency virus*. Am J Gastroenterol, 1994. **89**: p. 878-882.
41. Lichtman, S.N., et al., *Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline*. Gastroenterology, 1991. **100**(2): p. 513-9.
42. Mack, D.R., et al., *Correlation of intestinal lactulose permeability with exocrine pancreatic dysfunction*. J. Pediatr., 1992. **120**: p. 696-701.
43. Lahesmaa-Rantala, R., et al., *Intestinal permeability in patients with yersinia triggered reactive arthritis*. Ann Rheum Dis, 1991. **50**(2): p. 91-4.
44. Serrander, R., K.E. Magnusson, and T. Sundqvist, *Acute infections with Giardia lamblia and rotavirus decrease intestinal permeability to low-molecular weight polyethylene glycols (PEG 400)*. Scand J Infect Dis, 1984. **16**(4): p. 339-44.
45. Serrander, R., et al., *Acute yersinia infections in man increase intestinal permeability for low-molecular weight polyethylene glycols (PEG 400)*. Scand J Infect Dis, 1986. **18**(5): p. 409-13.
46. Lim, S.G., et al., *Intestinal permeability and function in patients infected with human immunodeficiency virus. A comparison with coeliac disease*. Scand J Gastroenterol, 1993. **28**(7): p. 573-80.
47. Bjarnason, I., R. Wise, and T. Peters, *The leaky gut of alcoholism: Possible route of entry for toxic compounds*. Lancet, 1984. i: p. 79-82.
48. Worthington, B.S., L. Meserole, and J.A. Syrotuck, *Effect of daily ethanol ingestion on intestinal permeability to macromolecules*. Am J Dig Dis, 1978. **23**(1): p. 23-32.
49. Bjarnason, I., et al., *Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine*. Drugs, 1986. **1**: p. 35-41.
50. Rooney, P.J. and R.T. Jenkins, *Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID's) and the bowel mucosa: changes in intestinal permeability may not be due to changes in prostaglandins [letter]*. Clin Exp Rheumatol, 1990. **8**(3): p. 328-9.
51. Ohri, S.K., et al., *Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability*. Ann Thorac Surg, 1993. **55**(5): p. 1080-6.
52. Ohri, S.K., et al., *The effect of intestinal hypoperfusion on intestinal absorption and permeability during cardiopulmonary bypass*. Gastroenterology, 1994. **106**(2): p. 318-23.
53. Grisham, M.B., et al., *Effects of neutrophil-derived oxidants on intestinal permeability, electrolyte transport, and epithelial cell viability*. Inflammation, 1990. **14**(5): p. 531-42.
54. Bjarnason, I., et al., *Intestinal permeability to 51Cr-EDTA in rats with experimentally induced enteropathy*. Gut, 1985. **26**(6): p. 579-85.
55. Lifschitz, C.H. and D.H. Mahoney, *Low-dose methotrexate-induced changes in intestinal permeability determined by polyethylene glycol polymers*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1989. **9**(3): p. 301-6.
56. Berg, R.D., *The translocation of the normal flora bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs*. Microecology Therapy, 1981. **11**: p. 27-34.
57. Andre:e, C., *[Food allergy. Objective diagnosis and test of therapeutic efficacy by measuring intestinal permeability]*. Presse Med, 1986. **15**(3): p. 105-8.
58. Andre:e, C., F. Andre:e, and L. Colin, *Effect of allergen ingestion challenge with and without cromoglycate cover on intestinal permeability in atopic dermatitis, urticaria and other symptoms of food allergy*. Allergy, 1989. **9**: p. 47-51.
59. Andre, C., et al., *Measurement of intestinal permeability to mannitol and lactulose as a means of diagnosing food allergy and evaluating therapeutic effectiveness of disodium cromoglycate*. Ann Allergy, 1987. **59**(5 Pt 2): p. 127-30.
60. Barau, E. and C. Dupont, *Allergy to cow's milk proteins in mother's milk or in hydrolyzed cow's milk infant formulas as assessed by intestinal permeability measurements*. Allergy, 1994. **49**(4): p. 295-8.
61. Doe, W.F., *An overview of intestinal immunity and malabsorption*. Am J Med, 1979. **67**(6): p. 1077-84.



62. Williamson, R.C., *Intestinal adaptation (first of two parts). Structural, functional and cytokinetic changes.* N Engl J Med, 1978. **298**(25): p. 1393-402.
63. Williamson, R.C., *Intestinal adaptation (second of two parts). Mechanisms of control.* N Engl J Med, 1978. **298**(26): p. 1444-50.
64. Lunn, P.G., C.A. Northrop-Clewes, and R.M. Downes, *Recent developments in the nutritional management of diarrhoea. 2. Chronic diarrhoea and malnutrition in The Gambia: studies on intestinal permeability.* Trans R Soc Trop Med Hyg, 1991. **85**(1): p. 8-11.
65. Behrens, R.H., et al., *Factors affecting the integrity of the intestinal mucosa of Gambian children.* Am J Clin Nutr, 1987. **45**(6): p. 1433-41.
66. Galland, L. and S. Barrie, *Intestinal dysbiosis and the causes of disease.* J. Advancement Med., 1993. **6**: p. 67-82.
67. Avakian, H., et al., *Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella. II. Cross-reactivity studies with human tissue typing sera.* Br J Exp Pathol, 1980. **61**(1): p. 92-6.
68. Ebringer, R., et al., *Ankylosing spondylitis: klebsiella and HL-A B27.* Rheumatol Rehabil, 1977. **16**(3): p. 190-6.
69. Ebringer, A. and M. Ghuloom, *Ankylosing spondylitis, HLA-B27, and klebsiella: cross reactivity and antibody studies [letter].* Ann Rheum Dis, 1986. **45**(8): p. 703-4.
70. Ebringer, A., *The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis.* Baillieres Clin Rheumatol, 1989. **3**(2): p. 321-38.
71. Geczy, A.F., et al., *Cross-reactivity of anti-Klebsiella K43 BTS 1 serum and lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis: antipodean curiosity? [letter].* Lancet, 1985. **1**(8438): p. 1169.
72. Geczy, A.F., et al., *HLA-B27, molecular mimicry, and ankylosing spondylitis: popular misconceptions.* Ann Rheum Dis, 1987. **46**(2): p. 171-2.
73. Husby, G., et al., *Cross-reactive epitope with Klebsiella pneumoniae nitrogenase in articular tissue of HLA-B27+ patients with ankylosing spondylitis.* Arthritis Rheum, 1989. **32**(4): p. 437-45.
74. Ilowite, N.T., et al., *The rheumatoid factor cross-reactive idio type in juvenile rheumatoid arthritis: role of the CD5-positive B cell.* Clin Immunol Immunopathol, 1993. **67**(3 Pt 2): p. S74-82.
75. Khalafpour, S., et al., *Antibodies to Klebsiella and Proteus microorganisms in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis patients measured by ELISA.* Br J Rheumatol, 1988. **2**: p. 86-9.
76. Phillips, P.E., *Evidence implicating infectious agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis.* Clin. Exper. Rheumatol., 1988. **6**: p. 87-94.
77. Ramakrishnan, T.P., et al., *The major rheumatoid factor crossreactive idio type and IgA rheumatoid factor in juvenile rheumatoid arthritis.* J Rheumatol, 1991. **18**(7): p. 1068-72.
78. Sullivan, J.S., et al., *Cross-reacting bacterial determinants in ankylosing spondylitis.* Am J Med, 1988. **85**(6A): p. 54-5.
79. Trull, A.K., et al., *IgA antibodies to Klebsiella pneumoniae in ankylosing spondylitis.* Scand J Rheumatol, 1983. **12**(3): p. 249-53.
80. Welsh, J., et al., *Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella. I. Cross-reactivity studies with rabbit antisera.* Br J Exp Pathol, 1980. **61**(1): p. 85-91.
81. Yu, D.T., S.Y. Choo, and T. Schaack, *Molecular mimicry in HLA-B27-related arthritis [see comments].* Ann Intern Med, 1989. **111**(7): p. 581-91.
82. Katz, K.D. and D. Hollander, *Intestinal mucosal permeability and rheumatological diseases.* Baillieres Clin Rheumatol, 1989. **3**(2): p. 271-84.
83. Davies, G.R., M.E. Wilkie, and D.S. Rampton, *Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability.* Dig Dis Sci, 1993. **38**(3): p. 417-25.
84. Bjarnason, I., et al., *Effect of prostaglandin on indomethacin-induced increased intestinal permeability in man.* Scand J Gastroenterol Suppl, 1989. **164**: p. 97-102.
85. Bjarnason, I., et al., *Misoprostol reduces indomethacin-induced changes in human small intestinal permeability.* Dig Dis Sci, 1989. **34**(3): p. 407-11.
86. Bjarnason, I., et al., *Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy.* Gut, 1992. **33**: p. 1204-1208.

87. O'Dwyer, S.T., *et al.*, *A single dose of endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans*. Arch Surg, 1988. **123**(12): p. 1459-64.
88. Severijnen, A.J., *et al.*, *Intestinal flora of patients with rheumatoid arthritis: induction of chronic arthritis in rats by cell wall fragments of Eubacterium aerofaciens strain*. Br J Rheumatol, 1990. **29**: p. 433-439.
89. Dearlove, M., *et al.*, *The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs of faecal flora and bacterial antibody levels in rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1992. **31**: p. 443-447.
90. Alarcon, G.S. and I.S. Mikhail, *Antimicrobials in the treatment of rheumatoid arthritis and other arthritides: a clinical perspective*. Am. J. Med. Sci., 1994. **309**: p. 201-209.
91. Brown, *The puzzling problem of the rheumatic diseases*. Maryland State Med. J., 1856. **2**: p. 88-109.
92. Caperton, E.M., *et al.*, *Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial*. Arch. Intern. Med., 1990. **150**: p. 1677-1682.
93. Brown, T.M., *et al.*, *Antimycoplasma approach to the mechanism and the control of rheumatoid disease*. Inflammatory Diseases and Copper. edited by J.R.J. Sorenson., 1982. **Humana Press, Clifton, N.J.**
94. Porter, D., *et al.*, *Prospective trial comparing the use of sulphasalazine and auranofin as second line drugs in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(4): p. 461-4.
95. Porter, D.R. and H.A. Capell, *The use of sulphasalazine as a disease modifying antirheumatic drug*. Baillieres Clin Rheumatol, 1990. **4**(3): p. 535-51.
96. Pybus, P.K., *Metronidazole in rheumatoid arthritis*. S. African Med. J., 1982. (February 20): p. 261-262.
97. Tilley, B.C., *et al.*, *Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial*. Ann Int Med, 1995. **122**(2): p. 81-89.
98. Wojtulewski, J.A., P.J. Gow, and J. Waller, *Clotrimazole in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1980. **39**: p. 469-472.
99. Kloppenburg, M., *et al.*, *Antibiotics as disease modifiers in arthritis*. Clin. Exp. Rheumatol., 1993. **11 Suppl 8**: p. S113-S115.
100. Peltonen, R., *et al.*, *Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet*. Br J Rheumatol, 1994. **33**: p. 638-643.
101. Whitcomb, D.C. and G.D. Block, *Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use*. JAMA, 1994. **272**(23): p. 1845-1850.
102. Sudduth, W.H., *The role of bacteria and enterotoxemia in physical addiction to alcohol*. Microecology and Therapy, 1989. **18**: p. 77-81.
103. Ukabam, S.O. and B.T. Cooper, *Small intestinal permeability as an indicator of jejunal mucosal recovery in patients with celiac sprue on a gluten-free diet*. J Clin Gastroenterol, 1985. **7**(3): p. 232-6.
104. Cobden, I., J. Rothwell, and A.T. Axon, *Intestinal permeability and screening tests for coeliac disease*. Gut, 1980. **21**(6): p. 512-8.
105. Hamilton, I., *et al.*, *Intestinal permeability in coeliac disease: the response to gluten withdrawal and single-dose gluten challenge*. Gut, 1982. **23**(3): p. 202-10.
106. Mulder, C.J., *et al.*, *Coeliac disease. Diagnostic and therapeutic pitfalls*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1993. **200**: p. 42-7.
107. Hallert, C. and T. Derefeldt, *Psychic disturbances in adult coeliac disease. I. Clinical observations*. Scand J Gastroenterol, 1982. **17**(1): p. 17-9.
108. Hallert, C. and J. Aström, *Psychic disturbances in adult coeliac disease. II. Psychological findings*. Scand J Gastroenterol, 1982. **17**(1): p. 21-4.
109. Hallert, C., J. Aström, and G. Sedvall, *Psychic disturbances in adult coeliac disease. III. Reduced central monoamine metabolism and signs of depression*. Scand J Gastroenterol, 1982. **17**(1): p. 25-8.
110. Hallert, C., J. Aström, and A. Walan, *Reversal of psychopathology in adult coeliac disease with the aid of pyridoxine (vitamin B6)*. Scand J Gastroenterol, 1983. **18**(2): p. 299-304.
111. Singh, M.M. and S.R. Kay, *Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia*. Science, 1976. **191**(4225): p. 401-2.
112. Storms, L.H., J.M. Clopton, and C. Wright, *Effects of gluten on schizophrenics*. Arch Gen Psychiatry, 1982. **39**(3): p. 323-7.

113. Wood, N.C., et al., *Abnormal intestinal permeability. An aetiological factor in chronic psychiatric disorders?* Br J Psychiatry, 1987. **150**: p. 853-6.
114. Dohan, F.C., et al., *Is schizophrenia rare if grain is rare?* Biol Psychiatry, 1984. **19**(3): p. 385-99.
115. O'Farrelly, C., et al., *Association between villous atrophy in rheumatoid arthritis and a rheumatoid factor and gliadin-specific IgG.* Lancet, 1988. **2**(8615): p. 819-22.
116. Wyatt, J., et al., *Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease.* Lancet, 1993. **341**(8858): p. 1437-9.
117. Vanderhoof, J.A., et al., *Effects of berberine, a plant alkaloid, on the growth of anaerobic protozoa in axenic culture.* Tokai J Exp Clin Med, 1990. **15**(6): p. 417-23.
118. Gupte, S., *Use of berberine in treatment of giardiasis.* Am J Dis Child, 1975. **129**(7): p. 866.
119. Rabbani, G.H., et al., *Randomized controlled trial of berberine sulfate therapy for diarrhea due to enterotoxigenic Escherichia coli and Vibrio cholerae.* J Infect Dis, 1987. **155**(5): p. 979-84.
120. Subbaiah, T.V. and A.H. Amin, *Effect of berberine sulphate on Entamoeba histolytica.* Nature, 1967. **215**(100): p. 527-8.
121. Buchanan, H.M., et al., *Is diet important in rheumatoid arthritis? [see comments].* Br J Rheumatol, 1991. **30**(2): p. 125-34.
122. Darlington, L.G. and N.W. Ramsey, *Is diet important in rheumatoid arthritis? [letter; comment].* Br J Rheumatol, 1991. **30**(4): p. 315-6.
123. Darlington, L.G. and N.W. Ramsey, *Review of dietary therapy for rheumatoid arthritis.* Br J Rheumatol, 1993. **6**: p. 507-14.
124. Prudden, J.F. and L.L. Balassa, *The biological activity of bovine cartilage preparations.* Sem Arthritis Rheumatism, 1974. **3**(4): p. 287-321.
125. Sperling, R.I., *Dietary omega-3 fatty acids: effects on lipid mediators of inflammation and rheumatoid arthritis.* Rheum Dis Clin North Am, 1991. **17**(2): p. 373-89.
126. Bjarnason, I., et al., *Importance of local versus systemic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in increasing small intestinal permeability in man.* Gut, 1991. **32**(3): p. 275-7.
127. Kirsch, M., *Bacterial overgrowth.* Am. J. Gastroenterol., 1990. **85**: p. 231-237.
128. Stockbrugger, R.W. and U. Armbrecht, *Bacterial overgrowth in the upper gastrointestinal tract and possible consequences: report of a workshop in Brussels, Belgium, 9-10 February, 1990.* Microb. Ecol. Health Dis., 1991. **4**: p. i-vii.
129. Brandt, J., B. L.H., and A. Wagle, *Production of vitamin B12 analogues in patients with small-bowel bacterial overgrowth.* Ann. Int. Med., 1977. **87**: p. 546-551.
130. Giannella, R.A., S.A. Broitman, and N. Zamcheck, *Competition between bacteria and intrinsic factor for vitamin B 12 : implications for vitamin B 12 malabsorption in intestinal bacterial overgrowth.* Gastroenterology, 1972. **62**(2): p. 255-60.
131. Playford, R.J., et al., *Effect of luminal growth factor preservation on intestinal growth [see comments].* Lancet, 1993. **341**(8849): p. 843-8.
132. Surawicz, C.M., et al., *Treatment of recurrent Clostridium difficile colitis with vancomycin and Saccharomyces boulardii.* Am J Gastroenterol, 1989. **84**(10): p. 1285-7.
133. Surawicz, C.M., et al., *Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study.* Gastroenterology, 1989. **96**(4): p. 981-8.
134. Buts, J.-P., et al., *Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with Saccharomyces boulardii.* 1990. .
135. Eibl, M.M., et al., *Prophylaxis of necrotizing enterocolitis by oral IgA-IgG: review of a clinical study in low birth weight infants and discussion of the pathogenic role of infection.* J Clin Immunol, 1990. **10**(6 Suppl): p. 77S-79S.
136. Siitonen, S., et al., *Effect of Lactobacillus GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea.* Ann Med, 1990. **22**(1): p. 57-9.
137. Salminen, E., et al., *Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live Lactobacillus acidophilus cultures.* Clin Radiol, 1988. **39**: p. 435-437.
138. Oksanen, P.J., et al., *Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG.* Ann Med, 1990. **22**(1): p. 53-6.

139. Gorbach, S.L., T.W. Chang, and B. Goldin, *Successful treatment of relapsing Clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG [letter]*. Lancet, 1987. **2**(8574): p. 1519.
140. Klimberg, V.S., et al., *Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation*. Arch Surg, 1990. **125**(8): p. 1040-5.
141. Souba, W.W., *The gut-a key metabolic organ following surgical stress:Benefits of glutamine supplementation*. Contem Surg, 1989. **35**(5A): p. 5-13.
142. Souba, W.W., *Glutamine: a key substrate for the splanchnic bed.*, Annu. Rev. Nutr., 1991. **11**: p. 285-308.
143. van der Hulst, R.R., et al., *Glutamine and the preservation of gut integrity*. Lancet, 1993. **341**(8857): p. 1363-5.
144. Hagen, T.M., et al., *Fate of dietary glutathione: disposition in the gastrointestinal tract*. A. J. Physiol., 1990. **259**: p. G530-G535.
145. Cody, V., et al., ed. *Plant Flavonoids in Biology and Medicine II. Biochemical, Cellular and Medicinal Properties*. Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 280. 1988, Aland R. liss, Inc.: New York. 481.
146. Vanderhoof, J.A., et al., *Effect of dietary menhaden oil on normal growth and development and on ameliorating mucosal injury in rats*. Am J Clin Nutr, 1991. **54**(2): p. 346-50.
147. Stark, J.M. and S.K. Jackson, *Sensitivity to endotoxin is induced by increased membrane fatty-acid unsaturation and oxidant stress*. J Med Microbiol, 1990. **32**(4): p. 217-21.
148. Eisenhans, B. and W.F. Caspary, *Differential changes in the urinary excretion of two orally administered polyethylene glycol markers (PEG 900 and PEG 4000) in rats after feeding various carbohydrate gelling agents*. J Nutr, 1989. **119**: p. 380-387.
149. Gyory, C.P. and G.W. Chang, *Effects of bran, lignin and deoxycholic acid on the permeability of the rat cecum and colon*. J Nutr, 1983. **113**: p. 2300-2307.
150. Shiau, S.Y. and G.W. Chang, *Effects of certain dietary fibers on apparent permeability of the rat intestine*. J Nutr, 1986. **116**(2): p. 223-32.
151. Spaeth, G., et al., *Food without fiber promotes bacterial translocation from the gut*. Surgery, 1990. **108**(2): p. 240-6.
152. Fukushi, T., *Studies on edible rice bran oils. Part 3. Antioxidant effects of oryzanol*. Rep Hokaido Inst Pub Health, 1966. **16**: p. 111.
153. Yagi, K. and N. Ohishi, *Action of ferulic acid and its derivatives as anti-oxidants*. J Nutr Sci Vitaminol, 1979. **205**: p. 127-135.

Dieser Artikel wird ausschließlich für allgemeine Lehrzwecke zur Verfügung gestellt und soll keine (i) medizinische Beratung, (ii) die Ausübung der Heilkunde oder Diagnosestellung oder medizinische Behandlung, (iii) den Aufbau einer Arzt-Patienten-Beziehung oder (iv) die Befürwortung, Empfehlung oder Förderung von Produkten oder Dienstleistungen von Dritten durch den Autor oder dessen Partner, Stellvertreter, Mitarbeiter oder Dienstleister darstellen. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie medizinische Beschwerden haben oder vermuten.