

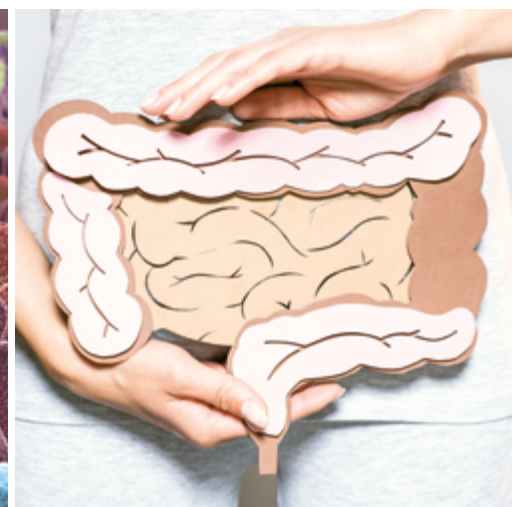
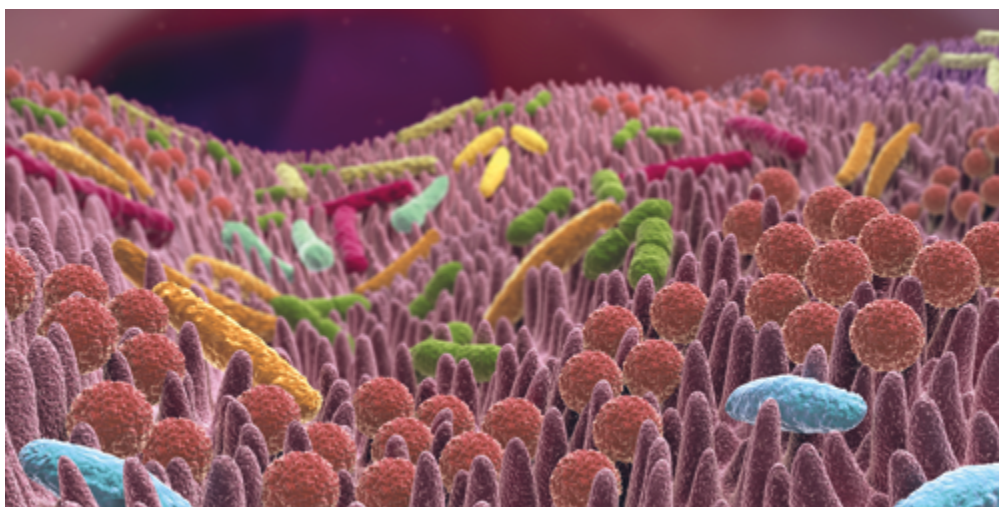


Themenheft

Mikrobiomdiagnostik

der Darmflora und erweiterte Stuhldiagnostik

Stand 01/2024

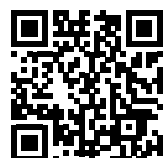




Der LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen ist ärztlich und inhabergeführt. Für Ihre ärztlichen Fragestellungen und die Laborversorgung Ihrer Patient*innen sind in und um unsere 19 regionalen Facharztlabore deutschlandweit mehr als 3.800 Mitarbeiter*innen tätig. Zum Kollegium zählen 170 Laborärzt*innen, Humangenetiker*innen, Mikrobiolog*innen, Patholog*innen und Naturwissenschaftler*innen sowie Spezialist*innen aus klinischen Fachgebieten. Seit über 75 Jahren verbinden wir als Labor in dritter Generation ärztliche Tradition, labormedizinische Qualität und Beratung. Die LADR Laborzentren versorgen bundesweit gemeinsam mit den kooperierenden Laborgemeinschaften mehr als 20.000 Ärzt*innen im Interesse der Patient*innen. Darüber hinaus vertrauen über 400 Kliniken ihre Analytik den Laboratorien des LADR Laborverbundes an.

LADR Ihr Labor
vor Ort

Die Labore des LADR Laborverbundes finden Sie in weiten Teilen Deutschlands.
Alle Standorte im Überblick auf: www.LADR.de/LADR-deutschlandweit



Themenheft

Mikrobiomdiagnostik

Stand 01/2024

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Physiologische Zusammensetzung der Darmflora	6
Präanalytik - Probenahme und Transport	7
Quantitative Darmfloraanalyse und Stuhldiagnostik	8
Erläuterungen zum Musterbefund und zur grafischen Darstellung	8
Abrechnung	9
Musterbefund	10
• Ergebnisse	10
• Beurteilung	10
• Therapieempfehlung	10
Bedeutung der quantitativen Stuhlparameter/fäkale Marker	11
• Calprotectin (chronisch entzündliche Darmerkrankungen)	11
• Lactoferrin (chronisch entzündliche Darmerkrankungen)	12
• Sekretorisches Immunglobulin A (Infektionen/Allergien)	13
• Tumor M2-Pyruvatkinase (gastrointestinale Tumoren)	13
• iFOBT (immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl)	14
• α 1-Antitrypsin (intestinaler Proteinverlust)	14
• Pankreatische Elastase 1 (exokrine Pankreasinsuffizienz)	15
• Quantitative Stuhlfettanalyse (Malabsorption/Maldigestion)	15
• Beta-Carotin (Steatorrhoe)	16
• Gallensäuren im Stuhl (Gallensäureverlust-Syndrom)	17
• Zonulin (Autoimmunerkrankungen/allergische Erkrankungen)	17
• Zöliakie-Diagnostik (mittels Transglutaminase-IgA-Ak)	18
Literatur	18
Laborauftrag und Begleitschein zur Interpretation der quantitativen Darmfloraanalyse	19

Einleitung

Die hoch komplexe Funktion der menschlichen Darmflora und ihr Einfluss auf unsere Physiologie und Gesundheit wurden in den letzten Jahren intensiv erforscht und sind zentraler Bestandteil zahlreicher wissenschaftlicher Studien. Der Darm jedenfalls ist neben der Leber das aktivste Stoffwechselkompartiment des Organismus.^{1,2}

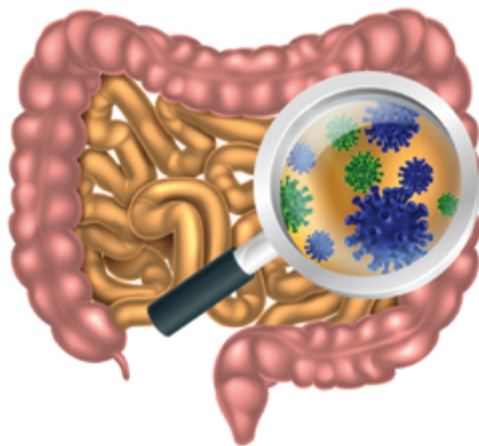


Abbildung 1:
Der Darm – neben der Leber das aktivste Stoffwechselkompartiment des Organismus^{1,2}

Auch wenn das Thema „Mikrobiom des Darms“ in der Schulmedizin bislang weitgehend ausgeblendet wurde, so verschiebt sich insbesondere in der medizinischen Fachwelt zur Zeit der Fokus des Interesses von der Bekämpfung der „gesundheitschädigenden Bakterien“ in Richtung Unterstützung der „**gesundheitsfördernden Bakterien**“, die bei weitem überwiegen. Befördert wurde diese Sichtweise durch zahlreiche Berichte über erfolgreiche Stuhltransplantationen bei ansonsten nicht mehr therapierbaren *Clostridioides difficile*-assoziierten Diarrhoen aber auch durch positive Auswirkungen bei Colitis ulcerosa, dem metabolischen Syndrom oder verschiedenen neurologischen Erkrankungen.^{3,4,5}

Die **Vielfalt des Darm-Mikrobioms** mit mehr als 500 verschiedenen Spezies sowie hohen Keimkonzentrationen mit ca. 10^{12} Bakterien pro Gramm Stuhl besteht nicht von Geburt an, sondern baut sich im Laufe der Individualentwicklung auf. Schon kurze Zeit nach der Geburt kommt es auf natürlichem Wege durch Geburt und Stillen zur Besiedelung mit Laktobazillen und Bifidobakterien, die eine dauerhafte Besiedelung mit Anaerobiern einleiten, die beim Erwachsenen ca. 99 % der Darmflora ausmachen. Insgesamt trägt dieses gesunde Darmmikrobiom entscheidend dazu bei, dass sich pathogene Keime nur schwer an den Darmepithelzellen anlagern können. Weitere wichtige Funktionen der Intestinalflora sind die Unterstützung der Verdauung durch die Erweiterung der enzymatischen Kapazität, die Stimulation der Darmperistaltik, eine Beteiligung an der Vitaminsynthese und die Regulation der Entwicklung und Funktion des darmassoziierten Immunsystems.²

Störungen der Intestinalflora werden mit einigen Darmerkrankungen und allergischen Erkrankungen des atopischen Formenkreises in Zusammenhang gebracht. Wird das Gleichgewicht zwischen protektiven und potenziell pathogenen Spezies gestört, kann es zur Überwucherung mit proteolytischen Keimen (wie z.B. Bakterienarten der Gattungen *Klebsiella*, *Proteus*, *Clostridioides*) sowie zur Vermehrung von Hefen wie *Candida albicans* kommen. Dies kann zur Schädigung der Darmmukosa führen. Zu den Symptomen, die dabei auftreten können, zählen Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Meteorismus, Infektanfälligkeit und chronische Müdigkeit.^{1,2}

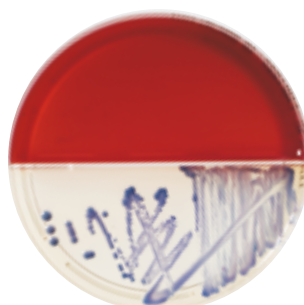


Abbildung 2: *Klebsiella* spp.



Abbildung 3: *Proteus* spp.

Die Intestinalflora kann durch **Zufuhr von lebenden Bakterien (Probiotika)** moduliert werden. Verschiedene Stämme von Bakterien aus der physiologischen Darmflora (Bifidobakterien, Laktobazillen, *E. coli*, Enterokokken) überstehen die Magenpassage, kolonisieren den Dickdarm und entfalten dort ihre positiven Effekte. Ging man früher davon aus, dass Probiotika nicht zur dauerhaften Ansiedlung im Darm führen können, so weiß man inzwischen, dass bestimmte probiotische Bakterien wie *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum* und *Bifidobacterium longum* auch zu einer längerfristigen Darmansiedlung, der Stärkung protektiver Flora und der Reduktion von *E. coli* führen können.^{6,7,8}

Untersuchungen des Darmmikrobioms weisen darauf hin, dass bestimmte, bisher schwer nachweisbare Bakterien wie *Akkermansia (A.) muciniphila* und *Faecalibacterium (F.) prausnitzii*, die wichtige Versorger der Darmepithelzellen mit kurzkettigen Fettsäuren wie Buttersäure sind, positive Auswirkungen auf die **Darmgesundheit** haben. Die im Darm gebildete Buttersäure und ihre Derivate stellen die Hauptenergiequelle des Darmepithels dar. Damit beeinflussen diese Darmbakterien die Mukusbildung und die Schleimhautversorgung, wirken anti-inflammatorisch und spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung und der Integrität der Darmbarriere. Eine Verminderung dieser Organismen konnte bei Patient*innen mit Morbus Crohn beobachtet werden. Eine verringerte Konzentration von *A. muciniphila* kann auch bei Patient*innen mit Adipositas und Typ-2 Diabetes festgestellt werden.

Von besonderem Interesse ist zurzeit auch die Frage, ob bestimmte Bakterien auch ein Auslöser von Adipositas sein können? Das Mikrobiom der Normalgewichtigen besteht hauptsächlich (ca. 90 %) aus Bakterienarten der Stämme Bacteroidetes, gefolgt von denen der Firmicutes. Bei adipösen Personen kann es zur Verschiebung der Hauptarten zugunsten der Firmicutes kommen, die bei adipösen Personen mehr Energie aus der gleichen Nahrungsmenge gewinnen als bei Normalgewichtigen. Trotzdem gibt die Bacteroidetes/Firmicutes-Ratio nach Metaanalysen keinen Hinweis auf eine Neigung zu Adipositas.⁹ Nach Studienlage und eigenen Untersuchungen scheinen vielmehr andere Keimkonstellationen wie erhöhte Konzentrationen von *E. coli* (und anderen Enterobakterien) und Enterokokken auf einen erhöhten BMI oder eine entsprechende Veranlagung hinzuweisen.

Das Darmmikrobiom weist eine dem Fingerabdruck vergleichbare Individualität auf. Nachdem es sich in den ersten Lebensjahren entwickelt hat, bleibt es weitgehend stabil.¹⁰ Einfluss auf die Zusammensetzung nehmen die Ernährung, Infektionen aber auch Medikamente, insbesondere Antibiotika.

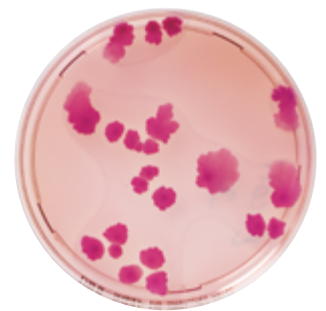


Abbildung 4: *E. coli*

Physiologische Zusammensetzung der Darmflora

Darmflora

Die gesunde Darmflora setzt sich überwiegend aus anaeroben und mikroaerophilen Keimen zusammen. Aerobe Keime machen nur ca. ein Prozent der Gesamtbesiedelung aus. Dabei

unterscheidet sich die Zusammensetzung der Gastrointestinalflora qualitativ und quantitativ in den verschiedenen Kompartimenten des Gastrointestinaltrakts.

Anaerobe / mikroaerophile Darmflora

<i>Bacteroides</i> spp.	ca. 57 %	} entsprechen ca. 99% der gesunden Darmflora
<i>Bifidobacterium</i> spp.	ca. 30 %	
<i>Lactobacillus</i> spp.	ca. 10 %	
<i>Eubacterium</i> spp. und andere	< 3 %	

Aerobe Darmflora

<i>E. coli</i>	ca. 49 %	} entsprechen ca. 1% der gesunden Darmflora
<i>Enterococcus</i> spp.	ca. 49 %	
andere Enterobakterien	< 2 %	

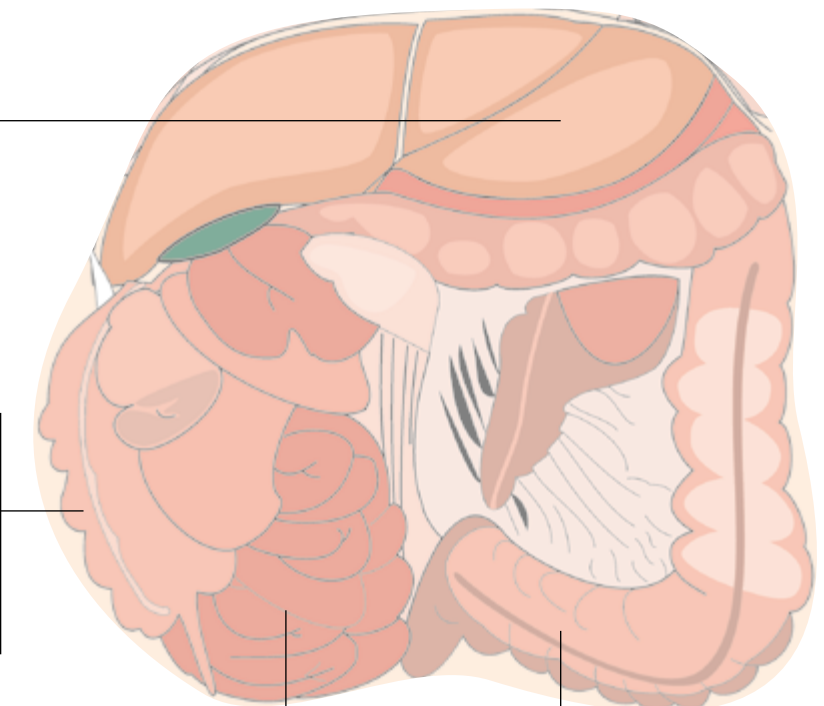
Abbildung 5: Die Zusammensetzung der Gastrointestinalflora unterscheidet sich qualitativ und quantitativ in den verschiedenen Kompartimenten des Gastrointestinaltrakts

Magen: 10¹-10³ Kolonien/mL

- Lactobacillus* spp.
- Streptococcus* spp.
- Staphylococcus* spp.
- Enterobakterien
- Hefen

Duodenum und Jejunum: 10¹-10⁴ Kolonien/mL Stuhl

- Lactobacillus* spp.
- Enterococcus* spp.
- Bifidobacterium* spp.
- Enterobakterien
- Staphylococcus* spp.
- Hefen



Ileum: 10⁵-10⁶ Kolonien/g Stuhl

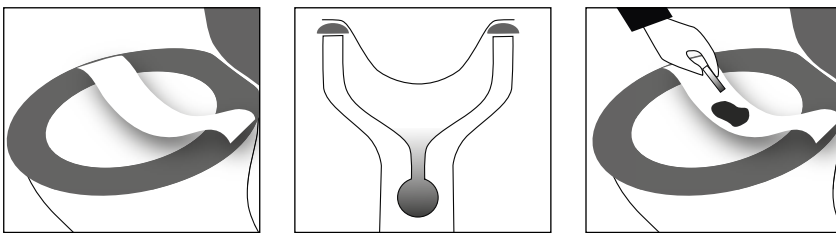
- Bifidobacterium* spp.
- Bacterioides* spp.
- Lactobacillus* spp.
- Streptococcus* spp.
- Enterobakterien
- Staphylococcus* spp.
- Clostridioides* spp.
- Hefen

Colon: 10⁹-10¹² Kolonien/g Stuhl

- Bacterioides* spp.
- Eubacterium* spp.
- Clostridioides* spp.
- Enterobakterien
- Bifidobacterium* spp.
- Fusobacterium* spp.
- Lactobacillus* spp.
- Hefen

Präanalytik – Probenahme und Transport

In der Praxis sollte der Stuhl in eine saubere Bettpfanne oder ein anderes geeignetes Gefäß abgesetzt werden. Im privaten Umfeld erschweren moderne Tiefspültoiletten eine Probenahme ohne Hilfsmittel. Flachspültoiletten bergen die Gefahr, dass die Probe mit Desinfektions- oder Reinigungsmitteln in Berührung kommt. Der **Stuhlfänger** (Best.-Nr. 454156) ist eine praktische Hilfe für Ihre Patient*innen! Er wird im hinteren Bereich des Toilettensitzes so angebracht, dass er leicht durchhängt, aber nicht mit dem Wasser in Berührung kommt. Nach der Probennahme wird der Papierstreifen an beiden Enden gleichzeitig vom Sitz gelöst und mit dem Stuhl durch die Toilette entsorgt.



Präanalytik

Siehe auch Patienteninformation

„Gewinnung einer Stuhlprobe“
(Best.-Nr. 117903).

Abbildung 6:
Schematische
Darstellung der
Benutzung des
Stuhlauffangpapiers
(Best.-Nr. 454156)

Nach dem Stuhlgang werden von mehreren Stellen kleine Portionen Stuhl entnommen und mit dem **Stuhllöffel des Probenröhrchens** (Best.-Nr. 452013) gemischt. Das Stuhlröhrchen wird mit dem Stuhllöffel in der Verschlusskappe zu ca. einem Drittel des Volumens befüllt und gut verschlossen. Nur so kann gewährleistet werden, dass im Inneren der Probe ein anaerobes Milieu entsteht, welches das Überleben anaerober Keime während des Transports sichert. Das befüllte Stuhlröhrchen darf nur im mitgelieferten Container transportiert werden! Siehe auch LADR informiert Nr. 317 – Stuhl Diagnostik (Best.-Nr. 117094) für weitere praktische Hinweise zur Präanalytik.



Abbildung 7:
Stuhlröhrchen
mit Container
(Best.-Nr. 452013)

Nutzen Sie den **„Laborauftrag und Begleitschein für quantitative Darmfloraanalyse“** (siehe Seite 19, Best.-Nr. 114719), um dem Labor wichtige klinische Informationen für die Befundinterpretation mitzuteilen.

Sie benötigen Entnahme- und Versandmaterial? Kontaktieren Sie unseren Partner Intermed.

Freecall: 0800 08 50-113
Freefax: 0800 08 50-114
www.intermed.de



Quantitative Darmfloraanalyse und Stuhldiagnostik

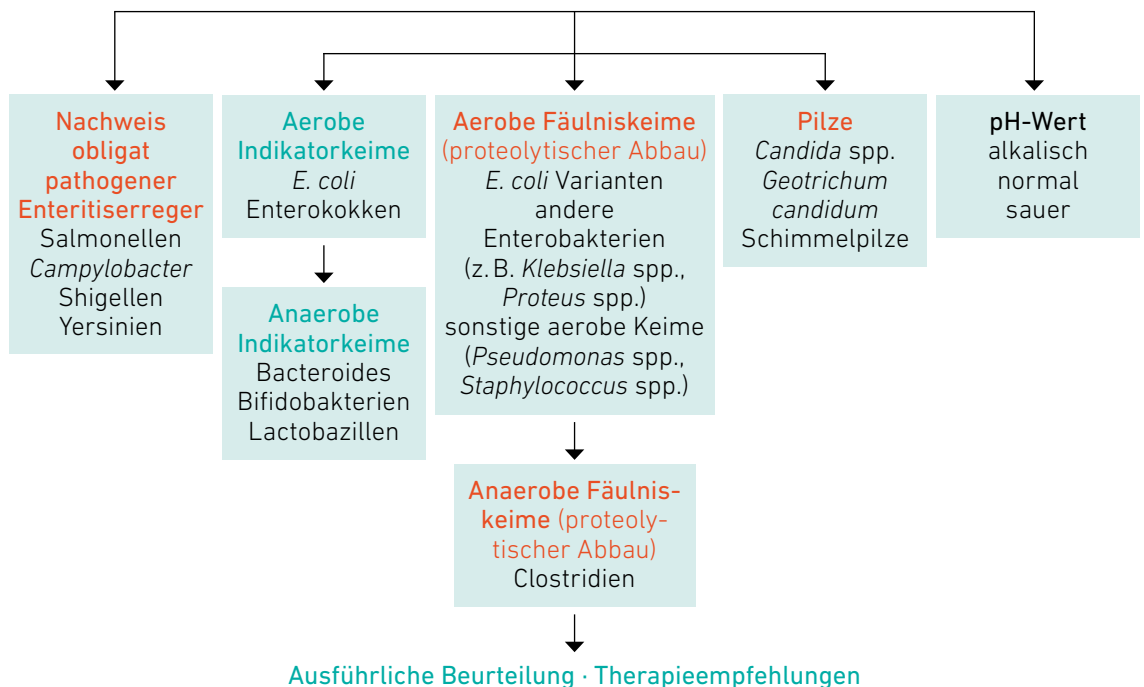
Analyse, Diagnostik

Die quantitative Darmfloraanalyse liefert vielfach wichtige Hinweise auf die Ursachen funktioneller Abdominalbeschwerden.

Neben der qualitativen Untersuchung des Stuhls auf obligat pathogene Erreger (Salmonellen, *Campylobacter*, Yersinien, Shigellen) und der Bestimmung des pH-Wertes umfasst die quantitative Darmfloraanalyse die Keim-

zahlbestimmung von aeroben und anaeroben Indikatorkeimen (Protektivflora), Keimen mit ausgeprägtem proteolytischem Stoffwechsel und Pilzen (siehe Fließdiagramm). Anhand der ermittelten Ergebnisse erfolgt eine ausführliche schriftliche Befundung und Bewertung der Keimzusammensetzung. Soweit möglich, werden auch Therapieempfehlungen gegeben.

Abbildung 8: Quantitative Darmfloraanalyse



Erläuterungen zum Musterbefund und zur grafischen Darstellung

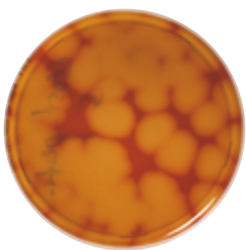


Abbildung 9: *Clostridioides* spp.

Die Befunde (siehe auch Musterbefund auf Seite 10) gliedern sich in eine **ausführliche schriftliche Befundung** und einen **grafischen Teil**. Der aeroben Indikatorflora werden *Escherichia coli* und deren Varianten, andere Enterobakterien und *Enterococcus* spp. sowie sonstige aerobe Bakterien zugeordnet; *Bacteroides* spp., *Clostridioides* spp., *Bifidobacterium* spp. und *Lactobacillus* spp. gehören zur anaeroben/mikroaerophilen Indikatorflora. In der Gruppe der Hefen werden *Candida* spp. und *Geotrichum* spp. dargestellt. Der pH-Wert wird separat ausgewiesen. Keimzahlen und pH-Wert werden im Befund zusätzlich grafisch dargestellt. Dort werden Norm- und Toleranzbereich als grüne Balken, auffällige Messwerte als rote Balken angezeigt. Die schriftliche Befundung umfasst die Beschreibung der Ergebnisse und die Bewertung der Keimzusammensetzung sowie Therapieempfehlungen.

Folgende **Norm- und Toleranzbereiche** gelten für die jeweiligen Parameter:

Keimzahlen der aeroben Indikatorflora		Keimzahlen der anaeroben Indikatorflora	
	Toleranzbereich [kbE/g Stuhl]		Toleranzbereich [kbE/g Stuhl]
<i>E. coli</i>	10^5 – 10^8	<i>Bacteroides</i> spp.	10^8 – 10^{10}
<i>E. coli</i> Varianten	$< 10^5$	<i>Bifidobacterium</i> spp.	10^8 – 10^{10}
andere Enterobakterien	$< 10^5$	<i>Clostridioides</i> spp.	$< 10^6$
sonstige Aerobier	$< 10^4$	<i>Lactobacillus</i> spp. (mikroaerophil)	10^5 – 10^8

Keimzahlen der Pilze		pH-Wert	
	Toleranzbereich [kbE/g Stuhl]		Toleranzbereich [kbE/g Stuhl]
<i>Candida albicans</i>	$< 10^3$	pH-Wert	5,8–7,2
<i>Candida</i> spp.	$< 10^3$		
<i>Geotrichum</i> spp.	$< 5 \times 10^2$		
Schimmelpilze	negativ		

Ausführliche Befundung

Die ausführliche schriftliche Befundung besteht aus drei Blöcken:

- ✔ Beschreibung der Ergebnisse
- ✔ Bewertung der Keimzusammensetzung
- ✔ Therapieempfehlungen

Abrechnung

Die quantitative Darmfloraanalyse ist **keine Kassenleistung**. Sie wird als Selbstzahlerleistung angeboten (individuelle Gesundheitsleistung) und dem Patient*innen in Anlehnung an GOÄ in Rechnung gestellt.

Abrechnung

Musterbefund

1. Material	Stuhl			
Quantitative Darmfloraanalyse				
Stuhluntersuchung auf Dysbiose ist kein akkreditiertes Verfahren				
Stuhl pH	6.5		5.8 - 7.2	
Aerobe Flora				
Escherichia coli	1x10 ⁷	KBE /g	10 ⁵ -10 ⁸	
E. coli - Varianten	<1x10 ⁵	KBE /g	<10 ⁵	
Enterobacteriaceae - Sonstige	<1x10 ⁵	KBE /g	<10 ⁵	
Enterokokken	↓ <1x10 ⁴	KBE /g	10 ⁵ -10 ⁸	
Sonstige Aerobe	<1x10 ⁴	KBE /g	<10 ⁴	
Anaerobe Flora				
Bacteroides sp.	5x10 ⁸	KBE /g	10 ⁸ -10 ¹⁰	
Bifidobacterium sp.	↓ 1x10 ⁷	KBE /g	10 ⁸ -10 ¹⁰	
Clostridium sp.	5x10 ⁵	KBE /g	<10 ⁶	
Lactobacillus sp.	↓ <1x10 ³	KBE /g	10 ⁴ -10 ⁸	
Pilze				
Hefen Candida albicans	↑ 1x10 ³	KBE /g	<10 ³	
Geotrichum candidum	<<1x10 ²	KBE /g	<5x10 ²	
Schimmelpilze	negativ		negativ	

Ergebnis:

Die Analyse der aeroben Indikatorflora zeigt physiologische Keimzahlen von E. coli, aber eine verringerte Enterokokken-Anzahl. Fäulnisbakterien und weitere (unerwünschte) aerobe Keime wurden nicht gefunden. Die Untersuchung der anaeroben Indikatorflora ergab verringerte Konzentrationen von Bifidobakterien und Laktobazillen. Zudem wurden Pilze (Candida albicans) in Werten oberhalb des Referenzbereiches nachgewiesen. Der pH-Wert des Stuhls ist normwertig.

Beurteilung:

Enterokokken produzieren durch ihren Kohlenhydratumsatz kurzkettige Fettsäuren und tragen so zur Stabilisierung des gesamten Darmmilieus bei. Durch die Produktion von bakteriostatischen und bakteriziden Substanzen verbessert ihr ausreichendes Vorkommen die Kolonisationsresistenz.

Eine über längere Zeit hinweg verminderte Zahl von Bifidobakterien und Laktobazillen trägt wegen der verminderten Säurebildung unter Umständen zu einer Erhöhung des pH-Wertes im Darm (Alkalisierung) und zur Desintegration der Darmschleimhaut bei. Hierfür ist ein Mangel an kurzkettigen Fettsäuren (SCFA), die für die luminal Ernährung der Enterozyten wesentlich sind, mitverantwortlich. Dies kann zu einer Auflockerung des Darmepithels führen. Darüber hinaus sind geringe Konzentrationen von Bifidobakterien mit einem erhöhten BMI assoziiert. Die Konzentration von Bifidobakterien, die viele Vitamine des B-Komplexes sowie Vitamin K herstellen können, nimmt mit zunehmendem Alter ab. Bestimmte Bifidobakterien wie B. longum können beim Menschen u.a. zu einer Besserung bei Angst- und Stresssymptomatik beitragen.

Der einmalige Nachweis von Hefen der Gattung Candida in geringer Konzentration im Stuhl ist nicht eindeutig interpretierbar. Eine weitere Untersuchung wäre zu erwägen, wenn zudem klinische Symptome wie Stuhlnunregelmäßigkeiten mit Darmkrämpfen und Blähungen und/oder Hauterscheinungen vorliegen.

Therapieempfehlungen:

Ein Mangel an Bifidobakterien und Laktobazillen kann mithilfe entsprechender Probiotika (z. B. mit Omniflora N®) ausgeglichen werden.

Die Anzahl an Enterokokken kann z. B. mit Symbioflor 1® reguliert werden.

Bedeutung der quantitativen Stuhlparameter / fäkale Marker

Die wichtigsten quantitativen Stuhlparameter und deren Indikationen

Parameter

Parameter (im Stuhl)	Indikation
Calprotectin	Diagnostik und Verlaufskontrolle der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) , Ausschluss von Reizdarmsyndrom
Lactoferrin	Diagnostik und Verlaufskontrolle der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) , Ausschluss von Reizdarmsyndrom, Ausschluss der Darminfektionen
Sekretorisches Immunglobulin A	Diagnostik von sIgA-Mangel (bei rezidivierenden Infektionen und Erkrankungen des allergischen Formenkreises)
Tumor M2-Pyruvatkinase	Diagnostik von gastrointestinalen Tumoren
Hämoglobin (okkultes Blut)	Diagnostik von gastrointestinalen Tumoren, Blutungen
α1-Antitrypsin	Diagnostik und Verlaufskontrolle des intestinalen Proteinverlustes
Pankreatische Elastase 1	Marker für exokrine Pankreasinsuffizienz
Quantitative Stuhlfettanalyse	Nachweis einer Steatorrhoe bei Verdacht auf Malabsorption oder Maldigestion
Beta-Carotin (im Serum)	Indirekter Nachweis einer Steatorrhoe
Gallensäuren	Diagnostik des Gallensäuren-Verlustsyndroms
Zonulin	Leaky-Gut-Syndrom bei Autoimmunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen

Calprotectin im Stuhl

Calprotectin ist ein Calcium-bindendes Protein, welches vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten und Monozyten bei Stimulation (Entzündung) freigesetzt und im Stuhl ausgeschieden wird. Die Calprotectin-Konzentration im Stuhl korreliert mit der Anzahl der eingewanderten Leukozyten und mit dem Ausmaß der entzündlichen Reaktion im Darm. Eine Differenzierung verschiedener Ursachen der Entzündung, insbesondere zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und infektiösen Diarrhöen, ist nicht möglich. Fäkales Calprotectin stellt einen geeigneten Marker zur **Bestimmung der Entzündungsaktivität** bei

chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, kollagene Colitis) dar. Die Calprotectin-Werte normalisieren sich dabei bei endoskopischer Abheilung. Eine diagnostische Bedeutung wird auch der Prognose von Schüben der CED zugeschrieben.

Der Stellenwert der Calprotectin-Bestimmung liegt insbesondere in der **Differenzierung der CED und funktionellen Beschwerden/ Reizdarmsyndrom** (bei einem Grenzwert von 50 mg/kg für Erwachsene: Sensitivität 93 %, Spezifität 96 % und für Kinder: Sensitivität 92 %, Spezifität 76 %).

Calprotectin

Geringgradig (1,5-fach) erhöhte Calprotectin-Werte werden bei Barrett-Ösophagus, Ulkus ventriculi, Gastritis/Duodenitis detektiert. Mittelgradige (10–15-fache) Erhöhung kann bei Magenkarzinom und kolorektalem Karzinom beobachtet werden. Hochgradig (10–30-fach) erhöhte Werte können bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bestimmt werden.

Wegen begrenzter Spezifität ist der Test zum Screening für kolorektale Karzinome nur bedingt geeignet.

In Stuhlproben ist Calprotectin über einige Tage bei Raumtemperatur stabil. Das Einfrieren von Stuhlproben kann durch Freisetzung aus zerstörten Leukozyten zur Erhöhung von Calprotectin-Werten führen.

Lactoferrin

Lactoferrin im Stuhl

Lactoferrin ist ein Eisen bindendes Glykoprotein aus polymorphkernigen Neutrophilen. Monozyten und Lymphozyten bilden kein Lactoferrin. Die fäkale Lactoferrin-Konzentration korreliert mit der Infiltration der intestinalen Schleimhaut durch Granulozyten und stellt ähnlich wie das Calprotectin einen **Marker für einen zellulären entzündlichen Prozess im Darm** dar.

Lactoferrin weist keine Spezifität bezüglich der zugrunde liegenden Erkrankung auf, sondern zeigt generell das Vorhandensein und das Ausmaß der Entzündung im Darm an wie

z. B. bei Infektionen, CED, Diverticulitis u. a. Die Lactoferrin-Bestimmung hat einen hohen Stellenwert bei der **Differenzierung zwischen entzündlichen Erkrankungen und dem Reizdarmsyndrom** (Sensitivität 86 %, Spezifität 99 %). Die Sensitivität zur Erkennung der Entzündungsaktivität bei CED beträgt ca. 90 %, es wurde ein negativer prädiktiver Wert von 99 % ermittelt.

Lactoferrin ist stabil im Stuhl für mindestens 5 Tage bei Raumtemperatur.

Sekretorisches Immunglobulin A im Stuhl

Das sekretorische Immunglobulin A (sIgA) wird von den Plasmazellen in den Schleimhäuten des Gastrointestinal-, Urogenital- und Respirationstrakts sowie in Tränen-, Speichel-, Brustdrüsen gebildet und in die Sekrete sezerniert. Das sIgA besteht aus zwei IgA-Monomeren, verbunden durch eine J-Kette sowie einer sekretorischen Komponente, die vor dem Abbau durch Proteasen schützt. Die sekretorische Komponente wird von den Epithelzellen gebildet und bindet nachträglich an das IgA. Die Säuglinge werden über die Muttermilch mit sIgA versorgt. Die Funktion des sIgA ist

die Bindung von Toxinen, Mikroorganismen, Nahrungsmittelantigenen.

Ein **sIgA-Mangel** ist häufiger mit rezidivierenden Infektionen und Erkrankungen des allergischen Formenkreises assoziiert. Die Produktion des sIgA kann bei humoralen Immundefekten bzw. Immunsuppression vermindert sein. In wässrigen Stuhlproben (durch Verdünnung) können falsch niedrige Werte bestimmt werden.

Erhöhte sIgA-Werte können auf ein entzündliches Geschehen im Gastrointestinaltrakt hinweisen.

Sekretorisches Immunglobulin A

Tumor M2-Pyruvatkinase im Stuhl

Pyruvatkinase (PK) ist ein im Zellstoffwechsel unentbehrliches Enzym, welches bei der Glykolyse gewonnene Energie als ATP bereitstellt und eine wichtige Rolle bei der Zellproliferation spielt. Es sind vier gewebsspezifische Isoformen der PK bekannt. Während der Karzinogenese verändert sich das Isoenzymmuster: die dimere Form (M2-PK) wird überexprimiert. M2-PK ist kein organspezifischer Tumormarker. Erhöhte M2-PK-Werte im Plasma werden bei verschiedenen Neoplasien beobachtet: Nierenzell-, Bronchial-, Pankreaskarzinom. Im Stuhl finden sich erhöhte Konzentrationen von M2-PK bei **gastrointestinalen Tumoren** wie z. B. bei kolorektalem Karzinom. M2-PK wird aber nicht nur bei Darmkrebs freigesetzt: Patient*innen mit

chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Pouchitis oder Divertikulitis weisen ebenfalls erhöhte Werte auf. Als Vorteil dieses Tests wird die Möglichkeit des Nachweises von nicht blutenden Tumoren aufgeführt.

Die Sensitivität bei Kolonkarzinom beträgt 80–85 %, die Spezifität 70–80 %. Die Sensitivität bei Rektumkarzinomen und Adenomen ist niedriger (44 % bei Adenomen >1 cm). Bei positivem Nachweis sollten weiterführende Untersuchungen (z. B. Koloskopie, Gastroskopie) durchgeführt werden.

Für den Tumor M2-PK-Stuhltest liegen keine randomisierten kontrollierten Screeningstudien vor. M2-PK ist stabil im Stuhl für 2 Tage bei Raumtemperatur.

Tumor M2-Pyruvatkinase

iFOBT**FOBT (Fecal Occult Blood Test) – Blut im Stuhl**

Makroskopisch nicht erkennbares (okkultes) Blut im Stuhl kann bei zahlreichen pathologischen Prozessen des Gastrointestinaltraktes (u. a. Oesophagusvarizen, Magenulkus, Duodenalulkus, Tumore, entzündliche Darm-erkrankungen, Divertikulitis, Hämorrhoiden) nachweisbar sein.

Die Bestimmung kann im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen zur **Früherkennung von Darmkrebs** oder zum Nachweis gastrointestinaler Blutungen erfolgen.

Bisher waren guajakbasierte chemische Stuhltests (gFOBT) gebräuchlich. Die Sensitivität der gFOBTs ist gering. Diese Tests basieren auf der Pseudoperoxidaseaktivität von Hämoglobin und sind daher nicht spezifisch für humanes Hämoglobin. Nahrungsmittelbestandteile wie

tierisches Blut oder einige pflanzliche Stoffe können die Ergebnisse verfälschen. Die Auswertung der Ergebnisse ist subjektiv und nicht automatisierbar.

Die **immunologischen Tests** (iFOBT oder FIT – Fecal Immunochemical Tests) sind den gFOBT überlegen und zeichnen sich durch deutlich bessere analytische Eigenschaften im Hinblick auf Sensitivität aus. Generell unterscheidet man zwischen qualitativen Schnelltests und quantitativen iFOBT. Die EU-Leitlinie zur Darmkrebsprävention empfiehlt quantitative immunologische FOBT als Methode der Wahl.

Ein positiver Nachweis von okkultem Blut im Stuhl indiziert eine weiterführende Diagnostik wie z. B. eine Endoskopie.

 α 1-Antitrypsin **α 1-Antitrypsin im Stuhl**

α 1-Antitrypsin (α 1-AT) gehört zur Familie der Serinprotease-Inhibitoren, die Proteasen wie Elastase, Trypsin, Chymotrypsin durch die Komplexbildung irreversibel hemmen. α 1-AT wird hauptsächlich in Hepatozyten bzw. in Makrophagen und Monozyten synthetisiert. Da α 1-AT im Darm weder einer intestinalen Degradation noch Resorption unterliegt, erscheint es besonders geeignet zur **Diagnostik und Verlaufskontrolle des intestinalen Proteinverlustes**. Enterale Eiweißverluste infolge einer erhöhten Schleimhautpermeabilität können unterschiedlicher Genese sein: u. a. Morbus Crohn, einheimische Sprue, Morbus Whipple, chronische mesenteriale Ischämie, Blind-loop-Syndrom, nekrotisierende Enterokolitis, erworbene Lymphabflussstörungen, intestinales Lymphom, systemischer Lupus erythematodes, Darmtuberkulose. Da α 1-AT bei pH-Werten < 3 im Magensaft nicht stabil ist, lässt sich der verstärkte gastrale Eiweißverlust

bei Morbus Menetrier durch Bestimmung des intestinalen α 1-AT nicht so zuverlässig nachweisen.

Erhöhte Werte von fäkalem α 1-AT können auch bei intestinalen Blutungen nachgewiesen werden.

α 1-AT ist ein Akute-Phase-Protein, deshalb können die Serum-Spiegel von α 1-AT erheblichen Schwankungen unterliegen. Die Bestimmung der α 1-AT-Clearance ist der einzelnen Testung von α 1-AT im Stuhl überlegen und erhöht die Sensitivität der Untersuchung. Die α 1-AT-Clearance kann aus der α 1-AT-Serum- und -Stuhlkonzentration sowie der Stuhlmenge (von 3 aufeinanderfolgenden Tagen) berechnet werden. Die Ergebnisse der α 1-AT-Clearance-Bestimmung korrelieren gut mit nuklearmedizinischen diagnostischen Methoden der exsudativen Enteropathie.

α 1-Antitrypsin ist stabil im Stuhl über mindestens 7 Tage bei Raumtemperatur.

Pankreatische Elastase (PE) 1 im Stuhl

Pankreatische Elastase wird in Azinuszellen des Pankreas als Proenzym gebildet und wird im Intestinallumen durch Trypsin aktiviert. Die PE spaltet Elastin, nicht aber Kollagen und Keratin. Die Sekretion von PE korreliert mit der Bildung von weiteren Pankreas-Enzymen wie Lipase, Amylase und Trypsin. Während der Darmpassage erfolgt im Gegensatz zu Chymotrypsin nur ein geringer Abbau; die Konzentration von PE im Stuhl ist deshalb um Faktor 5–6 höher als im Duodenalsekret.

Die Reduktion der fäkalen PE-Ausscheidung korreliert mit der **exkretorischen Pankreasinsuffizienz**. Bei einem Grenzwert von 200 µg/g Stuhl beträgt die Sensitivität 93 %, Spezifität

93 %. Die Vergleichswerte für Chymotrypsin betragen 65 % Sensitivität und 90 % Spezifität. Vor allem geringgradige Funktionseinschränkungen der exokrinen Pankreasfunktion werden durch Bestimmung von PE im Vergleich zu Chymotrypsin besser erfasst. Die Abnahme der PE im Stuhl ist ein sensibler Marker für die exkretorische Pankreasinsuffizienz bei Patient*innen mit zystischer Fibrose.

Die Substitutionstherapie beeinflusst die Bestimmung von PE nicht. In wässrigen Stuhlproben können falsch-pathologische Werte bestimmt werden. In Stuhlproben ist die PE über 5 Tage bei Raumtemperatur stabil.

Pankreatische Elastase (PE)

Quantitative Stuhlfettanalyse

Die Bestimmung der 24 h-Stuhlfettausscheidung kann als **Screening-Test zum Nachweis einer Steatorrhoe** bei Verdacht auf Malabsorption oder Maldigestion durchgeführt werden. Die Stuhlfett-Konzentration hat einen geringen diagnostischen Wert. Die mikroskopische Fettbestimmung ist obsolet.

Die normale tägliche Stuhlausscheidung ist relativ konstant und ist von der Nahrungsaufnahme unabhängig (ca. 3 g pro Tag).

Zur Steatorrhoe können zahlreiche Erkrankungen führen. Die **Malabsorption** (Einschränkung der Absorptionsfähigkeit des Dünndarms) entsteht bei endemischer und tropischer Sprue, intestinalen Lymphomen, Amyloidose, Morbus Crohn, Morbus Whipple u. a. Die Steatorrhoe im Rahmen einer **Maldigestion** kann bei exkretorischer Pankreasinsuffizienz (chronische Pankreatitis, Resektion, Tumoren),

Störungen des Gallensäurestoffwechsels (Leberinsuffizienz, Gallengangobstruktion, mikrobielle Dekonjugation bei Überwucherung des Dünndarms, Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs bei z. B. Ileumresektion) auftreten.

Die Stuhlfettausscheidung ist wegen großer Funktionsreserve des Pankreas zur Frühdiagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz eher bedingt geeignet.

Die quantitative Stuhlfettanalyse setzt eine konstante orale Aufnahme von 80–100 g Neutralfett drei Tage vor und während der Sammelperiode voraus. Es wird eine Sammelperiode von 3–4 aufeinanderfolgenden Tagen mit Konservierung des Materials bei 4 °C empfohlen. Eine Kontamination mit Urin ist unbedingt zu vermeiden.

Quantitative Stuhlfettanalyse

Beta-Carotin

Beta-Carotin im Serum

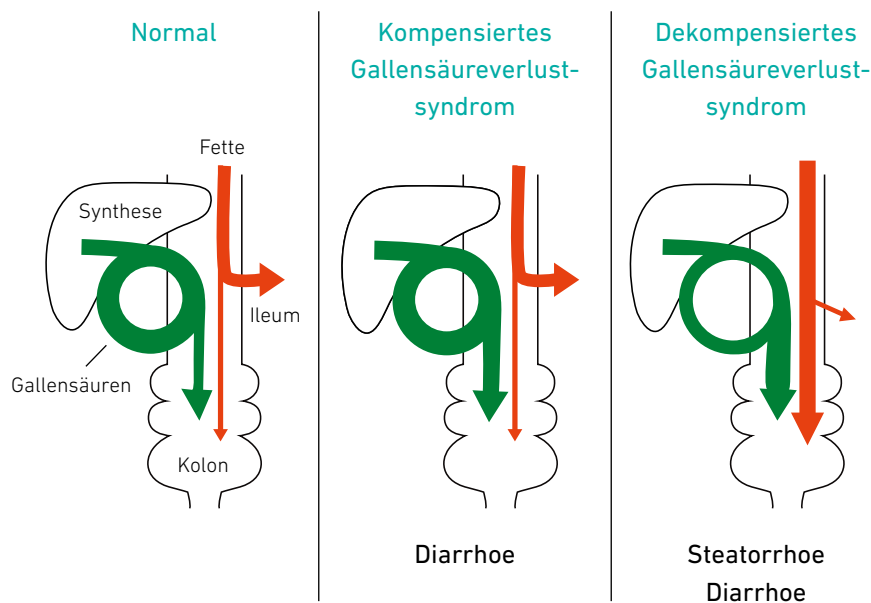
Die **Steatorrhoe** kann indirekt über die Bestimmung von Beta-Carotin (β -Carotin) **im Serum** erfasst werden. Die Untersuchung stellt eine sehr gute Alternative zur Stuhlfettanalyse und der damit verbundenen, wenig praktikablen Stuhlsammlung über mehrere Tage dar. Das β -Carotin – fettlösliches Provitamin A – korreliert reziprok mit der Fettausscheidung im Stuhl. Da β -Carotin in geringem Maße gespeichert werden kann, tritt bei einer Fett-Malassimilation eine Verminderung der Serum-Werte schon nach wenigen Wochen ein. Der Test erlaubt keine Aussage über das Ausmaß der Steatorrhoe und lässt keine Rückschlüsse zu auf die Ursachen

der Fett-Malassimilation. Da Carotine im gelben und grünen Gemüse enthalten sind, sollte übermäßige Aufnahme solcher pflanzlicher Produkte vor Probenentnahme vermieden werden. Potentielle Störfaktoren sind Carotin-Mangelernährung (Alkohol-Abusus), Fieber, Lebererkrankungen.

β -Carotin-Konzentrationen $>1000 \mu\text{g/l}$ schließen eine Steatorrhoe weitgehend aus. β -Carotin-Werte $<470 \mu\text{g/l}$ deuten auf eine erhöhte Stuhlfettausscheidung hin.

Die Serum-Proben (nüchtern) sollten **lichtgeschützt in Alufolie transportiert** und aufbewahrt werden.

Abbildung 10: Schematische Darstellung des enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäure und der Fettresorption



Die Größe des Gallensäurepools beziehungsweise die Konzentration der Fettsäuren ist durch die Dicke der jeweiligen Striche dargestellt.

Gallensäuren im Stuhl

Gallensäuren (GS) sind nicht in der Nahrung enthalten und werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert. Nach Konjugation mit Glycin und Taurin werden unter physiologischen Bedingungen täglich 15–17 g GS in das Duodenum sezerniert. Die GS spielen eine wichtige Rolle bei der Resorption von Fettsäuren im Dünndarm durch Mizellenbildung, bei der Aktivierung von Pankreaslipase sowie bei der Resorption fettlöslicher Vitamine. Außerdem stabilisieren sie zusammen mit Lecithin das Cholesterin in der Galle.

Der größte Teil der primären Gallensäuren wird nach Dekonjugation aus dem terminalen Ileum rückresorbiert und gelangt über die Pfortader zur Leber. Ein geringer Teil wird durch Darmbakterien dekonjugiert und zu sekundären GS umgewandelt. Diese werden fast vollständig im Kolon resorbiert. Insgesamt gehen von den in das Duodenum sezernierten GS nur etwa 0,5 g/d mit dem Stuhl verloren. Der Verlust wird durch Synthese in der Leber ausgeglichen. Der überwiegende Teil der GS zirkuliert im enterohepatischen Kreislauf mehrfach täglich (sechsbis achtmal).

Bei Funktionsverlust des Ileums werden die GS weniger resorbiert und vermehrt mit dem

Stuhl ausgeschieden. Die Ursachen für die GS-Malassimilation sind vielfältig: Resektion des terminalen Ileums, Morbus Crohn, Strahlenschäden, Gluteninduzierte Enteropathie. Auch unphysiologische Mengen der GS, die im Dickdarm dekonjugiert werden, können zur Diarrhoe führen. Der GS-Verlust kann durch gesteigerte Neusynthese in der Leber kompensiert werden. Kennzeichnend für ein solches kompensiertes GS-Verlustsyndrom sind sekretorische wässrige Durchfälle.

Übersteigt der GS-Verlust die Synthesekapazität der Leber, kommt es zum Zustand des dekompensierten GS-Verlustsyndroms. Solche Patient*innen entwickeln eine Diarrhoe und Steatorrhoe mit typischen Komplikationen wie Vitaminmangel, Osteomalazie, Oxalatnierensteine, Cholesteringallensteine u. a.

GS können im Stuhl quantitativ nachgewiesen werden. Die Differenzierung zwischen einem kompensierten und einem dekompensierten GS-Verlustsyndrom ist für das therapeutische Vorgehen von großer Bedeutung. Die Konzentration der Gallensäuren im Stuhl unterliegt starken intraindividuellen Schwankungen und sollte mehrfach bestimmt werden.

Gallensäuren

Zonulin im Stuhl

Zonulin (Prä-Haptoglobin 2) ist ein Glykoprotein, welches die Permeabilität der Tight Junctions (TJ) des Darmepithels reguliert und in den Epithelzellen gebildet wird. Die Tight Junctions bestehen aus Membranproteinen, die die benachbarten Epithelzellen miteinander verbinden und die parazelluläre Diffusionsbarriere bilden. Zonulin kann die Permeabilität der TJ für Makromoleküle wie Nahrungsmittelallergene oder

mikrobielle Zellbestandteile erhöhen (Leaky Gut) mit inflammatorischen Reaktionen als Folge.

Erhöhte Zonulin-Konzentrationen können bei Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie, Diabetes mellitus Typ I, rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew, bestimmten Erkrankungen des Nervensystems wie Multipler Sklerose und Schizophrenie oder entzündlichen Darmerkrankungen nachgewiesen werden.

Zonulin

Transglutaminase-IgA-Ak

Transglutaminase-IgA-Ak im Serum

Laut S2k-Leitlinie werden Stuhlteste im Rahmen der Zöliakie-Diagnostik nicht mehr empfohlen. Zur Primärdiagnostik einer Zöliakie werden ausschließlich Endomysium- bzw. Transglutaminase-IgA-Ak in Kombination mit einer Untersuchung des Gesamt-IgAs (alle Parameter aus Serum) empfohlen. Lediglich bei erniedrigtem Gesamt-IgAs sollten zusätzlich noch die IgG-Parameter abgeklärt werden. Eine

Zusammenfassung dieser S2k-Leitlinie (LADR Informiert Nr. 241, Best.-Nr. 114700) kann über unseren Partner Intermed bezogen werden.

Freecall: 0800 08 50-113

Freefax: 0800 08 50-114

www.intermed.de

Literatur


1. Beckmann, G. / Rüffer, A.; *Mikroökologie des Darmes: Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. 2000
2. Müller, H. E.; *Mikrobiologie*. 2014 / 24. Jg.: 57–61
3. Smits, L. P. et al.; *Gastroenterology*. 2013 / 145: 946–53
4. Guzman, J. R.; *BioMed Res Intern*. 2013 / Article ID 425146: 1–12
5. Mayer, E. A.; *J. Clin Invest*. 2015 / DOI: 10.1172/JCI76304
6. Spaiser, S. J. et al.; *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. Journal of the American College of Nutrition*. 2014 / DOI: 10.1080/07315724.2014.983249
7. Plaza-Diaz, J. et al.; *Nutrients*. 2015 / 7, 3999–4015; DOI: 10.3390/nu7063999
8. Bischoff S. C. / Manns M. P.; *Probiotika, Präbiotika u. Synbiotika – Stellenwert i. Klinik u. Praxis. DÄB*. 2005 / 102(11): A752–759
9. Walters W. A. et al.; *FEBS Letters*. 2014 / 588: 4223–33
10. Lim M. Y. et al.; *Sci. Rep*. 2014 / 4: 7348

Begleitschein zur Interpretation der quantitativen Darmfloraanalyse

Laborauftrag und Begleitschein

Quantitative Darmfloraanalyse/IGeL

LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen
Institut für Integrative Labormedizin
 Lauenburger Straße 67 · 21502 Geesthacht
 Telefon 04152 803-0 · Fax 04152 803-369



9900009800

LADR

Labornummer: 000000

intern

Name, Vorname geb. am

Rechnung an Patient/-in (Bitte vollständige Adresse)

Probenahme-Datum Uhrzeit

Gewicht Körperlänge BMI

Datum Material: Stuhl

weiblich männlich

Bei Säuglingen	Sportliche Betätigung	Ernährung	Antibiose
<input type="checkbox"/> vollgestillt	<input type="checkbox"/> wenig bis kein Sport	<input type="checkbox"/> vegetarisch	<input type="checkbox"/> ja (in den letzten 4 Wochen)
<input type="checkbox"/> teilgestillt	<input type="checkbox"/> leichter Ausdauersport	<input type="checkbox"/> vegan	<input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> Flaschenmahrung	<input type="checkbox"/> regelmäßiger Sport	<input type="checkbox"/> Mischkost	

Entzündungen:	Erkrankungen:	Symptome:	
<input type="checkbox"/> Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Diarrhoe	<input type="checkbox"/> Reizdarm
<input type="checkbox"/> Morbus Crohn	<input type="checkbox"/> Nahrungsmittelunverträglichkeit	<input type="checkbox"/> Obstipation	<input type="checkbox"/> unklare abdom. Beschwerden
<input type="checkbox"/> Gastritis	<input type="checkbox"/> Divertikulose	<input type="checkbox"/> Dyspepsie	<input type="checkbox"/> sonstige Beschwerden
	<input type="checkbox"/> Hämorrhoiden	<input type="checkbox"/> Meteorismus	
	<input type="checkbox"/> Pankreasinsuffizienz		
	<input type="checkbox"/> Colon-CA		

	Test	€	Test	€
Probe	<input type="checkbox"/> Quantitative Darmflora (QD + PK inkl. pathogene Keime)	57,10		
	<input type="checkbox"/> Quantitative Darmflora (QD ohne pathogene Keime)	47,78		

Ernährungsmarker	<input type="checkbox"/> α1-Antitrypsin (Schleimhautpermeabilität)	10,49	<input type="checkbox"/> Elastase (Exokrine Pankreasinsuffizienz)	27,08
	<input type="checkbox"/> Zonulin (Schleimhautpermeabilität)	43,72	<input type="checkbox"/> Hämoglobin (Darmkrebsvorsorge)	8,74
	<input type="checkbox"/> Calprotectin (Entzündung)	26,23	<input type="checkbox"/> M2PK (Tumormarker)	26,23
	<input type="checkbox"/> Lactoferrin (Entzündung)	14,57	<input type="checkbox"/> Sekretorisches IgA (Schleimhautimmunität)	8,74

Empfindgenetik	<input type="checkbox"/> Clostridioides difficile (PCR)	29,14	<input type="checkbox"/> Parasiten (PCR)	58,28
	<input type="checkbox"/> Plz-Quant. + Differenzierung (C. albicans + C. non-albicans)	6,99	<input type="checkbox"/> Viren (PCR)	58,28
	<input type="checkbox"/> Würmeier (Mikroskopie nach Anreicherung)	11,66	<input type="checkbox"/> Enterobius PCR (Madenwurm)	29,14

Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL)

Einverständniserklärung des Patienten

Ich bin damit einverstanden, dass die für die Befundbeurteilung notwendigen persönlichen Daten dem Institut für Integrative Labormedizin des LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen zur Verfügung gestellt werden. Die ermittelten Laborergebnisse werden dem behandelnden Arzt bzw. Therapeuten zur Verfügung gestellt.

Mir ist als Mitglied der gesetzlichen Krankenkasse bekannt, dass die beauftragten Laborleistungen nicht Bestandteil des gesetzlichen Leistungskataloges sind und deshalb die Kosten dafür von mir übernommen werden müssen.

Die von mir beauftragten Laborleistungen werden gemäß GOÄ durch das Institut für Integrative Labormedizin des LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen oder durch die PVS Südwest GmbH (PVS) in Rechnung gestellt.

Einverständniserklärung Patient/-in

Datum

X

Unterschrift

Intermed Tel. 08000/850113 · Artikel-Nr. 114719 · [2023.11/1.000/1x1.000]

Laborauftrag und Begleitschein „Quantitative Darmfloraanalyse für IGeL-Patienten“
 Best.-Nr.: 114719, für Privatpatienten Best.-Nr.: 114720
 Freecall: 0800 08 50-113 · Freefax: 0800 08 50-114 · www.intermed.de

The logo consists of a teal square on the left containing the letters 'LADR' in white. To the right of the square, the text 'Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.' is written in a dark grey font.

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen
werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 21 17-0

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum
Braunschweig**
T: 0531 310 76-100

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 901 36-0

**Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Hennigsdorf**
T: 03302 20 60-100
**Zweigpraxis Bernau,
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum
Nord, Flintbek**
T: 04347 90 80-100
Zweigpraxis Eutin

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttof**
T: 05923 98 87-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 454 59-0

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 28 81 87-0

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 30 00-0

**LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen,
Geesthacht**
T: 04152 803-0

**MVZ Labor Dr. Klein
Dr. Schmitt GmbH**
Kaiserslautern
T: 0631 303 24-0

Partner des Labor-
verbundes:
LIS Labor im Sommershof,
Köln
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen GbR**
Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

Der Laborverbund dient ausschließlich der Präsentation unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.