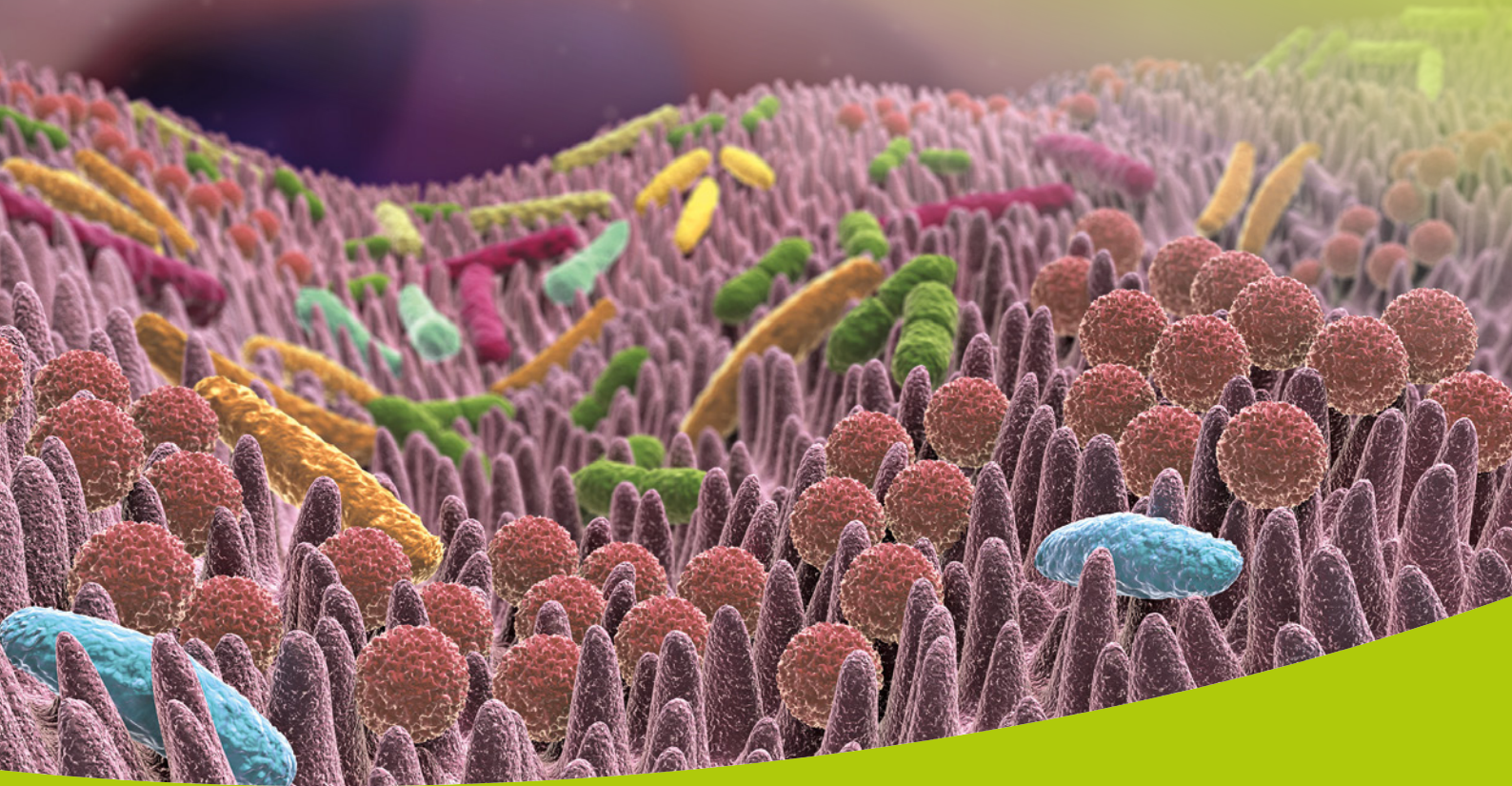




LABOR DR. BAYER



Gesunder Darm, kranker Darm

Diagnostischer Leitfaden für Darm-assoziierte Erkrankungen

Sehr geehrte Partner des Labors Dr. Bayer,

seit mehr als 50 Jahren befassen wir uns im Labor Dr. Bayer mit der Analyse von Mikronährstoffen wie Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Fettsäuren etc. und deren Wechselwirkungen mit dem Hormon- und Immunsystem.

Anstelle isolierter Einzelbestimmungen bieten wir diagnostische Profile aus einer Hand mit entsprechender Kommentierung, die Ihnen, dem behandelnden Therapeuten, umfassende, ganzheitliche Informationen für Ihren individuellen Patienten liefern.

Als das komplementärmedizinische Kompetenzzentrum innerhalb des synlab Netzwerkes stehen wir im Labor Dr. Bayer für höchste Qualität zertifizierter Analytik verbunden mit qualifizierter Beratung auf dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, um dem Vertrauen unserer Einsender in unsere Dienstleistung zu entsprechen.

In diesem Sinne stellen wir Ihnen unser neues diagnostisches Angebot für Darm-assoziierte Erkrankungen vor.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Wolfgang Bayer



Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt



Dr. Wolfgang Bayer



Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt

1	Unser diagnostisches Angebot	5
2	Die diagnostischen Profile	6–11
2.1	Basisprofil Dysbiose	6
2.2	Profil Reizdarm	6–7
2.3	Profil chronisch entzündliche Darmerkrankungen	8
2.4	Profil Enteritis	8–9
2.5	Profil Maldigestions-Syndrom	9
2.6	Profil okkultes Blut/Tumorverdacht	9–10
2.7	Profil „Leaky-Gut-Syndrom“	10–11
2.8	Profil Atopien	11
3	Die Einzelparameter	12–21
3.1	Die intestinale Mikrobiota (Darmflora)	12–15
3.1.1	Allgemeines	12
3.1.2	Ernährung und Mikrobiota	12
3.1.3	Keimbeseidlung des Darmes	13
3.1.4	Dysbiosen und Immunsystem	14
3.1.5	Indikationen zur Erhebung eines Florastatus	14–15
3.2	pH-Wert und Verdauungsrückstände	15–16
3.3	Spezielle Laborparameter	16–21
3.3.1	Beurteilung der Pankreasfunktion: Pankreaselastase	16
3.3.2	Entzündungsparameter: Calprotectin, Lactoferrin, Lysozym, EDN	16–18
3.3.3	Permeabilitätsparameter: α -1-Antitrypsin, PMN-Elastase, β -Defensin, Zonulin	18–20
3.3.4	Fäkaler Immunparameter: sekretorisches IgA	20
3.3.5	Okkultes Blut/Tumorverdacht: Hämoglobin, Hämoglobin-Haptoglobin, M2-PK	20–21
3.3.6	Weitere Spezialparameter: Helicobacter-Antigen, Histamin	21
4	Bakterielle und virale Enteritis-Erreger	22
5	Darmparasitosen	22

Durch Forschungen der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass die intestinale Mikrobiota (Darmflora) ein hohes diagnostisches Potential bei vielen Erkrankungen aufweist (Science 336, 2012). Dieses diagnostische Potential kann insbesondere dann ausgeschöpft werden, wenn die Ergebnisse der Untersuchungen der Mikrobiota im Verbund mit den Ergebnissen der Mikronährstoff-Analytik, von Hormonbestimmungen und des Immunstatus bewertet werden. Es ist daher für uns im Labor Dr. Bayer ein besonderes Anliegen, diesen neuen Erkenntnissen Rechnung zu tragen und unseren Einsendern die Diagnostik der intestinalen Mikrobiota zusammen mit der Mikronährstoff-Diagnostik und unseren vielen weiteren Untersuchungsprofilen aus einer Hand anzubieten.

Wir haben daher neben unseren bekannten Mikronährstoff-, Immun- und Hormonprofilen ein umfassendes Angebot an Untersuchungsparametern der intestinalen Mikrobiota in das Repertoire unserer diagnostischen Verfahren aufgenommen.



Nach Prakash, S. et al.: Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics: Targets and Therapy* 5, 71–86, 2011

1 Unser diagnostisches Angebot

1.1 Der mikrobielle Status der intestinalen Mikrobiota

- a) Bakterienstämme (E.coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus, Bifidobacterium, Bacteroides, Clostridium, Lactobacillus etc.)
- b) Pilze (Candida, Schimmelpilze etc.)

1.2 Die mikrobielle Enteritis-Diagnostik

- a) Bakterien (Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Clostridium difficile etc.)
- b) Viren (Adeno, Noro, Rota etc.)

1.3 Die Bestimmung bakterieller Toxine

Clostridium difficile Toxin, Shiga-Toxin etc.

1.4 Verdauungsrückstände in den Fäeces

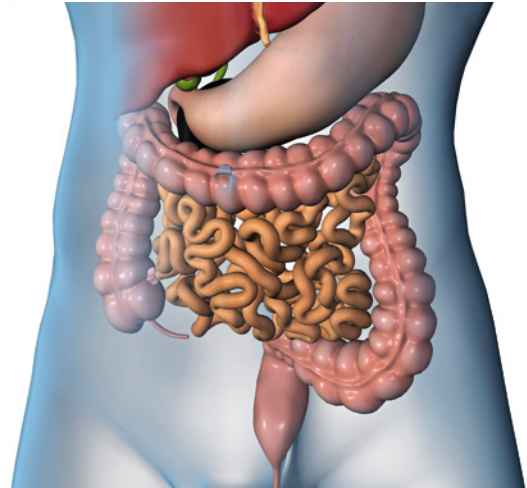
Fett, Stickstoff, Zucker, Wasser, pH

1.5 Weitere Faeces-Parameter

Calprotectin, Hämoglobin, α -1-Antitrypsin, sekretorisches IgA, M2-PK, Elastase, EDN (Eosinophil Derived Neurotoxin), Lysozym, Gallensäuren, Albumin, Histamin, β -Defensin 2, Zonulin etc.

1.6 Parasiten

Ascaris, Taenia, Strongyloides, Serologie von Lamblien, Amoeben, Kryptosporidien, Echinokokken, Trichinen etc.



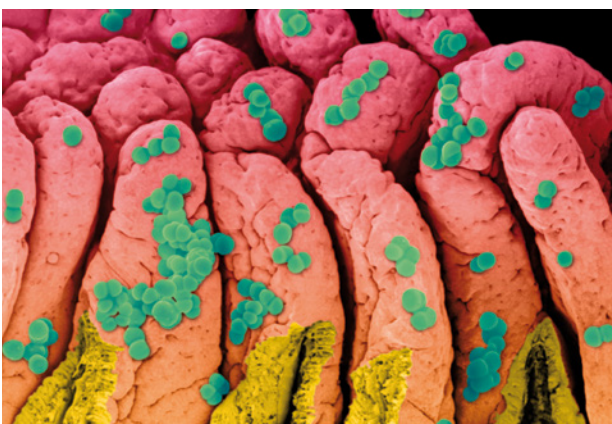
2 Die diagnostischen Profile

Die Bestimmung der verschiedenen Parameter der intestinalen Mikrobiota bekommt ihre diagnostische Relevanz für eine Vielzahl von Erkrankungen erst durch die Bündelung in krankheitsspezifische Profile. Im Folgenden sind wesentliche Profile dargestellt:

2.1 Basisprofil Dysbiose

Dysbiose ist der Oberbegriff für Erkrankungen, die mit einer unphysiologischen Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota einhergehen. Dysbiosen weisen enge Beziehungen zu immunologischen, nutritiven und metabolischen Funktionen auf. Besonders entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa werden heute als Dysbiosen verstanden, wobei eine veränderte intestinale Mikrobiota zu aberranter Stimulation des intestinalen Immunsystems führt.

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen zudem, dass Dysbiosen auch eine Schlüsselrolle bei der Entstehung systemischer Immunerkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis, der Encephalomyelitis oder dem Typ-I-Diabetes sowie bei allergischen Erkrankungen spielen. Das Basisprofil ‚Dysbiose‘ umfasst insbesondere den Status der intestinalen Mikrobiota, Verdauungsrückstände, Gallensäuren, Pankreas Elastase, Calprotectin, Lactoferrin, α -1-Antitrypsin und sekretorisches IgA. Mikronährstoff-Status und Immunprofil liefern ergänzende Informationen.



Therapeutisch lassen sich nachgewiesene Dysbiosen durch entsprechende nutritive, immunologische und metabolische Korrekturen beeinflussen, wenn eine entsprechende diagnostische Klärung erfolgt ist. Wir bieten hierzu auf der Grundlage der diagnostischen Abklärung entsprechende therapeutische Anregungen.

Untersuchungsparameter:

Florastatus, Verdauungsrückstände, Gallensäuren, Pankreas-Elastase, Calprotectin, Lactoferrin, α -1-Antitrypsin, sIgA

2.2 Profil Reizdarm

Das Reizdarm Syndrom (RDS) gehört zu den häufigsten Verdauungsstörungen überhaupt. Es ist gekennzeichnet durch ein breites Spektrum von Symptomen. In den Leitlinien der DGVS und der DGNM wird als Ursache eine instabile intestinale Mikrobiota genannt. Ganz offenbar spielen enge Beziehungen der intestinalen Mikrobiota mit immunologischen und nervalen/psychischen Funktionen bei der Entstehung der vielfältigen Symptomatik eine ursächliche Rolle, während bei den Dyspepsien die entzündliche Reaktion im Vordergrund steht. Oftmals entwickelt sich das Reizdarm Syndrom nach einer Darminfektion mit anschließender Antibiotika-Behandlung. Das Reizdarm Syndrom ist eine Bestätigung für die in vielfältigen Publikationen vertretene Hypothese einer pathophysiologisch bedeutsamen Darm-Hirn-Achse.

Das Diagnose Profil ‚Reizdarm‘ umfasst daher neben dem Status der intestinalen Mikrobiota, der Bestimmung von β -Defensin, Lactoferrin auch den Permeabilitätsmarker Zonulin. Die Bestimmung von Serotonin und

Darm-Hirn-Achse (Gut-Brain Axis)



Cortisol im Plasma, sowie die Abklärung von Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten ergänzen diese Untersuchungen. Negatives Calprotectin erlaubt die Differenzierung zwischen organischen und funktionellen Darmerkrankungen.

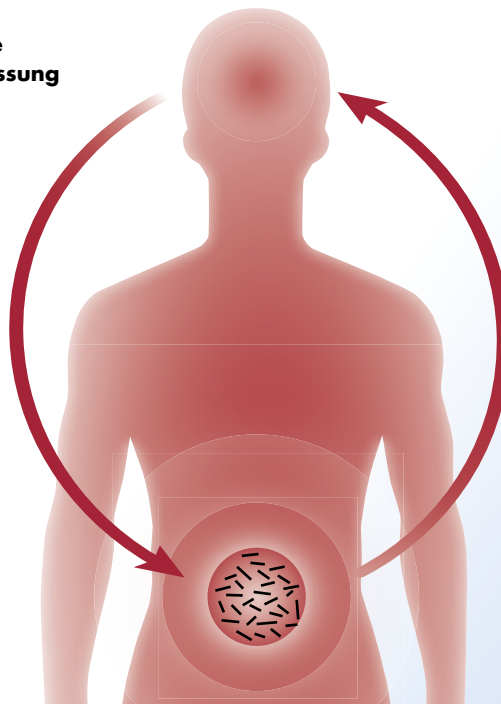
Nach entsprechender diagnostischer Abklärung hat sich die Gabe von Probiotika entsprechend den Ergebnissen des Reizdarm Profils als wirksam erwiesen. Wir bieten hierzu auf der Grundlage der diagnostischen Abklärung entsprechende therapeutische Anregungen. Symptomorientierte Begleitmaßnahmen im Sinne von Ernährungstherapie, Bewegungstherapie, Phytotherapie, Schmerztherapie etc. können zusätzlich zur Anwendung kommen.

Untersuchungsparameter:

Florastatus, Verdauungsrückstände, Pankreas-Elastase, Calprotectin, Lactoferrin, α -1-Antitrypsin, β -Defensin, Zonulin, EDN, sIgA

Die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse und ihre wechselseitige Beeinflussung

Verhaltensstörungen und psychische Einflüsse (z. B. Stress) beeinflussen die Darmfunktion und verändern Lebensraum und Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota



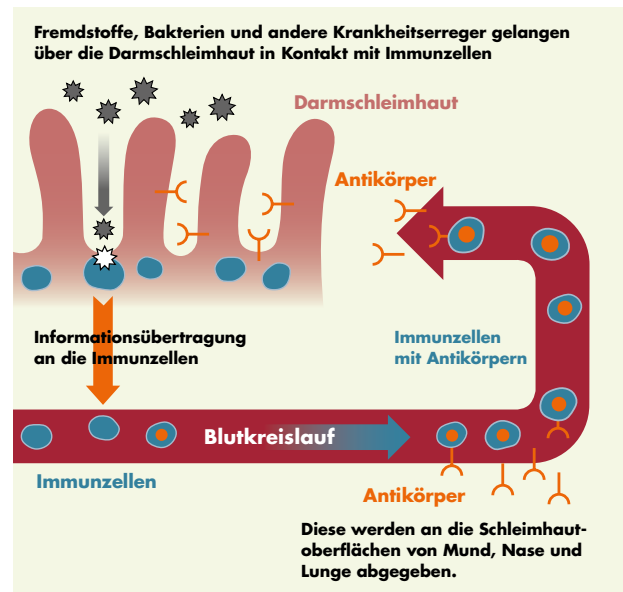
Veränderungen der intestinalen Mikrobiota beeinflussen Darm und Hirnfunktionen

2.3 Profil chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Unter den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind die häufigsten Verlaufsformen Colitis ulcerosa (Deutschland: ca. 8.000 Neuerkrankungen pro Jahr) und M.Crohn (ca. 4.000 Neuerkrankungen pro Jahr). Neben genetischen Prädispositionen sind Dysbiosen, Immunregulationsstörungen, z. T. gegen die eigene Darmflora, Störungen der intestinalen Permeabilität, toxische Einflüsse und vieles mehr ursächlich beteiligt. Ernährung und psychosoziale Faktoren wie Stress spielen eine wichtige Rolle. Beide Erkrankungen sind häufig mit Autoimmunreaktionen im extraskelletären Bereich (M. Bechterew, Sakroiliitis, etc.) sowie mit Osteoporose assoziiert. In beiden Fällen liegen stadienabhängig entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut vor, klinisch bestehen u. a. rez. Diarrhöen und Koliken.

Die Diagnose kann letztendlich nur durch Koloskopie mit Biopsie und Histologie gesichert werden. Laboruntersuchungen können jedoch einen wichtigen Beitrag zur Unterscheidung einer CED von einem nicht-entzündlichen Reizdarmsyndrom (IBS = irritable bowel syndrome) leisten. Auch letzteres kann mit starken Schmerzen im Unterbauch und Durchfällen einhergehen. Parameter wie Calprotectin oder Lactoferrin sind in aller Regel nur bei CED, nicht jedoch bei IBS erhöht. Ist ein histologischer Nachweis einer CED bereits erfolgt, dienen diese Parameter zur Abschätzung der Krankheitsaktivität, wobei ansteigende Werte auf ein Rezidiv hinweisen. Parameter zur Abschätzung der intestinalen Permeabilität ergänzen dieses diagnostische Panel. In jedem Fall ist eine Erhebung des Florastatus wichtig.

CED gehen praktisch immer mit Absorptionsstörungen und/oder intestinalen Verlusten von Mikronährstoffen einher, so dass eine solche ergänzende Diagnostik unerlässlich ist. Zur Abschätzung der immunologischen Veränderungen dient die Erhebung eines Immunstatus.



Untersuchungsparameter:

Florastatus, Verdauungsrückstände, Pankreas-Elastase, Calprotectin, Lactoferrin, α -1-Antitrypsin, EDN

2.4 Profil Enteritis

Unter Enteritis versteht man eine akute Entzündung des Darmes aufgrund einer Infektion mit pathogenen Mikroorganismen und deren toxischen Wirkungen auf die Darmschleimhaut (Enterotoxine). Zu den häufigsten Erregern einer bakteriellen Enteritis zählen *Campylobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Shigella*, *Yersinia*, *Clostridium* aber auch verschiedene Serotypen von *Escherichia coli* (z. B. EHEC). Häufige Erreger einer viralen Enteritis sind Adeno-, Noro- oder Rotaviren. Im Vordergrund der Symptomatik steht akuter Durchfall mit schmerzhaften Darmkrämpfen, verbunden mit einem hohen Flüssigkeits- und Elektrolyt-Verlust.

Im Diagnose Profil ‚Enteritis‘ geht es um die Identifizierung der pathogenen bakteriellen und viralen Enteritis-Erreger. Das Profil umfasst daher den Status der intestinalen Mikrobiota, die Identifizierung der Enteritis-Erreger, die PMN-Elastase und das Lactoferrin.

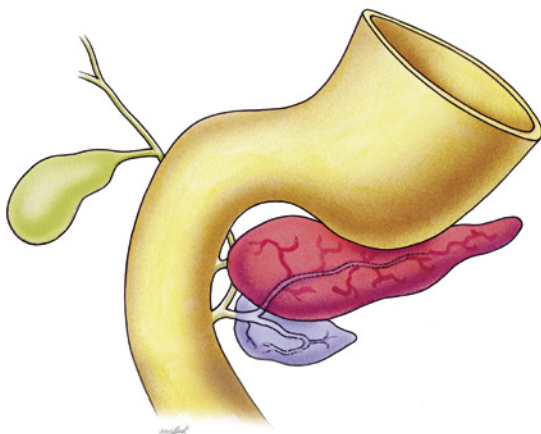
Die Therapie richtet sich nach den Ergebnissen der Keim-Identifizierung und umfasst neben dem Einsatz von Antibiotika den Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten sowie forcierte Hygiene-Maßnahmen.

Untersuchungsparameter:

Florastatus, Verdauungsrückstände, Pankreas-Elastase, Lactoferrin, PMN-Elastase, bakterielle (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*) und virale (Adeno-, Noro-, Rota-Viren) Enteritis-Erreger, mikroskop. Parasitennachweis

2.5 Profil Maldigestions-Syndrom

Das Maldigestions-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Verdauung von Nahrungsbestandteilen und hat dann oftmals ein Malabsorptions-Syndrom, d. h. eine verringerte Resorption von Nährstoffen zur Folge (Malassimilation). Ein Mangel an Pankreas-Enzymen (z. B. exokrine Pankreasinsuffizienz) ist dabei eine häufige Ursache. Auch hepatische Störungen können eine ursächliche Rolle spielen, wenn es zu unzureichender Emulgierung von Nahrungsfetten durch einen Mangel an Gallensäuren kommt (z. B. Gallensteine). Die Folge



ist insbesondere eine mangelnde Verdauung von Nahrungsfetten mit Entwicklung einer Steatorrhoe. Nicht selten spielt dabei auch die Einnahme von Medikamenten eine Rolle. Unter diesen Bedingungen kann es zu massiven Veränderungen der intestinalen Mikrobiota kommen.

Das Diagnose Profil ‚Maldigestion‘ umfasst neben dem Status der intestinalen Mikrobiota insbesondere den Nachweis von Verdauungsrückständen, die Bestimmung von Pankreas-Elastase und von Gallensäuren. Der Mikronährstoff-Status kann zusätzliche Information über die mangelnde Resorptionsleistung liefern.

Nach entsprechender diagnostischer Abklärung hat sich die Gabe von Verdauungsenzymen als eine wirksame Maßnahme erwiesen. Ebenso kann eine erhöhte Zufuhr an Mikronährstoffen erforderlich werden, um die durch Malabsorption verursachten Defizite zu kompensieren.

Untersuchungsparameter:

Florastatus, Verdauungsrückstände, Gallensäuren, Pankreas-Elastase, α -1-Antitrypsin, Calprotectin, Lactoferrin

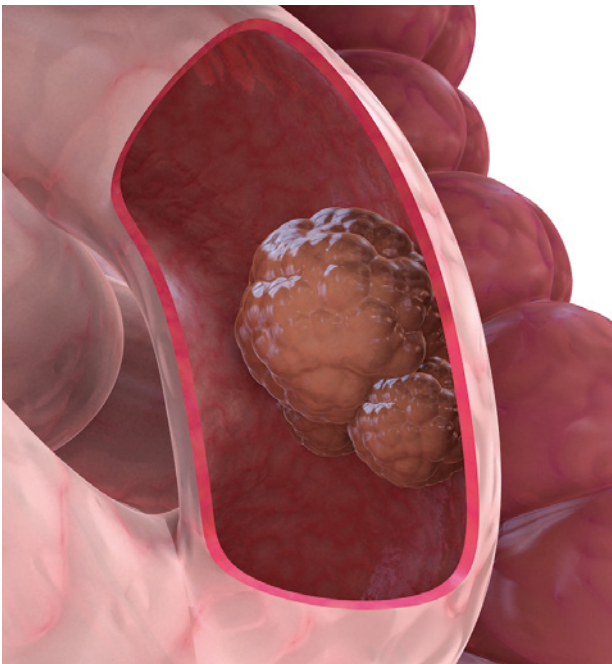
2.6 Profil okkultes Blut/Tumorverdacht

Der Nachweis von Blut in den Faeces ist ein wichtiges diagnostisches Indiz im Hinblick auf eine Reihe von Erkrankungen, die mit Darmblutungen einhergehen können. Hierzu zählen neben entzündlich-hämorrhagischen Prozessen oder Einnahme bestimmter Medikamente beispielsweise auch colorectale Tumoren.

Zwar kann der Nachweis von Blut in den Faeces allein keine definitive Diagnose sichern und colorectale Tumoren gehen in vielen Fällen nicht mit einer Blutung einher, doch ist die für den Patienten wenig belastende Untersuchung im positiven Fall ein Anlass für weitergehende diagnostische Maßnahmen wie z. B. für eine Coloskopie. Insofern stellt die Untersuchung auf okkultes Blut eine empfehlenswerte diagnostische Vorfeldmaßnahme dar, wenn etwa unklare Allgemeinsymptome wie z. B. ein Gewichtsverlust bestehen.

Das Diagnose Profil ‚okkultes Blut‘ umfasst neben dem Nachweis von Hämoglobin und Hämoglobin/Haptoglobin auch Calprotectin und M2-PK.

Bei positivem Nachweis von okkultem Blut in den Faeces sind weitergehende diagnostische Maßnahmen erforderlich. Goldstandard der weiteren Abklärung ist die Coloskopie, da sie gleichzeitig therapeutische Maßnahmen wie z. B. die Ablation von Polypen erlaubt.



Untersuchungsparameter:

Hämoglobin, Hämoglobin-Haptoglobin, M2-PK, Calprotectin

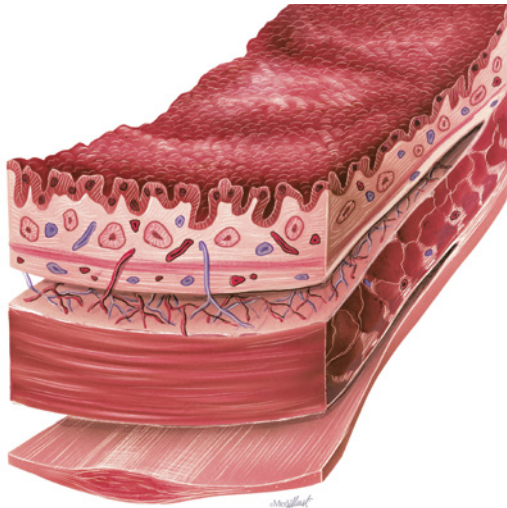
2.7 Profil „Leaky-Gut-Syndrom“

Neben einer ausgewogenen bakteriellen Besiedlung des Darms sowie einer ausreichenden Bildung von Mukosaschleim und sekretorischem IgA ist eine intakte intestinale Epithelschicht unabdingbare Voraussetzung für die Abwehr von Pathogenen und zur Verhinderung des Durchtritts unerwünschter Substanzen durch die Darmwand.

Ein kontrollierter Durchtritt von Nährstoffen vom Darmlumen in den Blutkreislauf kann auf mehreren Wegen erfolgen:

- transcellulär, d. h. durch die Epithel-Zellen selbst (über Rezeptoren, durch Endocytose)
- paracellulär, d. h. durch die Zellzwischenräume, wobei tight junctions den Übertritt von Flüssigkeit und gelösten Stoffen regulieren.

Infolge genetischer Disposition, durch Toxine, durch Dysbiosen, bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten und vor allem bei chronisch entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut kommt es zu einer vermehrten Durchlässigkeit (Permeabilität) der Darmwand. In der Folge wird die Barrierefunktion der Darmwand beeinträchtigt und es kommt zu einem vermehrten Übertritt unerwünschter Stoffe in den Blutkreislauf. Dabei kann es sich um pathogene Keime, Schadstoffe und unzureichend abgebaute Nahrungsbestandteile handeln. Die Folge: zunächst lokale Entzündungen der Darmschleimhaut, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und vermehrte Bildung von Autoantikörpern; später kommt es auch zu entzündlichen Veränderungen an anderen Geweben und Organen. So wird es verständlich, dass ein „Leaky-Gut-Syndrom“ Korrelationen zu einer ganzen Reihe von Autoimmunerkrankungen zeigt, wie dies z. B. für Diabetes Typ-1, Multiple Sklerose oder Rheumatoide Arthritis gezeigt werden konnte.



Eine ganze Reihe fäkaler Parameter erlaubt heute die Diagnose bzw. den Ausschluss eines „Leaky-Gut-Syndrom“. Von besonderer Bedeutung haben sich erwiesen: α -1-Antitrypsin, PMN-Elastase, β -Defensin, Zonulin, sIgA und Histamin.

Interaktionen mit dem Hormonsystem sind bekannt, so begünstigt eine erhöhte Produktion von Stresshormonen und Neurotransmittern die Manifestation eines „Leaky-Gut-Syndrom“.

Untersuchungsparameter:

Florastatus, Verdauungsrückstände, α -1-Antitrypsin, PMN-Elastase, β -Defensin, Zonulin, sIgA, Serum-Albumin, Histamin

2.8 Profil Atopien

Unter dem Begriff Atopien fasst man eine Reihe von Störungen zusammen, die mit einer veränderten Immunitätslage (Th2 Dominanz) einhergehen, wie z. B. Neurodermitis, Ekzeme, Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Lebensmittel-Allergien etc. Die Häufigkeit der atopischen Erkrankungen ist hoch und betrifft immer häufiger auch jüngere Patienten. Atopische Erkrankungen stehen in vielen Fällen mit Veränderungen der intestinalen Mikrobiota in einem ursächlichen Zusammenhang. Der Aufbau einer physiologischen Mikrobiota im Kindesalter ist ein wichtiger Schutz vor atopischen Erkrankungen.

Im Rahmen der Diagnostik von Atopien spielen neben der Verifikation einer Th2 Dominanz bei den Immunparametern besonders auch Untersuchungen der intestinalen Mikrobiota eine wichtige Rolle. Das Diagnose Profil ‚Atopien‘ umfasst daher neben den entsprechenden Immunparametern den Status der intestinalen Mikrobiota, die Dysbiose Parameter, die Entzündungs-Parameter sowie die Permeabilitätsparameter.

Bei entsprechenden diagnostischen Befunden im Sinne einer unphysiologischen Mikrobiota sind bei Patienten mit Atopien neben immuntherapeutischen Interventionen auch nutritive Maßnahmen wie z. B. Probiotika therapeutisch angezeigt, um über den Darm als dem größten Immunorgan zu einer Normalisierung der Immunfunktionen beizutragen.

Untersuchungsparameter:

Florastatus, Verdauungsrückstände, Pankreas-Elastase, EDN, α -1-Antitrypsin, β -Defensin, Zonulin, sIgA, Calprotectin, Histamin

3 Die Einzelparameter

3.1 Die intestinale Mikrobiota (Darmflora)

3.1.1 Allgemeines

Im Dünndarm befinden sich ca. 10^3 bis 10^9 im Dickdarm ca. 10^{11} bis 10^{12} Mikroorganismen pro ml. Das Lumen des Dickdarms ist ein exzellenter Bioreaktor für Mikroorganismen. Die Gesamtzahl aller Bakterien im menschlichen Körper wird auf 10^{14} geschätzt.

Bei der intestinalen Mikrobiota handelt es sich um ein Ökosystem in dynamischem Gleichgewicht.

Dabei unterscheidet man grundsätzlich:

- Allochthone Bakterien, die vorübergehend anwesend sind und
- Autochthone Bakterien, die ständig vorhanden sind und meist schleimhautnahe Biofilme bilden.

Funktionen der intestinalen Mikrobiota

- Metabolisierung von Nahrungsbestandteilen. Hierzu gehört z. B. der Abbau sog. Ballaststoffe durch die Bakterien des Dickdarms sowie die Synthese verschiedener Vitamine und Fettsäuren.
- Aufrechterhaltung der Schleimhaut-Barriere. Diese stellt auch eine mikrobielle Barriere dar und wirkt einer Vermehrung pathogener Keime entgegen und begrenzt damit das Wachstum z. B. von *Clostridien*, *Campylobacter* und *Candida*.

- Entwicklung des intestinalen Immunsystems, insbesondere
 - Organisation der Peyerschen Plaques und der isolierten Lymphfollikel
 - Sekretion antimikrobieller Substanzen
 - Akkumulation von Immunzellen in der Mucosa

3.1.2 Ernährung und Mikrobiota

Eine der stärksten Einflussgrößen auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota ist die Ernährung, da die Darmbakterien eine ausgeprägte Substratpräferenz aufweisen und gleichzeitig ein starker Wettbewerb um die verfügbaren Energie-Ressourcen besteht. Insbesondere der Fett- und Polysaccharid-Anteil der Ernährung bestimmt die Zusammensetzung und Funktion der intestinalen Mikrobiota.

Hohe Zufuhren an Fett und Kohlenhydraten führen zu einem Anstieg der Firmicutes und einer Abnahme der Bacteroidetes.

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass eine abnehmende Zufuhr an Kohlenhydraten zu einer Abnahme bestimmter Gruppen von Firmicuten führt wie z. B. *Roseburia* und *Eubacterium*.

Bei Personen, die sich über längere Zeit proteinreich und reich an tierischen Fetten ernährt hatten, überwog in der intestinalen Mikrobiota *Bacteroides*, während bei kohlenhydratreich ernährten Personen *Prevotella* dominierte. Änderungen des Ernährungsregimes und damit verbun-



dene Verschiebungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota führen zu entsprechenden Umstellungen der Genexpression. So kommt es bei Polysaccharid reicher Ernährung zu vermehrter Expression von Kohlenhydrat-abbauenden Enzymen wie Glykosidhydrolasen oder Polysaccharidlyasen. Diese Veränderungen der Genexpression stellen sicher, dass sich die Mikrobiota anpassen kann im Interesse einer möglichst hohen Energie-Effizienz zugunsten des Wirtes.

Diese Anpassungsprozesse an die Mikrobiota können sich bei Ernährungsfehlern entsprechend ungünstig auswirken z. B. im Sinne einer Perpetuierung einer bestehenden Adipositas durch verstärkte Energie-Extraktion aus der Nahrung.

Bestimmte Ernährungsformen können in Verbindung mit der daran angepassten intestinalen Keimbesiedelung auch Immunstörungen hervorrufen. So existieren beispielsweise in entsprechenden menschlichen Populationen mit niedriger Fettzufuhr und hoher Aufnahme von pflanzlichen Polysacchariden praktisch keine Allergien oder Asthma. Bei diesen Populationen wird die Mikrobiota durch *Prevotella* und *Xylanibakter* dominiert, die über die entsprechenden Enzyme zum Abbau von Zellulose und Xylan verfügen und dabei große Mengen an kurzkettigen Fettsäuren produzieren. Diese wiederum tragen zur immunologischen Homöostase im Darm bei, d.h. der Immunstatus eines Individuums bzw. ganzer Populationen wird wesentlich durch die Ernährung und die damit verbundene Darm Mikrobiota bestimmt.

3.1.3 Keimbesiedelung des Darmes

Wirt und Mikrobiota haben sich gemeinschaftlich entwickelt und bilden eine Art Superorganismus.

Anfänglich weist die Mikrobiota eine sehr einfache Zusammensetzung auf. Bei normaler Geburt wird die Mikrobiota des Neugeborenen durch die vaginale Besiedelung der Mutter bestimmt mit einer Dominanz von *Lactobacillus*, *Prevotella* und *Sneathia*. Bei Geburt durch Kaiserschnitt wird die Mikrobiota hingegen durch die Hautkeime der Mutter bestimmt mit einem Überwiegen von *Staphylococcus*, *Corynebacterium* und *Propionibacterium*. Nach der Stillzeit werden obligate Anaerobier dominant.

Beim Erwachsenen dominieren vier Bakterienstämme das menschliche intestinale Habitat.

Zu ca. 90 % sind dies Bacteroidetes (z. B. *Bacteroides*) und Firmicutes (z. B. *Clostridium*) daneben Proteobakterien (z. B. *Escherichia*) und Aktinobakterien (z. B. *Bifidus*).

Während sich im Dünndarm vorwiegend Enterococcus- und Lactobacillus-Spezies finden, besteht die Dickdarmflora aus Anaerobiern wie *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Clostridium*, etc. Quantitativ überwiegt die Dickdarmflora die Dünndarmflora bei weitem.

Milchsäure-bildende Bakterien wie Lactobacillus und Bifidobakterium werden häufig als sog. Protektivflora bezeichnet, da sie die Ansiedlung pathogener Keime auf mehreren Wegen hemmen können:

- Wachstumshemmung durch antibakterielle Substanzen
- Absenkung des pH-Werte durch Bildung von ansäuernden Substanzen
- Kolonisationsresistenz durch Bildung eines Biofilms auf Schleimhäuten

Zu den proteolytisch aktiven Keimen, die überwiegend im Dickdarm angesiedelt sind, gehören *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* und *Clostridium*. Diese wurden früher als **Fäulnisflora** bezeichnet, da zu ihren Stoffwechselprodukten z. B. Amine, Phenole, Indole und Gase wie H₂S gehören, die sich durch unangenehmen Geruch bemerkbar machen. Gelangen Proteine in nicht oder nur teilweise abgebauter Form in den Dickdarm, so werden sie durch die dortige Flora zersetzt, wobei neben Amino- und Fettsäuren auch potentielle toxische Stoffe gebildet werden. Diese Proteolyse verläuft am effektivsten bei pH-Werten >7, zu dass es therapeutisch sinnvoll ist, den Stuhl-pH in den sauren Bereich zu verschieben.

Die Untersuchung der intestinalen Mikrobiota sollte immer den Nachweis **fakultativ pathogener Keime** wie *E. coli* *biovar*, *Klebsellia*, *Proteus* und *Clostridium difficile* einschließen.

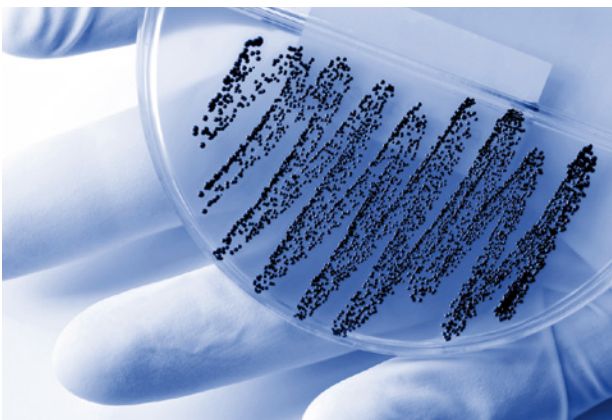
3.1.4 Dysbiosen und Immunsystem

Dysbiose ist der Oberbegriff für Erkrankungen, die mit einer unphysiologischen Zusammensetzung der Darmbakterien einhergehen. Zwischen Dysbiose und Immunstörungen bestehen enge Zusammenhänge. Insbesondere entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa werden als Dysbiosen verstanden, wobei die veränderte Mikrobiota zu aberranter Stimulation des intestinalen Immunsystems führt.

Es zeigt sich zunehmend, dass Dysbiosen auch eine Schlüsselrolle bei der Entstehung systemischer Immunerkrankungen spielen wie z. B. bei der rheumatoiden Arthritis, der Encephalomyelitis, dem Typ I Diabetes oder bei allergischen Erkrankungen.

Die intestinale Mikrobiota beeinflusst über verschiedene Faktoren das Immunsystem des Wirtes.

Die abgegebenen Faktoren und ihre Metabolite treten insbesondere mit dem angeborenen Immunsystem in Wechselwirkung und erzeugen den Zustand einer physiologischen Entzündung mit kontinuierlicher Produktion und Freisetzung von Reparaturfaktoren, antibakteriellen Proteinen, Immunglobulin A, etc., was einerseits zur Aufrechterhaltung der Darmschleimhautbarriere und andererseits zur Aufrechterhaltung einer wünschenswerten physiologischen Mikrobiota führt. Ohne diese konstitutive Wechselwirkung zwischen Mikrobiota und Immunsystem des Wirtes kommt es zu Störungen von Krankheitwert und Penetration von Bakterien durch die Darmschleimhaut.



3.1.5 Indikationen zur Erhebung eines Florastatus

Die Untersuchung der Stuhlflora stellt ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Ernährungsweise des Menschen dar. Fett- und eiweißreiche Kost über längere Zeit führt ebenso zu charakteristischen Veränderungen wie eine sehr ballaststoffreiche Ernährung. Atopische Erkrankungen sind ebenso wie chronisch-entzündliche Erkrankungen mit autoimmuner Komponente meist mit Störungen der intestinalen Mikrobiota assoziiert. Gastrointestinale Erkrankungen beeinflussen per se die Darmflora, wie z. B. exokrine Pankreasinsuffizienz, Diarrhöen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und viele mehr. Iatrogene Einflüsse, wie Antibiotikatherapie, Chemotherapie oder Immunsuppressiva können ebenso zu entsprechenden Veränderungen beitragen.

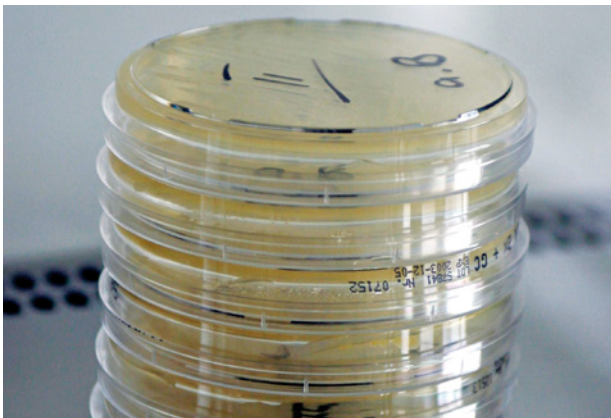
Die Indikationen lassen sich wie folgt zusammen fassen:

- Beurteilung der Ernährungsgewohnheiten
- Gastrointestinale Erkrankungen
- Chronische Erkrankungen mit autoimmuner Komponente
- Atopische Erkrankungen
- Verlaufskontrolle nach Therapie mit Antibiotika, etc.



Im Rahmen des Florastatus werden folgende Keime erfasst:

Stuhlflora aerob
E. coli
E. coli biovare
Enterobacter spp.
Enterococcus spp.
Proteus spp.
Pseudomonas spp.
Staphylococcus aureus
β-häm. Streptokokken
Klebsiella spp.
Stuhlflora anaerob
Bacteroides spp.
Clostridium spp.
Bifidobacterium spp.
Lactobacillus spp.
Hefe-Schimmelpilze
Candida albicans
Candida glabrata
Candida crusei
Geotrichum cand.
Schimmelpilze



3.2 pH-Wert und Verdauungsrückstände

Unter gemischter Ernährung findet sich in Mitteleuropa ein **pH-Wert** des Stuhls zwischen 6,0 und 7,0, wobei pH-Werte zwischen 5,8 und 6,5 anzustreben sind. Eine an Kohlenhydraten reiche Ernährung stimuliert die saccharolytische Bakterienflora des Dickdarms, was zur Bildung kurzkettiger Fettsäuren und zur Ansäuerung führt. Eiweiß-reiche Ernährung hingegen fördert die proteolytisch aktiven Keime und induziert eine Verschiebung in Richtung des alkalischen Bereichs. Bei einem pH-Wert > 7.0 können sich verschiedene Enteropathogene leichter ansiedeln. Ursache alkalischer pH-Werte ist nicht selten eine Vermehrung der anaeroben Fäulnisflora, z. B. durch Clostridien.

Die **Fett- und Eiweiß-Ausscheidung im Stuhl** ist normalerweise vergleichsweise niedrig. Eine Erhöhung weist auf ein pathologisches Geschehen hin. Eine erhöhte Fettausscheidung zeigt eine Maldigestion oder Malabsorption an. Ursache einer Maldigestion ist meist eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit verminderter Bildung Fett-spaltender Enzyme (z. B. Lipase), bei Malabsorption ist an einen Gallensäuremangel zu denken. Ursächlich dafür ist eine Überwucherung der Dünndarmflora mit Keimen des Dickdarms und nachfolgendem verstärktem Abbau der Gallensäuren oder bei einer Störung der Gallensäurerückresorption im terminalen Ileum. Der resultierende Mangel von Gallensäuren führt zu einer eingeschränkten Emulgierung von Nahrungsfett und Anstieg der Fett-Konzentration



im Stuhl. Ein wichtiger weiterer diagnostischer Parameter ist daher die **Bestimmung der Gallensäuren** im Stuhl. Eine erhöhte Konzentration an Gallensäuren im Stuhl ist wegen einer Umwandlung in toxische Metabolite ein Risikofaktor für die Entstehung eines Colon-Carcinoms. Eine erhöhte Eiweiß-Ausscheidung kann eine verminderte Bildung proteolytischer Enzyme durch die Bauchspeicheldrüse anzeigen.

3.3 Spezielle Laborparameter

3.3.1 Beurteilung der Pankreasfunktion: Pankreaselastase

Bei der Pankreaselastase handelt es sich um ein proteolytisches Glykoprotein, das im Pankreas produziert und ins Duodenum sezerniert wird. Das Enzym ist Pankreas-spezifisch.

Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz:

Auf Grund der hohen Sensitivität ist die Bestimmung der Pankreaselastase der zentrale Parameter zur nicht invasiven Diagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, z. B. aufgrund einer chronischen Pankreatitis. In Folge der erhöhten Konzentration nicht resorbierter Nahrungsfette und Eiweiß kann es zu einer Überwucherung durch die Fäulnisflora im Darm kommen, die in der weiteren Folge auch die Milieu-stabilisierende Säuerungsfloora verdrängen kann. Es bestehen also enge Zusammenhänge zwischen Pankreasinsuffizienz und Florastatus. Auch Mikronährstoffdefizite sind unter diesen Bedingungen häufig nachzuweisen.

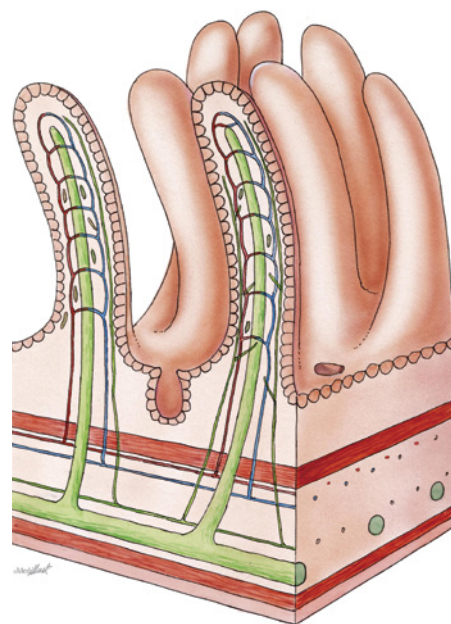
Pankreaselastase und Diabetes: Eine besonders hohe Häufigkeit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz findet sich bei Diabetikern, bei denen neben der endokrinen, auch eine exokrine Pankreasinsuffizienz bestehen kann. Davon sind zirka 50 % der Diabetiker betroffen.

Pankreasinsuffizienz und IgE-Erhöhung: Bei bestehender exokriner Pankreasinsuffizienz kann es zu einem gestörten Abbau antigener Strukturen im Darm kommen, so dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz nicht selten mit erhöhten Konzentrationen von spez. IgE- (und IgG/IgG₄) im Serum korreliert ist. Korrelationen zu atopischen Erkrankungen sind damit gegeben.

Präanalytik: Im Gegensatz zur Bestimmung des Chymotrypsins wird die Pankreaselastase nicht durch eine Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen beeinflusst.

3.3.2 Entzündungsparameter: Calprotectin, Lactoferrin, Lysozym, EDN

Eine ganze Reihe von Stuhlparametern dienen dem Nachweis einer latenten oder aber auch manifesten entzündlichen Veränderung der Darmmukosa. Bei signifikanten Veränderungen ist eine weitere endoskopische und histologische Abklärung in der Regel erforderlich. Liegt bereits eine endoskopisch oder histologisch gesicherte Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wie z. B. M. Crohn oder Colitis ulcerosa vor, ermöglichen die nachfolgend dargestellten Entzündungsmarker eine Einstufung der Krankheitsaktivität und dienen zum Monitoring des Therapieerfolges.



Calprotectin

Was ist Calprotectin? Calprotectin stellt mit zirka 60 % das mengenmäßig häufigste Protein im Zytosol neutrophiler Granulozyten dar, wobei sich geringere Konzentrationen auch in Monozyten finden. Bei entzündlichen Aktivierungen wird Calprotectin freigesetzt und sowohl im Stuhl als auch im Blut lassen sich stark ansteigende Werte nachweisen. Dabei kann der obere Referenzbereich um bis zum hundertfachen überschritten werden. Erhöhte Calprotectinwerte im Stuhl finden sich bei fast allen gastrointestinalen Erkrankungen mit entzündlicher Komponente und bei vielen Neoplasien.

Differenzierung zwischen organischen und funktionellen Darmerkrankungen: Bei gastrointestinalen Erkrankungen mit entzündlicher Genese oder Beteiligung kommt es als Folge der Einwanderung von Neutrophilen in das Darmlumen zu einem Anstieg des fäkalen Calprotectins. Erhöhungen ergeben sich z. B. bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Bei einem Reizdarmsyndrom beziehungsweise bei organischen Erkrankungen des Intestinaltraktes wie Divertikulitis oder Polypen fehlt hingegen in aller Regel der Anstieg von Calprotectin. Dieser Marker erlaubt damit eine Differenzierung zwischen organischen und funktionellen Darmerkrankungen.

Verlauf von Krankheitsaktivität und Therapie-monitoring: Calprotectin zeigt als entzündungsspezifischer Marker die Entzündungsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa an und korreliert sehr gut mit histologischen und endoskopischen Befunden der Krankheitsaktivität. Ansteigende Calprotectinwerte können bereits vor Auftreten klinischer Erscheinungen ein Rezidiv anzeigen. Unter erfolgreicher therapeutischer Intervention kommt es hingegen zu einem raschen Rückgang erhöhter Calprotectinwerte.

Differentialdiagnose bei akuter infektiöser Diarrhoe: Bei einer akuten nicht entzündlichen Diarrhoe sind Marker wie Calprotectin im Stuhl in aller Regel nicht vermehrt nachweisbar. Damit ist eine Abgrenzung zu einer akuten entzündlichen Diarrhoe möglich.

Calprotectin und Tumorerkrankungen: Bei colorectalen Carcinomen sind in zirka 90 % der Fälle Erhöhungen des Calprotectins nachweisbar, wobei der obere Referenzbereich um den Faktor 10 bis 20 überschritten werden kann. Auf Grund seiner fehlenden Spezifität ist Calprotectin für die Diagnosestellung eines colorectalen Carcinoms nicht geeignet.

Lactoferrin

Was ist Lactoferrin? Lactoferrin ist ein Zellmembran-Protein neutrophiler Granulozyten, das in der intestinalen Mukosa vorhanden ist und dort antibakterielle Effekte ausübt. Lactoferrin ist ein sensibler und sehr spezifischer Parameter für den Nachweis von entzündlichen Darmerkrankungen, da im Stuhl nachweisbares Lactoferrin mit der Einwanderung von Granulozyten aus der Darmwand in das Darmlumen korreliert.

Abgrenzung entzündlicher und nicht-entzündlicher Darmerkrankungen: Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen steigt das Lactoferrin im Stuhl stadienabhängig an, so dass ein hoher Wert auf eine gesteigerte Krankheitsaktivität hinweist. Im Gegensatz dazu ist das Lactoferrin bei Patienten mit Reizdarmsyndrom nicht erhöht, da bei diesen Patienten intestinale Entzündungen in der Regel nicht vorliegen. Die Bestimmung von Lactoferrin im Stuhl dient daher der Abgrenzung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen von einem in der Regel nicht entzündlichen Reizdarmsyndrom, wobei auch hier schwere Abdominalschmerzen und Durchfall auftreten können.

Die Sensitivität zur Abgrenzung einer aktiven Colitis ulcerosa beziehungsweise eines aktiven Morbus Crohn gegen ein Reizdarmsyndrom liegen bei zirka 85 %, während die Spezifität Werte von über 90 % erreicht. Dabei können bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen 100-fach höhere Lactoferrin-Konzentrationen und mehr im Vergleich zu Gesunden beziehungsweise zu Patienten mit Reizdarmsyndrom nachgewiesen werden.

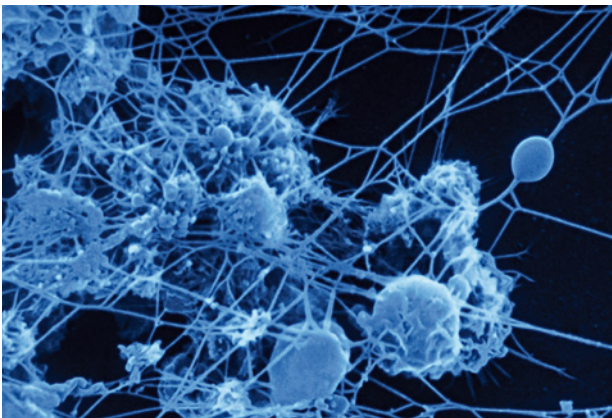
Lactoferrin in der Verlaufskontrolle: Die Bestimmung von Lactoferrin im Stuhl eignet sich sehr gut als Aktivitätsmarker bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, da die Höhe der Werte mit der Entzündungsaktivität korreliert. Im Verlauf von aktiven Schüben kann es zu Lactoferrin-Anstiegen im Stuhl um mehrere Zehnerpotenzen kommen, während die Werte bei effizienter Therapie innerhalb von zirka einer Woche wieder auf Normalwerte zurückgehen können.

Lysozym

Lysozym ist ein weiterer leukozytärer Marker, der primär aus segmentkernigen neutrophilen Granulozyten und Monozyten stammt. Im Rahmen der unspezifischen Abwehr ist es vor allem gegen die Zellwand Gram-negativer Bakterien gerichtet. Es stellt einen Indikator für das Ausmaß der Leukozyteneinwanderung dar und ist deshalb bei bakteriell oder viral bedingten Darm-schleimhautveränderungen, bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sowie auch bei intestinalen Neoplasien in erhöhter Konzentration im Stuhl nachweisbar.

EDN (Eosinophil Derived Neurotoxin)

Was ist EDN? EDN ist ein kationisches Glycoprotein, das von aktivierten Eosinophilen freigesetzt wird und starke zytotoxische Eigenschaften hat. Bei der Degranulierung aktivierter Eosinophiler treten hoch basische Proteine wie EDN in die umgebende Gewebe ein. Diese Granulaproteine sind zum einen in der Lage, Parasiten abzutöten, andererseits ist eine erhöhte Konzentration von EDN im Gastrointestinaltrakt in der Regel mit einer Entzündung und einer Gewebeerstörung assoziiert.



EDN und Allergien: Eine Vielzahl von Entzündungsprozessen wie atopische Dermatitis, allergische Augenentzündungen, aber auch Parasiten- und Bakterieninfektionen sowie Autoimmunerkrankungen sind mit einer eosinophilen Aktivierung assoziiert. Insbesondere bei Nahrungsmittelallergien vom Soforttyp ist eine signifikante Erhöhung von EDN im Stuhl nachzuweisen, so dass EDN-Bestimmungen auch im Rahmen allergischer Reaktionen von großer Bedeutung sind. Erhöhte EDN-Konzentrationen sollte daher eine weitere Abklärung auf Auslöser eines allergischen Geschehens nach sich ziehen.

EDN im Stuhl und Entzündungsprozesse: Sowohl subklinische als auch aktuelle klinisch evidente Entzündungsprozesse auf gastrointestinaler Ebene gehen mit einer Erhöhung von EDN im Stuhl einher. Dabei bestehen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa direkte Korrelationen zwischen der Höhe dieses Stuhlparameters und der Krankheitsaktivität. Zeigen sich bei Verlaufskontrollen ansteigende Werte, so kann dies ein bevorstehendes Rezidiv anzeigen.

Iatrogene Einflüsse: Gabe von Glucocorticoiden bewirkt eine Verminderung der Eosinophilenzahl und damit zu einer Verminderung der EDN-Konzentrationen im Stuhl. ACE-Hemmer können falsch hohe EDN-Spiegel verursachen.

3.3.3 Permeabilitätsparameter: α -1-Antitrypsin, PMN-Elastase, β -Defensin, Zonulin

Eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmmukosa (erhöhte intestinale Permeabilität, „Leaky-Gut“-Syndrom) geht mit einem verminderten Schutz des Organismus vor pathogenen Erregern und Toxinen einher. Gleichzeitig kommt es in Folge der erhöhten Durchlässigkeit der Darmmukosa zu einer vermehrten Aufnahme von nicht vollständig abgebauten Nahrungsbestandteilen, was dann zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten und zu manifesten Allergien führen kann. Auf der Basis dieser Veränderungen kann es zu einem chronischen Entzündungsprozess mit kontinuierlich vermehrter Bildung proinflammatorischer Zytokine und anderer Entzündungsmediatoren kommen, was auch Autoimmunerkrankungen triggern kann.

Ursächlich zu nennen sind eine ganze Reihe von Grunderkrankungen wie

- chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- glutensensitive Enteropathie
- weitere Intoleranzen wie Laktose- oder Fruktoseintoleranz
- Pankreasinsuffizienz
- Dysbiosen
- vermehrte Belastung mit Schwermetallen und sonstigen Toxinen
- Mangel an sekretorischem IgA
- Noxen, die die Darmschleimhaut a priori negativ beeinträchtigen können, wie z. B. Alkohol.

Für die Erkennung von Permeabilitätsstörungen sind inzwischen eine ganze Reihe moderner Stuhlparameter verfügbar, die im Folgenden besprochen werden.

α -1-Antitrypsin

Was ist α -1-Antitrypsin? α -1-Antitrypsin ist ein in der Leber synthetisiertes Akut-Phase-Protein, das bis zu 90 % der α -1-Globuline ausmacht. Es ist ein unspezifischer Proteaseinhibitor und hemmt (in absteigender Aktivität) Enzyme wie Elastase, Trypsin, Plasmin, Thrombin und Plasminogen. Auf Grund seiner hohen antiproteolytischen Aktivität wird es intestinal nur gering gradig abgebaut, so dass es sich im Stuhl sehr gut nachweisen lässt.

α -1-Antitrypsin und Darmpermeabilität: Erhöhte Stuhlkonzentrationen sind häufig auf passive enterale Verluste des Serum- α -1-Antitrypsins zurückzuführen, so dass dieser Marker enge Rückschlüsse auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut und somit auf ein Leaky-Gut-Syndrom ergibt.

α -1-Antitrypsin und Allergien: Erhöhte Stuhlkonzentrationen von α -1-Antitrypsin konnten z. B. bei Kindern mit Kuhmilchallergie festgestellt werden. Generell können erhöhte Werte auf Erkrankungen des allergischen Formenkreises hinweisen, wobei auch Querbeziehungen zur Glutenunverträglichkeit nachgewiesen wurden.

PMN-Elastase

Neutrophile Granulozyten produzieren die PMN-Elastase (Poly-Morpho-Nuclear-Elastase) zum Abbau von phagozytiertem Material. Dieses Enzym wird beim gesunden Menschen nicht oder nur in sehr geringen Konzentrationen im Stuhl nachgewiesen. Erhöhte Werte weisen auf entzündliche Darmschleimhautveränderungen wie z. B. bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oder auch bei intestinalen Neoplasien hin.

β -Defensin

Was sind Defensine? Defensine, wie das hier näher besprochene β -Defensin-2, sind körpereigene antimikrobielle Peptide, die von wesentlicher Bedeutung für die Barrierefunktion der intestinalen Mukosa sind. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der nicht oxidativen Keimtötung und haben ein breites antimikrobielles Spektrum, das Bakterien, Pilze und behüllte Viren umfasst („körpereigenes Antibiotikum“). Produktionsort der β -Defensine sind neutrophile Granulozyten und Epithelzellen der Darmschleimhaut.



Eine verminderte Konzentration von β -Defensinen im Stuhl weist auf eine eingeschränkte Barriere-Funktion der Darmschleimhaut und eine eingeschränkte Immunfunktion hin, was mit einer erhöhten Anfälligkeit für bakterielle Infekte im Bereich der Darmschleimhaut einhergeht.

β -Defensine und chronisch entzündliche Darm-erkrankungen: Ein Mangel an β -Defensinen wird als mögliche Ursache bei der Entstehung eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa diskutiert. Da humanes β -Defensin-2 einen Entzündungsmarker bei Colitis ulcerosa darstellt, bei Morbus Crohn jedoch gering gradig ausgeprägte Veränderungen zeigt, kann dieser Parameter möglicherweise auch wichtige Hinweise zur Differenzierung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa geben.

Zonulin

Was ist Zonulin? Das Protein Zonulin ist ein wichtiger Regulator der intrazellulären Kontakte der Darmwand (tight junctions). Diese intestinale epitheliale Barriere spielt eine zentrale Rolle für Toleranz und Immunität gegen Fremd-Antigene. Nach Bindung an einen spezifischen Rezeptor an der Oberfläche von Darmwand-Epithelzellen induziert Zonulin eine Öffnung der tight junctions und erhöht dadurch die Durchlässigkeit der Darmepithelzellschicht. Unterschiedliches antigenes Material kann die Darmbarriere passieren, was mit lokalen und systemischen Entzündungsprozessen und Autoimmunerkrankungen intestinaler und extraintestinaler Lokalisierung assoziiert sein kann.

Zonulin und Autoimmunerkrankungen: Bei Patienten mit Zöliakie ist eine Hochregulation des Zonulins in der Darmmukosa nachzuweisen. Zusammenhänge zwischen Zonulin-Expression und erhöhter Darmpermeabilität wurden auch für verschiedene andere Erkrankungen mit autoimmuner Beteiligung gezeigt, wie Typ-1-Diabetes, Multiple Sklerose, Rheumatoider Arthritis und M. Bechterew, bei denen Zonulin einen wichtigen Biomarker darstellen kann.

Therapeutische Ansatzpunkte: Aus therapeutischer Sicht ist es wichtig, dass die Zonulin-Konzentration im Stuhl durch Gabe von Probiotika abgesenkt werden kann.

Ein ergänzender Parameter ist das **Serum-Albumin im Stuhl**, das als Haupt-Serum-Protein bei exsudativen Entzündungen und bei Blutungen ins Darmlumen in erhöhter Konzentration im Stuhl auftritt.

3.3.4 Fäkaler Immunparameter: Sekretorisches IgA (sIgA)

Sekretorisches IgA (sIgA) ist ein Schutzfaktor von Schleimhautoberflächen, dessen Synthese unabhängig von der Serum-IgA-Synthese erfolgt. Die Plasmazellen im Bereich der Lamina propria der Darmschleimhaut produzieren täglich 2–3 g sIgA. Es handelt es sich um ein dimeres IgA, das sehr stabil ist und gut im Stuhl gemessen werden kann. Seine Wirkungen können wie folgt zusammengefasst werden:

- Bindung, Immobilisierung und Neutralisierung von Antigenen
- Verminderung der Zelladhärenz von pathogenen Keimen
- anti-entzündliche Wirkungen

Während erhöhte Stuhl-Konzentrationen von sIgA auf verstärkte Abwehrreaktionen hinweisen, weisen verminderte Werte auf eine unzureichende Produktion oder vermehrten Verbrauch hin, wie dies bei rez. Darminfektionen und humoralen Immundefekten nachzuweisen ist.

sIgA ist ein Biomarker des Darm-assoziierten Immunsystems.

3.3.5 Okkultes Blut/Tumorverdacht: Hämoglobin, Hämoglobin-Haptoglobin, M2-PK

Der immer noch weit verbreitete Guajak-Test (Hämoccult) auf okkultes Blut erfordert mehrtägige diätetische Maßnahmen, da der Test auch auf tierisches Blut reagiert und so zu falsch positiven Ergebnissen führen kann, während z. B. Vitamin C ein negatives Ergebnis vortäuschen kann.

Neuere immunologische Teste weisen nur humanes Blut als **Hämoglobin** nach. Neben einer höheren Empfindlichkeit ist besonders die verbesserte Spezifität und geringere Störanfälligkeit hervorzuheben. Durch bakteriellen Abbau des Globins und Umwandlung des Häms zu

Porphyrinen können jedoch Blutungen in den proximalen Abschnitten des Colons verborgen bleiben. Hämoglobin bildet mit Haptoglobin einen stabilen Komplex, der nicht diesem bakteriellen Abbau unterliegt, sodass die Diagnostik durch die Bestimmung des **Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes** verbessert werden kann.

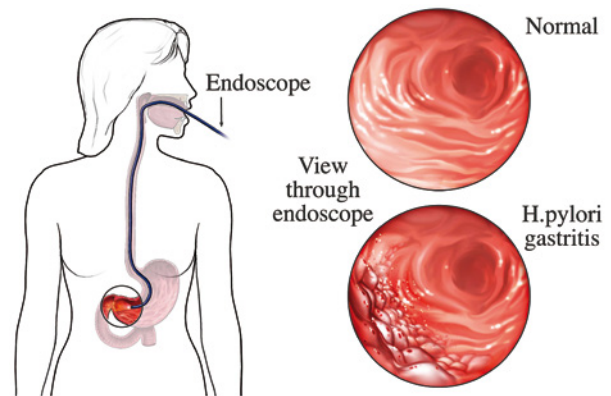
Mit der Bestimmung von **M2-PK im Stuhl** konnte in den letzten Jahren ein weiterer wichtiger Parameter für die Früherkennung eines kolorektalen Carcinoms etabliert werden. Die Pyruvatkinase (PK) ist ein Schlüsselenzym des Glucose-Stoffwechsels, wobei das Isoenzym M2 in seiner dimeren Form eine hohe Charakteristik für proliferierende Zellen aufweist. Der Nachweis ist unabhängig von okkultem Blut.

In verschiedenen Studien konnten Sensitivitäten für kolorektale Tumoren in einer Größenordnung von 75–80 % bei einer Spezifität von > 90 % nachgewiesen werden, wobei keine Unterschiede zwischen blutenden und nicht-blutenden Tumoren bestehen. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie M. Crohn und Colitis ulcerosa weisen jedoch im aktiven Schub ebenfalls zu einem hohen Prozentsatz positive Befund für M2-PK auf.

3.3.6 Weitere Spezial-Parameter: **Helicobacter pylori-Antigen, Histamin**

Die Infektion mit **Helicobacter pylori (Hp)** gehört zu den häufigsten gastro-enteritischen Erkrankungen. Über 70 % der Gastritiden und Ulcera des Magens und Duodenums werden durch Hp verursacht mit dem Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Folgeerkrankungen wie chron. rez. Gastritis, peptische Ulcera sowie Adenocarcinome des Magens und MALT-Lymphome.

Neben bakteriologischen, serologischen, molekularbiologischen und histologischen Nachweisen steht seit einigen Jahren ein immunologischer Test zum **Nachweis von Hp-Antigen im Stuhl** zur Verfügung. Dieser Test hat eine dem ¹³C-Harnstoff-Atemtest vergleichbare Spezifität und Sensitivität.



Wiederholte dreimalige Testdurchführung dient als primäres Screening, wobei negative Ergebnisse eine akute Hp-Infektion weitgehend ausschließen. Ein positiver Test spricht für eine Infektion oder Reinfektion bzw. eine symptomfreie Besiedlung. In diesem Fall sind weitere diagnostische Maßnahmen wie Serologie und ggf. Gastroskopie und histologische Diagnostik (evtl. mit Resistenzbestimmung) anzuschließen.

Histamin ist ein biogenes Amin, das aus der Aminosäure Histidin gebildet wird. Es kommt in hoher Konzentration z. B. in Mastzellen und basophilen Granulozyten vor, aus denen es bei allergischen Reaktionen vom Typ I freigesetzt wird und eine wichtige Mediatorsubstanz der Entzündungsreaktionen darstellt.

Histamin kommt auch in Nahrungsmitteln wie geräucherter Fisch, Salami, gereiftem Käse oder Wein vor und kann vielfältige Unverträglichkeitsreaktionen auslösen, wie gastrointestinale Störungen, Hautreaktionen, Juck- und Niesreiz, Asthma-Anfälle, Kopfschmerzen und vieles mehr. Man spricht dann von einer Histaminintoleranz. Als Screening-Test steht jetzt die Bestimmung von **Histamin im Stuhl** zur Verfügung. Die Stuhlprobe sollte am besten während einer akuten Symptomatik genommen werden.

Der Histamin-Abbau erfolgt u. a. über das Enzym Diaminoxidase (DAO), die z. B. von Enterozyten gebildet wird. Eine niedrige Aktivität oder Hemmung dieses Enzyms kann daher ebenfalls zu einer Histaminintoleranz führen, sodass bei erhöhtem Histamin im Stuhl eine ergänzende Bestimmung der DAO im Serum angeschlossen werden sollte.

4 Bakterielle und virale Enteritis-Erreger

Hierbei handelt es sich um eine akute Entzündung der Darmschleimhaut ausgelöst durch Bakterien (*Campylobacter*, *Salmonellen*, *Shigellen*, *Yersinien*, *Clostridien*, *Staphylococccen*, *E. coli* etc.) oder Viren (Noro, Adeno, Rota etc.) bzw. deren Toxine (Enterotoxine). Leitsymptome sind akute Diarrhoen mit starkem Wasser- und Elektrolytverlust. Hieraus ergibt sich auch die klinische Diagnose.

Der Erregernachweis hat in erster Linie epidemiologische Bedeutung und ist in aller Regel ohne therapeutische Konsequenz, da eine antibiotische Behandlung der bakteriellen Enteritis nur in Ausnahmefällen indiziert ist.

Von zentraler Bedeutung bei der Therapie von Enteritiden ist der Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten sowie im Rahmen der Vorbeugung eine forcierte Hygiene.



5 Darmparasitose

Darmparasiten sind trotz des zunehmenden Hygienebewusstseins in der Bevölkerung auch in der heutigen Zeit keine Seltenheit. Gründe hierfür sind beispielsweise vermehrter Tourismus, Haus- und Kleintierhaltung, moderne Essgewohnheiten (z. B. rohe Fleisch- und Fischgerichte) sowie auch bestimmte Therapien, wie z. B. mit Immunsuppressiva.

Bei Verdacht auf eine Darmparasitose sollte der Parasitennachweis im Stuhl aus drei Stuhlproben (von drei unterschiedlichen Tagen) durchgeführt werden.

Für die Labordiagnostik einer Darmparasitose aus Stuhl wird routinemäßig das Verfahren der Direktmikroskopie angeboten. Dieses erfasst das Vorhandensein von Wurmeiern (z. B. *Ascaris*, *Taenia*), Larven (z. B. *Strongyloides*) und Zysten (z. B. Amöben, *Giardia lamblia*).

Achtung:

Tesafilmabklatschpräparat zum Nachweis von Oxyuren.

Auf Anforderung werden zusätzlich verschiedene Antigennachweise angeboten (Kryptosporidien, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*).

Achtung:

Bei V. a. Leberamöbiasis, Echinokokkose und Trichinose sind serologische Untersuchungen erforderlich.

Gesunder Darm, kranker Darm –
Diagnostischer Leitfaden für Darm-assoziierte
Erkrankungen

Autoren:

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer,
Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmid

© 2013 SYNLAB Services GmbH

Herausgeber:

Labor Dr. Bayer

Kompetenzzentrum für komplementär-
medizinische Diagnostik der SYNLAB
MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH

Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen
Telefon +49-711-16418-0
Telefax +49-711-16418-18
info@labor-bayer.de
www.labor-bayer.de

Bildnachweise:

www.stock.adobe.com
Titelseite

www.corbisimages.com
Seite 6 und 15 (Abb. rechts)

www.doc-stock.com
Seite 5, 9, 11, 12 (Abb. rechts), 14 (Abb. rechts),
15 (Abb. links), 16, 18, 19, 21, 22

www.shotshop.com
Seite 10, 12 (Abb. links), 14 (Abb. links)

Gestaltung und Satz:

Himbeerrot GmbH
www.himbeerrot-design.de

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- Allergiediagnostik
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Hormone/Neurotransmitter
- Immundiagnostik
- Infektionsdiagnostik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Mineralstoffe und Spurenelemente
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Nutrigenomik
- Oxidativer/nitrosativer Stress
- Säure-Basen-Haushalt
- Schwermetalle
- Speicheldiagnostik
- Stuhldiagnostik
- Vitamine

**Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns,
wir beraten Sie gern.**

**Telefon +49 711 164 18-0
info@labor-bayer.de**

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik
der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH
Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen