

Fachinformation 0066

Reizdarm

Ein Leitfaden für Diagnose
und Therapie





Inhalte

Reizdarmsyndrom	4
Das Symptombild	4
Standarddiagnostik	5
Mögliche Ursachen	6
Labordiagnostik: Mikrobiom-Analyse	10
Mukosale Störungen	12
Labordiagnostik	15
Genetische Faktoren	20
Kohlenhydratunverträglichkeiten	21
Laktoseintoleranz	22
Fruktosemalabsorption	24
Saccharose-/Isomaltose-Intoleranz	26
Sorbitintoleranz	27
FODMAP-Intoleranz	28
Overgrowth-Syndrom	30
Getreide-assoziierte Erkrankungen	33
Histaminintoleranz	35
IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien	38
IgG-assoziierte Nahrungsmittelunverträglichkeiten	39
Verdauungsstörungen	41
RDS und Gallensäureverlust	43
Psychovegetative Störungen	45
Anamnese, Patientenkontakt	45
Körperliche Untersuchung	46
L-Tryptophan im Stuhl	48
Unzureichende Mikronährstoffversorgung	49
Literatur	52

Reizdarmsyndrom

Ein Leitfaden für Diagnose und Therapie

Das Reizdarmsyndrom (RDS), auch als Colon irritabile bezeichnet, gehört zur Gruppe der funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen und zählt in der Gastroenterologie zu den am häufigsten gestellten Diagnosen. Schätzungsweise leiden ca. 20 – 30% der Bevölkerung an einem RDS, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Die Erstmanifestation liegt im frühen Erwachsenenalter (20 – 40 Jahre).¹

Das RDS zeigt sich durch chronische gastrointestinale Beschwerden, die in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen. Eine eindeutige Ursache für das RDS ist bisher nicht bekannt, in den letzten Jahren konnten aber einige Faktoren (z.B. Störungen des intestinalen Mikrobioms, gastrointestinale Infekte) ausfindig gemacht werden, die mit dem Auftreten eines RDS in Verbindung stehen. Mit Hilfe moderner Laborparameter besteht heute die Möglichkeit, diese Faktoren zu untersuchen, die in der Standarddiagnostik in der Regel keine Beachtung finden.

i Der Begriff Colon irritabile, der häufig als Synonym für das RDS verwendet wird, erweckt den Anschein, dass es sich um ein auf das Kolon beschränktes Geschehen handelt. Tatsächlich liegt aber eine umfassende, sowohl vom Dick- als auch vom Dünndarm ausgehende Funktionsstörung vor. Wesentliches pathophysiologisches Merkmal des RDS ist die gestörte Darmmotilität.

Das Symptombild

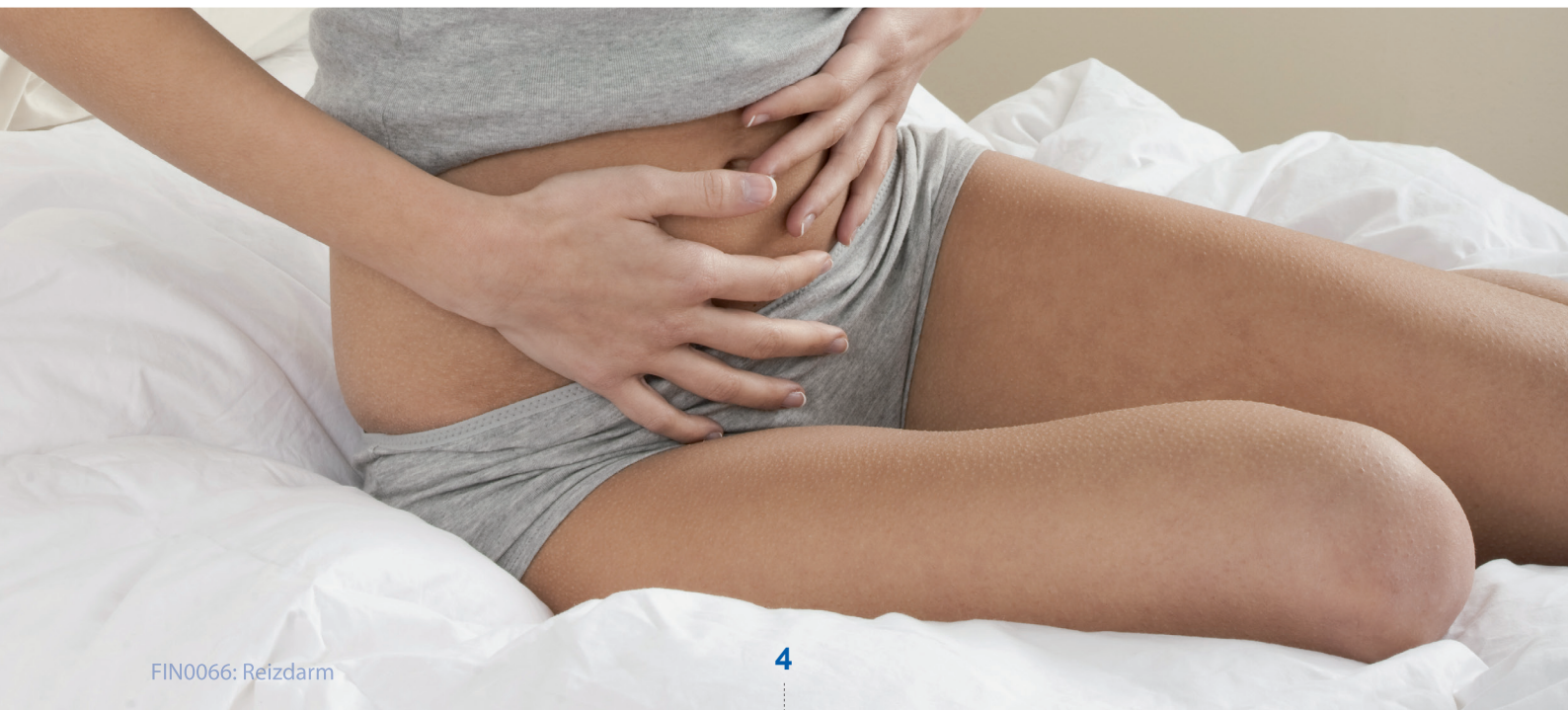
Charakteristisch für das RDS sind gastrointestinale Beschwerden wie Stuhlnunregelmäßigkeiten, Bauchschmerzen, Druckschmerzhaftigkeit im Unterbauch, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen. Zudem geben Patienten häufig an, dass nach dem Stuhlgang das Gefühl einer unvollständigen Darmentleerung zurückbleibt.

Beim RDS werden drei Untergruppen voneinander unterschieden:

- diarrhö-dominierend (ca. 1/3 der Fälle)
- obstipations-dominierend (ca. 1/3 der Fälle)
- gemischt/alternierend (ca. 1/3 der Fälle)

In den meisten Fällen verläuft das RDS chronisch oder chronisch-rezidivierend, es kann aber auch spontan zur Remission kommen. In Stresssituationen verstärken sich die Beschwerden häufig, sodass bei vielen Patienten eine ausgeprägte psychische Komponente vorliegt. Viele Reizdarm-Patienten leiden zudem an Depressionen und/oder Angststörungen.

Durch gastrointestinale und psychische Symptome führt das RDS bei den Betroffenen häufig zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.



Standarddiagnostik

In der Regel haben Reizdarm-Patienten, bevor sie sich der naturheilkundlich orientierten Praxis zuwenden, umfangreiche gastroenterologische Untersuchungen durchlaufen. Eine gründliche fachärztliche Diagnostik trägt entscheidend dazu bei, schwerwiegende Erkrankungen auszuschließen. Eine diagnosesichernde labor- oder apparatetechnische Standarduntersuchung für das RDS existiert nicht.

In der S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom wurden folgende Diagnosekriterien für das RDS festgelegt:²

Die Krankheit des Reizdarmsyndroms (RDS; Irritable Bowel Syndrome/IBS) liegt vor, wenn alle 3 Punkte erfüllt sind [starker Konsens]:

- Es bestehen chronische, d.h. länger als 3 Monate* anhaltende Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
- Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt, und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
- Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

*Eine Symptombdauer > 2-3 Wochen, aber < 3 Monate rechtfertigen noch nicht die Diagnose eines Reizdarmsyndroms.³ Dennoch gelten die Empfehlungen zum Management (Diagnostik, Therapie) des Reizdarmsyndroms auch für diese Patienten; denn auch diese Patienten bedürfen einer diagnostischen Abklärung und können therapeutisch nicht vertröstet werden. Eine Symptombdauer < 2-3 Wochen ist hingegen nicht Gegenstand der aktuellen Leitlinien.

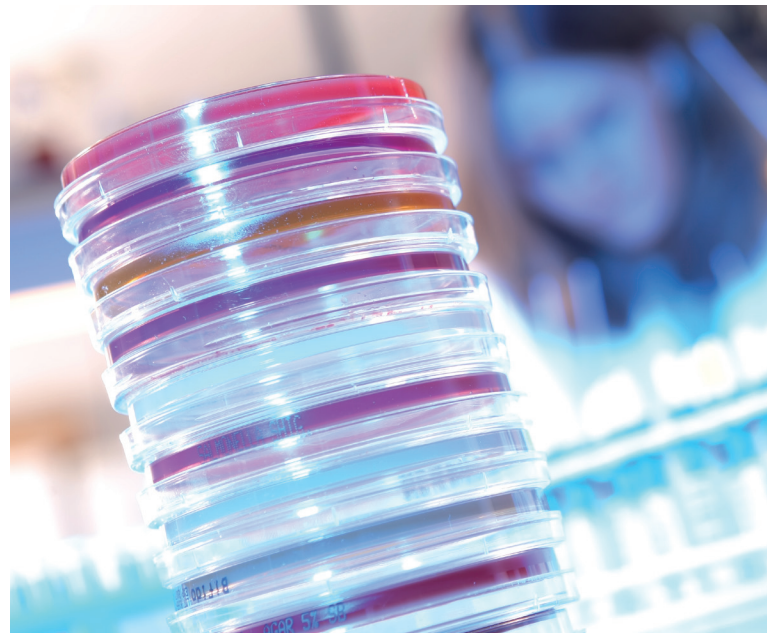
Allgemeine Parameter zum Ausschluss akuter Prozesse und schwerwiegender Darmerkrankungen

Basislabor

- Kleines Blutbild
- BSG
- GOT, GPT, GGT
- Kreatinin
- Harnsediment
- Parasiten und Blut im Stuhl

Bildgebende bzw. makroskopische Diagnostik

- Endoskopie Mastdarm u./o. Dickdarm
- evt. Röntgenuntersuchung Dünndarm
- Abdominelle Sonographie
- Bariumkontrastaufnahmen des oberen Gastrointestinaltraktes



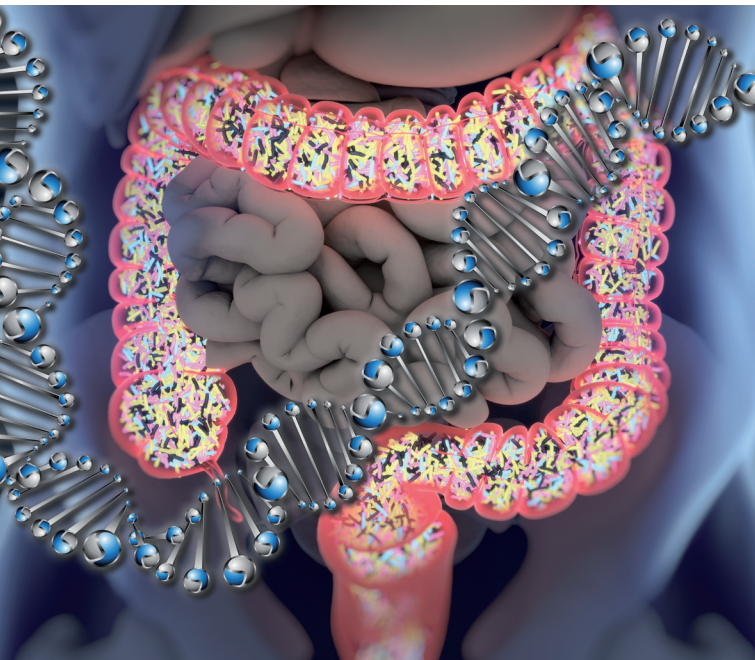
Mögliche Ursachen

Eine eindeutige Ursache für das RDS konnte bislang nicht aufgefunden werden. Dennoch gibt es einige Faktoren, die mit der Entstehung eines RDS assoziiert werden oder eine dem RDS ähnliche Symptomatik hervorrufen.

Gastrointestinale Infekte

Bei 7-36% aller Patienten mit gastrointestinalen Infekten entwickelt sich postinfektiös ein RDS.⁴ Im Rahmen einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Entwicklung eines RDS selbst nach leichten Magen-Darm-Infekten ansteigt.⁵ Vor allem virale Infekte erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines postinfektiösen RDS in den folgenden fünf Jahren. Bei Patienten mit psychischen Vorerkrankungen ist das Risiko für die Entwicklung eines postinfektiösen RDS nochmals höher.

Vermutlich führen latent entzündliche Darmschleimhautentzündungen (siehe unter „mukosale Störungen“, S. 13) und Veränderungen im Mikrobiom nach gastrointestinalen Infekten zum Auftreten des postinfektiösen RDS.



Störungen des intestinalen Mikrobioms

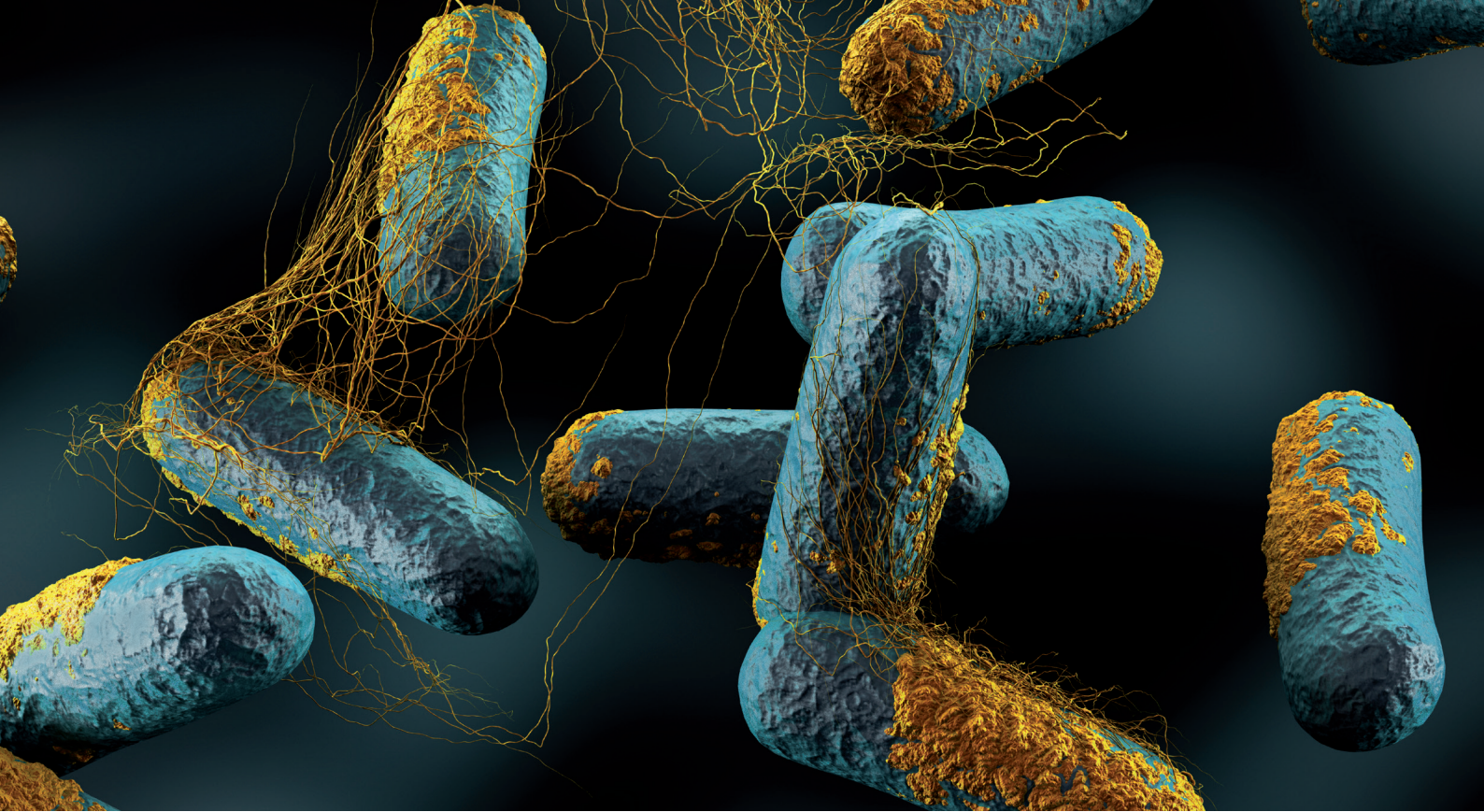
Das intestinale Mikrobiom, die Gesamtheit aller den Darm besiedelnden Mikroorganismen, ist für den Gesundheitszustand des Menschen von essenzieller Bedeutung. Nach dem heutigen Stand der Forschung besiedeln mehr als 1.000 unterschiedliche Bakterienspezies den Menschen und jeder Mensch beherbergt damit mindestens 160 Spezies, die direkt oder indirekt an den physiologischen Prozessen wie Metabolismus, Immunität und Schutz vor anderen Pathogenen beteiligt sind.⁶

Ein von der Norm abweichendes Mikrobiom ist, je nach Schwere der Fehlbesiedelung, nicht mehr oder nur noch begrenzt im Stande, seine physiologischen Aufgaben zu erfüllen. Die daraus resultierende Störung der mikrobiellen Barriere zieht letztlich eine Störung der mukosalen Barriere nach sich. Hieraus resultieren weitere Pathomechanismen, die zu latent entzündlichen Veränderungen der Mukosa mit nachfolgenden Permeabilitätsstörungen führen können. Damit wird ein Circulus vitiosus in Gang gesetzt, da Veränderungen der Permeabilität u. a. das Risiko für Immunreaktionen gegen Nahrungsmittelbestandteile erhöhen. Darüber hinaus können im Rahmen mikroökologischer Störungen pathogene Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten leichter einen Zugang zu Schleimhautrezeptoren finden, sich schneller vermehren und so leichter Infektionen auslösen.

Eine Dysbiose des Darmmikrobioms ist neben vielen weiteren Erkrankungen (z. B. metabolisches Syndrom, Diabetes, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) auch mit dem RDS assoziiert.

Veränderungen des Mikrobioms bei Reizdarmpatienten

Vergleichende Darmflorauntersuchungen zwischen Gesunden und Reizdarm-Patienten haben gezeigt, dass es charakteristische Unterschiede gibt.⁷ So zeigen Reizdarm-Patienten vom Diarrhö-Typ im Vergleich zu Gesunden beispielsweise eine signifikant geringere Anzahl an Laktobazillen und Bifidobakterien.



In der Grundlagenforschung des menschlichen Mikrobioms wurden bei vielen Patienten ein Zusammenhang mit der Zusammensetzung der Darmbakterien beobachtet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe von beschwerdefreien Patienten resultieren diese Unterschiede in einem ca. 1,5-fachen Anstieg der Anzahl an Bakterien der Gattungen *Dorea*, *Ruminococcus* und *Clostridium* spp. sowie einer deutlichen Reduktion der Gattungen *Bifidobacterium* spp. und *Faecalibacterium prausnitzii*.⁸

Hilfreich: Stuhltransplantation

Johnsen et al. untersuchten den Einfluss einer Stuhltransplantation auf die Symptome bei Reizdarm-Patienten.⁹ Die Forschungsgruppe konnte zeigen, dass sich die Beschwerden nach der Stuhltransplantation signifikant verbesserten. Nach 12 Monaten befanden sich die Symptome allerdings wieder auf dem Ausgangsniveau, da sich die Fremdkeime im Darm der Betroffenen nicht ausreichend ansiedeln konnten.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass besonders Stuhltransplantationen mit hohen Keimzahlen an Bifidobakterien im Spender-Stuhl die Symptome des RDS deutlich reduzieren.¹⁰ Langzeiteffekte wurden in dieser Studie allerdings nicht untersucht.

Störend: erhöhte Keimzahlen von Clostridien

Neben verringerten Keimzahlen an Laktobazillen und Bifidobakterien konnte bei Reizdarm-Patienten eine erhöhte Clostridien-Anzahl im Dünndarm nachgewiesen werden. Eine aufgewucherte Clostridienflora kann zu unspezifischen Abdominalbeschwerden führen. Ebenso kann es zu einem Anstieg von fäkalen Entzündungsparametern wie Calprotectin, α -1-Antitrypsin und/oder EPX (eosinophiles Protein X) kommen.

Allgemein zeichnen sich Clostridien durch ihre intensive Stoffwechselaktivität aus, wobei vor allem durch die Verwertung von Fetten und Eiweißen toxische Metabolite (z.B. biogene Amine, Ammoniak oder Ko-Karzinogene, welche an der Entstehung von Dickdarmkarzinomen beteiligt sind) anfallen. Die entstehenden biogenen Amine (z.B. Histamin) werden über die Diaminoxidase (DAO) abgebaut.

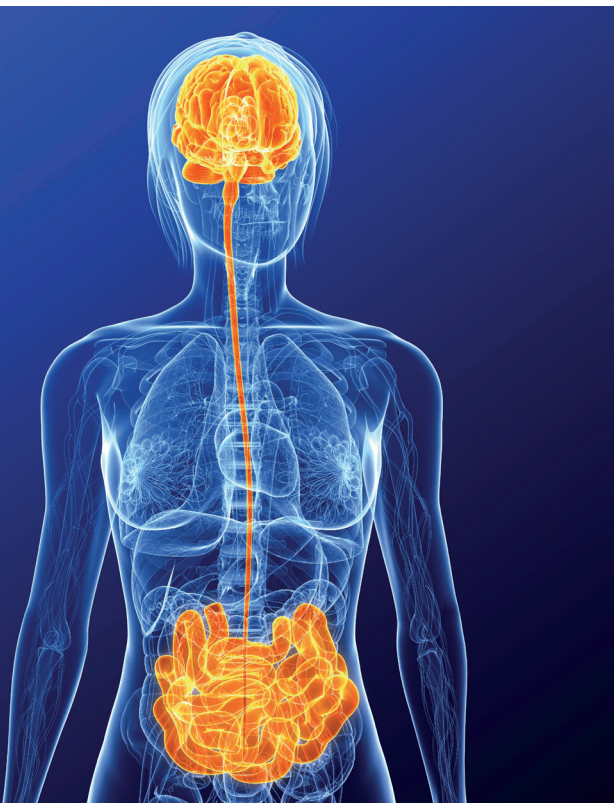
Im Falle einer unzureichenden DAO-Aktivität kann eine dominierende Clostridienflora zu pseudoallergischen Symptomen im Sinne einer Histaminose führen. Die Ursachen für ein Aufwuchern von Clostridien sind vielfältig, aber in aller Regel durch ein erhöhtes Substratangebot (Fett, Eiweiß) und/oder unzureichende antagonistische Effekte des Darmmilieus zu begründen. Letzteres ist in der Regel durch eine reduzierte Säuerungsflora zu erklären.

Insgesamt wird deutlich, dass das intestinale Mikrobiom einen großen Einfluss auf das Beschwerdebild des RDS hat und deshalb eine dauerhafte Stabilisierung der Darmflora angestrebt werden sollte.



Die Darm-Gehirn-Achse

Die Darm-Hirn-Achse bezeichnet die Verbindung zwischen dem zentralen (ZNS) und dem enterischen Nervensystem (ENS, „Bauchhirn“). Das ENS stellt ein komplexes Geflecht aus Nervenzellen dar, das den gesamten Gastrointestinaltrakt durchzieht. Es reguliert Verdauungsprozesse, wie Motilität, Sekretion und den gastrointestinalen Blutfluss und kann vollständig autonom arbeiten, unterliegt aber den Einflüssen von Sympathikus und Parasympathikus.



Die Kommunikation zwischen zentralem und enterischem Nervensystem ist komplex und erfolgt u.a. über den Neurotransmitter Serotonin. Ca. 90% der Gesamtmenge des Serotonins befinden sich in den enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen) der Darmwand, nur etwa 10% hingegen sind im ZNS lokalisiert.

Serotonin

Durch chemische Stimuli oder Dehnungsreize wird Serotonin im Darm freigesetzt und bindet an 5-HT-Rezeptoren auf intrinsischen und extrinsischen Neuronen in der Darmwand. Intrinsische Neurone steuern die gastrointestinale Sekretion und Motilität, extrinsische Neurone leiten die Informationen an das ZNS weiter, wodurch Dehnungsreize und abdominelle Schmerzen wahrgenommen werden können. Nach seiner Freisetzung wird Serotonin aktiv mit Hilfe des Serotonin-Transportes (SERT) zurück in die enterochromaffinen Zellen transportiert und dort abgebaut. Das RDS konnte mit einem Mangel an SERT assoziiert werden,¹¹ was zu einem vermehrten Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden führt.

Reizdarm und Depression

Reizdarm-Patienten leiden neben gastrointestinalen Beschwerden häufig auch an Depressionen und/oder Angststörungen. Im Kapitel „Störungen des intestinalen Mikrobioms“ (s. S. 6f.) wurde bereits aufgezeigt, dass Reizdarm-Patienten im Vergleich zu Gesunden ein verändertes Mikrobiom zeigen. Im Rahmen einer Tierstudie wurden keimfreien Mäusen Stuhlproben von Reizdarm-Patienten transplantiert. Die Mäuse entwickelten daraufhin gastrointestinale Beschwerden (beschleunigte gastrointestinale Passage, gestörte intestinale Permeabilität, vermehrte Entzündungsreaktionen) und zeigten verstärkt ängstliches Verhalten.¹²

Pinto-Sachez et al. konnten zeigen, dass die Gabe von *Bifidobacterium longum* NCC3001 nach ca. 10 Wochen das Auftreten von Depressionen signifikant verringerte.¹³ Viele weitere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Störungen des intestinalen Mikrobioms und dem Auftreten psychischer Symptome beim RDS. Bisher konnte allerdings noch nicht eindeutig geklärt werden, ob ein gestörtes intestinales Mikrobiom zum Auftreten psychischer Beschwerden führt oder ob Depressionen und/oder Angststörungen das Mikrobiom verändern.

Therapeutische Ansätze

- langfristige Umstellung der Ernährung (dauerhaft abwechslungsreiche, fettarme, ballaststoffreiche und sekundäre Inhaltsstoffe enthaltene Ernährungsform, z. B. vegetarische Vollwertkost)
- Verabreichung präbiotischer Präparate (z. B. Flohsamenschalen, Weizenkleie, resistente Stärke, Amylopektin)

Unter den verschiedenen Clostridien-Stämmen gibt es einige Spezies, denen eine besondere Bedeutung zukommt. So bilden manche *Clostridioides* (früher *Clostridium*) *difficile*-Stämme spezifische Enterotoxine, die im Falle einer starken Keimvermehrung schwere Durchfälle oder schlimmstenfalls eine Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Colitis auslösen können. Bei der Antibiotika-assoziierten Colitis nutzt *C. difficile* die durch die Antibiose entstandenen Kolonisationslücken in der Darmflora und wuchert innerhalb kürzester Zeit auf. In Europa sind vor allem Toxin A und Toxin B medizinisch relevant. Beide Toxine wirken zytotoxisch auf die Darmschleimhaut, wobei vorwiegend Toxin A zu einer erhöhten Permeabilität der Mukosa führt. Da das Immunsystem im Stande ist, Antikörper gegen die Toxine zu bilden, kommt es nicht prinzipiell bei jedem Patienten mit positiver Stuhlkultur und Toxinnachweis zu Beschwerden. Unabhängig von solchen schwerwiegenden Krankheitsverläufen. Im besonderen Maße eignen sich zur Verdrängung von Clostridien probiotische Maßnahmen mit stoffwechselaktiven Milchsäurebakterien. *In vitro* konnte mit proBiotik® sport das Wachstum von *C. difficile* signifikant gesenkt werden und zusätzlich die Bildung von Toxin A und B vollständig inhibiert werden.

Mit dieser Therapie werden auf biologische Weise die intestinalen Milieuverhältnisse stabilisiert, was gleichsam die gewünschte Anpassung des Mikrobioms nach sich zieht. Eine kurzfristige Ernährungsumstellung bzw. Substitution von probiotischen Präparaten wird das intestinale Mikrobiom nicht nachhaltig verändern.

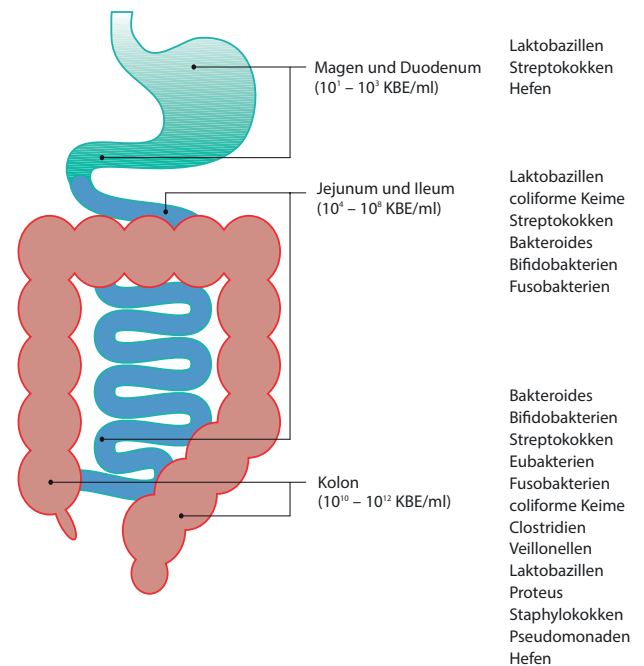


Abb. 1: Mikrobielle Besiedlung des menschlichen Verdauungstraktes (nach Ref. ^{14,15})

Labordiagnostik: Mikrobiom-Analyse

Die molekulargenetische Untersuchung umfasst:

1. Analyse der Artenvielfalt des intestinalen Mikrobioms (Diversität)
2. Erfassung des Enterotyps
3. Häufigkeitsverteilung der bedeutendsten Bakterienstämme
4. Aussage über die bakterielle Stoffwechselaktivität
5. Ermittlung der Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio
6. Beurteilung der mukosaprotektiven Flora
7. Analyse von Risikofaktoren für Mikrobiom-assoziierte Erkrankungen
8. Befundinterpretation
9. Therapieempfehlungen inkl. ernährungstherapeutischer Maßnahmen

Weitere Informationen zur Mikrobiom-Diagnostik und -Therapie finden Sie in der **Fachinformation "Intestinales Mikrobiom"** (FIN0113) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

Mikrobiom-Analyse (7701)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Stuhl-Testset (inkl. Spezialröhrchen)
	Testset bitte anfordern: Tel.: +49 6131 7205-201 (mo.-fr. 8-19 Uhr)
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3 Standardbogen, Seite 2

Abrechnung und Preise

GOÄ:	4780, 4783, 4785
Preis Selbstzahler:	99,09 Euro
Preis Privatpatienten:	113,95 Euro

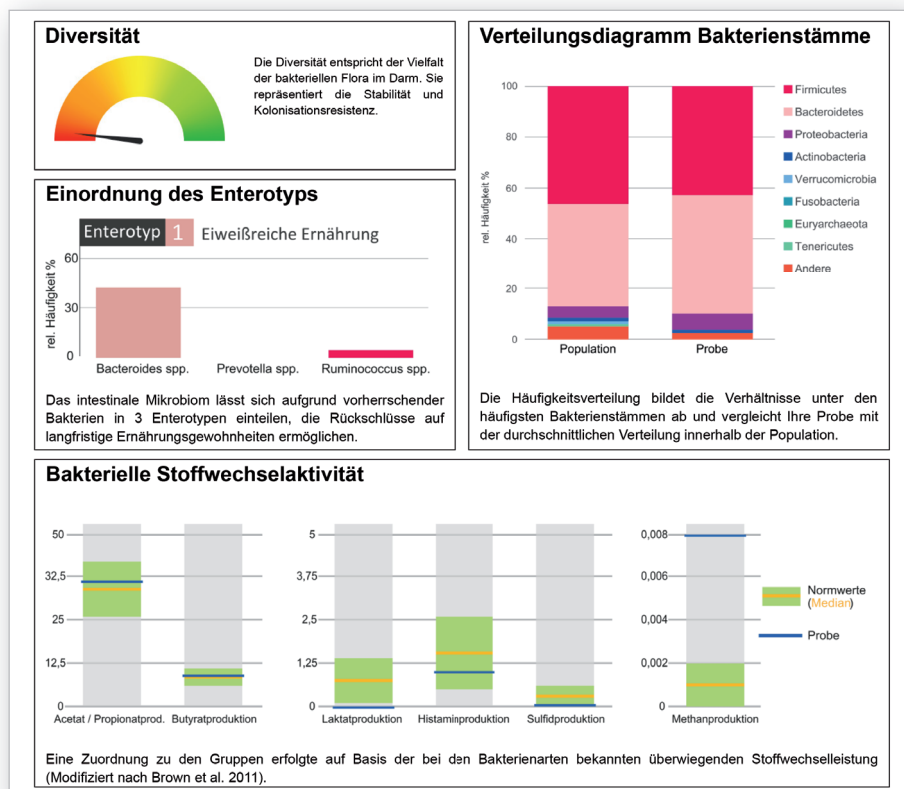
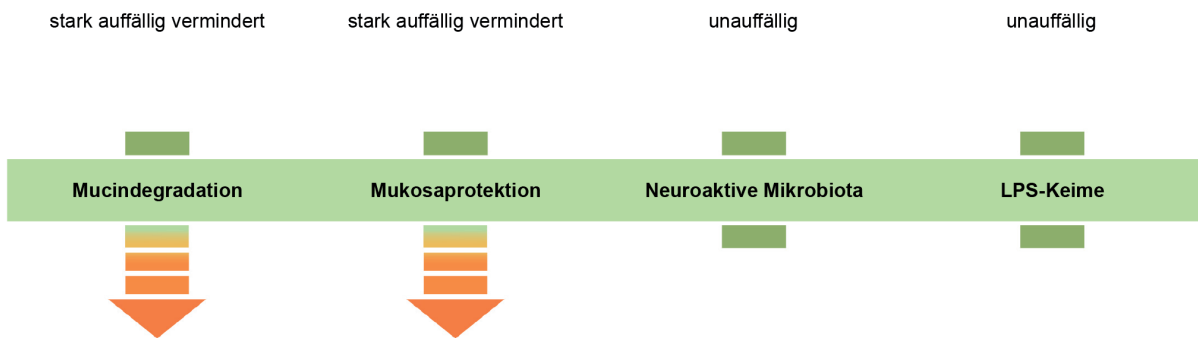


Abb. 2: Ausschnitt Musterbefund „Intestinales Mikrobiom“, Seite 1

Funktionelle Mikrobiota



Die Pfeilgrafik zeigt die gemessenen Abweichungen der funktionellen Bakteriengruppen von den Populationswerten.

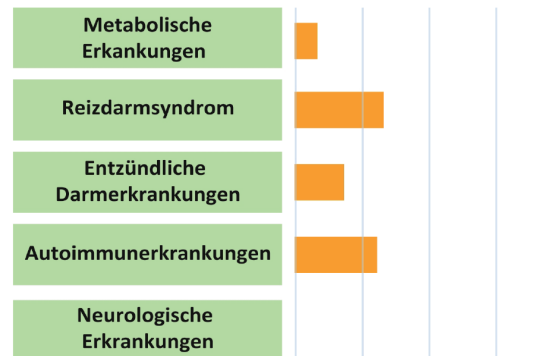
FODMAP-Index

Der Begriff FODMAP („Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols“) beschreibt bestimmte kurzkettige, leicht fermentierbare Kohlenhydrate sowie Zuckeralkohole, die natürlicherweise in zahlreichen Nahrungsmitteln enthalten sind.



FODMAP-arme Ernährung sollte bei Typ 2 als Versuch zur Besserung bei reizdarm-ähnlichen bzw. gastro-intestinalen Beschwerden eingesetzt werden.

Mikrobiom-assoziierte Gesundheitsrisiken



Die angegebenen Risiken stellen **keine Diagnose** dar, vielmehr werden hier die in aktuellen wissenschaftlichen Studien ermittelten statistischen Beziehungen zwischen Keimen und spezifischen Krankheitsbildern in Bezug auf das ermittelte Mikrobiom dargestellt.

Abb. 3: Ausschnitt Musterbefund „Intestinales Mikrobiom“, Seite 2

Bioindikatoren

Stuhl-pH-Wert	6,4		5,5 - 6,5
Biodiversität (Shannon Index)**	2,40		> 2,7
Firmicutes/Bacteroidetes-Ratio**	0,9		0,9 - 1,5
Butyratproduktion**	9,2	%	6,0 - 11,0
Laktatproduktion**	0,0	%	0,1 - 1,4
Acetat- und Propionatproduktion**	36,5	%	26,0 - 42,0
Mucindegradation**	0,0	%	0,05 - 8,7
LPS-tragende Bakterien**	1,241	%	< 3,7

Bakterienstämme (Phyla)

Firmicutes**	42,852	%	42,0 - 52,0
Bacteroidetes**	46,974	%	34,0 - 45,0
Proteobacteria**	6,500	%	4,0 - 8,8
Actinobacteria**	1,198	%	0,3 - 1,6
Verrucomicrobia**	0,003	%	0,007 - 2,4
Fusobacteria**	0,001	%	< 0,004
Cyanobacteria**	0,000	%	0,02 - 0,6
Euryarchaeota**	0,000	%	< 0,002
Tenericutes**	0,001	%	0,005 - 0,200

Funktionelle Bakteriengruppen

Mucindegradierende Mikrobiota

Akkermansia muciniphila**	0,001	%	0,003 - 2,1
Prevotella spp.**	0,003	%	0,006 - 5,1
Prevotella copri**	0,000	%	< 0,2

Mukosaprotektive Mikrobiota

Akkermansia muciniphila**	0,001	%	0,003 - 2,1
Faecalibacterium prausnitzii**	5,412	%	1,5 - 5,2

Sulfatreduzierende Mikrobiota

Bilophila wadsworthia**	0,000	%	< 0,3
Desulfobacter spp.**	0,001	%	< 0,004

Abb. 4: Ausschnitte Musterbefund „Intestinales Mikrobiom“, Seite 3

Mukosale Störungen

Die Artenvielfalt der Bakterien sowie die absoluten Keimzahlen nehmen aboral zu. Neben den Unterschieden in der Zusammensetzung des Mikrobioms zwischen proximalen und distalen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts existiert eine unterschiedliche mikrobielle Zusammensetzung zwischen dem Lumen und der Darmschleimhaut. Bakterienarten, die die Mukusschicht besiedeln, sind durch die Produktion von Mucin-bindenden extrazellulären Proteinen und Mucin-abbauenden Enzymen charakterisiert. Mehrere Mucin-abbauende Bakterien sind Teil des Mukosa-assoziierten Mikrobioms bei gesunden Menschen. Zu diesen kommensalen Bakterien gehört u. a. der mucinspaltende Keim *Akkermansia muciniphila*, der durch metabolische Spaltungsprodukte zur Erhaltung einer hohen Keimzahl des *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*) wesentlich beiträgt. *F. prausnitzii* gehört zum Stamm der Firmicutes und produziert Butyrat, das von den Enterozyten als Energiequelle genutzt wird. Verminderte Keimzahlen von *F. prausnitzii* gehen u. a. mit Störungen der intestinalen Permeabilität und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen einher. Auch bei Personen mit RDS wurde eine verringerte Anzahl von *F. prausnitzii* in der Darmflora gefunden.

Latent entzündliche Darmschleimhautveränderungen

Für die Diagnose des RDS ist das klinische Bild und u. a. der Ausschluss chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ausschlaggebend, wobei hier die makroskopische Beurteilung der Darmwand im Vordergrund steht. Unspezifische, latente oder auch als subklinisch formulierte Darmschleimhautentzündungen werden in der Literatur wenig beschrieben, sind offiziell nicht klassifiziert und werden somit im Rahmen der kassenüblichen Reizdarmdiagnostik nicht berücksichtigt.^{16,17}

Latente Entzündungen des Intestinums müssen nicht primär symptomatisch werden, sondern können sich auch durch Sekundärererscheinungen wie Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmittelbestandteilen oder auch lokaler Immunschwächen zeigen.

Die Einschränkung der lokalen Immunkompetenz erhöht das Risiko einer unkontrollierten Vermehrung von unerwünschten Keimspezies im Darmmilieu, sodass hieraus die dargestellten Risiken einer übermäßigen Fremdkeimbesiedelung des Darms mit den jeweiligen Folgestörungen entstehen.

Kollagene Kolitis

Die kollagene Kolitis (auch mikroskopische Kolitis), eine Sonderform der chronisch-entzündlichen Veränderung der Kolonschleimhaut, gehört zur Gruppe organischer Erkrankungen, die trotz gastroenterologischer Abklärung des vermeintlichen Reizdarmpatienten häufig übersehen wird.

Die Diagnose kollagene Kolitis kann nur histologisch (Entnahme von Gewebeproben im Sinne der sog. Stufenbiopsie an mehreren Stellen) gestellt werden und zeigt sich durch eine Verdickung des subepithelialen Kollagenbandes in der Kolonschleimhaut. Makroskopisch lassen sich unter Endoskopie keine Veränderungen feststellen.

Am häufigsten sind Frauen im mittleren Lebensalter betroffen. Die genauen Ursachen für die kollagene Kolitis sind bislang unklar, eine Autoimmunerkrankung gilt als wahrscheinlich. Störungen des mikroökologischen Milieus mit nachfolgendem Verlust der epithelialen Barriere und daraus resultierender entzündlicher Abwehr könnten zumindest als Trigger fungieren.

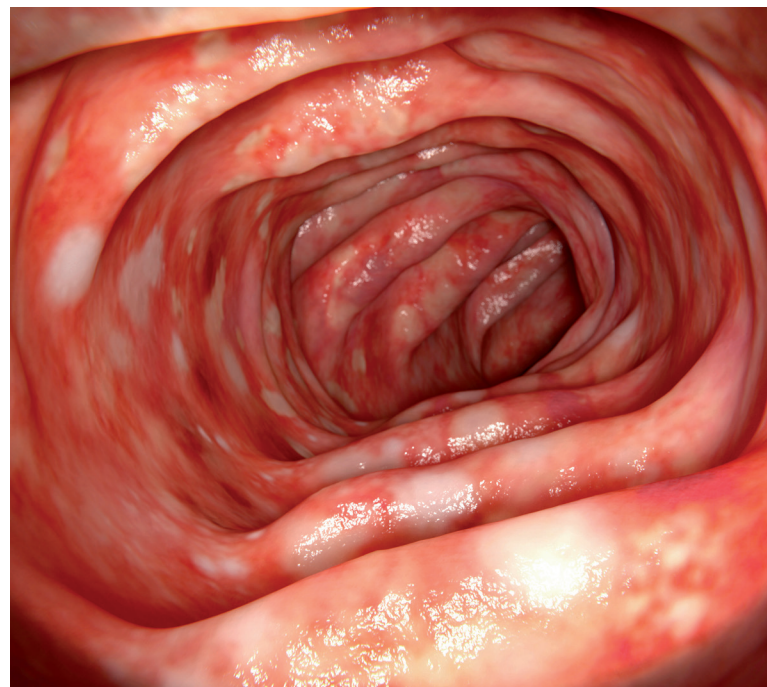


Abb. 5: Entzündete Darmschleimhaut

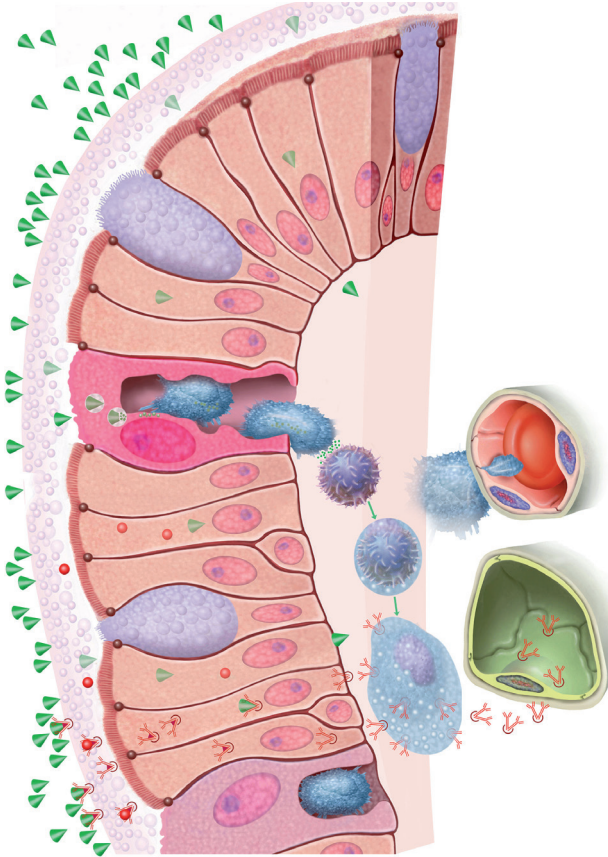


Abb. 6: Antigenes Material (grüne Kegel) aus dem Darmlumen wird permanent über die spezialisierten M-Zellen aufgenommen. Die wesentlichen Informationen des Antigens werden durch die M-Zellen aufbereitet und den T-Zellen präsentiert. Über spezielle Zytokinmuster kommunizieren die T-Zellen mit B-Zellen und übergeben die zuvor erhaltenen Informationen. Die so trainierten B-Zellen wandern via Blut- und Lymphweg in die Peripherie, werden sessil und verwandeln sich in Antikörperproduzierende Plasmazellen. Der Begriff „Homing“ bezeichnet die Rückkehr der B-Zellen in das Darmwandlymphatikum. Dort produzieren sie nun als Plasmazellen IgA.

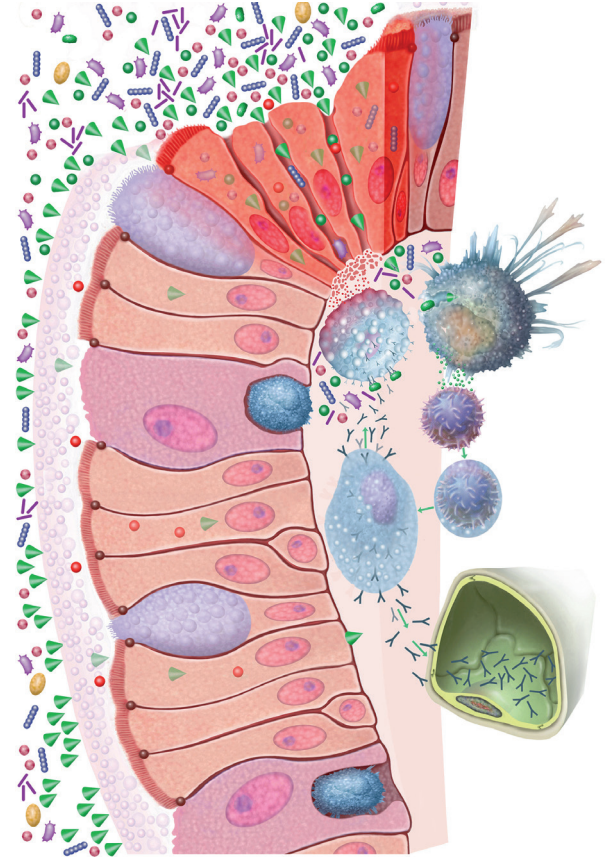


Abb. 7: Ein Verlust der intestinalen Barrierefunktion, wie sie im Rahmen dauerhafter Irritationen der Schleimhaut vorkommt (siehe rot dargestellte Enterozyten), führt zu einem erhöhten Sensibilisierungsrisiko. Die daraus resultierende Permeabilitätsstörung zieht einen unkontrollierten Antigenestrom in den Bereich der Lamina propria nach sich. Immunkaskaden werden in Gang gesetzt, die einerseits Sensibilisierungen (z.B. auch gegen Nahrungsbestandteile) mit erhöhter Antikörperbildung nach sich ziehen, andererseits durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu einer Schädigung der epithelialen Zellstrukturen führen.

In Abhängigkeit der Antigeneigenschaften und der Intensität des Antigenstresses kommt es entweder

- zu einer Dysbalance des TH1-/TH2-Systems im Sinne eines TH2-Shifts, was eine verstärkte IgE-/IgG4-Antikörperbildung nach sich zieht, oder
- zu einer verstärkten Bildung von IgG-Antikörpern der Subklassen 1-3. Persistiert die Entzündung, entsteht ein Circulus Vitiosus.

Die fäkalen Parameter α -1-Antitrypsin, β -Defensin, Calprotectin und sIgA dienen der Beurteilung der Funktion und des Zustandes der intestinalen Mukosa, sodass mit Hilfe dieser Parameter Hinweise auf die hier dargestellten Prozesse erhalten werden können.

Patienten mit pathologisch erhöhten Entzündungsmarkern im Stuhl müssen nicht zwangsläufig makroskopisch auffallende Entzündungszeichen bieten, wenngleich solche massiveren Veränderungen der Mukosa durch die Laborparameter ebenfalls zuverlässig angezeigt werden. Auch wenn die hier beschriebenen latenten Entzündungen der Mukosa endoskopisch nicht auffallen, können solche Zustände zu folgereichen Störungen der verschiedenen intestinalen Funktionen führen.



Labordiagnostik

In der Praxis haben sich zur Diagnostik von unklaren Abdominalbeschwerden und dem Verdacht auf entzündliche Darmschleimhautveränderungen die nachfolgend aufgeführten Stuhlparameter bewährt, mit Hilfe derer die Funktion und der Zustand der intestinalen Mukosa und ihres assoziierten Immunsystems beurteilt werden können.

α -1-Antitrypsin (α -1-AT)

Das Glycoprotein α -1-Antitrypsin wird hauptsächlich in der Leber, aber auch von intestinalen Epithelzellen sowie in der Mukosa lokalisierten Makrophagen und Monozyten gebildet. Es gehört zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine und stellt im Serum einen der wichtigsten Proteasinhhibitoren dar. Es hemmt u.a. Eiweiß-spaltenden Enzyme (Proteinasen) wie Trypsin und PMN-Elastase und schützt damit körpereigene Zellen und Bluteiweiß vor Zerstörung. Darüber hinaus erfüllt das Glycoprotein wichtige regulatorische Aufgaben und verhindert, dass im Verlauf einer Entzündung das benachbarte gesunde Gewebe angegriffen wird.

In dieser Funktion dient α -1-AT als Indikator für aktive entzündliche Prozesse. Ein Mangel von α -1-AT ist mit einem Verlust dieser Schutzfunktion verbunden, was u.a. zu einer Zerstörung von Binde- und Funktionsgewebe in der Lunge und der Leber führt. Erhöhte Serumspiegel sind demgegenüber als Hinweis auf entzündliche Prozesse zu interpretieren.

Das in der intestinalen Mukosa lokalisierte α -1-AT tritt bei entzündlichen Veränderungen oder bei Zerstörung von Darmepithelzellen verstärkt in das Darmlumen über, sodass bei entzündlichen Veränderungen – analog zum Serum – auch im Stuhl erhöhte Spiegel nachweisbar werden.

Da α -1-AT im Darmlumen nicht nennenswert abgebaut wird, kommt es somit auch bei latenten Entzündungen, die aber bereits mit einer erhöhten Permeabilität der intestinalen Mukosa einhergehen können, zu einem Anstieg im Stuhl. Der Parameter gilt daher als Marker für ein Leaky-Gut-Syndrom.

α -1-Antitrypsin (1225)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise	
EBM:	32438
GOÄ:	3739
Preis Selbstzahler:	10,49 Euro
Preis Privatpatienten:	12,06 Euro

Zonulin

Die eigentliche Aufnahme von Molekülen und Antigenstrukturen erfolgt nach Überwindung der Schleimschicht über drei Kompartimente: durch die M-Zellen (Antigenaufnahme), durch die Enterozyten hindurch (zelluläre Permeabilität) und durch die Schlussleisten (Tight Junctions) hindurch (parazelluläre Permeabilität). Letztere regulieren den parazellulären Molekültransport und schützen die Darmmukosa vor dem Übertritt von exogenen Substraten aus dem Darmlumen in den Interzellularraum.

Tight Junctions entsprechen der Zonula occludens, dem Bereich, der die Verkittung der einzelnen Enterozyten miteinander bewerkstelligt. Der Zellverband der Enterozyten wird erst durch die geringe Durchlässigkeit seiner Schlussleisten zur funktionierenden Barriere. Die Abdichtung durch die Schlussleisten ist allerdings keineswegs so vollständig, wie ihr Name suggeriert, sondern übernimmt spezielle Transportaufgaben. Je nach Verhältnis zwischen parazellulärer zu transzellulärer Permeabilität werden „Dichtigkeit“ oder „Leckheit“ des abgrenzenden Epithels unterschieden.

Auf der Suche nach spezifischen Testverfahren, mit denen eine Schädigung der Tight Junctions detektiert werden kann, hat in jüngster Vergangenheit zunehmend die Bestimmung von Zonulin an Bedeutung gewonnen:

- So stellte die Arbeitsgruppe um A. Fasano fest, dass bei Zöliakie- und Typ-1-Diabetes-mellitus-Patienten das Zonulin-Zonulinrezeptor-System stärker aktiviert ist.¹⁸ Patienten mit aktiver Zöliakie zeigen erhöhte Konzentrationen von Zonulin im Vergleich zu Nicht-Zöliakiepatienten und Patienten in Remission unter glutenfreier Diät.
- Im Hinblick auf den autoimmunbedingten Typ-1-Diabetes konnte in Versuchen mit Ratten gezeigt werden, dass der Anstieg der Zonulin-Spiegel und die erhöhte Durchlässigkeit der Darmwand einer Typ-1-Diabeteserkrankung zeitlich vorausgehen. Umgekehrt konnte im Tierexperiment ein Typ-1-Diabetes verhindert werden, wenn das Protein Zonulin blockiert wurde.
- Darüber hinaus wurde berichtet, dass viele Zöliakiepatienten auch an anderen Autoimmunerkrankungen leiden. Es wird vermutet, dass bei der Entwicklung von Zöliakie und anderen Autoimmunerkrankungen wie insulinabhängiger Diabetes, multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis, erhöhte Zonulin-Spiegel eine entscheidende Rolle spielen.

Zonulin stellt mittlerweile auch in der Routinediagnostik ein sensitives und spezifisches Testverfahren zur Beurteilung der intestinalen Mukosabarriere-Funktion dar.

Die Bestimmung von Zonulin ist indiziert bei:

- Autoimmunerkrankungen, insbes. Zöliakie
- Diabetes mellitus (insulinabhängiger)
- Multiple Sklerose
- Rheumatoide Arthritis

Zonulin im Stuhl (9300)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise

EBM:	32381
GOÄ:	3905
Preis Selbstzahler:	33,66 Euro
Preis Privatpatienten:	33,66 Euro

Weitere Informationen zum Calprotectin finden Sie in der **Fachinformation „Calprotectin“** (FIN0117) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



Eosinophiles Protein X

Das eosinophile Protein X (EPX) ist ein Glykoprotein, das von aktivierten Eosinophilen freigesetzt wird. Das zytotoxische Protein spielt bei der Erregerabwehr von Parasiten und Bakterien eine bedeutende Rolle. Kommt es im Rahmen der Eosinophilenaktivierung zur Freisetzung des Proteins, führt dies zur Gewebedestruktion und zur Entzündung. Somit stellt auch EPX einen geeigneten Marker zur Erkennung und Einschätzung intestinaler Entzündungsreaktionen dar, wobei hier insbesondere Parasitosen sowie IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien als Ursache für erhöhte EPX-Werte gelten.¹⁹

Aber auch als Indikator für unspezifische Schleimhautreizungen spielt dieser Parameter eine besondere Rolle in der Differentialdiagnostik des RDS. Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kann EPX als Marker der Krankheitsaktivität und als Verlaufsparemeter, z. B. zur Dokumentation einer erfolgreichen Eliminationsdiät oder antientzündlichen Therapie herangezogen werden. So sanken bei Kindern mit nahrungsmittelallergiebedingter atopischer Dermatitis unter erfolgreicher Eliminationsdiät die zuvor erhöhten EPX-Werte im Stuhl.²⁰

Aussagen erhöhter EPX-Werte im Stuhl

- **geringe Erhöhungen:** latente Schleimhautreizungen durch mikrobielle oder nahrungsmittelabhängige Antigene
- **starke Erhöhungen:** Hinweise auf intensivere Immunreaktionen, die z. B. auch gegen Darmparasiten gerichtet sein können, darüber hinaus Hinweis auf Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten (IgE- und möglicherweise IgG4-vermittelt)

Eosinophiles Protein X im Stuhl (1223)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise

GOÄ:	3730
Preis Selbstzahler:	17,49 Euro
Preis Privatpatienten:	20,11 Euro

Sekretorisches Immunglobulin A (sIgA)

Das sekretorische Immunglobulin A wird in den Plasmazellen, die im Bereich der Lamina propria mucosae der Darmwand angesiedelt sind, gebildet. Es dient der Abwehr und Neutralisation von Antigenen, Toxinen und Erregern. Die Besonderheit von sekretorischem IgA besteht darin, dass zwei IgA-Moleküle miteinander verbunden sind (dimeres IgA). Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass bereits durch die Darmwand penetrierte Antigene von sIgA im Bereich der Lamina propria gebunden werden, zurück in das Darmlumen transportiert und hier unschädlich gemacht werden. Letztlich ist das sIgA aufgrund seiner spezifischen Struktur stabiler als IgA und wird dadurch intraluminal nicht durch Enzyme usw. zerstört. Dieser Umstand macht sIgA im Gegensatz zu fäkalem IgA auch für die Diagnostik nutzbar, da mit dem Stuhl weitgehend stabile Konzentrationen ausgeschieden werden. Erniedrigte Werte zeigen eine unzureichende Stimulation des Darmimmunsystems an, während erhöhte Werte Hinweise auf verstärkte Abwehrleistungen geben.

Immunfunktionen von sIgA

- Neutralisation von Antigenen, Toxinen und Viren
- Verhinderung der Zelladhärenz und damit der Kolonisation und Penetration von Bakterien, Viren und Pilzen
- Verhinderung der Antigen-Pinozytose
- indirekte Hemmung der Komplementaktivierung durch Abfangen von IgG (antientzündliche Wirkung)
- unspezifische Suppression der Chemotaxis polymorphkerniger Leukozyten (antientzündliche Wirkung)

Aussagen erniedrigter Werte von sIgA im Stuhl:

- Hinweis auf eine unzureichende Darmmunschule
- Hinweis auf eine unzureichende Antigenneutralisation mit der Folge eines erhöhten Antigenstresses
- damit verbunden sind erhöhte Risiken für Darminfektionen und/oder Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsantigenen

Aussagen erhöhter Werte von sIgA im Stuhl

- Hinweis auf verstärkte Abwehrreaktionen (Mikroben, Antigene, Toxine)

Sekretorisches Immunglobulin A (sIgA) im Stuhl (1241)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise

EBM:	32455
GOÄ:	3572
Preis Selbstzahler:	10,05 Euro
Preis Privatpatienten:	16,76 Euro

Ein Mangel an intestinalem IgA ist mit einem erhöhten Antigenstress im Bereich der Darmschleimhaut verbunden, der in Folge eine verstärkte IgE- und IgG-Produktion nach sich ziehen kann.



β-Defensin

Defensine, wie das β-Defensin-2, sind Peptide, die aus über 30 Aminosäuren bestehen und zu der ersten Verteidigungslinie gegen Mikroorganismen auf Haut und Schleimhäuten gehören. Für den Menschen wurden bisher 9 verschiedene Defensine beschrieben. Sie werden u.a. von neutrophilen Granulozyten und von Epithelzellen der Darmschleimhaut produziert. Defensine kommt eine herausragende Bedeutung für die Aufrechterhaltung der mukosalen Barriere zu. Sie sind im Sinne eines „körpereigenen Antibiotikums“ ein wichtiger Bestandteil des unspezifischen Immunsystems, in dem sie der Abwehr eines breiten Spektrums von mikrobiellen Erregern und Toxinen, die sich auf der Darmschleimhaut befinden, dienen. Von besonderem Interesse ist hier, dass Defensine insbesondere auch histaminproduzierende Keimspezies in ihrer Aktivität hemmen. Während einer Entzündungsreaktion steigt die Produktion der Defensine in den Granulozyten an.

Eine Defensin-Defizienz führt zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber bakteriellen Infektionen im Bereich der Darmschleimhaut. Da den Defensinen allerdings auch die Aufgabe zukommt, die physiologischerweise im Darmlumen existierenden Bakterien in Schach zu halten, kann es im Rahmen eines Defensin-Mangels zu Entzündungsreaktionen gegen an sich harmlose Darmkeime kommen.

In diesem Zusammenhang wird bei Patienten mit schwerwiegenden Darmschleimhautentzündungen wie Morbus Crohn eine Defensin-Defizienz als mögliche Ursache der Erkrankung diskutiert. Von besonderem Interesse ist die Erkenntnis, dass den Defensinen auch ein modulierender Effekt auf die Histaminfreisetzung von Schleimhautmastzellen zukommt. Bei niedrigen Histaminkonzentrationen bewirken sie eine Freisetzung während sie bei hohen Konzentrationen einen hemmenden Effekt ausüben.

Aussagen erniedrigter Werte von β-Defensinen im Stuhl

- Hinweis auf einen eingeschränkten mukosalen Barrierschutz und eine unzureichende Antigenneutralisation mit der Folge eines erhöhten Antigenstresses
- damit verbunden erhöhte Risiken für Darminfektionen, toxische Belastungen und/oder Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsantigenen
- Hinweis auf unphysiologische Histaminkonzentrationen im Darmlumen

β-Defensin 2 (1224)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise

EBM:	32381
GOÄ:	3742
Preis Selbstzahler:	16,76 Euro
Preis Privatpatienten:	16,76 Euro

Den Defensinen kommt eine herausragende Bedeutung für die Aufrechterhaltung der mukosalen Barriere zu. Sie sind chemotaktisch aktiv, regulieren die Makrophagen-Antwort und modulieren die Histaminfreisetzung von Mastzellen.



Therapeutische Ansätze

- Entzündungshemmende Therapie (Schleimhauttherapeutika mit entzündungshemmender Wirkung) und Regeneration der Darmschleimhaut
- Prä-/Probiotika
- ggf. Substitution von Mikronährstoffen und Pflanzenextrakten zur Unterstützung der Darmschleimhaut und des Immunsystems
- Diätetische Maßnahmen (siehe Infokasten)

Weitere Informationen zu mukosalen Störungen finden Sie in den **Fachinformationen „Mukosaprotective Flora“** (FIN0108) und **„Kurzketttige Fettsäuren im Stuhl“** (FIN0107) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

Wir empfehlen, in der Ernährung vor allem auf alte Getreidesorten und daraus hergestellte Produkte zurückzugreifen (sog. Urgetreide wie z. B. Emmer, Dinkel, Urkorn). Traditionell hergestellte Backwaren enthalten einen geringeren Anteil von Zusatzstoffen sowie potentiell pathogener Bestandteile wie α -Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) oder Lektine. Diese Proteine, auch als Antinährstoffe bezeichnet, können Entzündungen der Darmschleimhaut und eine gesteigerte Darmpermeabilität induzieren und bei prädisponierten Patienten zu unspezifischen Abdominalbeschwerden führen. Handwerkliches Backen führt durch die längere Teigführung zu einem stärkeren Abbau dieser Substanzen. Industriell hergestellte Backwaren und Mehle aus Massenanbau sollten daher gemieden werden.

Bezug entsprechender Backwaren über Biobäckereien oder Reformhäuser. Alternative: selbst gebackenes Brot. Individuelle Nahrungsmittelunverträglichkeiten sollten stets ausgeschlossen werden (z. B. Glutenunverträglichkeit oder eine NZWS).

Magen-Darm-Diagnostik

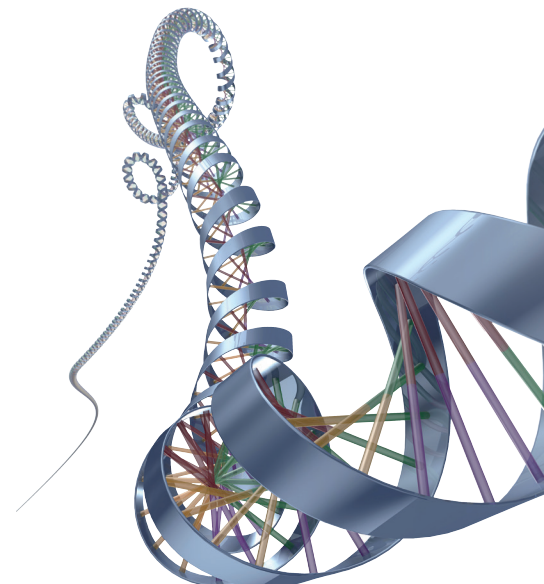
Alpha-1-Antitrypsin i. Stuhl	31,7	mg/dl		< 27,5
Zonulin (Stuhl)	72,6	μ U/g		< 42
optimal: < 42 leicht erhöht: 42 - 159,9 erhöht: 160 - 640 stark erhöht: > 640				
Bitte beachten Sie den geänderten Messbereich.				
Calprotectin i. Stuhl	48,2	μ g/g		< 50
Eosinophiles Protein X i. Stuhl	522,1	ng/ml		< 440
Sekretorisches IgA i. Stuhl	2360,0	μ g/ml		510 - 2040
beta-Defensin 2	8,3	ng/ml		8,0 - 60,0

Abb. 8: Ausschnitt Musterbefund „Entzündungsmarker Darmschleimhaut“, Seite 1

Genetische Faktoren

Bei ca. 2% der Reizdarm-Patienten konnte eine Mutation im SCN5A-Gen identifiziert werden.²¹ Dieser Gendefekt führt dazu, dass der Natriumkanal NaV1.5, der u.a. in den interstitiellen Cajal-Zellen (Schrittmacherzellen des Gastrointestinaltraktes) vorkommt, seine Funktion verliert. Der Gendefekt tritt vor allem beim obstipations-dominierenden Typ auf.

Bitte beachten Sie: Für Untersuchungen am Humangenom besteht Arztvorbehalt. Darüber hinaus muss eine Patienteneinwilligung vorliegen.



Kohlenhydratunverträglichkeiten

Maldigestion und Malabsorption von Kohlenhydraten können zu chronischen Abominalbeschwerden und damit zu einer Reizdarm-ähnlichen Symptomatik führen.

Symptome durch eine überaktive Darmflora

Die verminderte intestinale Aufnahme von Kohlenhydraten führt zur Fermentation durch die Darmflora unter Bildung kurzkettiger Fettsäuren, Kohlenstoffdioxid und Wasserstoff. In Folge kommt es zu Meteorismus, Bauchschmerzen und bedingt durch den osmotischen Wassereinstrom in das Darmlumen zu Diarrhöen.

Diverse Folgestörungen

Besteht diese Problematik über längere Zeit, können sich unterschiedliche Folgestörungen manifestieren, die das Beschwerdebild weiter verschärfen. So kann sich aufgrund des beständig hohen intraluminalen Gasdrucks und der beschleunigten Darmpassage eine gravierende Störung des mikrobiologischen Milieus etablieren, die sich schlimmstenfalls im Sinne eines Overgrowth-Syndroms (SIBOS, Abk. für small intestinal bacterial overgrowth syndrome) manifestiert. Dabei kommt es zu einem Aufwuchern der anaeroben Koloniflora in den Dünndarm hinein, woraus sich weitere Störungen, insbesondere auch latent entzündliche Veränderungen der Darmmukosa, entwickeln. Darüber hinaus lassen sich bei Patienten mit Fruktosemalabsorption häufig Mikronährstoff-Defizite nachweisen, die in Folge ein eigenes Beschwerdebild wie Infektanfälligkeit, Neigung zu Depressionen, Antriebschwäche und Müdigkeit hervorrufen können.

Labordiagnostik

Kohlenhydratintoleranzen können durch H_2 - oder/und CH_4 -Atemgasanalysen einfach, nicht-invasiv und zuverlässig nachgewiesen werden. Der im Darm entstehende Wasserstoff diffundiert durch die Darmwand, gelangt über die Blutbahn in die Lungen und wird dort mit der Expirationsluft abgeatmet. Der H_2 - oder/und CH_4 -Gehalt der Ausatemluft wird gaschromatographisch gemessen und korreliert mit der Menge an mikrobiell abgebauten Kohlenhydraten im Darm.



Laktoseintoleranz

Ursache der gestörten Laktoseaufnahme im Dünndarm ist das Fehlen bzw. die verminderte Synthese des laktosespaltenden Enzyms Laktase. Man unterscheidet die primäre von der sekundären Laktoseintoleranz.

Die **primäre Laktoseintoleranz** ist genetisch determiniert und kann sich in Form einer eingeschränkten Fähigkeit zur Laktasebildung oder in seltenen Fällen durch deren vollständiges Fehlen manifestieren (Alaktasie). Zur Abklärung einer primären Laktoseintoleranz kann die genetische Untersuchung des LCT-Gens (Laktase-Gen, Mutation an Position 13910, LCT-Region) durchgeführt werden.

Bei der **sekundären Laktoseintoleranz** ist die verminderte Laktaseaktivität durch eine Grunderkrankung (z.B. Zöliakie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) bedingt. Bei überdurchschnittlich vielen Patienten lässt sich als Ursache eine Fehlbesiedelung des Dünndarms nachweisen (SIBOS).

Laborparameter

Primäre Laktoseintoleranz

Laktose-Intoleranz (LCT-Gen) (Arztvorbehalt) (5720)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	EDTA
Probenversand:	keine Besonderheiten
Probenauftrag:	Bitte die vom Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung mitsenden.
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
EBM:	11521
GOÄ:	3920, 3922, 3924
Preis Selbstzahler:	69,95 Euro
Preis Privatpatienten:	113,95 Euro

Therapeutische Ansätze

- Laktosekarenz (4 Wochen) und anschließende Erhöhung der Laktosezufuhr bis zur individuellen Toleranzgrenze
- bei einer sekundären Laktoseintoleranz: Behandlung der Grunderkrankung
- regelmäßige Kontrolle des Calciumspiegels und ggf. Substitution
- Probiotika zur Verbesserung der Laktoseverträglichkeit und zur Stabilisierung des mikroökologischen Milieus



Sekundäre Laktoseintoleranz

Laktose-Intoleranz (H₂-Atemtest) (3601)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	H ₂ -Testset (Laktose) Testset bitte anfordern: Tel.: +49 6131 7205-201 (mo.-fr. 8-19 Uhr)
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
EBM:	02401
GOÄ:	9902, A618
Preis Selbstzahler:	37,08 Euro
Preis Privatpatienten:	37,08 Euro

Magen-Darm-Diagnostik

Wasserstoff-Atemtest (Laktose):

H2-Atemtest-Laktose Basalwert	12,0	ppm	< 20
H2-Atemtest-Laktose 2. Probe	15,1	ppm	
H2-Atemtest-Laktose 3. Probe	26,1	ppm	
H2-Atemtest-Laktose 4. Probe	31,3	ppm	
H2-Atemtest-Laktose 5. Probe	24,2	ppm	

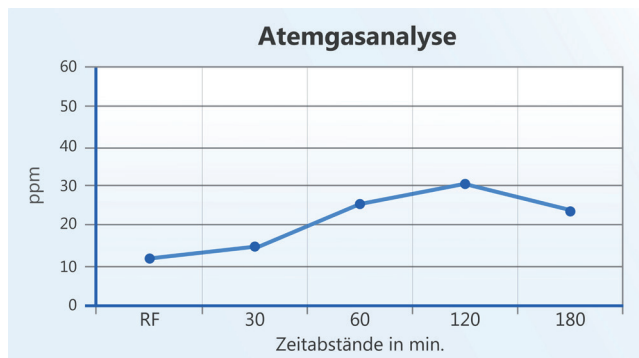
Übersicht Allergie:

- Hinweis auf Laktose-abhängige bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms
- Hinweis auf Laktosemalabsorption

Allergiediagnostik - Befundinterpretation

Abb. 9: Ausschnitt Musterbefund „Wasserstoff-Atemtest Laktose“, Seite 1

H₂-Atemtest-Laktose



Nach Zufuhr von Laktose kam es früh zu einem Anstieg der Wasserstoffkonzentration in der Atemluft, der dann aber lange anhielt. Der frühe Anstieg spricht für das Vorliegen einer **Laktose-abhängigen bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms (SIBOS*)**. Da aber die Wasserstoffkonzentration auch nach der frühen Phase erhöht bleibt, besteht der Verdacht, dass auch das **terminale Ileum mit Anaerobiern** kontaminiert ist. Dieses Phänomen kann durch eine insuffiziente Ileozökalklappe bedingt sein, wodurch Dickdarminhalt retrograd in das terminale Ileum fließen kann. Die Undichtigkeit der Ileozökalklappe beruht in diesen Fällen meist auf relativ hohen Gasdrücken innerhalb des Darmrohrs, die durch Fermentation der Kohlenhydrate entstehen. Oftmals zeigen die Betroffenen auch Druckdolenz im Bereich des rechten Unterbauchs. Lassen sich palpatorisch Schmerzen oder Empfindlichkeiten nachweisen und wurde über Beschwerden während des Testablaufs berichtet, ist eine sogenannte **Back-Wash-Ileitis** anzunehmen. Da außerdem ein Anstieg der Wasserstoffkonzentration auch über die 60. Minute hinaus nachweisbar ist, kann im vorliegenden Fall zusätzlich von einer Kohlenhydrat-Malabsorption ausgegangen werden.

SIBOS

Small intestinal bacterial overgrowth syndrom
Der Befund deutet auf eine kohlenhydratabhängige bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms. Ein Wasserstoffanstieg in den ersten 30 Minuten spricht für eine Fehlbesiedelung der oberen Dünndarmabschnitte. Ein Anstieg bis zur 60. Minute für eine Fehlbesiedelung des gesamten Dünndarms.

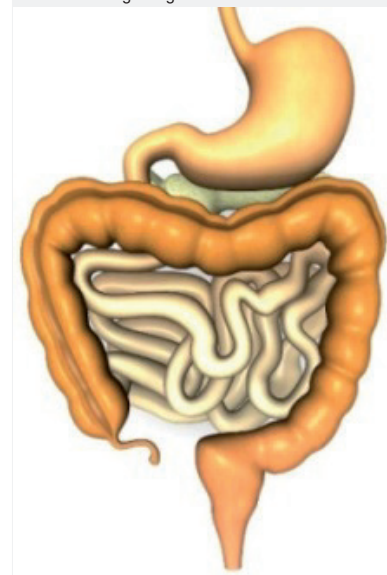


Abb. 10: Ausschnitt Musterbefund „Wasserstoff-Atemtest Laktose“, Seite 2

Fruktosemalabsorption

Ursache der Fruktosemalabsorption ist ein verzögerter Fruktosetransport durch die Darmwand, dem eine gestörte Funktion des Glukosetransportproteins GLUT5 (Glukosetransporter 5) in der Dünndarmschleimhaut zu Grunde liegt. Bei der Fruchtzuckerunverträglichkeit muss zwischen der **hereditären Fruktoseintoleranz** (Mutation im Aldolase-B-Gen)

und der **intestinalen Fruktosemalabsorption** unterschieden werden. Bei Verdacht einer hereditären Fruktoseintoleranz muss diese vor der Durchführung eines mit Fruktose provozierten Atemgastests durch eine molekulargenetische Untersuchung des Aldolase-B-Gens ausgeschlossen werden.

Folgen einer Fruktosemalabsorption

Zink-/Folsäuremangel

Bei länger bestehender Fruktosemalabsorption entwickeln sich bei vielen Patienten Zink- und Folsäuredefizite. Es ist zu vermuten, dass es durch die fruktosemalabsorptionsbedingten Veränderungen der Darmflora zu einer unzureichenden mikrobiellen Folsäureproduktion kommt. Das Spurenelement Zink kann durch Bindung an Fettsäuren, die durch die Kohlenhydratvergärung in erhöhter Konzentration intralumenal gebildet werden, seine Bioverfügbarkeit verlieren. In Folge der Defizite entstehen Symptome wie Infektanfälligkeit, Neigung zu Depressionen, Antriebsschwäche und Müdigkeit. Ein entsprechendes Mikronährstoff-Screening ist daher nach Diagnosestellung einer Fruktosemalabsorption anzuraten.

Depressionen durch Fruktosemalabsorption

Im Rahmen einer diätetisch unbehandelten Fruktosemalabsorption kommt es im Darmlumen zu einer Komplexbildung von Fruktose und Tryptophan. Der Tryptophan-Fruktose-Komplex ist nicht bioverfügbar, sodass es zu einem Mangel an Tryptophan kommen kann (siehe Abb. 11 auf Seite 25). Tryptophan ist als entscheidende Vorstufe für die Biosynthese des Hormons Serotonin essenziell, das als „Glückshormon“ einen bedeutenden Einfluss auf die Stimmungslage hat. Patienten mit Fruktosemalabsorption neigen daher deutlich häufiger zu Depressionen als Gesunde. Auch Kopfschmerzen, erhöhte Reizbarkeit, innere Unruhe und andere unspezifische Symptome treten häufiger auf.

Therapeutische Ansätze

- bei einer Fruktosemalabsorption: Fruktose- und Sorbitkarenz (4 Wochen) und anschließende Erhöhung der Fruktose- und Sorbitzufuhr bis zur individuellen Toleranzgrenze
- bei einer hereditären Fruktoseintoleranz: lebenslang strikte Fruktosekarenz
- regelmäßige Kontrolle des Mikronährstoff-Status und ggf. präventive Substitution eines Mikronährstoffpräparates



Hereditäre Fruktoseintoleranz

Fruktose-Intoleranz (ALDOB-Gen) (Arztvorbehalt) (5721)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	EDTA-Blut
Probenversand:	keine Besonderheiten
Probenauftrag:	Bitte die vom Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung mitsenden.
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
GOÄ:	4x 3924, 3920, 3922, 4x 3924
Preis Selbstzahler:	69,95 Euro
Preis Privatpatienten:	174,29 Euro

Fruktose-Intoleranz (H₂-Atemtest) (3602)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	H ₂ -Testset (Fruktose) Testset bitte anfordern: Tel.: +49 6131 7205-201 (mo.-fr. 8-19 Uhr)
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
EBM:	02401
GOÄ:	9901, A618
Preis Selbstzahler:	37,53 Euro
Preis Privatpatienten:	37,53 Euro

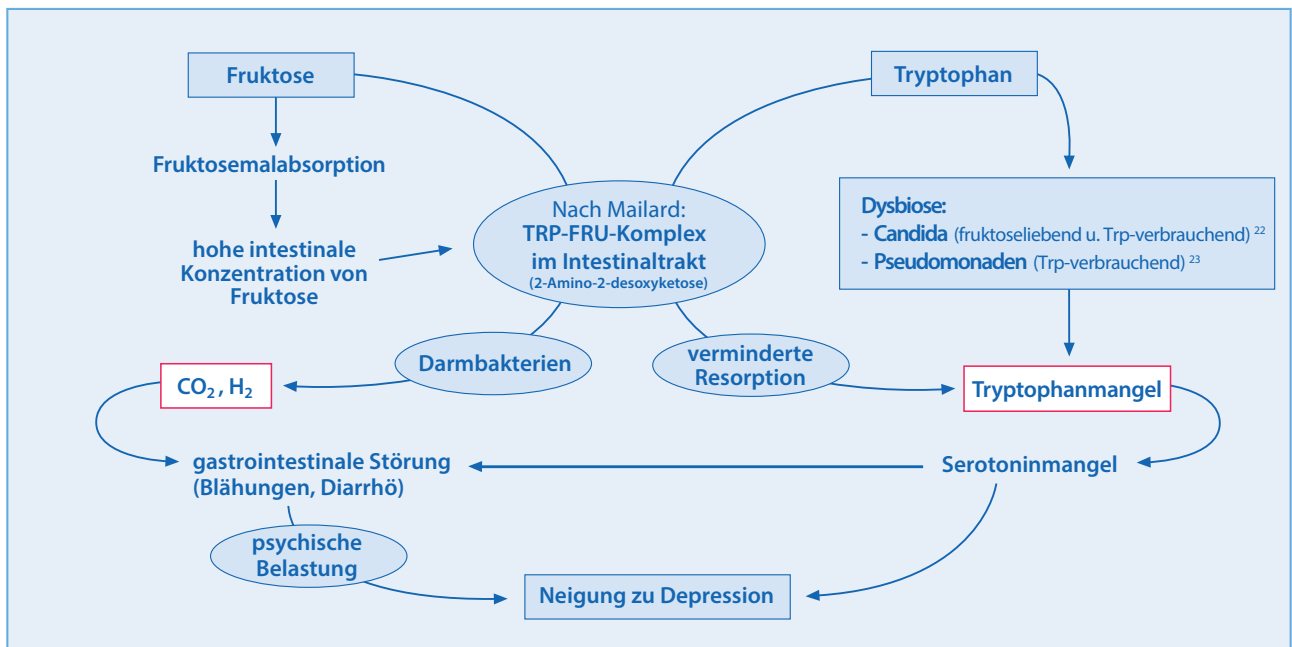


Abb. 11: Fruktosemalabsorption als Ursache depressiver Zustände²²
Anmerkung: Die Vorgänge in Vagina und Darmschleimhaut sind vermutlich ähnlich.²³

Saccharose-/Isomaltose-Intoleranz

Isomaltose gehört wie die Saccharose (Rohrzucker oder Haushaltszucker) zu den Disacchariden. Isomaltose kommt in freier Form, z.B. in Honig vor und dient darüber hinaus Amylopektin und in Glykogen als Strukturelement. Zudem entsteht Isomaltose bei der Verdauung von Stärke und Glykogen im Darm.

Bei der Saccharose-Isomaltose-Intoleranz liegt ein genetischer Defekt vor, der zu einem Mangel an Sucrase-Isomaltase führt, ein Enzym, das sich beim Menschen u.a. in den Mikrovilli des Dünndarms befindet. Folglich kann Saccharose und Isomaltose nicht hydrolysiert werden, so dass sich durch die Malabsorption entsprechend der bereits beschriebenen anderweitigen Kohlenhydratintoleranzen der gleiche Pathomechanismus und analog die gleiche Symptomatik entwickelt.

Kürzlich wurde in einer Studie der Einfluss von Mehrfachzuckern Saccharose und Isomaltose unter dem Aspekt der Mutation in Genen, die die Synthese der Sucrase-Isomaltase kodieren, auf die Entwicklung eines Reizdarms untersucht. An der Studie nahmen 1887 Patienten mit einem Reizdarm und Kontrollpersonen teil. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass ein großer Anteil der vor allem Diarrhö-betonten funktionalen Reizdarmsyndrome auf die genetische Ursache zurückgeführt werden konnte.

Der angeborene Sucrase-Isomaltase-Mangel ist eine autosomal rezessive Erkrankung. Ein Ausfall der Genkopien auf beiden Chromosomen ist relativ selten. Die heterozygoten Genvarianten führen nicht zum kompletten Ausfall des Enzyms, können jedoch zu einer deutlichen Abschwächung der Enzymleistung führen. Mutationsvarianten, die auf dem Austausch der Aminosäure Valin durch Phenylalanin im Enzym basieren, führen zu einem Abfall der Enzymleistung um etwa 35%.⁴

Diagnostik

Nach Ausschluss der bereits aufgeführten Kohlenhydrat-Intoleranzen kann eine Untersuchung auf eine genetisch bedingte Saccharose-/Isomaltose-Intoleranz durchgeführt werden.

Genetische Untersuchung (Arztvorbehalt) (9993)

Für die Abklärung der prädisponierenden Faktoren wird eine qualitative PCR (polymerase chain reaction) durchgeführt. Als Material wird wie für alle humangenetischen Untersuchungen EDTA-Vollblut oder ein Wangenabstrich benötigt.

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	EDTA-Vollblut
Probenversand:	keine Besonderheiten
Probenauftrag:	Bitte die vom Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung zur Durchführung einer genetischen Analyse mitsenden.

Abrechnung und Preise

GOÄ:	3920, 3922, 3924
Preis Selbstzahler:	99,09 Euro
Preis Privatpatienten:	113,95 Euro

Wasserstoff Atemtest (Saccharose) (3607)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Bitte Testset anfordern
Probenversand:	keine Besonderheiten

Abrechnung und Preise

GOÄ:	A618+Testsubstanz
Preis Selbstzahler:	37,08 Euro
Preis Privatpatienten:	37,08 Euro

Sorbitintoleranz

Sorbit (Sorbitol), der Zuckeralkohol der Fruktose, wird nach der Aufnahme im Körper in Fruktose umgewandelt. Auch bei einer Sorbitunverträglichkeit ist die Resorption im Dünndarm eingeschränkt, sodass eine mikrobielle Verstoffwechslung im Dickdarm stattfindet.

Meist ist die Sorbitintoleranz mit der Fruktoseintoleranz vergesellschaftet, kann aber auch isoliert vorkommen. Physiologisch erfolgt die Aufnahme von Sorbit sehr langsam, sodass bei übermäßigem Verzehr auch bei Gesunden ein laxierender Effekt zum Tragen kommt.

Von Natur aus sorbitreiche Obstsorten

Äpfel, Birnen, Kirschen, Pflaumen, Pfirsiche, Datteln, Steinobst wie Mirabellen, Aprikosen, Nektarinen, sämtliche aus diesen Obstsorten hergestellten Fruchtsäfte

Von Natur aus sorbitarme Obstsorten

Beerenobst wie Erdbeeren, Himbeeren, Brombeeren, Heidelbeeren, Johannisbeeren, Stachelbeeren, Zitrusfrüchte, Bananen, Ananas, Kiwi

Weitere Informationen zu den Kohlenhydratintoleranzen finden Sie in der **Fachinformation „Unverträglichkeiten von Kohlenhydraten“** (FIN0094) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

Therapeutische Ansätze

- Sorbitkarenz (4 Wochen) und anschließende Erhöhung der Sorbit-Zufuhr bis zur individuellen Toleranzgrenze
- Reduktion anderer Zuckeralkohole (z. B. Mannit, Lactit, Isomalt, Xylit) bis zur individuellen Toleranzgrenze

Sorbit-Intoleranz (H₂-Atemtest) (3603)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	H ₂ -Testset (Sorbit) Testset bitte anfordern: Tel.: +49 6131 7205-201 (mo.-fr. 8-19 Uhr)
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise

EBM:	02401
GOÄ:	9901, A618
Preis Selbstzahler:	37,53 Euro
Preis Privatpatienten:	37,53 Euro



FODMAP-Intoleranz

Bei den sogenannten FODMAPs (fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols) handelt es sich um einen Sammelbegriff für Kohlenhydrate, die im Dünndarm schlecht resorbiert werden, rasch in den Dickdarm gelangen und dort von der Kolonflora unter Bildung von Wasserstoff fermentiert werden. Liegt eine FODMAP-Intoleranz vor, kann die Gasbildung stark zunehmen und zu massiven Flatulenzen führen. Darüber hinaus kommt es aufgrund einer osmotischen Wirkung der FODMAPs zu breiigen Stühlen bzw. Diarrhöen.

Neben Laktose, Fruktose und Sorbit zählen auch Fruktane, Galaktane sowie die mehrwertigen Alkohole Mannitol, Xylitol und Maltitol zu den FODMAPs.

Viele der heute alltäglichen Lebensmittel enthalten FODMAPs, deren Gehalt allerdings sehr stark schwankt. Auch die Toleranzschwelle ist individuell sehr verschieden. Bei Patienten mit einem RDS können FODMAPs das Beschwerdebild zusätzlich verschlechtern.²⁴

Hohe Konzentrationen von FODMAPs sind in süßen Obstsorten (z.B. Äpfel, Aprikosen, Mango und Pfirsichen), Gemüse (z.B. Blumenkohl, Chicorée und Knoblauch), glutenhaltigem Getreide (Gerste, Roggen, Weizen), Milchprodukten und Genussmitteln wie Vollmilchschokolade, Cashews, Bier und halbtrockenem oder süßem Wein zu finden. Geringe Konzentrationen enthalten Obstsorten wie Bananen, Erdbeeren und Kiwi, Gemüse (z.B. Aubergine, Brokkoli und Gurke), glutenfreies Getreide (Buchweizen, Dinkel und Hafer), laktosefreie Milchprodukte und auch Käse wie Brie und Mozzarella, Eier, Fisch und Fleisch.²⁵

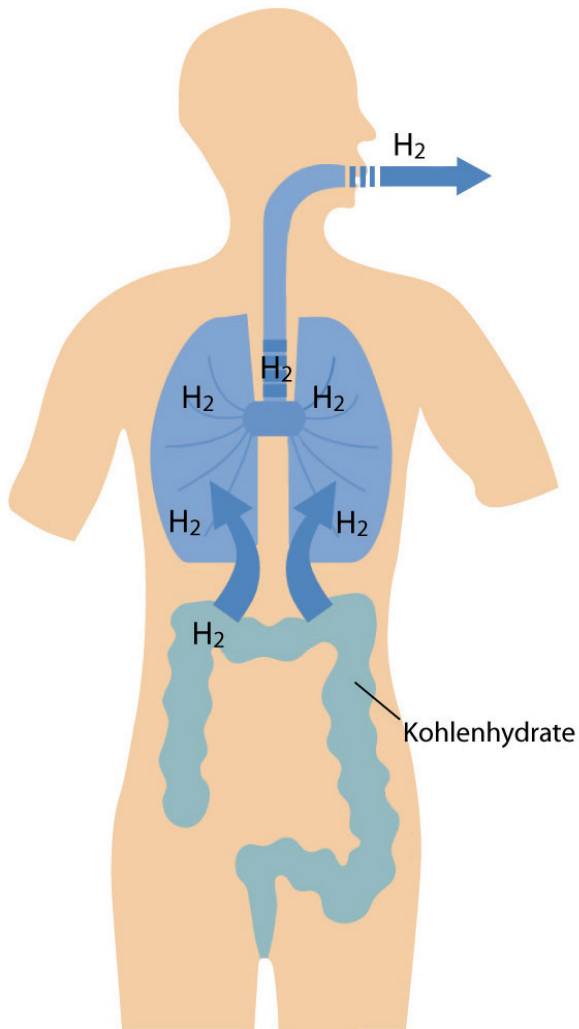
Tab. 1: Lebensmittel mit hohem Gehalt an FODMAPs

Lebensmittel, die reich sind an ...				
Galaktanen	Fruktanen	Mannitol	Xylitol	Maltitol
<ul style="list-style-type: none"> ■ Bohnen ■ Linsen ■ Zuckerrüben ■ Knoblauch ■ Artischocken 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Weizen ■ Lauch ■ Spargel ■ Artischocken ■ Chicorée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pilze ■ zuckerfreie Lebensmittel mit E421 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Blumenkohl ■ Erdbeeren ■ Pflaumen ■ Lebensmittel mit E967 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lebensmittel mit Zuckersatzstoff E965

Labordiagnostik

Die exakte Diagnose einer FODMAP-Intoleranz ist schwierig und aufwändig. Mit einem H₂-Atemtest kann zwar ein erhöhter H₂-Gehalt in der Expirationsluft ermittelt werden; doch lässt sich der Befund nicht ohne weiteres von einer Fruktose- oder Laktose-Malabsorption abgrenzen. Soll ein Atemgastest eingesetzt werden, muss zuvor eine anderweitige Kohlenhydratmalabsorption ausgeschlossen werden (H₂-Atemgastests mit Laktose, Fruktose und Sorbit).

Ist ein solcher Ausschluss erfolgt, können nach dem Verzehr von FODMAP-reichen Lebensmitteln weitere H₂-Atemtests durchgeführt werden. Ist hier der H₂-Anteil in der Ausatemluft erhöht, kann auf eine allgemeine FODMAP-Intoleranz geschlossen werden.



Eine aktuelle Studie der Universität Hohenheim konnte zeigen, dass bei Getreideprodukten nicht nur das verwendete Getreide, sondern auch die Gehzeit des Teiges den FODMAP-Gehalt des Lebensmittels bestimmt. Unerwarteterweise ergaben die Untersuchungen, dass Urgetreide wie Emmer und Dinkel im Vergleich zu den Standardgetreiden nach einer Stunde Gehzeit den höchsten FODMAP-Gehalt aufwies. Bei einer längeren Gehzeit in der Teigbereitung (4½ Stunden) sank der Gehalt an FODMAPs bei allen Getreidesorten allerdings auf nur noch 10% des Ausgangswertes.²⁶

Therapeutische Ansätze

- FODMAP-arme Ernährung
- auf eine ausreichende Zufuhr präbiotischer Nahrungsbestandteile achten
- Mikrobiom- und Mikronährstoffdiagnostik
- ggf. Substitution von Prä-/Probiotika und Mikronährstoffen

Abb. 12: Prinzip der Atemgasanalyse. Nach Übertritt unverdauter Kohlenhydrate in den Dickdarm entsteht H_2 , der über die Lunge abgeatmet wird.

Overgrowth-Syndrom

Als Overgrowth-Syndrom (kurz SIBOS; Abk. für small intestinal bacterial overgrowth syndrome) wird die unphysiologische Kontamination des Dünndarms – zum Teil auch des Magens – mit Keimen aus tieferen Darmabschnitten bzw. des Kolons bezeichnet.

Liegt die Keimkonzentration im Dünndarm $> 10^5$ /ml Darminhalt, spricht man von einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms. Die physiologische Dünndarmflora aus Laktobazillen und Enterokokken wird zurückgedrängt, die Keimzahlen anaerober Bakteriengattungen wie Bacteroides, Bifidobakterien oder Clostridien nehmen massiv zu. Im Gegensatz zum Kolon werden Fermentationsprozesse im Bereich des Dünndarms schlecht vertragen, da die bei der Vergärung der Zucker entstehenden Metaboliten konzentrationsabhängig starke Reaktionen im Bereich der Darmwand bewirken können.

In Folge eines SIBOS kann es u.a. zu Schädigungen der Darmschleimhaut, Steatorrhö, Kohlenhydratmalabsorption und -maldigestion sowie Wasser- und Elektrolytverlusten kommen.

Bei ca. 38% aller Reizdarm-Patienten liegt eine Fehlbesiedelung des Dünndarms vor. Vor allem Frauen, ältere Patienten und Patienten vom Durchfall-dominierenden Typ sind von einem SIBOS betroffen.²⁷

Therapeutische Ansätze

- kohlenhydratreduzierte Kostform und Verzicht auf Ballaststoffe für 6 Wochen
- anschließende Erhöhung der Kohlenhydrat- und Ballaststoffzufuhr bis zur individuellen Toleranzgrenze
- Gabe von Probiotika (reine Laktobazillen-Präparate; Präparate mit Bifidumbakterien können die Beschwerden verschlechtern)
- ggf. Gabe von Magnesiumperoxid („Darmdesinfektion“)
- Behandlung von evtl. auftretenden Folgestörungen, wie Vitaminmalabsorption, Wasser- und Elektrolytverluste, Maldigestion/Malabsorption von Kohlenhydraten, Protein und Fett

SIBO-Atemtest mit Glukose (3604)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	H ₂ -Testset (Glukose) Testset bitte anfordern: Tel.: +49 6131 7205-201 (mo.-fr. 8-19 Uhr)
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Overgrowth-Syndrom (nur H₂)

Abrechnung und Preise

GOÄ:	A618
Preis Selbstzahler:	35,78 Euro
Preis Privatpatienten:	35,78 Euro

Overgrowth-Syndrom (inkl. CH₄)

Abrechnung und Preise

GOÄ:	A618, 4208
Preis Selbstzahler:	59,68 Euro
Preis Privatpatienten:	63,26 Euro

Zur primären SIBOS-Diagnostik wird als Testzucker Glukose verwendet, die im oberen Dünndarm (Duodenum, Jejunum) normalerweise zügig und vollständig resorbiert wird. Sie gelangt also nicht in den Dickdarm. Liegt eine bakterielle Fehlbesiedelung im oberen Dünndarmbereich vor, findet dort nach Glukosegabe eine Vergärung des Zuckers mit entsprechender H₂- bzw. CH₄-Bildung statt.

Mit Hilfe des Glukosetests ist nur der Nachweis einer Fehlbesiedelung im Bereich des Duodenums und Jejunums möglich. Pathologische Floraverhältnisse im Ileum werden nicht erkannt. Da beim Glukosebelastungstest festgestellt werden

soll, ob der obere Verdauungstrakt anaerob besiedelt ist, erfolgt eine rasche Abfolge der Probennahme innerhalb von insgesamt 60 Minuten.

Analyse von Methan

In Anwesenheit methanogener Keime kann die Bildung von H₂ ganz oder teilweise durch die Bildung von Methan (CH₄) überlagert sein. Bei Nonrespondern für Wasserstoff kann so-

mit trotzdem ein Overgrowth detektierbar sein. Da es sich bei den Methanbildnern um Keime aus der Domäne der Archaea handelt, spricht man hier nicht von einem bakteriellen Overgrowth, sondern bezeichnet das Phänomen als IMO (intestinal methanogen overgrowth). Auch hier gilt als Zeitgrenze die 120. Minute, da danach von einem vollzogenen Eintritt der Testsubstanz ins Kolon auszugehen ist. Einem IMO liegt immer ein SIBOS zugrunde.

Fehlbesiedelung Dünndarm		
3604	SIBO-Atemtest mit Glukose (Wasserstoff)	H2-Testset
5586	SIBO-Atemtest mit Glukose (Methan/Wasserstoff)	H2-/CH4-Testset
3605	SIBO-Atemtest mit Lactulose (Methan/Wasserstoff) neu	H2-/CH4-Testset

Abb. 13: Ausschnitt aus Anforderungsbogen A, Seite 3

Magen-Darm-Diagnostik

H2-Atemtest-Glucose Basalwert	5,1	ppm	< 20
H2-Atemtest-Glucose 2. Probe	13,4	ppm	
H2-Atemtest-Glucose 3. Probe	38,2	ppm	
H2-Atemtest-Glucose 4. Probe	44,2	ppm	
H2-Atemtest-Glucose 5. Probe	31,1	ppm	

Allergiediagnostik - Befundinterpretation

H2-Atemtest-Glucose

Zeitabstände in min.	H2-Atemtest-Glucose (ppm)
RF	5,1
15	13,4
30	38,2
45	44,2
60	31,1

Ein positives Testergebnis liegt vor, wenn die Differenz zwischen Basalwert und einer der nachfolgenden Proben >15 ppm beträgt.

Empfohlene Abklärung bei rezidivierenden Beschwerden

- ▶ organische Ursachen (z.B. Resektionen, Medikation, ...), die zu einer gestörten Darmmotilität führen
- ▶ verminderte Magensäuresekretion (z.B. Hyp- oder Achlorhydrie)
- ▶ Erkrankungen von Leber und Pankreas
- ▶ Störungen des Immunsystems

Abb. 14: Ausschnitt Musterbefund „Wasserstoff-Atemtest Glukose“, Seite 1

Laktulose (3605)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Atemgastestset Testset bitte anfordern: Tel.: +49 6131 7205-201 (mo.-fr. 8-19 Uhr)
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise	
GOÄ:	A6187, 4208
Preis Selbstzahler:	59,68 Euro
Preis Privatpatienten:	63,24 Euro

Weitere Informationen zu Kohlenhydratunverträglichkeiten finden Sie in der **Fachinformation „Unverträglichkeiten von Kohlenhydraten“** (FIN0094) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

SIBO-Atemtest mit Laktulose

Bei Verwendung der Testsubstanz Laktulose wird diese im Gegensatz zu Glukose weder vom menschlichen Darm resorbiert noch verstoffwechselt. Daher kann durch Laktulose die bakterielle Stoffwechselaktivität des gesamten Darms ermittelt werden. Außerdem bietet Laktulose den Vorteil keinen Einfluss auf die Insulinsekretion zu haben und ist daher auch für Diabetiker geeignet.

Da es sich bei Laktulose jedoch um ein zugelassenes Arzneimittel handelt, muss diese vom Patienten selbst in einer Apotheke rezeptfrei erworben werden.

Laktulose (3605)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Atemgastestset Testset bitte anfordern: Tel.: +49 6131 7205-201 (mo.-fr. 8-19 Uhr)
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise	
GOÄ:	A6187, 4208
Preis Selbstzahler:	59,68 Euro
Preis Privatpatienten:	63,24 Euro

Getreide-assoziierte Erkrankungen

Intestinale Beschwerden wie Blähungen und Bauchschmerzen, welche zusammen mit extraintestinalen Beschwerden wie Unwohlsein, Müdigkeit, Kopf- oder Muskelschmerzen und neuropsychiatrischen Erkrankungen auftreten, werden häufig einem RDS oder einer Zöliakie zugeordnet. Bei vielen Patienten verbessert eine glutenfreie Ernährung auch tatsächlich die Symptomatik und das obwohl serologische Marker für eine Zöliakie bei ihnen nicht nachgewiesen werden können und Gluten nicht für ihre Symptome verantwortlich ist.

Als eigentliche Auslöser einer Getreide-assoziierte Erkrankung gelten hingegen die besonders in glutenhaltigen Getreiden (v.a. Weizen, Roggen und Gerste) vorkommenden α -Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI), die dem Getreide u.a. als Schutz vor Schädlingen dienen. ATIs aktivieren durch die Nutzung des TLR4-MD2-CD14-Komplexes das angeborene Immunsystem im Darm, wodurch es zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen kommt. Dies führt wiederum zu einer Endotoxämie und den damit verbundenen Beschwerden, die den Symptomen der Zöliakie und ggf. der Weizenallergie ähneln.

Getreide-assoziierte Erkrankungen	
5556	Getreideunverträglichkeit -> FABP2, sCD14, Weizenmehl IgE, Gliadin-IgA-/IgG-AK, Transglutaminase IgA-/IgG-AK, Weizenkeim-Agglutinin-IgA/IgG-AK, Zonulin-Familien-Peptide neu Serum
Zöliakie	
4202	Transglutaminase IgA-/IgG-AK, Gliadin-IgA-/IgG-AK Serum
5701	genetische Prädispositionsfaktoren -> HLA-DQ2, HLA-DQ-8 EDTA
Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS)	
9285	FABP2 Serum
9045	sCD14 Serum
5549	Weizenkeim-Agglutinin-IgA/IgG-AK neu Serum
1211	Transglutaminase-AK (polyvalent), Gliadin-AK (polyvalent) Stuhl
8597	Transglutaminase-AK (polyvalent) Stuhl
9300	Zonulin im Stuhl Stuhl
6378	Zonulin-Familien-Peptide Serum

Abb. 15: Ausschnitt aus Anforderungsbogen A, Seite 1

Hinweis:

Keine Glutenkarenz vor Erhebung der Laborparameter!

Therapeutische Ansätze

- kohlenhydratreduzierte Kostform und Verzicht auf Ballaststoffe für 6 Wochen
- anschließende Erhöhung der Kohlenhydrat- und Ballaststoffzufuhr bis zur individuellen Toleranzgrenze
- Gabe von Probiotika (reine Laktobazillen-Präparate; Präparate mit Bifidumbakterien können die Beschwerden verschlechtern)
- ggf. Gabe von Magnesiumperoxid („Darmdesinfektion“)
- Behandlung von evtl. auftretenden Folgestörungen, wie Vitaminmalabsorption, Wasser- und Elektrolytverluste, Maldigestion/Malabsorption von Kohlenhydraten, Protein und Fett

Labordiagnostik

Die Diagnose der Getreide-assoziierten Erkrankung setzt voraus, dass bei einem Patienten mit intestinalen und extraintestinalen Symptomen, sowohl eine Zöliakie als auch eine Weizenallergie ausgeschlossen werden können. Demnach dürfen labordiagnostisch im Serum weder IgA-/IgG-Antikörper gegen Transglutaminase (Zöliakie) noch IgE-Weizen-Antikörper (Weizenallergie) nachweisbar sein.

Mithilfe der Serumparameter FABP2 (Fatty Acid-Binding Protein-2; erhöht bei Zöliakie und Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS) und sCD14 (lösliches CD14; nur erhöht bei NZWS)) kann eine Getreide-assoziierte Erkrankung labordiagnostisch nachgewiesen werden.

Getreideunverträglichkeit (5556)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Serum
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
GOÄ:	3x 3877, 3891, 2x 3897, 2x 4069
Preis Selbstzahler:	263,90 Euro
Preis Privatpatienten:	319,88 Euro









Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Vorwert	Referenzbereich/ Nachweisgrenze
Immunologie				
solubler LPS-Rezeptor (sCD14)**	1,95	µg/ml		< 1,76 Bitte beachten Sie den geänderten Normbereich.
Allergiediagnostik				
Einzelallergene:				
Soforttypreaktion (IgE-vermittelt)				
Weizenmehl IgE	<0,10	kU/l Klasse 0		<0,10
Magen-Darm-Diagnostik				
Glutenunverträglichkeit:				
Transglutaminase-AK (IgG) i. Serum	0,20	Ratio		< 1,0 < 1,0: negativ 1,0 - 2,0: schwach positiv 2,0 - 5,0: positiv > 5,0: stark positiv
Transglutaminase-AK (IgA) i. Serum	0,30	Ratio		< 1,0
Gliadin (GAF-3X)-AK (IgG)	9,6	RE/ml		< 25,0
Gliadin (GAF-3X)-AK (IgA)	7,6	RE/ml		< 25,0
Zonulin**	50,0	ng/ml		< 48,0
Fettsäure-bindendes Protein (FABP 2)	2569,0	pg/ml		< 2200

Abb. 16: Ausschnitt Musterbefund „Getreideassoziierte Erkrankungen“, Seite 1



Weitere Informationen zum Thema finden Sie in der **Fachinformation „Getreideassoziierte Erkrankungen“** (FIN0122) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



Histaminintoleranz

Die Histaminintoleranz (HIT) beruht auf einer Unverträglichkeit von mit der Nahrung aufgenommenem oder endogen freigesetztem Histamin. Ursache hierfür ist entweder eine unzureichende Aktivität der histaminabbauenden Enzyme Diaminoxidase (DAO) bzw. Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) oder ein Missverhältnis zwischen der aufgenommenen Histaminkonzentration und den Enzym-Aktivitäten. Auch ein Mangel an Mikronährstoffen, die für die Funktion und Aktivität der DAO bedeutsam sind (in erster Linie Vitamin B6 und Kupfer), kann die Entwicklung einer Histaminintoleranz begünstigen.

Besonders histaminhaltig sind lang gereifte oder lang gelagerte Lebensmittel, wie Fleisch- und Fischkonserven, lang gereifte Käsesorten (z.B. Emmentaler, Parmesan), Wein und Sauerkraut. Bei einigen Patienten tritt eine Histaminintoleranz nach dem Verzehr von Histaminliberatoren (z.B. Erdbeeren, Zitrusfrüchten) auf. Darüber hinaus können Alkohol sowie verschiedene Medikamente den Histaminabbau hemmen.

Mögliche Symptome einer Histaminintoleranz sind Kopfschmerzen, Diarrhö, Dysmenorrhö, Hypotension oder Flush-Symptomatik.



Histamin-Intoleranz	
3243	Diaminoxidase-(DAO-)Aktivität Serum
9980	Diaminoxidase-(DAO-)Genotyp -> genet. Test neu  EDTA
5446	Cofaktoren der DAO -> Vitamin B6, Kupfer, Zink, kl. Blutbild EDTA, Heparin
3241	Histamin im Plasma  EDTA-Plasma gefr.
8958	Histamin im Vollblut EDTA
1262	Histamin im Stuhl Testset
3242	Histamin-Metabolismus Urin

Abb. 17: Ausschnitt aus Anforderungsbogen A, Seite 1

Hinweis:

Von allen Betroffenen, die an einer HIT leiden sind ca. 80% Frauen mittleren Alters..

Therapeutische Ansätze

- Histaminkarenz (4 Wochen) und anschließende Erhöhung der Histaminzufuhr (histaminhaltige Nahrungsmittel, Histaminliberatoren) bis zur individuellen Toleranzgrenze
- ggf. Substitution von Vitamin B6, Zink und Kupfer bei entsprechendem Mangel
- ggf. Gabe von Pro-/Präbiotika beim Vorliegen einer Dysbiose des Mikrobioms (erhöhte Keimzahlen an Histaminbildnern)

Labordiagnostik

Für die Beurteilung des Histaminmetabolismus (Messung der Metaboliten des Histaminstoffwechsels) eignet sich im besonderen Maße die Urindiagnostik. Das Verhältnis zwischen N-Methylhistamin und Histamin ermöglicht Einblicke in die HNMT-Aktivität, während das Verhältnis zwischen Imidazol-essigsäure und Histamin die DAO-Aktivität widerspiegelt. Daneben können die DAO im Serum und die Histaminkonzentration im Stuhl bestimmt werden.

Histamin und Histaminmetaboliten (3242)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	vorzugsweise 1. Morgenurin
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
EBM:	32314
GOÄ:	1x 4078, 1x 4079, 1x 3585
Preis Selbstzahler:	55,95 Euro
Preis Privatpatienten:	64,34 Euro



Klinische Chemie

Kreatinin i. Morgenurin (Jaffé) 1,52 g/l  0,36 - 2,37

Hinweis:

Die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Urin dient hier lediglich als Mass der individuellen Konzentrationsleistung der Niere. Hohe Werte weisen auf eine Harnkonzentrierung hin, niedrige Werte auf eine starke Verdünnung. Erst die Berücksichtigung dieser Gegebenheiten ermöglicht die korrekte Beurteilung des angeforderten Analyts.

Allergiediagnostik

Histamin (Urin) 31,2 µg/g Kreatinin  < 32,0

DAO-Aktivität:

Imidazolessigsäure (Urin) 1828 µg/g Kreatinin  440 - 3240

Ratio Imidazolessigsäure/Histamin 58,6 Ratio  > 30,0

HNMT-Aktivität:

N-Methylhistamin (Urin) 270,6 µg/g Kreatinin  108,0 - 299,0

N-Methylimidazolessigsäure (Urin) 4295 µg/g Kreatinin  1570 - 5080

Ratio N-Methylhistamin/Histamin 8,7 Ratio  > 6,0

Quelle: Jarisch, R.: Histaminintoleranz - Histamin und Seekrankheit; 3. Auflage 2013, Thieme Verlag Stuttgart

Abb. 18: Ausschnitt Musterbefund „Histamin und Histaminmetaboliten“, Seite 1

Weitere Informationen zum Thema finden Sie in der **Fachinformation „Histaminintoleranz“** (FIN0004) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

DAO-Aktivität (3243)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Serum
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
EBM:	32405
GOÄ:	4062
Preis Selbstzahler:	18,75 Euro
Preis Privatpatienten:	32,18 Euro

Histamin im Stuhl (1262)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Stuhl-Testset mit Spezialröhrchen Testset bitte anfordern: Tel.: +49 6131 7205-201 (mo.-fr. 8-19 Uhr)
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
EBM:	32405
GOÄ:	4078
Preis Selbstzahler:	33,22 Euro
Preis Privatpatienten:	38,20 Euro

DAO-Gentest (9980)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	EDTA-Vollblut
Probenversand:	Bitte die vom Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung mitsenden.
Bogen:	A, Seite 1

Abrechnung und Preise	
GOÄ:	4780, 4x 4783
Preis Selbstzahler:	169,02 Euro
Preis Privatpatienten:	194,37 Euro

Die Mastzellüberaktivierung als Ursache erhöhter Histaminspiegel

Bei vielen Reizdarm-Patienten konnte eine erhöhte Anzahl an Mastzellen bzw. eine erhöhte Aktivität der Mastzellen im Darm im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden.²⁸

Mögliche Ursachen hierfür können u.a. vorausgegangene Magen-Darm-Infektionen sein, die das Immunsystem aktivieren. Aus bisher unbekanntem Grund verbleiben die Mastzellen bei einigen Patienten im Darm und werden hyperaktiv. Die Daueraktivierung der Mastzellen führt zu einer permanenten Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, die spezifische Rezeptoren auf Nervenzellen im Magen-Darm-Trakt aktivieren. In Folge treten eine gestörte Darmmotilität sowie eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit auf. Die Magen-Darm-Beschwerden treten zunächst episodisch auf, doch die symptomfreien Intervalle werden in der Regel im Verlauf der Erkrankung immer kürzer.

Zur Diagnosesicherung kann der Serumparameter **Mastzell-Tryptase β** als Marker für eine chronische Mastzelldegranulation bestimmt werden. In diesem Fall lassen sich bei Mehrfachmessungen der Tryptase wiederholt erhöhte Spiegel nachweisen. Die Patienten sprechen auf eine Therapie mit Antihistaminika und oraler Cromoglicinsäure gut an.

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien

Unter den Nahrungsmittelallergien stellen die IgE-vermittelten Formen (Typ I-Allergien) die am besten untersuchte Gruppe dar. Bei dieser Erkrankung liegen spezifische IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittel vor, die sich an der Oberfläche von Mastzellen fixieren und bei Allergenkontakt zu einer Freisetzung von Mediatorsubstanzen führen. Bei den Allergenen handelt es sich um Eiweiße mit einem Molekulargewicht von 10-200.000 kDa.

IgE kommt bei Gesunden nur in Spuren vor. Die Serumkonzentration beträgt 1/10.000 der IgG-Antikörper. Bei Gesunden wird die IgE-Bildung über das TH1-/TH2-System reguliert. Wenn jedoch die Regulationsmechanismen zeitweise unzureichend sind, z. B. durch Einnahme bestimmter Arzneimittel, kann durch Kontakt mit einem starken Allergen ein TH2-Shift provoziert werden, der eine verlängerte und intensivierte IgE-Bildung nach sich zieht. Der „allergische Durchbruch“

erklärt, warum plötzlich eine intensive allergische Reaktion von einem Allergen ausgelöst wird, welches bisher problemlos vertragen wurde. Im Gegensatz zu den IgG-vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten findet man Erstmanifestationen von Nahrungsmittelallergien überwiegend im Kindesalter. Erwachsene hingegen leiden eher an Kreuzreaktiven Reaktionen, die sich im Rahmen von inhalativen Allergien zeigen und in typischer Weise bereits im oralen Bereich (orales Allergiesyndrom) Symptome hervorrufen.

Labordiagnostik

Insbesondere bei Beschwerden, die zeitnah (Sekunden bis 30 Minuten) nach Aufnahme eines Nahrungsmittels in Form von Ausschlägen, Atemnot oder Durchfällen/Koliken und Erbrechen auftreten, sollte eine spezifische Allergiediagnostik erfolgen.

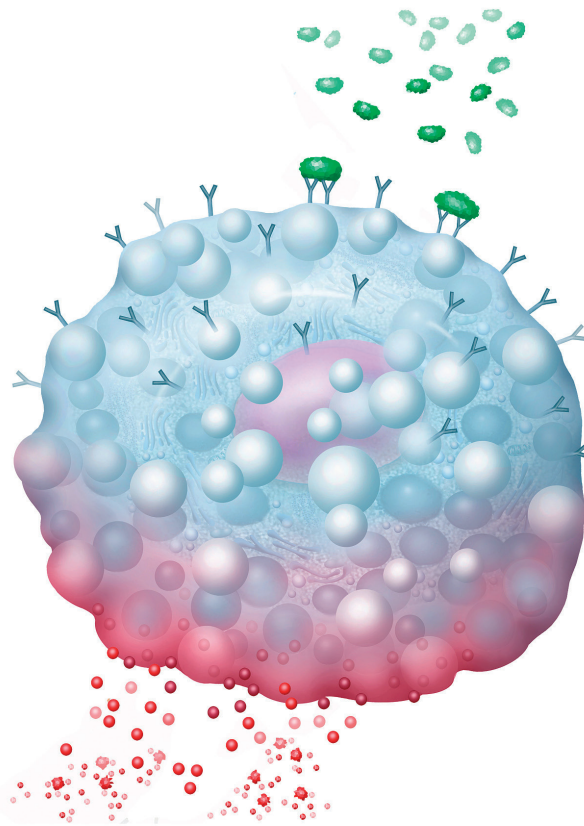


Abb. 19: Je zwei IgE-Antikörper auf der Oberfläche der Mastzelle haben ein Antigen, für das sie spezifische Bindungsstellen besitzen, gebunden. Diese Doppelbindung (bridging) ist Voraussetzung für die hier dargestellte Mastzelldegranulation. Biogene Amine wie Histamin sind nun für die klassischen Allergiebeschwerden verantwortlich: Juckreiz, Rötung, Schwellung.

IgG-assoziierte Nahrungsmittelunverträglichkeiten

IgG-assoziierte Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind ebenfalls immunologisch vermittelte Reaktionen auf Nahrungsmittel. Im Gegensatz zu IgE-vermittelten Reaktionen, bei denen schon geringste Spuren eines Allergens heftige Beschwerden bis hin zum anaphylaktischen Schock auslösen können, verhalten sich Reaktionen des IgG-Typs (**Typ-III-Allergie**) wesentlich milder und in der Regel verzögert zur Nahrungsaufnahme.

Zudem besteht bei dieser Form der Nahrungsmittelunverträglichkeit kein einheitliches Beschwerdebild. So reagieren nur 20% der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden, während eine Vielzahl der Betroffenen über unspezifische Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen, Erschöpfung oder Kopfschmerzen klagt.

Verlust der oralen Toleranz

Der Nachweis multipler hochtitriger IgG-Antikörperspiegel gegen Nahrungsmittel kann als Ausdruck eines Verlustes der sog. oralen Toleranz interpretiert werden. Für die Aufrechterhaltung der oralen Toleranz sind primär regulatorische T-Lymphozyten (Treg-Zellen), wie die im lymphatischen Gewebe des Darms stationierten TH3-Zellen, verantwortlich. TH3-Zellen werden durch spezialisierte antigenpräsentierende dendritische Zellen aktiviert, die in der intestinalen Mukosa lokalisiert sind und die Proteinantigene aus dem Darmlumen sammeln und aufnehmen. TH3-Zellen produzieren große Mengen des Immunbotenstoffs TGF- β , welcher hemmend auf andere Effektor-T-Zellen wirkt und die Antikörperproduktion von B-Zellen in Richtung der Sekretion von immunprotektivem Immunglobulin A (IgA) lenkt. Dadurch wird die immunologische Toleranz auch gegenüber Nahrungsantigenen gewährleistet.

Proentzündliche Bedingungen im intestinalen Milieu, wie sie beispielsweise im Rahmen einer Barrierestörung des Darms (Leaky Gut) vorliegen können, mindern in pathophysiologischer Weise die toleranzinduzierende Kapazität der TH3-Zellen und beeinträchtigen die immunologische Homöostase. Die fortgesetzte Aktivierung der mukosalen dendritischen Zellen durch Entzündungssignale fördert die Stimulation inflammatorischer Effektor-T-Zellen (z.B. TH17-Zellen), was letztlich zu einem Verlust der Immunbalance führt. Damit einhergehend ist häufig die verstärkte Bildung von IgG-Antikörpern zu beobachten. Erhöhte IgG-Antikörpertiter gegen Nahrungsmittel können demnach auf einen solchen Verlust

der intestinalen Immunhomöostase zurückzuführen sein und stellen somit möglicherweise die Grundlage für IgG-assoziierte Immunreaktionen gegen Nahrungsmittelproteine dar.

Ursachen für Funktionsstörungen der intestinalen Grenzflächen

Die Ursachen für eine gestörte Barrierefunktion der Darmmukosa sind vielfältig, aber in der Regel immer auch mit einer Instabilität des intestinalen Mikrobioms und dem damit verbundenen Mangel an kurzkettigen Fettsäuren, insbesondere Butyrat und Propionat, assoziiert.

Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass insbesondere die Propionsäure und deren Salze (Propionate) in bedeutendem Umfang an der Entstehung und Vermehrung von T_{reg}-Zellen beteiligt sind.²⁹



Die Propionat-Synthese im Darm stellt eine mikrobielle Leistung dar, die eng an eine regelmäßige Aufnahme von wasserlöslichen Ballaststoffen geknüpft ist. Ein gestörtes Mikrobiom einerseits und eine unzureichende Ballaststoffaufnahme andererseits stellen somit die Ursachen für einen Mangel an Propionat dar.

Therapeutische Ansätze

- Rotationsdiät (Lebensmittel, die mit Klasse 2 getestet wurden) bzw. Eliminationsdiät (Lebensmittel, die mit Klasse 3 oder 4 getestet wurden) für 6 Monate auf Grundlage des Allergo-Screen®-Befundes und des Kochrezeptbuches
- ggf. Mikrobiom-Diagnostik, Messung der kurzkettigen Fettsäuren und inflammatorischer Parameter
- ggf. Prä-/Probiotika und Schleimhauttherapeutika mit entzündungshemmender Wirkung











Allergiediagnostik				
PräScreen IgG:				
Hühnerei IgG**	35,0	µg/ml		< 20,0
			Klasse 3	
Kuhmilch IgG**	6,0	µg/ml		< 20,0
			Klasse 0	
Weizen IgG**	2,3	µg/ml		< 20,0
			Klasse 0	
Haselnuss IgG**	9,3	µg/ml		< 20,0
			Klasse 0	
Ananas IgG**	17,6	µg/ml		< 20,0
			Klasse 1	
Tomate IgG**	13,2	µg/ml		< 20,0
			Klasse 1	
Senfkorn IgG**	5,5	µg/ml		< 20,0
			Klasse 0	
Spezifitätskontrolle IgG**	<0.1	µg/ml		< 20
PräScreen Index IgG**	22,2			

Abb. 20: Musterbefund „PräScreen IgG“

Labordiagnostik

PräScreens:

- PräScreen IgG
- PräScreen Allergie

Anschlussdiagnostik:

- Allergo-Screen® Basic IgG
- Allergo-Screen® Veggie IgG
- Allergo-Screen® Premium IgG

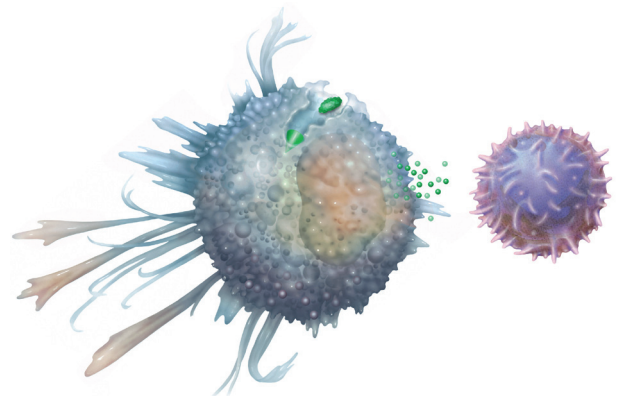


Abb. 21: Nachdem antigenes Material von Makrophagen aufgenommen wurde, entsteht eine zytokingesteuerte Kommunikation zwischen Makrophagen und T-Zellen. Nach der Phagozytose werden die wesentlichen Informationen des Antigens im Zellinneren der Makrophage aufbereitet und den angelockten T-Helferzellen präsentiert. Daraufhin kann die T-Helferzelle ihrerseits Zytokine exprimieren, die nun B-Zellen veranlassen, spezifische Antikörper zu bilden.

Weitere Informationen zu IgG-vermittelten Nahrungsmittelnunverträglichkeiten finden Sie in den **Fachinformationen „Allergo-Screen®-Konzept“** (FIN0103) und **„Leaky-Gut-Syndrom“** (FIN0090) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

Verdauungsstörungen

Die Digestion von Nährstoffen beruht auf einem sensiblen Zusammenspiel verschiedener intestinaler Hormone und Verdauungssäfte. Eine Maldigestion führt langfristig zu Mangelsyndromen. Schon kurzfristig aber profitieren die Mikroorganismen der intestinalen Flora von einem Überangebot an Nährstoffen, woraus ihnen Überlebensvorteile erwachsen. Ihre toxischen Metaboliten (u.a. Ammoniak, Indol, Skatol, Schwefelwasserstoff, Cadaverin) können auf vielfältige Weise die Verdauungsfunktionen beeinträchtigen bzw. durch Schädigungen im Bereich der Mukosa zu einer Reizdarm-ähnlichen Symptomatik mit Diarrhöen, Bauchschmerzen, Blähungen und anderen Beschwerden führen. Insbesondere Schwächen des exkretorischen Pankreas führen zu entsprechenden Beschwerdebildern. Erschwerend kann sich auf Grundlage einer Maldigestion durch mangelnde Denaturierung von immunogen wirksamen Epitopen von Nahrungsbestandteilen eine Nahrungsmittelallergie entwickeln.

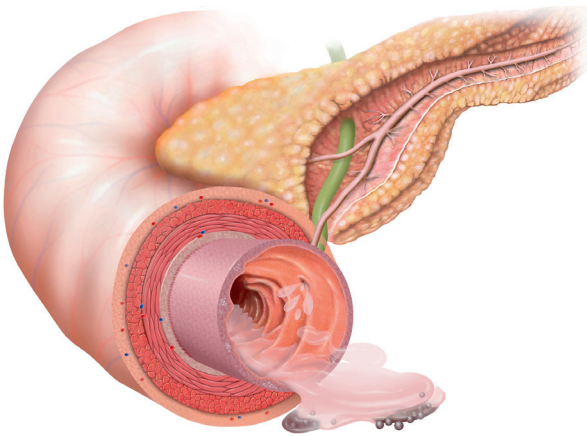


Abb. 22: Pankreasenzyme bewirken eine proteolytische Antigenzerstörung und bauen intestinales IgE ab. Eine unzureichende exokrine Pankreasleistung führt demnach zu einem erhöhten Antigenstress.

Labordiagnostik

Verdauungsrückstände

Als einfaches Screeningverfahren zum Nachweis von Verdauungsstörungen dient die quantitative Analyse unverdauter Nahrungsrückstände im Stuhl. Dazu werden Fette, Eiweiß, Stärke, Zucker und Wasser erfasst.

Normalerweise lassen sich im Stuhl nur geringe Mengen unverdauter Nahrungsrückstände nachweisen. Lassen sich erhöhte Rückstände der einzelnen Substrate nachweisen, liegt der Verdacht einer Störung im Sinne einer Maldigestion oder Malabsorption nahe. Darüber hinaus kann die Beurteilung von Verdauungsrückständen Hinweise auf Diätfehler geben. Insbesondere ein zu hoher Fett- oder Eiweißverzehr sowie unzureichendes Kauen können trotz einer normalen Verdauungsfunktion zu einem Anstieg der Verdauungsrückstände im Stuhl führen.

Pankreaselastase 1

Zur Beurteilung der exokrinen Pankreasleistung kann die Pankreaselastase 1 im Stuhl herangezogen werden. Die Pankreaselastase ist ein proteolytisches Referenzenzym, das sich durch seine hohe Sensitivität und die einfache, nicht-invasive Probengewinnung als Goldstandard zur Beurteilung der Pankreasleistung etabliert hat.

Untersuchung der Verdauungsrückstände (1206)

(Fett, Stärke, Eiweiß, Wasser, Zucker)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise

EBM:	mit Stuhlfett-Ausscheidung (24 h): 32253
GOÄ:	A3672
Preis Selbstzahler:	12,82 Euro
Preis Privatpatienten:	16,76 Euro

Pankreas-Elastase (1235)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise	
EBM:	32377
GOÄ:	4069
Preis Selbstzahler:	29,29 Euro
Preis Privatpatienten:	33,66 Euro

Therapeutische Ansätze

- Optimierung der Ernährung (ggf. Reduktion der Zufuhr tierischer Eiweiße, Fette und leicht verwertbarer Kohlenhydrate)
- ggf. Substitution von Enzymen zur Unterstützung der Verdauungsleistung
- ggf. Schleimhauttherapeutika zur Unterstützung der Darmschleimhaut

Weitere Informationen zu Verdauungsstörungen finden Sie in der **Fachinformation „Störungen der Bauchspeicheldrüsenfunktion“** (FIN0070) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

Magen-Darm-Diagnostik - Befundinterpretation

Verdauungsrückstände

Die grenzwertig erhöhten Fett- und/oder Eiweissrückstände haben hier keine pathogene Bedeutung. Allenfalls sollten Ernährungsfehler ausgeschlossen werden. Bei dyspeptischen Beschwerden kann eine Unterstützung der Verdauungsfunktionen mit Hilfe phytotherapeutischer Substanzen in Erwägung gezogen werden.

Stärke im Stuhl

Die **Stärke** im Stuhl liegt im **Normbereich**. Einerseits kann eine ausreichende Spaltung der Stärke aus der Nahrung durch die Pankreaselastase angenommen werden, andererseits besteht ein ausgewogenes Gleichgewicht der stärkeabbauenden Keime im Darm (saccharolytische Flora wie z.B. Butyrat-, Acetat- und Propionatbildner).

GANZIMMUN GmbH	Hans-Böckler-Straße 109	55128 Mainz	
T. + 49 (0) 6131 - 7205-0	F. + 49 (0) 6131 - 7205-100	info@ganzimmun.de	www.ganzimmun.de

Abb. 23: Ausschnitt Musterbefund „Verdauungsrückstände“, Seite 1

RDS und Gallensäureverlust

Gallensäuren werden in der Leber synthetisiert, in der Gallenblase gespeichert und beim Verzehr fetthaltiger Nahrung in den Darm abgegeben. Ca. 95% der sezernierten Gallensäuren werden im terminalen Ileum resorbiert und gelangen zurück zur Leber (enterohepatischer Kreislauf). Bei einer eingeschränkten Resorption im terminalen Ileum gelangen große Mengen an Gallensäuren ins Kolon und werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Übersteigt der Gallensäureverlust die kritische Mizellkonzentration im Dünndarm, kann keine ausreichende Emulgierung der Fette gewährleistet werden. Die Folge sind fetthaltige Stühle (Steatorrhoe), die besonders nach schweren Mahlzeiten verstärkt auftreten.³⁰

Außerdem führen hohe Gallensäurekonzentrationen im Kolon zu einer Reizung der Darmschleimhaut und wirken zusätzlich osmotisch. Sie bewirken somit einen Wassereinstrom ins Kolonlumen, was sich letztlich durch **voluminöse, wässrige Stühle** (chologene Diarrhoe) manifestiert.³¹

Eine Störung des Gallensäuremetabolismus kann die RDS-D*-spezifische Symptomatik zusätzlich verstärken oder in vielen Fällen sogar die eigentliche Ursache oder eine Folge der Erkrankung darstellen. Einige Studien weisen darauf hin, dass bei bis zu einem Drittel der Patienten mit einer RDS-D-Diagnose tatsächlich eine Störung des Gallensäuremetabolismus vorliegt.³²⁻³⁴ Der Zusammenhang kann anhand unterschiedlicher Faktoren hergestellt werden:

- Gallensäureverbindungen dienen in Enterozyten und Hepatozyten als Signalgeber und können so die Gallensäureresorption, -synthese und -sezernierung durch die Aktivierung von molekularen Feedback-Mechanismen selbst regulieren.^{35,36} Eine erhöhte Darmpermeabilität, die häufig mit RDS assoziiert wird, kann den enterohepatischen Kreislauf durch ausbleibende Feedback-Signale maßgeblich beeinflussen und zu höheren Verlusten der Gallensäuren über den Dickdarm führen.
- Akkumulierte Gallensäuren im Kolon werden durch ansässige Darmbakterien zu sekundären und tertiären Verbindungen umgesetzt. Unphysiologische Konzentrationen und Verhältnisse spezifischer Tertiärverbindungen können zur Modulation der T-Zell-vermittelten Immunantwort im Darm beitragen und so die Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten, Autoimmunkrankheiten oder die Beeinträchtigung der oralen Toleranz fördern (siehe Kapitel "IgG-vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten"). Verantwortlich

dafür ist die steroidähnliche Struktur der Gallensäuren, welche ihnen die Eigenschaft verleiht, als Liganden immunrelevanter Rezeptoren zu agieren und dadurch eine Dysbalance der TH17- und Treg-Zellen im Darm zu erzeugen.^{37,38}

- Eine erhöhte Dünndarmmotilität im Rahmen eines RDS kann eine vorzeitige Ausscheidung von Gallensäuren begünstigen, was eine unzureichende Fettverdauung und einhergehenden Fettstühlen (Steatorrhö) nach sich zieht.
- Eine weitere Studie konnte außerdem zeigen, dass Patienten mit erhöhten Gallensäure-Konzentrationen im Stuhl eine Dysbiose im Mikrobiom aufwiesen. Diese Patienten zeigten einen signifikant höheren Anteil an *E. coli* und reduzierte Zahlen an *Clostridium leptum* und Bifidobacteria-Spezies.³⁹ So kann eine Störung des Gallensäuremetabolismus eine Dysbalance des Mikrobioms provozieren und die Symptomatik eines RDS verstärken bzw. ein initialer Faktor bei der Entstehung eines RDS darstellen.

Zur Aufklärung der Ursachen für ein RDS bzw. für eine Differentialdiagnose kann die Bestimmung der Gallensäurekonzentration im Stuhl weitere Hinweise geben. Eine zusätzliche Analyse der Fettrückstände im Stuhl ermöglichen es, bei abnormen Gallensäurewerten eine individuelle Therapie einzuleiten.

Labordiagnostik

Die Untersuchung umfasst:

1. quantitative Analyse der Gallensäuren im Stuhl
2. quantitative Analyse der Fettrückstände im Stuhl
3. Aussage über Gallensäureverlust und Akkumulation im Kolon
4. Aussage über den Kompensationsgrad im Dünndarm
5. Befundinterpretation
6. Therapieempfehlungen inkl. Ernährungstherapeutische Maßnahmen

Weitere Informationen zu Störungen des Gallensäuremetabolismus wie auch Therapieempfehlungen finden Sie in der **Fachinformation „Gallensäureverlustsyndrom – eine unterschätzte Erkrankung“** (FIN0146) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



* RDS-D = diarrhödominantes Reizdarmsyndrom

Gallensäuren, Verdauungsrückstände (4209)

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise	
EBM:	32245, 32245
GOÄ:	3672, 3777
Preis Selbstzahler:	24,14 Euro
Preis Privatpatienten:	29,77 Euro

Magen-Darm-Diagnostik

Fett i. Stuhl**	6,5	g/100g		< 4,6
-----------------	------------	--------	--	-------

Maldigestion:

Gallensäuren i. Stuhl	15,35	µmol/g Stuhl		0,46 - 9,96
-----------------------	--------------	--------------	--	-------------

Bei positivem Gallensäurenachweis liegt ein Hinweis auf ein Gallensäureverlustsyndrom vor.

Übersicht Stuhldiagnostik:

- Verdacht auf dekompensiertes Gallensäureverlustsyndrom

Magen-Darm-Diagnostik - Befundinterpretation

Verdacht auf dekompensiertes Gallensäureverlustsyndrom

Die Bestimmung der Gallensäuren und der Fette im Stuhl dient der Diagnostik eines **Gallensäuremangelsyndroms** oder **Gallensäureverlustsyndroms**. In der untersuchten Stuhlprobe ist die **Konzentration von Gallensäuren und Fett erhöht**.

Es **besteht derzeit ein Hinweis auf ein dekompensiertes Gallensäureverlustsyndrom**. D.h. der enterale Verlust von Gallensäuren wird durch eine Steigerung der hepatischen Gallensäuresynthese nicht mehr ausgeglichen, die **Fettverdauung ist gestört**. Typisches Symptom ist eine **chologene Diarrhoe mit gleichzeitiger Steatorrhoe (Fettstühle)**. Die Durchfälle sind meist wässrig und werden durch die laxierende Wirkung der Gallensäuren im Dickdarm hervorgerufen.

Therapeutische Aspekte

- Die **kausale Therapie** der zugrunde liegenden Erkrankung (z.B. Blindsacksyndrom, Morbus Crohn) sollten im Vordergrund stehen.

Empfehlenswerte weitere Diagnostik:

- ▶ Mikrobiom-Analyse
- ▶ Darmcheck Inflammation
- ▶ Mikronährstoffprofil mit Überprüfung der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K im Serum
- ▶ Fettsäuren im Stuhl
- ▶ Vitamin B12 im Serum
- ▶ Gliadin-IgG- und IgA-AK und Transglutaminas-IgG und IgA-AK sowie Zonulin und FABP-2 im Serum bei V.a. Gluten-Unverträglichkeit
- ▶ Abklärung einer Kohlenhydrat-Unverträglichkeit (Fruktose, Sorbit und Laktose-Intoleranz, Overgrowth-Syndrom/SIBOS)
- ▶ Kolon-Karzinom Früherkennung: Sensitiver Kombinationstest

Abb. 24: Ausschnitt Musterbefund „Gallensäurenverlustsyndrom“, Seite 1

Psychovegetative Störungen

Ist eine korrekte gastroenterologische und labormedizinische Ausschlussdiagnostik durchgeführt worden, liegt der Verdacht auf eine psychovegetative Überlagerung oder eine psychosomatische Erkrankung vor.

Es gibt einige Zeichen, die sich im Rahmen der Anamnese und bei der körperlichen Untersuchung erfassen lassen und die mehr oder weniger Hinweise auf vegetative bzw. psychosomatische Hintergründe geben.

Anamnese, Patientenkontakt

- Verdächtig sind extrem detailliert und ausführlich beschriebene Kleinigkeiten, die der Patient gerne bei jedem Termin gebetsmühlenartig aufs Neue beschreibt. Das Beschwerdebild wird dann eher dramatisch dargestellt und oftmals werden unwichtige Kleinigkeiten in manchmal grotesker, umständlicher Form beschrieben. Häufig fallen Sätze wie „So schlimm war das noch nie!“ bzw. „Das ist so schlimm, das kann sich keiner vorstellen.“ oder „Wenn ich das erst einmal los wäre...“ und zwar nicht nur bei jedem Besuchs aufs Neue, sondern auch oftmals bezüglich ständig wechselnder Beschwerden. Bestehen solche Beschwerden dann aus irgendwelchen Gründen nicht mehr, wird man vergebens auf entsprechende Äußerungen oder erleichterte Worte seitens des Patienten warten. Je länger man den Patienten begleitet, umso deutlicher offenbart sich, dass die Probleme beständig verschoben werden und das der Betroffene eigentlich keine Probleme im ursprünglich vorgetragenen bzw. vermuteten Sinne haben kann, sondern vielmehr selbst das Problem ist. Versucht der Behandler das Gespräch in eine andere als vom Patient vorgegebene Richtung zu lenken oder gar psychosomatische Zusammenhänge aufzuzeigen, entsteht oftmals der Eindruck, der Patient hört überhaupt nicht zu. Ohne jegliche Reflexion auf das Gesagte verliert er sich immer wieder aufs Neue in seinen Problemschilderungen oder fragt zum hundertsten Mal: „Was ist das bloß? Woher das nur kommen könnte?“ Da sitzt so mancher Behandler erschüttert in seinem Sessel, wenn er unmittelbar zuvor versucht hatte, diese Fragen zu beantworten. Wer hier nicht sehr strukturiert und bewusst das Gespräch führt und sein Gegenüber immer wieder auf seine „Taubheit“ aufmerksam macht, verliert sich schnell in den ermüdenden und ineffektiven Gebetsmühlen seines Patienten.
- Vorsicht ist auch geboten, wenn sich ein Patient massiv über - die hohe Anzahl - seiner Vorbehandler beklagt und gleichzeitig den nun aufgesuchten Therapeuten unmittelbar nach dem ersten Kontakt als seinen Retter favorisiert. Interessant ist in diesem Zusammenhang das Phänomen, dass Menschen, die Symptome des Kolon irritabile zeigen, deswegen aber NICHT zum Arzt gehen, in der Mehrzahl psychologisch unauffälliger sind.
- Ein weiterer Hinweis ist eine extrem niedrige Compliance des Patienten, die in keinem Verhältnis zu den vorgetragenen Beschwerden steht: einerseits die detaillierte, sich immer wiederholende Beschreibung der Beschwerden, andererseits ständige Unregelmäßigkeiten und Unzuverlässigkeiten bei der Umsetzung der Verordnungen.
- Bei der Beobachtung des Patienten im Gespräch zeigt die Mimik einen frustrierten, misstrauigen, manchmal verbitterten Ausdruck. Dennoch lässt sich das Gesicht relativ leicht aufhellen.

Körperliche Untersuchung

- Hauptsächlich bei Frauen fällt bei einer „neurovegetativ instabilen Konstitution“ eine kräftige pulsierende Bauch- aorta bei der Palpation unterhalb des epigastrischen Dreiecks auf. Die Aorta springt dem Untersucher gerade- zu im Sinne einer „pulsierenden Resistenz“ in die tasten- den Hände.
- Als weiterer Hinweis bei der abdominalen Palpation fällt das sog. „closed eye sign“ auf: Im Vergleich zu Patienten mit organischen Erkrankungen, die angespannt/ängst- lich die untersuchenden Hände im Blick behalten, halten Patienten mit funktionellen Abdominalbeschwerden die Augen geschlossen. Interpretiert wird dieses Phäno- men damit, dass die Betroffenen – unbewusst – keine schmerzhaftige Palpation erwarten.
- Auch das Pupillenspiel sollte in die Beurteilung mit ein- fließen. Kann sie sich bei Lichteinfall nicht entscheiden, ob sie sich verengen oder weiten soll (die sog. Spring- pupille [auch Hippus oder Irisblinzeln] zieht sich ständig nervös zusammen und weitet sich wieder), so ist das als Hinweis auf einen gestörten Synergismus zwischen Va- gus und Sympathikus zu werten, der bei Hypernervosität und nervösen Erregungszuständen zu finden ist. Schaut der Untersucher in eine Weitpupille (Mydriasis), wird eine Sympathikotonie erkennbar. Die Engpupille (Miosis) weist auf eine Vagotonie.
- Die Untersuchung der Schulter-/Nackmuskulatur zeigt deutliche Verhärtungen und Verspannungen, Myogelosen sind oftmals tastbar. Die kann oftmals als Ausdruck von dauerhaften Dysstress und in die- sem Zusammenhang als Überforderungssymptomatik gedeutet werden.
- Beim Pulstasten verändert sich die Herzfrequenz atem- abhängig (respiratorische Arrhythmie): Zunahme der Pulsfrequenz beim Einatmen, Frequenzabnahme beim Ausatmen.

Weitere Informationen finden Sie in der **Fachinformation** „**Psychosomatisch oder somatopsychisch**“ (FIN0025) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



Veränderter Serotoninstoffwechsel

Das Auftreten von Depressionen bei Reizdarm-Patienten wird u.a. mit einem Mangel an Serotonin im ZNS assoziiert. Das proinflammatorische Zytokin Interferon- γ spielt hierbei eine herausragende Rolle, da es die Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO; Enzym, das in den Körperzellen die Transformation von Tryptophan zu Kynurenin katalysiert) stimuliert, wodurch ein verstärkter Tryptophan-Katabolismus in Richtung Kynurenin-Stoffwechsel in Gang gesetzt wird.

In neueren Studien wird dieser Pathomechanismus, der letztlich zu einem Serotoninmangel führt, als Ursache der beim RDS oftmals beobachteten psychiatrischen Begleitsymptomatik beschrieben.^{40,41}

Patienten mit klinisch manifestem Reizdarm wiesen gegenüber der Kontrollgruppe eine erhöhte Aktivität der IDO und folglich einen verstärkten Tryptophan-Abbau zum Kynurenin auf.

Der in Richtung Kynurenin-Stoffwechsel gelenkte Tryptophan-Katabolismus spiegelte sich in einer erhöhten Kynurenin/Tryptophan-Ratio wider. Die Höhe der Ratio konnte wiederum mit dem Schweregrad der psychischen Symptome korreliert werden.

Serotoninmangel führt zu Stimmungsschwankungen, Angstzuständen sowie zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen, die das klinische Bild des RDS charakterisieren.

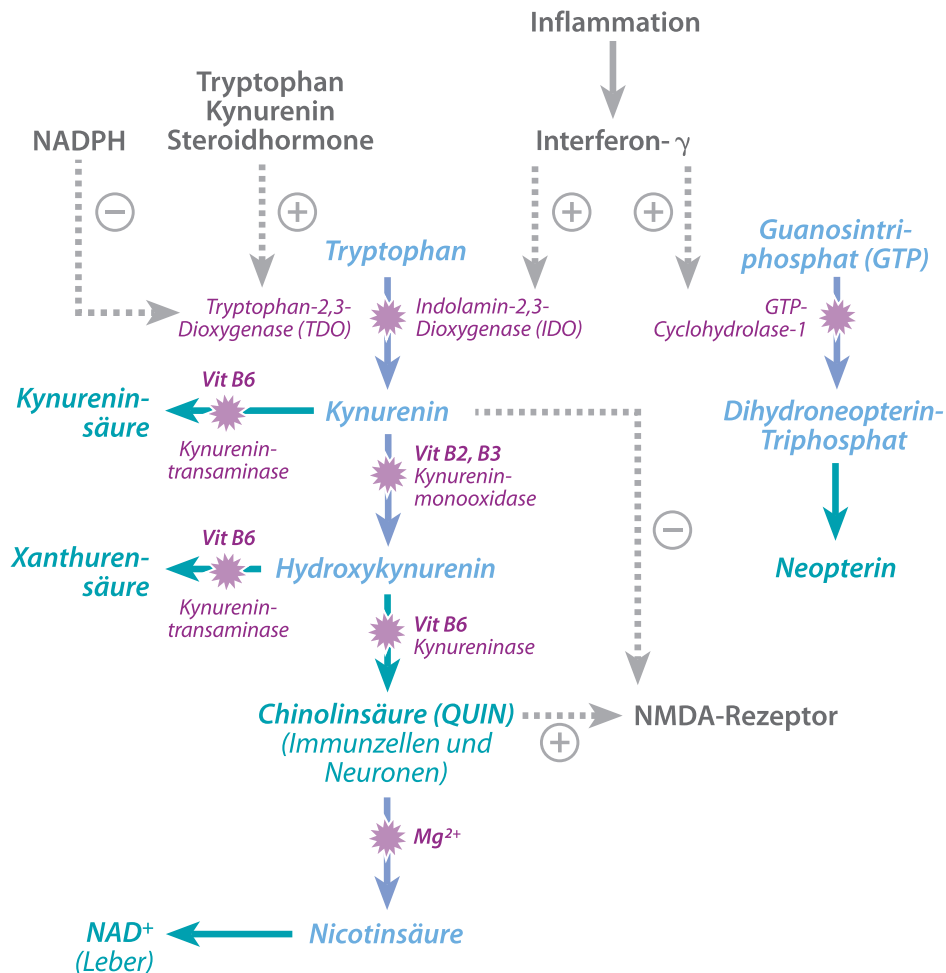


Abb. 25: Tryptophanabbau – Unter physiologischen Bedingungen wird Tryptophan durch die Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) oxidativ abgebaut. Je nach Gewebe entsteht dabei als Endprodukt NAD⁺ (Leber) oder Chinolinsäure (Immunzellen und Neuronen). Unter pathologischen Bedingungen wie z. B. einer Inflammation, wird die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) induziert, was zu einer vermehrten Bildung von Chinolinsäure führt. Wird die Aktivität der Enzyme durch einen Mangel an Cofaktoren (Vitamin B2, B3, B6) herabgesetzt oder wird die TDO durch Steroidhormone oder einen erhöhten Tryptophanstoffwechsel in Ihrer Aktivität verstärkt, kommt es zur erhöhten Synthese von Kynurenin- und Xanthurensäure.

L-Tryptophan im Stuhl

L-Tryptophan ist einer der Grundbausteine für den Aufbau von Proteinen sowie für die Bildung von Serotonin, Kynurenderivaten wie auch Nicotinamid. Eine unzureichende Aufnahme bzw. Verfügbarkeit von Tryptophan führt einerseits zu Störungen des Stickstoffhaushaltes mit drohendem Verlust von Muskelmasse und andererseits zu einer Verminderung der Serotonin- und Nicotinamidsynthese, woraus ein erhöhtes Risiko für das Auftreten neuropsychiatrischer Störungen bzw. Pellagra-artigen Symptomen resultiert.

Niedrige Tryptophanspiegel korrelieren darüber hinaus insbesondere bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mit verstärkter Entzündungssymptomatik, einem erhöhten Schmerzempfinden sowie einer reduzierten intestinalen Motilität. Die Bestimmung von Tryptophan im Stuhl ermöglicht auf einfache und kostengünstige Weise, ein Tryptophandefizit zu erkennen.

Tryptophan: „Missing Link“ zwischen somatischen und psychiatrischen Erkrankungen

Bekanntermaßen gehen zahlreiche somatische Erkrankungen wie virale Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Atopien, Autoimmunerkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, Tumorerkrankungen oder auch das Reizdarmsyndrom mit psychischen Begleitsymptomen wie Depressionen, Angststörungen und Reizbarkeit einher. Diese Komorbiditäten sind klinisch von erheblicher Relevanz, zeigt sich doch eine hoch signifikante Korrelation insbesondere zwischen Depression und einem steigendem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einer erhöhten Mortalität. Durch eine Vielzahl biochemischer und klinischer Daten konnte inzwischen belegt werden, dass ein Mangel an Tryptophan ein „Missing Link“ zwischen den zuvor angesprochenen somatischen und psychiatrischen Erkrankungen darstellt.

Weitere Informationen finden Sie in der **Fachinformation „L-Tryptophan im Stuhl“** (FIN0126) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.

Tryptophan im Stuhl

Ein Mangel an Tryptophan ist neuerdings im Stuhl detektiert. Niedrige fäkale Tryptophanspiegel korrelieren mit einer verstärkten Entzündungssymptomatik und einem erhöhten Schmerzempfinden sowie einer reduzierten intestinalen Motilität. Darüber hinaus korrelieren erniedrigte Tryptophanspiegel mit depressiven Krankheitsbildern.

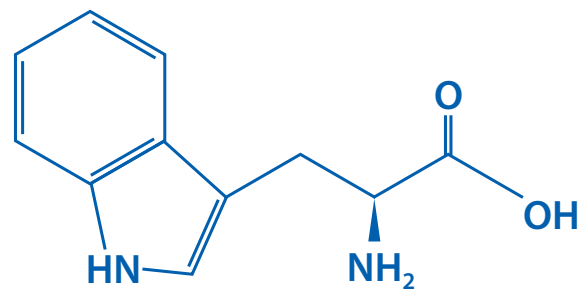


Abb. 26: Strukturformel L-Tryptophan

Tryptophan im Stuhl (1279)

Präanalytik und Probenentnahme

Probenmaterial:	Stuhl
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	A, Seite 3

Abrechnung und Preise

EBM:	32405
GOÄ:	3737
Preis Selbstzahler:	33,22 Euro
Preis Privatpatienten:	38,20 Euro

Unzureichende Mikronährstoffversorgung

Der Neurotransmitterstoffwechsel steht in empfindlicher Abhängigkeit mit der Nährstoffversorgung, wobei die B-Vitamine, Vitamin C und D, die Elemente Eisen, Zink und Magnesium sowie die Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan eine herausragende Rolle spielen.

Die Vitamine der B-Gruppe sind im Rahmen des oxidativen Glukoseabbaus an der Energieversorgung des Nervensystems (NS) maßgeblich beteiligt. Eine unzureichende Vitaminversorgung beeinträchtigt somit die Energieversorgung des NS, was letztlich Veränderungen im neuronalen Stoffwechsel nach sich ziehen kann. Darüber hinaus ist insbesondere Vitamin B6 an der Synthese von Noradrenalin, Serotonin und γ -Aminobuttersäure (GABA) beteiligt. Folsäure und Vitamin B12 sind für den Katecholaminabbau bedeutsam, während Vitamin C in die Dopamin- und Noradrenalinsynthese involviert ist. Eine unzureichende Vitaminversorgung kann also durchaus auch zu einer Störung im Gleichgewicht der Neurotransmitter führen.

Unzureichende Lichtreize – insbesondere in den Wintermonaten – ziehen Störungen der zirkadianen Rhythmen nach sich, wodurch die Melatonin- und Serotoninsynthese beeinträchtigt werden. In diesem Zusammenhang konnte beobachtet werden, dass die Vitamin D3-Konzentration ebenfalls saisonabhängigen Schwankungen unterliegt. Calcium und Vitamin D3 sind letztlich ebenfalls an Regulationsvorgängen im Nervensystem beteiligt. Die cerebral-regulierenden Eigenschaften von Vitamin D sind weitgehend in Vergessenheit geraten. Höck bezeichnet Vitamin D3 als eine Art Homöostasehormon für das Nervensystem, von dem die Stabilität der psycho-neuroimmunologischen Regulationen abhängt⁴². In diesem Zusammenhang ist beachtenswert, dass aktuelle Publikationen immer wieder auf die völlig unterschätzte hohe Prävalenz des Vitamin D-Mangels verweisen.

Zink spielt im Neurotransmitterstoffwechsel eine übergeordnete Rolle, da zinkabhängige Enzyme für die Synthese und Metabolisierung von Neurotransmittern verantwortlich sind. Auch die Neurotransmitter Glutaminsäure und γ -Aminobuttersäure (GABA) werden zinkabhängig synthetisiert. Eine unzureichende Magnesiumversorgung führt im Sinne von viszeralen Symptomen u. a. zu Übelkeit, Magen-Darmkrämpfen und Diarrhöen, während die sog. zerebralen Magnesium-Mangelsymptome Verstimmungen, Konzentrationsschwächen, Nervosität, inneres Zittern, Depressionen und Hyperaktivität nach sich ziehen. Damit wird die Bedeutung von Magnesium für die Funktionen des Nervensystems erkennbar.

Hinsichtlich der Aminosäuren spielen insbesondere Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan eine Schlüsselrolle im Neurotransmitterstoffwechsel. Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin stammen von Phenylalanin ab. Aus Phenylalanin entsteht Tyrosin, welches dann zu DOPA, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin umgewandelt wird. Der Botenstoff Serotonin wird aus Tryptophan aufgebaut.





Vagotone Regulationsstörung

Von besonderer Bedeutung bei Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden sind die häufig anzutreffenden vagoton fixierten Patienten. In der Mikronährstoff-Diagnostik fällt eine vagotone Regulationsstarre durch ein charakteristisches Verteilungsmuster zwischen extra- und intrazellulären Elementen im Vollblut auf. Es zeichnet sich durch erniedrigte Spiegel der Elemente Kalium, Magnesium, Eisen und Zink in Verbindung mit erhöhten extrazellulären Elementen wie Natrium und Calcium aus.

Diese Konstellation ist typisch für eine chronische Dysbalance des autonomen Nervensystems mit Überwiegen der parasympathischen Erregung (vagotone Fehlregulation), wie sie meist im Rahmen einer – konstitutionellen – vegetativen Labilität nachweisbar ist. Die Patienten klagten über Symptome wie Hypotonie, Bradykardie, Miosis, Hyperazidität, beschleunigte (teils spastische) Magen-Darm-Motorik, Bronchialspasmen, vermehrte Speichel- und Magensäuresekre-

tion sowie periphere Durchblutungsstörungen. Neben konstitutionellen Ursachen können auch Dysstress, Schlafdefizit, unzureichende Bewegung, Rauchen oder soziale Isolation in Zusammenhang mit chronischen Regulationsstörungen des Vegetativums in Verbindung gebracht werden. Ein wichtiger Hinweis auf entsprechende Regulationsstörungen geben Kontrolluntersuchungen, bei denen trotz erfolgter orthomolekularer Therapie keine Verteilungsänderungen der erwähnten Elemente herbeizuführen waren.

Weitere Informationen finden Sie in der **Fachinformation „Mikronährstoffe“** (FIN0102) im Download-Center unter www.ganzimmun.de.



Praxis
Dr. med. Hugo M
Facharzt für Allg
Hans-Böckler-Str
55128 Mainz

Laborarzt

Benötigtes Unter

Untersuchung

Klinische Chemie

Kleines Blutbild:

Leukozyten
Erythrozyten
Erythrozytenverteilun
Hämoglobin
Hämatokrit
MCV
MCH
MCHC
Thrombozyten
Mittleres Thrombozyt

Mikronährstoffe

Mikronährstoffe/Vitan

Kalium im Vollblut
Calcium i. Vollblut
Magnesium i. Vollblut
Kupfer i. Vollblut
Eisen i. Vollblut
Selen i. Vollblut

GANZIMMUN GmbH
T. + 49 (0) 6131 - 7205-

Zink i. Vollblut	4,40	mg/l		4,88 - 6,67
Mangan i. Vollblut	7,9	µg/l		5,91 - 12,7
Molybdän i. Vollblut	1,08	µg/l		0,5 - 1,6

Beurteilung der Mikronährstoffe nach Hämatokrit-Korrelation:

Eisen	grenzwertig-erhöht
Kalium	normal
Kupfer	erniedrigt
Magnesium	grenzwertig-niedrig
Selen	deutlich erniedrigt
Zink	grenzwertig-niedrig

Vitamin B6 (Pyridoxal-5-Phosphat) i. Vollblut	16,6	µg/l		16,4 - 80,4
---	------	------	--	-------------

Übersicht Indikation für ernährungsmedizinische Therapie bezüglich

- Selen

Mikronährstoffdiagnostik - Befundinterpretation

Mikronährstoff	Beurteilung
Eisen	grenzwertig-erhöht
Kalium	normal
Kupfer	erniedrigt
Magnesium	grenzwertig-niedrig
Selen	deutlich erniedrigt
Zink	grenzwertig-niedrig

Begriff	Bereich
deutlich erniedrigt	unter -30%
erniedrigt	-15% - -29%
grenzwertig-niedrig	-8% - -14%
niedrig-normal	-1% - -7%
normal	0% - 9%
grenzwertig erhöht	10% - 15%
erhöht	16% - 29%
stark erhöht	(Kalium/Selen 16%-39% über 30% (Kalium/Selen über 40%))

Interpretation der Vollblut-Mineralie

Bei der Interpretation überwiegend erythrozytär gebundener Mikronährstoffe und Spurenelemente besteht eine enge Korrelation mit der erythrozytären Zellmasse. Somit wirken sich etwaige Anämie- oder Polyglobulietendenzen konzentrationsmindernd oder -erhöhend auf die Messergebnisse der Mikronährstoffe im Vollblut aus. **Zur Beseitigung dieser Störeinflüsse wurden daher die Ergebnisse mit dem hier gemessenen Hämatokritwert korreliert.** Anschließend wurden die Messwerte in Bezug zum Median eines Kollektivs gesetzt, das auf > 25.000 Mikronährstoff-Untersuchungen unterschiedlicher Altersgruppen basiert. Dies erlaubt eine Interpretation der Messergebnisse in Abhängigkeit von Hämatokrit, Alter und Geschlecht.

Kupfer (Hämatokrit-korrigiert)

Der Kupferspiegel liegt nicht im Idealbereich. Kupfer spielt für die zelluläre sowie die humoralen Abwehrvorgänge eine essentielle Rolle. Um eine weitere Verschlechterung der Kupferversorgung zu vermeiden, kann eine Verbesserung der Versorgung – z.B. mit Hilfe einer betont kupferreichen Ernährung - angestrebt werden.

Niedrige Kupferwerte müssen nicht zwangsläufig eine alimentäre Unterversorgung repräsentieren, da dieses Element auch bei chronischen Entzündungsprozessen vermehrt verbraucht wird. Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn gleichzeitig die Zink- und Eisenspiegel erniedrigt sind.

Bitte händigen Sie Ihren Patienten unsere Ernährungsempfehlung "Mikronährstoffe" aus, die Sie in unserem Downloadbereich unter www.ganzimmun.de finden (> Service > Downloadcenter > Ernährungsempfehlungen). Die Ernährungsempfehlung unterstützt Ihre Patienten in der Auswahl der richtigen Nahrungsmittel, um die alimentäre Mikronährstoffversorgung grundsätzlich zu verbessern.

Kupferreiche Nahrungsmittel

- Fleisch (insbesondere Innereien), Fische
 - Nüsse
 - einige Gemüsesorten
- Eine suboptimale Kupferversorgung durch ungünstige Ernährungsgewohnheiten ist durchaus möglich.

Abb. 27: Auszug Musterbefund „Mikronährstoffe“, Seite 1+2

Literatur

- 1 Baenkler, H.-W. und Clement, U. (2001) *Innere Medizin. Duale Reihe*, Georg Thieme Verlag.
- 2 Layer, P. et al. (2011) *S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)*. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49:237–293.
- 3 Talley, N.J. (1999) *Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology*. *Bailliere's best practice & research. Clinical gastroenterology* 13(3):371–384.
- 4 Schwille-Kiuntke, J. et al. (2011) *Post-infectious irritable bowel syndrome - a review of the literature*. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 49(8):997–1003.
- 5 Donnachie, E. et al. (2018) *Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data*. *Gut* 67(6):1078–1086.
- 6 Goeser, F. (2012) *Wie körpereigene Keime als „Superorgan“ agieren*. *Deutsches Ärzteblatt* 109(25):A1317-A3.
- 7 Balsari, A. et al. (1982) *The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome*. *Microbiologica* 5(3):185–194.
- 8 Rajilić-Stojanović, M. et al. (2013) *Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition*. *Environmental Microbiology* 15(4):1146–1159.
- 9 Johnsen, P.H. et al. (2018) *Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial*. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 31:17–24.
- 10 Mizuno, S. et al. (2017) *Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome*. *Digestion* 961:29–38.
- 11 Faure, C. et al. (2010) *Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients*. *Gastroenterology* 139(1):249–258.
- 12 Palma, G. de et al. (2017) *Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice*. *Science Translational Medicine* 9(379).
- 13 Pinto-Sanchez, M.I. et al. (2017) *Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome*. *Gastroenterology* 153(2):448-459.e8.
- 14 Haenel, H. und Bendig, J. (1975) *Intestinal Flora in Health and Disease*. *Progress in food & nutrition science* 1(1):21–64.
- 15 Simon, G.L. und Gorbach, S.L. (1982) *Intestinal microflora*. *The Medical clinics of North America* 66(3):557–574.
- 16 Wächtershäuser, A. und Stein, J. (2008) *Ernährungsfaktoren und Ernährungstherapie beim Reizdarmsyndrom - was ist valide?* *Zeitschrift für Gastroenterologie* 46(3):279–291.
- 17 Krammer, H.J. et al. (2006) *Probiotische Arzneimitteltherapie mit E. coli Stamm Nissle 1917 (EvN): Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 3807 Patienten*. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 44:651–656.
- 18 Fasano, A. (2011) *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer*. *Physiological reviews* 91(1):151–175.
- 19 Magnusson, J. et al. (2003) *A kinetic study in adults with food hypersensitivity assessed as eosinophil activation in fecal samples*. *Clinical and experimental allergy* 33(8):1052–1059.
- 20 Majamaa, H. et al. (1999) *Eosinophil protein X and eosinophil cationic protein as indicators of intestinal inflammation in infants with atopic eczema and food allergy*. *Clinical and experimental allergy* 29(11):1502–1506.
- 21 Beyder, A. et al. (2014) *Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome*. *Gastroenterology* 146(7):1659–1668.
- 22 Zelante, T. et al. (2013) *Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22*. *Immunity* 39(2):372–385.
- 23 Genestet, C. et al. (2014) *Scavenging of reactive oxygen species by tryptophan metabolites helps Pseudomonas aeruginosa escape neutrophil killing*. *Free radical biology & medicine* 73:400–410.
- 24 Altobelli, E. et al. (2017) *Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis*. *Nutrients* 9(9).
- 25 Gibson, P.R. und Shepherd, S.J. (2010) *Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach*. *Journal of gastroenterology and hepatology* 25(2):252–258.
- 26 Ziegler, J.U. et al. (2016) *Wheat and the irritable bowel syndrome – FODMAP levels of modern and ancient species and their retention during bread making*. *Journal of Functional Foods* 25:257–266.

- 27 Chen, B. et al. (2018) Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology* 53(7):807–818.
- 28 Matricon, J. et al. (2012) Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 36:1009–1031.
- 29 Haghikia, A. et al. (2015) Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* 43(4):817–829.
- 30 Westergaard, H. (2007) Bile Acid malabsorption. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 10(1):28–33.
- 31 Mekjian, H.S. et al. (1971) Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man. *Journal of Clinical Investigation* 50(8):1569–1577.
- 32 Slattery, S.A. et al. (2015) Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 42(1):3–11.
- 33 Wedlake, L. et al. (2009) Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology and therapeutics* 30(7):707–717.
- 34 Smith, M.J. et al. (2000) Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 34(5):448–451.
- 35 Walters, J.R.F. et al. (2009) A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clinical gastroenterology and hepatology the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 7(11):1189–1194.
- 36 Neimark, E. et al. (2004) Bile acid-induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 40(1):149–156.
- 37 Hang, S. et al. (2019) Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature* 576(7785):143–148.
- 38 Song, X. et al. (2020) Microbial bile acid metabolites modulate gut RORγ+ regulatory T cell homeostasis. *Nature* 577(7790):410–415.
- 39 Duboc, H. et al. (2012) Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility* 24(6):513–e247.
- 40 Clarke, G. et al. (2009) Tryptophan degradation in irritable bowel syndrome: evidence of indoleamine 2,3-dioxygenase activation in a male cohort. *BMC gastroenterology* 9:6.
- 41 Fitzgerald, P. et al. (2008) Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. *Neurogastroenterology and motility the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 20(12):1291–1297.
- 42 Hoeck, A.D. (2017) May Fibromyalgia be caused by Long-Standing Vitamin D Deficiency? *Journal of Chronic Diseases and Management* 2(1):1–11.

Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN Diagnostics sind Sie gut beraten!

Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:



Kundenbetreuung

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-)Versand etc.

Tel. +49 6131 7205-0

Fax +49 6131 7205-100

info@ganzimmun.de



Wissenschaftlicher Außendienst

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter

Tel. +49 6131 7205-0



GANZIMMUN-Akademie

bei Fragen rund um unsere Fachfortbildungen

Tel. +49 6131 7205-277

Fax +49 6131 7205-50277

seminar@ganzimmun.de



Buchhaltung

bei Fragen zur Abrechnung von Privatpatienten

Tel. +49 6131 7205-132

bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen

Tel. +49 6131 7205-178

buchhaltung@ganzimmun.de



Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien

Tel. +49 6131 7205-201

Fax +49 6131 7205-50208

bestellung@ganzimmun.de



GANZIMMUN Diagnostics ist ein humanmedizinisches Labor in Mainz, das seit Unternehmensgründung im Jahre 1998 stetig expandiert.

Durch eine hochmoderne technische Ausstattung in den Bereichen LC/MS, Zellkulturlabor, Next-Generation-Sequenzierung u.v.m. profitieren unsere internationalen Kunden von einem innovativen Dienstleistungsspektrum – von der klinisch-chemischen Diagnostik, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Endokrinologie, Orthomolekularen bis hin zur spezialisierten Immundiagnostik.

Auch modernste technische Optionen der Befundübermittlung und einzigartige Service-Tools wie das selbstentwickelte Labormanagementsystem 2D-connect® und die GANZIMMUN-Akademie stehen unseren Einsendern zur Verfügung.

Impressum

Herausgeber
GANZIMMUN Diagnostics GmbH
Hans-Böckler-Str. 109
55128 Mainz

Tel. +49 6131 7205-0
Fax +49 6131 7205-100
www.ganzimmun.de
info@ganzimmun.de

Ärztlicher Leiter
Dr. med. Patrik Zickgraf

Bildnachweis
Shutterstock, Adobe Stock

Autoren
Michael Martin
Daniel Petrak
Lena Gnädinger

Unsere Webauftritte
Besuchen Sie uns

