

Risikofaktoren Mineralstoffe Immundiagnostik Säure-Basen-Haushalt  
Candida-Serologie Stuhldiagnostik Schwermetalle  
Fettsäureprofil Hormone  
**Labor Bayer aktuell**  
Vitamine Nahrungsmittelunverträglichkeiten Spurenelemente

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



mit diesem Heft von Labor Bayer aktuell möchten wir Ihnen Frau Dipl.-Biol. Annette Mahler vorstellen, die seit fast eineinhalb Jahren im Labor Bayer tätig ist.

Frau Mahler verfügt über eine langjährige Laborerfahrung und war von 2003 an im Gerinnungszentrum Stuttgart, das 2013 von der SYNLAB-Gruppe übernommen wurde, tätig, zuletzt als Leiterin der Abteilung Molekularbiologie. Bei der Etablierung des GA-map Dysbiose-Testes konnten wir im Rahmen einer Kooperation von SYNLAB MVZ Stuttgart und Labor Bayer mit Frau Mahler zusammenarbeiten und haben sowohl ihre fachliche Qualifikation als auch die persönliche Zusammenarbeit schätzen gelernt. Im Juni 2017 ist Frau Mahler vom SYNLAB MVZ Stuttgart zu Labor Dr. Bayer im SYNLAB MVZ Leinfelden gewechselt und wurde zum 01.01.2018 in die nichtärztliche Leitung von Labor Bayer berufen. Sie hat damit die gleichen Kompetenzen und Verantwortlichkeiten, die ich bereits seit vielen Jahren inne habe. Ich möchte Sie herzlichst bitten, Frau Mahler das gleiche Vertrauen entgegenzubringen, das in unserer langjährigen Zusammenarbeit zwischen Ihnen und mir immer bestanden hat.

An fachlichen Themen behandeln wir im vorliegenden Heft neben der Bedeutung von Zonulin als Marker des Leaky-Gut-Syndroms die wichtige Thematik der Fettsäureanalytik. Hierzu haben wir in einer vergleichenden Studie den Einfluss von Leinöl und Fischöl auf den Fettsäurestatus in Serum und Erythrozyten untersucht. Wie Sie den hier vor-

### In dieser Ausgabe

#### **Einfluss von Leinöl und Fischöl auf den Fettsäurestatus im Serum und in Erythrozyten** 2-7

- Studiendesign und Methodik
- Fettsäurestatus und Bedeutung der Quotienten
- Studienergebnisse
- Bewertung
- Fazit

#### **Zonulin im Stuhl als Marker des Leaky-Gut-Syndroms** 7-8

- Zonulin als Regulator der Tight Junctions
- Erkrankungen, die mit hohem Zonulin assoziiert sind
- Therapeutische Optionen bei erhöhtem Zonulin

gestellten Daten entnehmen können, scheint es sich klar abzuzeichnen, dass bei einem sechswöchigen Konsum von Leinöl beziehungsweise Fischöl die erreichten Veränderungen im Fettsäurestatus durch die Serumanalyse klarer zu erkennen sind, als dies bei der Erythrozytenanalyse der Fall ist.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen.

Mit den besten Grüßen

Dr. Wolfgang Bayer

# Einfluss von Leinöl und Fischöl auf den Fettsäurestatus im Serum und in Erythrozyten

Serum sowie Vollblut (beziehungsweise gereinigte Erythrozyten) sind die wichtigsten Untersuchungsmaterialien zur Erhebung eines Fettsäurestatus. Von besonderer klinischer Relevanz sind die mehrfach ungesättigten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, denen zum Teil antagonistische Wirkungen zukommen, z. B. im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Erkrankungen. Zu verschiedensten Krankheitsbildern liegt eine große Zahl klinischer Studien vor. Dies betrifft z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, chronisch entzündliche Erkrankungen mit autoimmuner Komponente, Diabetes mellitus, Augenerkrankungen und neuropsychiatrische Störungen. Die meisten dieser Untersuchungen beziehen sich auf die längerkettigen mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), während sich eine geringere Zahl von Arbeiten auf  $\alpha$ -Linolensäure bezieht.

Überwiegend werden die Omega-3-Fettsäuren im Serum bestimmt, aber auch die Untersuchung in Erythrozyten nimmt eine zunehmende Rolle ein. Die Befürworter dieser Bestimmungsmethode (z. B. von Schacky, 2014) sehen hierfür Vorteile. Die Fettsäuren werden in Anbetracht der Erythrozyten-Lebensdauer von 120 Tagen beim Menschen über längere Zeiträume in diese Zellen eingebaut, so dass die Erythrozyten-Fettsäuren ein Langzeitparameter sein können. Es existieren kaum Untersuchungen, in denen Serum- und Erythrozyten-Fettsäureanalysen hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu spezifischen Endpunkten verglichen wurden.

Von besonderer Bedeutung ist es auch, wie sich ernährungsmedizinische und therapeutische Strategien hinsichtlich ihres Erfolges durch Serum- und Erythrozyten-Fettsäureanalysen verifizieren lassen.

Wir haben daher untersucht, wie sich ein Konsum von Leinöl (enthält zirka 55 %  $\alpha$ -Linolensäure) beziehungsweise eine Einnahme von Fischölpräparaten auf den Fettsäurestatus in Serum und Erythrozyten auswirkt. Dazu haben wir bereits im Jahr 2009 eine entsprechende Studie publiziert (Stossier und Bayer, 2009). Diese Daten haben wir jetzt noch einmal einer erweiterten Auswertung unterzogen.

## STUDIENDESIGN UND METHODIK

### Probanden

Die Untersuchung erfolgte an freiwilligen Probanden ( $n = 17$ ,  $w = 7$ ,  $m = 10$ ) in einem Alter von 32 bis 62 Jahren. Die Probanden wurden angehalten, drei Wochen vor Beginn der Studie kein Leinöl oder Fischöl zu sich zu nehmen und eventuell eingenommene Nahrungsergänzungsmittel abzusetzen. Zu Beginn der Studie wurden Serum- und Vollblutproben zur Erhebung des Fettsäurestatus entnommen.

### Leinöl- und Fischölgabe

Die Probanden erhielten dann für sechs Wochen täglich zwei Esslöffel Leinöl aus ökologischem Anbau mit schonender kalter Pressung. Die Einnahme erfolgte zu den Mahlzeiten.

Nach sechs Wochen Leinöleinnahme wurde erneut eine Blutentnahme durchgeführt. Danach nahmen die Probanden zwei Wochen lang weder Leinöl noch Fischöl zu sich (Auswaschphase).

Nach diesen zwei Wochen Pause erfolgte eine dritte Blutentnahme und unmittelbar danach nahmen die Probanden für einen Zeitraum von sechs Wochen täglich zwei Kapseln eines EPA-DHA-Präparates auf der Basis von Fischöl (Pure Encapsulations) ein. Die Dosierung betrug zwei Kapseln täglich zu den Mahlzeiten, insgesamt 2.000 mg Fischöl, entsprechend 600 mg EPA und 400 mg DHA pro Tag.

Nach sechs Wochen der Einnahme des Fischölpräparates wurde die vierte und letzte Blutentnahme durchgeführt.

## Fettsäureanalyse

### 1. Serum

Die im Serum enthaltenen Fettsäureester wurden gespalten, zu Methylestern umgesetzt und dann in eine organische Phase extrahiert. Dieser Extrakt wurde im Gaschromatographen auf insgesamt vierzehn Fettsäuren untersucht.

### 2. Erythrozyten

Heparinvollblut wurde drei Mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und durch Zentrifugation wurde eine Erythrozytenfraktion hergestellt. Diese wurde mit Chloroform/Methanol extrahiert und ein Aliquot der organischen Phase in der Vakuumzentrifuge eingedampft. Die weitere Veresterung der Fettsäuren zu Methylestern und die gaschromatographische Untersuchung erfolgte analog zu den Serumproben.

## FETTSÄURESTATUS UND BEDEUTUNG DER QUOTIENTEN

Erhoben wurde ein Fettsäurestatus mit insgesamt 14 Fettsäuren: 5 gesättigte Fettsäuren, 2 einfach ungesättigte Fettsäuren, 3 mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren und 4 mehrfach ungesättigte Omega-6-Fettsäuren. Neben den erhobenen Einzelwerten sind für die Bewertung des Fettsäurestatus eines einzelnen Patienten das Verhältnis verschiedener Fettsäuregruppen zueinander besonders wichtig. Dazu werden folgende Quotienten gebildet:

### 1. Der Omega-6-/Omega-3-Quotient

Nach Empfehlungen der Europäischen Ernährungsgesellschaften sollte hinsichtlich der Nahrungsaufnahme ein Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von maximal 5:1 angestrebt werden. Nach eigenen Untersuchungen weisen in Deutschland jedoch 44 % der Patienten im Serum einen Quotienten von > 10 auf. Wichtig ist daher die Untersuchung des Einflusses diätetischer und therapeutischer Maßnahmen auf das Verhältnis der mehrfach ungesättigten Fettsäuren zueinander.

### 2. Der AA/EPA-Quotient

Die Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA) ist Ausgangspunkt für die Bildung gering- beziehungsweise anti-inflammatorischer Eicosanoide der 3-er-Reihe, während die Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure (AA) Ausgangspunkt für die Bildung proinflammatorischer Eicosanoide der 2-er-Reihe ist. Der Quotient AA/EPA ist daher ein Biomarker der Entzündungsbereitschaft. Hohe Werte sind auf Defizite bei EPA oder auf ein Überwiegen von AA (oder beides) zurückzuführen. Untersuchungen an Rheumapatienten haben gezeigt, dass Patienten mit einem AA/EPA-Quotienten von < 4 einen besseren klinischen Verlauf aufwiesen als solche mit einem Quotienten > 4 (Adam, 2003). Dieses Verhältnis kann daher als Zielwert für therapeutische Interventionen angesehen werden.

### 3. Der Omega-3-Index

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass die Versorgungslage bezüglich der längerkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA mit kardiovaskulären Ereignissen invers korreliert ist (Albert et al., 2002; Marchioli et al., 2002). Zur Charakterisierung der Versorgungslage mit diesen längerkettigen Omega-3-Fettsäuren wurde der Omega-3-Index etabliert, der sich wie folgt errechnet:

$$\text{Omega-3-Index (\%)} = \frac{\text{EPA (mg/l)} + \text{DHA (mg/l)}}{\text{alle Fettsäuren (mg/l)}}$$

## STUDIENERGEBNISSE

In *Tabelle 1* und *Tabelle 2* auf der Folgeseite sind die Konzentrationen der Omega-3-Fettsäuren  $\alpha$ -Linolensäure, EPA und DHA sowie der Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure, das Omega-6-/Omega-3-Verhältnis, der AA/EPA-Quotient und der Omega-3-Index für Serum und Erythrozyten bei den insgesamt vier Blutentnahmen dargestellt.

Tabelle 1: Fettsäure-Konzentrationen im Serum (mg/l) nach Gabe von Leinöl und Fischöl

	Abnahme 1 vor Studienbeginn	Abnahme 2 nach Leinöl	Abnahme 3 nach Auswaschphase	Abnahme 4 nach Fischöl
α-Linolensäure	17,71 ± 9,45	82,59 ± 50,43 (*)	22,18 ± 10,81	17,94 ± 5,34
EPA	29,76 ± 18,06	54,00 ± 30,83 (*)	36,59 ± 23,14	74,06 ± 24,04 (**)
DHA	67,06 ± 20,74	69,59 ± 26,98	72,71 ± 25,65	92,24 ± 23,96 (**)
Arachidonsäure	224,5 ± 59,03	183,5 ± 41,06 (*)	202,4 ± 43,0	211,4 ± 41,9
Omega-6-/ Omega-3-Verhältnis	12,06 ± 3,29	6,56 ± 2,77 (*)	10,04 ± 2,95	6,44 ± 1,64 (**)
AA/EPA-Quotient	7,69 ± 4,08	3,57 ± 1,64 (*)	5,55 ± 3,16	2,86 ± 0,7 (*)
Omega-3-Index	2,67 ± 0,62	3,54 ± 1,27 (*)	3,13 ± 0,98	5,08 ± 1,07 (**)

(\*) =  $p \leq 0,01$  für Unterschied Abnahme 2 zu Abnahme 1

(\*\*) =  $P \leq 0,001$  für Unterschied Abnahme 4 zu Abnahme 3

Tabelle 2: Fettsäure-Konzentrationen in Erythrozyten (mg/l) nach Gabe von Leinöl und Fischöl

	Abnahme 1 vor Studienbeginn	Abnahme 2 nach Leinöl	Abnahme 3 nach Auswaschphase	Abnahme 4 nach Fischöl
α-Linolensäure	2,20 ± 0,68	6,03 ± 1,85 (*)	3,10 ± 1,10	2,59 ± 1,13
EPA	13,12 ± 6,18	14,79 ± 4,35	14,31 ± 4,67	21,82 ± 7,43 (**)
DHA	59,94 ± 24,48	58,79 ± 18,97	61,44 ± 14,32	63,53 ± 22,64
Arachidonsäure	146,2 ± 33,5	138,6 ± 35,1	148,8 ± 26,1	135,0 ± 30,5
Omega-6-/ Omega-3-Verhältnis	5,14 ± 2,45	4,14 ± 1,09	4,38 ± 1,18	3,74 ± 1,32
AA/EPA-Quotient	11,11 ± 3,67	9,09 ± 2,09	10,00 ± 3,00	6,25 ± 1,44 (**)
Omega-3-Index	5,97 ± 2,38	6,55 ± 1,52	6,76 ± 1,50	7,54 ± 2,17

(\*) =  $p \leq 0,01$  für Unterschied Abnahme 2 zu Abnahme 1

(\*\*) =  $P \leq 0,001$  für Unterschied Abnahme 4 zu Abnahme 3

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

### Serumuntersuchungen

Unter Gabe von Leinöl (zirka 55 %  $\alpha$ -Linolensäure) kommt es erwartungsgemäß zu einem starken Anstieg der Konzentration der  $\alpha$ -Linolensäure um 466 % von 17,7 auf 82,6 mg/l. Gleichzeitig ergibt sich auch ein signifikanter Anstieg von EPA um zirka 80 %, während für DHA keine relevanten Abweichungen erkennbar sind. Dies zeigt, dass beim Menschen  $\alpha$ -Linolensäure zwar zu EPA, nicht jedoch zu DHA metabolisiert werden kann. Die Arachidonsäure-Konzentration ist signifikant rückläufig, was die antiinflammatorische Wirkung von  $\alpha$ -Linolensäure zeigt. Deutlich rückläufig ist das Omega-6-/Omega-3-Verhältnis auf 54 % des Ausgangswertes, der AA/EPA-Quotient auf 46 % des Ausgangswertes, während der Omega-3-Index um 33 % ansteigt. Unter Einnahme von Fischöl kommt es in etwa zu einer Verdopplung der Konzentrationen von EPA sowie zu einem 27 %-igen Anstieg von DHA. Das Verhältnis der Omega-6- zu den Omega-3-Fettsäuren geht auf 64 % des Ausgangswertes zurück und das Verhältnis AA/EPA wird in etwa halbiert. Gleichzeitig steigt der Omega-3-Index um 62 %. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

### Erythrozytenfettsäuren

Unter Einnahme von Leinöl steigt die  $\alpha$ -Linolensäure auf 274 % des Ausgangswertes an, während die Konzentrationen von EPA und DHA keine signifikanten Veränderungen

erkennen lassen. Bei ebenfalls nicht signifikanter Veränderung der Arachidonsäure ergibt sich auch für das Omega-6-/Omega-3-Verhältnis ein nur leichtgradiger, nicht signifikanter Rückgang. Der AA/EPA-Quotient geht auf 82 % des Ausgangswertes zurück und der Omega-3-Index steigt um 10 % an (nicht signifikant). Unter Einnahme von Fischöl kommt es zu einem 52 %-igen Anstieg von EPA, während auch nach sechs Wochen Einnahme des Fischölpräparates DHA praktisch unverändert bleibt. Ebenfalls keine signifikante Veränderung ergibt sich für das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren, während der AA/EPA-Quotient auf 62,5 % des Ausgangswertes zurückgeht. Der Omega-3-Index steigt um 12 % an. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

### BEWERTUNG

Betrachtet man die erhobenen Daten im Hinblick auf das Omega-6-/Omega-3-Verhältnis, so erkennt man auf der Basis der Serumanalyse sowohl unter Gabe von Leinöl als auch unter Gabe von Fischöl eine statistisch signifikante Verminderung dieses Quotienten. Auf der Basis der Erythrozytenanalyse ergeben sich hingegen für das Verhältnis von Omega-6-/Omega-3-Fettsäuren keine statistisch signifikanten Verminderungen, wenngleich ein leichtgradiger Rückgang festzustellen ist.

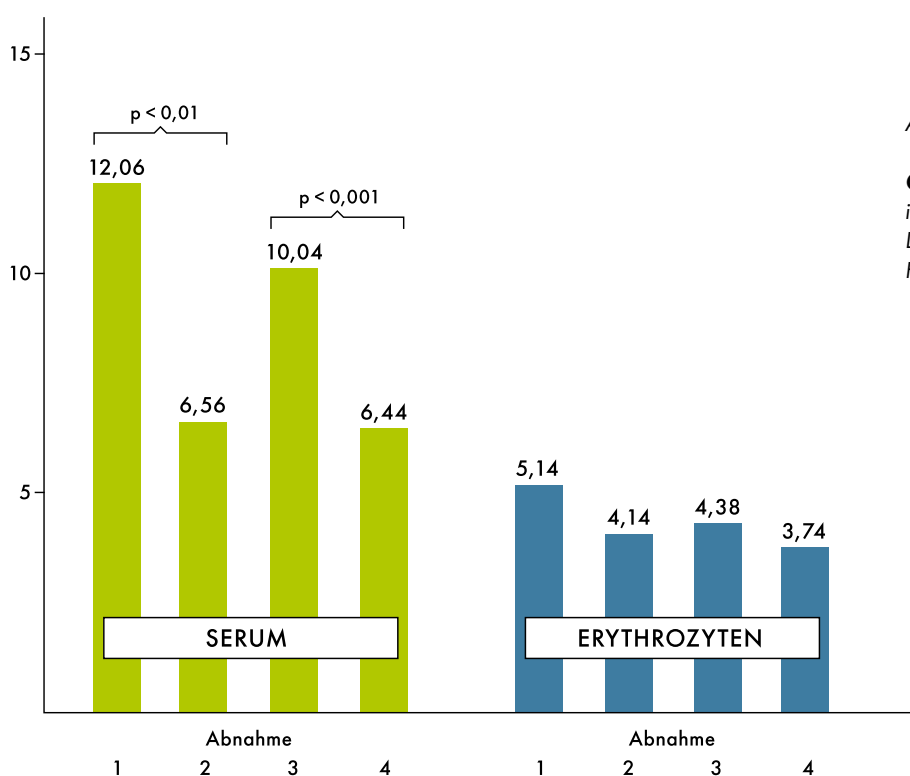


Abbildung 1:

**Omega-6-/Omega-3-Verhältnis**  
in Serum und Erythrozyten nach Konsum von  
Leinöl beziehungsweise nach Gabe von  
Fischöl.

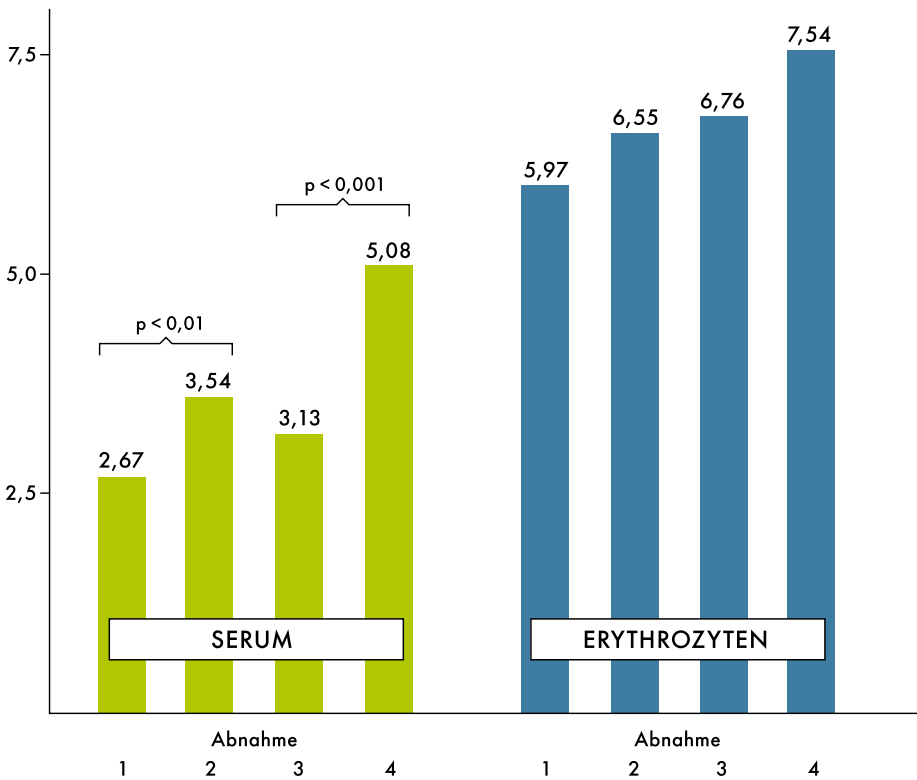


Abbildung 2:

**Omega-3-Index**  
in Serum und Erythrozyten nach Gabe von Leinöl und Fischöl.

**FAZIT**

Auch beim Omega-3-Index kommt es sowohl nach Gabe von Leinöl wie insbesondere unter Gabe von Fischöl auf der Basis der Serumanalyse zu einer signifikanten Erhöhung des Omega-3-Index. Auch die Analyse der Erythrozyten zeigt ein ansteigendes Verhalten für diesen Index, was aber keine statistische Signifikanz erreicht.

Beim Omega-3-Index ist festzustellen, dass dieser in den Erythrozyten deutlich höher liegt als im Serum, was im Wesentlichen auf den niedrigeren Gesamtfettsäuregehalt in den Erythrozyten zurückzuführen ist.

Bei der Bewertung der Daten ist zu berücksichtigen, dass für Serum und Erythrozyten-Analysen von Fettsäuren unterschiedliche Grenzwerte für kardiovaskuläre Risiken definiert werden müssen (Laidlaw et al., 2014). Diese sind nachfolgend in *Tabelle 3* dargestellt.

Aufgrund der vorliegenden Daten scheint es sich klar abzuzeichnen, dass bei einem sechswöchigen Konsum von Leinöl beziehungsweise einer sechswöchigen Gabe von Fischöl-Kapseln die erreichten Veränderungen im Fettsäurestatus durch die Serumanalyse klarer zu erkennen sind, als dies bei der Erythrozyten-Analyse der Fall ist. Dies betrifft sowohl Einzelwerte wie  $\alpha$ -Linolensäure, EPA, DHA und Arachidonsäure, wie nicht zuletzt wichtige Indizes wie z. B. das Omega-6-/Omega-3-Verhältnis und den Omega-3-Index. Unterschiedliche Zielwerte müssen dabei berücksichtigt werden.

Unsere Daten mögen zur weiteren Klärung des diagnostischen Einsatzes von Fettsäureanalysen in Serum und Erythrozyten dienen.

*Tabelle 3: Cut-off-Werte für den Omega-3-Index in Serum und Erythrozyten für kardiovaskuläre Risiken (nach Laidlaw, 2014)*

	hohes Risiko	moderates Risiko	niedriges Risiko
Serum Score	< 3,5	3,5 – 4,5	> 4,5
Erythrozyten Score	< 5,2	5,2 – 8,0	> 8,0

## Literatur

Adam, O. et al.: Anti-inflammatory effects of low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol.Int.* 2003; 23: 27–36

Albert, Ch.M. et al.: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *New.Engl.J.Med.* 2002; 346: 1113–1118

Laidlaw, M. et al.: A randomized clinical trial to determine the efficacy of manufacturer's recommended doses of omega-3 fatty acids from different sources in facilitating cardio-vascular disease risk reduction. *Lipids in Health and Disease* 2014; 13: 99

Marchioli, R. et al.: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903

Stossier, H. und W. Bayer: Studie zum Einfluss von Leinöl und Fischöl als Quellen für Omega-3-Fettsäuren auf den Fettsäurestatus. *Zs.f. Orthomol.Med.* 2009; 7: 11–15

von Schacky, C.: Omega-3-index and cardiovascular health. *Nutrients* 2014; 6: 799–814

## Zonulin im Stuhl als Marker des Leaky-Gut-Syndroms

### Was ist ein Leaky-Gut-Syndrom?

Unter einem Leaky-Gut-Syndrom versteht man eine erhöhte Durchlässigkeit (Permeabilität) der Darmschleimhaut. Die Oberfläche des Darmes mit einer Vielzahl kleiner Zotten wird auf 200 bis 400 m<sup>2</sup> geschätzt, so dass der Darm das menschliche Organ mit der größten Oberfläche ist. Dem Darm kommt eine zentrale Rolle beim Abbau der Nahrung zu, z. B. beim Abbau von Proteinen zu Aminosäuren, die dann in dieser Form resorbierbar sind. Der Darm ist auch Syntheseort verschiedener Vitamine wie z. B. Biotin, Vitamin K2 oder Vitamin B12. Nahrungsbestandteile wie Mineralstoffe, Spurenelemente, Vitamine etc. müssen über die Darmschleimhaut dem Organismus zugeführt werden ebenso wie andere Nährstoffe und Flüssigkeit. Gleichzeitig hat die Darmschleimhaut eine unersetzliche Funktion bei der Abwehr von Krankheitserregern und sie muss für unerwünschte Schadstoffe undurchdringlich sein.

Die Barrierefunktion wird durch mehrere Mechanismen aufrecht erhalten:

1. Durch die Mikrobiota (Darmflora), wobei die enthaltenen Keime in einem optimalen Verhältnis zueinander stehen müssen und eine möglichst hohe Vielfalt (Diversität) aufweisen sollten.
2. Die Schleimschicht (Mucus), der eine weitere Schutzfunktion zukommt.
3. Die eigentliche Schleimhaut (Mukosa) stellt eine mechanische Barriere dar, wobei die Zellen des Intestinums über so genannte Tight Junctions miteinander verbunden sind.
4. In einer dahinter gelegenen Bindegewebsschicht kommen eine Vielzahl von Immunzellen vor, so dass der Darm auch zu den wichtigsten Immunorganen gehört.

### Die intestinale Barriere

Die Darmbarriere muss also soweit durchlässig sein, dass Flüssigkeit und Nährstoffe aufgenommen werden können. Gleichzeitig muss sie so undurchlässig sein, dass Krankheitserreger, Toxine etc. zurückgehalten werden.

Eine Erhöhung der Durchlässigkeit dieser Barriere wird als Leaky-Gut-Syndrom bezeichnet. Dies führt zu einer Konfrontation des (darmassoziierten) Immunsystems mit pathogenen Keimen, Toxinen und unvollständig abgebauten Nahrungsbestandteilen. Dies kann zunächst zu lokalen und später auch zu systemischen Entzündungsprozessen führen und eine Progredienz von Autoimmunerkrankungen begünstigen.

### Zonulin als Regulator der Tight Junctions

Die Tight Junctions sind Bänder aus Membranproteinen, die die Epithelzellen des Intestinums umgeben und die Zellzwischenräume im Sinne einer parazellulären Barriere (Diffusionsbarriere) verschließen und den Transport von Substanzen durch das Epithel kontrollieren. Solche Tight Junctions sind z. B. auch in der Blut-Hirn-Schranke zu finden.

Zonulin ist ein 47 kDa-Protein, das in den intestinalen Geweben des Menschen nachgewiesen wurde. Die Bezeichnung als Zonulin beruht auf der physiologischen Wirkung auf die Zonula occludens (Tight Junctions). Es besteht eine Ähnlichkeit zum Zonula occludens-Toxin, das aus *Vibrio cholerae* isoliert werden konnte. Nach Bindung an einen spezifischen Rezeptor an der Oberfläche von Darmwandepithelzellen induziert Zonulin eine Öffnung der Tight Junctions und erhöht dadurch die Durchlässigkeit der Darmepithelschicht.

Zahlreiche Störungen können zu einer erhöhten Permeabilität des Darmes führen wie z. B. intestinale Dysbiosen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, erhöhte Schwermetallbelastungen, akute und chronische Entzündungsprozesse und auch genetische Störungen.

Sehr gut untersucht ist die Aktivierung von Zonulin durch Gliadinfragmente aus glutenhaltigen Getreiden, die (in komprimierter Form) wie folgt dargestellt werden kann (nach Fasano, A.: *Physiol. Rev.* 91: 151-175, 2011).

1. Gliadinfragmente binden an Chemokinrezeptoren auf der Oberfläche der Darmschleimhaut wie z. B. CXCR3.
2. Dies induziert eine erhöhte Ausschüttung von Zonulin.
3. Zonulin bindet an weitere Rezeptoren der Zelloberfläche wie PAR2 und EGFR.
4. In der weiteren Folge kommt es zu einer Öffnung der Tight Junctions und immunreaktive Substanzen können die Mukosa durchdringen.
5. In der Bindegewebsschicht der Darmschleimhaut kommt es dadurch zu Immunreaktionen, was zunächst mit lokalen Entzündungsprozessen, später auch mit systemischen Entzündungsreaktionen korrelieren kann.

### Bei welchen Erkrankungen ist Zonulin erhöht?

Erhöhte Zonulinkonzentrationen im Stuhl (und auch im Serum), assoziiert mit einer erhöhten Darmpermeabilität, können bei folgenden Krankheitsbildern nachgewiesen werden:

1. Zöliakie
2. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
3. Typ 1-Diabetes und Typ 2-Diabetes sowie auch Schwangerschaftsdiabetes
4. Übergewicht und Insulinresistenz
5. nicht alkoholische Fettleber
6. Autoimmunerkrankungen wie Morbus Bechterew und Multiple Sklerose
7. Autismus.

Eine erhöhte Darmpermeabilität spielt damit nicht nur bei gastrointestinalen Erkrankungen, sondern auch bei vielen sehr häufigen Grunderkrankungen eine wichtige Rolle, bei denen häufig auf den ersten Blick keine Korrelationen zum Darm gesehen werden.

### Therapeutische Optionen bei erhöhtem Zonulin

Die Gabe von Probiotika kann zu einer Senkung von Zonulin und damit zu einer günstigen Beeinflussung des Leaky-Gut-Syndroms führen. Dies konnte beispielhaft an einem Kombinationspräparat mit Laktobazillen, Bifidobakterien und Enterococcus gezeigt werden.

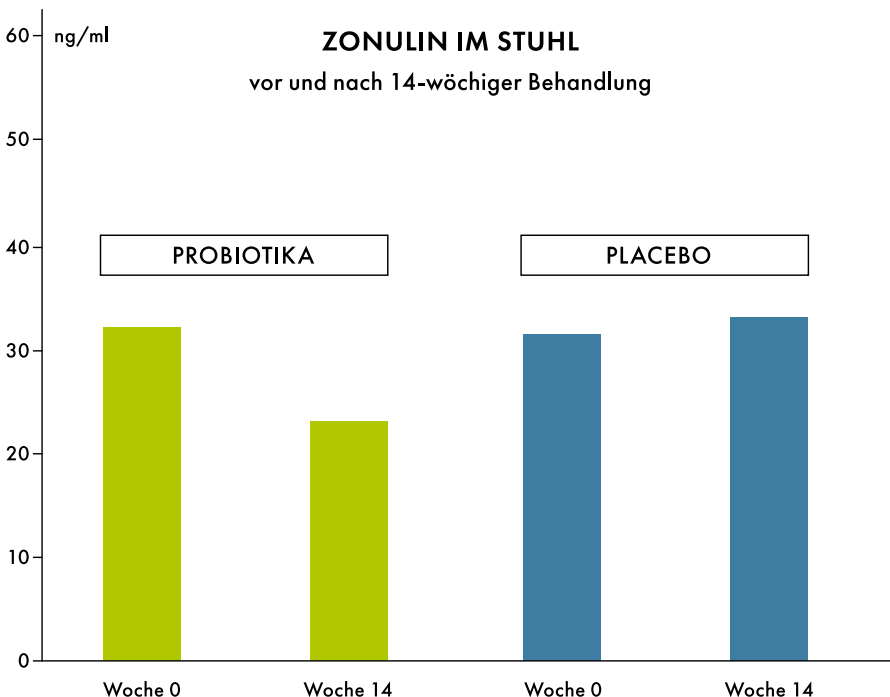


Abbildung 1: Absenkung der Zonulinkonzentrationen im Stuhl durch ein Probiotikum bei einer Gabe über vierzehn Wochen im Vergleich zu Placebo bei jungen trainierten Sportlern (Lamprecht, M. et al.: *J. Int. Soc. of Sports Nutr.* 9: 45 – 57, 2012)