

Ihr
Labor für
**Immunologische
SpezialDiagnostik**



Mikrobiomdiagnostik

**LESE-
PROBE**

Hinweise
dazu finden Sie
auf der letzte Seite.



Mikrobiomdiagnostik

Einleitung	3
Die Darm-Hirn-Achse und ihre Interaktion mit dem Immunsystem, Nervensystem und Hormonsystem Dr. med. Volker von Baehr	4
Die Darmschleimhaut – ein Balanceakt zwischen Barriere und Durchlässigkeit Andrea Thiem	15
Labordiagnostik der Darmbarriere Dr. rer. nat. Christiane Kupsch	19
Das Mikrobiom – Leitkeime und diagnostische Möglichkeiten Dr. rer. nat. Christiane Kupsch	24
Dysbiose beeinflusst die Resorption von Mikronährstoffen Dr. rer. nat. Katrin Huesker , Dr. rer. nat. Christiane Kupsch	33
Präanalytik - wie Transportzeit und Temperatur alles verändern können Andrea Thiem , Dr. rer. nat. Christiane Kupsch , Dr. rer. nat. Steffen Tobisch	41
Dysbiose durch Fremdstoffbelastung Dr. rer. nat. Katrin Huesker	45
Kurzkettige Fettsäuren Dr. rer. nat. Katrin Huesker	51
Nahrungsmittelunverträglichkeiten Dr. rer. nat. Anna Klaus	58
Bedeutung des Mikrobioms für die Fremdstoffentgiftung Dr. rer. nat. Katrin Huesker , Dr. rer. nat. Christiane Kupsch	68
Histamin - ein wichtiger Mediator der Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse Dr. med. Volker von Baehr	73
Ernährung, Präbiotika und Probiotika in der Darmtherapie Andrea Thiem , Dr. rer. nat. Christiane Kupsch	79
Service	90
Analysen / Material / Diaginformatoren	90
Check-Up-Darm-Profile	91
Informationsmaterial für Sie und Ihre Patienten	92
Fachliche Ansprechpartner / Praxisbetreuung / Innendienst	94
Wissenschaftlicher Außendienst	96
Kurierservice / Online Befund, Order Entry	98
Anforderungsschein	99



Einleitung

Am 01.07.1994 schlossen sich vier Laborarztpraxen aus dem vereinten Berlin mit den dazugehörigen Laborgemeinschaften zusammen und gründeten am Standort Berlin/Steglitz in der Nicolaistraße das Institut für Medizinische Diagnostik (IMD).

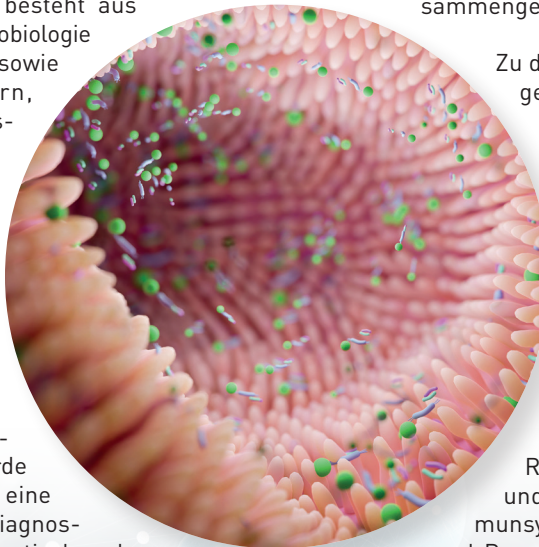
Im IMD-Berlin werden Untersuchungen aus allen Bereichen der Labormedizin einschließlich der Mikrobiologie und der Molekulardiagnostik durchgeführt. Als nach DIN EN 15189 und DIN EN 17025 akkreditiertes Labor bieten wir dabei Qualität auf einem hohen, kontrollierten Standard.

Das Team des IMD Berlin besteht aus Ärzten für Labormedizin, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin sowie Fachnaturwissenschaftlern, medizinisch-technischen Assistenten/-innen und kaufmännischem Personal.

Als Reaktion auf das in den letzten 15 Jahren gewachsene Wissen um die Bedeutung der Darmbakterien und des Darm-Immunsystems für Allergien, Autoimmunerkrankungen und andere chronisch-entzündliche Erkrankungen wurde im Jahr 2021 am IMD Berlin eine Fachabteilung Mikrobiomdiagnostik aufgebaut, die sich diagnostisch und wissenschaftlich der zentralen Bedeutung des Darms widmet.

Die enge Zusammenarbeit mit den am IMD etablierten immunologischen Fachbereichen wie Allergie, Autoimmunologie, Immuntoxikologie, Neuroendokrinologie gibt uns die Möglichkeit, die strukturellen und funktionellen Zusammenhänge zwischen Darm und Immunsystem bei der Entwicklung diagnostischer Tests, bei der Befundinterpretation und unseren Therapieempfehlungen zu berücksichtigen.

Die Ärzte und Wissenschaftler der verschiedenen Fachabteilungen des IMD Berlin haben einige dieser faszinierenden Zusammenhänge wissenschaftlich recherchiert und hier für Sie zusammengestellt.

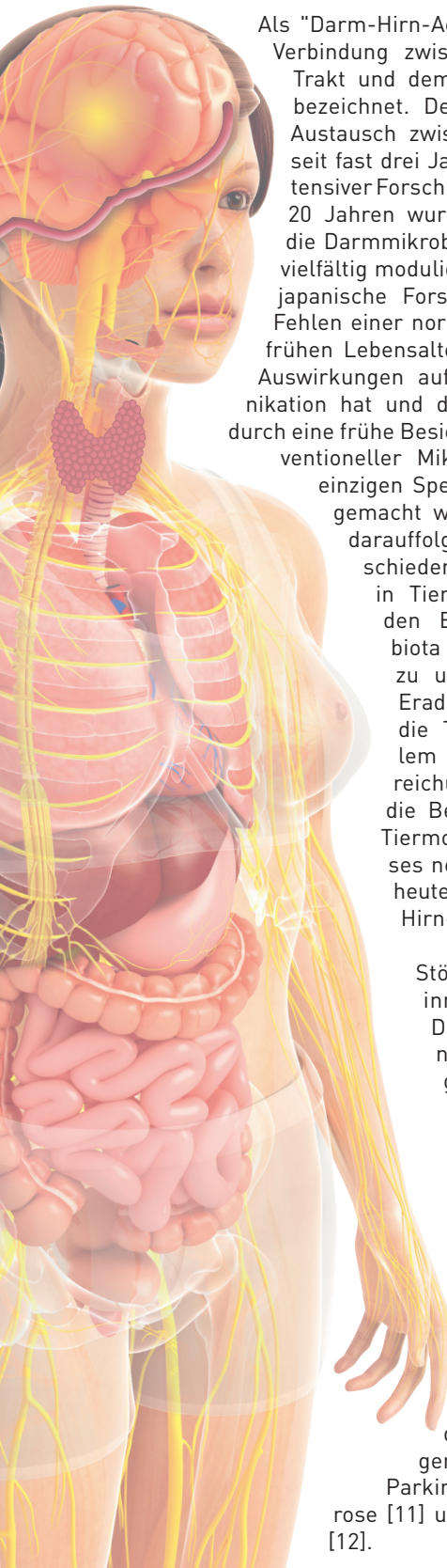


Zu den Themen in diesem Heft gehören unter anderem die komplexen Wechselwirkungen zwischen Darm und Gehirn, die Bedeutung des Mikrobioms und der Darmschleimhaut für die Entstehung von Entzündungen, die Erhaltung von Intoleranz oder die Resorption von Mikronährstoffen. Einen besonderen Stellenwert nimmt die Rolle der Darmmikrobiota und die des intestinalen Immunsystems bei der Entstehung und Progression chronisch-entzündlicher Erkrankungen durch Fremdstoffbelastung und Ernährung ein.



Die Darm-Hirn-Achse und ihre Interaktion mit dem Immunsystem, Nervensystem und Hormonsystem

Dr. med. Volker von Baehr



Als "Darm-Hirn-Achse" wird die spezifische Verbindung zwischen dem Magen-Darm-Trakt und dem zentralen Nervensystem bezeichnet. Der intensive bidirektionale Austausch zwischen beiden Organen ist seit fast drei Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschungsaktivität. In den letzten 20 Jahren wurde zunehmend klar, dass die Darmmikrobiota die Darm-Hirn-Achse vielfältig modulieren. Im Jahr 2004 zeigten japanische Forscher erstmals, dass das Fehlen einer normalen Darmmikrobiota im frühen Lebensalter anhaltende signifikante Auswirkungen auf die Darm-Hirn-Kommunikation hat und dass diese Veränderungen durch eine frühe Besiedlung des Darms mit konventioneller Mikrobiota, sogar mit einer einzigen Spezies, teilweise rückgängig gemacht werden können [1]. In den darauffolgenden Jahren wurden verschiedene experimentelle Ansätze in Tiermodellen verwendet, um den Einfluss der Darmmikrobiota auf die Darm-Hirn-Achse zu untersuchen, darunter die Eradikation mit Antibiotika [2], die Transplantation von fäkalem Mikrobiom [3], die Verabreichung von Probiotika [4] und die Beobachtung an keimfreien Tiermodellen [1]. Auf Grund dieses neuen Wissens spricht man heute von der "Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse".

Störungen der Interaktionen innerhalb der Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse werden nicht nur mit der Pathogenese klassischer Magen-Darm-Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom und anderen funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen [5] in Verbindung gebracht, sondern auch mit Allergien [6], Autoimmunerkrankungen [7] und einer wachsenden Zahl psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen, darunter affektive Störungen [8], Autismus [9], Morbus Parkinson [10], Multiple Sklerose [11] und chronischen Schmerzen [12].

Die Kommunikation zwischen ZNS, Darm und Mikrobiom reguliert wichtige physiologische und homöostatische Funktionen, einschließlich Nahrungsaufnahme, Verdauung, Appetit, aber auch Immunregulation und Schlaf. Die Kommunikation erfolgt über neuronale, endokrine und immunologische Signalwege. Auch wenn diese drei Signalsysteme nachfolgend getrennt dargestellt werden, darf nicht vergessen werden, dass sie über Hormone, Zytokine, Neurotransmitter und andere humorale Signalmoleküle diverse aktivierende und hemmende Einflüsse untereinander zeigen.

Bei der Betrachtung humoraler und immunologischer Mediatoren muss man zudem berücksichtigen, dass es eine Darm-Blut-Schranke gibt, die vom Zustand der Darmbarriere (Stichwort: *leaky gut*) abhängt, sowie eine Blut-Hirn-Schranke (BHS). Die BHS ist (abgesehen von einigen Arealen im Hypothalamus) für die meisten Mediatoren undurchlässig (z.B. alle Neurotransmitter außer GABA) und für andere teildurchlässig in Abhängigkeit vom Aktivierungszustand (z.B. Zytokine, Histamin). Nur wenige Mediatoren passieren ungehindert die BHS wie z.B. Tryptophan und kurzkettige Fettsäuren (SCFAs).

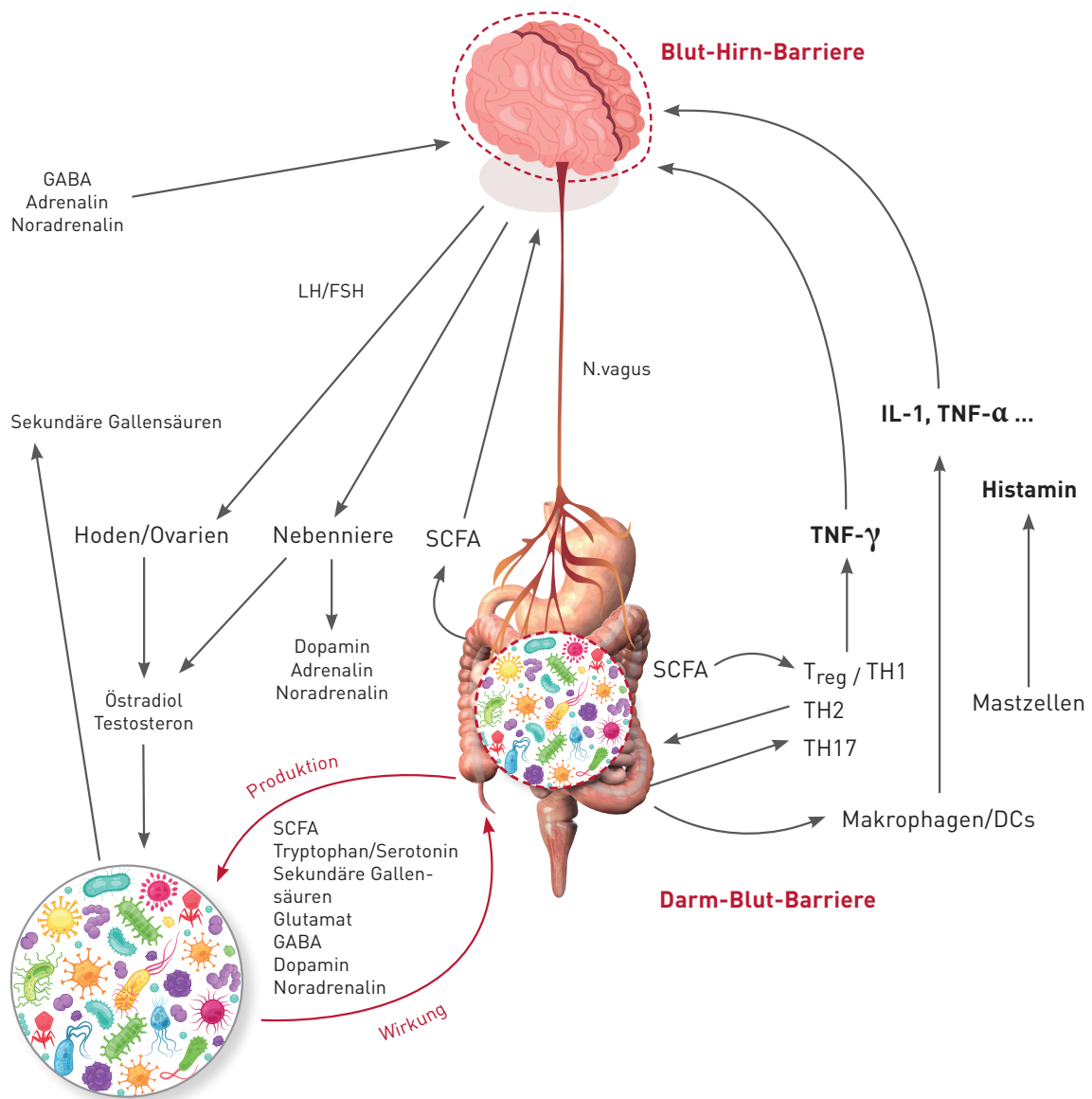


Abb. 1: Kommunikationswege zwischen Gehirn, Darm und Mikrobiom über hormonelle (links), nervale (Mitte) und immunologische Mediatoren (rechts)

Neuronale Signalwege

Das neuronale Kommunikationsnetz zwischen dem Darm und dem ZNS umfasst das enterische Nervensystem (ENS) sowie den parasympathischen und den sympathischen Zweig des autonomen Nervensystems (ANS). Der Nervus vagus spielt eine besondere Rolle. Über ihn sowie afferente spinale sensorische Nerven erfolgt die vis-

zerale Rückkopplung vom Darm zum Rückenmark und zu höheren Hirnregionen wie dem Hypothalamus und dem limbischen Vorderhirn. Die Kontrolle der Darm-Hirn-Achse erfolgt bidirektional, wobei man annimmt, dass die afferenten Signale (d.h. zuführend, vom Darm zum Hirn) einen ca. 90 %igen Anteil ausmachen [13].

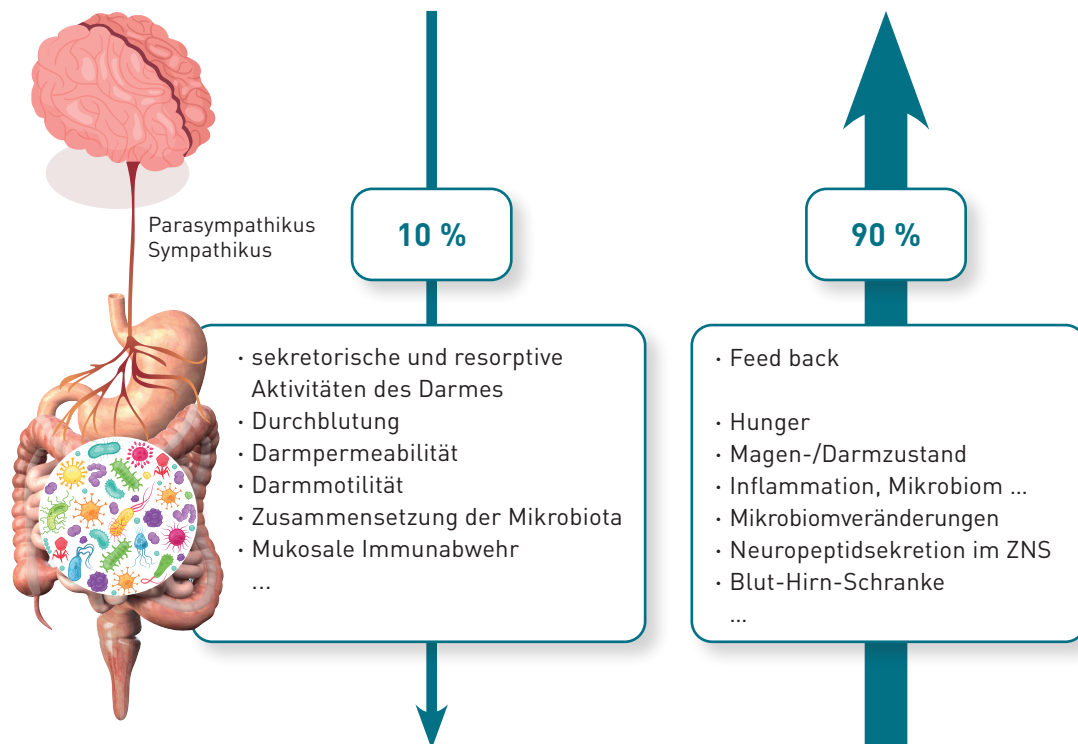


Abb. 2: Die afferenten Signale über den Vagus machen 90 % der neuronalen vagalen Kommunikation aus.

Mikrobiota modulieren neuronale Signalwege

Mikrobiota können die Synthese von Neurotransmittern beeinflussen oder diese selbst produzieren. *Bifidobacterium*- und *Lactobacillus*-Spezies produzieren GABA [14], *Lactobacillus* spp., *Acetylcholin Bacillus* spp. und *Serratia* spp. sezernieren Dopamin [15] und einige *Escherichia coli*-Stämme und *Saccharomyces* setzen Noradrenalin frei [16].

Serotonin wird nach heutigem Wissen nicht von Darmbakterien produziert, die Gattungen *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus* und *Streptococcus* stimulieren aber die Serotoninsynthese in neuroendokrinen Darmepithelzellen. Da die BHS für die Neurotransmitter undurchlässig ist, können die im Darm produzierten Neurotransmitter das Gehirn über den Blutweg nicht erreichen, mit Ausnahme von GABA. Für dieses biogene Amin der Buttersäure gibt es spezifische Transporter in der BHS. Allerdings können im Darm produzierte Neurotransmitter das Gehirn trotzdem über den Umweg des ENS beeinflussen. Die Schlüsselrolle dabei spielen die erst 2018 erstmals beschriebenen Neuropods [17].

Dabei handelt es sich um eine Subgruppe enteroendokriner Zellen im Darmepithel mit direktem synaptisch vermittelten Anschluss an afferente Vagusneuronen. Man geht heute davon aus, dass die von Darmbakterien gebildeten Neurotransmitter nicht über das Blut, sondern über diese Neuropods Signale ins ZNS vermitteln. Das ist auch der Grund, warum die Messung von Neurotransmittern im Blut nur bedingt geeignet zum Nachweis eines "ZNS-Neurostress" sind. Die Blutwerte spiegeln eher die Funktion der Nebenniere wider und v.a. die Stimulation der Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SAM).

Neben den Neurotransmittern können aber auch regulatorische Darmpeptide, Entzündungsmoleküle, Nahrungsbestandteile, von Darmbakterien gebildete neurotoxische Metaboliten wie D-Milchsäure und Ammoniak und auch bakterielle Metaboliten vagale Neuronen aktivieren [18]. Auf enterischen Nervenzellen werden Toll-like-Rezeptoren 2 und 4 exprimiert, die Oberflächenmoleküle grampositiver Bakterien (Peptidoglykane) und gramnegativer Erreger (Lipopolysaccharide) erkennen [19].

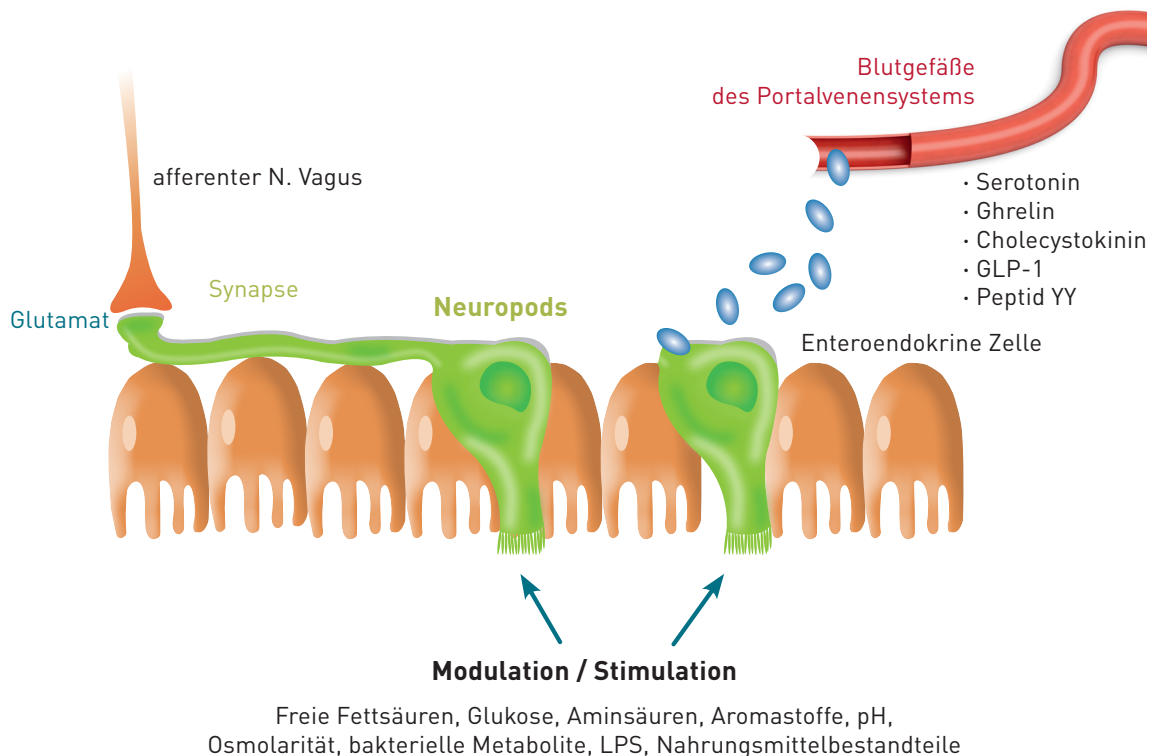


Abb. 3: Neuropods sind sensorischen Epithelzellen mit Anschluss an das enterische und autonome Nervensystem

Endokrine humorale Kommunikation

Freie Fettsäuren

Zu den im Darm produzierten Substanzen, die über den Blutweg auf das ZNS, aber auch auf viele andere Zellen im Organismus einwirken, gehören kurzkettige Fettsäuren (SCFAs). Diese sind Signalmoleküle, die ausschließlich von Darmmikroben durch die Fermentation von Ballaststoffen produziert werden, da dem Menschen die für die Verdauung von Ballaststoffen erforderlichen Enzyme fehlen [20]. SCFAs wirken über die Aktivierung von Rezeptoren für freie Fettsäuren auf eine Vielzahl von Zielmolekülen und werden mit physiologischen Prozessen in Verbindung gebracht, u.a. Neuroplastizität, Genexpression, Nahrungsaufnahme und Modulation des Immunsystems [21]. Zum Thema SCFA finden Sie einen ausführlichen Artikel von Dr. Katrin Huesker im hinteren Teil dieses Heftes.

Sekundäre Gallensäuren

Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert. Die primären Gallensäuren werden in der Leber konjugiert und mit der Galle in den Dünndarm ausgeschieden. Darmbakterien wandeln diese ausgeschiedenen primären Gallensäuren in sekundäre Gallensäuren um, die wieder ins Blut resorbiert werden und Wirkungen im gesamten Körper, einschließlich im Gehirn, haben. Sekundäre Gallensäuren aktivieren die Expression des Farnesoid X-Rezeptor im Ileum, was zur Produktion des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 19 (FGF19) führt. FGF19 kann die BHS passieren und den Nucleus arcuatus des Hypothalamus aktivieren [22]. Diese hypothalamische Aktivierung bremst die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHA) [23]. Sekundäre Gallensäuren aktivieren zudem den Takeda G-Protein-gekoppelten Rezeptor 5 (TGR5) auf den L-Zellen im Ileum. Dadurch setzen L-Zellen Glukagon-like-Peptid 1 (GLP-1) frei, welches das Hungergefühl unterdrückt [24].

Darmmikroben beeinflussen den Östrogenspiegel

Östrogen wird in der Leber konjugiert und mit der Galle in den Dünndarm ausgeschieden. Der dekonjugierte Östrogenanteil wird anschließend im Darm in das Blut rückresorbiert. Das limitierende Enzym für die Dekonjugation von Östrogen ist die durch Darmmikroben produzierte β -Glucuronidase. Bei postmenopausalen Frauen führt die Verringerung der Diversität der Darmmikrobiota zu niedrigeren systemischen Östrogenspiegeln [25]. Es wird vermutet, dass diese menopausenbedingte und vom Darmmikrobiom abhängige Abnahme der systemischen Östrogenspiegel zum Anstieg der Reizdarm-Symptome nach den Wechseljahren beiträgt [26].

Serotonin: Ein wichtiger Regulator der Darm-Hirn-Achse

Serotonin ist als Neurotransmitter im ZNS und im enterischen Nervensystem der Darmwand ein Schlüsselmolekül der Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse. Darüber hinaus wirkt Serotonin systemisch als endokrines Hormon. Das über das Blut transportierte Serotonin ist an Thrombozyten gebunden. In seiner Funktion als Hormon vermittelt es nicht nur zwischen Gehirn und Darm, sondern hat auch eigene systemische Wirkungen, z. B. auf die Knochendichte und den Stoffwechsel [27].

95 % der gesamten Serotoninmenge des menschlichen Körpers werden im Magen-Darmtrakt produziert und gespeichert, davon wiederum 90 % in den enterochromaffinen Darmepithelzellen (EEC). Die Bakterien des Darmes beeinflussen und regulieren die lokale Serotoninproduktion. Ein geringerer Teil wird von Mastzellen und Nervenzellen im Darm sezerniert [28], ein noch geringerer peripher im Knochen und in der Brustdrüse.

Das im Darm gebildete Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Das im ZNS vorhandene Serotonin wird ausschließlich im ZNS produziert. Trotzdem beeinflusst enteral gebildetes Serotonin zentralnervöse Signalkaskaden. Die Kommunikation findet über Serotonineffekte auf afferente Neuronen des vegetativen Nervensystems statt, vornehmlich über Neuropods im Darmepithel (siehe Abb. 3).

Mikrobiota beeinflussen den Serotoninstoffwechsel

Auch wenn Darmmikrobiota nach heutigem Wissen selbst keine relevanten Mengen an Serotonin produzieren, beeinflussen sie den Tryptophan- und Serotoninstoffwechsel direkt und indirekt.

Die indirekte Regulierung der Serotoninbildung durch die Mikrobiota erfolgt vor allem über die Modulation des Kynurenin-Weges, vornehmlich durch Beeinflussung der Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO). Reduzierte Laktobazillen im Darm führten in einem Nagetiermodell zum Anstieg der Kynureninspiegel durch Aktivierung der IDO, was mit depressionsähnlichen Verhaltensänderungen einherging [29]. Das erklärt sich nicht nur darüber, dass eine Zunahme der Kynureninbildung immer mit einer reduzierten Serotoninbildung einher geht, sondern auch damit, dass Kynurenin im Gegensatz zu Serotonin die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und im Gehirn Neuroinflammation und Neurodegeneration auslöst [30].

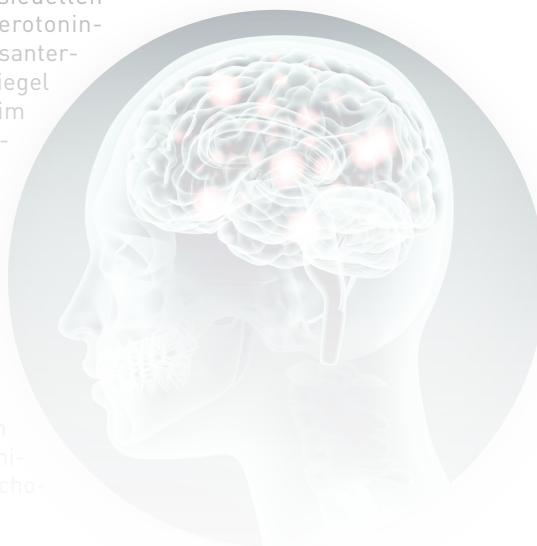
Eine direkte Regulierung des Serotoninstoffwechsels durch Darmbakterien erfolgt darüber, dass bestimmte Bakterien die Aufnahme des Serotonin-Vorläufers Tryptophan aus der Nahrung hemmen. Der Blut-Tryptophanspiegel ist zumindest bei männlichen, steril aufgezogenen Mäusen signifikant höher als bei darmbesiedelten Kontrolltieren [31], der periphere Serotoninspiegel dagegen reduziert [32]. Interessanterweise gehen die höheren Tryptophanspiegel mit einem Anstieg des Serotonins im Hippocampus einher, obwohl die peripheren Serotoninspiegel reduziert sind.

Darmbakterien können aber auch die Verfügbarkeit freien Serotonins reduzieren. So kann im Darm vorhandenes Serotonin durch den zu den Firmicuten gehörenden Stamm *Turicibacter sanguinis* reduziert werden, da dieser Erreger über Serotonin-Aufnahmemechanismen verfügt. Dies könnte ein Pathomechanismus sein, wie Darmmikrobiota die Wirksamkeit von SSRI-Psychopharmaka beeinflussen.

Zudem stimulieren bestimmte Clostridien-Spezies die Produktion von SCFAs, welche wiederum die 5-HT-Produktion durch Hochregulierung der Tph1-Expression in enterochromaffinen Zellen im Darmepithel erhöhen [33].

Immunologische Kommunikation

Analog zur neuronalen und hormonellen Kommunikation gibt es auch bei der immunologischen Interaktion das "gesunde Maß des Normalen". Im Darm sezernierte Zytokine und Immunmediatoren wie auch efferente neuronale Signale sind verantwortlich für die Ausbildung einer intakten Immuntoleranz gegen exogene und endogene Antigene sowie für die normale, gut regulierte (Basis) Inflammation. Die Abb.4 zeigt die Konsequenzen einer gestörten Kommunikation.



Sie möchten die gesamte Broschüre lesen?

Gern können Sie die Broschüre kostenfrei bei Ihrer lokalen Außendienstmitarbeiter*in anfordern.



Wissenschaftlicher Außendienst des IMD Berlin



Sinaida Sens
Leitung Außendienst (SI)
Mobil: +49 1723 093857
s.sens@IMD-Berlin.de



- 1 Daniela Gens**
Berlin / Mecklenburg-Vorpommern
Mobil: +49 1723 937612
d.gens@IMD-Berlin.de
- 2 Monja Zibulski**
Berlin
Mobil: +49 1744 022025
m.zibulski@IMD-Berlin.de
- 3 Nicole Christoph**
Berlin
Mobil: +49 1723 247471
n.christoph@IMD-Berlin.de
- 4 Laura Schulzik, M.Sc.**
Berlin
Mobil: +49 1735 280109
l.schulzik@IMD-Berlin.de
- 5 Katja Fockenberg**
Berlin
Mobil: +49 1515 3943549
k.fockenberg@IMD-Berlin.de
- 6 Gabriele Herrmann**
Brandenburg / Sachsen / Sachsen-Anhalt
Mobil: +49 1735 280103
g.herrmann@IMD-Berlin.de
- 7 Sinaida Sens (in Vertretung)**
südliches Niedersachsen
Mobil: +49 1723 093857
s.sens@IMD-Berlin.de
- 8 Stefanie Sieber**
Bayern / Sachsen / Thüringen
Mobil: +49 1523 8934243
s.sieber@IMD-Berlin.de

- 9 Sigrid Fiedler**
Bayern / Österreich
Mobil: +49 1742 742268
s.fiedler@IMD-Berlin.de
- 10 Sonja Braun**
Baden Württemberg / Schweiz
Mobil: +49 1723 142667
s.braun@IMD-Berlin.de
- 11 Dipl. Biol. Christina Ditz**
Bayern / Hessen / Saarland / Rheinland-Pfalz
Mobil: +49 1622 952057
c.ditz@IMD-Berlin.de
- 12 Anna Bolat**
Nordrhein-Westfalen / Rheinland-Pfalz
Mobil: +49 1515 1410724
a.bolat@IMD-Berlin.de

- 13 Dipl. Ing. Brigitte Lauritz**
Nordrhein-Westfalen / Rheinland-Pfalz
Mobil: +49 1723 230404
b.lauritz@IMD-Berlin.de
- 14 Dipl. oec. troph. Doris Thienel**
Niedersachsen / nördl. NRW
Mobil: +49 1723 095159
d.thienel@IMD-Berlin.de
- 15 Nicolett Miller**
Schleswig-Holstein / Hamburg / Bremen
Mobil: +49 1605 059140
n.miller@IMD-Berlin.de