

Dr. Beró Tamás

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály
Pécs

Intesztinális barrier és permeabilitás

A külvilággal szervezetünk a legnagyobb felszínnel (300 m²) a bél nyálkahártyán keresztül kerül kapcsolatba. A gasztrointesztinális epithel semipermeabilis barrier képez, melynek három fő feladata van:

1. Biztosítja az oldatok, elektrolitek és tápanyagok felszívódását
2. Gátolja a nagyobb potenciálisan toxikus anyagok, antigének, molekulák és organizmusok szervezetünkbe való bejutását, permeációját.
3. Gátolja immun funkciójával, secretoros IgA szekréciójával a vírusok, a baktériumok és egyéb antigén anyagok szervezetünkbe való bejutását.

Az intestinális mucosa fizikális barrierként működik, mechanikai és funkcionális védelmet biztosít a lenyelt antigénekkel, bacteriumokkal, vírusokkal szemben.

Azonban ez a barrier még normál egyedekben is incomplett, mert különböző méretű molekulák képesek átjutni még az ép nyálkahártyán is passzív mechanizmusokkal, pinocytosissal, interakciót eredményezve a mucosalis immunrendszerrel, mely down regulálja a gyulladásos folyamatokat. Ennek eredménye az orális tolerancia kialakulása.

Definíció

Az epithel azon tulajdonságát nevezik **intesztinális barriernek**, mely képes kontrollálni a micro- és macromolekulák szervezetbe való kerülését.

Az intestinális barrier tényezői:

- Fizikai diffúziós barrier (nyák, glycocalyx, unstirred water layer, pórusok)
- Fiziológiai és enzimikus barrier
(luminalis digestiv enzimek, brush border enzimek)
- Immunológiai barrier (sIgA)

ABSORPTIO

- Bélváladék szekréciója
- Nyák szekréciója
- Secretoros IgA kiválasztása

SECRECIO

Mechanizmus: hígítás, kimosás, kóros anyagok megkötése

Az intestinális barrier funkciót befolyásoló tényezők:

- Luminális agresszorok
- Intesztinális barrier funkció (permeabilitás)
- Mucosalis védelem (Immunológiai védelem) GALT

Luminalis agresszorok

A túlsúlyban lévő luminalis agresszorok lokálisan fejtik ki hatásukat.

Gyomor: HCl, Bél: digestiv enzimek, epe, baktériumok, Colon: baktériumok és degradációs termékeik.

Aggresszor

Giardia lamblia

Salmonella-Shigella

Permeabilitás fokozódás

2

2-5

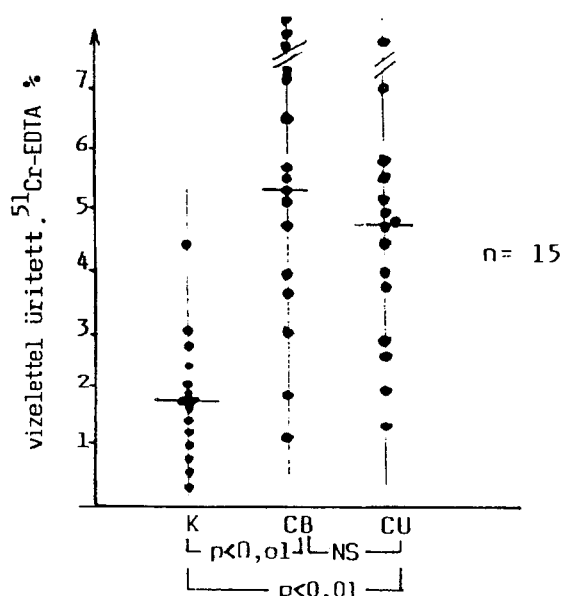
Malaria	2-4
Ascaris lumbricoides	2-3
Rotavírus	2-8
Gastroenteritis	2-5
Cryptosporium	2-3
Tropusi enteropathia	2-5
Travellers diarrhoea	2-5

Permeabilitás

A permeabilitás olyan membrán tulajdonság, amely facilitálja az oldatok, vagy az oldatokban lévő substanciák diffúzióját a membránon keresztül specifikus “carrier” mechanizmusok igénybevétele nélkül.

A human intestinális nyálkahártyán keresztüli permeabilitásnak három ismert mechanizmusa lehet.

1. Nagy kapacitású transcelluláris út főleg a lipidoldékony anyagoknak, mint pl.: PEG 200-500.
2. Nagy kapacitású transcelluláris út a kis molekulájú hydrophyl cukrok, mint L-rhamnose és mannitol részére. Mol. súly kisebb mint 180.
3. Lassú kapacitású intercelluláris út a nagyobb hydrophyl substanciák, mint $^{51}\text{Cr-EDTA}$, lactulose, trisaccharidok, alimentáris- és bakteriális antigének részére.



A molekulák passzív abszorpcióját elsődlegesen – az intestinális epitheliális sejtek apicalis részén található –, az epithel sejteket összekapcsoló “tight junctions” szabályozza.

A mikrovillusok csúcsán és a basalis részén is különböző méretű pórusok, csatornák találhatók. A “tight junctions” száma és denzitása megszabja és regulálja a molekulák diffúzióját.

A “tight junctions” állapota nem statikus. A pórusok vagy csatornák kinyílhatnak vagy bezáródhatnak és ettől függően eresztenek át kisebb vagy nagyobb molekulákat a semipermeabilis membránon keresztül.

Az intestinális permeabilitás megítélésére olyan orálisan bevitt substrat kell, mely passzive szívódik fel az epithelen át, nem használ eközben carrier mecha-

nizmusokat, a szervezetben nem metabolizálódik, és nem szintetizálódik.

A vizeletben kimutatható substrat mennyisége a bevitt dózis arányában jellemző a permeabilitásra. Ilyen anyag pl.: mannitol, rhamnose, lactulose, PEG, $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

Intestinális permeabilitás mérésére alkalmas substratok:

Di-,tri-vagy olygosaccharidok

Transport: paracellularis
lactulose
raffinose dózis: 5 g p.o. 300 ml vízben
dextran 5 ó vizeletgyűjtés

$^{51}\text{Cr-EDTA}$

transport: paracellularis
dózis: 100 μCi
24 ó vizeletgyűjtés

Monosaccharidok:

Transport: transcelluláris (hydrophyl)
L-rhamnose

PEG 400

Transport: transcelluláris
(lipophyl)

mannitol dózis: 1 g p.o. 300 ml vízben
5 ó vizeletgyűjtés

dózis: 5-10 g p.o. 300 ml-ben
5 ó vizeletgyűjtés

Az intesztinális permeabilitást jellemzi az orális dózis%-ában kifejezett vizelettel kiválasztott di/monosaccharid arány.

Lactulose/L-rhamnose	0,03-0,06
Lactulose/mannitol	0,01-0,02

Orális teszt-anyagok vizelet kiválasztását befolyásoló tényezők:

Premucosalis	Mucosalis	Postmucosalis
A bevitel kompletsége	Permeabilitás formája	Metabolizmus
Felhígulás a gyomorban	Intesztinális vérrellátás	Endogen képződés
Gyomor ürülés		Szöveti eloszlás
Felhígulás a bélben		Vese funkciója
Intesztinális transit		Vizelet gyűjtés ideje
Bacterilais degradáció		Vizelet gyűjtés pontossága
Nem keveredő vízréteg		Bacterialis degradáció
Emésztő hydrolysis		Analitika pontossága

Barrier funkció (Permeabilitás):

Barrier breakers	Permeabilitás fokozás	Gyulladás fokozás
NSAIDs	2-5	3-5
Alkohol	2-5	3
Vese-elégtelenség	2-3	5
Irradiáció	2-3	3
Cytostatikumok	2-4	NA
Arany inj.	3	NA
Detergenssek (cetrimid)	8-12	NA
Epe savak	2-4	NA
Ischaemia	2	NA
Cholecystokinin	2-3	NA
Tacrolimus	2	NA
Pamidronate	2	NA
Endotoxinok	2-4	NA

NSAID gyógyszerek

Akut alkalmazás: a betegek 80-90%-ában növeli 24 órán belül az intesztinális permeabilitást.

Krónikus alkalmazás: (3 hónapon túl) a betegek 50-65%-ában NSAID-enteropathia kimutatható. Klinikailag occult vérzés, protein vesztes jellemző. Súlyos komplikáció a manifeszt vérzés, perforáció, stricturák kialakulása.

Pathogenezis:

- károsítja a brush bordert
- interakcióba lép a felszíni membran phospholipidekkel
- szétválasztja intracellularisan a mitochondrialis oxydatív phosphorilációt
- gátolja a cyclooxygenase-1 enzimet

Következmény: direkt nyálkahártya károsodás

- megszakad az intercellularis junctiók integritása

FOKOZÓDIK AZ INTESZTINÁLIS PERMEABILITÁS.

Antibiotikumok

Befolyásolják az intestinális baktérium flórát, ezáltal megnő az opportunist baktériumok, gombák, antibiotikumra rezisztens törzsek elszaporodásának a rizikója. Csökken a béltraktus természetes védekezőképessége. Klinikailag súlyos formája a pseudomembranosus enterocolitis (*Clostridium difficile*).

Akóhol

Károsítja az intestinális epithel anatómiai és funkcionális integritását. Nő a permeabilitás. A barrier diszfunkció hátterében kimutatható volt a cytoskeleton tubularis komponenseinek oxidatív károsítása. A mikrotubulus károsodás mértéke alkohol dózis dependens volt. A károsodás kivédhető volt antioxidáns scavengerekkel: L-cystein, SOD, epidermal growth factor (EGF) és transforming growth factor (TGF) előkezeléssel.

Irradiáció

Hasi besugárzást követően nő az intestinális permeabilitás. Hátterében oxigen szabadgyökök képződése áll, mely meghaladja a szervezet antioxidáns kapacitását. Kezelés nélkül több évig tartó krónikus enteritishez vezet.

Chemoterápia

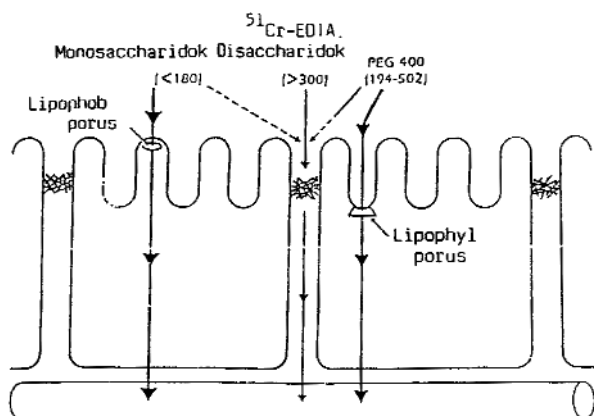
Cytostatikus kezelést követően jelentősen károsodik az intestinális mucosa anatómiai és funkcionális állapota. Károsodik a barrier funkció, egyes anyagok felszívódása csökken, mások szekréciója nő. Gyakori az intestinális protein veszteség. A NSAID kezeléshez hasonlóan nő az intestinális permeabilitás, következményes intestinális gyulladás is kialakul.

Barrier funkció (Permeabilitás) változása egyes betegségekben:

Betegségek	Permeabilitás fokozás	Gyulladás fokozás
Cystás fibrosis	3-5	NA
Necrotizáló enterocolitis	2-3	2
Diabeteses hasmenés	2-3	2
Coeliakia	2-5	2
Crohn betegség:		
Inaktív	2-3	2-4
Aktív	3-5	15-20
Stress	2	NA

Intestinális permeabilitás gyulladásos bélbetegségekben

Beró Adrienn 15 kontroll, 15 M.Crohn és 15 colitis ulcerosás betegben vizsgálta az intestinális permeabilitást ^{51}Cr -EDTA módszerrel.



A kontroll csoporthoz viszonyítva mind a CB, mind a CU-ás betegekben a vizelettel ürített ^{51}Cr -EDTA mennyisége megnövekedett, ami a fokozott intestinális permeabilitás következménye lehet.

Születéskor az intestinális barrier még nem fejlődött ki. Az immunológiai és nem immunológiai intestinális funkciók csak 2 év után képesek kialakulni. Ezért az intestinális epithelium 2 év alatt még fokozottan permeabilis, átereszt számos makromolekulát, szervezetre káros antigéneket. A korai étellel bevitt antigének a később kialakuló ételallergia alapját képezhetik.

Coeliakiában a súlyos bélnyálkahártya histológiai és funkcionális károsodása ismert, a epithelialis nyálkahártyán keresztül a permeabilitás jelentősen fokozódik.

A coeliakia pathogenezeise

1. A gliadin peptidek intraluminalis emésztődése és toxikus epitopok felszabadulása
2. Gliadin dependens intraluminalis zonulin felszabadulása. Gliadin hatásra a epithelialis sejtek felszínén az IL-15 expressio fokozódik.
3. Zonulin hatására megnyílik a tight junction, fokozódik a toxikus gliadin fragmentumok permeabilitása a submucosába.
4. Szöveti transzglutaminase mediálta gliadin deamináció és fokozott kötődés az antigen prezentáló sejt felszínén lokalizálódó HLA DQ2/DQ8 molekulához.
5. Antigen prezentálás a T sejtekhez.
6. A B lymphocytákhoz prezentált antigén a plazmasejtekben antigliadin (AGA)-, antien domysium (AEA) és anti tTG antitest (α TG) képződést indít el.
7. A T killer lymphocyták aktiválása fokozott cytokin produkcióhoz vezet, mely az intestinalis mucosa károsodását okozza.

Stress

Psychológiai és fizikai stress fokozza a víz, elektrolitok, nyák, IgA szekréciót, fokozza az intesztinális permeabilitást. Stress központi idegrendszer neuroendocrin faktorok (corticotropin realising factor), acethylcholin a mukóza neuronjaiból felszabadulva aktivizálja a mastocytákat, melyekből biogen aminok tryptase, histamin szabadulnak fel. Ezek a biogen aminok növelik a transcellularis és paracelluláris permeabilitást. Atropin előkezelés protektív. CRH-antagonista és mastocyta stabilizáló lodoxamid kivédte a stress indukálta hatásokat.

A fokozott intesztinális permeabilitás kezelése

Glutamin: A vékonybél integritás biztosításában fontos. Az intesztinális mitochondriumok konvertálják glutamáttá, ami a Krebs ciklusba belépve ATP szintézishez vezet.

- A tri-peptid glutathion (intracellularis antioxidans) része.
- Glutamin precurzora a glucosamin szintézisnek, mely esszenciális a mucin szintézisben. A nyákréteg a béltraktusban jelentős védőréteget képez.
- Növeli a villusok magasságát, a mukóza vastagságát, a sIgA elválasztását.
- Előnyös a chemoterápia és irradiációs károsodások kezelésében

Diétás rostok: a rövid szénláncú zsírsavak (butyrat, acetat és propionat) -melyek a colonba került diétás rostok bakteriális fermentációjának a végtermékei-, a colon epithel fő táplálói. Csökken a colon pH, mely előnytelen milieaut képez a pathogen baktériumok számára.

Hal olaj: omega-3-zsírsavak a hal olajokban találhatóak. Előnyösek a gyulladásos bélbetegségek-, következményes fokozott permeabilitás kezelésében. Csökkentik a LT B4, thromboxan A2, TNF és proinflammatorikus 2-PG-ok termelődését. 2,7 g/nap hal olaj 59%-ban eredményezett remissiót Crohn betegségben.

Quercetin, Ginkgo és egyéb flavonoid antioxidáns: Számos intesztinális megbetegedés pathogenezisében a mastocytáknak jelentős szerepe van. A mastocyták degranulációjakor biogen aminok, cytokinek szabadulnak fel, mely gyulladásos folyamatokat indukálnak, károsítják az intesztinális barriert. Az antioxidánsok előnyösek a gyulladásos állapotok mérsékelésében, az oxigen szabadgyökök semlegesítésében. Előnyösen alkalmazhatók irradiációs bélkárosodás esetében.

Probiotikumok: Lactobacillus törzsek előnyösek (L.casei.)

- visszaállítják az előnyös bélflórát
- csökkentik az intesztinális pH-t
- antimikrobiális faktorok termelését serkentik

- elősegítik az IgA és sIgA termelődést
- növelik a bél antigen-specifikus IgA immunválaszt

Saccharomyces boulardii: jótékony élesztő, számos bélpanaszt előnyösen befolyásol. Stimulálja a szervezet védőmechanizmusait complement- macrophag aktiváció révén, növeli a sIgA elválasztást.

Fructo-Olygosaccharidák: (FOS) egy molekula sucrose és 1-3 molekula fructose-ból áll. Számos táplálékban előfordul pl.: méz, sör, hagyma, rozs, aszparágus, articsóka, banán, zab.

FOS virtuálisan nem emészthető, de a colon baktériumok jól felhasználják. Növelik a Bifidobacteriumok-, Lactobacillusok számát, a SCFA termelődést, csökkentik az intesztinális pH-t. Csökkentik az abnormális intesztinális permeabilitást.

Összefoglalás:

1. Prevenció: A további károsodások megelőzése.

- Csökkenteni vagy felfüggeszteni kell az alkohol fogyasztást, a NSAID szedést és egyéb irritáló toxikus anyagok fogyasztását.
- Flavonoidok és antioxidánsok előnyösek, javasolt a mastocytá stabilizáló
- Na-chromoglycat szedése.

2. A dysbiosis korrigálása, a normális baktérium flóra visszaállítása

- Probiotikumok, prebiotikumok adás előnyös.

3. A gyulladásos mucosa kezelése. Étkezési rostok, glutamin, hal-olaj adása előnyös.

A fokozott intesztinális permeabilitás normalizálódása megszünteti az u.n. “áteresztő bél” szindrómát, mely circulus vitiosus folyamatot eredményezve számos gyulladásos és autoimmun bélbetegség kifejlődéséhez vezethet.

Irodalom:

1. Bjarnason I. et al: Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581.
2. Bjarnason I. et al: The G.U.T. of Gut. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 807-815.
3. Bjarnason I., PETERS T.: Influence of anti-rheumatic drugs on gut permeability and on the gut associated lymphoid tissue. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1996; 10 (1): 165-176.
4. Beró T., Jávör T.: The effect of cytostatics on the intestinal absorption of D-xylose in patients with malignant lymphoma. *Acta Med Hung* 1983; 40 (4): 247-250.
5. Beró T., Jávör T.: The effect of cyclophosphamide and vincristine on intestinal protein loss in rats. *Arch Toxicol* 1985; 8: 117-121.
6. Beró T.: The effect of cyclophosphamide and vincristine on glucose absorption in rats using in vivo perfusion experiments. *Acta Med Hung* 1986; 436 (4): 369-372.
7. Beró T.: A malabsorptio immunvonatkozásai. *Quart Bull Hung Gastroent Soc* 1985; 3: 23-32
8. Bjarnason I., Peters T.: A persistent defect in intestinal permeability in coeliac disease demonstrated by a ⁵¹Cr-labelled EDTA absorption test. *The Lancet* 1983; 1: 323-325.
9. Beró A.: Gyulladásos bélbetegségek reumatológiai vonatkozásai. *Magyar Reumatológia* 1995; 36: 96-105.
10. Banan A. et al: Ethanol-induced barrier dysfunction and its prevention by growth factors in human intestinal monolayers: evidence for oxidative and cytoskeletal mechanisms. *Issue* 1999; 291 (3): 1075-1085.
11. Söderholm J.D., PERDUE M.H.: Stress and the gastrointestinal tract II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G7-G13.
12. Miller A.L.: The pathogenesis, clinical implications, and treatment of intestinal hyperpermeability. *Alt Med Rev* 1997; 2 (5): 330-345.