

Ärztliche Leitung
 Prof. Dr. med. Oliver Frey
 Dr. med. Volker von Baehr

Fachnaturwissenschaftler *
 Dr. rer. nat. Cornelia Doebis
 Dipl.-Biol. Mandy Hofmann
 Dr. rer. nat. Katrin Huesker
 Dr. rer. nat. Brit Kieselbach
 Dr. rer. nat. Anna Klaus
 Dr. rer. nat. Christiane Kupsch
 Dr. rer. nat. Anne Schönbrunn
 Dr. rer. nat. Sabine Schütt
 Dr. rer. nat. Steffen Tobisch
 Jessica Stelter, M. Sc.
 T. Roth von Szepesbela, M. Sc.
 Dr. rer. nat. Thomas Ziegler

 Brita Gaida
 Kirsten Hage
 Ulrike Haselbach
 Dr. med. Klaus-G. Heinze
 Prof. Dr. med. Berthold Hoher
 Dr. rer. nat. Mikalai Nienen
 Dr. med. Anneta Pistoli
 Dr. med. Thea Riedel
 Andrea Thiem *

Fachärzte für
Laboratoriumsmedizin
Mikrobiologie, Virologie und
Infektionsepidemiologie,
Transfusionsmedizin

* keine Kassenzulassung

IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR
 Nicolaistraße 22 - 12247 Berlin (Steglitz)

 Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
 Internet: www.imd-berlin.de, E-Mail: info@imd-berlin.de

Befundbericht Mikrobiom-Diagnostik

Eingang	Ausgang	Tagesnummer	IMD Berlin MVZ Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Patient	Geburtsdatum	Versicherung	Kennz. OI/III

Untersuchung	Wert	Referenzbereich
--------------	------	-----------------

Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

Untersuchung	Wert	Referenzbereich	Skala
Dysbiose-Index	3	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	2,3	> 2,5	
Butyratbildung	vermindert	normal	
Mukosaprotektion	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	

Butyratbildung

Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	normal	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	vermindert	normal	

Mukosaprotektion

Akkermansia muciniphila	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	vermindert	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Kolonisationsresistenz

Bacteroides spp.	normal	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Proinflammatorische Bakterien

Proteobacteria gesamt	leicht erhöht	normal	
Enterobacteriaceae	normal	normal	
E. coli & Shigella spp.	leicht erhöht	normal	

weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien

Actinobacteria

Actinobacteria gesamt	vermindert	normal	
Actinomycetales	normal	normal	

Bacteroidetes

Alistipes spp.	leicht erhöht	normal	
Bacteroides fragilis	normal	normal	
Parabacteroides spp.	normal	normal	

Firmicutes

Firmicutes gesamt	leicht vermindert	normal	
Bacilli	normal	normal	
Clostridium spp.	normal	normal	
Dialister invisus	normal	normal	
Dorea spp.	normal	normal	
Eubacterium siraeum	normal	normal	
Holdemanella biformis	normal	normal	
Lachnospiraceae	leicht vermindert	normal	
Ruminococcus gnavus	leicht erhöht	normal	
Ruminococcus sensu stricto	normal	normal	
Streptococcus spp.	normal	normal	
Veillonella spp.	leicht vermindert	normal	
pH-Messung	7,0	5,5 - 6,5	erhöht

Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl (GC-MS/MS)

Acetat	39,8	µmol/g	> 41,4	vermindert
Butyrat	4,9	µmol/g	> 7,0	vermindert
Propionat	12,8	µmol/g	> 10,2	normal

Verdauungsrückstände (NIR)

Eiweiß	0,9	%	< 1	normal
Fett	3,4	%	< 3,5	normal
Wasser	78,2	%	75 - 85	normal
Zucker	2,3	%	< 2,5	normal

Calprotectin im Stuhl (ELISA)

31	µg/g	< 50	normal
-----------	------	------	---------------

sekretorisches IgA (ELISA)

930	µg/g	510 - 2040	normal
------------	------	------------	---------------

Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)

329	µg/g	< 268	erhöht
------------	------	-------	---------------

Zonulin im Stuhl (ELISA)

126	ng/g	< 145	normal
------------	------	-------	---------------

Mykologie (Kultur)

Candida spp.	< 1x10³	KBE/g	<= 1x10 ³	
Candida albicans	< 1x10³	KBE/g	<= 1x10 ³	
Geotrichum spp.	< 1x10³	KBE/g	<= 1x10 ³	
Schimmelpilze	< 1x10³	KBE/g	<= 1x10 ³	

Befundinterpretation:

Molekulargenetisches Mikrobiota-Profil

Die molekulargenetische Analyse der Darmmikrobiota zeigt die relative Häufigkeit selektierter Bakterien im Vergleich zu einer Referenzpopulation von gesunden Erwachsenen.

Aus ca. 300 detektierten Bakterien berechnet sich

- ein **Dysbioseindex** (Abweichung aller Bakterien vom Normal),
- die **bakterielle Diversität** (Artenvielfalt).

Bakterien mit zentralen Aufgaben im Darm werden in funktionelle Profile zusammengefasst:

- **Butyratbildung** (Energieversorgung des Kolonepithels, schleimhautprotektiv und antientzündlich),
- **Mukosaprotektion** (Bakterien, die die Schleimproduktion anregen),
- **Kolonisationsresistenz** (Bakterien, die Ansiedlung von Pathogenen verhindern),
- **Proinflammatorische Bakterien** (aktivieren Immunzellen, fördern Entzündung).

Dysbioseindex = 3; Bewertungsskala: 1 (unauffällig) bis 5 (stark auffällig)

Es liegt eine Dysbiose vor, d.h. die Darmmikrobiota des Patienten unterscheidet sich deutlich von der gesunden Referenzpopulation.

Der Begriff Dysbiose beschreibt eine Dysbalance der Darmmikrobiota. In einem gesunden Darm verhindert die Kooperation zwischen Immunsystem und den kommensalen Darmbakterien das Eindringen und die Vermehrung pathogener Erreger. Eine Störung dieses Gleichgewichts kann die Permeabilität der Darmschleimhaut erhöhen, Darmepithelzellen schädigen, den zellulären Energiestoffwechsel beeinträchtigen und chronische Entzündungen fördern.

Die Fütterung der Bakterien, die komplexe Ballaststoffe verwerten, kann die Mikrobiota wieder ins Gleichgewicht

bringen. Auch probiotische Lebensmittel und Präparate können die Wiederherstellung des bakteriellen Gleichgewichts unterstützen.

Die bakterielle Diversität ist vermindert.

Die Diversität beschreibt die Artenvielfalt der Darmbakterien und hat einen großen Einfluss auf die Darmgesundheit. Artenreiche Mikrobiota sind weniger anfällig für die Invasion pathogener Erreger, weil die Vielfalt funktioneller Stoffwechselprozesse eine bessere Resilienz gegenüber störenden Einflüssen ermöglicht. Eine verminderte bakterielle Diversität geht häufig mit einer Überbesiedlung mit potenziell pathogenen Bakterien einher.

Ursachen für eine verminderte Diversität können u.a. Antibiotikatherapien, Einnahme verschiedener Medikamente oder eine orale Belastung mit toxischen Metallen und anderen Fremdstoffen aus Lebensmitteln, Getränken, Dentalwerkstoffen u.a. sein.

Die Butyratbildung ist vermindert.

Butyrat ist eine kurzkettige Fettsäure, die im Dickdarm durch mikrobielle Fermentation von Ballaststoffen entsteht. Butyrat ist wichtig für die Integrität der Darmbarriere. Butyrat ist wesentlich für die Energieversorgung des Kolonepithels, hat schleimhautprotektive und antientzündliche Wirkungen, beeinflusst die Darmmotilität und senkt den pH-Wert.

Zur Verbesserung der Butyratbildung sollten mehr Ballaststoffe in den Ernährungsplan eingebaut werden.

Weiterführende Diagnostik:

Kurzkettige Fettsäuren (Stuhl), kurzkettige Fettsäuren (Vollblut)

Die Mukosaprotektion ist vermindert.

Zu den mukosaprotektiven, also die Schleimhaut schützenden Bakterien gehören *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* sowie *Lactobacillus* spp.. *Akkermansia muciniphila* ist ein mizinabbauendes Bakterium, das Stoffwechsel- und Immunfunktionen reguliert und u.a. die Reifung von Epithelzellen beeinflusst und die Muzinbildung anregt. Auch *Lactobacillus* spp. können sich an die Mukosa anheften und die Schleimproduktion von Becherzellen induzieren. *Faecalibacterium prausnitzii* nutzt u.a. die von *A. muciniphila* aus dem Schleim gebildeten Abbauprodukte zur Bildung von Butyrat, welches wiederum von den Darmepithelzellen zur Energiegewinnung genutzt wird. Niedrige Mengen dieser Bakterien können eine Barrierestörung (*leaky gut*) zur Folge haben.

Die proinflammatorischen Bakterien sind erhöht.

Die Gruppe der *Proteobacteria* verwertet in erster Linie Eiweiß und vermehrt sich u.a. bei eiweißreicher und ballaststoffarmer Ernährung.

Lipopolysaccharide (LPS), die von der Zellwand gramnegativer proinflammatorischer Bakterien freigesetzt werden, aktivieren Makrophagen und Mastzellen über TLR-II und -IV-Rezeptoren sowie den LPS-Rezeptor CD14. Bei erhöhten Proteobakterien führt das zur Verstärkung einer lokalen Entzündung der Darmmukosa sowie v.a. bei gestörter Darmbarriere auch zu systemischer Entzündung mit Anstieg proentzündlicher Mediatoren im Blut. Der bakterielle Aminosäureabbau führt zudem zur Bildung von proentzündlichen und mukosatoxischen Sulfiden, Phenolverbindungen und Aminen.

Erhöhte proinflammatorische Bakterien gehen häufig auch mit einem (relativen) Defizit anderer Bakterien einher, die wichtige Metabolite (z.B. kurzkettige Fettsäuren) produzieren.

Bei erhöhten Proteobakterien empfiehlt sich eine Darmreinigung, um ein Milieu zu schaffen, in dem sich Ballaststoffverwertende Bakterien vermehren und die Fehlbesiedler durch Konkurrenz verdrängen können.

Weiterführende Diagnostik:

Nachweis TNF- α , IL-6, Histamin im Blut (Serum + Heparinblut); um ggf. zusätzliche antientzündliche Therapiemaßnahmen einzuleiten (ggf. TNF-Hemmtest)

Der pH-Wert ist erhöht.

Ein erhöhter pH-Wert deutet auf eine erhöhte Menge bakterieller basischer Stoffwechselprodukte (biogene Amine, Ammoniak) hin, die insbesondere durch Proteobakterien gebildet werden. Auch eine Verminderung der Säurebildung (u.a. durch Bifido- und Laktobazillen) kann ursächlich sein. Eine Darmreinigung und Ernährungsumstellung auf probiotische und ballaststoffreiche Kost kann dazu beitragen, das Gleichgewicht der Bakterien und ihrer Metabolite wiederherzustellen.

Integrität der Darmbarriere

Die kurzkettigen Fettsäuren sind vermindert.

Butyrat, Acetat und Propionat entstehen durch mikrobiellen Abbau von Ballaststoffen im Dickdarm und gehören zu den wichtigsten bakteriellen Stoffwechselprodukten im Darm. Sie sind essentiell für den Energiestoffwechsel der Dickdarmepithelzellen, senken den pH-Wert des Dickdarms, beeinflussen die Darmmotilität und haben schleimhautprotektive sowie antientzündliche Wirkungen.

Weiterführende Diagnostik:

Kurzkettige Fettsäuren (Vollblut)

Alpha-1-Antitrypsin ist erhöht.

Alpha-1-Antitrypsin ist ein Proteaseinhibitor, der primär von der Leber, aber auch von Darm-Epithelzellen und Makrophagen freigesetzt wird. Erhöhte Werte im Stuhl sind ein Marker für intestinale Eiweißverluste und eine erhöhte Permeabilität der Darmmukosa (*leaky gut*). Ein *leaky gut* sollte immer behandelt werden, da diese Barrierestörung den Austritt großer Mengen bakterieller- und Nahrungsmittel-Antigene aus dem Darm und damit lokale sowie systemische Entzündungsreaktionen fördert.

Die erhöhte Permeabilität kann durch eine Schädigung der Darmepithelzellen (messbar mit dem Serum-Marker I-FABP) oder durch beeinträchtigte Integrität der Tight Junctions (Serum- und Stuhl-Marker Zonulin) verursacht werden und kann mit Entzündungsprozessen (Stuhl-Marker Calprotectin) einhergehen.

Weiterführende Diagnostik:

Kurzkettige Fettsäuren (Stuhl), Aminosäuren Stoffwechsel (diätetisch) (EDTA-Plasma), Mineralstoffe 7+2 (EDTA-Blut), Fettsäuren der Erythrozytenmembran (EDTA-Blut)

Zonulin ist nicht erhöht.

Zonulin reguliert die Barrierefunktion des Darmepithels, indem es die Dissoziation von *tight-junction*-Proteinen und damit eine Öffnung dieser Zellverbindungsstellen bewirkt. Daher gelten erhöhte Werte als Marker für ein entzündlich bedingtes *leaky gut*. Bei zunehmender Schädigung des Darmepithels und damit einhergehend reduzierter Entzündungsregulation kann die Freisetzung von Zonulin ausbleiben, auch wenn andere Entzündungsparameter der Darmschleimhaut (Calprotectin, Alpha-1-Antitrypsin oder auch I-FABP im Blut) erhöht sind.

Dr. rer. nat. Christiane Kupsch
Abteilungsleiterin

Andrea Thiem
Ärztliche Leitung Mikrobiomdiagnostik

Befund wurde validiert durch:

Dr. med. Volker von Baehr
Ärztliche Leitung