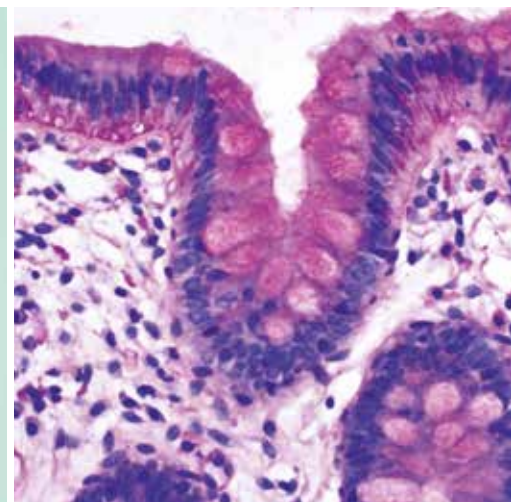




# Themenheft

## Störungen der Darmbarriere

Stand 06/2023





## Themenheft

# Störungen der Darmbarriere

Stand 06/2023

## Inhalt

Einleitung	4
1. Die Darmbarriere	5
1.1 Aufbau und Funktion	5
1.1.1 Zell-Zell-Kontakte	6
1.2 Physiologie der Darmbarriere	7
2. Gestörte Darmpermeabilität	8
2.1 Diagnostische Marker einer gestörten Darmbarriere	10
3. Lebensmittel-Unverträglichkeiten	11
3.1 Primäre Lactose-Intoleranz	12
3.1.1 Diagnostik der primären Lactose-Intoleranz	13
3.2 Histamin-Unverträglichkeit	14
3.2.1 Ursachen einer Histamin-Unverträglichkeit	15
3.2.2 Diagnostische Mittel bei Verdacht auf Histamin-Unverträglichkeit	16
3.3 Fructose-Malabsorption	17
3.4 Getreide-abhängige Beschwerdebilder	18
3.4.1 Zöliakie	18
3.4.2 Klassische Weizenallergie vom Sofort-Typ	18
3.4.3 Getreide-Unverträglichkeiten unklarer Genese	19
3.5 Übersicht: Labormedizinische Parameter für verschiedene Lebensmittel-Unverträglichkeiten	20
4. Intestinale Ökologie	21
4.1 Diagnostische Marker	21
Fachliteratur	22

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](http://www.LADR.de/LADR-deutschlandweit)



Die Autoren haben das Werk mit großer Sorgfalt und nach ihrem aktuellen Wissensstand zusammengestellt. Da die Medizin sich ständig weiterentwickelt, sollten bei Verwendung in Diagnostik und Therapie alle Angaben immer den jeweiligen Beipackzetteln und Fachinformationen der Hersteller entnommen werden. Sollten Sie auf Unstimmigkeiten stoßen oder Rückfragen haben, kontaktieren Sie uns bitte.

Alle Rechte – auch der auszugsweisen Wiedergabe – vorbehalten.  
© LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR 2023,  
Bildrechte bei den jeweiligen Fotografen und Bildarchiven.

## Einleitung

Der gesamte Verdauungstrakt kann, weil er sich wie ein Schlauch durch den Körper zieht, als „Außenwelt“ betrachtet werden. Unter diesem Aspekt wird die **Bedeutung einer funktionierenden Darmbarriere** noch deutlicher. Ursachen für Störungen dieser Barriere und auch deren Auswirkungen können vielfältig sein und reichen bis hin zu schweren intestinalen Beschwerden. Dabei sind die **Pathologien** wie das Leaky Gut Syndrom, das Reizdarmsyndrom oder die verschiedenen Getreide-Unverträglichkeiten z.T. nicht exakt voneinander abgrenzbar und **greifen pathophysiologisch ineinander**.

Neben einer umfassenden Anamnese durch die Ärzt\*in /Therapeut\*in kann die Labormedizin in der Diagnostik, bei der Beurteilung des Ist-Zustandes sowie in der Verlaufsbewertung unterstützend tätig sein.

Ob medizinisch indiziert oder individuell motiviert – wir bieten Ihnen eine hoch-standardisierte Analytik in unseren akkreditierten Laboren im **LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen** sowie kompetente Beratung hinsichtlich sinnvoller Laborparameter zu verschiedenen, konkreten Fragestellungen.

Dabei orientieren sich die Empfehlungen für die Laborparameter zu verschiedenen Patientengruppen oder bestimmten Fragestellungen insbesondere im Bereich der evidence-based medicine (Erfahrungsbasierte Medizin) an der Biochemie, d.h. an der Funktion der verschiedenen Organe oder Organellen sowie besonderen Herausforderungen an den Stoffwechsel (z.B. in bestimmten Lebensumständen wie Schwangerschaft, Leistungssport, Alter usw.). Eine Interpretation der Ergebnisse muss in der Zusammenschau aller anamnestischen Daten, der Klinik und unter Berücksichtigung bestehender Medikation und/oder Supplementierung erfolgen.

In diesem Themenheft möchten wir Ihnen Informationen zur Barrierefunktion des Darms und deren Störungen sowie zu relevanten Laborparametern bieten.

Auf der Titelseite befindet sich ein histologisches Bild des Kolons, 400x, PAS-Färbung.

## 1. Die Darmbarriere

Die Darmschleimhaut wirkt als selektiv-permeable Barriere, die einerseits die gezielte Aufnahme von Nährstoffen erlaubt, andererseits aber das Eindringen von Pathogenen und Toxinen verhindert. Subepithelial liegt die Lamina propria, in der sich neben Nervenfasern und Blutgefäßen auch eine Vielzahl an Immunzellen sowie das darmassoziierte lymphatische Gewebe (gut-associated lymphoid tissue, GALT) befinden.

Im histologischen Präparat einer Kolonschleimhaut erkennt man in das Darmepithel eingestreute Becherzellen, die Mucine synthetisieren. Die Kerne der Darmepithelzellen sind deutlich erkennbar und liegen dicht gedrängt an der Basis der Zellen. Die Basallamina ist hier nicht deutlich abgrenzbar. In der Lamina propria liegen hier vereinzelte Lymphozyten, die in dieser Übersichtsfärbung nicht weiter differenzierbar sind.

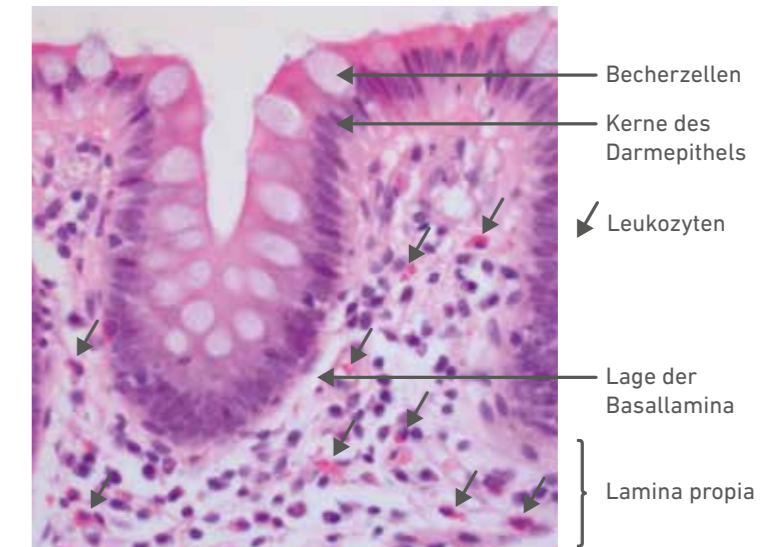


Abb. 1: Kolonschleimhaut HE 400x

### 1.1 Aufbau und Funktion

Eine **gesunde Darmmukosa** steuert den Stofftransport zwischen Darmlumen und Körperinnerem auf zwei Arten.

- Der passive **parazelluläre Transport** durch den Zwischenraum benachbarter Zellen hängt von Größe und Eigenschaften der Poren in den Tight-Junctions ab. Auf diesem Weg können vor allem Wasser, Ionen und sehr kleine Moleküle (< 600 Da) passieren. Die Durchlässigkeit variiert regional und ist im Dünndarm deutlich höher als im Dickdarm.

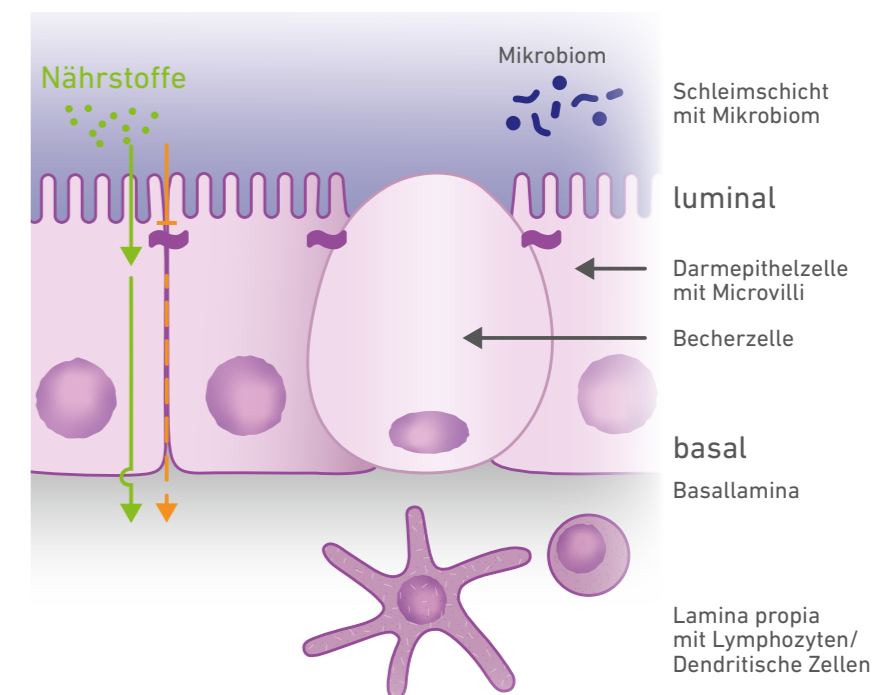


Abb. 2: Barriere-Funktion des Darms

- Der **transzelluläre Transportweg** hingegen führt über selektive Transporter direkt durch die Enterozyten. Kleine lipophile Substanzen werden passiv über die Zellmembran resorbiert. Die meisten Nährstoffe wie Monosaccharide, Aminosäuren, Vitamine etc. gelangen allerdings gekoppelt an eine Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Pumpe, also aktiv, über spezifische Transportsysteme in die Zellen und werden dann passiv an der basalen Seite der Epithelzelle abgegeben, von wo aus sie in die abfließenden Blutgefäße gelangen.

### 1.1.1 Zell-Zell-Kontakte

Entscheidend für die Schutzfunktion der Darmbarriere ist ein enger Zellkontakt. So kann ein unkontrolliertes, parazelluläres Eindringen von Substanzen aus dem Darmlumen ins Körperinnere unterbunden werden. Eine wichtige Komponente dieser Barriere sind die Tight-Junctions (TJ), die sich auf der luminalen Seite bandförmig um alle Darmepithelzellen ziehen und die sog. Zonula occludens bilden (auch Schlussleistenetz). **Zonulin** ist an der Regulation der Tight-Junction beteiligt.

Tight-Junctions bilden die sog. Zonula occludens. Adhäsionsverbindungen bilden die Zonula

adherens. Über die Zonulae (lat.: Gürtel) ist jede Zelle mit allen Nachbarzellen verbunden. Desmosomen und Hemidesmosomen verbinden jede Zelle druckknopfartig mit Nachbarzellen bzw. mit Komponenten der Basallamina (Zell-Matrix-Verbindung). Die verschiedenen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte stehen intrazellulär mit verschiedenen Proteinen des Zytoskeletts in Verbindung. Gap-Junctions sind verschließbare Kanäle, die einen Stoffaustausch (z. B. Elektrolyte, Signalstoffe, Glucose, ATP) von Zelle zu Zelle ermöglichen.

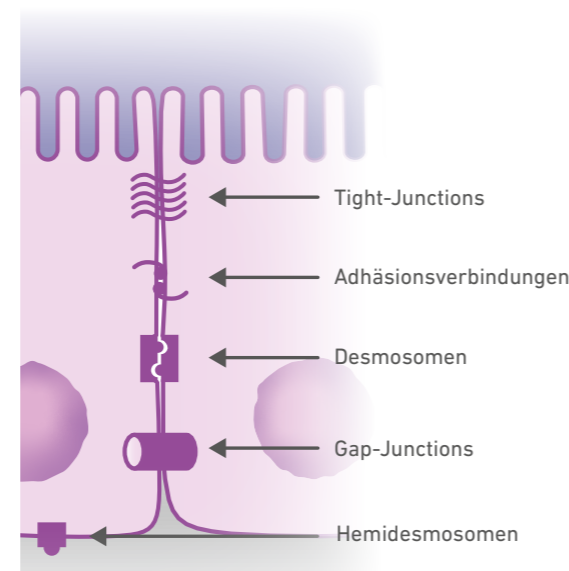


Abb. 3: Zell-Zell-Kontakte des Darmepithels

## 1.2 Physiologie der Darmbarriere

Neben den **Tight-Junctions** sind weitere Komponenten an einer physiologischen Darmbarriere beteiligt.

- **Becherzellen** synthetisieren Mucine. Mucine schützen die Microvilli vor mechanischer Beanspruchung. Außerdem werden die Darmepithelzellen vor dem unmittelbaren Kontakt mit den Mikroorganismen des Darms geschützt. Die Mucine bestehen hauptsächlich aus dem wasserbindenden Glycoprotein MUC1. Mukolytische Bakterien lockern die Zusammensetzung des Schleims und fördern so die Ansiedlung kommensaler, also harmloser, aber nützlicher Keime. Diese zersetzen nicht nur für den Körper unverdauliche Nahrungsbestandteile, sondern verhindern auch die Vermehrung unerwünschter und pathogener Mikroorganismen und unterstützen so das Immunsystem.
- **Paneth-Zellen**, die in der Tiefe der Krypten des Darmepithels vorkommen, geben antibakteriell wirkendes **Lysozym** und **Defensine** an das Darmlumen ab.
- **M-Zellen** nehmen Antigene (Mikroorganismen und Partikel) durch Endozytose auf und leiten sie an die darunterliegenden Peyer-Plaques (Dünndarm) und isolierte Lymphfollikel weiter. Das **mucosale Immunsystem** des Darms ist das größte Immunorgan des

Körpers und beherbergt etwa drei Viertel der Lymphozyten. In der Lamina propria prozessieren und präsentieren Dendritische Zellen die Antigene und aktivieren so lokale T- und B-Lymphozyten.

- **Plasmazellen** der Darmschleimhaut sezernieren vorwiegend Antikörper des Typs IgA. Der Transport der IgA-Moleküle aus dem Subepithelialraum ins Darmlumen erfolgt mittels rezeptorvermittelter Transzytose durch die M-Zellen. Da bei der Freisetzung ins Darmlumen die sekretorische Komponente an den Antikörpern verbleibt, werden sie auch als sekretorische IgAs (slgAs) bezeichnet. Die sekretorische Komponente verhindert den vorzeitigen Abbau der slgAs durch Verdauungsenzyme.
- Die **Zusammensetzung des Mikrobioms** hat Einfluss auf die Darmgesundheit. Einzelne (erwünschte) Bakterien synthetisieren unterschiedliche, positiv wirkende Metabolite. Das aus Ballaststoffen generierte Butyrat, eine kurzkettige Fettsäure (short chain fatty acids, SCFA) beispielsweise dient den Epithelzellen als Energiequelle. In Laborversuchen konnte gezeigt werden, dass es unter anderem auch die Schleimproduktion fördert. Die Aufnahme von Flavonoiden hat ebenfalls einen positiven Effekt auf die Darmbarriere.

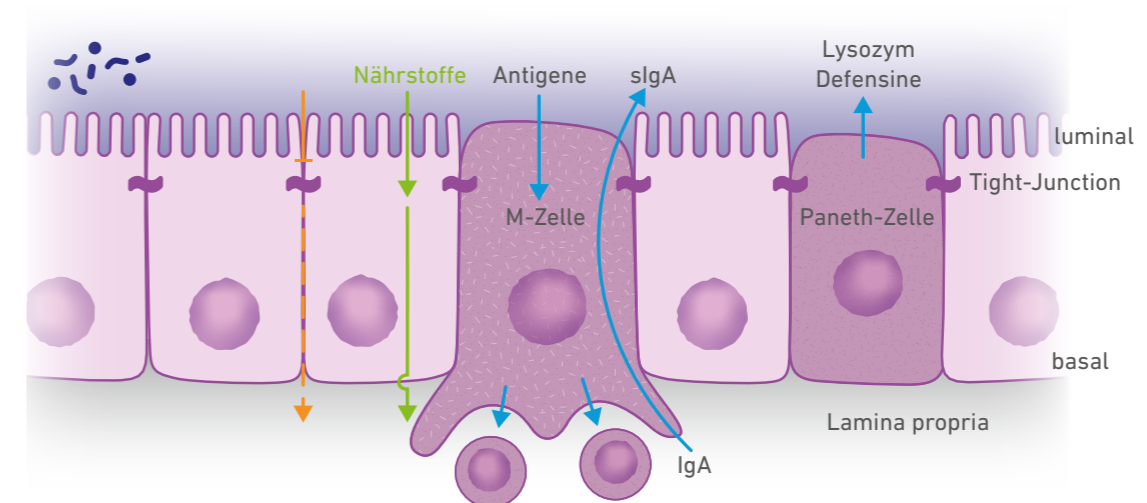


Abb. 4: Komponenten der Darmbarriere



## 2. Gestörte Darmpermeabilität

Die Darmbarriere ist kein starres Gebilde, sondern eine **dynamische Struktur**, die auf interne und externe Reize reagiert. Die Eigenschaften bzw. die Integrität der Darmbarriere kann durch unsere Lebensweise (z.B. Ernährung, Bewegung, Arzneimittelkonsum) sowie durch den Kontakt zu Pathogenen beeinflusst werden.

Fett- und zuckerreiche Ernährung bewirkt im Tiermodell die **verringerte Expression von Tight-Junction-Proteinen und damit eine erhöhte Durchlässigkeit**. Des Weiteren wird der Transport von bakteriellen Lipopolysacchariden (LPS) durch die Epithelzellen gefördert. Dies löst über die Aktivierung von Toll-Like-Rezeptoren (TLR) auf den Zellen des unspezifischen Immunsystems Entzündungsreaktionen aus. Durch freigesetzte Zytokine wird die Durchlässigkeit der Darmbarriere weiter erhöht. Auch Medikamente wie nicht-steroidale Entzündungshemmer

(NSAIDs) stehen im Verdacht, die Epithelschicht zu schädigen, andere Arzneimittel wiederum können das Mikrobiom negativ beeinflussen.

Die **pathologische Manifestation** einer erhöhten Darmpermeabilität wird als Leaky Gut Syndrom (LGS, durchlässiger Darm) bezeichnet. Dabei gelangen Metaboliten wie Calprotectin und Alpha-1-Antitrypsin in das Darmlumen (und können daher im Stuhl bestimmt werden). Andererseits gelangen bakterielle Toxine und LPS bis hin zu kompletten Bakterien in den Subepithelialraum. Die dadurch ausgelösten Entzündungsreaktionen schädigen die Darmbarriere zusätzlich. Betroffene können unter Durchfall, Blähungen und Nahrungsmittelunverträglichkeiten leiden. Es besteht der Verdacht, dass Autoimmunerkrankungen wie Typ-1 Diabetes, Multiple Sklerose oder Rheumatoide Arthritis mit einer gestörten Darmbarriere in Verbindung stehen könnten.

Eine symptomatische Störung der Barrierefunktion wird als **Leaky Gut Syndrom (LGS)** bezeichnet. Bakterien und Toxine können dann die natürliche Barriere überwinden und unter Beteiligung immunologischer Komponenten eine lokale oder auch systemische Entzündung verursachen. Aus labormedizinischer Sicht stehen hier mehrere diagnostische Parameter zur Verfügung (siehe folgende Seite).

Ein **Reizdarmsyndrom (RDS)** liegt nach Leitlinie vor, wenn Beschwerden (meist Verstopfung oder Durchfall, vermehrte Gasbildung und Unterbauschmerzen) länger als drei Monate auftreten und im Umfang eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität verursachen, sofern andere Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik ausgeschlossen werden können. Dazu zählen schwerwiegende Erkrankungen wie eine Zöliakie, eine Chronisch-Entzündliche

Darmerkrankung (CED) oder ein Kolorektales Karzinom, aber auch z.B. Malabsorptionen unterschiedlicher Genese (z.B. Lactose-Intoleranz).

Die Ursache des RDS ist bisher weitestgehend unklar, vermutet wird eine Störung in der Regulation der Darmbewegung, der Immunaktivität der Schleimhaut oder der Zusammensetzung des Mikrobioms in Kombination mit erhöhter Schmerzempfindlichkeit.

Der Beitrag der Labormedizin an der Diagnostik des Reizdarmsyndroms besteht v.a. im Ausschluss anderer Erkrankungen, z.B. mit dem iFOBT, der Zöliakie-Diagnostik oder der molekulargenetischen Diagnostik einer Lactose-Intoleranz. Es stehen derzeit keine Biomarker als positive Diagnosekriterien zur Verfügung (Layer et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom 2021 Z Gastroenterol,59;1323-1415).

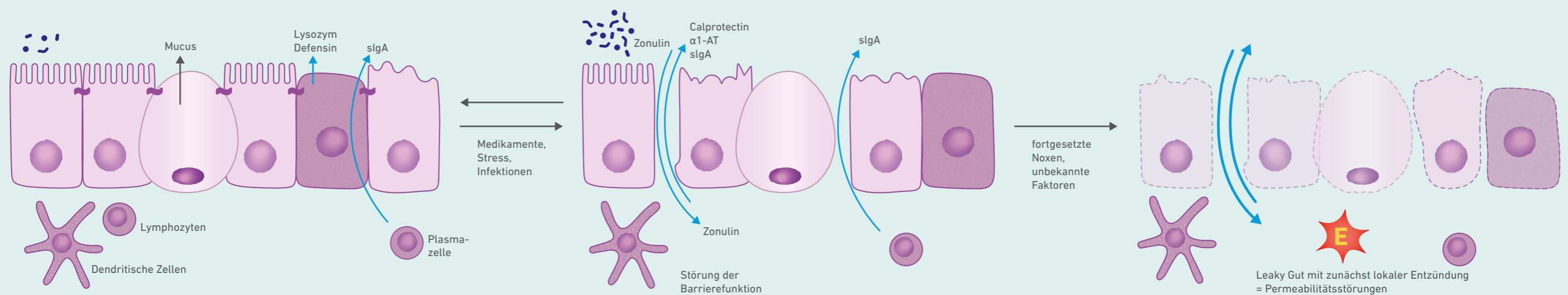


Abb. 5: Permeabilitätsstörungen

**Links:** Im physiologischen Zustand sind ausreichend Mucine vorhanden, das physiologische Mikrobiom synthetisiert kurzkettige Fettsäuren (Propionat, Butyrat), die Nähr- und Signalstoffe für die Darmepithelzellen sind. Messbare Parameter wie Zonulin und Defensine werden an das Lumen des Darms abgegeben.

**Mitte:** Durch verschiedene Faktoren kann es zu Störungen der Darmbarriere kommen. Hierzu zählen exogene (z.B. Medikamente, Alkohol) und endogene (z.B. Zusammensetzung des Mikrobioms, slgA, Dicke und Zusammensetzung der Mucinschicht) Faktoren. In der Summe kann es zu Veränderungen in der

Zusammensetzung des Mikrobioms, zu einer vermehrten Degradation der Mucinschicht und zu einer Störung der Integrität der Epithelschicht kommen. Dieser Vorgang ist reversibel und läuft möglicherweise vielfach und unbemerkt ab.

**Rechts:** Durch eine fortgesetzte Exposition mit schädlichen exogenen Faktoren und der zunehmenden Schädigung der Schleimhaut kommt es zum Zustand des Leaky gut. Durch den Wegfall der Barrierefunktion können Stoffe die Darmepithelschicht ungehindert passieren.

## 2.1 Diagnostische Marker einer gestörten Darmbarriere

Zur Beurteilung einer Störung der Darmbarriere können unterschiedliche Laborparameter aus Serum oder Stuhl untersucht werden:

**Zonulin** ist das einzige bisher identifizierte humane Protein, das an der Regulation der Tight-Junctions entscheidend beteiligt ist. Nach Kontakt mit größeren Bakterienmengen, aber auch mit Gliadin (Bestandteil von Gluten) wird es verstärkt von Epithelzellen ausgeschüttet. Durch Aktivierung spezifischer Rezeptoren (EGFR) löst es Veränderungen im Aktin-Zytoskelett aus, die zu einer vermehrten Durchlässigkeit der TJs (Tight-Junctions) führen. Obwohl ein erhöhter Zonulin-Wert im Blut nicht generell mit pathologischen Prozessen in Zusammenhang steht, könnte er einen Hinweis auf eine Dysbiose oder funktionelle Störungen in der Darmbarriere liefern. (Analyse aus Stuhl und Serum möglich)

**Calprotectin** ist ein Calcium- und Zink-bindendes Protein, das vor allem von neutrophilen Granulozyten nach deren Aktivierung ausgeschüttet wird. Der Nachweis im Stuhl zeigt eine zumeist entzündungsbedingte Aktivierung dieser intestinalen Immunzellen an, wobei die Menge an Calprotectin mit dem Entzündungsgrad korreliert. (Analyse aus Stuhl und Serum möglich)

In der Schleimschicht gebundene sekretorische IgAs (**slgAs**) verhindern das Anheften und Eindringen von pathogenen Keimen und Partikeln. Die Sekretion von slgA erfolgt kontinuierlich, da auch kommensale Mikroorganismen die Plasmazellen aktivieren können. Erhöhte slgA-Werte im Stuhl deuten auf eine Entzündung hin, ein Mangel kann mit einem Immundefekt assoziiert sein. (Analyse aus Stuhl empfohlen)

Der Serin-Protease-Inhibitor **Alpha-1-Antitrypsin (AAT)** wird hauptsächlich von Leberzellen, aber auch in geringen Mengen von Makrophagen, Enterozyten und Paneth-Zellen produziert. AAT ist ein Akute-Phase-Protein und zirkuliert im Blut, um im Verlauf von Entzündungsreaktionen körpereigene Proteine gegen Abbau zu schützen. Im Rahmen einer gestörten Darmbarriere tritt es verstärkt in das Darmlumen über (enteraler Proteinverlust), so dass der Nachweis im Stuhl als Biomarker dienen kann. Da die Serumspiegel allerdings großen Schwankungen unterliegen, ist die Bestimmung von fäkalem AAT nur in Kombination mit anderen hier genannten Untersuchungsparametern, und ggf. CRP, aussagekräftig. (Analyse aus Stuhl empfohlen)

Die kationischen **Beta-Defensine** gehören zur Gruppe der antimikrobiell wirksamen Peptide (AMP) des angeborenen Immunsystems und werden vor allem von Epithelzellen und Neutrophilen ins Darmlumen sezerniert. Sie binden an die negativ geladenen bakteriellen Membranen und formen mit ihrem hydrophoben Anteil transmembrane Kanäle. Durch diese gelangen weitere Peptide ins Zellinnere, stören die zellulären Funktionen und verursachen so den Tod der Mikroorganismen. Erhöhte Beta-Defensin-Werte im Stuhl können ein Anzeichen für Entzündungen im Darm und/oder eine verstärkte Besiedelung mit pathogenen Keimen sein. (Analyse aus Stuhl empfohlen)

Die Darmbarriere ist eine dynamische Struktur, die auf interne (Stress) und externe (Ernährung, Infektionen, Medikamente) Umstände reagiert. Addieren sich die Effekte, kann es zur pathologischen Manifestation einer erhöhten Darmpermeabilität kommen.

## 3. Lebensmittel-Unverträglichkeiten

Unter dem Begriff Lebensmittel-Unverträglichkeiten werden eine Vielzahl von Erkrankungen wie Allergien, Malabsorptionen, Intoleranzen und Beschwerden unterschiedlicher sowie z. T. unklarer Genese zusammengefasst. Symptome

und Beschwerden sind dabei ähnlich, sodass für die Ursachenfindung eine umfassende Anamnese nötig ist. In vielen Fällen ist das Führen eines Ernährungstagebuches hilfreich.

Siehe Ernährungstagebuch



### Überblick über Lebensmittel-Unverträglichkeiten mit Beispielen und labormedizinischer Diagnostik

Einordnung	Beispiel	Diagnostik
<b>nicht-immunologisch</b>		
Enzym-assoziiert	Lactose-Intoleranz, primär	Lactase (molekulargenetisch)
	Histamin-Unverträglichkeit	DAO Konzentration, Histamin
	Fructose-Intoleranz, primär	Aldolase B (molekulargenetisch)
Malabsorption	Fructose-Malabsorption	Fructose-Belastungstest
<b>immunologisch</b>		
Autoimmunerkrankung	Zöliakie	Transglutaminase-IgA und Gesamt-IgA (Serologie)
Allergie	Klass. Weizenallergie (Soforttyp, Typ I)	Gesamt-IgE, allergenspez. IgE (Serologie)
Pseudoallergien	Zusatzstoffe von Nahrungsmitteln Rückstände in Nahrungsmitteln	Basophilen-Stimulations-Test (BST)/ CAST (nach Rücksprache)
<b>Getreide-Unverträglichkeiten unklarer Genese</b>		
	NCGS, ATI-Sensitivität, FODMAP-Intoleranz	keine laborchemischen Parameter verfügbar



### 3.1 Primäre Lactose-Intoleranz

**Einordnung: nicht-immunologisch, Enzym-assoziiert**

Evolutionär betrachtet ist die Lactose-Intoleranz im Erwachsenenalter als physiologisch anzusehen, da die Lactase ursprünglich nur während

der Stillzeit zur Verdauung der Muttermilch benötigt wurde. Erst mit Aufkommen der Nutztierhaltung wurde in Regionen, in denen die Ernährung zunehmend auch aus tierischen Milchprodukten bestand, die Lactase-Persistenz zum Selektionsvorteil. Während in Asien der Prozentsatz der primären Lactose-Intoleranz heute weiterhin bei > 95% liegt, werden in Deutschland nur noch ca. 15% im Laufe ihres Lebens Lactose-intolerant.

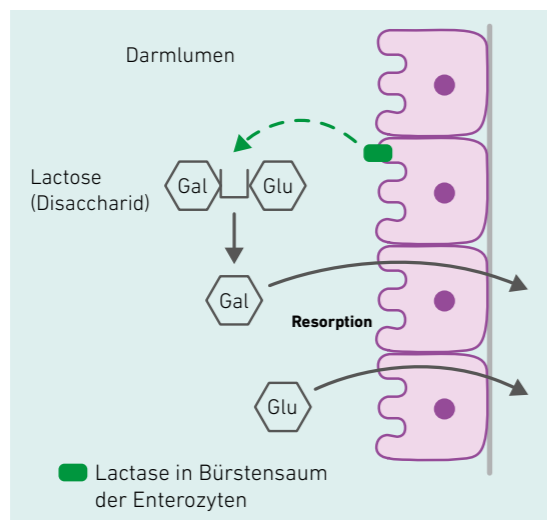


Abb. 6: Das zellständige Enzym Lactase spaltet Lactose in die beiden Monosaccharide Glucose und Galactose, die dann resorbiert werden können. Bei verminderter Lactase-Aktivität verbleibt die Lactose im Darmlumen, wo sie aufgrund der osmotischen Aktivität Wasser bindet und weiter distal unter Gasbildung bakteriell verstoffwechselt wird.

Im allgemeinen Sprachgebrauch hat sich die Lactose-Intoleranz unter der Beschreibung „Enzymdefekt“ durchgesetzt, wengleich ursprünglich die Abschaltung des Gens als physiologisch zu bezeichnen wäre.

#### 3.1.1 Diagnostik der primären Lactose-Intoleranz

Die primäre Lactose-Intoleranz basiert auf einem Nukleotid-Polymorphismus in der Promotorregion des Lactasegens, der bis zum Jugend- und Erwachsenenalter zur Reduktion bzw. Abschaltung der Lactase-Produktion führt. Für die Abschwächung der Enzymaktivität sind im Wesentlichen zwei Mutationen verantwortlich. Die homozygoten Basen 13910T/T und 22018A/A bewirken die Lactase-Persistenz.

##### Humangenetische Untersuchungen

gen. Lactose Intoleranz 13910C/C (homozygot)  
22018G/G (homozygot)

Die Laktase ist für die Spaltung des Disaccharids Laktose in Glukose und Galaktose im Dünndarm verantwortlich. Im Kindesalter wird Laktose meist noch gut vertragen. Später nimmt die Laktaseaktivität kontinuierlich ab und führt zu einer Laktoseintoleranz. Ursächlich liegt meist eine Mutation in der regulatorischen Region des Laktase Gens vor, die jedoch nur bei homozygoter Ausprägung ( 13910C/C bzw. -22018G/G) mit dem Krankheitsbild assoziiert werden konnte. In Deutschland weisen 15-20% diesen Genotyp auf. Als Langzeitfolge einer Laktoseintoleranz wurde ein erhöhtes Osteoporoserisiko beschrieben. Personen mit den heterozygoten Genotypen können ggf. in Stresssituationen oder bei Darminfektionen Symptome einer Laktoseintoleranz entwickeln. **Der vorliegende Genotyp kann die Ursache einer genetisch bedingten Laktoseintoleranz darstellen.** Typische Symptome der Laktoseintoleranz sind Verdauungsbeschwerden, Diarrhoe und Bauchkrämpfe.

Die Lactose-Intoleranz und deren Ausprägung ist abhängig von:

- a) der genetischen Konstellation der Lactase-Expression
- b) dem Lactose-Gehalt der Nahrung
- c) der Zusammensetzung der Nahrung (Fermentationsgrad der aufgenommenen Lactose)
- d) der Darmmotilität und der intestinalen Flora (Mikrobiom)

Labormedizinische Parameter: siehe Übersicht

Seite 20

Befundbeispiele zur Primären Lactose-Intoleranz

Die homozygote Konstellation von 13910C/C und 22018G/G verursacht die Abschaltung des Lactase-Gens mit nachfolgender Lactose-Intoleranz. Die diversen heterozygoten Konstellationen können sich unterschiedlich auswirken – **die spezifische Beurteilung des Ergebnisses erfolgt im Befundbericht.**

Der vollständige Verzicht auf Lebensmittel, die nicht-fermentierte Lactose enthalten, ist aufgrund der verschiedenen Ausprägungen meist nicht notwendig. Es lohnt sich das Austesten der individuellen Toleranzgrenze. Für spezielle Situationen besteht zumindest die Möglichkeit, Lactase in Tablettenform zu nutzen.



Weitere Infos zu diesem Thema finden Sie in der LADR Patienteninfo Lactose-Intoleranz (Best.-Nr. 117506)



LADR informiert Nr. 349 Lactose-Intoleranz (Best.-Nr. 117502)



### 3.2 Histamin-Unverträglichkeit

**Einordnung: nicht-immunologisch, Enzym-assoziiert**

Die klinischen Manifestationen einer Histamin-Unverträglichkeit entsprechen weitestgehend denen einer Lebensmittel-Allergie, da beide

Erkrankungen auf einer verstärkten Histamin-Wirkung im Körper beruhen. Sie reichen von gastrointestinalen Beschwerden, Kopfschmerzen, Atembeschwerden bis hin zu dermatologischen Symptomen wie Flush oder Urtikaria in unterschiedlicher Gewichtung.

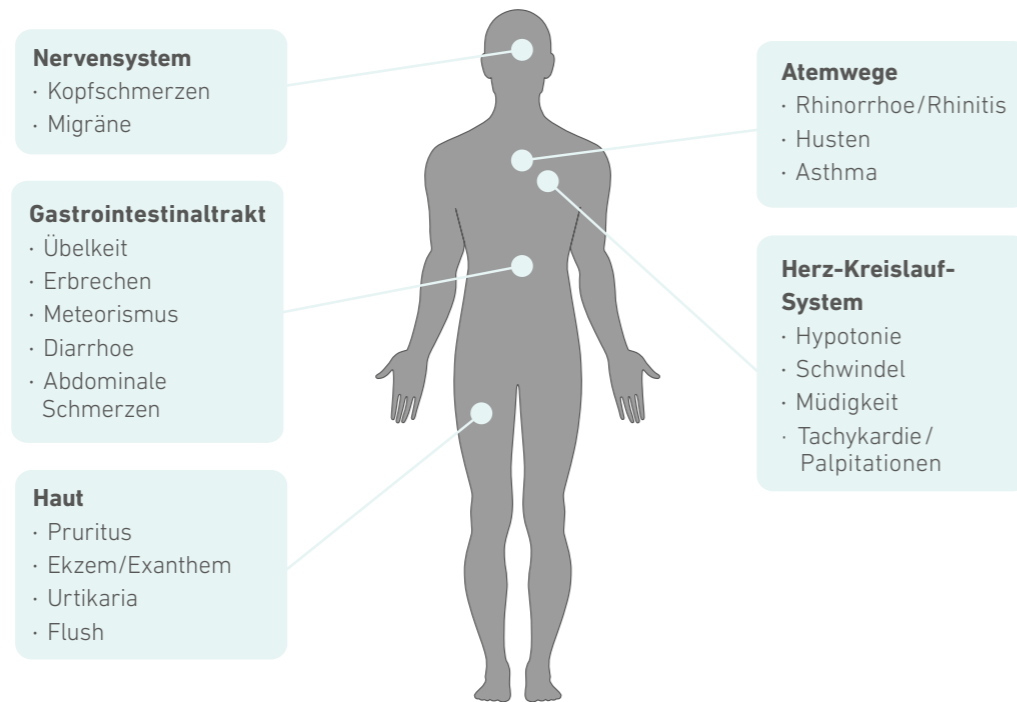


Abb. 7: Klinische Manifestationen einer Histamin-Unverträglichkeit

Während bei einer Allergie definierte Lebensmittelbestandteile dosisabhängig reproduzierbare Reaktionen auslösen, verursacht bei der Histamin-Unverträglichkeit dagegen eine Vielzahl verschiedener Lebensmittel Reaktionen

wechselnder Stärke. Die mangelnde Spezifität bzgl. der Symptome und ihrer Auslöser macht die Histamin-Unverträglichkeit zu einer schwer fassbaren Erkrankung.

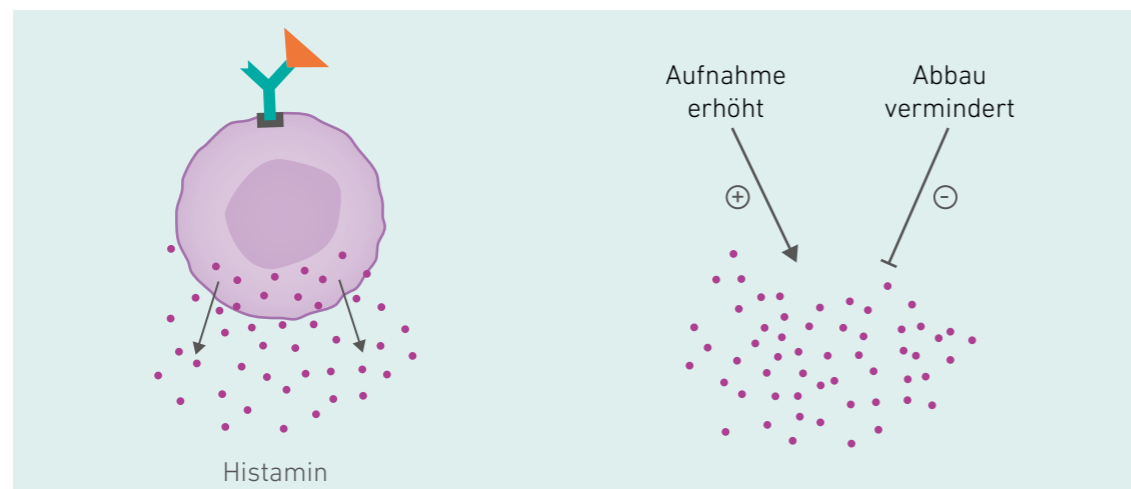


Abb. 8: Bei einer Allergie Typ 1 wird IgA-vermittelt vermehrt Histamin aus den Mastzellen freigesetzt. Bei der Histamin-Unverträglichkeit steigt die Histamin-Konzentration als Folge einer vermehrten Aufnahme und/oder eines verminderten Abbaus.

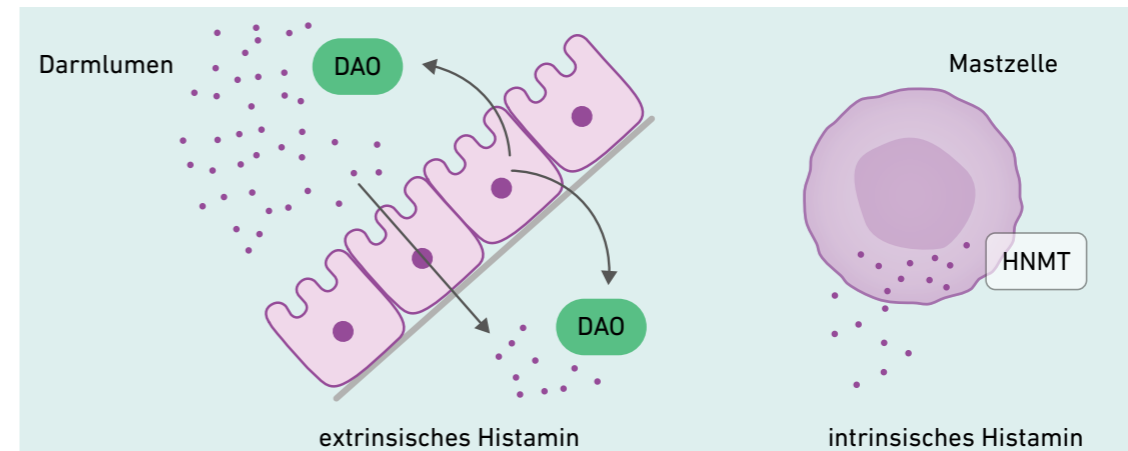


Abb. 9: Externes Histamin: Abbau durch DAO (extrazellulärer Abbau) → Darm, Interstitium  
Internes Histamin: Abbau durch HNMT (Histamin-N-Methyl-Transferase) (intrazellulärer Abbau) → Leber und andere Gewebe

Histamin ist das biogene Amin der Aminosäure Histidin. Der körpereigene Bedarf wird endogen in den basophilen Granulozyten und Mastzellen synthetisiert und im Rahmen von Immunreaktionen (z.B. bei parasitären Erkrankungen) oder aber – fehlgeleitet – bei der Allergie ausgeschüttet. Histamin wird darüber hinaus im Darm resorbiert.

Salami, Spinat, Schokolade, Tomaten, Nüsse, Dörrobst uvm.

#### Verminderte DAO-Aktivität ↓↓

- genetisch: Im DAO-Gen wurden mehr als 50 verschiedene SNPs (single-nucleotide polymorphism) gefunden, von denen einige zu verschiedenen Aktivitäten der DAO führen. SNPs in der Promotorregion modulieren darüber hinaus die Transkriptionsrate.
- pharmakologisch: Für einige Vertreter verschiedener Medikamentengruppen konnte eine Inhibition der Enzymaktivität der DAO beobachtet werden. Dazu zählen z. B. einige Antihypertensiva, einige Antibiotika und Acetylcystein.
- biochemisch: Andere biogene Amine wie Putrescin und Cadaverin werden ebenfalls von der DAO metabolisiert und vermindern so kompetitiv den Abbau von Histamin.

#### 3.2.1 Ursachen einer Histamin-Unverträglichkeit

Die Symptome einer Histamin-Unverträglichkeit können auftreten, wenn zu viel Histamin in den Körper gelangt. Gründe dafür können sein:

#### Vermehrtes Histamin-Angebot ↑↑

- primär besonders histaminhaltige, in der Regel hochfermentierte Lebensmittel wie Wein, Käse, Sauerkraut (Histamin-Gehalt abhängig von der Dauer der Reifung)
- sekundär von Bakterien verstoffwechselte Lebensmittel (extern: verdorbene Speisen; intern: Mikrobiom)
- eine gestörte Permeabilität der Darm-Blut-Schranke (post-operativ, Infektion, bei CED, Zöliakie etc.)
- noch ungeklärte Mechanismen bei erfahrungsgemäß von Histamin-Intoleranten schlecht vertragenen Lebensmitteln wie

#### Angebot ↑ & Abbau ↓

Tatsächlich tritt die Histamin-Unverträglichkeit am ehesten bei gestörtem Histamin-Abbau in Kombination mit dem Verzehr bestimmter histaminhaltiger Lebensmittel oder der vermehrten Umwandlung von Histidin in Histamin durch das Darmmikrobiom auf.

#### Kurz

- Die Histamin-Unverträglichkeit und deren Ausprägung ist abhängig von
- a) dem individuell charakteristischen Vermögen des Abbaus
  - b) der Zusammensetzung der Nahrung (Histamin-Gehalt, Gehalt an weiteren biogenen Aminen u. a.)
  - c) der Zusammensetzung des Mikrobioms



Siehe Ernährungstagebuch

Labordiagnostik für die KOMPLEMENTÄRMEDIZIN

**LADR** Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen

### ERNÄHRUNGSTAGEBUCH

Datum: \_\_\_\_\_ Wochentag: \_\_\_\_\_

Uhrzeit	Ort / Situation / Motivation	Nahrungsmittel / Getränke	Beschwerden / Anmerkung

### 3.2.2 Diagnostische Mittel bei Verdacht auf Histamin-Unverträglichkeit

Labormedizinische Parameter: siehe Übersicht

Seite 20

Es besteht prinzipiell die Möglichkeit, die Aktivität der **DAO** im Serum zu bestimmen. In besonderen Fällen kann die molekulargenetische Analyse angedacht werden. Die Datenlage zur Aussagekraft dieses Parameters ist dabei noch inkonsistent. Da die Histamin-Intoleranz jedoch nur in seltenen Fällen einzig auf einer verminderten DAO-Aktivität beruht, bleibt **das Ernährungs/Symptom-Tagebuch** die Basis der Diagnosestellung.

Bei der Betrachtung verschiedener Lebensmittel ist der Blick allein auf den primären Histamingehalt nicht ausreichend. Auch Lebensmittel mit

geringerem Histamin-Gehalt können durch nachträgliche bakterielle Verstoffwechslung bzw. durch die Anwesenheit anderer biogenen Amine (z.B. Putrescin oder Cadaverin) Beschwerden auslösen. Darüber hinaus scheinen einige Früchte die endogene Histamin-Synthese fördern zu können. Therapeutisch steht die Vermeidung der ermittelten auslösenden Lebensmittel im Vordergrund, die anhand eines individuell erarbeiteten Beschwerdeprofils ermittelt wurden. In speziellen Situationen ist auch eine Supplementierung mit DAO in Tablettenform möglich.

Weitere Infos zu diesem Thema finden Sie in der LADR Patienten-info Histamin-Intoleranz (Best.-Nr. 117547)



LADR informiert Nr. 350 Histamin-Intoleranz (Best.-Nr. 117541)



**LADR** informiert

**ANALYTIK**  
Nr. 350 - 02/2022

## Lebensmittel-Unverträglichkeit Histamin-Intoleranz

Ihr Labor vor Ort

Unter dem Begriff Lebensmittelunverträglichkeiten wird eine Vielzahl von Beschwerden zusammengefasst, die zu den nicht-allergischen Lebensmittel-Intoleranzen zählen.

**Histamin-Intoleranz**  
Die **histamin-Intoleranz** ist eine Histamin-Intoleranz, die durch eine unzureichende Aktivität des Enzyms DAO (Diaminoxidase) im Darm verursacht wird. Da beide Enzyme einer Lebensmittel-Intoleranz-Kategorie zugeordnet werden können, ist eine Verwechslung mit anderen Lebensmittelunverträglichkeiten möglich. Die Beschwerden sind in der Regel durch den Verzehr von Histaminhaltigen Lebensmitteln (z.B. fermentierte Lebensmittel, Fisch, Wein, Bier, Käse, Schokolade, Nüsse, Obst, Gemüse, Getreide) bedingt. Die Symptome treten meist innerhalb von Minuten bis Stunden nach dem Verzehr auf und können durch die Einnahme von DAO-Enzymen (z.B. DAO-Enzymen) gelindert werden.

**Informationen für Patient\*innen**  
**Histamin-Intoleranz**  
Persönliche Veranlagung und Lebensmittel als Ursache für Darmunwohlsein

### 3.3 Fructose-Malabsorption

#### Einordnung: nicht-immunologisch

Fructose (Fruchtzucker) ist neben Glucose (Traubenzucker) ein Bestandteil der Saccharose (Haushaltszucker) und kommt auch als Monosaccharid in verschiedenen Früchten vor.

Die **sekundäre, erworbene Fructose-Malabsorption** beruht auf einer eingeschränkten Funktion des Transportproteins GLUT5, das an der Resorption der Fructose im Dünndarm beteiligt ist.

Fructose gelangt als Monosaccharid (z. B. aus verschiedenen Früchten) oder als Disaccharid (Saccharose = Haushaltszucker) in den Darm. Saccharose wird mit Hilfe der Saccharase in die Monosaccharide Glucose und Fructose gespalten. Glucose wird unter Energieverbrauch via SGLT1 (Sodium-Glucose-Transporter 1) resorbiert. Im Gegensatz dazu wird Fructose passiv über den GLUT5 (Glucose-Transporter 5) aufgenommen. Sowohl Glucose als auch Fructose verlassen den Enterozyten über den GLUT2 - so gelangen beide Monosaccharide ins Blut.

Für einen Test der Resorptionsfähigkeit kann ein Fructose-Belastungstest durchgeführt werden. Dazu erfolgt eine Blutentnahme nüchtern sowie Blutentnahmen 30, 60, 90 und 120 min nach Fructose-Belastung durch Gabe von 1 g Fructose/kg Körpergewicht (jedoch max. 25 g = Erwachsenenendosis).

Wenn die Fructose aufgrund einer Fructose-Malabsorption nur unzureichend resorbiert wird, gelangt sie in den Dickdarm und kann hier nach Fermentation durch die Darmflora zu Beschwerden führen - Fructose zählt zu den **FODMAPS** (siehe S. 19).

Die **primäre (hereditäre) Fructose-Intoleranz** beruht auf einem Defekt der Aldolase B und ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die zu schweren Hypoglykämien führen kann.

Als genetisch bedingte Erkrankung wird die Primäre Fructose-Intoleranz meist sehr früh diagnostiziert. In einzelnen Fällen wird in der Literatur allerdings auch von einer Diagnostik im späteren Erwachsenenalter berichtet.

Labormedizinische Parameter: siehe Übersicht

Seite 20

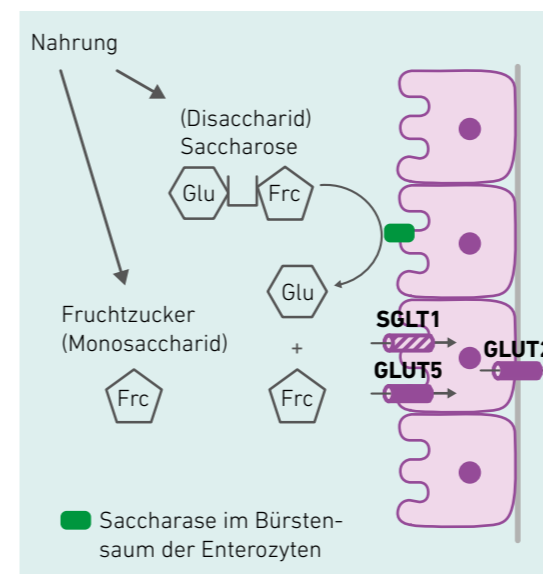


Abb. 10: Sekundäre Fructose-Malabsorption

### 3.4 Getreide-abhängige Beschwerdebilder

Getreide-assoziierte Erkrankungen sind derzeit vielfach diskutiert. Für die Zöliakie und die klassische Weizenallergie gibt es klare Definitionen und Vorgaben zur Diagnosesicherung.

Auf dem weiten Gebiet der übrigen Getreide-Unverträglichkeiten unklarer Genese dagegen sind derzeit keine eindeutig abgrenzbaren Pathomechanismen bekannt. Allen gemeinsam sind die typischen, aber unspezifischen Beschwerden wie Durchfall, Völlegefühl und/oder Unterbauchschmerzen.

#### 3.4.1 Zöliakie

Für die Autoimmun-Erkrankung Zöliakie konnte ein konkreter Pathomechanismus identifiziert werden. Dieser besteht aus glutenhaltiger Nahrung, einer bestimmten HLA-Konstellation und einer Permeabilitätsstörung der Darmbarriere, die zu einer erhöhten T-Zell-Aktivität führt. Der Prozess ist verbunden mit der Bildung von anti-Transglutaminase-Antikörpern. Die Diagnostik umfasst den Nachweis der Autoantikörper (anti-Transglutaminase-IgA-Antikörper) einschließlich der Messung des Gesamt-IgA sowie einer histopathologischen Bestätigung. Im Fall eines IgA-Mangels sollte Endomysium-IgG bestimmt werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) gibt regelmäßig Empfehlungen heraus mit dem Ziel, anhand einzelner Maßnahmen sowohl Unter- als auch Überversorgung in Diagnostik und Therapie zu minimieren. Eine neue Empfehlung befasst sich mit der Zöliakie-Diagnostik: Es wird angeraten, **zunächst eine Zöliakie auszuschließen, wenn zur Besserung unspezifischer gastroenterologischer Beschwerden eine gluten- oder weizenfreie Diät begonnen wird.**

Deutsches Ärzteblatt Jg. 120, Heft 17, 28.04.2023

#### 3.4.2 Klassische Weizenallergie vom Sofort-Typ (Typ I, IgE-assoziiert)

Die Auslöser einer Weizenallergie sind verschiedene Proteinbestandteile des Weizens. Von der Weizenallergie im engeren Sinn sind vor allem Kinder betroffen. Nach Kontakt der Darmschleimhaut mit dem Allergen kommt es zur Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern, die bei nachfolgenden Kontakten für eine allergische Reaktion vom Typ I verantwortlich sind.

Beim Auftreten Weizenallergie-ähnlicher Symptome im Erwachsenenalter ist die **WDEIA** (wheat dependent exercise induced anaphylaxis) beschrieben, wobei es sich ebenfalls um eine IgE-assoziierte Allergie handelt. Dabei sollen Betroffene unter normalen Umständen Weizen vertragen, in bestimmten Trigger-Situationen soll es dagegen zur typischen Symptomatik kommen. Als Triggersubstanzen/-umstände sind z.B. körperliche Anstrengung / Sport, Alkohol, Stress, Medikamente (ASS und andere NSAID), Infektionen und hormonelle Faktoren beschrieben. Eine Assoziation zu bestimmten HLA-Typen ist Gegenstand der Forschung.

Weitere Infos zu diesem Thema finden Sie in der LADR Patienteninfo Weizenunverträglichkeit (Best.-Nr. 117924)



#### 3.4.3 Getreide-Unverträglichkeiten unklarer Genese

##### Nicht-Zöliakie-Weizen-UV / ATI-Sensitivität / FODMAP-Intoleranz

Nur schwer greifbar ist die heterogene Gruppe der Nicht-Zöliakie-Weizenunverträglichkeit bzw. Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität (NCGS). Häufig treten hier Beschwerden in zeitlichem Zusammenhang mit der Aufnahme bestimmter Lebensmittel auf. Neben dem Gluten stehen verschiedene weitere Getreidebestandteile wie Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATIs) und FODMAPs (fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole) als Auslöser im Zentrum des Interesses.

Die Abgrenzung der verschiedenen Weizen-/Getreide-Unverträglichkeiten voneinander wird kontrovers diskutiert, Überschneidungen sind vorhanden und Gegenstand weiterer Untersuchungen.

##### ATI (Amylase-Trypsin-Inhibitoren)

Die ATIs sind eine Gruppe von Cystein-reichen Polypeptiden, die in Getreiden vorkommen und  $\alpha$ -Amylase bzw. Elastase hemmen. Ebenso wie bei Gluten handelt es sich also um Proteine, die in Getreiden vorkommen. Natürlicherweise dienen die ATIs dem Schutz des Weizenkeimlings. Sie sind resistent gegen den Abbau durch intestinale Proteasen und passieren so in intakter Form den Gastrointestinaltrakt. Hier können sie bei Überwinden der Darmbarriere Dendritische Zellen und Makrophagen aktivieren und entzündliche Prozesse fördern. Faustregel: Eine glutenarme Ernährung ist ebenfalls arm an ATIs.

##### FODMAP (fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole)

Die FODMAPs sind, mit Ausnahme einiger Polyole, natürliche Bestandteile meist pflanzlicher Nahrung. Mit Fermentation werden Abbauprozesse durch den bakteriellen Stoffwechsel bezeichnet. Diese finden ebenso im Rahmen der Lebensmittelherstellung (Sauerteig, Herstellung von z.B. Sauerkraut oder Kimchi) wie auch im Kolon (mittels Darmflora) statt.

**Oligosaccharide:** z. B. Fructane (= Inuline) bestehen fast ausschließlich aus D-Fructose-Einheiten und dienen vielen Pflanzen (analog zur Stärke aus Glucose-Einheiten) dienen viele Pflanzen als Kohlenhydratspeicher. Fructane zählen zu den Ballaststoffen, da sie mangels spezifischer Enzyme im Dünndarm nicht gespalten und resorbiert werden können.

**Disaccharide:** z. B. Lactose gelangt bei Lactose-Intoleranz in den Dickdarm.

**Monosaccharide:** z. B. Fructose gelangt bei Fructose-Malabsorption in den Dickdarm.

**Polyole:** Mannit (Zuckeraustauschstoff, natürlich in z. B. Pilzen, Algen), Sorbit (Zuckeraustauschstoff, Feuchthaltemittel, natürlich in einzelnen Obstsorten) und weitere Zuckeraustauschstoffe (Erythrit, Lactit, Xylit).

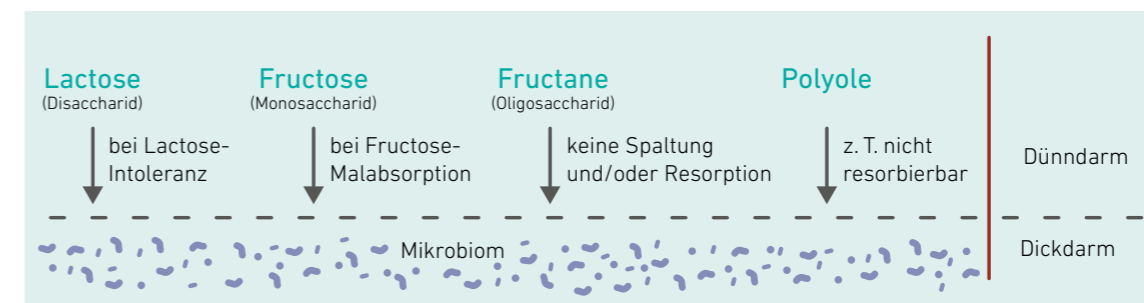


Abb. 11: Beispiele für FODMAPS

Labormedizinische Parameter: siehe Übersicht  
Seite 20

Die Mehrzahl der FODMAPS ist in pflanzlichen Nahrungsmitteln enthalten. In den vergangenen Jahren mehren sich die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen FODMAPS und verschiedenen Darmbeschwerden. **Insbesondere bei Lactose-Intoleranz oder Fructose-Malabsorption gelangen bei Zufuhr der entsprechenden Nahrungsmittel vermehrt FODMAPS in den Dickdarm**, wo sie von der Darmflora fermentiert werden können. Dabei entstehen Gase (Methan, Wasserstoff, Kohlendioxid) und osmotisch aktive Verbindungen, die zu Beschwerden wie Blähungen und Durchfall führen können.

### 3.5 Übersicht: Labormedizinische Parameter für verschiedene Lebensmittel-Unverträglichkeiten

Labormedizinische Parameter	Material
<b>Primäre Lactose-Intoleranz</b>	
Lactose-Intoleranz-PCR*	EDTA
Lactose-Toleranz-Test (Messung von Glucose im Blut nach Lactose-Gabe)	5x CF-Röhrchen
<b>Histamin-Unverträglichkeit</b>	
DAO-Konzentration	Serum
Histamin	Heparin-Blut
<b>Fructose-Malabsorption</b>	
Fructose-Belastungstest (Messung der Fructose im Blut nach Fructose-Gabe)	5x NaF-Röhrchen
Aldolase-B-PCR* (wie Lactose-Intoleranz-PCR)	EDTA
<b>Zöliakie</b>	
anti-Transglutaminase-IgA-Antikörper und Gesamt-IgA	Serum
ggf. Endomysium-IgG (bei bestehendem IgA-Mangel)	Serum
<b>Klassische Weizenallergie vom Sofort-Typ / WDEIA</b>	
omega-5-Gliadin-IgE (f416), rTria a 14, Weizen: ns-Lipid-Transfer-Protein-IgE (f433) WDEIA**: rTria a 19, Weizen: omega-5-Gliadin-IgE (f416) Gliadin (alpha, beta, gamma, omega)-IgE (f98)	Vollblut

\* für Molekulargenetische Untersuchungen benötigen wir eine Bestätigung der Aufklärung / Einwilligung der Patient\*in nach dem Gendiagnostik-Gesetz. Für die Aufklärung besteht Arztvorbehalt.

\*\*WDEIA: wheat dependent exercise induced anaphylaxis

Die Diagnostik stützt sich derzeit auf Auslass- und Provokationsteste. In öffentlich zugänglichen Quellen finden sich umfangreiche Listen zu FODMAP-reichen bzw. FODMAP-armen Lebensmitteln. Im Gegensatz zur Zöliakie und zur klassischen Weizenallergie stehen hier zur Diagnostik keine laborchemischen Parameter zur Verfügung. Anamnestisch kann auch hier eine Ernährungstagebuch sinnvoll sein. Auch Reizdarm-Patient\*innen scheinen von einer Reduktion der FODMAPs zu profitieren.

## 4. Intestinale Ökologie

Essenziell für die Darmgesundheit ist das **Darmmikrobiom**. Die Gesamtheit der bis zu 100 Billionen Mikroorganismen (das entspricht etwa 2 kg) besiedelt die Oberfläche der Schleimhaut. Dabei handelt es sich annähernd ausschließlich um Bakterien, die vor allem den ca. 1 m langen Dickdarm besiedeln. Hier spalten sie die unverdaulichen Ballaststoffe sowie resistente Stärke. Dabei entstehen kurzkettige Fettsäuren (SCFA, z. B. Acetat, Propionat, Butyrat), die als Signal- und Nährstoffe auf die Darmepithelzellen dienen. Zusätzlich stellen sie verschiedene Vitamine her (z. B. Vitamin B12, allerdings für den Tagesbedarf nicht ausreichend), die der Körper zu einem gewissen Teil resorbieren kann. Nützliche Darmbakterien unterdrücken zudem die Ausbreitung unerwünschter Keime und stärken die lokale Immunabwehr.

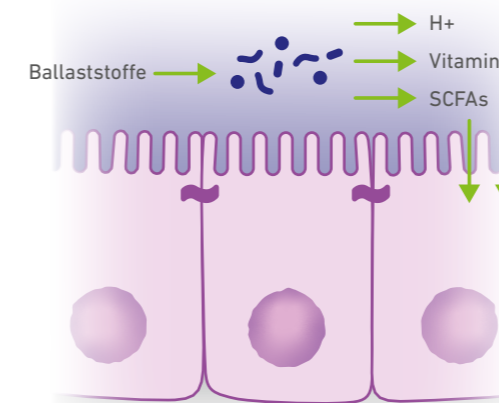


Abb. 12: Funktion der Darmflora (Überblick)

Die Zusammensetzung des Mikrobioms schwankt individuell. Eine Störung oder Verschiebung des natürlichen Mikrobioms (Dysbiose) kann dabei ernährungsbedingt (proteinreich, fettreich, ballaststoffarm) oder auch medikamentenbedingt (Antibiotika, Steroide, Immunsuppressiva) sein. Eine proteinhaltige Ernährung fördert z. B. das Wachstum proteinspaltender Keime (Fäulniserreger). Ihre Stoffwechselprodukte können den pH-Wert ansteigen lassen. Diese Alkalisierung begünstigt wiederum das Wachstum weiterer unerwünschter Keime (z. B. Hefen).

Die Besiedelung des Darms beginnt mit der Geburt und ändert sich im Laufe des Lebens. Trotz großer interindividueller Unterschiede sind einige Gattungen essenziell für die vielfältigen Funktionen der Darmflora. Zu diesen **erwünschten Keimen** zählen die Aerobier *E. coli* und Enterokokken, die etwa einen Anteil von 1 % haben sollten, und ca. 99 % Anaerobier, zu denen die Bifidobakterien, Bacteroides-Arten (vorwiegend im Dickdarm) und Laktobazillen (vorwiegend im Dünndarm) sowie unter anderem die Darmwand-assoziierten *Akkermansia muciniphila* und *Faecalibacterium prausnitzii* zählen.

Die physiologische Darmflora setzt sich aus verschiedenen aerob und anaerob wachsenden Bakterienarten zusammen. Dabei bilden die jeweils erwünschten Keime eine Homöostase, die für die Einhaltung des optimalen pH-Wertes sorgen und als natürliches Mikrobiom die vielfältigen muconutritiven und protektiven Funktionen erfüllen.

Bei Vorliegen eines natürlichen Mikrobioms wird das Wachstum unerwünschter Keime (Fäulnisbakterien, Pilze) unterdrückt. Eine Störung oder Verschiebung des natürlichen Mikrobioms kann medikamentenbedingt oder ernährungsbedingt entstehen.

### 4.1 Diagnostische Marker

Als **Untersuchungsmaterial** wird eine ausreichend große Stuhlprobe benötigt (ca. 2/3 des Stuhlröhrchens, jedoch nicht vollständig gefüllt!), um insbesondere die Anaerobier aus dem Zentrum der Probe nachweisen zu können.

#### Parameter:

- Quantitative Darmflora (Dysbiose): Kultur
- ggf. Pathogene Erreger: Kultur
- Molekularbiologische Bestimmung von *Faecalibacterium prausnitzii* und *Akkermansia muciniphila*: PCR

Anforderungs-  
schein IGeL  
Stuhldiagnostik  
(Best.-Nr. 114719)

Weitere Infos zu  
diesem Thema  
finden Sie in dem  
LADR Themen-  
heft Mikrobiom-  
diagnostik  
(Best.-Nr. 111846)



LADR informiert  
Nr. 274 Intestinale  
Ökologie  
(Best.-Nr. 116251)



LADR Patienten-  
info Alarm im  
Darm  
(Best.-Nr. 116213)



## Fachliteratur

### Literatur zur Darmfunktion

- Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021, 18, 12836. doi: 10.3390/ijerph182312836.
- Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017, 11, 821-834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143.
- Zhao Q, Maynard CL. Mucus, commensals, and the immune system. *Gut Microbes*. 2022, 14, 2041342. doi: 10.1080/19490976.2022.2041342.
- Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016, 16, 639-49. doi: 10.1038/nri.2016.88.
- Ohno H. Intestinal M cells. *J Biochem*. 2016, 159, 151-60. doi: 10.1093/jb/mvv121.
- Murphy K, Weaver C. Das mucosale Immunsystem. *Janeway Immunologie*. 2018, 641-91. German. doi: 10.1007/978-3-662-56004-4\_12.
- Serek P, Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *Int J Mol Sci*. 2021, 22, 11359. doi: 10.3390/ijms222111359.
- Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2008, 1778, 660-9. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.07.012.
- Usuda H, Okamoto T, Wada K. Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier. *Int J Mol Sci*. 2021, 22, 7613. doi: 10.3390/ijms22147613.
- Schoultz I, Keita ÅV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*. 2020, 9, 1909. doi: 10.3390/cells9081909.
- Incze O et al. The Influence of Nutrition on Intestinal Permeability and the Microbiome in Health and Disease. *Front Nutr*. 2022, 9, 718710. doi: 10.3389/fnut.2022.718710.

- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016, 4, e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
- Rohr MW et al. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Adv Nutr*. 2020, 11, 77-91. doi: 10.1093/advances/nmz061.
- Al-Ayadhi L et al. The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathog*. 2021, 13, 54. doi: 10.1186/s13099-021-00448-y.
- Cobo ER, Chadee K. Antimicrobial Human  $\beta$ -Defensins in the Colon and Their Role in Infectious and Non-Infectious Diseases. *Pathogens*. 2013, 2, 177-92. doi: 10.3390/pathogens2010177.

### Literatur zur Lactose-Intoleranz:

- Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Gressner&Arndt (Hrsg), 3. Auflage 2019, Springer-Verlag
- Mattar R et al. Lactose intolerance: diagnosis, genetic and clinical factors. *Clin and Experiment Gastroenterology*. 2012, 5, 113-121. doi: 10.2147/CEG.S32368
- Deng Y et al. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*. 2015, 7, 8020-8035. doi: 10.3390/nu7095380.

### Literatur zur Histamin-Unverträglichkeit

- Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Gressner&Arndt (Hrsg), 3. Auflage 2019, Springer-Verlag
- Comas-Baste O et al. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020, 10, 1181. doi:10.3390/biom10081181
- Reese I et al. Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. *Allergo J*. 2017, 26, 51-61. doi: 10.1007/s15007-017-1259-2.

### Literatur zu Getreide-Unverträglichkeiten:

- Andresen V et al. Die „Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität“ (NCGS) (2018) Arzneiverordnung in der Praxis Band 45 Heft 2.
- Stiefelhagen P. Die Weizensensitivität gibt es wirklich. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2017, 159, 18. doi: 10.1007/s15006-017-0206-1
- Harrisons Innere Medizin, Thieme-Verlag, 20. Auflage (2022)
- Ansley L et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1212-21. doi: 10.1111/all.12677.

- Scherf KA et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan;46(1):10-20. doi: 10.1111/cea.12640
- Fukunaga K et al. Genome-wide association study reveals an association between the HLA-DPB1\*02:01:02 allele and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis *Am J Hum Genet*. 2021 Aug 5; 108(8): 1540-1548. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.06.017
- Yasawy MI et al. Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol*. 2009, 15(19):2412-2413 doi:10.3748/wjg.15.2412
- Bellini M et al. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*. 2020, 12(1), 148. doi:, doi.org/10.3390/nu12010148

### Labordiagnostik für die Komplementärmedizin

Die akkreditierten Labore im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen bieten eine hoch qualifizierte Analytik sowie kompetente Beratung zu verschiedenen Fragestellungen auch in der Komplementärmedizin, z. B.:

- Lebensstil und Ernährung
- Mikrobiom
- Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe
- Allergie und Immunsystem
- Entzündung und Infektiologie
- Prävention und Risikoabschätzung

Umfangreiche Informationen zur Laboranalytik für die Komplementärmedizin finden auf [www.LADR.de/Komplementaermedizin](http://www.LADR.de/Komplementaermedizin)

### Weitere Fachinformationen zu vielen anderen medizinischen Themen finden Sie unter:

[www.LADR.de/fuer-patientinnen/fachinformationen/patienteninformationen](http://www.LADR.de/fuer-patientinnen/fachinformationen/patienteninformationen)

[www.LADR.de/fuer-aerztinnen/fachinformationen/LADR-informiert](http://www.LADR.de/fuer-aerztinnen/fachinformationen/LADR-informiert)

[www.LADR.de/fuer-aerztinnen/fachinformationen/LADR-themenhefte](http://www.LADR.de/fuer-aerztinnen/fachinformationen/LADR-themenhefte)

### Hinweis für Patient\*innen

Die hier gegebenen Informationen sind nicht als Ersatz für eine professionelle therapeutische Beratung und Behandlung zu verstehen. Die Inhalte sind ausdrücklich zur allgemeinen Information gedacht und nicht zur Erstellung von Selbstdiagnosen, zur unkritischen Anforderung interessant erscheinender Parameter oder zur Einleitung einer Selbstmedikation! Bitte klären Sie diese Aspekte bei Bedarf mit Ihrer behandelnden Ärzt\*in oder Therapeut\*in.





---

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, Schüttorf**  
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.