

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Bachelorarbeit

Glutamin als ernährungstherapeutische Maßnahme zur Verbesserung des Leaky Gut-Syndroms

Autorin: Elina Fütterer

Matrikelnummer: 2192112

Betreuende Prüferin: Prof. Dr. Sybille Adam

Zweite Prüferin: Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

Abgabetermin: 06.02.2018

I Inhaltsverzeichnis

II	Abbildungsverzeichnis	3
III	Tabellenverzeichnis	4
IV	Abkürzungsverzeichnis	5
	Zusammenfassung und Abstract	6
1	Einleitung	7
2	Physiologische und pathophysiologische Grundlagen	9
2.1	Leaky Gut-Syndrom	9
2.1.1	Definition	9
2.1.2	Aufbau Darm und Darmwand	10
2.1.3	Funktion Darm und Darmwand	14
2.1.4	Pathophysiologie	16
2.1.5	Erkrankungen mit dem Leaky Gut-Syndrom	19
2.1.6	Symptome	23
2.1.7	Diagnose und Inzidenz	24
2.1.8	Therapiemöglichkeiten	25
2.2	Glutamin	27
2.2.1	Die Aminosäure	27
2.2.2	Vorkommen	29
2.2.3	Funktion und Wirkungsweise	30
2.3	Einfluss von Glutamin auf die Darmbarriere	31
2.4	Zusammenfassung	32
3	Methodik	34
4	Ergebnisse	37
4.1	Übersicht	37
4.2	Bauchspeicheldrüsenentzündung	41
4.3	Reizdarmsyndrom	41
4.4	Morbus Crohn	42
4.5	Chronisches Erschöpfungssyndrom	42
4.6	Andere Ergebnisse	43
5	Diskussion	46
6	Fazit und Ausblick	50
	Literaturverzeichnis	52

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der anatomische und morphologische Aufbau des Darms	11
Abb. 2: Darstellung der interzellulären Verbindungen zwischen den Darmepithelzellen.....	13
Abb. 3: Transportvorgänge über Zellverbände	15
Abb. 4: Normale und pathogene Darmbarrierefunktion.....	17
Abb. 5: Chemische Struktur von L- und D-Glutamin, L-Glutaminsäure und L-Glutamat.....	28
Abb. 6: Integration der Begriffe	32
Abb. 7: Fließdiagramm zum Ablauf der Literaturrecherche	36

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Glutamingehalt ausgewählter Lebensmittel.....	29
Tab. 2: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.....	35
Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien.....	36
Tab. 4: Übersicht der relevanten Studien und Ergebnisse.....	38
Tab. 5: Klassifikation der Ergebnisse.....	46

Abkürzungsverzeichnis

AP	Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CFS	Chronisches Erschöpfungssyndrom
CU	Colitis ulcerosa
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGMIM	Deutsche Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom
DZG	Deutsche Zöliakie Gesellschaft
EcN	Escherichia coli Nissle 1917
GALT	gut associated lymphoid tissue (deutsch: darmassoziiertes Immunsystem)
Gln	Glutamin
GLUL	Glutamat-Ammonium-Ligase
HSF-1	Hitzeschock-Faktor 1
IBS-D	Diarrhoe-dominantes Reizdarmsyndrom
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
IFN- γ	Interferon-gamma
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgM	Immunglobulin M
JAM	Junctional Adhesion Molecule
LPS	Lipopolysaccharide
MC	Morbus Crohn
miR-29a	MicroRNA 29a
MLCK	Myosin-Leichtketten-Kinase
NAIO	Zusammenstellung entzündungshemmender und antioxidativer Nährstoffe
NSAID	Nicht-steroidale Entzündungshemmer
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
RCT	randomized controlled trial (deutsch: randomisierte Kontrollstudie)
SAP	Schwere akute Bauchspeicheldrüsenentzündung
sIgA	Sekretorisches Immunglobulin
TJ	Tight Junctions
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
ZO	Zonulin Occludin

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit bietet eine Übersicht über den Einfluss der Aminosäure Glutamin auf das Phänomen einer gestörten intestinalen Barriere, das seit einiger Zeit auch als „Leaky Gut-Syndrom“ bezeichnet wird. Der aktuelle Forschungsstand wurde mithilfe einer systematischen Literaturrecherche ermittelt. Die Zusammenhänge zwischen dem Leaky Gut-Syndrom und Glutamin werden anhand physiologischer und pathophysiologischer Grundlagen der Darmwand sowie der Wirkmechanismen von Glutamin erläutert. Der protektive Einfluss von Glutamin auf die Darmbarriere wird durch sogenannte Tight Junction-Proteine zwischen den Epithelzellen der Mukosa erklärt, die für selektive Transportvorgänge verantwortlich sind. Das Versagen der Tight Junctions führt zu einem unkontrollierten Einstrom von Toxinen und Substanzen in die Blutbahn, wodurch Entzündungsreaktionen ausgelöst und Krankheiten entwickelt werden können. Die Mehrzahl der 16 evaluierten Studien beweist eine Verbesserung der erhöhten Permeabilität durch Glutamin. Ein kleiner Teil der gesichteten Studien beschreibt eine neutrale Wirksamkeit, wobei auch bei erhöhter Dosierung keine Nebenwirkungen festgestellt wurden. Die Ergebnisse der Literaturrecherche bieten eine Grundlage für mögliche ernährungstherapeutische Behandlungsansätze, dennoch stellt sich die Gabe von Glutamin als Intervention zur Verbesserung des Leaky Gut-Syndroms als bislang noch wenig erforschtes Feld heraus. Aufgrund des therapeutischen Potentials von Glutamin und der Relevanz der Thematik sind weitere evidenzbasierte Studien nötig, um Zusammenhänge zu erschließen und ungeklärte Fragen klären zu können.

Abstract

The present bachelor thesis provides an overview of the effect of glutamine on an increased intestinal permeability, also known as “Leaky Gut Syndrome”. With the help of a systematic literature review the current state of research was investigated. Based on both physiological and pathophysiological principles, the relation between glutamine and the Leaky Gut Syndrome as well as the effect mechanisms on the intestinal barrier are explained. As the paracellular pathway between intestinal epithelial cells is regulated by Tight Junctions, their breakdown is associated with abnormal permeability and the flow of toxins and pathogens into the blood circulation, which may lead to inflammation and severe disease. Most of the reviewed studies suggest a significant improvement when using glutamine as an intervention. Despite the fact that some studies did not further prove a correlation between an increased permeability and glutamine, glutamine still serves as a safe and realizable method. In conclusion, the results of this literature review seem to hold a lot of potential and provide a basis for possible nutrition-related therapeutic interventions. However, more evidence-based studies are required to fully understand the influence of glutamine on a leaky gut.

1 Einleitung

Das Leaky Gut-Syndrom¹ beschreibt das Phänomen einer erhöhten und unkontrollierten Durchlässigkeit der Darmwand für potenzielle Schadstoffe (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Die gesunde Darmwand bildet eine selektive Barriere und erfüllt somit viele lebenswichtige Aufgaben. Dazu zählt die Resorption von essenziellen Nährstoffen aus der Nahrung durch spezifische Transportmechanismen. Gleichzeitig grenzt sie den Darm gegen das Darmlumen ab und dient somit auch als mechanische Schranke gegen gefährliche und pathogene Mikroorganismen, Toxine und Nahrungsbestandteile aus dem Darmlumen (DGMIM, 2011; Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Die protektive Funktion der Darmwand wird durch komplexe Barriere- und Immunmechanismen gewährleistet (Haller & Hörmannspenger, 2014, S.3ff). Ein Versagen dieser protektiven Funktion hat zahlreiche klinische Auswirkungen und geht mit vielen Krankheitsbildern einher. Diverse Darmerkrankungen, darunter chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und das Reizdarmsyndrom, werden in Zusammenhang mit einem Leaky Gut-Syndrom gebracht (Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Auch Autoimmunkrankheiten (zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 1), Lebensmittelallergien und Nahrungsmittelunverträglichkeiten scheinen in Verbindung mit Veränderungen der Darmwand zu stehen (Kiefer & Ali-Akbarian, 2004; Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Ein möglicher Zusammenhang wird ebenfalls bei der Entstehung von Krankheiten vermutet, die nicht direkt mit dem Darm assoziiert werden, beispielsweise Adipositas oder Depressionen (Fasano, 2012; Kiefer & Ali-Akbarian, 2004). Die Prävalenz der Erkrankung ist unklar. Die Deutsche Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom geht jedoch davon aus, dass das Leaky Gut-Syndrom aufgrund seiner immensen Reichweite und der vielen damit verknüpften Erkrankungen in den nächsten Jahren an enormer Bedeutung gewinnen wird (DGMIM, 2011).

Die pathophysiologischen Mechanismen des Leaky Gut-Syndroms sind weitestgehend ungeklärt, jedoch scheinen Medikamente, Stress, Allergene und körperliche Aktivität mögliche Einflussfaktoren auf eine veränderte Barrierefunktion zu sein und können diese negativ beeinflussen (Quigley, 2016). Dabei stehen insbesondere sogenannte Tight Junctions, Verbundstellen aus Proteinen zwischen den Epithelzellen der Darmschleimhaut, im Fokus der Wissenschaft (Niessen, 2007). Sie regulieren die interzelluläre Durchlässigkeit und stellen eine Diffusionsbarriere dar, durch die Moleküle, Wasser und Nahrungsbestandteile kontrolliert passieren können (Bischoff et al., 2014; Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Das Leaky Gut-Syndrom ist mit einer Fehlfunktion dieser Verschlussproteine verbunden. Dies führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmbarriere für Stoffe, die unter gesunden Bedingungen nicht passieren könnten. Zu diesen Stoffen zählen unverdaute

¹ In der deutschsprachigen Literatur sind mehrere Schreibweisen des Begriffs in Gebrauch (u.a. Leaky Gut Syndrom, Leaky-Gut-Syndrom oder Leaky Gut-Syndrom). Die Autorin hat sich für die einheitliche Verwendung der Schreibweise „Leaky Gut-Syndrom“ entschieden.

Nahrungsbestandteile und Toxine, die durch die Darmwand in den Blutkreislauf geraten und dort Entzündungsreaktionen auslösen können (DGMIM, 2011).

Das Leaky Gut-Syndrom geht mit indifferenten Symptomen einher, die sich unterschiedlich äußern können. Oft leiden Betroffene aufgrund der entzündlichen Vorgänge im Darm unter Nahrungsmittel-unverträglichkeiten und Verdauungsproblemen. Da das körpereigene Immunsystem permanent überlastet ist, kann sich das Leaky Gut-Syndrom auch in Müdigkeit, erhöhter Infektanfälligkeit oder Erschöpfung äußern (Nesterenko, 2016, S. 33f). Die Diagnose erfolgt über mehrere Laborparameter, wobei es aktuell noch keine zuverlässige Standardmethode hierfür gibt (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Die ernährungstherapeutischen Maßnahmen zur Behandlung zielen auf eine Verbesserung der Darmbarrierefunktion ab. Nach heutigem Wissensstand können insbesondere Fettsäuren, Pro- und Präbiotika sowie einige Aminosäuren positive Auswirkungen auf eine gestörte Darmbarriere haben (Andrade et al., 2015). Dabei stellt die Aminosäure Glutamin den zurzeit wichtigsten Nährstoff zur Aufrechterhaltung der Barrierefunktion bei Tier und Mensch dar (Achamrah, Décholette, Coëffier, 2017). Seit einigen Jahren sind die positiven Effekte von Glutamin auf die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut bekannt. Glutamin ist am Aufbau des Gewebes und an einer Vielzahl von biochemischen Zellreaktionen beteiligt (Achamrah et al., 2017). Es dient den Darmzellen und sich schnell replizierenden Zellen als Energiesubstrat und reguliert den Stickstoffmetabolismus (Rao & Samak, 2012). Ein gesunkener Glutamingehalt im Plasma führt zu einer verminderten Expression von Tight Junction-Proteinen und einer erhöhten intestinalen Permeabilität. In mehreren Studien konnten bereits die vorteilhaften Effekte von Glutamin zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Darmbarriere gestört ist, gezeigt werden (Achamrah et al., 2017).

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Glutamin auf das Leaky Gut-Syndrom zu untersuchen. Es soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit Glutamin zu einer Verbesserung bei einer dysfunktionalen Darmbarrierefunktion führen kann. Die Beantwortung erfolgt anhand aktueller Fachliteratur sowie schon durchgeführter empirischer Studien. Im ersten Teil der Arbeit wird zunächst der Begriff „Leaky Gut“ erläutert und es werden die theoretischen Grundlagen zum Verständnis des Themas dargestellt (Kapitel 2). Dabei wird auf den Aufbau und die Funktion der Darmbarriere und deren Pathophysiologie eingegangen. Des Weiteren wird erläutert, mit welchen Krankheiten eine gestörte Darmbarriere assoziiert wird, welche Diagnoseverfahren und Therapiemöglichkeiten es gibt und warum Glutamin eine Rolle bei der Verbesserung des Leaky Gut-Syndroms spielen könnte. Anschließend wird die Vorgehensweise der systematischen Literaturrecherche zum Beantworten der Leitfrage erläutert (Kapitel 3) und das Ergebnis der Recherche dargestellt (Kapitel 4). Die Diskussion dient zur Auswertung der relevanten Studien (Kapitel 5). Abschließend soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob Glutamin zu einer Verbesserung des Leaky Gut-Syndroms beitragen kann. Im letzten Teil dieser Arbeit wird ein Fazit gezogen und ein Ausblick über die zukünftige Entwicklung der Problematik gegeben (Kapitel 6).

2 Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

Dieses Kapitel stellt die Basis für die vorliegende Arbeit dar. Es setzt sich inhaltlich aus zwei Teilen zusammen. Zunächst werden die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen des Leaky Gut-Syndroms beschrieben. Der zweite Teil widmet sich der Darstellung der biochemischen Grundlagen der Aminosäure Glutamin sowie ihres Einflusses auf die Physiologie des Darms.

2.1 Leaky Gut-Syndrom

Nachfolgend wird zunächst der Begriff „Leaky Gut-Syndrom“ definiert. Anschließend wird die Darmphysiologie unter Berücksichtigung ihrer Funktionen erläutert, woraufhin die beim Leaky Gut-Syndrom relevante Pathophysiologie des Darms herausgestellt wird. Darauffolgend werden einige der Krankheitsbilder aufgezeigt, die das Leaky Gut-Syndrom aufweist. Im Anschluss werden die Symptome sowie die Diagnostik des Syndroms dargestellt, bevor zuletzt die aktuell verfügbaren Therapiemethoden vorgestellt werden.

2.1.1 Definition

Der Begriff „Leaky Gut“ stammt aus dem Englischen und bedeutet „durchlässiger Darm“ (Nesterenko, 2016, S. 27). Er beschreibt eine erhöhte Permeabilität der Darmwand aufgrund pathogener Veränderungen in der Darmbarriere (Bischoff et al., 2014). Unter dem „Leaky Gut-Syndrom“ wird in der Fachliteratur bislang kein eigenes Krankheitsbild verstanden, sondern vielmehr das Phänomen einer durchlässigen Darmschleimhaut, wodurch zahlreiche Symptome und Krankheiten ausgelöst werden können (Nesterenko, 2016, S.33). Im Zusammenhang mit dem Leaky Gut-Syndrom werden die Bezeichnungen „Darmbarriere“ und „Permeabilität“ oft nicht klar voneinander getrennt, obwohl sie verschieden definiert sind. Die Darmbarriere stellt eine komplexe Struktur dar, die Darmlumen und internes Milieu voneinander trennt und besteht aus mehreren Gewebsschichten, Schleimhaut (Mukosa), Immunzellen und Muskulatur. Die Permeabilität ist vielmehr eine Eigenschaft der Darmbarriere, die gemessen werden kann (Bischoff et al., 2014). Zeigt die Darmschleimhaut eine unkontrollierte Permeabilität und verliert so ihre schützende Barrierefunktion gegenüber potentiellen Schadstoffen, spricht man von einem Leaky Gut-Syndrom (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Der Begriff Leaky Gut lässt sich als solcher vermehrt erst seit einigen Jahren in der Fachliteratur finden. Obwohl das Phänomen einer erhöhten Darmpermeabilität schon lange in der Gastroenterologie und Ernährungsmedizin bekannt ist, wurde das Leaky Gut-Syndrom das erste Mal in den 1990-er Jahren erwähnt (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Somit ist das Leaky Gut-Syndrom kein neu entstandenes Krankheitsbild, sondern es wurde früher lediglich anders benannt. Dazu zählen die Bezeichnungen „gestörte Darmbarriere“ (englisch: dysfunctional intestinal barrier oder gut barrier dysfunction), „Darmhyperpermeabilität“ (englisch: intestinal hyperpermeability) oder „erhöhte Darmdurchlässigkeit“ (englisch: increased intestinal permeability) (Bischoff et al., 2014; Langenscheidt, 2014).

Die Probleme einer gestörten Darmbarriere stehen schon länger im Fokus der Wissenschaft, Leaky Gut hat sich in den letzten Jahren jedoch als Sammelbegriff dieses Phänomens durchgesetzt (Bischoff et al., 2014). Auch das wissenschaftliche Interesse rund um das Thema Leaky Gut ist in den letzten Jahren enorm angestiegen. Dies kann damit begründet werden, dass erkannt wurde, dass das Syndrom nicht alleine auftritt, sondern mit diversen Krankheiten in Verbindung zu stehen scheint (Rüffer, Eckert, Martin, 2015).

2.1.2 Aufbau Darm und Darmwand

Der Darm schließt am Magen an und erstreckt sich bis zum Rektum. Unterteilt ist der Darm in mehrere Abschnitte, von denen Dün- und Dickdarm die zwei Hauptabschnitte bilden. Hinter dem Magenpförtner beginnt der Dünndarm. Zum Dünndarm gehören Zwölffingerdarm (Duodenum), Leerdarm (Jejunum) und Krummdarm (Ileum). Daran schließt der Dickdarm an, bestehend aus Blinddarm (Zökum), Grimmdarm (Kolon) und Mastdarm (Rektum) (Abb. 1, S. 11). Der Aufbau der Darmwand variiert in Abhängigkeit der Funktion des Darmabschnittes (Haller & Hörmannspurger, 2015, S. 4ff).

Darmbarriere

Die Darmbarriere besteht im Allgemeinen aus zwei Schichten. Eine äußere, dicke Barrierschicht trennt Lumen und Darmschleimhaut voneinander ab. Eine innere Schicht dient als immunologische Barriere (Bischoff et al., 2014). Von innen nach außen besteht der Darm aus mehreren Wand-schichten. Innen befindet sich die Darmschleimhaut (Mukosa). Auf die Mukosa folgt die Submukosa, eine weitere Gewebsschicht, sowie eine Muskelschicht (Muskularis) (Abb.1, S.11) (Haller & Hörmannspurger, 2014, S. 4ff). Eine dünne Bindegewebsschicht, Serosa oder auch Adventitia genannt, bildet die äußerste Schicht der Darmwand (Haller & Hörmannspurger, 2014, S. 4ff; Koop, 2013, S. 151ff).

Mukosa:

Der Darm wie auch der restliche Gastrointestinaltrakt wird durch eine Schleimhaut (Mukosa) von der Außenwelt abgegrenzt. Der Aufbau der Darmmukosa ist nicht in allen Darmbereichen gleich, sondern zeigt strukturelle Unterschiede entlang des Darms. Die Dünndarmmukosa beispielsweise ist charakterisiert durch Zotten², Krypten³ und Falten, wohingegen die glattere Dickdarmmukosa nur Krypten aufweist (Haller & Hörmannspurger, 2015, S. 4f).

² Zotten = hohe, verzweigte Ausstülpungen des Epithels in der Mukosa (Kasper, 2009, S.180).

³ Krypten = flache Einstülpungen des Epithels in der Mukosa (Kasper, 2009, S.180).

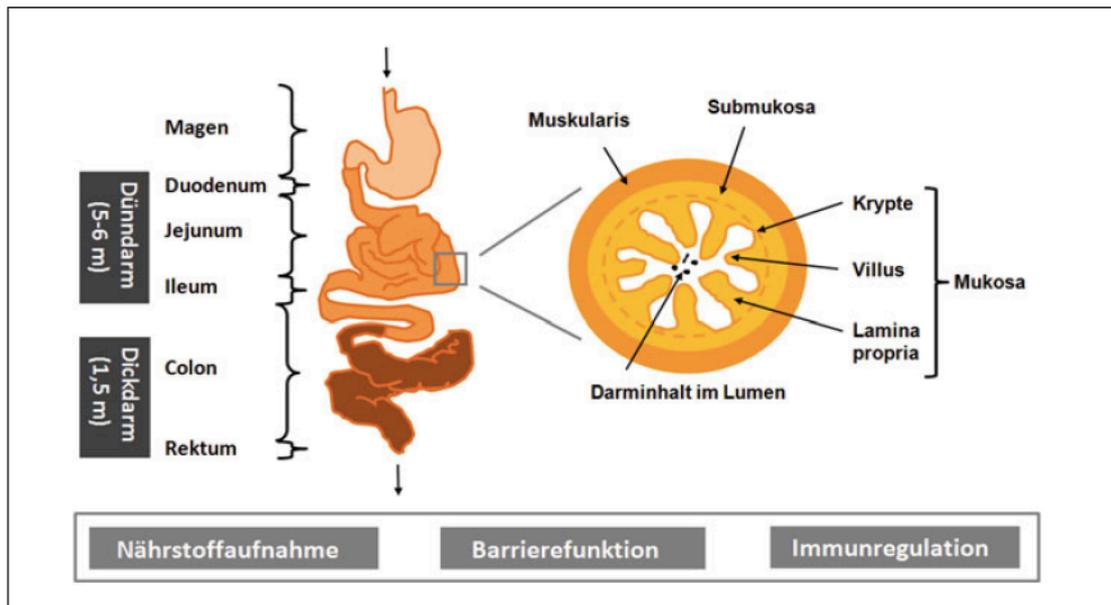


Abb. 1: Der anatomische und morphologische Aufbau des Darms (Haller & Hörmannspenger, 2014, S.6)
 Beschreibung: Der Verdauungstrakt besteht aus Magen, Dünndarm (zusammengesetzt aus Duodenum, Jejunum und Ileum), Dickdarm (Colon) und Rektum. Die Nährstoffaufnahme erfolgt größtenteils im Dünndarm. Nach außen hin ist der Darm durch die Darmwand abgegrenzt. Sie schützt ihn vor dem Eindringen luminaler Mikroorganismen. Von innen nach außen setzt sich die Darmwand zusammen aus Mukosa, Submukosa und Muskularis. Neben der mechanischen Barriere tragen auch immunologische Faktoren zum Schutz bei.

Am Beispiel des Ileums sei der Aufbau der Mukosa exemplarisch dargestellt. Die Mukosa besteht aus einer Epithelschicht (Lamina epithelialis mucosae), der darüberliegenden Bindegewebsschicht Lamina propria mucosae und einer dünnen Muskelgewebsschicht (Lamina muscularis mucosae). Das intestinale Epithel bildet die zelluläre Grenzschicht der Darmschleimhaut zum Darmlumen (Haller & Hörmannspenger, 2014, S. 5) und ist die primäre Schnittstelle zwischen Lumen und intestinalem Gewebe (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 55; Koop, 2013, S.151ff). Die intestinale Epithelschicht ist die größte Schleimhaut in unserem Körper und besteht lediglich aus einer Lage Zellen (Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Ihren Ursprung haben die Epithelzellen am Kryptengrund. Nach ihrer Entstehung differenzieren sie sich zu hochspezialisierten Zelltypen. Dazu zählen endokrine Zellen, Paneth-Zellen, Goblet-Zellen, Enterozyten und M-Zellen (Haller & Hörmannspenger, 2014, S. 5). Die Zellen der Epithelschicht sind durch Verbindungsstellen eng miteinander verknüpft. Diese interzellulären Verbindungskomplexe bestehen aus Membranproteinen, u.a. auch aus den Tight Junctions (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 55). Sie stellen eine Diffusionsbarriere dar, durch die Moleküle, Wasser und Nahrungsbestandteile kontrolliert passieren können (Bischoff et al., 2014). Die Epithelschicht verhindert die freie Diffusion von toxischen Stoffen und Nahrungsbestandteilen aus dem Darmlumen (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 55). Zusätzlich zu dieser physikalischen Barriere schützen epitheliale Sekretionsprodukte wie Defensine, Muzine und sekretorische Antikörper die intestinale Mukosa (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 54).

Gegenüber früheren Annahmen, die Epithelschicht der Darmwand stelle nur eine statische, physikalische Barriere dar, ist heute davon auszugehen, dass sie auch relativ stark mit der Darmflora (intestinale Mikrobiota) und den Zellen unseres Immunsystems im Austausch steht. Das intensive Zusammenspiel von Epithel- und Immunzellen mit der Mikrobiota sorgt unter anderem für spezifische Immunantworten auf Antigene (Takiishi, Fenero, Câmara, 2017). In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung des Immunsystems von der Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst wird. Die Mikrobiota wiederum wirkt sich auf den Aufbau und die Funktionalität der Darmbarriere aus (Takiishi, Fenero, Câmara, 2017).

Bei der Aufrechterhaltung der Darmbarriere sind „zahlreiche darmspezifische immunologische Mechanismen“ beteiligt (Haller & Hörmannspurger, 2014, S.7). So besitzt das darmassoziierte Immunsystem (GALT) eine große Anzahl an Immunzellen, die zum Schutz der Darmbarriere unterschiedlich spezialisiert sind. Dazu gehören zahlreiche spezialisierte Lymphozyten, wie intraepitheliale Lymphozyten (IEL), die in Zellschichten aus intestinalen Epithelzellen eingelagert sind und durch zytotoxische Effektorfunktionen für die Überwachung und Unterstützung der intestinalen Epithelzellen verantwortlich sind. Kommt es zu einer Beschädigung der Epithelzelle, wird diese mutmaßlich durch angrenzende IEL zerstört und Wachstum sowie Vermehrung gesunder Epithelzellen werden angeregt. Peyer'sche Plaques sind organisierte Lymphstrukturen, die ebenfalls zum GALT gehören. Es finden sich viele Zellen mit darmspezifischen Funktionen in ihnen und der Lamina propria mucosae, darunter eine große Anzahl an T- und B-Zellen (Haller & Hörmannspurger, 2014, S. 7). Die Mikrobiota, die die Darmwand auskleidet, wird ebenfalls als Bestandteil der Darmbarriere angesehen. Die Gesamtmikroorganismenzahl dieses komplexen und dynamischen Ökosystems beträgt ca. 10^{14} Mikroorganismen. Die Bakteriendichte variiert in den einzelnen Darmabschnitten aufgrund unterschiedlicher Milieubedingungen (Hahn, Ströhle, Wolters, 2016, S. 543). Die Stabilität der intestinalen Mikroökologie wird durch die Interaktion zwischen Mukosa und Mikrobiota bestimmt (Bischoff et al., 2014). Eine intakte Darmbarriere kann nur durch das enge Zusammenspiel von Darmmukosa, Darmmikrobiota und dem darmassoziierten Immunsystem gewährleistet werden (Rüffer, Eckert, Martin, 2015).

Tight Junctions

Interzelluläre Verbindungskomplexe stellen Verbindungsstellen zwischen den Zellen dar und bestehen aus Proteinen, die wie ein Band um jede Epithelzelle liegen. Aufgrund ihrer wichtigen Absorptionsfunktion in Bezug auf Flüssigkeiten und Elektrolyten wurden die Tight Junctions (TJ) in den letzten Jahren intensiv erforscht (Quigley, 2016). Tight Junctions werden im Deutschen auch „Verschlusskontakte“ oder „Verschlussleisten“ genannt (Niessen, 2007). Sie bestehen aus transmembranen und zytoplasmatischen Proteinen (Gerüstproteinen) sowie Signaltransduktionsproteinen (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 55). Zu den transmembranen Proteinen der Tight Junctions zählen Occludin, Claudin, Tricellulin und die Adhäsionsmoleküle (JAMs).

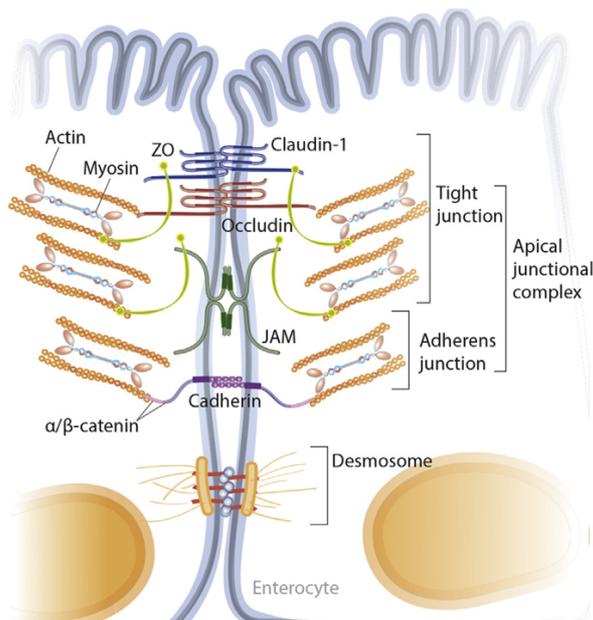


Abb. 2: Darstellung der interzellulären Verbindungen zwischen den Darmepithelzellen

(Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017)

Beschreibung: Interzelluläre Verbindungen bestehen aus Tight Junctions, Adhärenz Junctions und Desmosomen. Die Gerüstproteinfamilie Zonulin verankert die TJ am Aktin-Zytoskelett. Claudin, Occludin und JAMS stellen transmembrane Proteine der TJ dar. TJ sind hauptsächlich für Diffusionsvorgänge zuständig, Adhärenz Junctions und Desmosome steuern die intrazelluläre Kommunikation

Sie interagieren mit den Gerüstproteinen ZO-1, ZO-2, ZO-3, Cingulin und den 7H6-Proteinen, die sich wiederum an das Zytoskelett der Enterozyten lagern. Die Gruppe der Signaltransduktionsproteine besteht unter anderem aus PI3-Kinase, G-Proteinen und Phospholipase C (Quigley, 2016; Rao & Samak, 2012). Tight Junctions haben keine undurchlässige Struktur, sondern besitzen Kanäle, die unter bestimmten Bedingungen geschlossen oder geöffnet werden können (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 55).

Die Mehrzahl der Claudin-Proteine (unter anderen Claudin-1, -3, -4 und -8) kommen in dichten Epithelzellverbänden vor und stärken die Barriereeigenschaft der Epithelzellen. Claudin-2 allerdings wird vorwiegend in undichten Epithelverbänden exprimiert. Unter verschiedenen pathologischen Bedingungen ist die Claudin-2-Expression erhöht (Luettig et al., 2015). ZO-1 verankert die Transmembranproteine von Tight Junctions am Aktin-Zytoskelett und interagiert mit anderen Tight Junction-Proteinen (König et al., 2016). Tight Junction-Proteine interagieren mit zahlreichen Signalproteinen, die den Aufbau und Erhalt von Tight Junctions regulieren, was auf die mögliche Rolle intrazellulärer Signalwege bei der Regulation von Tight Junctions und deren Barrierefunktionen hinweist (Rao & Samak, 2012). Tight Junctions regulieren zusätzlich die zelluläre Polarität, indem sie die Diffusion von Rezeptoren von der apikalen Membran oberhalb der Tight Junctions zur basolateralen Membran verhindern (König et al., 2016). Neben den Tight Junctions gibt es noch drei weitere Typen dieser Verbindungsstellen: Adhärenz Junctions, Gap Junctions und Desmosome (Abb. 2).

Auf der apikalen Seite sind die Epithelzellen durch Tight Junctions und Adherens Junctions verbunden (Quigley, 2016). Die Adherens Junctions befinden sich unterhalb der Tight Junctions und sind an der interzellulären Signalübertragung beteiligt. Während die Tight Junctions die wesentliche Diffusionsbarriere darstellen, können Makromoleküle die Adherens Junctions noch leicht passieren (Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Desmosome und Gap Junctions steuern die intrazelluläre Kommunikation und wirken als Adhäsionsstellen zwischen den Zellen (Abb. 2, S. 13) (Wang et al., 2015). Die Mechanismen, nach denen diese Proteine zusammenwirken und die TJ-Funktion regulieren, sind noch nicht vollständig geklärt (Hoffman et al., 2009, S. 55ff).

2.1.3 Funktion Darm und Darmwand

Die Hauptaufgabe des Darms ist neben der Verdauung insbesondere die Wasser- bzw. Nährstoffaufnahme aus der Nahrung (Haller & Hörmannspurger, 2014, S. 3). Während im Dünndarm der überwiegende Teil der Nährstoffresorption stattfindet, werden im Dickdarm Wasser und Elektrolyten aufgenommen. Die Nährstoffresorption im Kolon ist gering. Jedoch werden im Kolon mithilfe der anaeroben Mikrobiota für die Energiegewinnung notwendige Substanzen gewonnen, die im Dünndarm nicht resorbiert wurden (Kasper, 2009, S. 215).

Darmschleimhaut als Barriere

Die Flüssigkeits- und Nährstoffaufnahme erfolgt über die intestinale Barriere auf der Ebene der Epithelzellen über eine „fein regulierte Grenzschicht“ (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 64). Das setzt eine hohe Durchlässigkeit der Mukosa für diese Moleküle voraus. Zugleich errichtet die Darmwand eine Barriere, die den Organismus gegen das Eindringen toxischer Fremdstoffe (zum Beispiel Mikroorganismen oder Antigene) abschirmt und einem unerwünschten Verlust von Wasser und Elektrolyten vorbeugt (Koop, 2013, S. 151ff). Die Darmmukosa ist daher eine selektive Barriere (Bischoff et al., 2014).

Um die Barrierefunktion aufrecht erhalten zu können, sind intakte Tight Junctions und Zellmembranen von großer Bedeutung. Ein weiterer Faktor ist das mukosaassoziierte Immunsystem des Darms, das luminalen Substanzen erkennt und selektiert (Koop, 2013, S. 151ff). Die Darmbarriere muss als dynamisches Gefüge verstanden werden, das mit verschiedenen Reizen interagiert und darauf reagieren kann (Quigley, 2016).

Die intestinale Mikrobiota ist an der Aufnahme und dem Abbau von Nährstoffen sowie der Produktion von Hormonen und Vitaminen beteiligt. Sie nutzt unverdauliche Kohlenhydrate zur Energiegewinnung. Durch bakteriellen Abbau von Kohlenhydraten zu kurzkettigen Fettsäuren (zum Beispiel Butyrat, Acetat oder Propionat) versorgt sie ebenfalls die Darmepithelschicht mit Substraten für die Energiegewinnung (Kasper, 2009, S. 110). Die Darmbarriere wird durch fein abgestimmte Immunmechanismen gegenüber der Mikrobiota reguliert und spielt somit eine Schlüsselrolle bei der

Vermeidung von Entzündungsreaktionen (Bischoff et al., 2014). Antigene Strukturen der Mikrobiota wirken immunmodulatorisch, da sie mit dem GALT interagieren. Veränderungen der Mikrobiota werden mit mehreren Krankheiten in Verbindung gebracht, deren Pathophysiologie ebenfalls eine veränderte Barrierefunktion zugrunde liegt (Bischoff et al., 2014). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Aufrechterhaltung des fein regulierten Abwehrsystems der intestinalen Barriere von vielfältigen Faktoren beeinflusst wird und sie einem Zusammenspiel zwischen Mukosa, Mikrobiota und intestinalem Immunsystem zugrunde liegt (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 48ff).

Aufnahme und Transport von Nährstoffen

Die epitheliale Darmschleimhaut gestattet einen passiven Transport von Flüssigkeit, Nährstoffen und Molekülen. Die verdauten Nahrungsbestandteile werden von der Darmmukosa aufgenommen und anschließend ins Blut abgegeben. Dieser Vorgang erfolgt auf para- und transzellulären Wegen (Abb. 3) (Behrends et al., 2010, S.13f; Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 55).

Parazellulärer Transport bedeutet, dass Stoffe zwischen den Zellen hindurch transportiert werden. Die Durchlässigkeit zwischen den Epithelzellen wird durch Tight Junctions reguliert. Die Transportrate hängt von der Funktionalität und Dichte der Epithelzellen zueinander ab (Behrends et al., 2010, S. 14). Die wesentlichen Transportvorgänge verlaufen parazellulär und folgen einem strengen Regulationsmechanismus (Achamrah et al., 2017). Der Transport von Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten zwischen den Zellen erfolgt fast ausschließlich transzellulär im oberen Dünndarm (Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Bei dieser Art des Zellverbandtransports werden Stoffe durch die Zelle hindurch transportiert. Vereinfacht wird der transzelluläre Transportmechanismus durch die funktionelle Polarisation der Epithelzellen (Behrends et al., 2010, S. 13).

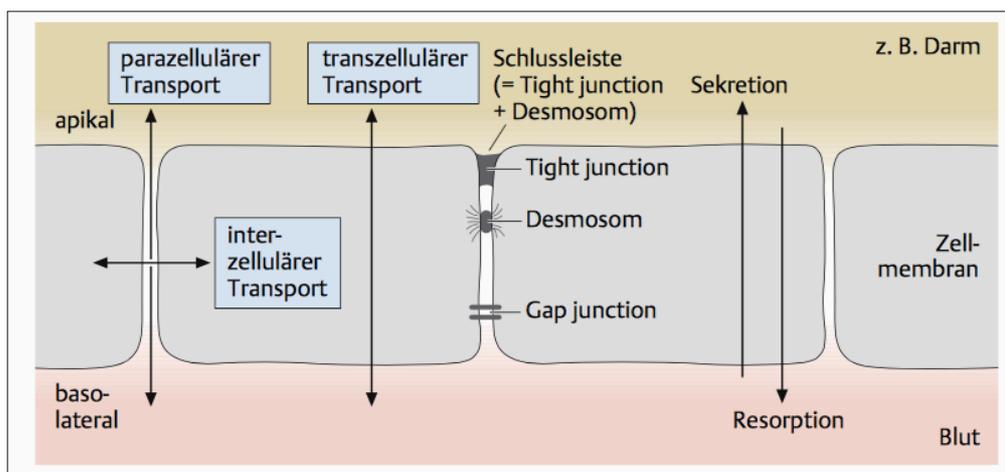


Abb. 3: Transportvorgänge über Zellverbände (Behrends et al., 2010, S. 13)

Beschreibung: Der parazelluläre Transport ist an Tight Junctions gebunden, die an der Verbindung zwischen apikaler und lateraler Membran lokalisiert sind. Der transzelluläre Transport ist mit der Bewegung von gelösten Stoffen oder Wasser durch die Epithelzelle assoziiert.

Epithelzellen besitzen eine dem Blut zugewandte (basolaterale) und eine nach außen gewandte (apikale) Membran. Substanzen können durch die unterschiedliche Expression von Transportproteinen an der apikalen Membran in die Zelle aufgenommen werden und auf der basolateralen Seite ins Blut ausgeschieden werden (Abb. 3, S. 15) (Behrends et al., 2010, S. 13).

Immunregulation

Die Regulation immunologischer Prozesse der Mukosa durch die Produktion immunologisch wirksamer Mediatoren ist eine weitere Aufgabe des intestinalen Epithels. Durch sogenannten „cross talk“ mit enteropathogenen Mikroorganismen sind die intestinalen Epithelzellen in der Lage, Mediatoren zu sezernieren, die Schlüsselsignale für weitere Immunantworten darstellen. So wird das mukosale Immunsystem kontinuierlich über das externe Milieu informiert (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 57). Lokale Immunantworten auf luminale Antigene kontrollieren den Erhalt der mukosalen Barriere (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S.57).

Tight Junctions wirken bei den Infektionsmechanismen einiger viraler und bakterieller Pathogene als Rezeptoren bakterieller Virulenzfaktoren (König et al., 2016). Folglich wird die Funktionalität dieser Tight Junctions unterbrochen. Dies führt zu einer erleichterten Translokation und Kolonisierung von Pathogenen im Körper (König et al., 2016).

2.1.4 Pathophysiologie

Das Leaky Gut-Syndrom steht für eine Beeinträchtigung der Integrität der Darmschleimhaut und den Zusammenbruch der gastrointestinalen Barrierefunktion selbiger Schleimhaut (Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Eine Störung der intakten Darmschleimhaut, die sich in einem teilweisen oder vollständigen Zusammenbruch der Barrierefunktion äußert, bewirkt eine erhöhte Permeabilität für Allergene, Toxine und Pathogene, was immunologische Stressreaktionen und Entzündungen auslöst (Rao & Samak, 2012). Anders ausgedrückt bedeutet eine Störung der intestinalen Barriere eine unkontrollierte parazelluläre Permeabilität von zum Teil pathogenen und toxischen Substanzen (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S.64; Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Zu diesen Substanzen zählen unzerteilte Nahrungsmittelproteine, Bakterienbestandteile und andere potenzielle Allergene. Bakterielle Zellwandbestandteile, sogenannte Endotoxine oder Lipopolysaccharide, sorgen für eine Aktivierung zellulärer Immunreaktionen (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Abbildung 4 (S. 17) zeigt einen Vergleich von gesunder (normaler) und gestörter Darmbarriere.

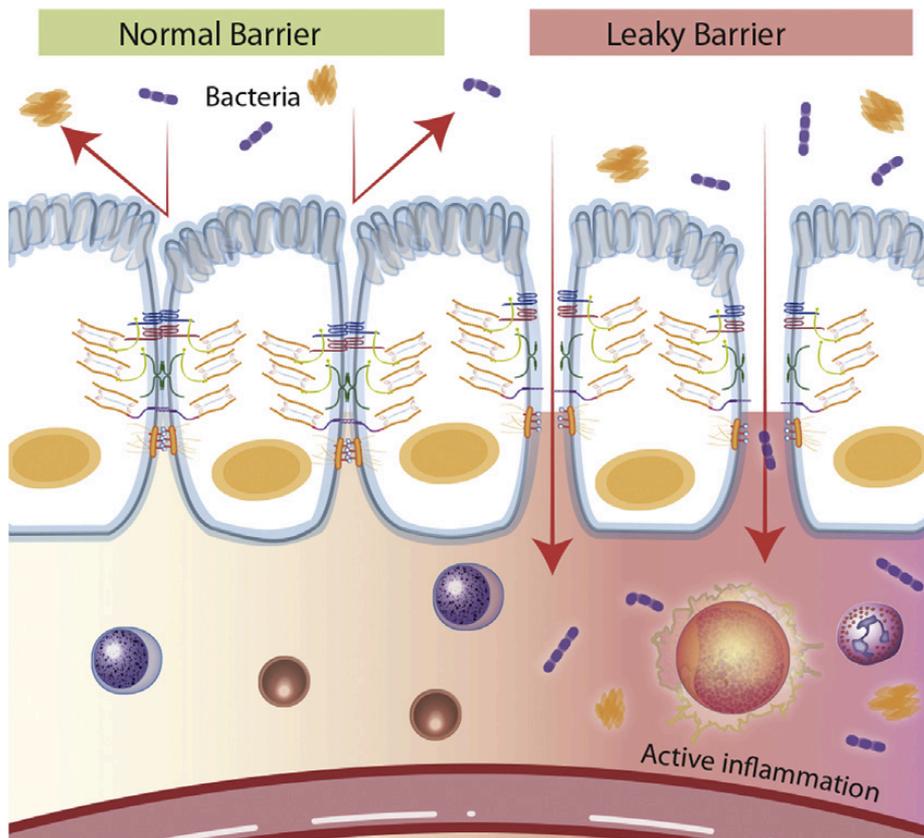


Abb. 4: Normale und pathogene Darmbarrierefunktion (Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017)

Beschreibung: Im gesunden Zustand ist die Darmbarriere undurchlässig für pathogene Substanzen. Durch gestörte Verschlussleisten zwischen den Epithelzellen gelangen Bakterien und pathogene Stoffe in den Blutkreislauf und können dort Entzündungen auslösen.

Eine erhöhte Permeabilität wird nach neueren Erkenntnissen (2016) durch mehrere Faktoren begünstigt, vor allem durch Entzündungen und luminalen Faktoren (Quigley, 2016). Nahrungsbestandteile, Gallensäuren, Stress, Allergene und körperliche Aktivität können unabhängig voneinander die Barrierefunktion beeinträchtigen (Quigley, 2016). Störungen der Barriere können auch durch primäre Defekte an den Epithelzellen oder der Mukosa ausgelöst werden. Ein weiterer Auslöser ist die Einnahme bestimmter Medikamente (Bischoff et al., 2014).

Die erhöhte Permeabilität kann mechanistisch durch eine gestörte Regulation der parazellulären Permeabilität der Tight Junctions sowie durch eine über ein normales Maß hinausgehende Aktivierung intestinaler Epithelzellen erklärt werden (Hoffmann, Kroesen, Klump 2009, S.64). Tight Junctions besitzen die Eigenschaft, auf extrazelluläre Stimuli zu reagieren und ihre Permeabilität dementsprechend zu verändern (Clayburgh, She, Turner, 2004). Die beeinträchtigte Funktion der Tight Junctions ist ein initiales Ereignis, das mit der Pathogenese vieler gastrointestinaler Erkrankungen in Verbindung gebracht wird (Rao & Samak, 2012). In gesundem Zustand ist die epitheliale Barriere undurchlässig für Toxine, Antigene und pathogene Mikroorganismen. Sie erhält aber

trotzdem ihre selektive Durchlässigkeit für den Transport und die Absorption von Nährstoffen, Ionen und Wasser (Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017).

Neben einer Fehlfunktion der Tight Junctions werden auch andere Faktoren für die Entstehung des Leaky Gut-Syndroms diskutiert, darunter Stress. Der Einfluss von physiologischem, pharmakologischem oder psychologischem Stress auf die Darmbarriere wurde an Mensch und Tier untersucht (Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Es konnte gezeigt werden, dass die Aufnahme von Ionen (Natrium, Chlorid, Kalium) und Wasser über den Darm bei Belastung durch Sport gesenkt wird (Barclay & Turnberg, 1988). Psychologischer Stress beeinflusst den klinischen Verlauf chronischer Darmerkrankungen einschließlich chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und dem Reizdarmsyndrom (Groschwitz & Hogan, 2009). Langzeit-Stress wurde mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Colitis ulcerosa (UC) und einer hohen Anzahl an Rückfällen bei Patienten mit UC in Zusammenhang gebracht. Stress scheint die Darmschleimproduktion zu reduzieren und die Permeabilität zu erhöhen. Darüber hinaus wurde Stress mit dem Beginn und der Verschlimmerung des Reizdarmsyndroms und funktionellen gastrointestinalen Störungen in Verbindung gebracht (Groschwitz & Hogan, 2009).

Eine kalorien-, kohlenhydrat- und fettreiche Ernährung und der Konsum von Alkohol erhöhen ebenfalls die Permeabilität (Quigley, 2016). Darüber hinaus wurde im Tiermodell gezeigt, dass hohe Temperaturen die intestinale Darmbarrierefunktion negativ beeinflussen (Lambert, 2009; Pearce et al., 2013).

Eine Reihe von Studien zeigt auch, dass eine erhöhte Darmpermeabilität nicht ausschließlich durch exogene Faktoren begünstigt wird. So scheint das Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Modulierung der Darmpermeabilität zu spielen (Clayburgh et al., 2004). Bei Patienten mit Leaky Gut-Syndrom ist der Gehalt an Interferon-gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) in der Darmmukosa erhöht. Diese beiden Zytokine verringern zum einen die Barrierefunktion der Epithelschicht im Darm und führen zum anderen zu einer Reorganisation vieler Tight Junction-Proteine, darunter ZO-1, JAMS, Occludin und Claudin (Clayburgh et al., 2004). Die Veränderungen der parazellulären Permeabilität durch IFN- γ und TNF- α gehen mit einer deutlichen Erhöhung des Enzyms Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) einher. MLCK wird im gesunden Zustand bei der Kontraktion glatter Muskulatur aktiviert (Silverthorn, 2009). IFN- γ und TNF- α aktivieren unter pathologischen Bedingungen zusätzlich die MLCK, was zu einer Dysfunktion der intestinalen Barriere führt (Cunningham & Turner, 2012).

Andere Studien zeigen, dass es bei chronischen Darmerkrankungen eine Dysbiose der Mikrobiota gibt, die ebenfalls Ursache für eine gestörte epitheliale Barrierefunktion sein könnte (König et al., 2016). Eine geschädigte Darmbarriere ist allerdings nicht zwangsläufig schädlich und muss nicht zur

Entstehung eines Krankheitsbildes führen (Quigley, 2016). Dennoch gibt es zahlreiche Indizien, die auf die Rolle der Darmbarriere bei bestimmten Krankheitszuständen hinweisen (Quigley, 2016).

2.1.5 Erkrankungen mit dem Leaky Gut-Syndrom

Ein Zusammenbruch oder eine Beeinträchtigung der epithelialen Barriere wurde als bestimmender Faktor in der Veranlagung für Darmentzündung und einer Anzahl von gastrointestinalen Krankheiten, einschließlich chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, impliziert. Während eine veränderte intestinale Barrierefunktion (erhöhte intestinale Epithelpermeabilität) eine Konsequenz einer Krankheitsverschlechterung sein kann, legen klinische Untersuchungen nahe, dass es ebenso ein primärer ätiologischer Faktor sein könnte, der für die Entwicklung von Krankheiten verantwortlich ist (Groschwitz & Hogan, 2009).

Das Leaky Gut-Syndrom scheint bei der Pathogenese mit vielen Krankheiten, die nicht nur den Darm betreffen können, in Verbindung zu stehen. „Ob die beobachteten Barrieredefekte nur eine Folge der Erkrankung sind, oder ob sie zu der Entwicklung der jeweiligen Erkrankung auch ursächlich beitragen, ist noch weitgehend ungeklärt“ (Haller & Hörmannspurger, 2014, S. 8). Im Folgenden werden die wichtigsten Krankheitsbilder mit Bezug zum Leaky Gut-Syndrom kurz dargestellt.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Eine erhöhte Darmpermeabilität wird typischerweise bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) festgestellt (Rapin & Wiernsperger, 2010). Die wichtigsten Formen der CED sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Clayburgh et al., 2004).

Morbus Crohn (MC) ist gekennzeichnet durch diskontinuierliche transmurale Entzündungen aller Darmwandschichten, die grundsätzlich im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten können (Koop, 2013, S. 211). Häufig beobachtete Symptome sind Bauchschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust und Fieber, die schubweise auftreten (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S.68). In Europa und den USA beträgt die Prävalenz bis 0,2% (Koop, 2013, S. 210). Die Ätiologie ist weitestgehend unklar, jedoch wird vermutet, dass die Entzündungen durch Defekte bei der Bildung von epithelialen Defensinen und einer dadurch entstehenden ungenügenden Abwehr gegenüber Bakterien und exogenen Substanzen generiert werden (Koop, 2013, S. 210).

Bei einer Colitis ulcerosa (CU) ist die Kolonschleimhaut befallen. Auch die Ätiologie der CU ist unklar, es werden jedoch dieselben pathogenen Mechanismen wie bei MC vermutet (Koop, 2013, S. 221). Bei Patienten mit chronisch aktiver CU konnten strukturelle Veränderungen der TJ-Proteine und eine erhöhte parazelluläre Permeabilität festgestellt werden (Hoffmann, Kroesen, Klump, 2009, S. 82). Symptome sind meist blutig-schleimige Durchfälle und krampfartige Bauchschmerzen. Die Prävalenz einer CU beträgt pro 10.000 Einwohner 0,7-24 (Koop, 2013, S. 222).

Drei wesentliche Faktoren tragen zur Pathogenese der CED bei: der Zusammenbruch der intestinalen Barrierefunktion, die Exposition luminaler Inhalte gegenüber den Immunzellen der Lamina propria mucosae sowie eine gesteigerte Immunantwort (Groschwitz & Hogan, 2009).

In der Literatur wurde über multiple molekulare Mechanismen berichtet, die für eine erhöhte intestinale Permeabilität bei Patienten mit CED verantwortlich sind (Groschwitz & Hogan, 2009). Dazu gehören auch eine veränderte TJ-Proteinexpression und eine erhöhte epitheliale Apoptose. Diese TJ-Modifikationen könnten jedoch eher eine Folge der Krankheitspathogenese als eine Ursache sein, da sie bei Patienten mit inaktivem MC nicht verändert waren. Zusätzlich führt der Abbau der Schutzbarriere bei CED zu einer verstärkten Produktion von Zytokinen und anderen Mediatoren, die zu einer veränderten Barrierefunktion beitragen können. Es wurden erhöhte Spiegel von IFN- γ und TNF- α in der Darmschleimhaut von CED-Patienten nachgewiesen. IFN- γ und TNF- α bewirken die Aktivierung der MLCK, was wiederum zu einer Fehlregulation der Claudin- und Occludin-Expression führt (Groschwitz & Hogan, 2009). Zusätzlich wurde eine Hochregulation des TJ-Proteins Claudin-2 im Kryptenepithel festgestellt, das einen reduzierenden Einfluss auf die Barrierefunktion darstellt. Die Expression der versiegelnden Proteine der Claudin-Familie war vermindert (Groschwitz & Hogan, 2009; Luettig et al., 2015).

Reizdarmsyndrom

Aber auch zahlreiche andere Krankheitsbilder wie beispielsweise das Reizdarmsyndrom sind mit dem Leaky Gut-Syndrom assoziiert (Rapin & Wiernsperger, 2010). Das Reizdarmsyndrom ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Bauchschmerzen, die in Verbindung mit Verdauungsbeschwerden auftreten. 5-24% der erwachsenen Bevölkerung westlicher Industrienationen sind betroffen (König et al., 2016; Koop, 2013, S. 177). Die Pathogenese des Reizdarmsyndroms ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass eine gestörte Mikrobiota und Veränderungen der intestinalen Barriere Teil der pathophysiologischen Mechanismen sind (König et al., 2016).

Adipositas

Definiert wird Adipositas als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts mit einem Body-Mass-Index über 30 kg/m². Die Prävalenz stieg in den letzten 20 Jahren bei Frauen um 44% und bei Männern um 39%. Adipositas ist verbunden mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Dyslipidämie und Insulinresistenz. Genetische Ursachen oder ein ungesunder Lebensstil (zum Beispiel Fehlernährung, Bewegungsmangel, Stress, Medikamente) können zur Entstehung beitragen (Berg et al., 2014, S.15ff). Fettleibigkeit zählt zu den vier Faktoren der Entstehung des metabolischen Syndroms, das in direktem Zusammenhang mit einer gestörten Darmbarrierefunktion steht. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine langfristige Ernährung mit fettreichen Lebensmitteln die Dicke der Darmschleimhaut verringert (König et al., 2016).

Zöliakie

Zöliakie beschreibt die Unverträglichkeit gegenüber des Klebereiweißes Gluten, das unter anderem in den Getreidearten Weizen, Roggen, Dinkel, Hafer und Gerste vorkommt (DZG, 2018). Im Weizengluten ist das Protein Gliadin enthalten, das als Antigen für die Zöliakie verantwortlich ist und bei Betroffenen zu allergischen Reaktionen und im Krankheitsverlauf zu Entzündungen der Darmschleimhaut führt. Eine Malabsorption von Nährstoffen ist die Folge (Fasano & Shea-Donohue, 2005). Zöliakie ist außerdem durch verschiedene Grade an Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut und gestörte Integrität des Dünndarmepithels mit erhöhter lymphozytärer Infiltration gekennzeichnet (König et al., 2016). Die Prävalenz liegt bei 1-2%, die Tendenz ist steigend (Koop, 2013, S. 206).

Patienten, die unter Zöliakie leiden, besitzen eine gesteigerte intestinale Permeabilität und abnormale TJ-Strukturen (König et al., 2016). Unter physiologischen Bedingungen ist das Darmepithel zum größten Teil undurchlässig für Gluten und Gliadin. Bei Patienten mit Zöliakie wurden jedoch eine veränderte TJ-Anordnung und eine erhöhte parazelluläre Permeabilität festgestellt (Groschwitz & Hogan, 2009). Dies ermöglicht Gliadin, die Darmbarriere zu durchdringen und durch Auslösen einer Immunantwort Entzündungen zu verursachen (Visser et al., 2009). Des Weiteren wird die Zonulinsekretion stimuliert. Zonulin bindet an den Zonulinrezeptor auf den Epithelzellen und induziert eine Umordnung des Zytoskeletts, eine reduzierte Regulation von ZO-1 und Occludin und eine Störung der TJ-Anordnung, was die Epithelpermeabilität erhöht (Groschwitz & Hogan, 2009).

Nahrungsmittelallergien

Nahrungsmittelallergien sind unerwünschte, immunologisch vermittelte und individuell auftretende abnormale Reaktionen auf Nahrungsmittel. Allergische Reaktionen können sich unter anderem in Durchfall, Bauchschmerzen, Nesselsucht, Übelkeit oder Brennen in der Mundhöhle äußern und zum anaphylaktischen Schock führen. 2-3% der erwachsenen Bevölkerung sind von einer Nahrungsmittelallergie betroffen, jedoch nimmt die Häufigkeit der Allergien in westlichen Industrieländern zu (Kasper, 2009, S. 208ff).

Es wird vermutet, dass intestinale Barrierestörungen sowohl zur Antigensensibilisierung als auch zur IgE- und Mastzell-vermittelten anaphylaktischen Effektorphase der Erkrankung beitragen können. Die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien ist abhängig von der Exposition des Antigens gegenüber dem mukosalen Immunsystem. Im Falle einer Exposition kommt es zu einer Antigensensibilisierung sowie der Produktion von diätetischen Antigenzellen und IgE (Perrier & Corthesy, 2011). Eine veränderte intestinale Barrierefunktion scheint einen erhöhten diätetischen Antigentransport über die intestinale Barriere und die Exposition von Nahrungsantigenen gegenüber dem mukosalen Immunsystem zu ermöglichen, was zur Entwicklung der diätetischen antigenspezifischen Antwort führt. Durch den durch Mastzellen induzierten Abbau von TJ-Proteinen wird die intestinale Permeabilität erhöht. Welche Tight Junctions konkret betroffen sein könnten, ist noch unklar (Groschwitz & Hogan, 2009).

Autoimmunerkrankungen

Autoimmunkrankheiten sind gekennzeichnet durch eine immunologische Reaktivität gegenüber dem eigenen Individuum. Es kommt zu Gewebsschädigungen und Funktionsveränderungen bis hin zum Funktionsverlust der Organe (Fasano & Shea-Donohue, 2005). Bei der Entstehung vieler Autoimmunerkrankungen scheint eine gestörte Funktion der Tight Junctions eine wichtige Rolle zu spielen (Visser et al., 2009).

Die Autoimmunkrankheit Diabetes mellitus Typ 1 steht ebenfalls im Zusammenhang mit einer erhöhten Darmpermeabilität (Rapin & Wiernsperger, 2010). Diabetes mellitus Typ 1 ist gekennzeichnet „durch eine selektive Zerstörung der Insulin produzierenden β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas“ (Kasper, 2009, S.304). Der damit einhergehende Defekt der Insulinsekretion führt zu einer Hyperglykämie (Kasper, 2009, S.304f). In Deutschland liegt die Prävalenz bei 0,3% (Kasper, 2009, S. 305). Es wird vermutet, dass eine Kombination aus prädisponierender Genetik, fehlregulierter intestinaler Barrierefunktion und abnormalen Immunantworten eine entsprechende Rolle bei Diabetes mellitus Typ 1 spielt. Es wird angenommen, dass die gestörte Barrierefunktion eine erhöhte Exposition gegenüber Antigenen begünstigt, die eine autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden pankreatischen β -Zellen auslösen können. Ähnlich wie auch bei Zöliakie ist eine erhöhte Zonulinproduktion der potentielle Mechanismus, der zu einer erhöhten Permeabilität der Darmwand bei Diabetes mellitus Typ 1 führt (Groschwitz & Hogan, 2009). Fasano (2012) stellt die Hypothese auf, dass eine erhöhte Permeabilität sowohl für das Entstehen der Krankheit als auch für die mit dem Magen-Darm-Trakt einhergehenden Symptome (unter anderem Durst, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen) verantwortlich sein könnte (Fasano, 2012).

Depressionen und psychische Krankheiten

Auch bei Depressionen scheint eine gestörte Darmbarriere eine Rolle zu spielen. Gekennzeichnet ist die Krankheit durch psychische Störungen, die sich durch Interessenlosigkeit, gedrückter Stimmung und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum beschreiben lassen (Cassano & Fava, 2002). Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 19%. Eine empirisch gestützte Theorie zur Depressionsentstehung liegt zurzeit noch nicht vor. Neben genetischen, neurobiologischen sowie sozialen Einflüssen und Persönlichkeitseigenschaften werden ebenfalls körperliche Erkrankungen als Risikofaktoren diskutiert (Wittchen et al., 2010).

Depressionen werden von erhöhten Reaktionen von Immunglobulin M (IgM) und Immunglobulin A (IgA) gegen gram-negative Darmkommensale begleitet. In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurde der Serumspiegel von IgM und IgA gegen die Konzentration von Lipopolysacchariden (LPS), die von gram-negativen Bakterien der normalen kommensalen Darmmikrobiota stammen, gemessen. Bei Patienten mit chronischer Depression wurde ein signifikant höherer Wert an IgM und IgA nachgewiesen. Das deutet darauf hin, dass die bakterielle Translokation durch eine erhöhte

Permeabilität im Darm erleichtert ist und lässt einen Zusammenhang zwischen dem Leaky Gut-Syndrom und Depressionen vermuten (Maes et al., 2012).

Es wird außerdem angenommen, dass ein Leaky Gut auch an der Pathophysiologie anderer psychischer Störungen beteiligt ist, wie zum Beispiel der Schizophrenie. Konkrete Beweise dazu fehlen jedoch noch (Severance, Yolken, Eaton, 2016).

Andere Krankheiten

Eine Hyperpermeabilität der Darmwand tritt zudem auf, wenn sich der Körper in einem Schockzustand befindet, unter anderem nach schweren Verletzungen, Krankheiten oder Operationen (Watson & Preedy, 2013, S. 34f). Auch ein Zusammenhang zwischen einer Funktionsstörung der Darmbarriere und Fettlebererkrankungen, Multipler Sklerose, Chronischem Erschöpfungssyndrom und Asthma konnte gezeigt werden (DGMIM, 2011; Fasano, 2012; Maes et al., 2012).

Die Deutsche Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom bestätigt, dass die Anzahl der Erkrankungen, deren Entwicklung eine gestörte Funktion der Darmbarriere zugrunde liegt, in den nächsten Jahren weiter steigen wird (DGMIM, 2011).

2.1.6 Symptome

Die Symptome von Patienten mit Leaky Gut-Syndrom sind weder einheitlich noch eindeutig, was eine Diagnose erschwert (Nesterenko, 2016, S. 33). Ein durch eine gestörte Darmpermeabilität induzierter Effekt ist der unkontrollierte Transport von Antigenen aus dem Darmlumen, was mit einer erhöhten Antikörperbildung einhergeht. Eine mögliche Folge davon sind Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder Lebensmittelallergien. Durch die kontinuierliche Belastung des körpereigenen Immunsystems kann es zu Müdigkeit, Infektanfälligkeit, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen bis hin zu Depression oder Migräne kommen. Das überlastete Immunsystem kann in einigen Fällen auch den eigenen Körper angreifen und Autoimmunkrankheiten auslösen. Die entzündlichen Vorgänge im Darm und entlang der Darmmukosa können für Blähungen, Durchfall und andere Verdauungsprobleme sorgen. Oft ist auch das Reizdarmsyndrom mit einem pathologisch durchlässigen Darm assoziiert (GANZIMMUN Diagnostics AG, 2017; MVZ Laborzentrum Ettlingen GmbH, 2014). Aufgrund der Funktionsstörungen einer undichten Mukosa kann ebenfalls die Mineralstoffabsorption eingeschränkt sein und einen Mineralstoffmangel bewirken. Symptome eines Mineralstoffmangels sind zum Beispiel Haarausfall bei Zinkmangel oder Muskelkrämpfe bei Magnesiummangel (Nesterenko, 2016, S. 32).

2.1.7 Diagnose und Inzidenz

Obwohl das Leaky Gut-Syndrom ein weltweit verbreitetes Phänomen ist, das in den letzten Jahren in Fachkreisen zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen hat, ist es in der breiten Öffentlichkeit weitestgehend unbekannt (Nesterenko, 2016, S. 7). Zahlen zu Epidemiologie und Inzidenz liegen zurzeit noch nicht vor, allerdings lassen die zahlreichen Krankheitsbilder die immense Tragweite des Syndroms erahnen.

Aufgrund des schleichenden Verlaufs der Krankheit ist die Diagnosestellung erschwert. In der Regel werden zunächst die Krankheitserscheinungen, die durch die beeinträchtigte Darmschleimhaut ausgelöst werden, diagnostiziert. Dazu zählen insbesondere chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie und Diabetes mellitus Typ 1 (Nesterenko, 2016, S.54). Die Beurteilung der Integrität der intestinalen Permeabilität beim Vorliegen dieser Erkrankungen erfolgt über verschiedene geeigneter Laborparameter. Aufgrund der funktionellen Störungsmechanismen erweisen sich histologische Untersuchungen sowie endoskopische Untersuchungen als nicht zielführend (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Die unterschiedlichen Diagnoseverfahren weisen auf die Vielfalt und Komplexität des Leaky Gut-Syndroms hin. Bei der Diagnose sollte sich daher nicht nur auf ein Verfahren verlassen werden. Besser ist es, mehrere Diagnosetechniken zu kombinieren, damit eine sichere Diagnose gestellt werden kann (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Im Folgenden werden die derzeitig gängigen Diagnoseverfahren kurz vorgestellt.

Lactulose-Mannitol-Test

Die Urinuntersuchung mithilfe des Lactulose-Mannitol-Tests stellt zurzeit die Standardmethode zur Diagnose einer erhöhten Darmpermeabilität dar (Nesterenko, 2016, S. 58f; Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Der Lactulose-Mannitol-Test ermöglicht es, Rückschlüsse auf die Funktionsweise der Tight Junctions in der Darmschleimhaut zu ziehen. Bei diesem Test wird dem Patienten oral eine Lactulose-Mannitol-Lösung zugeführt. Während das Zuckeralkohol Mannitol die Darmwand transzellulär überquert, diffundiert das Disaccharid Lactulose parazellulär entlang der Endothelzellen. Die Tight Junctions verringern dabei die Diffusionskapazität. Bei Patienten mit einer erhöhten Darmpermeabilität ist nach Einnahme der Lactulose-Mannitol-Lösung folglich der Lactulose-Gehalt im Urin stark erhöht (Raßhofer, 2006).

Zonulin

Eine andere Methode zur Diagnose des Leaky Gut-Syndroms stellt die Untersuchung auf Zonulin im Blutserum dar (Nesterenko, 2016, S.54). Zonulin ist ein körpereigenes Protein, das die Funktionsweise der Tight Junctions reguliert und deren Öffnung veranlasst (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Aus diesem Grund kann ein erhöhter Zonulinwert im Blut als Beleg für eine erhöhte Darmpermeabilität dienen. In der Praxis ist die Interpretation der Ergebnisse dieses Verfahrens erschwert, da momentan

noch keine gesicherten Referenzwerte existieren (Rüffer, Eckert, Martin, 2015). Zonulin kann ebenfalls im Stuhl nachgewiesen werden. Aufgrund fehlender Referenzwerte kann aber auch diese Methode nicht als sicherer Diagnoseparameter hinzugezogen werden (Rüffer, Eckert, Martin, 2015).

Alpha-1-Antitrypsin

Die Stuhluntersuchung stellt eine andere routinemäßige Option zur Diagnose dar und erlaubt Beurteilungen über den Zustand der Mikrobiota (Nesterenko, 2016, S.56). Als Hauptmarker dient der unspezifische Proteaseinhibitor Alpha-1-Antitrypsin, der hauptsächlich in der Leber gebildet wird. Da mit dem Vorliegen eines Leaky Gut-Syndroms häufig auch enterale Eiweißverluste einhergehen, ist die Konzentration von Alpha-1-Antitrypsin im Darm erhöht. Im Stuhl kann es aufgrund seiner Stabilität nachgewiesen werden (Rüffer, Eckert, Martin, 2015).

Sekretorisches Immunglobulin

Sekretorisches Immunglobulin (sIgA) ist ein Teil der Darmschleimhautbarriere und unterstützt dessen Abwehr. Bei Entzündungen wird es verstärkt in das Darmlumen freigesetzt. Bei verminderter Sezernierung von sIgA in das Darmlumen kommt es zur Beeinträchtigung des darmassoziierten Immunsystems und durch Zunahme von Anaerobiern zur Dysbiose. Mangelnder Schutz der Darmschleimhaut ist mit dem Leaky Gut-Syndrom assoziiert. Verminderte sIgA-Werte im Stuhl können bei der Diagnose Hinweise auf das Syndrom geben (Rüffer, Eckert, Martin, 2015).

Andere Verfahren

Die Untersuchung der mikrobiellen Darmbesiedlung auf Candida-Hefepilze oder Bakterienstämme sowie die unterschiedlichen Entzündungsmarker im Stuhl wie zum Beispiel Lactoferrin und Lysozym können lediglich als Hinweis auf das Vorliegen eines Leaky Gut-Syndroms dienen (Nesterenko, 2016, S.56f; Rüffer, Eckert, Martin, 2015).

2.1.8 Therapiemöglichkeiten

In Anbetracht der Auswirkungen des Leaky Gut-Syndroms und der Vielzahl der damit assoziierten Erkrankungen fokussieren sich die Therapieansätze auf eine Reduzierung der pathologischen Darm-permeabilität (Mu et al., 2017). Bisher konnte nicht gezeigt werden, dass Therapiemaßnahmen, die auf eine Wiederherstellung der Barrierefunktion abzielen, den natürlichen Verlauf bestimmter Krankheiten oder Störungen verändern können (Quigley, 2016). Jedoch kann der Zustand des Leaky Gut-Syndroms bei bestimmten Krankheiten durch einfache nutrazeutische Maßnahmen verbessert werden (Rapin & Wiernsperger, 2010).

Kurzkettige Fettsäuren

Bei der Behandlung der gestörten Darmbarriere bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zeigten kurzkettige Fettsäuren Erfolge (Lan et al., 2015). Im Stoffwechsel der Dickdarmmukosa dienen kurzkettige Fettsäuren als bevorzugte Substrate. Butyrat gilt als wichtigster Energielieferant für die Mukosazellen. Es stimuliert gemeinsam mit Propionat die Neubildung der Kryptenzellen im Dickdarm (Kasper, 2009, S. 110). Butyrat verbessert nach chemisch induzierten Schädigungen des Darms den Zustand der Mukosa (Lan et al., 2015). Kurzkettige Fettsäuren scheinen einen direkten Einfluss auf die Tight Junctions zu haben und die Expression von Occludin, Claudin-1, ZO-1 und ZO-2 zu beeinflussen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Butyrat in der Lage ist, die Mukus-Synthese im Dickdarm zu erhöhen (Lan et al., 2015).

Prä- und Probiotika

Von potentiellem Interesse für eine Therapie sind auch Prä- sowie Probiotika. Während Probiotika aus lebendigen Mikroorganismen bestehen, die die Gesundheit des Wirtsorganismus positiv beeinflussen, stimulieren Präbiotika das selektive Wachstum erwünschter Mikroorganismen, die ebenfalls einen positiven gesundheitlichen Effekt ausüben sollen (Hahn, Ströhle, Wolters, 2016, S. 546ff). Die Vorteile, die durch die Verwendung von Prä- und Probiotika entstehen, sind vielfältig und umfassen die Aktivierung des Immunsystems, eine verbesserte Schleimhautbarrierefunktion und die Infektprävention (Andrade et al., 2015).

In Studien am Menschen konnte gezeigt werden, dass Präbiotika bei Patienten mit atopischer Dermatitis die Darmdurchlässigkeit reduzieren konnten. Probiotika konnten sowohl Darmpermeabilität als auch Entzündungen bei Stoffwechselerkrankungen reduzieren (Mu et al., 2017; Rapin & Wiernsperger, 2010). Von großem Interesse sind die Bakterien *Bacteroides fragilis* und *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN), die beide natürlicherweise im Darm vorkommen und als Probiotika eingesetzt werden können (Ukena et al., 2007).

Die Gabe von EcN kann zur Verbesserung des Leaky Gut-Syndroms beitragen. Eine Studie aus dem Jahr 2007 zeigt eindrucksvoll, dass EcN zu einer erhöhten ZO-1-Expression in der Epithelschicht der Darmwand führt und somit vor einer erhöhten Schleimhautpermeabilität gegenüber luminalen Substanzen schützt und die natürliche Funktion der Darmbarriere stabilisiert (Ukena et al., 2007). Der therapeutische Nutzen von *Bacteroides fragilis* liegt ebenfalls in dessen Fähigkeit, die Darmbarrierefunktion aufgrund der mikrobiellen Zusammensetzung zu verbessern (Mu et al., 2017). Andere Probiotika, die bei der Behandlung einer gestörten Darmbarriere eingesetzt werden, sind Bifidobakterien, *Lactobacillus* und *Saccharomyces boulardii* (Andrade et al., 2015).

Kurkuma

Kurkuma besitzt entzündungshemmende Eigenschaften. Zusätzlich kann das Ingwergewächs oxidativen Stress reduzieren und sich bei der Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als wirksam erweisen. Daher könnte Kurkuma auch zur Verbesserung anderer Krankheiten beitragen, die mit einem Leaky Gut-Syndrom in Verbindung stehen (Rapin & Wiernsperger, 2010).

Andere Nährstoffe

Darüber hinaus wird in der Literatur über verschiedene Nährstoffe berichtet, die eine schützende Wirkung auf die intestinale Permeabilität haben sollen. Dazu zählen die Spurenelemente Zink und Selen sowie die Vitamine A, C, D und E (Lan et al., 2015; Stewart, Pratt-Phillips, Gonzalez, 2017). Es fehlen jedoch bislang aussagekräftige Studien zur wissenschaftlichen Wirksamkeit dieser Substanzen. Auch omega-3-Fettsäuren sollen bei verschiedenen Erkrankungen entzündungshemmende Effekte auf intestinale Epithelzellen haben (Andrade et al., 2015).

Aminosäuren

Aminosäuren sind essenzielle Substrate für die Synthese verschiedener stickstoffhaltiger Verbindungen wie Proteinen. Sie dienen als wichtiger physiologischer Brennstoff für die Dünndarmschleimhaut und sind unerlässliche Substrate für die Synthese vieler Stoffwechselprodukte. Studien weisen darauf hin, dass bestimmte Aminosäuren wichtige therapeutische Funktionen bei Darmerkrankungen erfüllen können (Andrade et al., 2015). Dazu zählt neben Arginin, Tryptophan und Citrullin auch Glutamin (Andrade et al., 2015), dessen Wirkungsweise im Folgenden untersucht werden soll.

2.2 Glutamin

In den folgenden Unterkapiteln soll ein Überblick über die Aminosäure Glutamin gegeben werden. Es werden ihr chemischer Aufbau, ihr Vorkommen in Lebensmitteln und ihre Bedeutung für zellphysiologischen Vorgänge in unserem Körper herausgearbeitet. Um einen Zusammenhang zur Leitfrage dieser Arbeit herzustellen, wird nachfolgend die Wirkung von Glutamin auf die Darmbarriere erläutert.

2.2.1 Die Aminosäure

L-Glutamin ist eine proteinogene, bedingt essenzielle Aminosäure, die vom menschlichen Organismus in ausreichender Menge durch Biosynthese bereitgestellt werden kann. Primärquelle ist das Muskelgewebe (Rao & Samak, 2012).

In Bezug auf die chemische Struktur ist Glutamin ein Homologes des Asparagins. Das natürliche Enantiomer ist L-konfiguriert (Abb. 5 links, R=NH₂) (Berg et al., 2017, 34ff). Die chemische Struktur von L-Glutamin ähnelt stark der von der Aminosäure L-Glutaminsäure, die die Vorstufe bei der Synthese von Glutamin darstellt. Bei Einwirkung von Wasser auf L-Glutamin (Hydrolyse des Carbonsäureamids R-CO-NH₂ zur Carbonsäure R-COOH) entsteht L-Glutaminsäure (Abb. 5 links, R=OH), die zusammen mit ihrem Natriumsalz (Natriumglutamat) als Geschmacksverstärker in Lebensmitteln verwendet wird (Berg et al., 2017, S. 34ff; Beyer & Walter, 1998, S. 885f). Das nicht natürlich vorkommende D-Enantiomer (Abb. 5 rechts) spielt keine Rolle, weswegen im Folgenden aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Begriff „Glutamin“ anstelle von L-Glutamin verwendet wird (Berg et al., 2017, S. 34ff).

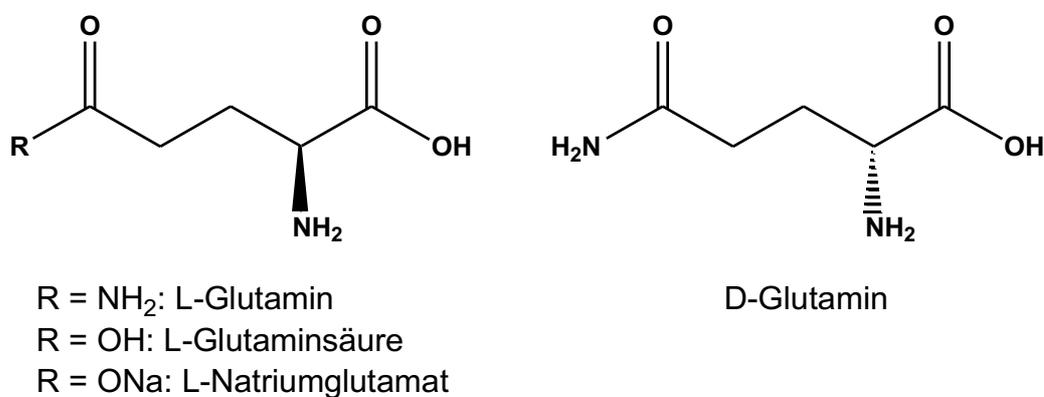


Abb. 5: Chemische Struktur von L- und D-Glutamin, L-Glutaminsäure und L-Glutamat (modifiziert nach Berg et al., 2017, S. 34ff)

Glutamin bildet den primären Bestandteil der Pools an freien Aminosäuren im Plasma. 50% der freien proteinbildenden Aminosäuren bestehen aus Glutamin (Rombeau & Takala, 1996). Im menschlichen Körper ist der Glutamin-Gehalt mit 0,5 bis 0,75 mmol/L im Vergleich zu allen anderen Aminosäuren am höchsten (Rao & Samak, 2012).

Unter normalen physiologischen Bedingungen kann Glutamin in ausreichender Menge von unserem Körper synthetisiert werden (Rao & Samak, 2012). Die Glutaminkonzentration im Plasma nimmt unter starker körperlicher Bewegung, Schock- oder Traumazuständen, schweren Verbrennungen oder strahlungsinduzierten Schäden signifikant ab (Rao & Samak, 2012). Auch unter metabolischem Stress kann die Glutaminkonzentration im Körper bis zu 25% abfallen (Rao & Samak, 2012; Rombeau & Takala, 1996).

Fällt der intrazelluläre Glutaminspiegel unter 50% oder die Plasmakonzentration unter 30%, reicht die körpereigene Glutaminsynthese nicht mehr aus und muss durch exogene Glutaminsupplementa-tion ergänzt werden, damit die normalen physiologischen Funktionen in den Zellen aufrechterhalten werden können (Rao & Samak, 2012). Diese Erkenntnis war entscheidend für die Einstufung von

Glutamin als bedingt-essenzielle Aminosäure (Rombeau & Takala, 1996). Heute gilt Glutamin unter den oben genannten Bedingungen als essenzielle Aminosäure (Achamrah et al., 2017).

2.2.2 Vorkommen

In der Nahrung sind lediglich die L-Formen von Glutamin und Glutaminsäure enthalten. Besonders reich an Glutaminsäure sind eiweißreiche pflanzliche Lebensmittel, wie beispielsweise Getreide, Hülsenfrüchte und Nüsse. Auch tierische Produkte mit hohem Eiweißgehalt besitzen viel Glutaminsäure. Die meisten Obst- und Gemüsesorten weisen nur einen geringen Glutaminsäuregehalt auf (Tab.1) (Souci, Fachmann, Kraut, 2016).

Lebensmittel	Glutaminsäuregehalt in mg/100g	Lebensmittel	Glutaminsäuregehalt in mg/100g
Sojabohne	6490	Buchweizen	1880
Edamkäse (40%)	6150	Hühnerei	1810
Mohn	5780	Reis (unpoliert)	1640
Erdnuss	5630	Erbse (grün)	990
Dinkelmehl	5170	Kuhmilch	790
Rindfleisch, Filet	4000	Joghurt	760
Brathuhn	3690	Kartoffel	460
Hering	3230	Pfirsich	139
Makrele	3170	Apfel	108
Haferflocken	3080	Banane	105

Tab. 1: Glutamingehalt ausgewählter Lebensmittel (modifiziert nach Souci, Fachmann, Kraut, 2016)

Beschreibung: Eiweißreiche Pflanzenarten, Nüsse und Samen sowie Käse, Fleisch, Fisch und Ei besitzen einen hohen Glutamingehalt.

Eine Zufuhrempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung hinsichtlich der täglichen Glutaminzufuhr liegt zurzeit nicht vor (DGE et al., 2015).

Glutaminpräparate⁴ gibt es von verschiedenen Herstellern in Apotheken oder über das Internet zu kaufen. Zur Verfügung steht L-Glutamin in Pulverform oder Kapseln, wobei der durchschnittliche Preis für 100 g Glutamin in Pulverform bei circa 20 Euro liegt. Kapseln sind meist mit 500 mg L-Glutamin dosiert. Sie sind mit einem Preis von circa 40 Euro für 100 Gramm teurer als das Pulver. Für die Einnahme herrschen herstellerabhängig verschiedene Zufuhrempfehlungen (Biogena Naturprodukte, 2018; EifelSan b. v., 2018).

⁴ Aufgrund der hohen Anzahl an verschiedenen Glutaminpräparaten sind die ausgewählten Supplemente lediglich Beispiele und dienen der Veranschaulichung.

2.2.3 Funktion und Wirkungsweise

Aufgrund seiner chemischen Struktur erfüllt Glutamin vielseitige metabolische und biochemische Funktionen (Achamrah et al., 2017). Die beiden Stickstoffatome im Molekül verleihen Glutamin die Funktion als nicht-toxischer Stickstofftransporter. Glutamin bewältigt 35% des gesamten Stickstofftransports und dient zudem auch als Transporter für Ammoniak (Rombeau & Takala, 1996). Bei der Regulation des Säure-Base-Haushalts in der Niere und bei der Aufrechterhaltung des Säure-Base-Gleichgewichts von Körperflüssigkeiten spielt Glutamin ebenfalls eine bedeutende Rolle (Rao & Samak, 2012; Rombeau & Takala, 1996). Glutamin ist darüber hinaus unverzichtbar für die Regulierung des Glukosestoffwechsels im Organismus (Rao & Samak, 2012).

Glutamin ist ein Baustein für die zelluläre Biosynthese von stickstoffhaltigen Verbindungen, Peptiden, Aminosuckern, Purinen, Pyrimidinen und Nukleinsäuren (Rao & Samak, 2012). Es ist am Aufbau des Gewebes beteiligt und bildet eine wichtige zelluläre Determinante für die Muskelproteinbilanz (Achamrah et al., 2017; Hahn, Ströhle, Wolters, 2016, S. 688f).

Glutamin ist eine Vorstufe in der Synthese von Gluthation, ein in fast allen Humanzellen vorkommendes Antioxidans (Rao & Samak, 2012). Bei der Glukoneogenese in Leber und Niere ist Glutamin als Substrat beteiligt (Rao & Samak, 2012). Es hilft bei der Aufrechterhaltung der Homöostase verschiedener Organe und Zelltypen. Zudem dient es als Brennstoff für Enterozyten, Nierenepithelzellen, Hepatozyten, Neuronen, Immunzellen und β -Zellen der Bauchspeicheldrüse (Rao & Samak, 2012). Glutamin ist Nahrung für schnell replizierende Zellen, darunter auch Enterozyten und Immunzellen (Achamrah et al., 2017). Es fördert zahlreiche funktionelle Aktivitäten von Immunzellen, wie die T-Zell-Proliferation, die B-Zell-Differenzierung, die Phagozytose und die Zytokinproduktion (Rao & Samak, 2012). Glutamin stimuliert dabei deren Zellproliferation (Achamrah et al., 2017).

Darüber hinaus ist Glutamin an diversen regulatorischen Vorgängen beteiligt. Es reguliert zelluläre Signalprozesse bei Entzündungen und oxidativem Stress, die wiederum an der Regulation der intestinalen Permeabilität beteiligt sein könnten (Achamrah et al., 2017). Glutamin scheint auch speziell Tight Junction-Proteine und die Mikrobiota zu beeinflussen (Achamrah et al., 2017). Die Resorption des Glutamins erfolgt größtenteils im Darm (Achamrah et al., 2017). Die Darmschleimhaut ist der wichtigste Ort für den Glutaminmetabolismus (Rao & Samak, 2012).

Glutamin scheint in der Lage zu sein, bestimmte metabolische Transportvorgänge zu beeinflussen (Achamrah et al., 2017). Proteine, die aus anderen Aminosäuren und Glutamin gebildet werden, sind bei der Regulation der Darmbarriere sowie bei Entzündungs- und Stressreaktionen des menschlichen Körpers beteiligt (Achamrah et al., 2017). Ein Glutaminmangel in menschlichen Zellen führt zum Zelltod (Rao & Samak, 2012). Tierische und klinische Studien haben gezeigt, dass ein Mangel an Glutamin zu Zottenatrophie, Schleimhautulzerationen und Zellnekrosen im Dünndarm führt. Außerdem besteht bei einer Abnahme der Glutaminkonzentration im Plasma eine erhöhte Infektanfälligkeit (Rao & Samak, 2012).

2.3 Einfluss von Glutamin auf die Darmbarriere

Um die oben genannten Funktionen (vgl. Kapitel 2.2.3) aufrecht erhalten zu können, ist ein ausreichendes Angebot an Substrat für den Energiestoffwechsel der Mukosazellen Voraussetzung (Kasper, 2014, S. 233). Glutamin ist ein wichtiger Energielieferant für die Zellen des Gastrointestinaltrakts sowie bevorzugtes Substrat für die Enterozyten und ist somit zum Funktionserhalt der Darmbarriere und insbesondere der Mukosa von essenzieller Bedeutung (Rao & Samak, 2012).

Im Jahr 2017 stellten Achamrah und Co-Autoren die Hypothese auf, dass Glutamin der wichtigste Nährstoff zur Aufrechterhaltung der Darmbarriere bei Mensch und Tier ist (Achamrah et al., 2017). Bereits in anderen Studien konnten die günstigen Effekte des Glutamins auf die Barrierefunktion gezeigt werden. So stimuliert die enterale Verabreichung von Glutamin die Proteinbiosynthese in der intestinalen Schleimhaut und schützt die Enterozyten vor Apoptose (Rao & Samak, 2012). Derzeit ist Glutamin die effektivste Substanz zur Reduzierung einer erhöhten intestinalen Permeabilität (Rapin & Wiernsperger, 2010). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Glutamin die Permeabilität in den epithelialen Zellverbänden verringern kann (Li et al., 2004).

Andere Autoren berichten von einer Besserung der Darmbarrierefunktion bei unterernährten Kindern durch Glutaminsupplementation (Lima et al., 2005). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Dysfunktionalität der Darmbarriere bei Menschen mit verringerten Energie- und Proteinreserven⁵ durch die Gabe von Glutamin verbessert werden kann (Neu, Shenoy, Chakrabarti, 1996). Ferner senkt Glutamin bei kritisch erkrankten Patienten die Inzidenz von Infektionen nach bauchchirurgischen Eingriffen (De-Souza & Greene, 2005). Bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht konnten Allergien während des ersten Lebensjahres durch eine Behandlung mit Glutamin verbessert werden (Van den Berg et al., 2007).

All diese Effekte lassen vermuten, dass Glutamin ebenfalls eine positive Wirkung bei anderen Erkrankungen, die mit einem Leaky Gut-Syndrom in Zusammenhang stehen, haben kann. Ein indirekter Hinweis darauf ist auch die Feststellung, dass ein gesunkener Glutamingehalt eine verminderte Expression von TJ-Proteinen und eine erhöhte intestinale Permeabilität nach sich ziehen kann (Achamrah et al., 2017). Allerdings wurde erst in den letzten Jahren der Zusammenhang zwischen Glutamin und der Regulation der TJ-Proteine näher untersucht (Wang et al., 2015). Dabei konnte gezeigt werden, dass eine gehemmte Glutaminsynthese in Zusammenhang mit einem bemerkenswerten Rückgang des epithelialen Widerstands sowie mit einer Zunahme der intestinalen Permeabilität steht. DeMarco et al. zeigten darüber hinaus, dass ein verringerter Glutamingehalt zu einem Rückgang der TJ-Proteine Claudin-1 und Occludin in Caco-2-Zellen führt (DeMarco et al., 2003).

⁵ Hier sind insbesondere ältere und postoperative Personen, Krebspatienten und sehr leichte Neugeborene gemeint (Neu, Shenoy, Chakrabarti, 1996).

2.4 Zusammenfassung

In Kapitel 2 dieser Arbeit wurden die Grundlagen zum Leaky Gut-Syndrom, der Aminosäure Glutamin sowie deren Wirkmechanismen auf die Darmbarriere vorgestellt. Es wurde festgestellt, dass der Begriff Leaky Gut-Syndrom eine neuartige Bezeichnung für ein bekanntes Phänomen ist, das eine gestörte Barrierefunktion der Darmwand und damit einhergehend eine erhöhte Permeabilität kennzeichnet (Abb. 6). Eine erhöhte Darmpermeabilität ist Auslöser für systemische Entzündungsreaktionen.

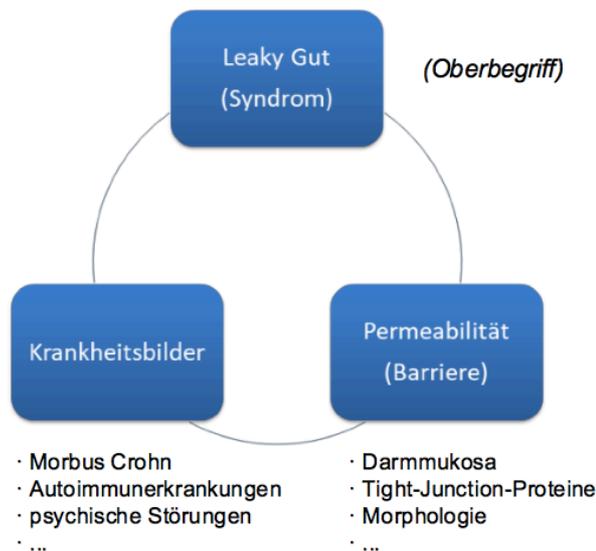


Abb. 6: Integration der Begriffe (eigene Darstellung)

Beschreibung: Dem Leaky Gut-Syndrom liegt eine gestörte intestinale Barrierefunktion zugrunde, die verschiedene Krankheitsbilder auslösen kann (im Uhrzeigersinn zu lesen). Die mit einer gestörten Barriere zusammenhängenden Krankheitsbilder werden unter dem Oberbegriff Leaky Gut-Syndrom zusammengefasst.

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zum Ausbruch dieses Syndroms führen, sind noch weitestgehend unklar. Es scheinen jedoch exogene und immunologische Faktoren sowie die Darmmikrobiota Einfluss darauf zu nehmen. Im Fokus stehen die sogenannten Tight Junctions, Verbundstellen zwischen den Epithelzellen, durch die der parazelluläre Transport von Nährstoffen erfolgt. Die Mehrzahl der transmembranen TJ-Proteine stärkt die Barrierefunktion der Darmmukosa, wohingegen andere TJ-Proteine (zum Beispiel Claudin-2) die Barriereeigenschaft schwächen können. Eine Veränderung der Anordnung oder Expression der Tight Junctions scheint sich direkt auf die Permeabilität der Darmmukosa auszuwirken. Verschiedene Krankheiten stehen in Zusammenhang mit einem Versagen der Tight Junctions, darunter chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie und Autoimmunkrankheiten. Mehrere Testverfahren können zur Diagnose des Leaky Gut-Syndroms beitragen.

Die Therapiemöglichkeiten zur Reduzierung einer pathologischen Darmpermeabilität beruhen auf ernährungstherapeutischen Maßnahmen wie der Gabe von Probiotika und anderen immunmodulatorischen Nahrungsmitteln.

Nach der Erkenntnis, dass Aminosäuren aufgrund ihrer Funktion als physiologischer Brennstoff für die Dünndarmschleimhaut ebenfalls therapeutischen Einfluss auf Darmerkrankungen nehmen können, wurde die Aminosäure Glutamin vorgestellt. Anschließend an die Erläuterung ihres Aufbaus, Vorkommens und ihrer Wirkungsweise, wurde ein Zusammenhang zum Leaky Gut-Syndrom hergestellt. Es wurde die wichtige Erkenntnis gewonnen, dass ein verminderter Glutamingehalt im Plasma zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität sowie zu einer Beeinflussung der Tight Junction-Proteine führen kann. Dies führte zu der Annahme, dass Glutamin im Umkehrschluss einen positiven Einfluss auf die intestinale Permeabilität zu haben scheint.

Abschließend stellt sich die Frage, welche positiven Effekte Glutamin auf die intestinale Barriere im Zusammenhang mit dem Leaky Gut-Syndrom und den damit assoziierten Krankheiten hat. Auf Basis der Informationen aus den vorausgegangenen Kapiteln soll im folgenden Verlauf die Evidenz für die Auswirkungen von Glutamin auf das Leaky Gut-Syndrom erarbeitet werden. Das nächste Kapitel beschreibt die Vorgehensweise der systematischen Literaturrecherche. Abbildung 6 auf Seite 32 fasst die beteiligten Begriffe, die für die Durchführung der Recherche ausschlaggebend sind, auf integrierende Weise zusammen.

3 Methodik

Zur Beantwortung der Leitfrage soll eine evidenzbasierte Übersicht der aktuellen Studienlage über den Zusammenhang des Leaky Gut-Syndroms mit der Aminosäure Glutamin gegeben werden. Die Grundlage für die Darstellung bilden empirische Studien aus wissenschaftlichen Datenbanken sowie möglichst aktuelle Fachliteratur aus ernährungswissenschaftlichen, gastroenterologischen und fächerübergreifenden Fachzeitschriften. Es wurde zudem auf themenspezifische Literatur aus verschiedenen Hamburger Bibliotheken zurückgegriffen, darunter die Hamburger Universitäts- und Staatsbibliothek, die Bibliothek des Fachbereichs Chemie, die Ärztliche Zentralbibliothek und die Fachbibliothek Life Sciences der Hochschule für Angewandte Wissenschaften. Medien, die von den genannten Bibliotheken nicht zur Verfügung gestellt werden konnten, wurden per Fernleihe von der ZB MED Informationszentrum Lebenswissenschaften Köln sowie von der Technischen Universität Braunschweig angefordert.

Zur Ermittlung der für das Thema relevanten Studien wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed, ScienceDirect und Medpilot anhand der Suchkriterien Glutamine AND (“Leaky gut“ OR “dysfunctional barrier“ OR “gut barrier” OR “increased intestinal permeability”) durchgeführt. Es wurden zunächst nur randomisierte Kontrollstudien bei der beschriebenen Recherche berücksichtigt, da diese der höchsten Evidenzklasse bei wissenschaftlichen Untersuchungen entsprechen. Das Risiko von systematischen Verzerrungen (Risk of bias) ist bei diesen Studien gering, jedoch nicht auszuschließen. Aufgrund der geringen Auswahl an randomisierten Kontrollstudien wurde der Suchkreis auf klinische Studien erweitert.

In der Datenbank Pubmed war bei den Sucheinstellungen eine Einschränkung auf klinische Studien möglich, welche auch genutzt wurde. Bei den anderen beiden Datenbanken wurden die Ergebnisse manuell gefiltert. Bei Medpilot wurden die Suchbegriffe einzeln eingegeben, da eine kombinierte Suche mit „OR“ hier nicht zielführend war. Die Einzelheiten der Recherche wurden in Tabelle 2 auf Seite 35 zusammengefasst.

Datenbank	Keywords	Filter	Datum	Treffer	relevant	doppelt
PubMed	Glutamine AND ("Leaky gut" OR "dysfunctional barrier" OR "gut barrier" OR "increased intestinal permeability")	Article types: Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Twin Study	06.01.2018	89	11	-
Medpilot (Livivo)	Glutamine AND "Leaky gut"	Language: English, German	06.01.2018	7	1	0
	Glutamine AND "dysfunctional barrier"			0	0	0
	Glutamine AND "gut barrier"			74	7	7
	Glutamine AND "increased intestinal permeability"			123	11	9
ScienceDirect	Glutamine AND ("Leaky gut" OR "dysfunctional barrier" OR "gut barrier" OR "increased intestinal permeability")	-	06.01.2018	267	7	7
Gesamtanzahl an verwertbaren Studien					14	

Tab. 2: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (eigene Darstellung)

Die Suchergebnisse aus Tabelle 2 wurden schrittweise gesichtet und auf Relevanz überprüft. In die engere Auswahl gelangten nur Studien, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten (Tab. 3, S. 36). So wurden lediglich Studien ausgewertet, die mit Menschen (keine Tiermodelle) durchgeführt wurden oder sich auf Laboruntersuchungen mit Mikroorganismen beschränkten. Damit fiel eine Vielzahl an Studien aus den Ergebnissen heraus, da die Mehrzahl der randomisierten Studien mit Ratten oder Mäusen durchgeführt wurde. Studien, die in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch verfasst wurden, flossen ebenfalls nicht in die Auswertung ein. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden die Ergebnisse, die Magenerkrankungen und deren Therapie mit anderen Mitteln als Glutamin untersuchen, sowie die Nutzung von Glutamin bei Krebserkrankungen oder Lebertransplantationen. Hinsichtlich des Zeitraums der Veröffentlichung der Studien gab es keinerlei Einschränkungen. Auch spielte es keine Rolle, auf welche Dauer eine Studie angesetzt war und in welcher Form den Probanden das Glutamin verabreicht wurde.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Sprache: Englisch und Deutsch • klinische Studien • Verabreichung von Glutamin an Probanden unabhängig von Untersuchungszeitraum oder Dauer der Studie, Menge, Darreichungsform • Studien über den Zusammenhang von Glutamin und Erkrankungen, die mit dem Leaky Gut-Syndrom assoziiert sind • Studien über andere Formen der Magen-/ Darmerkrankung mit Bezug zu Glutamin 	<ul style="list-style-type: none"> • andere Sprachen als Englisch und Deutsch • Reviews und Artikel ohne Studien • Tiermodelle • Zell-Experimente im Labor ohne die Beteiligung von Menschen • Magen-/ Darmerkrankungen ohne Bezug zu Glutamin • Leaky-Gut-Therapie mit anderen Methoden • Glutamin in der Krebstherapie • Glutamin zur Verbesserung der Immunität von Zellen

Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien (eigene Darstellung)

Nach Anwendung der Kriterien aus Tabelle 3 blieben 14 Studien übrig (Tab. 2, S. 35), die aus der Recherche in das Literaturreview der vorliegenden Arbeit einfließen. Zwei weitere relevante Studien wurden bei der Analyse der Quellenangaben ermittelt und ebenfalls berücksichtigt. Der Prozessablauf der systematischen Literaturrecherche ist im Fließdiagramm in Abbildung 7 dargestellt.

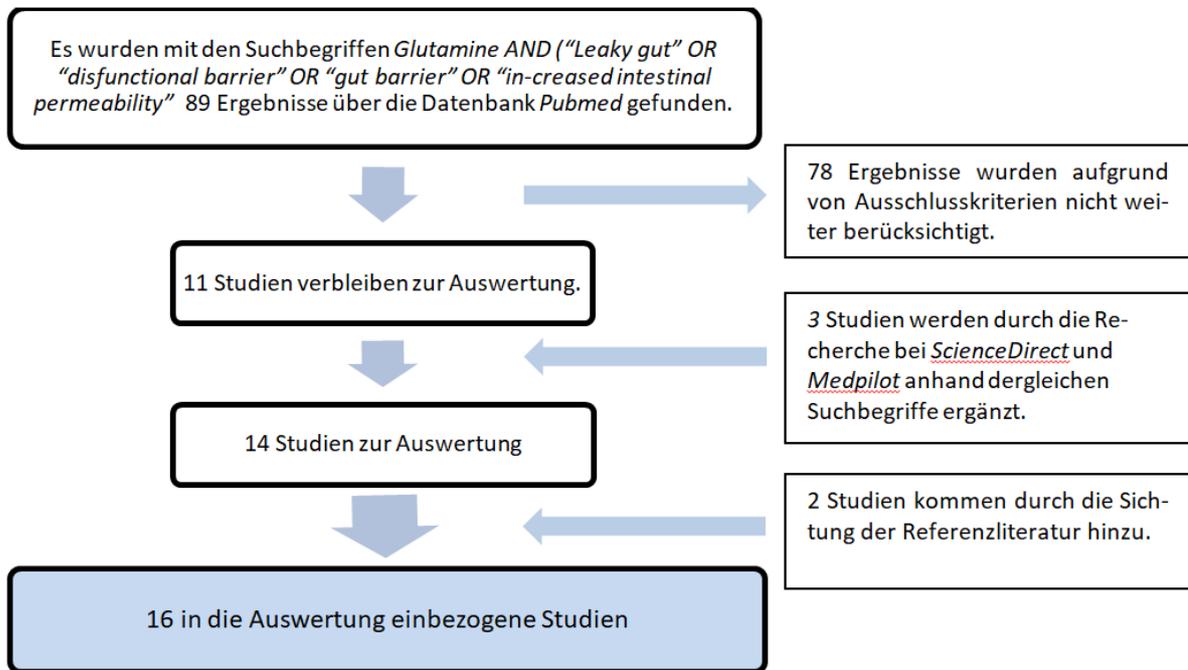


Abb. 7: Fließdiagramm zum Ablauf der Literaturrecherche (eigene Darstellung)

4 Ergebnisse

Dieses Kapitel dient der Ergebnisdarstellung der gefundenen Studien, die durch die in Kapitel 3 beschriebene systematische Literaturrecherche gefunden wurden. Nach sorgfältiger Prüfung der Relevanz werden insgesamt 16 Studien für die Ergebnisdarstellung herangezogen. Zunächst werden Problemstellung, Intervention und Ergebnisse der einbezogenen Studien in alphabetischer Reihenfolge tabellarisch dargestellt. Zur Identifizierung von Muster und Trends werden die Ergebnisse anschließend nach Krankheitsbildern strukturiert aufgeführt.

4.1 Übersicht

Die relevanten Studien, die in die engere Auswahl gelangten, und deren zentrale Ergebnisse wurden in Tabelle 4 (S.38) zusammengefasst. Die Studien wurden nach Anfangsbuchstaben der Autoren geordnet, um ihr Auffinden in der Tabelle zu erleichtern. Anders als im laufenden Text wurde in der Tabelle aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit der in der Peptid- und Proteinchemie gängige Dreibuchstaben-Code Gln für Glutamin verwendet.

	Problem	Intervention	Studiendesign	Outcome	Ergebnis
Benjamin et al. (2012)	Erhöhte Permeabilität bei Morbus Crohn	Supplementation mit Gln oder Molkeprotein (500 mg pro kg ideales Körpergewicht) über zwei Monate	randomisierte Kontrollstudie: n=30 (m=20, w=10, M=34,5 J., SD=10,5 J.)	Lactulose-Mannitol-Test. Morphologie: Verhältnis Zottenhöhe vs. Kryptentiefe	Verbesserung der Permeabilität und Morphologie durch orale Gabe von Gln oder Molkeprotein.
Bertrand et al. (2015)	Über-Expressionen von Tight-Junction-Protein und erhöhte Permeabilität bei diarrhöedominantem Reizdarmsyndrom (IBS-D)	Inkubation unter steigenden Gln-Konzentrationen (0,6-10 mmol/L)	n=12 mit IBS-D (m=4, w=8, M=40,7 J., SD=6,9 J.)	(Darmbiopsie von Gewebepöben)	Erhöhte Claudin-1-Expression. Mögliche Abhängigkeit der Gln-Wirkung durch basale Expression von Tight-Junction-Protein.
Buchman et al. (1995)	Verkümmern der intestinalen Zotten (Villi) bei parenteraler Ernährung	parenterale Ernährung über 14 Tage, dann 5 Tage enterale Zufuhr durch Ergänzung mit Gln und Arginin	gesunde Probanden (n=6)	Darmbiopsie; morphologische Untersuchungen mit Lichtmikroskop (Verhältnis Zottenhöhe vs. Kryptentiefe)	Rückgang der Mukosa (und steigende Permeabilität lt. Lactulose-Mannitol-Test) nach parenteraler Ernährung. Wiederzunahme nach enteraler Zufuhr von Nahrung. Intestinale Effekte von parenteraler Ernährung im Menschen geringer als im Tiermodell.
Coëffier et al. (2008)	Nährstoffe und Proteinmetabolismus und ihr Einfluss auf die Barrierefunktion im Zwölffingerdarm	orale Supplementation von Nährstofflösung mit Gln (Ala-Gln-Dipeptid), Kohlenhydraten und Antioxidantien („ONS-Infusion“)	gesunde Probanden (n=30)		Verbesserung der Proteinbiochemie im Zwölffingerdarm durch kombinierte Gabe von Gln Kohlenhydraten und Antioxidantien.
Den Hond et al. (1999a)	Erhöhte Permeabilität im Dünndarm als pathogener Faktor in der Entwicklung von Morbus Crohn	orale Supplementation von Gln (Kontrollgruppe: Glycin) 3 x täglich 7g über 4 Wochen	randomisierte Kontrollstudie: Patienten mit Morbus Crohn und gestörter Permeabilität für ⁵¹ Cr-EDTA-Komplexe (n=14)	Permeabilitätstest: Permeabilität von ⁵¹ Cr-EDTA und nachfolgende Urinuntersuchung	Keine signifikante Wirkung von Gln-Supplementierungen auf die erhöhte Permeabilität bei Morbus Crohn.
Den Hond et al. (1999b)	Mögliche Erhöhung der Permeabilität durch Langzeiteinnahme von nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAID) als Auslöser für Enteropathie	Gabe von Gln (und z.T. Misoprostol) in variierenden Konzentrationen	gesunde Probanden: (a) Hochdosierung Gln (n=6, w=4, m=2, M=22,1 J, SD=0,5 J.), (b) Supplementation (Einzeldosis) Gln (n=12, w=7, m=5, M=21,2 J., SD=0,6 J.), (c) Supplementation (Mehrfachdosis) Gln (n=12, w=5, m=7, M=25,5 J., SD=1,9 J.), (d) Supplementation (Mehrfachdosis) Gln und Misoprostol (n=12, w=7, m=5, M=25,6 J., SD=1,1 J.)	Permeabilitätstest: Permeabilität von ⁵¹ Cr-EDTA und nachfolgende Urinuntersuchung	Minderung der NSAID-induzierten Erhöhung der Permeabilität durch zeitnahe Gabe von Mehrfachdosen an Gln. Synergistische Wirkung von Misoprostol.

Tab. 4: Übersicht der relevanten Studien und Ergebnisse (eigene Darstellung)

Hulsewé et al. (2004a)	Erschöpfung durch parenterale Ernährung und Entzündungen und die Wirkung auf Gln-Konzentration und Barrierefunktion	(keine Interventionen; Gruppierung der Probanden nach Morphologie, Grad der Entzündung u.ä.)	randomisierte Kontrollstudie: Patienten mit parenteraler Ernährung (n=26)	Vergleich von Gln-Konzentration, Permeabilität und Zottenmorphologie	Negativer Einfluss von Entzündungen im Darmbereich auf die Gln-Konzentration und Permeabilität. Zottenmorphologie neutral gegenüber systemischer Variation von Entzündungen, allerdings Einfluss des Nährstoffhaushalts auf Zottengröße wahrscheinlich.
Hulsewé et al. (2004b)	Gln-Verfügbarkeit im Plasma in Mukosa bei parenteraler Ernährung	mit Gln angereicherte parenterale Ernährung	durch parenterale Ernährung stark beanspruchte (ausgezeirrte) Patienten (n=23) nach Magen-Darm-Operation	Prüfung auf Gln-Konzentration, Darmmorphologie und intestinale Permeabilität	keine Verbesserung der Darmmorphologie und Barrierefunktion durch Gln-angereicherte parenterale Ernährung.
Maes & Leunis (2008)	Lipopolysaccharide (LPS) von gram-negativen Bakterien und Entzündungen des Darms als Auslöser für Chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS)	Supplementation von natürlichen entzündungshemmenden und anti-oxidativen Substanzen (Gln, N-Acetyl-Cystein, Zink) in Verbindung mit Leaky-Gut-Diät	n=41 mit CFS	Bestimmung von Plasmaprotein (IgA, IgM) in Bezug auf LPS	Normalisierung des Plasmaproteinniveaus bei subchronischer Einnahme von Gln, N-Acetyl-Cystein, Zink. Geschwächte Tight-Junction-Barriere und folgende Entzündungen des Darms als Auslöser für CFS und neues Ziel für die Therapie.
Ockenga (2002)	Wirkung von Gln als Ergänzung bei parenteraler Ernährung von Patienten mit akuter Bauchspeicheldrüsenentzündung (AP)	Standard-parenterale Ernährung mit Zusatz von Gln-Dipeptid (0,3 g/kg Körpergewicht) (Kontrollgruppe: kein Zusatz)	randomisierte Kontrollstudie: n=28	Parameter: Nährstoffe, Entzündungen, Infektionen, Dauer und Kosten der parenteralen Ernährung, Dauer des Klinikaufenthalts	Keine Nebenwirkungen der Gln-Substitution. Gln bewirkt Verkürzung des Klinikaufenthalts und der Kosten. Signifikante erhöhte Ausschüttung von Cholinesterase und Albumin und erhöhte Lymphozytenanzahl.
Quan et al. (2004)	Einfluss von Gln auf Permeabilität mit Bezug zu systemischen Entzündungsprozessen nach postoperativen Eingriffen	orale Gabe von 30 g Gln pro Tag für 7 Tage (n=10)	n=20	Serumkonzentration an Gln, Endotoxin, Diaminoxidase, Malodialdehyde, Lactulose-Mannitol-Test	Gln stabilisiert die Barriere nach operativen Eingriffen und unterdrückt entzündliche Prozesse.
Singh et al. (2014)	Einfluss von Gln auf Permeabilität und Endotoxämie bei schwerer akuter Bauchspeicheldrüsenentzündung (SAP)	orale Gabe von 20 g Gln (n=41) (Kontrollgruppe: 20 g Molkenprotein, n=39)	randomisierte Kontrollstudie: n=80	Lactulose-Mannitol-Test; Antikörper-Tests auf Endotoxämie	Kein signifikanter Einfluss von Gln auf Permeabilität. Geringere Neigung zu Entzündungen und Endotoxämie in Gln-Gruppe bewirkt keine Linderung von Infektionen.

Tab. 4.: Übersicht der relevanten Studien und Ergebnisse (Fortsetzung I) (eigene Darstellung)

Zhao et al. (2013)	Wirkung von belebenden Fluiden auf Mikrozirkulation, Entzündung, intestinale Barriere bei schwerer akuter Bauchspeicheldrüsenentzündung (SAP)	Supplementationen: (a) Salzlösung (NS), (b) Salz und Hydroxyethylstärke in Lösung (HES), (c) Salz, Hydroxyethylstärke und Gln in Lösung (SHG)	n=120 mit SAP	Behandlung in vivo mit Supplementationen; Messparameter: Blutsauerstoff (SpO ₂), pH-Wert in Mucosa (pHi), intra-abdominaler Druck (IAP), Cytokine, Lactulose-Mannitol-Test, Serum-Endotoxine	Hemmung von Entzündungen und Erhalt der intestinalen Barriere bei SAP-Patienten durch Verabreichung von Gln-ergänzten Salzhydroxyethyl-Stärke-Lösungen
Zhou et al. (2003)	Enterale Verabreichung von Gln bei schweren Verbrennungen der Haut	Ausschließlich enterale Nahrungszufuhr für 12 Tage nach Verletzung. Tagesdosis Gln-Dipeptid 0,5 g/kg/d (bzw. Mono-Gln 0,35g/kg/d) (Kontrollgruppe: Aminosäure-Mix mit Glucose-Zusatz).	randomisierte Kontrollstudie: Patienten mit schweren Hautverbrennungen (n=40)	Einteilung der Probanden in zwei Gruppen nach Alter und Schwere der Verletzung. Messung von Aminosäurekonz. Und Endotoxkonz. im Serum. Lactulose-Mannitol-Test.	Verbesserung der Permeabilität durch enterale Gabe von Gln und Abbau von plasmatischem Endotoxin. Verkürzung Klinikaufenthalt.
Zhou et al. (2010)	Unterentwickeltes Wissen über molekulare Mechanismen der Pathophysiologie bei Reizdarmsyndrom (IBS)	(keine aktive Intervention)	randomisierte Kontrollstudie: n=29 mit IBS-D (Kontrollgruppe n=10)	Lactulose-Mannitol-Test. Messung der Expression von Gln-Synthetase und miR-29a durch Zellkulturexperimente.	Regulation d. Permeabilität durch Gln-Synthetase-Gen (GLUL) und miR-29a.
Zuhl et al. (2014)	Einfluss einer Gln-Supplementierung auf Permeabilität und auf Verhütung pro-inflammatorischer Reaktionen. Einfluss auf die Hitzeschock-Regulation (37°C vs. 41,7°C)	orale Supplementation von Gln und körperliche Belastung	Ausdauerportler als Probanden (n=8, m=5, w=3, Alter: 18-45, M=25, SD=4).	Permeabilitätstests auf Zuckerbasis (Lactulose/Rhamnose-Verhältnis)	Orale Gabe von Gln verhütet Permeabilität bei sportlicher Belastung, vermutlich durch Aktivierung von Hitzeschock-Faktor 1 (HSF-1).

Gln = Glutamin; J. = Jahr

Tab. 4.: Übersicht der relevanten Studien und Ergebnisse (Fortsetzung II) (eigene Darstellung)

4.2 Bauchspeicheldrüsenentzündung

Eine indische Arbeitsgruppe (2014) untersuchte den Einfluss von Glutamin auf die Permeabilität und Endotoxämie bei schwerer akuter Bauchspeicheldrüsenentzündung (SAP). Es wurde kein signifikanter Einfluss von Glutamin auf die Permeabilität gefunden. Die Gabe von Glutamin wirkt tendenziell Entzündungen und Endotoxämie entgegen, doch reichen die Effekte nicht aus, um Infektionen zu lindern beziehungsweise entzündlichen Prozessen entgegenzuwirken. Auf das Leaky Gut-Syndrom wird nicht explizit eingegangen (Singh et al., 2014).

Ein Beitrag aus Deutschland (2002) untersuchte die Wirkung von Glutamin als Ergänzung bei parenteraler Ernährung von Patienten mit akuter Bauchspeicheldrüsenentzündung (AP). Die Ergebnisse indizieren keine Nebenwirkungen einer Glutamin-Substitution. Glutamin bewirkte hier eine Verkürzung des Klinikaufenthalts und eine Verringerung der damit verbundenen Kosten. Die Ausschüttung von Cholinesterase und Albumin sowie die Lymphozytenzahl waren signifikant erhöht. Die Permeabilität spielt in dieser Studie eine untergeordnete Rolle. Auch das Leaky Gut-Syndrom wird nicht explizit benannt (Ockenga et al., 2002).

Eine chinesische Arbeitsgruppe (2013) beschreibt die Modulierung der Inflammation und der intestinalen Barriere bei SAP-Patienten durch Gabe von glutaminergänzten Lösungen aus Salz und Hydroxyethyl-Stärke. Die positive Folge dessen ist eine reduzierte Wahrscheinlichkeit von Infektionen und Organversagen. Glutamin wurde als 20%-iges Dipeptid in einer Konzentration von 100 mL pro Tag verabreicht. Limitationen der Studie werden von den Autoren nicht explizit angegeben. Das Leaky Gut-Syndrom wird nicht ausdrücklich benannt (Zhao et al., 2013).

4.3 Reizdarmsyndrom

Eine französische Arbeitsgruppe (2015) untersuchte ex vivo die Wirkung von unterschiedlichen Konzentrationen an Glutamin (0,6-10 mmol/L) auf die TJ-Proteine Claudin-1 und Occludin in der Darmmukosa bei Patienten mit diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom (IBS-D). Es wurde eine erhöhte Claudin-1-Expression beobachtet. Die Autoren vermuten zudem eine Abhängigkeit der Glutamin-Wirkung von der basalen Expression von Tight Junction-Proteinen. Eine Limitation dieser Studie stellt die kleine Stichprobe (n=12) dar. Des Weiteren wird keine Einsicht in den katabolischen oder metabolischen Glutamin-Mechanismus gegeben. Die Autoren benennen nicht das Leaky Gut Syndrom (Bertrand et al., 2015).

Zhou et al. (2010) beschreiben den Einfluss von Glutamat-Ammonium-Ligase (GLUL) auf die Regulation der intestinalen Permeabilität. GLUL ist für die Expression der Glutamin-Synthetase verantwortlich. Es wird ein modulierender Einfluss von microRNA (hier: miR-29a) auf GLUL und damit auf die Permeabilität angenommen. Die Studie basiert auf Lactulose-Mannitol-Tests und biochemischen Untersuchungen an 29 Patienten mit IBS-D (zuzüglich der Kontrollgruppe n=10), ohne Supplementation von Glutamin. Der Begriff Leaky Gut wird in einer Referenz erwähnt (Zhou et al., 2010).

4.4 Morbus Crohn

Die Mitglieder einer indischen Arbeitsgruppe (2012) berichten über eine Verbesserung der intestinalen Permeabilität und Morphologie bei Morbus Crohn durch Supplementation von Glutamin oder Molkenprotein (500 mg pro kg Körpergewicht). Die Permeabilität wurde durch Lactulose-Mannitol-Tests bestimmt. Die Morphometrie⁶ diente zur Bestimmung des Verhältnisses von Krypt- zu Zotten-Epithelzellen (vgl. hierzu Buchman et al., 1995). Der Begriff Leaky Gut wird nicht explizit genannt (Benjamin et al., 2012).

Eine belgische Arbeitsgruppe (1999) untersuchte die Wirkung von Glutamin auf die intestinale Permeabilität im Dünndarm bei Patienten mit MC. Der Kontrollgruppe wurde Glycin verabreicht. Gemessen am Rückgang auf Standardwerte konnte keine Erholung der Permeabilität bei Supplementierung mit Glutamin festgestellt werden. Auch andere Parameter, wie die Konzentrationen von Glutamin, Glutamat und Ammonium im Plasma, die MC-Krankheitsaktivität oder c-reaktives Protein, blieben unberührt. Die Autoren stellen Vermutungen über die ausbleibenden Effekte an, welche Mechanismen der allgemeinen Absorption von Glutamin und den Abbau durch Magensäure einschließen. Das Leaky Gut-Syndrom findet keine Erwähnung (Den Hond et al., 1999a).

4.5 Chronisches Erschöpfungssyndrom

Die Wirkung von Glutamin auf das Chronische Erschöpfungssyndrom (CFS) wurde von Maes & Leunis (2008) untersucht, indem eine Leaky Gut-Ernährung mit der Supplementation von natürlichen entzündungshemmenden und antioxidativen Substanzen (u.a. Glutamin) ergänzt wurde. Die Leaky Gut-Ernährung bestand aus einer glutenfreien und kohlenhydratarmen Ernährungsweise, die mit der Einnahme von Glutamin, Acetyl-Cystein, Zink und weiteren Nährstoffen ergänzt wurde (Maes & Leunis, 2008). Zellbiologisch handelte die Studie von erhöhten Plasmaproteinkonzentrationen (IgA und IgM) gegenüber Lipopolysacchariden (LPS) von gram-negativen Bakterien im Darm und die damit einhergehende Schwächung der Tight Junction-Barriere. Die Dysfunktion suggeriert Entzündungen des Darms als Auslöser für CFS, für die das Leaky Gut-Syndrom ursächlich ist. Durch Gabe von Glutamin und Zink kann die Serumkonzentration normalisiert werden. Die Autoren folgern, dass durch diesen Nachweis nunmehr eine gezielte Behandlung von CFS durch Gabe von Glutamin oder ähnliches in Verbindung mit einer Leaky Gut-Ernährung möglich ist. Die Bezeichnung Leaky Gut wird in dieser Studie offensiv von den Autoren verwendet (Maes & Leunis, 2008).

⁶ Morphometrie = Auswertung von Computerabbildungen (Benjamin et al., 2012).

4.6 Andere Ergebnisse

Eine US-amerikanische Studie (1995) untersuchte den Einfluss der parenteralen Ernährung auf die Darmmorphologie. Die Ergebnisse belegen einen Rückgang der Mukosaschicht durch Analyse von Krypt- zu Zotten-Epithelzellen (vgl. hierzu auch Benjamin et al., 2012) und damit einhergehend eine erhöhte Permeabilität, die durch den Lactulose-Mannitol-Test nachgewiesen wird. Durch die anschließende enterale Zufuhr von Nahrung, ergänzt durch Glutamin und Arginin, ist eine Erholung dieses Zustands möglich. Nur bei Supplementation dieser beiden Aminosäuren konnte eine vollständige Erholung der Permeabilität, sprich der Wiedereinstellung von Standardwerten, beobachtet werden. Eine Limitation dieser Studie ist der kleine Stichprobenumfang (n=6). Das Leaky Gut-Syndrom wird nicht explizit genannt (Buchman et al., 1995).

Eine um Glutamin ergänzte parenterale Ernährung und deren Einfluss auf die Darmmorphologie und intestinale Permeabilität wird auch durch eine niederländische Arbeitsgruppe (2004) beschrieben. Bei den Probanden handelte es sich um Patienten nach Magen-Darm-Operationen als Folge von Krebs, seltener Morbus Crohn, die als Folge der parenteralen Ernährung deutliche Erschöpfung zeigten (Gewichtsverlust > 10% in den letzten sechs Monaten oder Körpergewicht < 95% als Idealgewicht). Allerdings konnte hier kein Einfluss der mit Glutamin angereicherten parenteralen Ernährung festgestellt werden. Es trat keine Verbesserung von Morphologie und Permeabilität, keine Linderung von Entzündungen im Darmbereich und keine signifikante Änderung der Glutaminkonzentration auf. Die Autoren diskutieren ferner den praktischen Wert des Lactulose-Mannitol-Tests und den Charakter von Glutamin als essenzielle Aminosäure. Das Leaky Gut-Syndrom wird nicht direkt angesprochen (Hulsewé et al., 2004b).

Dieselbe Arbeitsgemeinschaft (2004) untersuchte den Zusammenhang zwischen der Erschöpfung durch parenterale Ernährung und Entzündungen im Darmbereich auf der einen Seite und Glutaminkonzentration und Barrierefunktion auf der anderen. Es gab hier keine Interventionen in Form von Glutamin-Supplementierung, sondern eine Einteilung der Probanden nach Darmmorphologie⁷ und Ausmaß der Entzündung. Letzteres geschah durch Messung des Sedimentierungsgrades der Erythrozyten und der (Pre-) Albuminkonzentration. Die Probanden litten an verschiedenen Erkrankungen des Magen-Darm-Bereichs, vor allem an Morbus Crohn. Die Ergebnisse belegen einen negativen Einfluss von Entzündungen im Darmbereich auf die Glutaminkonzentration und Permeabilität, nicht aber auf die Zottenmorphologie. Letztere wird dagegen wahrscheinlich vom Nährstoffhaushalt beeinflusst. Insgesamt sind die Ergebnisse indifferent, außer der Feststellung, dass Entzündungen den Glutamin-Metabolismus im gesamten Organismus beeinflussen. Das Leaky Gut-Syndrom wird nicht explizit genannt (Hulsewé et al., 2004a).

⁷ Hier: Zotteneigenschaften (Hulsewé et al., 2004a).

Eine französische Arbeitsgruppe (2008) untersuchte den Zusammenhang von Darmbarrierefunktion und deren Proteinbiochemie im Zwölffingerdarm. Es wurde herausgefunden, dass die Biosynthese und der Abbau von Protein in Kombination mit der Zellproliferation und der Apoptose die intestinale Barriere regulieren. Die Autoren zeigten, dass die Supplementation mit einer ONS-Lösung⁸ den Proteinhaushalt im Zwölffingerdarm von gesunden Probanden verbessert. Die ONS-Lösungen sind komplex zusammengesetzt, was die Erklärung der beobachteten Phänomene, wie Proteinexpressionen und Abbauraten, erschwert. Während alle anderen Quellen in Tabelle 4 (S. 38) den Begriff „permeability“ verwenden, wird hier ausschließlich von Barrieren gesprochen. Der Begriff Leaky Gut fällt nicht (Coëffier et al., 2008).

Ein belgisches Team (1999) beschreibt die permeabilitätsstabilisierende Wirkung von Glutamin im Zusammenhang mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern⁹ (NSAID), die als Nebenwirkung enteropathische Störungen auslösen können. Die Wirkung von Glutamin wird bei gleichzeitiger Gabe von Misoprostol synergistisch verbessert. Die Autoren beschreiben potenzielle Wirkmechanismen, die im Zuge der neueren Entwicklung seit 2000 zu überprüfen wären. Das Leaky Gut-Syndrom wird nicht explizit genannt (Den Hond et al., 1999b).

Eine chinesische Arbeitsgruppe (2004) untersuchte die stabilisierende Wirkung von oraler Supplementierung von Glutamin auf die intestinale Permeabilität und auf entzündungsfördernde Prozesse nach operativen Eingriffen im abdominalen Bereich. Die Ergebnisse indizieren eine stabilisierende Wirkung von Glutamin aufgrund einer Erhöhung der Barrierefunktion und die Unterdrückung von Entzündungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Leaky Gut-Syndrom wird nicht direkt angesprochen (Quan et al., 2004).

Eine andere chinesisch-US-amerikanische Arbeitsgruppe (2003) befasste sich mit dem Zusammenhang zwischen der enteralen Verabreichung von Glutamin bei Patienten mit schweren Brandverletzungen. Die Ergebnisse zeigen, dass die enterale Gabe von kommerziell erhältlichem Glutamin-Dipeptid bei besonders schwer verletzten Patienten einen Rückgang der plasmatischen Endotoxinkonzentration, eine Verbesserung der Permeabilität und eine beschleunigte Wundheilung bewirkt. Das führte indirekt zu einer Verkürzung des Klinikaufenthalts. Leaky Gut wird nicht erwähnt (Zhou et al., 2003).

⁸ Die sogenannte ONS-Lösung besteht aus Kohlenhydraten, Antioxidantien und Glutamin als Alanin-Glutamin-Dipeptid (Coëffier et al., 2008).

⁹ Hier: Indomethacin (Den Hond et al., 1999b).

Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe (Zuhl et al., 2014) untersuchte die Wirkung von Glutamin auf die intestinale Permeabilität und Hitzeschock-Regulation bei Ausdauersportlern. Es wurde herausgefunden, dass die orale Gabe von Glutamin die Erhöhung der Permeabilität bei sportlicher Belastung verhütet, vermutlich durch Aktivierung von Hitzeschock-Faktor 1 (HSF-1). Die Wirkung von Glutamin gegen zelluläre Belastung beruht auf der transkriptionalen Aktivierung von HSF-1. Die Autoren suggerieren, dass die Schutzwirkung der oralen Verabreichung von Glutamin auf den Darm bei Belastung auf einer Doppelfunktion beruht: Zum einen auf der Bewahrung der Tight Junction-Barriere und zum anderen auf der Modulierung von Prä-Entzündungsprozessen. Der Schwerpunkt der Studie liegt auf der Proteinbiochemie und hat wenig klinische Bezüge. Als Test auf Permeabilität wird ein kombinierter Lactulose-Rhamnose-Test, ähnlich dem Lactulose-Mannitol-Test (vgl. Kapitel 2.1.7), verwendet. Der Begriff Leaky Gut wird in der Einleitung der Studie als Überbegriff für die Erhöhung der intestinalen Permeabilität verwendet (Zuhl et al., 2014).

5 Diskussion

Mithilfe der durchgeführten systematischen Literaturrecherche und unter Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien wurden 16 für diese Arbeit verwertbare Studien identifiziert (Tab. 4, S. 38). Bei den Studien handelt es sich um klinische Studien mit hoher Evidenz (Stufe I und II), bei denen ein Verzerrungsrisiko und Störfaktoren bei der Durchführung trotzdem nicht auszuschließen sind.

Die Ordnung der 16 Studien zeigt, dass der Zusammenhang zwischen der Gabe von Glutamin und der intestinalen Permeabilität nur eingeschränkt und punktuell an diskreten Krankheitsbildern untersucht wurde (Tab. 5). Die Hälfte der Quellen bezieht sich auf die Wirkung von Glutamin auf die Permeabilität in Bezug auf Erkrankungen, vor allem sind dies Bauchspeicheldrüsenentzündung und Morbus Crohn und das Reizdarmsyndrom. Ebenso wichtig sind andere Problemfelder (Tab. 5), vor allem die parenterale Ernährung bei Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern, die Proteinbiochemie im Darmbereich, sowie die Schwächung der Darmpermeabilität nach operativen Eingriffen oder Brandverletzungen und durch Belastung im Ausdauersport. Die Divergenz der Quellen erschwert die Identifizierung von Mustern und verallgemeinerbaren Tendenzen.

Krankheitsbild	Quelle	Verbesserung Permeabilität	Erwähnung Leaky Gut
Bauchspeicheldrüsenentzündung	<ul style="list-style-type: none"> • Singh et al. (2014) • Ockenga et al. (2012) • Zhao et al. (2013) 	neutral – ja	– – –
Reizdarmsyndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Bertrand et al. (2015) • Zhou et al. (2010) 	ja –	– ja (in einer Referenz)
Morbus Crohn	<ul style="list-style-type: none"> • Benjamin et al. (2012) • Den Hond et al. (1999a) 	ja neutral	– –
Chronisches Erschöpfungssyndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Maes & Leunis (2008) 	ja	ja (offensiv)
Andere Themen:			
1. parenterale Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> • Buchman et al. (1995) • Hulsewé et al. (2004a) • Hulsewé et al. (2004b) 	ja – neutral	– – –
2. Proteinbiochemie	<ul style="list-style-type: none"> • Coëffier et al. (2008) • Den Hond et al. (1999b) 	ja ja	– –
3. operative Eingriffe	<ul style="list-style-type: none"> • Quan et al. (2004) 	ja	–
4. Brandverletzungen	<ul style="list-style-type: none"> • Zhou et al. (2003) 	ja	–
5. Belastung durch Sport	<ul style="list-style-type: none"> • Zuhl et al. (2014) 	ja	–

Tab. 5: Klassifikation der Ergebnisse (eigene Darstellung)

Die Ergebnisse suggerieren, dass das Leaky Gut-Syndrom von der Fachwelt bislang nicht als eigenständiges Krankheitsbild wahrgenommen wird. Das wird an der Tatsache erkennbar, dass der Begriff Leaky Gut nur in zwei der 16 Quellen im laufenden Text erwähnt wird. Der Beitrag von Maes & Leunis (2008) ist der einzige, in dem der Begriff offensiv verwendet wird. Die Leaky Gut-Diät, der die Patienten in der Studie folgten, ist eine Zusammenstellung aus entzündungshemmenden und antioxidativen Nährstoffen (NAIOs). Sie beinhaltet neben einer glutenfreien und kohlenhydratarmen Ernährungsform auch die Einnahme von Glutamin N-Acetyl-Cystein und Zink. Diese Grundzusammensetzung wurde ergänzt durch weitere, individuelle NAIOs, die die Patienten in Abhängigkeit ihres immun- und biochemischen Status erhielten. Im Falle eines Carnitin und/oder Q10-Mangels sind das beispielsweise L-Carnitin, Coenzym Q10, Taurin und Liponsäure. Bei einer systemischen intrazellulären Entzündung wurden Curcumin und Quercetin hinzugefügt (Maes & Leunis, 2008). Das weist auf die Schwierigkeiten hin, die Wirkung von Glutamin auf die Permeabilität im Darm exakt zu erklären, da vor allem Glutamin, N-Acetyl-Cystein und Zink sich gleichermaßen zur Behandlung einer gesteigerten Permeabilität im Sinne des Leaky Guts eignen (Maes & Leunis, 2008). Eine einzigartige, substanzspezifische Wirkung von Glutamin müsste diesbezüglich in erweiterten Versuchen nachgewiesen werden, in denen alle ernährungsphysiologisch gängigen NAIOs separat auf ihre Wirksamkeit gegenüber der Barrierefunktion im Darm geprüft werden. Die Auswertung der 16 Quellen zeigt auch, dass die Verabreichung von Glutamin gelegentlich um Co-Supplemente, wie Arginin (Buchman et al., 1995), Kohlenhydrate und Antioxidantien (Coëffier et al., 2008), Salz und Hydroxyethylstärke (Zhao et al., 2013) und Misoprostol (Den Hond et al., 1999b), ergänzt wird. Zudem werden die Wechselwirkungen der eingesetzten Substanzen bisher nicht vollständig verstanden. Eine Referenz beschreibt die Funktion von Glutamin als Präkursor für Arginin und andere Aminosäuren (Wang et al., 2015), auf die anderen Substanzen wird kein Bezug genommen. Solange die Wechselwirkung mit diesen Substanzen nicht vollständig geklärt ist, ist eine Diskussion über den Wirkmechanismus von Glutamin in Verbindung mit anderen Stoffen im Gastrointestinaltrakt hypothetisch.

Problematisch ist außerdem, dass die alleinigen Wirkmechanismen von Glutamin ebenfalls noch nicht vollumfänglich geklärt wurden. Vermutlich muss Glutamin in Glutamat konvertiert werden, um die epithelzellulären Tight Junction-Proteine im Darm zu beeinflussen (Bertrand et al., 2013; Wang et al., 2015). Klinische Studien lieferten oft widersprüchliche Ergebnisse. Die Hintergründe werden bei Hulsewé et al. diskutiert (Hulsewé et al., 2004a).

Die Erklärung der beobachteten Phänomene und vermuteten Mechanismen wird durch die methodischen Mängel der Studien zusätzlich erschwert. Das ist auch von einigen Autoren (u.a. Benjamin et al., 2012) erkannt worden und trifft teilweise auch auf die hier besprochenen Quellen zu:

- (a) heterogene Zusammensetzungen der Stichproben (Beispiele: Hulsewé et al., 2004a; 2004b)
- (b) relativ kleine Stichproben (Beispiele: Buchman et al., 1995; Den Hond et al., 1999a)

- (c) niedrige Glutamin-Dosierungen bei gleichzeitig kurzen Untersuchungszeiträumen
- (d) unterschiedliche Wege der Nährstoffzufuhr (auffallend ist hier die Zerteilung von oraler Gabe und parenteraler Ernährung in den 16 untersuchten Quellen)
- (e) der häufige Verzicht auf morphologische Untersuchungen
- (f) die Anwendung von verschiedenen Methoden zur Diagnose eines diskreten Krankheitsbildes.

Einige der oben genannten Mängel, wie die uneinheitliche Methodenauswahl oder die Vernachlässigung der Darmmorphologie, sind gewöhnlich den limitierten Rahmenbedingungen im klinischen Laboratorium zuzuschreiben. So werden in der klinischen Praxis zahlreiche Methoden oder Reagenzien angewendet, weil sie gerade zufällig vorhanden sind. Umgekehrt verhindern fehlende Instrumente notwendige Untersuchungen, während Standardtests wie der Lactulose-Mannitol-Test weit verbreitet sind. Dabei ist der Lactulose-Mannitol-Test hinsichtlich seiner klinischen Zuverlässigkeit angezweifelt worden (Hulsewé et al., 2004b). Auch alternative Tests auf Zuckerbasis, zum Beispiel durch Austausch von Mannitol gegen Rhamnose oder Lactose, werden von den Autoren infrage gestellt (Hulsewé et al., 2004b; Zuhl et al. 2014). Der Lactulose-Mannitol-Test wurde von den Autoren eher aus Mangel an Alternativen als aus sachlich begründbaren Zwängen durchgeführt. Dabei steht mit der Messung von ^{51}Cr -EDTA-Komplexen eine Alternative zur Messung der Permeabilität anhand von Urinuntersuchungen zur Verfügung, die auch von anderen Autoren der recherchierten Studien (Den Hond et al., 1999a; 1999b) angewendet wurde. Dieselben Autoren weisen auf Polyethylenglycol als mögliche Alternative für den Lactulose-Mannitol-Test hin (Den Hond et al., 1999a; 1999b).

Das unterschiedliche trans- und parazelluläre Transportverhalten der Zucker beruht auf der Verschiedenheit ihrer molekularen Strukturen, da die intestinale Barriere für größere Zuckermoleküle wie Lactulose schwerer passiert werden kann (Zuhl et al., 2014). Andere Barrierebestandteile und -mechanismen, wie die Mikrobiota oder das Lymphoidgewebe, werden durch die zuckerbasierten Tests nicht erfasst (Hulsewé et al., 2004b). Hier liegt ein unerschlossenes Feld der Forschung. Darauf weisen auch Bertrand und Co-Autoren (2015) hin, die bei ihren Untersuchungen zum Reizdarmsyndrom auf variierende Permeabilitäten stießen und auf fehlende Möglichkeiten zur Identifizierung von Patienten mit diesen Eigenschaften hinwiesen (Bertrand et al., 2015). Daraus folgt zugleich ein dynamischer Charakter der Permeabilität, der das Design von Studien erschwert.

Die Tight Junction-Proteine fanden nur in wenigen der 16 Studien Erwähnung. Es wurde eine mögliche Abhängigkeit der Glutamin-Wirkung durch basale Expression von Tight Junction-Proteinen hergeleitet (Bertrand et al., 2015). Eine weitere Erkenntnis ist, dass die orale Verabreichung von Glutamin die Tight Junction-Barriere bewahrt (Zuhl et al., 2014). Maes & Leunis (2008) hingegen benennen geschwächte Tight Junctions und die darauffolgenden Entzündungen des Darms als Auslöser für das chronische Erschöpfungssyndrom (Maes & Leunis, 2008).

Trotz der Divergenz der untersuchten Quellen und der methodischen Einschränkungen stellt sich ein positives Muster heraus: Die überwiegende Mehrheit der Quellen belegt eine barriestabilisierende Wirkung des Glutamins (Tab. 5, S. 46). Nur drei der 16 Quellen belegen eine neutrale Reaktion Glutamins. Die Aminosäure war im Verlauf der Studie nicht wirksam und führte weder zu einer Normalisierung der gestörten Barrierefunktion noch zu einem damit verbundenen Rückgang der intestinalen Permeabilität. Die Ergebnisse beziehen sich auf Untersuchungen im Dünndarm in Zusammenhang mit Morbus Crohn (Den Hond et al., 1999a), mit der parenteralen Ernährung nach operativen Eingriffen (Hulsewé et al., 2004b) und mit schwerer akuter Bauchspeicheldrüsenerkrankung (Singh et al., 2014). Es lässt sich jedoch kein Hinweis auf unerwünschte Nebenwirkungen von Glutamin finden, auch nicht durch eine Überdosierung. Höhere Dosen von etwa 30 Gramm Glutamin pro Tag und Patient werden allerdings nur in extremen Fällen, wie nach operativen Eingriffen und bei schweren Brandverletzungen, verabreicht (Quan et al., 2004; Zhou et al., 2003). Bei einer Untersuchung an Morbus-Crohn-Patienten wurden vier Wochen lang $3 \times 7 = 21$ Gramm Glutamin pro Tag und Patient oral verabreicht, ohne dass die Zielp Parameter, darunter Permeabilität sowie plasmatische Glutamin- und Glutamatkonzentration, eine messbare Änderung erfuhren (Den Hond et al., 1999a).

Keine der gefundenen Studien konzentriert sich auf die Untersuchung der Wirkungsweise von glutaminhaltigen Lebensmitteln auf das Leaky Gut-Syndrom oder einer erhöhten Permeabilität. Glutamin wurde in allen Studien als Supplement verabreicht. Es muss erwähnt werden, dass die Wirkung von Glutamin gegenüber zahlreichen Störungen und Krankheitsbildern, die mit einer gestörten Barrierefunktion einhergehen, noch nicht systematisch untersucht wurden. Dazu gehören unter anderen Adipositas, Zöliakie und Autoimmunerkrankungen.

Die im Rahmen der durchgeführten systematischen Literaturrecherche erarbeiteten Ergebnisse zeigen, dass Glutamin bei zwei Krankheiten, die in der aktuellen Fachliteratur mit dem Leaky Gut-Syndrom in Verbindung gebracht werden, zu einer Verbesserung der Darmpermeabilität, und damit zu einer Verringerung der Durchlässigkeit der Darmwand, beigetragen hat. Die erhöhte Permeabilität bei Patienten mit Reizdarmsyndrom konnte unter der Gabe einer steigenden Glutaminkonzentration (0,6-10 mmol/L) verringert werden (Bertrand et al., 2015). In einer randomisierten Kontrollstudie wurde durch Gabe von 500 mg Glutamin pro kg ideales Körpergewicht eine Verbesserung der Permeabilität bei Patienten mit Morbus Crohn bestätigt (Benjamin et al., 2012).

6 Fazit und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Wirkung Glutamins auf die Permeabilität der menschlichen Darmmukosa aus ernährungswissenschaftlicher Perspektive. In diesem Zusammenhang spielt das sogenannte Leaky Gut-Syndrom eine zentrale Rolle, welches als Oberbegriff für die Störungen, die mit einer erhöhten intestinalen Permeabilität einhergehen, zunehmend Verbreitung findet.

Innerhalb der durchgeführten Literaturrecherche dieser Arbeit bestätigen zehn von 16 Studien die positive Wirkung von Glutamin auf die Darmpermeabilität und lassen auf einen therapeutischen Nutzen dieser Aminosäure bei verschiedenen Krankheitsbildern, unter anderem Morbus Crohn und Reizdarmsyndrom, schließen. Die Gabe von Glutamin ist außerdem nach operativen Eingriffen im Gastrointestinaltrakt, bei Brandverletzungen und bei Belastung durch Ausdauersport indiziert. Lediglich in drei der 16 untersuchten Quellen verfehlte Glutamin die beabsichtigte Wirkung und verhielt sich in Bezug auf die untersuchten Parameter neutral. Akute Nebenwirkungen, die auch nach einer Überdosierung auftreten können, wurden nicht beschrieben. Allerdings leiden praktisch alle Studien unter methodischen Einschränkungen, darunter der kurze Zeitraum der Studiendurchführung und eine zum Teil gewisse Zufälligkeit bei der Auswahl der Untersuchungsmethoden.

Die Auswertung zeigt auch, dass es beträchtliche Wissenslücken bezüglich des Einsatzes und der Dosierung von Glutamin bei Patienten mit einer erhöhten intestinalen Permeabilität gibt, die durch zukünftige Forschungsleistungen geschlossen werden müssen. Diese umfassen den Nachweis der substanzspezifischen Wirkung von Glutamin auf die Permeabilität in Versuchen im Vergleich zu potenziellen Glutamin-Substituten, wie zum Beispiel Probiotika, Zink, Glutamat, Glutamin-Metaboliten und Arginin. Darauf aufbauend besteht Forschungsbedarf für den Nachweis, dass die Gabe von Glutamin allein oder in Kombination mit anderen Nährstoffen über die Normalisierung der Permeabilität hinaus Erkrankungen oder Störungen lindern kann. Ebenfalls sind weitere Studien zum Nutzen, Einsatz und zur richtigen Dosierung von Glutamin als Therapeutikum notwendig. Weiterhin ist zu klären, ob eine glutaminreiche Ernährung eine Verbesserung einer gestörten Darmpermeabilität erzielen könnte. Da derzeit noch keine Referenzwerte oder Empfehlungen für den täglichen Glutaminbedarf vorliegen (DGE et al., 2015), sollten auch diesbezüglich Studien und Untersuchungen durchgeführt werden, um Empfehlungen hinsichtlich des täglichen Glutaminbedarfs aussprechen zu können. Dieser Vorschlag bezieht sich sowohl auf gesunde Personen, bei denen die Darmbarriere nicht beeinflusst ist, als auch auf Patienten mit Krankheiten, die mit dem Leaky Gut-Syndrom assoziiert sind. Eine andere Überlegung ist, Glutamin als Präventionsmaßnahme einzusetzen. Dies erfordert eine detaillierte Aufklärung der Wirk- und Abbaumechanismen des Glutamins auf molekularer Ebene. Zur Diagnosestellung des Leaky Gut-Syndroms ist die Entwicklung und Optimierung zuverlässiger Standardtests, die die intestinale Permeabilität messen, erforderlich.

Die zunehmende Kenntnis über die Mechanismen, die für die Steuerung der Permeabilität, die Regulation epithelialer Abwehrmechanismen und den Erhalt der mukosalen Barriere verantwortlich sind, bietet erste Ansatzpunkte. Auch die Feststellung, dass ein niedriger Glutamingehalt im Körper zu einer verminderten Expression der Tight Junctions und zum Rückgang des epithelialen Widerstands führt, lässt im Umkehrschluss auf die protektive Wirkung von Glutamin auf die intestinale Permeabilität schließen (Achamrah et al., 2017; DeMarco et al., 2003). Die Relevanz der Tight Junction-Proteine und deren unterschiedlicher Einfluss auf die intestinale Permeabilität rücken somit weiter in den Fokus. Da pathogene Vorgänge der TJ-Mechanismen mit einer Vielzahl an Krankheiten assoziiert sind, sollte die Erforschung der Tight Junction-Strukturen zukünftig mehr Beachtung finden, damit die Effekte eines Leaky Gut-Syndroms besser verstanden werden können. Dies gilt ebenfalls für die Untersuchung des Zusammenspiels der vielen Faktoren, die auf die Funktion der Darmbarriere einwirken, darunter Darmmikrobiota und Immunmechanismen.

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien zum Leaky Gut-Syndrom und anderer Limitationen kann abschließend keine Aussage darüber getroffen werden, ob Glutamin zu einer Verbesserung des Leaky Gut-Syndroms beiträgt. Dennoch lassen die vorliegenden Ergebnisse die Aussage zu, dass Glutamin einen positiven Einfluss auf eine erhöhte intestinale Permeabilität zu haben scheint, die wiederum die Basis der Pathophysiologie des Leaky Gut-Syndroms darstellt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit machen deutlich, dass der Name „Leaky Gut-Syndrom“ noch nicht in der Fachwelt etabliert ist, da der Begriff nur in zwei der 16 evaluierten Studien genannt wird. Der Zusammenhang zwischen dem Leaky Gut-Syndrom und verschiedensten Krankheitsbildern lässt allerdings das Gefahrenpotential des Syndroms erahnen, dem in der Fachwelt künftig mehr Aufmerksamkeit zukommen sollte.

Die Zukunft wird zeigen, ob und inwieweit es gelingen wird, Glutamin als vollwertige Nahrungsergänzung oder als Therapeutikum für die Behandlung des Leaky Gut-Syndroms zu etablieren. Positiv anzumerken ist, dass bisher auch bei höherer Dosierung keine akuten Nebenwirkungen beobachtet werden konnten. Auch andere Rahmenbedingungen, wie die Verfügbarkeit und der niedrige Preis, sind vielversprechend. Rückblickend auf die vorliegende Arbeit erscheint die weitere Erforschung von Glutamin als ernährungstherapeutische Maßnahme zur Verbesserung des Leaky Gut-Syndroms lohnenswert.

Literaturverzeichnis

Achamrah, N., Décholette, P., Coëffier, M. (2017): Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. In: *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 20(1): 86-91.

Andrade, M. E., Araújo, R. S., De Barros, P. A., Soares, A. D., Abrantes, F. A., Generoso, Sde. V., Fernandes, S. O., Cardoso, V. N. (2015): The role of immunomodulators on intestinal barrier homeostasis in experimental models. In: *Clinical Nutrition*, 34(6): 1080-1087.

Barclay, G. R., Turnberg, L. A. (1988): Effect of moderate exercise on salt and water transport in the human jejunum. In: *Gut*, 29(6): 816-820.

Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., Wagner, C., Wischmeyer, E. (2010): *Duale Reihe: Physiologie*, Stuttgart: Thieme Verlag.

Benjamin, J., Makharia, G., Ahuja, V., Rajan, A., Kalaivani, M., Gupta, S. D., Joshi, Y. K. (2012): Glutamine and Whey Protein Improve Intestinal Permeability and Morphology in Patients with Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. In: *Digestive Diseases and Sciences*, 57(4): 1000-1012.

Berg, A., Bischoff, S. C., Colombo-Benkmann, M., Ellrott, T., Hauner, H., Heintze, C., Kanthak, U., Kunze, D., Stefan, N., Teufel, M., Wabitsch, M., Wirth, A. (2014): *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas*, 2. Auflage (1. Aktualisierung, 2011-2014), Martinsried: Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. (Hrsg.), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (Hrsg.), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V. (Hrsg.), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. (Hrsg).

Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Gatto jr., G. J., Stryer, L. (2017): *Stryer Biochemie*, 8. Auflage, Wiesbaden: Springer Spektrum.

Bertrand, J., Goichon, A., Déchelotte, P., Coëffier, M. (2013): Regulation of intestinal protein metabolism by amino acids. In: *Amino Acids*, 45(3): 443-450.

Bertrand, J., Ghouzali, I., Guérin, C., Bôle-Feysot, C., Gouteux, M., Déchelotte, P., Ducrotté, P., Coëffier, M. (2015): Glutamine Restores Tight Junction Protein Claudin-1 Expression in Colonic Mucosa of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. In: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 40(8): 1170-1176.

Beyer, H., Walter, W. (1998): *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Auflage, Stuttgart / Leipzig: S. Hirzel Verlag.

Biogena Naturprodukte (2018): *L-Glutamin 500*. Salzburg: Online im Internet unter: <https://www.biogena.com/de/at/produkte/kategorien/produktkategorie/produkte-a-z/produkt.l-glutamin-500.html?txsearchselecthit=1>, abgerufen am 20.01.2018.

Bischoff, S.C., Barbara, G., Burman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J.-D., Serino, M., Tilg, H., Watson, A. und Wells, J. M. (2014): Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. In: *BMC Gastroenterology*, 18;14: 189.

- Buchman, A. L., Moukarzel, A. A., Bhuta, S., Belle, M., Ament, M. E., Eckhert, C. D., Hollander, D., Gornbein, J., Kopple, J. D., Vijayaroghaven, S. R. (1995): Parenteral Nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in human. In: *Journal of Parenteral and Enteral nutrition*, 19(6): 453-460.
- Cassano, P., Fava, M. (2002): Depression and public health: an overview. In: *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4): 849-857.
- Clayburgh, D. R., She, L., Turner, J. R. (2004): A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. In: *Laboratory Investigation*, 84(3): 282-291.
- Coëffier, M., Claeysens, S., Lecleire, S., Leblond, J., Coquard, A., Bôle-Feysot, C., Lavoine, A., Ducrotté, P., Déchelotte, P. (2008): Combined enteral infusion of glutamine, carbohydrates, and antioxidants modulates gut protein metabolism in humans. In: *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(5): 1284-1290.
- Cunningham, K. E., Turner, J. R. (2012): Myosin light chain kinase: pulling the strings of epithelial tight junction function. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258(1): 34-42.
- DeMarco, V. G., Li, N., Thomas, J., West, C. M., Neu, J. (2003): Glutamine and barrier function in cultured Caco-2 epithelial cell monolayers. In: *Journal of Nutrition*, 133(7): 2176-2179.
- Den Hond, E., Peeters, M., Hiele, M., Bulteel, V., Ghooos, Y., Rutgeerts, P. (1999a): Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 13(5): 679-685.
- Den Hond, E., Hiele, M., Peeters, M., Ghooos, Y., Rutgeerts, P. (1999b): Effect of Long-Term Oral Glutamine Supplements on Small Intestinal Permeability in Patients With Crohn's Disease. In: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 23(1): 7-11.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.) (2015): *Referenzwerte der Nährstoffzufuhr*, 2. Auflage, Frankfurt am Main: Neuer Umschau Buchverlag GmbH.
- Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e.V. (2018): *Das Krankheitsbild*. Stuttgart: Online im Internet unter: <https://www.dzg-online.de/das-krankheitsbild.364.0.html>, abgerufen am 02.01.2018.
- De-Souza, D.A., Greene, L. J. (2005): Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. In: *Critical Care Medicine*, 33(5): 1125-1135.
- DGMIM (Deutsche Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom) (2011): *Darmbarriere – Zielstruktur für die Behandlung von Krankheiten*. Stuttgart: Online im Internet unter: <http://www.dgmim.de/index.php?id=221>, abgerufen am 21.12.2017.
- EifelSan b.v. (2018): *L-Glutamin Pulver*. Kerkrade: Online im Internet unter: <https://www.eifelsan.com/l-glutamin-pulver>, abgerufen am 20.01.2018.
- Fasano, A. (2012): Leaky Gut and Autoimmune Diseases. In: *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 42(1): 71-78.
- Fasano, A., Shea-Donohue, T. (2005): Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. In: *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2(9): 416-422.

GANZIMMUN Diagnostics AG (2017): *Leaky-Gut-Syndrom – Testverfahren zum Nachweis einer gestörten intestinalen Permeabilität (Fachinformation 0090)*. Mainz: Online im Internet unter: http://www.ganzimmun.de/labor/ganzimmun-diagnostics-ag/?get_file=4628, abgerufen am 04.01.2018.

Groschwitz, K. R., Hogan, S. P. (2009): Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(1): 3-22.

Hahn, A., Ströhle, A., Wolters, M. (2016): *Ernährung – Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie*, 3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Haller, D., Hörmannspurger, G. (2014): *Darmgesundheit und Mikrobiota – Ein Überblick über die Bedeutung der Darmbakterien für die Gesundheit*, Wiesbaden: Springer Spektrum.

Hoffmann, J. C., Kroesen, A. J., Klump, B. (2009): *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Handbuch für Klinik und Praxis*, 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Hulsewé, K. W., Van der Hulst, R. W., Van Acker, B. A., Von Meyenfeldt, M. F., Soeters, P. B. (2004a): Inflammation rather than nutritional depletion determines glutamine concentrations and intestinal permeability. In: *Clinical Nutrition*, 23(5): 1209-1216.

Hulsewé, K. W., Van Acker, B. A., Hameeteman, W., Van der Hulst, R. R., Vainas, T., Arends, J. W., Van Kreel, B. K., Von Meyenfeldt, M. F., Soeters, P. B. (2004b): Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability? In: *Clinical Nutrition*, 23(5): 1217-1225.

Kasper, H. (2009): *Ernährungsmedizin*, 11. Auflage, München / Jena: Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH.

Kiefer, D., Ali-Akbarian, L. (2004): A brief evidence-based review of two gastrointestinal illnesses: irritable bowel and leaky gut syndromes. In: *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 10(3): 22-30.

König, J., Wells, J., Cani, P. D., García-Ródenas, C. L., MacDonald, T., Mercenier, A., Whyte, J., Troost, F., Brummer, R.-J. (2016): Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. In: *Clinical and Translational Gastroenterology*, 20;7(10): e196.

Koop, I. (2013): *Gastroenterologie compact: Alles für Klinik und Praxis*, 3. Vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Lambert, G. P. (2009): Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. In: *American Society of Animal Science*, 87(14 Suppl): 101-108.

Lan, A., Blachier, F., Benamouzig, R., Beaumont, M., Barrat, C., Coelho, D., Lancha, A., Kong, X., Yin, Y., Marie, J.-C., Tomé, D. (2015): Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Diseases: Is there a Place for Nutritional Supplementation? In: *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(1): 198-207.

Langenscheidt (2014): *Langenscheidt Universal-Wörterbuch Englisch*. München: Langenscheidt.

Li, N., Lewis, P., Samuelson, D., Liboni, K., Neu, J. (2004): Glutamine regulates Caco-2 II tight junction proteins. In: *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 287: 726-733.

- Lima, A. A., Brito, L. F., Ribeiro, H. B., Martins, M. C., Lustosa, A. P., Rocha, E. M., Lima, N. L., Monte, C. M., Guerrant, R. L. (2005): Intestinal barrier function and weight gain in malnourished children taking glutamine supplemented enteral formula. In: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40(1): 28-35.
- Luettig, J., Rosenthal, R., Barmeyer, C., Schulzke, J. D. (2015): Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. In: *Tissue Barriers*, 3;3(1-2): e977176.
- Maes, M., Kubera, M., Leunis, J. C., Berk, M. (2012): Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. In: *Journal of Affective Disorders*, 1;141(1): 55-62.
- Maes, M., Leunis, J.-C. (2008): Normalization of leaky gut in chronic fatigue syndrome (CFS) is accompanied by a clinical improvement: effects of age, duration of illness and the translocation of LPS from gram-negative bacteria. In: *Neuroendocrinology Letters*, 29(6): 902-910.
- Mu, Q., Kirby, J., Reilly, C. M., Luo, X. M. (2017): Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. In: *Frontiers in Immunology*, 8: 598.
- MVZ Laborzentrum Ettlingen GmbH (2014): „Info: Leaky Gut“ – Ursachen, Folgen und evidenzbasierte Diagnostik“, Ettlingen.
- Nesterenko, S. (2016): *Leaky Gut - der durchlässige Darm: Allergien, Nahrungsmittelintoleranzen und vieles mehr endlich erfolgreich behandeln*, 2. Auflage, Weinheim: Rainer Bloch Verlag.
- Neu, J., Shenoy, V., Chakrabarti, R. (1996): Glutamine nutrition and metabolism: where do we go from here? In: *The FASEB Journal*, 10(8): 829-837.
- Niessen, C. M. (2007): Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. In: *Journal of Investigative Dermatology*, 127(11): 2525-2532.
- Ockenga, J., Borchert, K., Rifai, K., Manns, M.P., Bischoff, S. C. (2002): Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. In: *Clinical Nutrition*, 21(5): 409-416.
- Pearce, S. C., Mani, V., Boddicker R I., Johnson, J. S., Weber, T. E., Ross, J. W., Rhoads, R. P., Baumgard, L. H., Gabler, N. K. (2013): Heat stress reduces intestinal barrier integrity and favors intestinal glucose transport in growing pigs. In: *PLoS One*, 1;8 (8): e70215.
- Perrier, C., Corthesy, B. (2011): Gut permeability and food allergies. In: *Clinical & Experimental Allergy* 2011, 41(1): 20–28.
- Quan, Z.-F., Yang, C., Li, N., Li, J-S (2004): Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response. In: *World Journal of Gastroenterology*, 10(13): 1992-1994.
- Quigley, E. M. (2016): Leaky gut – concept or clinical entity? In: *Current Opinion in Gastroenterology*, 32(2): 74-79.
- Rao, R. K., Samak, G. (2012): Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions. In: *Journal of Epithelial Biology & Pharmacology*, 5(Suppl 1-M7): 47-54.
- Rapin, J. R., Wiernsperger, N. (2010): Possible links between intestinal permeability and food processing: a potential therapeutic niche for glutamine. In: *Clinics*, 65(6): 635-43.

- Raßhofer, R. (2006): Intestinale Permeabilität (Leaky Gut). In: *Laborinformation / Spezielle Chemie 05*, München: MVZ Labor Dr. Tiller & Kollegen.
- Rombeau, J. L., Takala, J. (1996): *Gut Dysfunction in Critical Illness*, Berlin: Springer Verlag.
- Rüffer, A., Eckert, M., Martin, M. (2015): Ist der Darm noch dicht? Das Leaky-Gut-Syndrom. In: *Zeitschrift für Komplementärmedizin*, 7(4): 10-13.
- Severance, E. G., Yolken, R. H., Eaton, W. W. (2016): Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. In: *Schizophrenia Research*, 176(1): 23-35.
- Silverthorn, D. U. (2009): *Physiologie*, 4. Auflage, München: Pearson Studium.
- Singh, N., Mishra, S. K., Sachdev, V., Sharma, H., Upadhyay, A. D., Arora, I., Saraya, A. (2014): Effect of Oral Glutamine Supplementation on Gut Permeability and Endotoxemia in Patients With Severe Acute Pancreatitis. A Randomized Controlled Trial. In: *Pancreas*, 43(6): 867-873.
- Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H. (2016): *Die Zusammensetzung der Lebensmittel – Nährwert-Tabellen* (8.revidierte und ergänzte Auflage), Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Stewart, A. S., Pratt-Phillips, S., Gonzalez, L. M. (2017): Alterations in Intestinal Permeability: The Role of the Leaky Gut in Health and Disease. In: *Journal of Equine Veterinary Science*, 52: 10-22.
- Takiishi, T., Fenero, C., Câmara, N. (2017): Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune response throughout life. In: *Tissue Barriers*, 2;5(4): e1373208.
- Ukena, S. N., Singh, A., Dringenberg, U., Engelhardt, R., Seidler, U., Hansen, W., Bleich, A., Bruder, D., Franzke, A., Rogler, G., Suerbaum, S., Buer, J., Gunzer, F., Westendorf, A. M. (2007): Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. In: *PLoS ONE*, 2(12): e1308.
- Van den Berg, A., Van Zwol, A., Moll, H. A., Fetter, W. P., Van Elburg, R. M. (2007): Glutamine-enriched enteral nutrition in very low-birth-weight infants: effect on the incidence of allergic and infectious diseases in the first year of life. In: *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(11): 1095-1101.
- Visser, J., Rozing, J., Sapone, A., Lammers, K., Fasano, A. (2009): Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1165: 195–205.
- Wang, B., Wu, G., Zhou, Z., Dai, Z., Sun, Y., Ji, Y., Li, W., Wang, W., Liu, C., Han, F., Wu, Z. (2015): Glutamine and intestinal barrier function. In: *Amino Acids*, Oct 47(10): 2143-2154.
- Watson, R. R., Preedy, V. R. (2013): *Bioactive Food as Dietary Interventions for Liver and Gastrointestinal Disease*, San Diego: Academic Press.
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M., Ryl, L. (2010): *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 51: Depressive Erkrankungen*, Berlin: Robert-Koch-Institut.
- Zhao, G., Zhang, J. G., Wu, H. S., Tao, J., Qin, Q., Deng, S. C., Liu, Y., Liu, L., Wang, B., Tian, K., Li, X., Zhu, S., Wang, C. Y. (2013): Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. In: *World Journal of Gastroenterology*, 19(13): 2044-2052.

Zhou, Y-P., Jiang, Z. M., Sun, Y. H., Wang, X. R., Ma, E. L., Wilmore, D. (2003): The Effect of Supplemental Enteral Glutamine on Plasma Levels, Gut Function, and Outcome in Severe Burns: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. In: *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 27(4): 241-245.

Zhou, Q., Souba, W. W., Croce, C. M., Verne, G. N. (2010): Mi-croRNA-29a Regulates Intestinal Membrane Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome. In: *Gut*, 59(6): 775–784.

Zuhl, M. N., Lanphere, K. R., Kravitz, L., Mermier, C. M., Schneider, S., Dokladny, K., Moseley, P. L. (2014): Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. In: *Journal of Applied Physiology*, 116(2): 183-191.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 06.02.2018

Elina Fütterer