

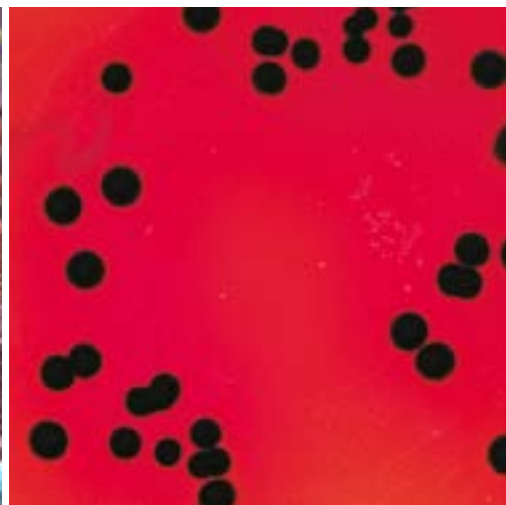
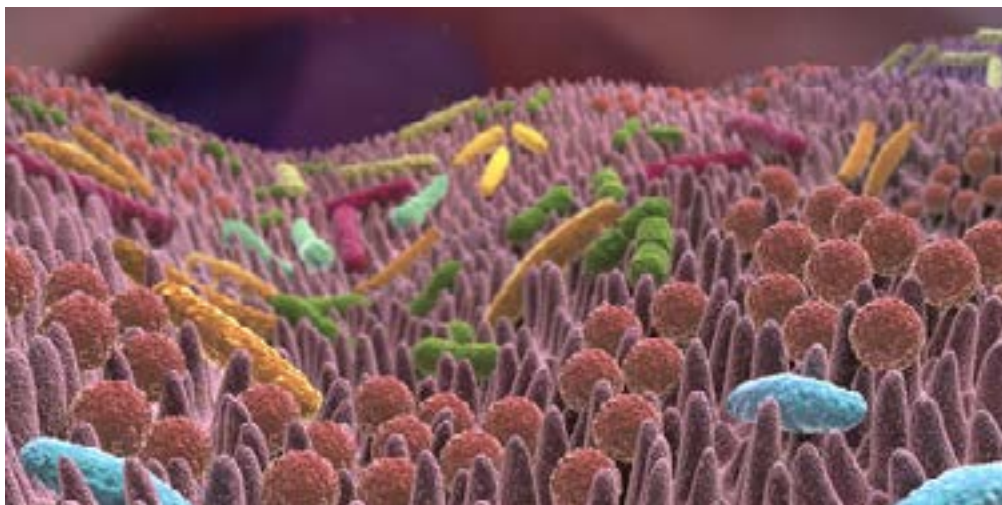
LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen



Themenheft

Mikrobiomdiagnostik

der Darmflora und erweiterte Stuhldiagnostik





Der LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen ist ärztlich und inhabergeführt. Um die 17 regionalen Fachlabore herum sind bundesweit über 3.000 Mitarbeiter tätig, davon über 170 Laborärzte, Humangenetiker, Mikrobiologen, Pathologen und Naturwissenschaftler sowie Spezialisten aus klinischen Fachgebieten. Seit über 70 Jahren steht der LADR Laborverbund mit ärztlicher Tradition für labormedizinische Qualität und Beratung. Die LADR Fachlabore versorgen bundesweit gemeinsam mit den kooperierenden Laborgemeinschaften mehr als 20.000 Ärztinnen und Ärzte im Interesse der Patienten. Darüber hinaus vertrauen über 370 Kliniken ihre Analytik den Laboratorien des LADR Laborverbundes an.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Physiologische Zusammensetzung der Darmflora	6
Präanalytik - Probenahme und Transport	7
Quantitative Darmfloraanalyse	8
Erläuterungen zum Musterbefund und zur grafischen Darstellung	8
• Ausführliche Befundung	9
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
• PMN-Elastase (chronisch entzündliche Darmerkrankungen)	12
• Sekretorisches Immunglobulin A (Infektionen/Allergien)	13
• Tumor M2-Pyruvatkinase (gastrointestinale Tumoren)	13
• FOBT (Fecal Occult Blood Test) (gastrointestinale Tumoren)	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 Endomysium- bzw. Transglutaminase-IgA-Ak)	18
Literatur	18
Laborauftrag und Begleitschein zur Interpretation der quantitativen Darmfloraanalyse	19

Titelbilder | links: spiralförmige Auftragung einer logarithmischen Konzentrationsreihe mit dem Spiralplater; rechts: *Salmonella enteritidis*

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 „gesundheitsschädigenden 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 *Clostridium 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. 10¹² 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*, Clostridien) 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 Darman-siedlung, 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 Patienten mit Morbus Crohn beobachtet werden. Eine verringerte Konzentration von *A. muciniphila* kann auch bei Patienten 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 sowie verminderte Konzentrationen von *A. muciniphila* 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.

Da die überwiegende Mehrheit der im Darm lebenden Bakterien bisher nicht kultivierbar ist, ermöglichen derzeit nur **molekulare Verfahren**, wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die Diversität zu erfassen. Die individuelle Bakterienvielfalt kann zurzeit nur in ihrer Gesamtheit beurteilt werden. Die Bedeutung veränderter Konzentrationen einzelner Bakterienordnungen im Vergleich zu Gesunden wird sich erst in der Zukunft erschließen lassen. Zum Darmmikrobiom gehören auch Viren, Pilze und Einzeller, die bislang unter Parasiten zusammengefasst werden. Noch gibt es keine Verfahren, um die Gesamtheit dieser Mikroorganismen zu erfassen. Aber ergänzend können mittels Antigen-Nachweisverfahren, Mikroskopie und molekularen Verfahren Virus- und Pilzinfektionen sowie Parasitosen des Gastrointestinaltraktes als mögliche Ursachen für persistierende gastrointestinale Beschwerden sicher ausgeschlossen oder nachgewiesen werden.



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 %
<i>Bifidobacterium</i> spp.	ca. 30 %
<i>Lactobacillus</i> spp.	ca. 10 %
<i>Eubacterium</i> spp. und andere	< 3 %

entspricht ca. **99 %** der gesunden Darmflora

Aerobe Darmflora

<i>E. coli</i>	ca. 49 %
<i>Enterococcus</i> spp.	ca. 49 %
andere Enterobacteriaceae	< 2 %

entspricht ca. **1 %** der gesunden Darmflora

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.
 Enterobacteriaceae
 Hefen

Duodenum und Jejunum:

101-104 Kolonien/mL Stuhl

Lactobacillus spp.
Enterococcus spp.
Bifidobacterium spp.
 Enterobacteriaceae
Staphylococcus spp.
 Hefen

Ileum:

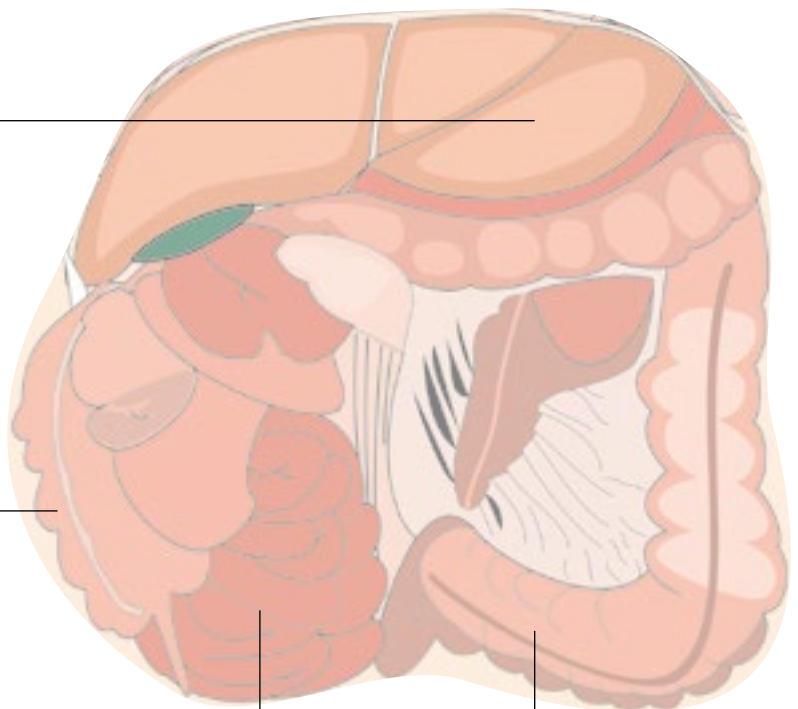
105-106 Kolonien/g Stuhl

Bifidobacterium spp.
Bacterioides spp.
Lactobacillus spp.
Streptococcus spp.
 Enterobacteriaceae
Staphylococcus spp.
Clostridium spp.
 Hefen

Colon:

109-1012 Kolonien/g Stuhl

Bacterioides spp.
Eubacterium spp.
Clostridium spp.
 Enterobacteriaceae
Bifidobacterium spp.
Fusobacterium spp.
Lactobacillus spp.
 Hefen



Präanalytik – Probenahme und Transport

In der Klinik 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. 107140) ist eine praktische Hilfe für Ihre Patienten! 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

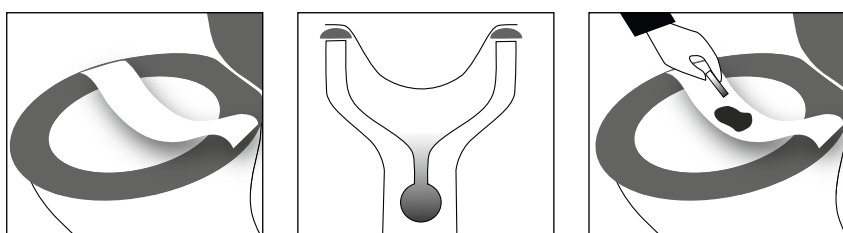


Abbildung 6:
Schematische
Darstellung der
Benutzung des
Stuhlauffangpapiers
(Best.-Nr. 107140)

Nach dem Stuhlgang werden von mehreren Stellen kleine Portionen Stuhl entnommen und mit dem **Stuhllöffel des Probenröhrchens** (Artikel-Nr. 103505) 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!

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.



Abbildung 7:
Stuhlröhrchen
mit Container
(Best.-Nr. 103505)

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

Freecall: 0800 0850-113

Freefax: 0800 0850-114

www.intermed.de



Quantitative Darmfloraanalyse und Stuhldiagnostik

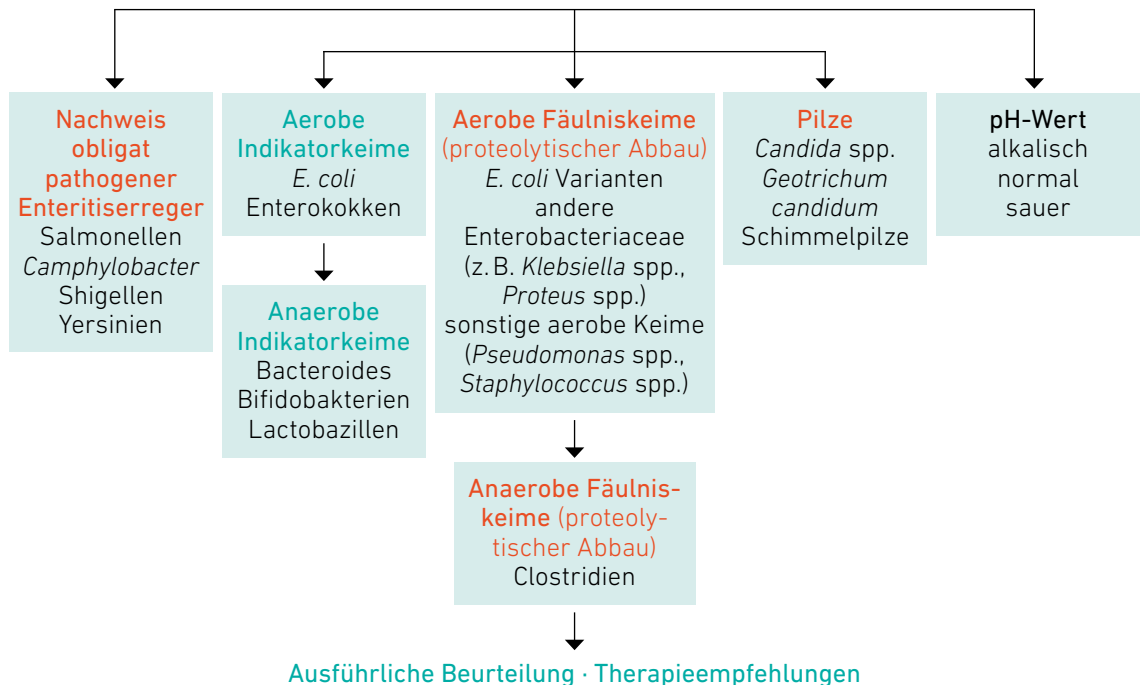
Analyse, Diagnostik

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

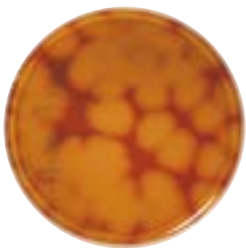


Abbildung 9: Clostridium spp.

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 Enterobacteriaceae und *Enterococcus* spp. sowie sonstige aerobe Bakterien zugeordnet; *Bacteroides* spp., *Clostridium* 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 Diagramm als graue Säulen darstellt. Zusätzlich werden Norm- und Toleranzbereich als grüne Rechtecke bzw. hellgrüne Trapeze angegeben. 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	
	Toleranzbereich [kbE/g Stuhl]
<i>E. Coli</i>	10^5 – 10^8
<i>E. Coli</i> Varianten	$< 10^5$
andere Enterobacteriaceae	$< 10^5$
sonstige Aerobier	$< 10^4$

Keimzahlen der anaeroben Indikatorflora	
	Toleranzbereich [kbE/g Stuhl]
<i>Bacteroides</i> spp.	10^8 – 10^{10}
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10^8 – 10^{10}
<i>Clostridium</i> spp.	$< 10^6$
<i>Lactobacillus</i> spp. (mikroaerophil)	10^5 – 10^8

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

Molekularbiologische Keimnachweise (vorwiegend für nicht kultivierbare Erreger)	
	Toleranzbereich [kbE/g Stuhl]
<i>Akkermansia muciniphila</i>	$> 2 \times 10^{10}$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$> 5 \times 10^9$

pH-Wert	
	Toleranzbereich [kbE/g Stuhl]
pH-Wert	5,8–7,2

Molekularbiologische Bestimmung der Diversität beinhaltet:

Akkermansia muciniphila,
Faecalibacterium prausnitzii,
Enterobacteriaceae,
Bacteroides spp.,
Clostridium cluster XIVa,
Bifidobacterium spp.,
Lactobacillus spp.

Ausführliche Befundung

Die ausführliche schriftliche Befundung besteht aus drei Blöcken:

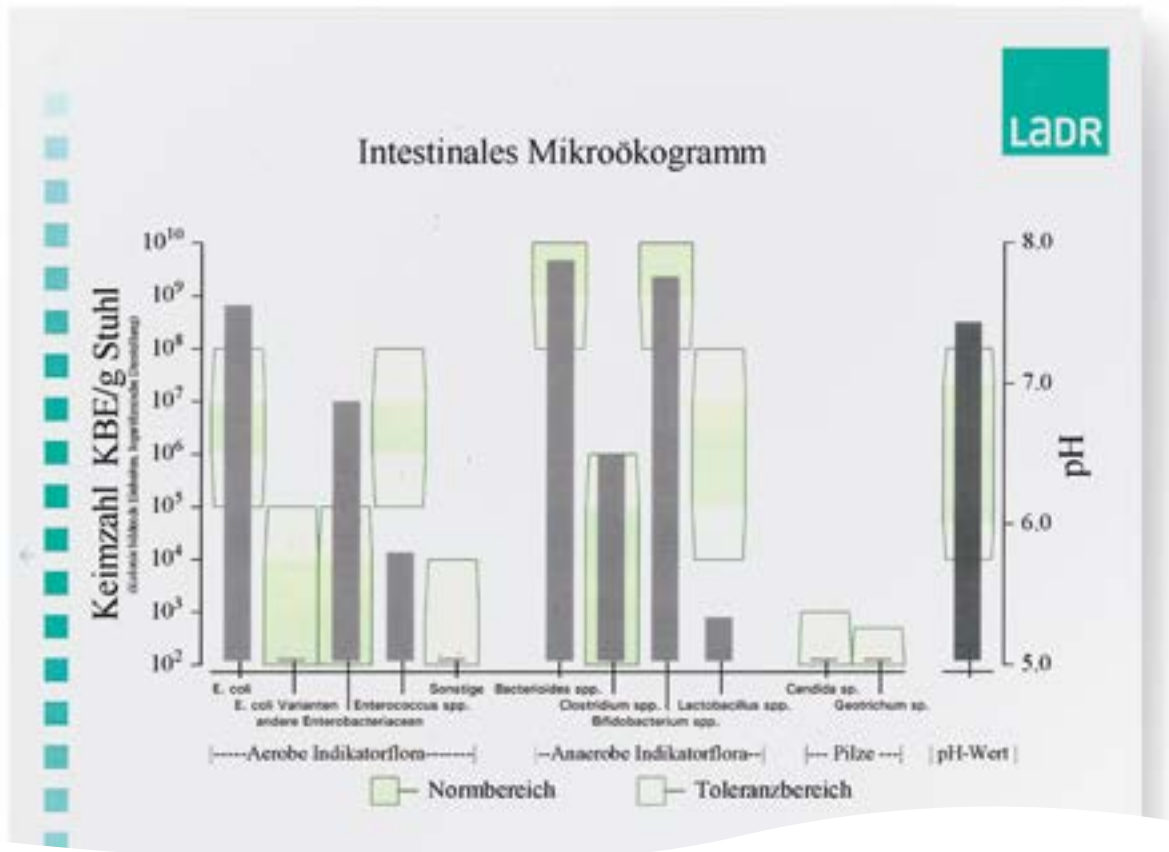
- ✔ Beschreibung der Ergebnisse
- ✔ Bewertung der Keimzusammensetzung
- ✔ Therapieempfehlungen

Abrechnung

Die quantitative Darmfloraanalyse ist **keine Kassenleistung**. Sie wird als Selbstzahlerleistung angeboten (individuelle Gesundheitsleistung) und dem Patienten mit € 57,10 gemäß GOÄ in Rechnung gestellt.

Abrechnung

Musterbefund



Ergebnis:

Kein Nachweis von obligat enteropathogenen Bakterien (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. und *Yersinia* spp.). Aerobe Indikatorflora: Vermehrung von *Escherichia coli* und *Enterobacter* kobei als auch eine verminderte Keimzahl an Enterokokken. In der Zusammensetzung der anaeroben Indikatorflora fällt eine erhöhte Konzentration von Clostridien und eine Verminderung der Laktobazillen auf; dazu der Nachweis von *Candida non-albicans*. Der pH-Wert des Stuhls ist in den alkalischen Bereich verschoben.

Beurteilung:

Eine Vermehrung von *E. coli* ist eigentlich kein großes Problem. Jedoch kann dieser Keim besonders bei erhöhtem Eiweißangebot das Darmmilieu alkalisieren. Dieser unphysiologische Zustand kann auf längere Sicht die Darmschleimhaut schädigen. Deshalb kann über eine Reduktion der Eiweißmenge in der Nahrung nachgedacht werden.

Vermehrung des Fäulniskeims *Enterobacter kobei*. Dieser Keim besitzt ausgeprägte Fähigkeiten zum Abbau von Proteinen sowie zur Bildung von Schwefelwasserstoff. Durch die proteolytischen Eigenschaften und die Bildung von alkalischen Stoffwechselprodukten kommen. Größere Mengen dieses Keims sind ihr Vorkommen durch eine

Therapieempfehlung:

Die Beendigung der Fehlbesiedelung mit *Enterobacter kobei* (deren Stoffwechselprodukte in der Regel den pH-Wert ansteigen lassen) kann durch eine Symbioselenkung mit *Mutafor* (*E. coli* Nissle 1917) erreicht werden. Von diesem Stamm ist bekannt, dass er andere Keime wie z. B. Fäulniserreger aus dem Darm eliminieren kann.

Der Mangel an Enterokokken kann durch eine Therapie z.B. mit *Symbioflor 1* ausgeglichen werden.

Zur Erhöhung der Anzahl der Laktobazillen empfiehlt sich die Gabe von probiotischen Joghurts (z. B. *Jacult* u. ä.) oder eine Therapie mit Präparaten die Laktobazillen enthalten wie z. B. *Paidoflor* oder *Acidophilus-Zyma*.

Ein ausgeprägt alkalischer pH des Darmmilieus wirkt sich auf Dauer schädigend auf die Darmschleimhaut aus. Zur Senkung des pH-Wertes gibt es 3 therapeutische Zugänge, die einzeln oder in Kombination anwendbar sind. Eine ballaststoffreiche Diät (Getreidekleie, Früchte, Kartoffeln, Gemüse, Salat) bildet die Grundlage. Dies ist allerdings nur bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr (Tagesstrinkmenge > 1,5 Liter) effektiv. Außerdem kann eine Reduktion im Verzehr von leicht verwertbaren Eiweiß

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
PMN-Elastase	Diagnostik und Verlaufskontrolle der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)
Sekretorisches Immunglobulin A	Diagnostik von slgA-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	Autoimmunerkrankungen und allergische Erkrankungen

Calprotectin im Stuhl

Calprotectin ist ein Calcium-bindendes Protein, welches vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten und Monozyten bei Stimulation (Entzündung) freigesetzt und im Falle einer **intestinalen Entzündung** 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.

PMN-Elastase

PMN-Elastase (Polymorphonuclear-Elastase) im Stuhl

PMN-Elastase gehört in die Gruppe der Serinproteasen und ist nicht zu verwechseln mit der pankreatischen Elastase-1. Die Freisetzung der PMN-Elastase erfolgt aus aktivierten neutrophilen Granulozyten im Rahmen eines Entzündungsprozesses. Erhöhte PMN-Elastase-Werte im Stuhl werden bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Darmes, intestinalen Infektionen sowie Neoplasien nachgewiesen.

Die Bestimmung von PMN-Elastase im Stuhl kann zur **Diagnostik und Beurteilung der Entzündungsaktivität** bei akuten oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen herangezogen werden. In einer Studie wies PMN-Elastase im Vergleich mit Calprotectin

und Lactoferrin eine um ca. 10 % niedrigere Sensitivität für das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auf.

Wegen des möglichen Abbaus während der Darmpassage und niedrigerer Stabilität in Stuhlproben ist der Stellenwert der Bestimmung der PMN-Elastase im Stuhl in der Diagnostik der entzündlichen Darmerkrankungen eher eingeschränkt.

PMN-Elastase ist stabil im Stuhl für 7 Tage bei 2–8°.

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: Patienten 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

FOBT

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 Darmerkrankungen, 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 und Spezifität 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 sensitiver Marker für die exkretorische Pankreasinsuffizienz bei Patienten 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 Dün-

darms, 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

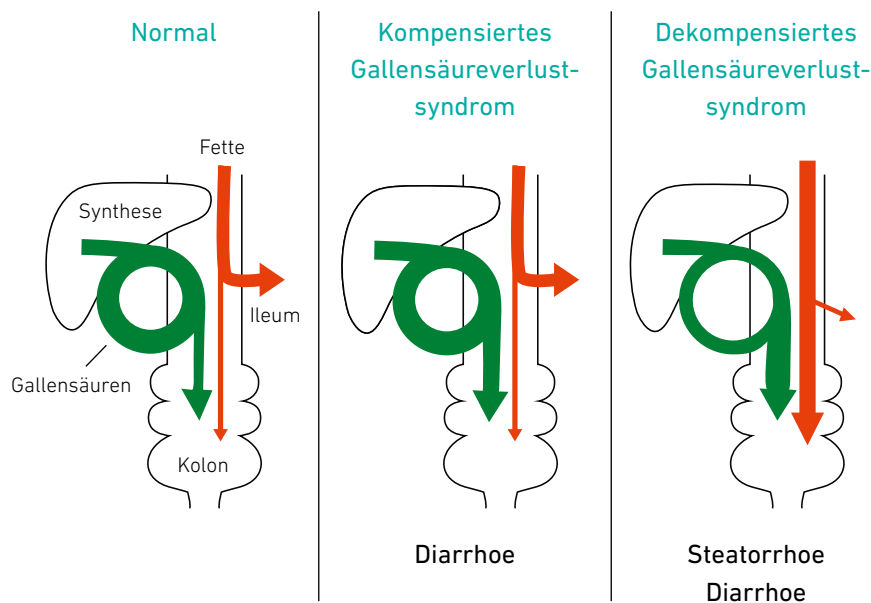
Die **Steatorrhoe** kann indirekt über die Bestimmung von Beta-Carotin (β -Carotin) **im Serum** erfasst werden. Die Untersuchung stellt eine sehr gute Alternative zur Stuhlfettanalyse und der damit verbundenen, wenig praktikablen Stuhlsammlung über mehrere Tage dar. Das β -Carotin – fettlösliches Provitamin 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 Patienten 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 Patienten 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

Endomysium- bzw. Transglutaminase-IgA-Ak

Endomysium- bzw. 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 0850-113

Freefax: 0800 0850-114

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

Name, Vorname geb. am

Einsender

Probenahme-Datum

Gewicht kg

Abrechnung: Rechnung an Patient/in (Bitte vollständige Adresse)

Uhrzeit

Körperlänge cm

Datum

Material: Stuhl weiblich männlich

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

9900009900

LADR

Labornummer
000000

intern

Die Untersuchungen werden ausschließlich von einem LADR-Labor erbracht und können nur aus dem mitgesandten Probenmaterial durchgeführt werden.
 Bei zusätzlicher Anforderung von Kassenleistungen sind Überweisungsschein Muster 10 und separates Probenmaterial bzw. Röhrchen unbedingt erforderlich.

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"/> Flaschennahrung	<input type="checkbox"/> regelmäßiger Sport	<input type="checkbox"/> Mischkost	<input type="checkbox"/>

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

Test		€	Test		€
<input type="checkbox"/> Quantitative Darmflora (QD + PK inkl. pathogene Keime)		57,10	<input type="checkbox"/> Quantitative Darmflora (QD + PK + F. prausnitzii/A. muciniphila PCR)		115,38
<input type="checkbox"/> Quantitative Darmflora (QD ohne pathogene Keime)		47,78	<input type="checkbox"/> Quantitative Darmflora (QD + F. prausnitzii/A. muciniphila PCR)		106,06

Enzymmarker	Parameter	Wert	Parameter	Wert	
<input type="checkbox"/>	α 1-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

PCR	Parameter	Wert	Parameter	Wert	
<input type="checkbox"/>	Faecalibacterium prausnitzii/ Akkermansia muciniphila (M. Crohn / entzündliche Darmerkrankungen, D. mellitus)	58,28	<input type="checkbox"/>	Relative Zusammensetzung der Darmflora - Leitkeime (PCR)	87,42

Empfindgenetik	Parameter	Wert	Parameter	Wert	
<input type="checkbox"/>	Clostridien (CD-AG / CD-Toxin)	29,14	<input type="checkbox"/>	Parasiten (PCR) (E. histolytica, Lamblien, D. fragilis, Kryptosporiden)	58,28
<input type="checkbox"/>	Pilz-Quant. + Differenzierung (C. albicans + C. non-albicans)	6,99	<input type="checkbox"/>	Viren (PCR) (Norov- / Rota-Viren)	58,28
<input type="checkbox"/>	Parasiten (Wurmeier + Lamblien-Ag)	26,23	<input type="checkbox"/>	Enterobius PCR (Madenwurm) (Tessafilmpräparat)	29,14

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

Unterschrift

Intermed Tel. 08000/850113 · Artikel-Nr. 114719 · [2018.03/xxx.xxx/0x000]

Laborauftrag und Begleitschein „Quantitative Darmfloraanalyse für IGeL-Patienten“
 Best.-Nr.: 114719, für Privatpatienten Best.-Nr.: 114720
 Freecall: 0800 0850-113 · Freefax: 0800 0850-114 · www.intermed.de

!



LADR

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

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 2117-0

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 301187-0

**LADR Laborzentrum
Braunschweig**
T: 0531 31076-100

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 4307-300

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 90136-0

**Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 87113-23

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Hennigsdorf**
T: 030 34409772-65
**Zweigpraxis Bernau,
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 3501-0

**LADR Laborzentrum
Nord, Flintbek**
T: 04347 90 80-100
Zweigpraxis Eutin
T: 0491 45459-0

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttorf**
T: 05923 9887-100
Zweigpraxis Leer

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 288 187-0

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 3000-0

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

**Partner des Laborverbundes:
LIS Labor im Sommershof
Köln | T: 0221 935556-0**

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

Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

Diese GbR dient
ausschließlich der
Präsentation des
LADR Laborverbundes
unabhängiger LADR
Einzelgesellschaften.

Weitere Fachinformatio-
nen unter: [www.LADR.de/
informationen](http://www.LADR.de/informationen)