

Risikofaktoren Mineralstoffe
Candida-Serologie Schimmelpilz-Serologie Immundiagnostik Säure-Basen-Haushalt
Fettsäureprofil Schwermetalle Hormone
Labor Bayer aktuell
Vitamine Nahrungsmittelunverträglichkeiten Spurenelemente

Ausgabe Januar 2010

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



ich hoffe, dass Sie auf ruhige und besinnliche Weihnachtstage zurückblicken können und darf Ihnen am Beginn des Neuen Jahres ein gutes, gesundes, glückliches und erfolgreiches 2010 wünschen.

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Ausgabe von *Labor Bayer aktuell* sind die **Fettsäuren**, die wir in diesem Heft vor allem im Hinblick auf ihre antiinflammatorische Wirkung betrachten wollen. Immer wieder wird die Frage gestellt, welche Unterschiede zwischen Leinöl und Fischöl bei der Gabe von Omega-3-Fettsäuren zu berücksichtigen sind. Dazu dürfen wir Ihnen anbei einen Sonderdruck aus dem im Dezember 2009 erschienenen Heft der *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* überreichen.

In dieser Arbeit berichten wir über eine in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Harald Stossier durchgeführte Studie zur Beeinflussung des Fettsäurestatus durch Leinöl und Fischöl.

Die Abklärung von **Eisenmangel und Anämie** ist häufig nicht einfach, was vor allem die Differenzierung der einzelnen Anämieformen anbetrifft. Im Beitrag zu diesem Thema werden die Parameter des Eisenstoffwechsels und ihre Bedeutung in der Differentialdiagnose dargestellt und anhand einer Kasuistik erläutert.

Obwohl das **Homocystein** ein seit vielen Jahren etablierter Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, haben einige in den letzten Jahren durchgeführte Studien mit zum Teil diskussionswürdigem Studiendesign zur Verunsicherung geführt. Wir dürfen hier über eine aktuelle Studie berichten, die die Homocysteinerhöhung als Risikofaktor bei koronaren Herzerkrankungen bestätigt und gleichzeitig das Design einer älteren Arbeit (NORVIT-Studie) etwas näher beleuchten.

Mit den besten Grüßen

Ihr

Dr. Wolfgang Bayer

In dieser Ausgabe

Antiinflammatorische Wirkungen langkettiger Omega-3-Fettsäuren 2-5

- Chronisch entzündliche Prozesse und Fettsäuren
- Omega-3-Fettsäuren senken proinflammatorische Zytokine
- Klinische Anwendung: rheumatoide Arthritis
- Klinische Anwendung: chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Der AA/EPA-Quotient im Fettsäurestatus als Biomarker der Entzündungsbereitschaft
- Bewertung der Referenzbereiche für Omega-3-Fettsäuren im Fettsäurestatus

Anämien und Eisenmangelsyndrome abklären 6-10

- Grundlagen des Eisenstoffwechsels
- Die einzelnen Laborparameter
- Die Anämie der chronischen Erkrankungen
- Reihenfolge der messbaren biologischen Veränderungen bei Eisenmangel
- Differentialdiagnostische Einordnung der Parameter des Eisenstatus
- Kasuistik

Homocysteinerhöhung als Risikofaktor bei koronaren Herzerkrankungen bestätigt 11-12

Antiinflammatorische Wirkungen langkettiger Omega-3-Fettsäuren

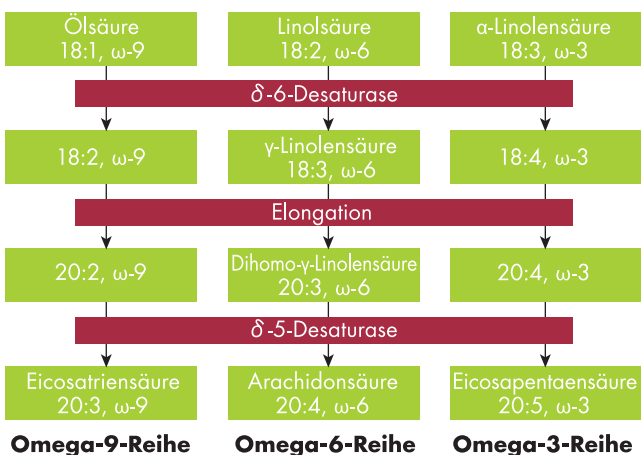
Das Auftreten einer Entzündung z. B. bei Infektionen oder Verletzungen ist ein physiologischer Prozess im Rahmen der Immunabwehr. Die typischen Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung, Wärme und Schmerz beruhen zumindest teilweise auf einer erhöhten Permeabilität entlang der Blutkapillaren, was es größeren Molekülen wie Komplementfaktoren, Antikörpern und Zytokinen erlaubt, den Blutstrom zu verlassen und das Endothel zu durchdringen sowie einem verstärkten Austritt von Immunzellen aus dem Blutstrom in die umgebenden Gewebe. Die Zellwanderung in die entzündlichen Gewebe geht mit einer Hochregulation intrazellulärer und vaskulärer Adhäsionsmoleküle einher. Die Aktivierung von Immunzellen, z. B. durch bakterielle Endotoxine resultiert in einer vermehrten Bildung von Zytokinen wie TNF- α , IL-6 und IL-8 sowie auch in einer erhöhten Produktion von Eicosanoiden wie z. B. Prostaglandin E2 (PGE2) und weiteren Mediatoren.

Wenn solche Entzündungsprozesse, z. B. nach Überwindung eines bakteriellen Erregers, nicht mehr abreguliert werden können, sondern vielmehr in unkontrollierter Form persistieren, kann es zu einer zerstörerischen Wirkung auf körpereigene Gewebe kommen, was wiederum die Entstehung chronisch entzündlicher Erkrankungen mit autoimmuner Komponente begünstigt.

Chronisch entzündliche Prozesse und Fettsäuren

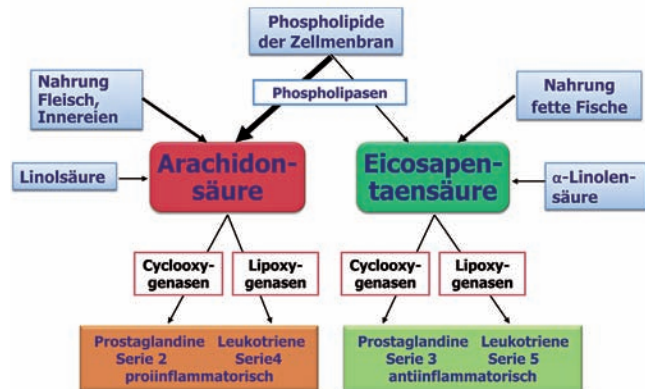
Im Gegensatz z. B. zu den gesättigten Fettsäuren, die endogen gebildet werden können, gehören die Basissubstanzen der mehrfach ungesättigten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, α -Linolensäure und Linolsäure zu den essentiellen Fettsäuren, die nur über die Nahrung aufgenommen werden können. Diesen können dann, wengleich nur in eingeschränktem Umfang, in längerkettige Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren umgewandelt werden.

Abbildung 1



Eine wesentliche Rolle im Entzündungsprozess spielen Eicosanoide, hormonähnliche Mediatoren, die aus langkettigen Fettsäuren mit zwanzig Kohlenstoffatomen gebildet werden. Zentrale Bedeutung kommt dabei Arachidonsäure (AA) und Eicosapentaensäure (EPA) zu.

Abbildung 2



Unter dem Einfluss von Cyclooxygenasen (Cyclooxygenase 2 – COX2) und Lipoxygenasen (5-Lipoxygenase – 5-LOX) entstehen aus Arachidonsäure und Eicosapentaensäure Eicosanoide wie Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene und andere. Dabei konnte gezeigt werden, dass das aus Arachidonsäure gebildete Prostaglandin E2 (PGE2) die Cyclooxygenase 2 in Fibroblasten induzieren und damit seine eigene Produktion hochregeln kann. Die Produktion von PGE2 in Entzündungszellen steigt mit ihrer Konzentration an Arachidonsäure. Die Supplementierung junger gesunder Erwachsener mit 1,5g Arachidonsäure pro Tag für sieben Wochen resultierte in einer deutlich gesteigerten Produktion der proinflammatorisch-wirksamen Eicosanoide PGE2 und LTB4 (Leukotrien B4) durch Endotoxin-stimulierte mononukleäre Zellen. Eine erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine unter diesen Bedingungen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die zentrale antiinflammatorische Wirkung von langkettigen Omega-3-Fettsäuren besteht in der Antagonisierung von Arachidonsäure. Die Gabe von täglich 9g Thunfischöl an gesunde männliche Freiwillige führte zu einem deutlichen Anstieg von EPA und DHA in neutrophilen Zellen, während die Arachidonsäure signifikant abfiel. Wenn nun eine Gabe von Fischöl zu einer Anreicherung von EPA und DHA in den Phospholipiden der Zellmembranen und zu einer Abnahme der Arachidonsäurekonzentration führt, bedeutet dies, dass beim Abbau von Phospholipiden durch Phospholipasen vermehrt Eicosapentaensäure und nur noch in geringerem

Umfang Arachidonsäure freigesetzt wird. Da genau die gleichen Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen für die Bildung der Eicosanoide aus AA und EPA zuständig sind, wird die Bildung proinflammatorischer Prostaglandine der Serie 2 und Leukotriene der Serie 4 zurückgedrängt. Es werden hingegen vermehrt wenig beziehungsweise antiinflammatorische Prostaglandine der Serie 3 und Leukotriene der Serie 5 gebildet. Eine signifikante Reduktion der Bildung von PGE2 und LTB4 durch langkettige Omega-3-Fettsäuren konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden.

Die Gabe langkettiger Omega-3-Fettsäuren hat hinsichtlich der Eicosanoidsynthese folgende antiinflammatorische Wirkungen:

- Absenkung der Arachidonsäure in Zellen und Geweben, so dass weniger Substrat für die Synthese proinflammatorischer Eicosanoide zur Verfügung steht.
- Inhibierung der Bildung der Prostaglandine der Zweierserie und der Leukotriene der Viererserie.
- Vermehrte Bildung wenig- beziehungsweise antiinflammatorischer Prostaglandine und Leukotriene.

Daneben haben langkettige Omega-3-Fettsäuren eine ganze Reihe weiterer antiinflammatorischer Wirkungen, unabhängig von ihrem Einfluss auf die Eicosanoidbildung. Dazu gehören:

- Verminderung der Bildung proinflammatorischer Zytokine.
- Verminderte Produktion von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS = Reactive Oxygen Species). So führt die Gabe von 3,1 bis 4,8g EPA + DHA zu einer 30 bis 55%igen Verminderung der ROS-Bildung durch stimulierte humane neutrophile Zellen.
- Verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen.
- Hemmung des nukleären Transkriptionsfaktors NFκB.
- EPA und DHA begünstigen die Bildung von Resolvinen, die antiinflammatorische Eigenschaften haben.

Omega-3-Fettsäuren senken pro-inflammatorische Zytokine

In einer sehr interessanten, im Jahr 2000 im American Journal of Clinical Nutrition publizierten Studie (James et al., 2000) wurde der Einfluss von Leinöl und Fischöl auf Entzündungsmarker untersucht. Leinöl enthält zirka 55% alpha-Linolensäure, die unter dem Einfluss von Desaturasen und Elongasen zu EPA metabolisiert werden kann. EPA führt nicht nur zu der schon beschriebenen kompetitiven Hemmung der Umwandlung von Arachidonsäure in PGE2 und LTB4, sondern auch zu einer Absenkung proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin 1-beta (IL1- β).

Gesunde junge Erwachsene erhielten entweder eine mit Leinöl (zirka 55% alpha-Linolensäure) oder eine mit Sonnenblumenöl (zirka 65% Linolsäure) angereicherte Diät und es wurde der Einfluss auf das proinflammatorische Zytokin IL1- β untersucht. Dabei zeigte sich innerhalb von vier Wochen unter Leinölgabe eine zirka 30%ige Absenkung für IL1- β , während unter der sonnenblumenölsreichen Diät dieser Marker anstieg.

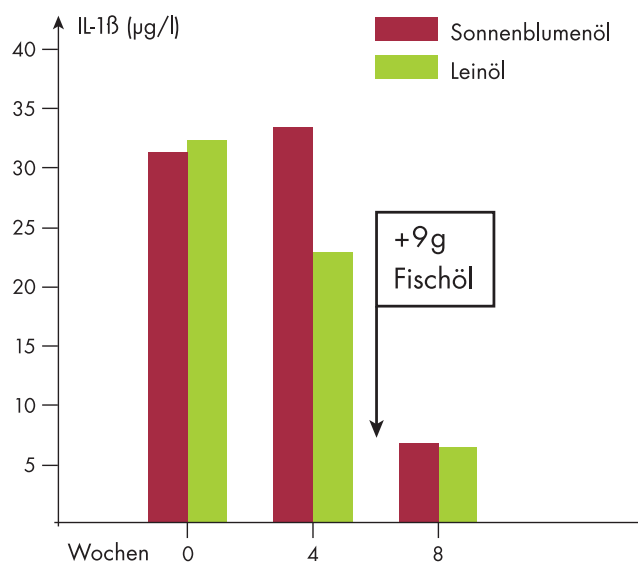


Abbildung 3

Wurde dann nach vier Woche zusätzlich 9g Fischöl täglich gegeben, so sanken die Werte für IL1- β auf etwa 20% des Ausgangswertes in der Leinölgruppe und auf etwa 33% des Ausgangswertes in der Sonnenblumenölgruppe. Dies zeigt, dass sowohl Leinöl wie auch Fischöl eine senkende Wirkung auf proinflammatorische Zytokine wie IL1- β haben, wobei der Einfluss von Fischöl deutlich stärker ausgeprägt ist als der Einfluss von Leinöl.

Klinische Anwendung: rheumatoide Arthritis

Eine ganze Reihe randomisierter placebokontrollierter Doppelblindstudien wurden zum Einfluss langkettiger Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl bei der rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Die Dosierungen bezüglich Fischöl lagen in diesen Studien bei durchschnittlich 3,5g/Tag (1,6–7,1g/Tag). In praktisch sämtlichen dieser Studien wurden günstige Wirkungen von Fischöl im Sinne einer Reduktion der Zahl der geschwollenen Gelenke, reduziertem Schmerz, verminderter Morgensteifigkeit, verbesserter Griffstärke und Senkung des Bedarfs an Antirheumatika beschrieben.

Sehr interessant ist auch eine von Adam publizierte Studie (Adam, O. et al., Rheumatol. Int. 23, 27–36, 2003), in der zusätzlich zur Gabe von Omega-3-Fettsäuren durch gezielte diätetische Maßnahmen die Arachidonsäureaufnahme gesenkt wurde. Bei denjenigen Patienten, die zusätzlich zu einer Gabe von 4,2 g EPA plus DHA pro die eine Diät mit niedriger Arachidonsäureaufnahme erhielten, kam es zu einer stärkeren Absenkung proinflammatorischer Eicosanoide und die klinischen Ergebnisse bezüglich Zahl und Ausmaß der entzündlichen Gelenkveränderungen waren in dieser Gruppe eindeutig besser.

Neben einer Verbesserung der Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren ist daher eine Einschränkung der Aufnahme von AA zu empfehlen. Reich an AA sind tierisches Eiweiß, vor allem Innereien und auch Eier. Besonders hohe AA-Gehalte finden sich in Schweineschmalz.

Klinische Anwendung: chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Bei entzündlichen Darmerkrankungen und zwar sowohl bei der Colitis ulcerosa wie auch beim M. Crohn können in der Darmmukosa erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und Eicosanoide wie LTB4 nachgewiesen werden. Eine hohe Aufnahme von Omega-6-Fettsäuren, insbesondere von AA kann zu einer vermehrten Bildung proinflammatorischer Eicosanoide führen und Studien aus Japan (Shoda, R. et al., Am. J. Clin. Nutr. 63, 741–745, 1996) können darauf hinweisen, dass die deutliche Zunahme des M. Crohn in Japan mit einer Veränderung der Ernährungsgewohnheiten mit höherer Aufnahme von Omega-6- und niedrigerer Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren zusammenhängen kann. Studien an Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen zeigen eine Absenkung proinflammatorischer Eicosanoide durch Gabe langkettiger Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl.

Verschiedene randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Studien wurden zum Einfluss von Fischöl bei entzündlichen Darmerkrankungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind jedoch insgesamt inkonsistent. Allerdings hat sich in den meisten Studien eine deutliche Senkung der Rückfallrate bei Patienten mit Morbus Crohn gezeigt.

In einer Studie von Belluzzi (Belluzzi, A. et al., N. Eng. J. Med. 334, 1557–1560, 1996) wurden Patienten mit Morbus Crohn entweder 2,7 g langkettige Omega-3-Fettsäuren oder Placebo gegeben. Bei zwölf Monaten Beobachtungszeit ergab sich in der Placebogruppe bei 27 von 39 Patienten (69%) ein Rückfall, während es in der Omega-3-Gruppe nur 11 von 39 Patienten (28%) waren.

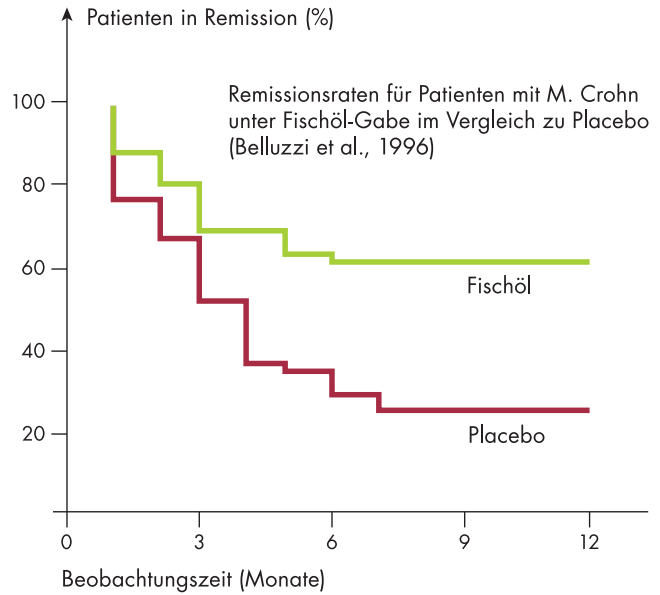
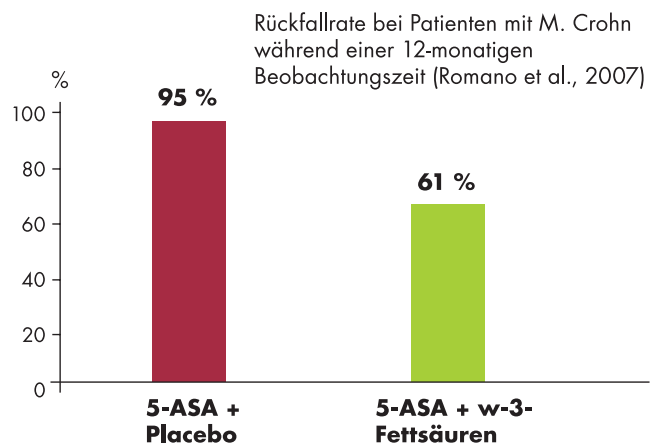


Abbildung 4

Auch der Vergleich einer Medikation mit Aminosalicylsäure (Mesalazin – 5-ASA) mit oder ohne zusätzliche Gabe von Omega-3-Fettsäuren (Romano, C. et al., World J. Gastroenterol. 45, 7118–7121, 2005) ergab bei Patienten mit Morbus Crohn bei zwölfmonatiger Beobachtungszeit eine deutlich niedrigere Rückfallrate (61%) bei denjenigen Patienten, die zusätzlich zu Mesalazin 400 mg EPA plus 200 mg DHA pro Tag erhielten. Patienten, die Mesalazin zusammen mit Placebo erhielten, hatten in diesem Zeitraum eine Rückfallrate von 95%.

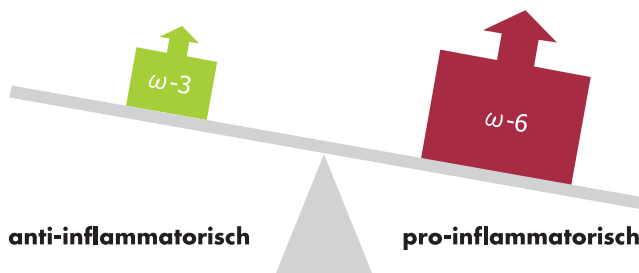
Abbildung 5



Der AA/EPA-Quotient im Fettsäurestatus: Ein Biomarker der Entzündungsbereitschaft

Die beiden C20-Fettsäuren EPA und AA sind Ausgangspunkt für die Bildung von Eicosanoiden, die eine wichtige Rolle in der Immunregulation spielen (Abb. 2). Hohe AA- und/oder niedrige EPA-Konzentrationen führen zu einer vermehrten Bildung proinflammatorischer Eicosanoide und charakterisieren daher eine proinflammatorische Grundkonstellation.

Abbildung 6



Eine Verschiebung dieses Gleichgewichtes zugunsten der Omega-3-Fettsäuren stellt daher ein antiinflammatorisches Konzept dar.

Im nachstehend abgebildeten Fettsäureprofil eines 35-jährigen Patienten mit Verdacht auf Multiple Sklerose ergibt sich im Bereich der Omega-3-Fettsäuren bei durchaus befriedigender Versorgungslage bezüglich der α -Linolensäure eine unzureichende Situation der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA. Gleichzeitig ist AA deutlich über die Norm erhöht und der AA/EPA-Quotient weist eine starke Erhöhung mit 21,4 auf. Dies bedeutet, dass dieser Patient eine massiv proinflammatorisch ausgerichtete Ausgangssituation hat, was nicht nur für die Eicosanoidbildung gilt. Diese Konstellation begünstigt vielmehr auch eine erhöhte Bildung proinflammatorischer Zytokine.

Abbildung 7: Teilwiedergabe eines Fettsäurestatus

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 3			
alpha-Linolensäure 18:3,n-3	27	15-30	mg/l
Eicosapentaensäure(EPA) 20:5,n-3	18 -	20-55	mg/l
Docosahexaensäure(DHA) 22:6,n-3	35 -	50-110	mg/l
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 6			
Linolensäure 18:2,n-6	1031	810-1320	mg/l
gamma-Linolensäure 18:3,n-6	15	10-30	mg/l
Homo-gamma-Linolensäure 20:3,n-6	41	32-75	mg/l
Arachidonsäure(AA) 20:4,n-6	385 +	185-335	mg/l
Quotienten			
Quotient gesättigte/ungesättigte FS	0.32 -	0.40 - 0.60	
Quotient Omega6/Omega3 FS	18.4 +	5 - 14	Zielwert: 5
Quotient AA/EPA	21.4 +	bis 4	
Omega3-Index	1.6 -	6 - 8%	

Ein Pfeil weist von der Zeile 'Quotient AA/EPA' auf den Text 'Biomarker der Entzündungsbereitschaft' hin.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte gezeigt werden, dass diejenigen mit einem AA/EPA-Quotienten < 2 einen deutlich besseren klinischen Verlauf aufwiesen, als solche mit einem Quotienten > 4 (Prof. Adam, LMU München, persönliche Mitteilung). Eine hohe Aufnahme von AA kann offensichtlich Entzündungsreaktionen triggern.

Die Gabe langkettiger Omega-3-Fettsäuren in Form von Fischöl führt zu einer signifikanten Absenkung dieses Quotienten (Burns, T. et al., Pharmacotherapy 27, 633-638, 2007). Gabe von 1,5 g Fischöl/Tag für vier Wochen senkt den Quotienten von initial 39,6 auf 9,0 bei gesunden Erwachsenen und die weitere Gabe von 3 g Fischöl/Tag für weitere vier Wochen auf dann 5,1.

Die gezielte Gabe von Omega-3-Fettsäuren auf der Basis eines Fettsäurestatus sollte daher einen festen Stellenwert in der Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen finden.

Wie sind die Referenzbereiche für die Omega-3-Fettsäuren im Fettsäurestatus zu bewerten

Die in unserem Fettsäurestatus angegebenen Referenzbereiche geben die statistische Verteilung in der deutschen Bevölkerung wieder und stellen daher nicht die physiologisch wünschenswerten Verhältnisse dar. So empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung ein Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von 5 : 1, während die realen Verhältnisse bei 10 : 1 liegen. Um ein optimales Verhältnis von Omega-6-/Omega-3-Fettsäuren sowie auch für die Relation AA/EPA bzw. den Omega-3-Index zu erreichen, ist es daher meist erforderlich, die Referenzbereiche für α -Linolensäure, EPA und DHA zu überschreiten. Dies sollte dann nicht als ungünstig interpretiert werden. Allerdings können EPA und DHA in hohen Dosierungen zu einer Hemmung der Thrombozyten-Aggregation führen, was vor allem bei marcumarisierten Patienten zu beachten ist.

Literatur anfordern (letzte Seite):

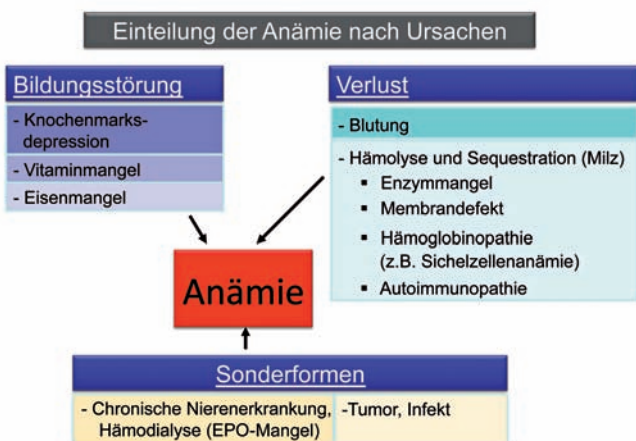
Calder, P. C.: n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. Am.J Clin Nutr. 83, 1505S-1519S, 2006.

James, M. J.: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am.J. Clin Nutr. 71, 343S-348S, 2000.

Anämien und Eisenmangelsyndrome abklären

Eisenmangel gehört zu den am weitesten verbreiteten Mikronährstoffdefiziten, wobei auf einen Fall von manifester Eisenmangelanämie ca. 2,5 Fälle mit latentem Eisenmangel kommen dürften. Besondere Risikogruppen sind Frauen im gebärfähigen Alter (menstruationsbedingte Blutverluste), Schwangere, Kinder und ältere Menschen sowie Patienten mit chronischen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen, chronische Darmerkrankungen, Tumorerkrankungen etc. Eisenmangel und Anämien werden in jedem Alter angetroffen, sind jedoch oft allein an den recht unspezifischen Symptomen (wie Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Herzrasen und Atemnot bei Belastung) nicht zu erkennen, zumal diese Symptome auch nicht immer vorhanden bzw. evident sind. Umgekehrt kann unerklärliche Müdigkeit oder Blässe durchaus auf einer Anämie oder nur auf einem kaschierten Eisenmangel beruhen. Wird eine Anämie festgestellt, ist sie immer ein Signal zur Abklärung des zugrunde liegenden Mangelzustandes oder einer dafür verantwortlichen Erkrankung.

Abbildung 1



Definiert ist die Anämie als Verringerung der Hämoglobinkonzentration (Hb) oder der Erythrozytenzahl (Ery) oder der Erythrozytenmasse (ausgedrückt als Hämatokrit, Hkt) des peripheren Blutes unter den Bereich einer vergleichbaren Referenzpopulation, wobei dementsprechend für Frauen und Männer sowie Kinder, aber auch für Schwangere jeweils eigene Referenzwerte gelten. Für den Bereich 14–70 Jahre definiert die WHO eine Anämie

- bei einem Hb < 13 g/dl für Männer
- bei einem Hb < 12 g/dl für Frauen
- bei einem Hb < 11 g/dl für Schwangere.

Der niedrigere Grenzwert der Hb-Konzentration für Schwangere resultiert nicht daraus, dass bei Schwangeren ein generell niedriges Hb üblich ist, sondern weil sich bei diesen der Hb-Gehalt des Blutes durch das erhöhte Plasmavolumen quasi verdünnt.

Grundlagen des Eisenstoffwechsels

Der Eisenstoffwechsel und die Erythropoese sind eng miteinander verzahnt. Da sich mit etwa 2500 mg der größte Anteil des Gesamtkörpereisens in den Erythrozyten findet, wird dementsprechend der Eisenstoffwechsel von der Erythropoese bestimmt. Das meiste Eisen stammt aus dem Abbau gealterter Erythrozyten, welches in einer Art Recycling der Erythropoese erneut zur Verfügung gestellt wird. Täglich verloren gehen jedoch ca. 1–2 mg Eisen, bei Frauen mit Regelblutung etwas mehr. Diese Menge muss ersetzt werden. In Phasen des Wachstums und der Schwangerschaft kann der Bedarf jedoch auch viel höher sein.

In der Summe muss das Eisen aus Wiederverwertung und Nahrung dem für die Bildung des Hämoglobins in neuen roten Blutzellen notwendigen Eisen entsprechen. Unterschreitet die Bildungsrate nach Ausschöpfung der kompensatorischen Möglichkeiten die Eliminationsrate, kommt es zu einer Verminderung der Hb-Konzentration. Für eine zeitlich begrenzte Kompensation steht unserem Organismus ein Speichereisen zur Verfügung, quasi eine Eisenreserve, die im retikuloendothelialen System und in den Hepatozyten lokalisiert ist.

Eisenstoffwechselproteine

Wichtige Stellgrößen in der Eisenverteilung sind Proteine, die einerseits wie das Transferrin das Eisen zum Knochenmark als Bildungsort der Erythrozyten schleusen oder andererseits wie das Ferritin die Eisenspeicherung übernehmen. Zusammen mit dem löslichen Transferrin-Rezeptor (sTfR) sind sie auch wichtige laborchemische Indikatoren von Eisenstoffwechselstörungen. Der Sinn der Bindung des wiederverwerteten und mit der Nahrung aufgenommenen Eisens an das Transportprotein Transferrin besteht darin, dass dadurch Eisen genau an den Zielort der erythropoetischen Vorläuferzellen gelangen kann. Dieses geschieht dadurch, dass diese Vorläuferzellen einen Transferrinrezeptor auf ihrer Zellmembran tragen. Nach Aufnahme des Eisens schilfert dieser Rezeptor ab und wird dadurch im Blut als so genannte lösliche Form (sTfR) messbar.

Regulation des Eisenstoffwechsels

Je größer der Eisenbedarf der Erythropoese ist, desto stärker regulieren die erythroiden Vorläuferzellen ihren Rezeptor hoch und in desto höherer Konzentration findet er sich dann als sTfR auch in der Zirkulation. Ein weiterer wichtiger Regulator der Erythropoese ist das vorwiegend in den Nieren gebildete Erythropoetin (EPO), das den Pool der

erythroiden Vorläuferzellen vergrößert. Wichtig zu wissen ist dabei, dass nicht nur der Bedarf von Eisen bei Eisenmangel, sondern auch eine durch EPO hervorgerufene Stimulation der Erythropoese das sTfR im Blut ansteigen lässt. Regulativ verhält sich auch das Transferrin, das bei einem Eisenmangel in der Konzentration zunimmt, um damit eine noch (zeitweilig) ausreichende Versorgung der Erythropoese zu gewährleisten. Erhöhte Konzentrationen sind typischerweise bei Eisenmangel anzutreffen.

Laborparameter im Einzelnen

Kleines rotes Blutbild:

- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Erythrozytenzahl
- Erythrozytenindizes: MCV, MCH, MCHC
- Zusatzparameter: Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl

Aus diesen Basisgrößen (insbesondere aus einem vermindertem Hb) definiert sich die Anämie an sich, die dann entsprechend des MCV in mikro-, normo- und makrozytäre Anämie und entsprechend des MCH in hypo-, normo- und hyperchrome Anämie subklassifiziert wird.

mikrozytär: MCV ↓	hypochrom: MCH ↓
normozytär: MCV normal	normochrom: MCH normal
makrozytär: MCV ↑	hyperchrom: MCH ↑

Am häufigsten sind die Anämien entweder normozytär-normochrom, mikrozytär-hypochrom oder makrozytär-hyperchrom. Leukozyten- und Thrombozytenzahl können wesentlich sein, wenn Verdacht auf eine hämatologische Neoplasie/Leukämie bzw. auf eine akute Entzündung besteht oder wenn z. B. eine Chemotherapie-bedingte Myelosuppression ausgeschlossen werden soll.

Ferritin im Serum

Das Serum-Ferritin verhält sich proportional zum Speichereisen, wobei 1 µg Ferritin/l Serum repräsentativ für etwa 10 mg gespeichertes Eisen ist. Nur eine niedrige Ferritinkonzentration ist uneingeschränkt aussagekräftig für einen Mangel an Speichereisen und damit auch für ein erniedrigtes Gesamtkörpereisen. Ein normales oder sogar hohes Ferritin kann umgekehrt einen Eisenmangel nicht ausschließen. Dieses rührt daher, dass Ferritin im Zuge von Entzündungen und chronischer Lebererkrankung verstärkt gebildet (Akute-Phase-Reaktion) bzw. aus der Leber freigesetzt wird und so dann ein quasi normales Speichereisen vortäuschen kann. Hohes Ferritin ist auch bei Eisenspeichererkrankungen nachzuweisen und ist damit ein abklärender Befund. Werte im unteren Grenzbereich (bis zu 50 µg/l) können bei entsprechender Klinik schon den Verdacht auf einen latenten Eisenmangel, besonders im Sinne

des nicht-anämischen Eisenmangelsyndroms, unterstützen. Höhere Zielwerte als die unteren Normgrenzen werden auch bei chronisch und besonders dialysepflichtigen Nierenkranken angestrebt.

Eisen im Serum

Niedrige Werte bei Eisenmangel, aber auch bei akuten (und chronischen) Entzündungsprozessen. Erhöhungen u. U. bei Hämolyse, hämolytischen Anämien und Hämochromatose. Hauptbestandteil des Serumeisens ist normalerweise das an Transferrin gebundene Eisen. Einzelmessungen sind mitunter unzuverlässig, da das Serumeisen über die Zeit und gemäß der Ernährung relativ stark schwanken kann. Cave: niedriges Serumeisen ist nicht beweisend für einen Eisenmangel.

Transferrin und Transferrin-Sättigung

Da sich Transferrin als (Gegen-) Regulatorprotein zum Funktionseisen verhält, sind erhöhte Konzentrationen verdächtig für einen Eisenmangel. Dieser Mechanismus wird jedoch in zwei Situationen verändert, so erstens bei Entzündungen aller Art, da Transferrin auch als Anti-Akute-Phase-Protein reagiert, also bei Entzündung absinkt und zweitens bei Schwangerschaft und Einnahme oraler Kontrazeptiva, welche eine Konzentrationserhöhung nach sich ziehen, ohne dass ein Eisenmangel vorliegt. Die Berechnung der Transferrin-Sättigung (TfS) als Quotient von Serumeisen-Konzentration und Transferrin-Konzentration ist ein etwas verlässlicherer Parameter, da er angibt, wie viele Transferrin-Moleküle mit Eisen beladen werden. Bei Eisenmangel sinkt die Eisenkonzentration, während sich die Transferrin-Konzentration erhöht und infolgedessen die TfS sinkt.

Eine erniedrigte TfS ist damit fast immer ein Indikator für erniedrigtes Funktionseisen, während eine erhöhte TfS neben einer Eisenüberladung (hereditäre oder erworbene Hämochromatose, Eisentherapie) u. U. auch Ausdruck einer Entzündung sein kann.

Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

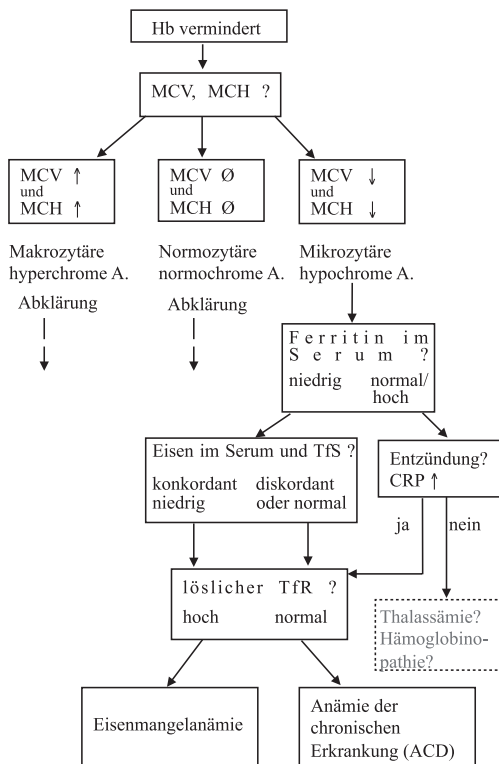
Eisenmangel ist mit erhöhter Konzentration von sTfR assoziiert. Als Indikator des erythropoetischen Bedarfs und der Erythropoeseaktivität erlaubt dieser Parameter zudem eine exakte Beurteilung des Eisenstoffwechsels bei Patientengruppen, bei denen das Ferritin als Maß der Speichereisenreserve nur noch bedingt eine Aussage erlaubt. So wird sTfR im Gegensatz zum Ferritin nicht durch die Akute-Phase-Reaktion oder durch Lebererkrankungen beeinflusst. Damit lässt sich eine Eisenmangelanämie von einer Anämie der chronischen Erkrankung (inkl. Infektanämie, Tumoranämie) abgrenzen. Ist sTfR auch bei solchen

Erkrankungen erhöht, spricht dies für einen zusätzlich vorliegenden Eisenmangel. Sinnvoll ist die sTfR-Bestimmung auch bei Jugendlichen im Wachstumsschub, Kleinkindern, Leistungssportlern und insbesondere auch Schwangeren, da auch hier die Ferritinbestimmung (aufgrund der Verdünnung durch gesteigertes Plasmavolumen) zur Aufdeckung eines Speichereisenmangels versagen kann.

Neben der Eisenmangelanämie finden sich erhöhte Werte bei hyperproliferativen Erkrankungen (z. B. hämolytische Anämie, Thalassämie, Polyzythämie, Sichelzellenanämie) sowie bei megaloblastären (Vitamin-B12-Mangel-)Anämien. Ein Anstieg des sTfR ist zudem ein verlässlicher Indikator einer effizienten Behandlung mit Erythropoetin, welche z. B. bei dialysepflichtigen Patienten durchgeführt wird.

Das differentialdiagnostische Vorgehen ist nachfolgend am Beispiel einer mikrozytären und/oder hypochromen Anämie dargestellt.

Abbildung 2: Differentialdiagnose einer mikrozytären und/oder hypochromen Anämie



Vitamin B12 und Folsäure

Vitamin B12 und Folsäure sind für eine normale Heranreifung der Erythrozyten unabdingbar. Gravierende und langanhaltende Defizite der beiden Vitamine führen zu einer megaloblastären Anämie (markrozytär-hyperchrom).

Die Bestimmung sowohl von Vitamin B12 als auch von Folsäure ist daher im Zusammenhang mit Anämien wichtig, zumal schwerer Mangel auch zu einer Panzytopenie führen kann. Folsäure-Mangel ist häufig alimentär bedingt. Vitamin B12-Mangel findet sich mit hoher Häufigkeit bei Vegetariern und Veganern, sowie auch bei älteren Menschen (nachlassende Produktion des für die Vitamin B12-Resorption erforderlichen Intrinsic-Faktors durch die Parietalzellen des Magens). Daher kommt es bei Magen-erkrankungen, Magenresektion oder einer Erkrankung des terminalen Ileums (bei z. B. Zöliakie oder M. Crohn) meist zu einem Vitamin B12-Mangel. Die Möglichkeit eines exzessiven Verlusts ist auch bei schweren chronischen Leber- und Nierenerkrankungen sowie auch als Folge einer Resorptionsstörung durch Medikamente (u. a. Methotrexat, Barbiturate, Phenytoin, Protonenpumpenhemmer und orale Kontrazeptiva) im Auge zu behalten. Bei Werten im unteren Grenzbereich kann die Bestimmung von Holotranscobalamin sinnvoll sein. Bei älteren Menschen ist vor allem auch auf neurologische Veränderungen zu achten, da bei diesen noch nicht die typisch makrozytäre-hyperchrome Blutbildveränderung vorliegen muss.

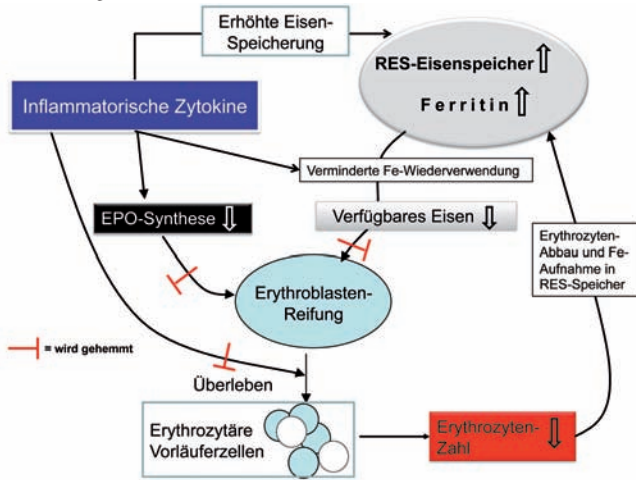
Im Einzelfall notwendige Zusatzparameter

Retikulozytenzahl oder Retikulozytenhämglobin (Abgrenzung zwischen hypo- und hyperregenerativer Anämie), C-reaktives Protein (akute oder massive Entzündung), Haptoglobin (vermindert bei Hämolyse), Ausstrich zur Aufdeckung morphologischer Atypien, LDH (erhöht bei Hämolyse und bei einem Teil der neoplastischen Erkrankungen der Hämatopoese), osmotische Resistenz (bei Membrandefektanämien), Hb-Elektrophorese bei Hämoglobinopathien wie z. B. Thalassämie, Enzymbestimmungen (z. B. G6-PDH), Coombstest (bei Verdacht auf autoimmunhämolytische Anämie) u. v. a. m.

Anämie der chronischen Erkrankung (ACD)

Die so genannte Anämie chronischer Erkrankungen tritt auf bei chronisch-entzündlichen (rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa, etc.) und Autoimmun-Erkrankungen, aber auch bei Tumorerkrankungen. In Anlehnung an die angelsächsische Bezeichnung hierfür hat sich das Kürzel ACD (für „anemia of chronic disease“) etabliert. Ihre Häufigkeit beträgt ca. 40–70% aller Anämien. Diagnostisch wichtig ist eine Abgrenzung zur Eisenmangelanämie bzw. die Fragestellung, ob eine Kombination einer Anämie chronischer Erkrankungen und einer Eisenmangelanämie vorliegt.

Abbildung 3



Die ACE ist eine Eisenverwertungsstörung, der insbesondere zwei Mechanismen zugrunde liegen. Zum einen kommt es zu einer vermehrten Speicherung von Eisen in Zellen des RES mit nachfolgender Beeinträchtigung der Mobilisation dieses Speichereisens, das damit nicht mehr adäquat für die Erythropoese zur Verfügung steht. Zum anderen zu einer direkten Hemmung der Erythropoese. Wesentliche Ursachen sind eine Veränderung des Eisen-Exporter-Peptids Hcpidin sowie der Einfluss proinflammatorischer Zytokine (häufig begleitende CRP-Erhöhung), welche auch die anti-apoptotische und damit überlebensfördernde Wirkung von EPO auf die erythrozytären Vorläuferzellen aufheben. Da die so reduzierte Erythropoese dann wiederum auch zu einer Abregulation der Eiseneinbehaltung ein funktioneller Eisenmangel, ohne dass die Eisenspeicher *per se* leer sein müssen. Das Serum-eisen und meistens auch die Transferrinsättigung (TfS) sind vermindert. TfS jedoch nicht immer, weil die Produktion von Transferrin unter einer Entzündung gehemmt wird. Ein wichtiges Problem der ACE ist, so besonders bei Patienten mit Niereninsuffizienz, aber auch chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und anderen Krankheiten, dass sie durchaus auch mit einem funktionellen Eisenmangel einhergehen kann und damit eine Eisensubstitution notwendig wäre. Ein wichtiger Hinweis darauf ist eine bei normalem Ferritinwert angetroffene erhöhte Konzentration des sTfR, sofern andere Anämieformen ausgeschlossen sind. sTfR ist damit ein wesentlicher Marker, um zwischen einer ACE mit oder ohne Eisenmangel zu differenzieren.

Reihenfolge der messbaren biologischen Veränderungen bei Eisenmangel

Das Absinken der Hämoglobinkonzentration und damit die Anämie ist die Endmanifestation einer längeren Beeinträchtigung der Eisenverfügbarkeit in Relation zur Erythrozytenproduktion. Hält die Eisenversorgung des erythropoetischen Gewebes nicht mit der Erythrozytenbildung Schritt,

werden nach und nach hypochrome, mikrozytäre Erythrozyten gebildet. Bevor es jedoch überhaupt zu erkennbaren Veränderungen in der Hämoglobinkonzentration oder im mittleren Erythrozytenvolumen kommt, werden die Eisenspeicher angegriffen, was sich in einem parallelen Absinken der Ferritinkonzentration reflektiert. Das Bedarfssignal von Eisen in der Erythropoese wiederum sind die Transferrinrezeptoren (TfR) auf den Erythroblasten und Retikulozyten, messbar als sTfR im Serum. Die Zahl der TfR ist wiederum abhängig von der durch die EPO-Konzentration gesteuerten Erythropoeseaktivität und der Verfügbarkeit von Eisen. Niedriges Ferritin ist daher meist die Erstmanifestation eines Speichereisenmangels oder „latenten Eisenmangels“, lange Zeit bevor sich eine mikrozytäre Anämie ausbildet. Wenn dagegen schon die Erythropoese eisendefizient wird, spricht man von einem funktionellen Eisenmangel. Dementsprechend sind die Hämoglobinkonzentration und die Erythrozytenindizes keine geeigneten Messgrößen, um einen Eisenmangel auszuschließen.

Abbildung 4

MCV bei verschiedenen Anämien		
Niedrig = Mikrozytär	Normal = Normozytär	Hoch = Makrozytär
Thalassämie	Eisenmangel	
	Chron. Erkrankung	
		Hämolytische Anämie
		Aplastische Anämie
		B12-/Folsäure-Mangel

Die Eisenspeicher zu kennen und ggf. durch Eisentherapie aufzufüllen, kann besonders dann wichtig sein, wenn unklare Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen vorhanden sind, akute und chronische Blutungen auftreten, Darmerkrankungen mit resorptiven Störungen vorliegen oder auch, wenn z. B. in der Schwangerschaft/Stillzeit der erhöhte Eisenbedarf rasch gedeckt werden soll. Des Weiteren ist im Auge zu behalten, dass es bei Patienten mit Magen-Darmerkrankungen zu Überlagerungen von Eisenmangel und Vitamin B12- bzw. Folsäure-Defiziten kommen kann und in diesen Fällen die Erythrozytenindizes alleine nur eingeschränkte Aussagekraft besitzen.

Fallbeispiel: „Immer so müde“

Patientin weiblich, 43 Jahr alt. Vorgeschichte: Vor fünf Jahren Geburt eines Kindes, Leistungsabfall, Hämorrhoiden. Körperliche Untersuchung: keine weiteren Auffälligkeiten.

Schlussfolgerung:

Leichte hypochrome Anämie mit Kennzeichen eines Eisenmangels (noch niedrig-normales Serum-Eisen!) sowie eines leeren Eisenspeichers (niedriges Ferritin) und eines funktionellen Eisenbedarfs (erhöhtes sTfR). Nebenbefund: marginaler Folsäure-Status.

Ergo: Verdacht auf Eisenmangelanämie.

Ausschluss: Chronische Hämorrhoidalblutungen.

Abbildung 5: Anämie-Profil

Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Normalbereich	Einheit	Diagramm
Blutbild					
Hämoglobin im Blut	11.6 -		12.3-15.3	g/dl	
Erythrozyten im Blut	4.4		4.1-5.1	Mio./µl	
Hämatokrit im Blut	38		38-48	%	
MCV (mittleres Zellvolumen)	86.4		80.0-100.0	fl	
MCH (mittl. zell. Hb-Gehalt/Ery)	26.4 -		27.0-34.0	pg/Zelle	
MCHC (mittl. zell. Hb-Konzentration)	30.5		30.0-36.0	g/dl	
MCV, MCH, MCHC: Normalbereiche gültig für Jugendliche ab 14 Jahren und für Erwachsene.					
Eisen- und Eisenproteine					
Eisen im Serum	0.62		0.60-1.40	mg/l	
Transferrin	4.27 +		2.00-3.60	g/l	
Transferrin - Sättigung	15 -		16-45	%	
Normalbereich gültig für Erwachsene. Werte können in der Schwangerschaft physiologischerweise leicht vermindert sein.					
Ferritin	12.0		10.0-160.0	µg/l	
Normalbereich gültig für Erwachsene 18 - 65 Jahre. Bei Ferritin-Werten < 50 µg/l ist ein Eisen-Mangel-Syndrom (oft auch ohne Anämie) nicht auszuschliessen. Bei einer auf Eisenmangel hinweisenden klinischen Symptomatik kann bereits eine Eisen-Therapie sinnvoll sein.					
löslicher Transferrin-Rezeptor	1.95 +		0.83-1.76	mg/l	
Vitamine					
Vitamin B 12	598		200-1000	ng/l	
Folsäure im Erythrozyt	287		250-1000	µg/l	

Parameter des Eisenstatus in der Differentialdiagnose

Das Verhalten der Parameter des Eisenstoffwechsels ist für Eisenmangelzustände, verschiedene Anämieformen sowie die Eisenüberladung in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Zustand	Hb	Eisen	Transferrin	TfS	Ferritin	sTfR
Eisenmangel, prälatent	∅	∅	∅	∅	↓ (<50µg/l)	↑
Eisenmangel, latent	∅	∅ ↓	↑	↓	↓	↑
Eisenmangel, manifest	↓	↓↓	↑	↓ (<10%)	↓↓	↑↑
ACD ohne Eisenmangel	↓	↓	↓ - ∅	∅ ↓ (10-20%)	∅-↑	∅
ACD mit Eisenmangel	↓	↓	↓	↓	↓ - ∅	↑
Vitamin B12/Folsäure-Mangel	↓	∅ ↑	↑ ∅ ↓	∅ ↑	↑	↑
Eisenüberladung	↑ ∅ ↓	↑	↓ ∅	↑	↑	∅ ↓
Primäre Hämochromatose	anfangs ∅	↑	(∅)	↑	↑↑	∅ ↓
Hämolytische Anämie	↓	↑	↑ ∅ ↓	∅ ↑	∅ ↑	↑
Sideroblastische Anämie	↓	↑	∅ ↓	↑	↑	-

Eisenstatus Befundtabelle

Abkürzungen und Zeichen: ∅ in der Norm; ↑ erhöhter Wert; ↑↑ stark erhöhter Wert; ↓ verminderter Wert; ↓↓ stark verminderter Wert; ∅-↑ normal bis erhöht; ↑ ∅ ↓ uneinheitlich; ACD Anämie der chronischen Erkrankung

Literatur anfordern:

Thomas, L. et al.: Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. Dt. Ärzteblatt 102, A580-A586, 2005

Homocysteinerhöhung als Risikofaktor bei koronaren Herzerkrankungen bestätigt

Erhöhte Homocysteinkonzentrationen sind assoziiert mit koronarer Herzerkrankung, Carotis-Stenose, Schlaganfall und frühzeitiger Arteriosklerose. Bereits 2002 wurde in einer Metaanalyse auf der Basis von 92 Einzelstudien (Wald, D. S. et al., BMJ 325, 1202–1206, 2002) gezeigt, dass eine kausale Beziehung zwischen einer Homocysteinerhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen besteht, wobei ein Homocysteinanstieg um 5 $\mu\text{mol/l}$ das Risiko für ischämische Herzerkrankungen um 37% und das Risiko für Schlaganfall um 62% erhöht. Aufgrund dieser Analyse sollte eine Homocysteinsenkung um 3 $\mu\text{mol/l}$ mit einer Risikominderung um 16% für ischämische Herzerkrankungen und um 24% für Schlaganfall einhergehen.

In den letzten Jahren wurde nun durch einige Studien Verunsicherung hinsichtlich der klinischen Relevanz einer Homocysteinerhöhung ausgelöst, so z. B. durch die Hope-2-Studie (Lonn, E. et al., N.Engl.J.Med. 354, 1567–1577, 2006) und vor allem durch die NORVIT-Studie (Bona, K.H. et al., N.Engl.J.Med. 354, 1578–1588, 2006).

Dabei wurde inzwischen bei einer Nachauswertung der HOPE-2-Studie eine Verringerung der Schlaganfallhäufigkeit in der B-Vitamin-supplementierten Gruppe um 25% gezeigt (Saposnik, G. et al., Stroke 40, 1366–1372, 2009).

Das Studiendesign der NORVIT-Studie soll hier etwas eingehender betrachtet werden. Eingeschlossen wurden insgesamt 3.749 Männer und Frauen innerhalb von sieben Tagen nach einem akuten Herzinfarkt. Diese wurden in vier Gruppen eingeteilt, die, vollkommen unabhängig von den Homocysteinkonzentrationen, folgende tägliche Medikationen erhielten:

- a) 0,8 mg Folsäure, 0,4 mg Vitamin B12 und 40 mg Vitamin B6
- b) 0,8 mg Folsäure und 0,4 mg Vitamin B12
- c) 40 mg Vitamin B6
- d) Placebo

Endpunkte der vierzig Monate dauernden Studie war Reinfarkt, Schlaganfall oder plötzlicher Herztod infolge einer koronaren Herzerkrankung. Die Auswertung ergab keine positiven Effekte der B-Vitamingabe auf die primären Endpunkte. Die kombinierte Gabe von Folsäure mit Vitamin B6 und Vitamin B12 zeigte sogar einen Trend zu einem erhöhten Risiko. In den Gruppen, die Folsäure zusammen mit Vitamin B6 oder Vitamin B12 erhielten, ergab sich eine Homocysteinsenkung um durchschnittlich 27%.

Dazu muss wie folgt angemerkt werden: Es wurden in dieser Studie Wirkungen einer Homocystein-senkenden Therapie mit B-Vitaminen untersucht, ohne dass eine Homocysteinerhöhung als Einschlusskriterium für die Aufnahme

in die Studie festgelegt wurde. Die Patienten wurden vielmehr in einem randomisierten Verfahren den einzelnen Gruppen zugeteilt, so dass sich in den jeweiligen Untersuchungsgruppen auch Patienten mit vollkommen unauffälligen Homocysteinkonzentrationen befanden. Zudem muss festgehalten werden, dass bei der klinischen Manifestation einer Arteriosklerose durch einen Herzinfarkt bereits von einem seit Jahren bis Jahrzehnten bestehenden gefäßpathologischen Prozess auszugehen ist. Die Effektivität einer B-Vitamingabe wird bei einem Patientenkollektiv mit einer bestehenden schweren koronaren Herzerkrankung als geringer einzuschätzen sein, als wenn im Sinne einer Primärprävention eine langfristige Wirkung auf die Progression stattfinden konnte. Im Übrigen hatten 30% der Teilnehmer bereits vor der Studie Vitamin-Supplemente eingenommen und die Studie enthält keine Angaben, welche Studienteilnehmer zu Studienbeginn überhaupt einen Vitaminmangel hatten.

In einer im Jahr 2009 publizierten neuen Studie (Mager, A. et al., Am.J.Cardiol. 104, 745–749, 2009) wurde nun ein anderer Studienansatz gewählt. Aufgenommen in die Studie wurden 492 Patienten beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 51 ± 9 Jahren mit bestehender koronarer Herzerkrankung. Kriterien für das Bestehen der koronaren Herzerkrankung waren Z. n. Herzinfarkt (länger als einen Monat zurückliegend) beziehungsweise eine mindestens 50%ige Stenose, die in mindestens einer Koronararterie angiographisch nachgewiesen wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem weniger als vier Wochen zurückliegenden Herzinfarkt, einer Niereninsuffizienz mit Kreatinin $> 1,2 \text{ mg/dl}$, einer Hypothyreose und schweren systemischen Erkrankungen sowie Patienten unter Einnahme der Vitamine B6, B12 und Folsäure.

Die Auswertung der Studie berücksichtigte die Homocysteinkonzentrationen zu Studienbeginn, wobei Homocysteinkonzentrationen $> 15 \mu\text{mol/l}$ als erhöht definiert wurden. 140 der insgesamt 492 Patienten erhielten eine B-Vitamingabe mit 15 bis 35 mg Folsäure pro Woche und 1 bis 3 mg Vitamin B12 pro Woche. Die Patientengruppe wurde 115 Monate beobachtet.

Ergebnisse

1. Patienten, die initial Homocysteinkonzentrationen über $15 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen, hatten eine niedrigere Überlebensrate als solche mit einer Homocysteinkonzentration unter diesem Wert.
2. Die mit B-Vitaminen behandelte Gruppe zeigte eine höhere Überlebensrate als die nicht behandelte Gruppe.

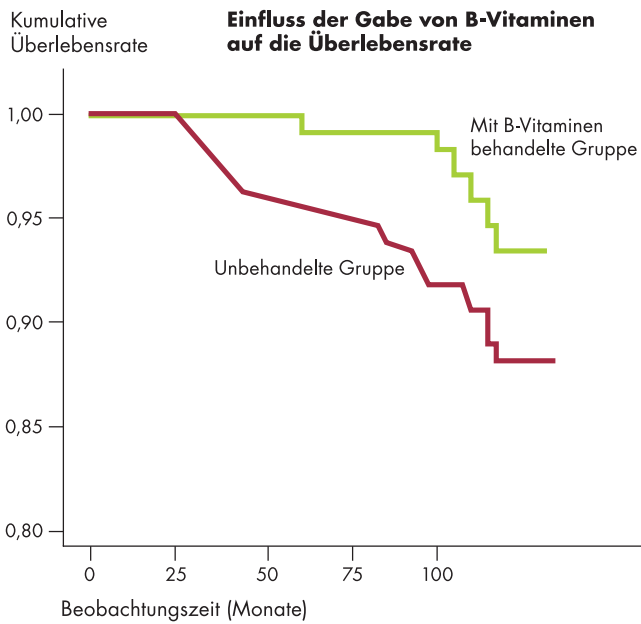


Abbildung 1

Besonders interessant hinsichtlich der Effektivität einer Gabe der B-Vitamine ist die Differenzierung zwischen den Patienten, die erhöhtes Homocystein ($> 15 \mu\text{mol/l}$) aufwiesen und solchen mit Werten unter diesem Schwellenwert. Bei den Patienten mit Homocysteinerhöhung betrug die Mortalitätsrate unter Gabe der B-Vitamine 4%, während die nicht mit B-Vitaminen behandelten Patienten mit Homocysteinerhöhung eine Mortalitätsrate von 32% aufwiesen ($p < 0,001$). Die Patienten mit Homocysteinkonzentrationen unter $15 \mu\text{mol/l}$ wiesen hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen behandelter und un-

behandelter Gruppe auf. Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht hatte die nicht mit B-Vitaminen behandelte Gruppe mit erhöhter Homocysteinkonzentration **ein um den Faktor 4 erhöhtes Mortalitätsrisiko** gegenüber der mit B-Vitaminen behandelten Gruppe.

Diese Studie zeigt, dass nur Patienten mit erhöhten Homocysteinkonzentrationen von einer Medikation mit B-Vitaminen im Sinne einer signifikanten Verminderung des Mortalitätsrisikos bei bestehender koronarer Herzerkrankung profitieren.

Anmerkung: Bereits vor der Publikation der NORVIT-Studie wurde in der Laienpresse (nach einer Darstellung der Daten im Rahmen eines Vortrags) über die Nutzlosigkeit, ja sogar über die Gefährlichkeit der Gabe von B-Vitaminen bei Koronarpatienten umfangreich berichtet. Über die neue Studie von Mager und Mitarbeitern (publiziert September 2009) haben wir bisher keinerlei Presseberichte gesehen.

Hinweis zur Präanalytik: Homocystein kommt in den Blutzellen in deutlich höherer Konzentration als im Serum vor, wird auch nach Blutentnahme aktiv aus den Zellen heraus transportiert und erscheint dann erhöht im Plasma. Es ist daher erforderlich, innerhalb von 30 min. nach Blutentnahme die Probe zu zentrifugieren und das Plasma/Serum abzutrennen. Dann besteht eine Stabilität von mehreren Tagen. Alternativ kann eine Einsendung von Vollblut in Spezialgefäßen mit NaF als Stabilisator erfolgen (bitte anfordern).

Literatur anfordern:

Mager, A. et al.: Impact of homocysteine-lowering vitamin therapy on long-term outcome of patients with coronary artery disease. Am.J. Cardiol. 104, 745–749, 2009

Ich bitte um Zusendung folgender Literatur:

- Fettsäuren
- Eisen und Anämie
- Homocystein

Bitte senden Sie mir ausführliche Laborunterlagen

Bitte senden Sie mir ein Formular zur Anforderung von Probengefäßen und Einsendescheinen

Ich habe spezifische Fragen und bitte um telefonische Kontaktaufnahme

Telefonnummer _____

günstige Zeit _____

Hinweise und Anregungen:

Praxisstempel

Bitte diese Seite kopieren und per Fax senden an Labor Dr. Bayer: +49-(0)7 11-1 64 18-18