



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

Ausgabe Juni 2012

Lieber Leserinnen, liebe Leser,



mit unseren Mitteilungen vom April und Mai 2012 hatten wir Sie bereits auf die Ausweitung unseres Leistungsangebotes hingewiesen. Einige der neueren Untersuchungen dürfen wir Ihnen in diesem Heft von *Labor Bayer aktuell* näher vorstellen:

Metabolite des Östrogenstoffwechsels spielen bei der Entstehung Östrogen-abhängiger Tumoren eine mitentscheidende Rolle. Metabolite, wie das 16-Hydroxy-Östrogen haben eine starke östrogene Wirkung und stellen einen Risikofaktor für das Mamma-Carcinom dar, während 2-Hydroxy-Östrogene sogar eine moderate anti-östrogene Wirkung haben können. Die Bestimmung des Verhältnisses von 2-/16-Hydroxy-Östrogenen im Harn stellt einen wichtigen Risikoindikator dar und gibt gleichzeitig Ansatzpunkte für die Prävention. Durch diätetische Maßnahmen, wie durch den Verzehr von Brokkoli, Kohl und Rosenkohl, die reich an Indol-3-Carbinol sind, lässt sich diese Ratio durch eine verstärkte 2-Hydroxylierung verbessern.

Bei **Prävention und Therapie der Osteoporose** erlauben gezielte Laboruntersuchungen das Erkennen von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose, wie genetische Disposition, Mikronährstoffdefizite und hormonelle Dysregulationen, was sich in präventive und therapeutische Maßnahmen umsetzen lässt. Bei manifester Osteoporose dienen Laboruntersuchungen zur Prognose und zur Überwachung des Therapieerfolges und zeigen gegebenenfalls das Erfordernis zu einer Änderung der therapeutischen Strategien an.

Unsere Jahrestagung 2012 mit den Schwerpunkten „Mikronährstoffe, Hormone, Porphyrine, Schwermetalle“ wird am 13. Oktober in Stuttgart stattfinden. Programm und Anmeldeunterlagen finden Sie auf Seite 8. Ich würde mich sehr freuen, Sie bei dieser Veranstaltung begrüßen zu können.

Mit den besten Grüßen

Ihr

Dr. Wolfgang Bayer

In dieser Ausgabe

Östrogendominanz erkennen: Bestimmung von Östrogenmetaboliten im Harn	2
Anti-Müller-Hormon – die „biologische Uhr“ der Frau	3
Laborparameter der Osteoporose- diagnostik	3-5
Onkoprofil: Gezielte Immundiagnostik beim Tumorpatienten	5-6
Rückblick: Seminar Schwermetallentgiftung	6-7
Ausblick: Jahrestagung Labor Dr. Bayer am 13. Oktober 2012	8

Östrogendominanz erkennen: Bestimmung der 2-/16-OH-Östrogene im Harn

Hintergrund und Charakterisierung

Es gibt viele Hinweise darauf, dass Metabolite des Östrogenstoffwechsels bei der Entstehung östrogen-abhängiger Tumoren eine mitentscheidende Rolle spielen. Bekannt ist insbesondere, dass Frauen, die einen höheren Anteil ihrer endogenen Östrogene über den 16 α -Hydroxylierungsweg metabolisieren, ein höheres Risiko für Brustkrebs aufweisen als solche, die mehr Östrogen über den 2-Hydroxylierungsweg verstoffwechseln. Im oxidativen Stoffwechsel der Östrogene findet ausgehend vom Östradiol (E2) eine Hydroxylierung statt, die entweder an der C2- oder der C16 α -Position stattfindet. Diese so gebildeten 2- und 16 α -hydroxylierten Metaboliten besitzen vollständig unterschiedliche biologische Aktivitäten. Wie Untersuchungen zum Uterusgewicht, zur Gonadotropinfreisetzung und zur Zellproliferation zeigten, entfalten die C-2 Metabolite keine periphere biologische Aktivität. Tatsächlich wurde sogar nachgewiesen, dass 2-Hydroxyöstrogene eine moderate anti-östrogene Wirkung haben. Dagegen sind die 16 α -hydroxylierten Metabolite, 16 α -Hydroxyöstron (16OHE1) und Östriol (E3) starke Östrogen-Agonisten. Abgesehen von der unterschiedlichen östrogenen Aktivität wurde gezeigt, dass 16OHE1 anders als E1 oder E3 in Zellkultur Initiator- und Promoter-Aktivität entwickelt. Außerdem unterstützt 16OHE1 weitaus mehr als E1, E2 oder E3 ungeplante DNA-Reparaturmechanismen, wodurch es promotogene Effekte erzielen kann. Über eine quantitative Bestimmung dieser 2- und 16-OH-Östrogene im Harn lässt sich ein Quotient ermitteln, der über den bevorzugten Verstoffwechselungsweg Auskunft bietet.

Klinische Bedeutung

Bei Frauen mit Mammacarcinom und bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko konnte eine verstärkte Bindung von 16-OH-Östrogenen an den Östrogenrezeptor nachgewiesen werden. Auch weiß man, dass das mit starker östrogenen Wirkung behaftete Östradiol das Carcinom bei schon erkrankten Patientinnen fördert, in dem es die Wachstumsrate der bereits neoplastisch transformierten Zelle steigert. Auch findet man bei Patientinnen mit Mamma-Ca. erhöhte Spiegel von Östron (E1), 17 β -Östradiol (E2) und Östriol (E3). Da jedoch darüber hinaus auch die Verstoffwechslung von E2 mit darüber entscheidet, wie groß die biologische proöstrogene Aktivität aller Östrogene ist, ist eine Risikoabschätzung durch Bestimmung der 2- und der 16 α -Hydroxylierungsprodukte möglich. Diese erfolgt mit einem neuartigen Untersuchungsverfahren unter Einbeziehung einer Bestimmung des Kreatinins, um dadurch den Einfluss von diuretisch bedingten Konzentrationsschwankungen zu eliminieren.

Stellt man die gemessenen 2-OH- und 16-OH-Östrogenkonzentrationen als Quotient dar, stehen niedrige 2-/16-OH-Quotienten für ein hohes Risiko und hohe 2-/16-OH-Quotienten für ein niedriges Risiko.

Dieses wurde sowohl für Gebärmutter- als auch für Brustkrebs nachgewiesen. So konnte in einer Fallkontrollstudie von Kabat und Mitarbeitern (*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997, 6: 505–509) gezeigt werden, dass das relative Brustkrebsrisiko für postmenopausale Frauen mit einer 2-/16-OH-Ratio unter 1,38 um das 3,3fache höher war als das von vergleichbaren Patientinnen mit einer Ratio zwischen 1,38 und 1,90. Bei einer weiteren Fallkontrollstudie von Luo et al. (*12th Asian Pacific Cancer Conference, Singapore* 1995, p.62) und Ho et al. (*Ann Acad Med Singapore*, 1998, 27: 294–299) an 101 chinesischen Frauen, unter ihnen 65 mit Brustkrebs, wiesen solche Frauen, deren 2-/16-OH-Quotient unter 0,9 lag, ein 10fach erhöhtes Risiko zu Frauen mit einem Quotienten über 0,9 auf. Diese Risikoverteilung findet sich sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen.

Beeinflussung

Der individuelle 2-/16-OH-Quotient einer Frau ist nicht ausschließlich genetisch festgelegt. Diätetische Maßnahmen sowie Lebensstilfaktoren können die 2-Hydroxylierung über die Induktion des CYP1A1-Gens positiv beeinflussen. Hierzu gehört Indol-3-Carbinol, ein Bestandteil von Kreuzblütlern wie Brokkoli, Kohl und Rosenkohl. Auch durch Leinsamen lässt der 2-/16-OH-Quotient anheben. Ähnliches gilt für die Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA aus Fisch. Ferner können Schilddrüsenhormone, das Einschränken von Rauchen sowie das Medikament Cimetidin den 2-/16-OH-Quotienten im Sinne einer Prävention günstig beeinflussen.

Präanalytik

Zur Testdurchführung wird eine Morgenurinprobe benötigt (nüchtern). Der Urin sollte in einem sauberen Gefäß aufgefangen und dann in ein Röhrchen, in dem eine Boratlösung zur Probenstabilisierung vorgelegt ist, überführt werden. Das notwendige Röhrchen erhalten Sie auf Anfrage. Sofortiger Versand ist wichtig. Wenn abzusehen ist, dass sich der postalische Versand der Probe verzögert, sollte die Probe im Kühlschrank (4°C) aufbewahrt werden.

Anhand der Erfassung von Östrogenmetaboliten, die entweder an der C2- oder der C16-Position hydroxyliert werden, lässt sich die biologisch-östrogene Aktivität sowie das mutagene Potenzial dieser Östrogene abschätzen und durch Quotientenbildung ein hohes oder niedriges Risiko für geschlechtshormon-abhängige Tumoren definieren. Dabei verweist eine in Relation zu 2-OH-Östrogenen hohe Konzentration von 16-OH-Östrogenen, also ein verminderter 2-/16-OH-Quotient, besonders auf ein gesteigertes Risiko zur Entwicklung eines Mammacarcinoms hin. Der eingeschlagene metabolische Weg ist jedoch nicht alleine genetisch determiniert, sondern lässt sich durch diätetische Maßnahmen beeinflussen.

Anti-Müller-Hormon (AMH) – „die biologische Uhr“ der Frau

Das Anti-Müller-Hormon spielt eine zentrale Rolle bei der Geschlechtsdifferenzierung während der Embryonalzeit. Unter dem Einfluss des Y-Chromosoms bilden sich aus den Wolffschen Gängen männliche Geschlechtsorgane und es kommt zur Rückbildung der Müllerschen Gänge. Hieraus resultiert eine normale Entwicklung der männlichen Genitalien. Beim weiblichen Feten fehlt das Anti-Müller-Hormon, was zu einer Verkümmern der Wolffschen Gänge führt, so dass der Embryo weiblich wird.

Mit Beginn der Pubertät wird bei Mädchen das Anti-Müller-Hormon in den Granulosazellen der heranwachsenden Follikel der Ovarien gebildet, nicht jedoch in den Primordialfollikeln und auch nicht von den unter FSH-Regulation stehenden, antralen Follikeln. Da das Anti-Müller-Hormon nur von den potenziell reifungsfähigen Primärfollikeln und den Sekundärfollikeln gebildet wird, ist das Anti-Müller-Hormon ein **Marker der ovariellen Funktionsreserve**.

Ab dem 30. bis 50. Lebensjahr sinkt die Blutkonzentration des Anti-Müller-Hormons mit zunehmendem Alter als Ausdruck einer eingeschränkten funktionellen Eierstockreserve. Dabei ist ein signifikanter Abfall dieses Hormons bereits Jahre vor einem FSH-Anstieg zu beobachten und

stellt damit einen Ausdruck der beginnenden Wechseljahre dar. Anti-Müller-Hormon kann daher auch als **biologische Uhr** der Frau bezeichnet werden. Anti-Müller-Hormon unterliegt keinen zyklusabhängigen Schwankungen. Es kann daher zu jedem Zeitpunkt des Menstruationszyklus untersucht werden.

Anti-Müller-Hormon hat eine wichtige Bedeutung für die Reproduktionsmedizin, da das Ansprechen auf eine ovarielle Stimulation abgeschätzt werden kann.

Es gelten folgende Normalbereiche:

- 1–8 µg/l: Normalwert für fertile Frauen, ausreichende ovarielle Funktion.
- 0,4–1,0 µg/l: Eingeschränkte Fertilität mit eingeschränkter ovarieller Funktionsreserve und wahrscheinlich schlechtem Ansprechen auf eine ovarielle Stimulation.
- < 0,4 µg/l: Stark eingeschränkte Fertilität mit einer erheblich eingeschränkten ovariellen Funktion.
- > 8 µg/l: Erhöhte Werte des Anti-Müller-Hormons sind häufig mit einem PCO-Syndrom assoziiert. Therapie mit Metformin führt zu einem Absinken der Konzentrationen des Anti-Müller-Hormons.

Laborparameter der Osteoporose-Diagnostik

Die (sekundäre) Osteoporose ist eine der häufigsten Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters, wobei die Prävalenz osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen bei Frauen über 60 Jahren zirka 15 bis 25% beträgt. Als generalisierte Knochenerkrankung geht die Osteoporose mit einer verminderten Knochenmasse und einer gestörten Mikroarchitektur des Knochengewebes einher. In der weiteren Folge kommt es zu einem erhöhten Frakturrisiko, wobei die Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen in Deutschland pro 100.000 Personen bei Frauen etwa 240 und bei Männern etwa 135 Fälle pro Jahr beträgt.

Die Knochenmasse wird hormonunabhängig während der Pubertät und danach unter dem Einfluss von Sexualhormonen aufgebaut und erreicht ein Maximum zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Die erreichte maximale Knochenmasse (Peak Bone Mass) ist genetisch bedingt und wird von Ernährungs- und Lebensgewohnheiten beeinflusst. Ab dem 35. Lebensjahr nimmt die Knochenmasse kontinuierlich mit etwa 0,5% pro Jahr ab. Bei Frauen nach der Menopause erhöht sich jedoch der Knochenverlust in den ersten Jahren auf 3 bis 4% pro Jahr, um später wieder zurück zu gehen.

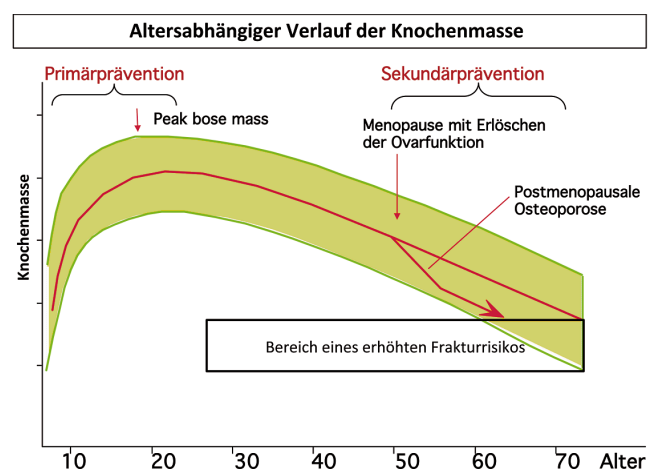


Abbildung 1: Altersabhängiger Verlauf der Knochenmasse

Der Verlust an Knochenmasse ist im Wesentlichen auf ein Ungleichgewicht im zellulären Knochenumbau zurückzuführen, wobei der osteoklastische Knochenabbau gegenüber der osteoblastischen Knochenneubildung überwiegt. Dabei können Osteoporosen mit gesteigertem (high-turnover) und reduziertem (low-turnover) Umbau unterschieden werden.

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf beziehungsweise manifester Osteoporose setzt sich zusammen aus Osteodensitometrie, bildgebenden Verfahren wie Röntgenuntersuchungen sowie der Labordiagnostik. Im Bereich der labordiagnostischen Maßnahmen bieten wir zwei Untersuchungsprofile an:

Profil 1:

Calcium, Phosphat, 25-Hydroxy-Vitamin D3, knochenspezifische alkalische Phosphatase und Pyridinolin-Crosslinks

Profil 2:

Parameter des Profils 1 und zusätzlich β -Crosslaps, Prokollagen-I-NT-Propeptid, Collagen 1A1.

Die diagnostische Wertigkeit der einzelnen Parameter wird nachfolgend besprochen:

Calcium und Phosphat

Eine unzureichende **Calcium**zufuhr beziehungsweise Störungen der Calciumhomöostase mit negativer Calciumbilanz führen praktisch immer zu einer negativen Knochenbilanz. Die Regulation des Calciumstoffwechsels und des mit ihm verknüpften Phosphatstoffwechsels ist äußerst komplex und gekennzeichnet durch Wechselbeziehungen zwischen dem Dünndarm (Resorption), den Nieren (Ausscheidung), dem Skelett (Speicher) sowie dem endokrinen System, wobei vor allem Nebenschilddrüsenhormone und Vitamin D eine zentrale Rolle spielen. Verminderte Calciumkonzentrationen sind nachzuweisen bei unzureichender Versorgungslage, enteralen Erkrankungen, die mit verminderter Absorption einhergehen (chronische Pankreatitis, gluten-sensitive Enteropathie etc.), chronischer Niereninsuffizienz mit verminderter Synthese des Vitamin D-Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 und Phosphatretention mit Hyperphosphatämie sowie Hypocalcämie, nephrotischem Syndrom mit Verlust von Vitamin D-bindendem Protein durch Proteinurie, bei Leberzirrhose sowie in Folge eines Hypoparathyreoidismus beziehungsweise eines Pseudohypoparathyreoidismus.

Das **anorganische Phosphat** ist ein wichtiger Laborparameter bei Skeletterkrankungen (aber auch bei Erkrankungen der Niere, der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse). Vitamin D, Parathormon und Sexualhormone spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Phosphatstoffwechsels. Niedrige Konzentrationen des anorganischen Phosphats finden sich z. B. beim Vitamin D-Mangel sowie bei einem, auch sekundären, Hyperparathyreoidismus. Unter dem Einfluss von Parathormon sowie auch von Glukokortikoiden wird Phosphat aus dem Skelettsystem mobilisiert, wobei sich nachfolgend eine erhöhte renale Phosphatausscheidung findet. Erhöhte Konzentrationen des anorganischen Phosphats finden sich hauptsächlich bei Niereninsuffizienz, aber auch z. B. bei Knochentumoren beziehungsweise Knochenmetastasen.

Knochenspezifische alkalische Phosphatase (Ostase)

Von der alkalischen Phosphatase als Zellmembran-gebundenes Gklykoprotein kommen mehrere Isoenzyme vor. Im Zusammenhang mit Skeletterkrankungen ist die knochenspezifische alkalische Phosphatase (Knochen-AP, auch als Ostase bezeichnet) von besonderer Bedeutung. Die **Knochen-AP** ist auf der Zellmembran des Osteoblasten lokalisiert und **spiegelt die Osteoblastenaktivität wider**, da dieses Enzym direkt in die Mineralisation des Knochens involviert ist. Bei der Osteoporose kommt es in aller Regel zu einem vermehrten Knochenumbau, wobei Knochen von Osteoklasten resorbiert und von Osteoblasten neu gebildet wird. Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose ist die Knochenmasse invers mit der Knochen-AP korreliert. Bei der Osteoporose, vor allem bei postmenopausalen Frauen finden sich daher meist höhere Werte der Knochen-AP, wenngleich dieser Parameter **allein** nur sehr eingeschränkt als Indikator einer Osteoporose dienen kann. Hohe Werte finden sich auch im Vitamin D-Mangel, bei Osteomalazie, beim primären Hyperparathyreoidismus, bei der rheumatoiden Arthritis sowie häufig, jedoch nicht immer, beim Auftreten von Skelettmetastasen bei Patienten mit Prostata-, Mamma- und Bronchial-Carcinom.

Pyridinolin-Crosslinks

Einer der wichtigsten Parameter zum Nachweis einer erhöhten Knochenresorption, insbesondere als Folge eines erhöhten Abbaus der Kollagenmatrix des Knochens, stellen die Pyridinolin-Crosslinks dar. Bei der Reifung der Kollagenmatrix werden die Fibrillen durch Einfügung von Hydroxypyridiniumderivaten, so genannten Pyridinolin-Crosslinks verknüpft. Diese bestehen aus Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD). Während PYD vor allem im Kollagengerüst von Knorpel, Knochen und Sehnen vorkommt, ist DPD praktisch ausschließlich in das Kollagen von Knochen und Dentin eingebaut.

Die Harnausscheidung der Pyridinolin-Crosslinks korreliert mit der Knochenresorption und der Osteoklastenaktivität. Erhöhte Werte dieses Markers werden gefunden postmenopausal bei gesteigertem Knochenabbau, beim Hyperparathyreoidismus, bei der Osteomalazie, bei Knochenmetastasen (aber zum Teil auch bei Tumorpatienten ohne Knochenmetastasen) sowie bei der Hyperthyreose.

Die Harnausscheidung der Pyridinolin-Crosslinks eignet sich auch zum Therapiemonitoring. So werden bei der Hormonersatztherapie rückläufige Entwicklungen dieses Markers gefunden ebenso wie unter Therapie mit Bisphosphonaten als Zeichen der Resorptionshemmung.

Nachfolgendes Befundbeispiel zeigt ein Osteoporoseprofil I.

Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Normalbereich	Einheit	Diagramm
Calcium im Serum	2,34		2.08-2.65	mmol/l	
Anorg. Phosphor im Serum	1.31		0.78-1.65	mmol/l	
Vitamin D [25-OH-Vitamin D3]	44 -		65-175	nmol/l	
knochensp. alk. Phosphatase (Ostase) postmenopausal 6.0 - 26.0	24.8 +		3.0-19.0	ug/l	
Pyridinolin/Kreatinin	378.0 +		100.0-280.0	ug/g	
Desoxypyridinolin/Kreatinin	93.0 +		20.0-65.0	ug/g	

Abbildung 2: Knochenstoffwechselprofil einer postmenopausalen Patientin, 57 Jahre alt, verminderte Knochenichte, bisher keine Frakturanamnese. Interpretation: Unauffällige Werte für Calcium und Phosphat. Eindeutig vermindertes Vitamin D. Erhöhtes Frakturrisiko im Vitamin D-Mangel, Substitution empfohlen. Erhöhung der knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase als Zeichen einer erhöhten Osteoblastenaktivität und eines vermehrten Knochenumbaus. Häufige Veränderung bei Osteoporose, aber auch schon im Vitamin D-Mangel. Deutliche Erhöhung der Harnausscheidung von Pyridinolin und Desoxypyridinolin als Zeichen einer gesteigerten Knochenresorption und eines verstärkten Knochenabbaus.

β-Crosslaps

Das C-terminale Kollagen Typ I-Telopeptid (β-Crosslaps) stellt mehr als 90% der organischen Matrix des Knochens dar. Bei Skeletttumbau wird Typ I-Kollagen abgebaut und kleine Peptidfragmente gelangen in den Blutstrom und können im Serum als Crosslaps nachgewiesen werden. Es handelt sich also um einen weiteren Marker für die Erkennung eines gesteigerten Knochenabbaus, z. B. im Rahmen einer Osteoporose. Unter Gabe von Bisphosphonaten sowie auch unter Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen mit erhöhter Knochenresorption finden sich innerhalb von sechs Monaten deutliche Rückgänge dieses Markers.

Prokollagen-I-NT-Propeptid (PINP)

PINP ist ein aminoterminales Glykoprotein, das durch Abspaltung von Prokollagenmolekülen entsteht, die von Osteoblasten im Rahmen des Knochenaufbaus synthetisiert werden. Eine Erhöhung der Serumkonzentration dieses Parameters weist auf einen gesteigerten Knochenaufbau hin und dient als Marker der osteoklastischen Aktivität. PINP ist daher ein wichtiger Marker bei der postmenopausalen Osteoporose. Auch bei ossärer Metastasierung, insbesondere bei Prostata- und Mamma-Carcinomen finden sich hohe Werte. Der Marker eignet sich auch zum Therapiemonitoring, z. B. unter Therapie mit Bisphosphonaten.

Collagen 1A1

Der Proteinanteil des Knochens besteht zu etwa 90% aus Kollagen vom Typ 1A1, dessen Produktion durch das COL1A1 Gen gesteuert wird. Bestimmte Polymorphismen von COL1A1 sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose assoziiert, so dass die **Osteoporose auch eine genetische Komponente einschließt**. Ein Polymorphismus im COL1A1-Gen führt zu einem G-T-Austausch an der Position 2046 dieses Gens. Zirka 60% der Bevölkerung haben einen normalen Genotyp (Wildtyp ohne erhöhtes Osteoporoserisiko). Zirka 36% der Bevölkerung haben eine heterozygote Variante mit einem mäßig erhöhten Osteoporoserisiko (zirka 25%ige Erhöhung des Risikos für Knochenbrüche) und zirka 3% der Bevölkerung sind homozygote Träger der Mutation mit einem erheblich erhöhten Osteoporoserisiko und einer deutlichen Steigerung des Risikos für Knochenfrakturen im Vergleich zum Wildtyp.

Weiterführende Diagnostik

Hormone üben wesentliche Regulationsvorgänge im Bereich des Knochenstoffwechsels aus und eine ergänzende Bestimmung von Hormonkonzentrationen ist besonders bei osteoporotischen Veränderungen im mittleren und fortgeschrittenen Lebensalter wichtig.

- a) Bei der Frau: Östradiol, Östron, Progesteron, LH, FSH, DHEA-S
- b) Beim Mann: Testosteron, SHBG, LH, FSH, DHEA-S

Mikronährstoffe sind Bausteine der Knochens und Regulatoren des Knochenstoffwechsels. Zusätzlich zu Calcium, Phosphat und Vitamin D sind dabei besonders folgende Bestimmungen wichtig:

1,25-Dihydroxy-Vitamin D3, Vitamine C und K, Aminosäureprofil.

Die hier vorgestellten Laboruntersuchungen erlauben

1. Das Erkennen von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose wie genetische Disposition, Mikronährstoffdefizite und hormonelle Dysregulationen, woraus sich präventive und therapeutische Maßnahmen in Form von Mikronährstoff-Substitution und ggf. bio-identischer Hormongabe ableiten lassen.
2. Bei manifester Osteoporose ein Monitoring eingeleiteter Therapiemaßnahmen durch Kontrolluntersuchungen.

Onkoprofil: gezielte Immundiagnostik beim Tumorpatienten

Neue immunologische Marker haben die Einschätzung der Immunitätslage eines Tumorpatienten einschließlich der Prognose deutlich verbessert und dienen zur Überwachung einer immunstimulierenden Therapie. Neben den regulatorischen T-Zellen (Treg) gehören dazu eine Beurteilung der

Thymusreserve, eine Differenzierung der CD8-positiven Zellen in solche mit suppressorischer/regulativer beziehungsweise zytotoxischer Funktion und die Beurteilung des Aktivierungsgrades der Killerzellen. Bei allen immunmodulierenden Maßnahmen bei Tumorpatienten stellen die

regulatorischen T-Zellen einen wichtigen Verlaufsmarker dar, da deren Absinken unter der Therapie, beziehungsweise zumindest die Verhinderung eines weiteren Anstiegs als prognostisch günstig anzusehen ist.

Die Beurteilung der Funktion der Thymusdrüse beziehungsweise der so genannten Thymusreserve erfolgt über den Marker CD31, der von naiven T-Helferzellen exprimiert wird. CD31 wird dabei nur von solchen Zellen exprimiert, die erst kürzlich die Thymusdrüse verlassen haben und man spricht daher von „Recent Thymic Emigrants“. Der Anteil dieser Zellen ist ein Maß für die verbliebene Thymusrestfunktion.

Kasuistik

45-jährige Patientin mit Zustand nach Mamma-Ca. Chemotherapie und Radiatio vor zwei Jahren abgeschlossen.

Der Immunstatus offenbart eine moderate Leukopenie, die vorwiegend, aber nicht ausschließlich eine Absenkung der Granulozytenzahl reflektiert. Im Bereich der Lymphozyten zeigt sich eine Verminderung von T-Helfer-Zellen und von natürlichen Killer-Zellen, weswegen man von einer Immunkompromittierung sprechen muss. Hinzu kommt eine Erhöhung der regulatorischen T-Lymphozyten (Treg's), was ein suppressive Einstellung oder induzierte Gegenregulation ausdrückt.

Weil die Kurzzeitaktivierung der T-Lymphozyten erhöht ist, könnte ein irritatives Agens für die Induktion von Treg's verantwortlich sein. In Bezug auf die Gesamt-Helfer-Zellen wird wegen der starken Verminderung der naiven Zellen die Frage aufzuwerfen sein, ob man dafür eventuell eine zytostatische Therapie verantwortlich machen kann.

Weißes Blutbild	relativ	Referenzbereich	absolut	Referenzbereich
Leukozyten			3,3 10E3/µl	4.0-10.0
Lymphozyten	34,9 %	20.0-40.0	1152 /µl	1000-3600
Monozyten	5,4 %	3.0-9.0	178 /µl	60-690
Granulozyten	59,7 %	50.0-72.0	1970 n/µl	2300-6900
Lymphozyten-Subpopulationen				
T-Lymphozyten (CD3+)	68,5 %	59.0-83.0	789 /µl	750-2200
T-Helfer-Zellen (CD4+)	29,1 %	33.0-58.0	335 /µl	400-1500
Suppr./zytot. T-Zellen (CD3+CD8+)	37,3 %	13.0-37.0	430 /µl	200-900
CD4:CD8-Ratio	0,8	1.1-3.3		
Zytotox. CD8-T-Lymphozyten (CD28+)	77,4 % v. CD8	57.0-94.0	332 /µl	130-450
Suppr. CD8-T-Lymphozyten (CD28-)	22,6 % v. CD8	6.0-43.0	97 /µl	20-300
CD3z:CD8s-Ratio	3,4	1.3-19.0		
Naive Helfer-Zellen (CD4+CD45RA+)	16,4 % v. CD4	30.0-70.0		
Memory-Helfer-Zellen (CD4+CD45RA-)	83,6 % v. CD4	30.0-70.0	280 /µl	200-1000
Verhältnis Memory:Naive	5,1	0.5-2.0		
Thymusreserve RTE (CD4+CD45RA+CD31+)	70,8 % v. Naive	50.0-100.0		
non-MHC CTL (CD3+CD16/56+)	13,9 %	1.0-8.0	160 /µl	10-180
Akt. T-Zellen, früh (CD3+CD69+)	11,8 % v. CD3	2.0-10.0	136 n/µl	5-120
Akt. T-Zellen, spät (CD3+HLA-DR+)	6,7 %	3.0-10.0	77 /µl	30-270
Regulat. T-Zellen (CD4+CD25+CD127lo)	9,8 % v. CD4	3.0-9.0	33 /µl	15-60
B-Lymphozyten (CD19+)	24,5 %	7.0-19.0	282 /µl	80-500
NK-Zellen (CD3-CD16/56+)	6,7 %	8.0-26.0	77 /µl	100-640
Aktiv. Killerzellen (CD56+HLA-DR+)	21,8 % v. CD56	18.0-40.0	37 /µl	20-100

Abbildung 3: Immunprofil (Onkoprofil) bei einer 45 Jahre alten Patientin mit Z. n. Mamma-Carcinom.

Erfreulich ist dennoch, dass die Thymusreserve hoch ist. Auch die gute Präsentation von zytotoxischen CD8+ Effektorzellen und das sehr gute immunologische Gedächtnis der Helferzellen verweist darauf, dass in Teilbereichen eine gute Reaktivität vorhanden ist. Ähnliches gilt auch für die funktionelle Schärfe der Killer-Zellen.

Immunmodulatorische Ansatzpunkte

In Bezug auf eine Behandlung mit Immunstimulanzien wie Mistellektine muss man wegen der erhöhten Treg's vorsichtig sein, zumindest sollten diese Treg's mittelfristig nicht weiter ansteigen. Primär sehen wir hier eher einen restaurativen Behandlungsansatz mit Thymuspeptiden, alternativ auch mit N-Acetylcystein (NAC). Des Weiteren könnte man sich bei hohen B-Lymphozyten eine Zusatzbehandlung mit proteolytischen Enzymen (z. B. Phlogenzym, Bromelain oder Papaya) vorstellen.

Rückblick: Seminar zur Schwermetallausleitung am 2. Juni 2012 in Stuttgart



Peter Jennrich, Arzt für Allgemeinmedizin und Naturheilverfahren bei seinem Vortrag

Für das Seminar zur Schwermetallausleitung konnten wir Herrn Peter Jennrich, Arzt für Allgemeinmedizin und Naturheilverfahren als Hauptreferenten gewinnen. Herr Jennrich führt in seiner Praxis seit vielen Jahren in großem Umfang Schwermetallausleitungen durch und ist als Referent zu diesem Thema und Autor zahlreicher Fachpublikationen über Deutschland hinaus bekannt.

folgt über die Nahrung, über die Luft (hohe Resorption über die Schleimhäute), durch Genussgifte (Cadmium im Zigarettenrauch), über die Haut (Schwermetallbelastung von Kleidung), über Zahnfüll- und Brückenmaterialien sowie z. B. auch durch Endoprothesen.

Neben spezifischen toxischen Wirkungen beeinflussen Schwermetalle das System der Grundregulation, führen zu mitochondrialen Störungen und haben eine Vielzahl von immunologischen Effekten. So kommt es zu einer vermehrten Bildung proinflammatorischer Zytokine wie IFN-γ und TNF-α durch Nickel, Palladium, Titan, Quecksilber und Gold ebenso wie zu einer Aktivierung von NF-κB. Direkte toxikologische Auswirkungen schließen die Schädigung von Enzymen und Rezeptoren ein sowie auch die Blockierung biochemischer Reaktionsabläufe (Reduzierung der ATP-Bereitstellung, Verbrauch von Glutathion), Reaktionen mit

Nukleinsäuren, Membranschädigungen und direkten Einfluss auf die Regulation zellulärer Signalwege. Potentiell toxische Schwermetalle können essentielle Elemente in spezifischen Enzymen verdrängen und Cadmium und Quecksilber hemmen z.B. die intrazelluläre Calciumaufnahme durch Konkurrenz um Calciumkanäle.

Die beim Bundesumweltamt angesiedelte Kommission Human-Biomonitoring hat für verschiedene toxische Elemente Referenzwerte festgelegt. Die Kommission führt jedoch selbst aus: „Referenzwerte sind rein statistisch definierte Werte, denen per se keine gesundheitliche Bedeutung zukommt.“ Referenzwerte für Schwermetalle im Basalharn sind in Tabelle 1 dargestellt.

Element	Referenzwert
Arsen	15 µg/l
Cadmium	Kinder (3–14 Jahre): 0,2 µg/l Erwachsene: 0,8 µg/l
Nickel	3 µg/l
Quecksilber	Kinder (3–14 Jahre): 0,4 µg/l Erwachsene: 1,0 µg/l
Platin	10 ng/l
Thallium	0,5 µg/l
Uran	Kinder: 40 ng/l Erwachsene: 30–60 ng/l

Tabelle 1: Referenzwerte für Schwermetalle im Basalharn
Kommission Human-Biomonitoring, aktualisierte Fassung vom 25.01.2011. Quelle: www.umweltdaten.de/gesundheitsmonitor/tabelle-ref-werte-metalle_2011.pdf

Man muss jedoch berücksichtigen, dass vielfältige Wechselwirkungen zwischen Schwermetallen bestehen. So ist Quecksilber als Einzelsubstanz weniger giftig als eine Kombination von Blei und Quecksilber und die Giftigkeit dieser Kombination steigt wiederum in Gegenwart von Arsen. Noch ungiftige Mengen von Blei zeigen toxische Wirkungen bei kombinierter Belastung mit Quecksilber und Cadmium. Dies zeigt, dass die publizierten Grenzwerte solche kombinierten Schadstoffwirkungen nicht berücksichtigen können.

Häufig ist es so, dass eine bestehende Schwermetallbelastung erst durch Gabe spezifischer Komplexbildner erkannt werden kann. Herr Jennrich empfiehlt dabei eine Kombina-

Durchführung des DMPS/ZnDTPA-Provokationstestes

- Am Morgen/Vortag kein Selen/Zink/Mineralpräparate/Algen
- In der Praxis: Blase entleeren : 1. Urinprobe
- 1 Ampulle DMPS über ca. 15 Minuten i.v. (in 100 ml NaCl 0,9 %)
- 10–15 Minuten Pause
- 1 Ampulle ZnDTPA über ca. 15 Minuten i.v. (in 100 ml NaCl 0,9 %)
- Nach 2 Stunden 2. Urinprobe abgeben
- In dieser Zeit max. 2 Gläser trinken

Tabelle 2: Durchführung des DMPS/ZnDTPA-Provokationstestes

tion von DMPS mit ZnDTPA, da sich beide Komplexbildner in ihrer Wirkung ergänzen und ZnDTPA, z.B. auch radioaktive Stoffe eliminieren kann. Die von ihm empfohlene Vorgehensweise ist in Tabelle 2 dargestellt.

Zwei Stunden nach Gabe des Komplexbildners gibt er eine „Aufbauinfusion“ (Tabelle 3).

**„Aufbauinfusion“:
2 Stunden nach DMPS/ZnDTPA-Provokationstest**

- 250 ml NaCl 0,9 %
- + 20 ml Natriumhydrogencarbonat 8,4 %
- + 1,8–3,6 mmol K
- + 1–2 Amp. Mg. Verla/1 Amp. Cormagnesin 400

Im Anschluss:

- ½–1 Amp Ca-EAP mit 10 ml NaCl 0,9 % langsam i.v.

Ggf. oral für 7 Tage:

- Selen 100 µg
- Zink 30 mg

Tabelle 3: Zusammensetzung der Aufbauinfusion

Kasuistik: Eine 32jährige Patientin mit seit einem Jahr bestehenden Kopfschmerzen, starker Müdigkeit, brennender Haut und Dermatitis stellte sich in der Sprechstunde von Herrn Jennrich vor. Aus der Vorgeschichte ergab sich: Belastung am Arbeitsplatz mit feinen Metallstäuben aus dem Nachbarbetrieb, Arbeitsunfähigkeit seit zirka vier Wochen, bekannte Nickel- und Kobaltallergie. Amalgamsanierung 2004. Eine zunächst durchgeführte Blutuntersuchung auf Schwermetalle ergab unauffällige Werte für Al, As, Pb, Cr und Hg. Nur Cd im Blut war leicht erhöht.

Element	vor Therapie	nach Therapie
Aluminium	26,8	24,1
Blei	41,3	20,6
Kupfer	977	757
Nickel	8,18	3,8
Quecksilber	6,85	2,6

Tabelle 4: Harnausscheidung von Schwermetallen vor und nach der Therapie mit DMPS/ZnDTPA (Werte in µg/g Kreatinin)

Um eine möglicherweise verborgene Metallbelastung zu finden wurde ein Provokationstest mit parenteraler DMPS/ZnDTPA-Gabe durchgeführt. Dabei zeigten sich die in Tabelle 4, linke Spalte aufgeführten Werte. Aufgrund der vorhandenen Ausscheidungswerte und der ausgeprägten Symptomatik der Patientin wurde innerhalb der nächsten vier Monate zehn Mal eine Ausleitungstherapie mit DMPS/ZnDTPA durchgeführt. Dies wurde begleitet durch Glutathion und Carnitin i.v., Cysteininfusionen, Basen-Mineralinfusionen sowie Gabe von Selen, Zink, Vitamin D, B-Vitaminen und Folsäure. Der Zustand der Patientin verbesserte sich unter Therapie zusehends. Kopfschmerzen, Müdigkeit und Hautbeschwerden verschwanden zeitweise völlig, rezidierten in sehr abgeschwächter Form aber von Zeit zu Zeit. Die Kontrolluntersuchung nach vier Monaten Therapie zeigte die in Tabelle 4, rechte Spalte aufgeführten Werte.

Ausblick: Jahrestagung Labor Dr. Bayer 2012

Mikronährstoffe, Hormone, Porphyrine, Schwermetalle am Samstag 13. Oktober 2012 in Stuttgart

9:30–9:45 Uhr **Begrüßung und Einführung**

9:45–10:15 Uhr **Lic. phil. Dr. med. Peter R. Müller**
Pyrrolurie und Porphyrinurie aus aktueller Sicht:
Schwermetalldiagnostik, endogene Toxine, psychische Störungen

10:15–10:45 Uhr **Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt**
Adipositas und endokrine Regulation

10:45–11:00 Uhr **Diskussion**

11:00–11:30 Uhr **Pause**

11:30–12:00 Uhr **Peter Jennrich, Arzt**
Alzheimer-Demenz – Neue Therapiemöglichkeiten durch
Schwermetallentgiftung

12:00–12:30 Uhr **Dr. Franz Enzmann**
Ubiquinon Q10: eine Schlüsselsubstanz der
Mitochondrialen Medizin

12:30–12:45 Uhr **Dr. med. Wolfgang Grebe**
IGeL-Update 2012: was ist seriös? Wohin steuert die BÄK?

12:45–13:00 Uhr **Diskussion**

13:00–14:00 Uhr **gemeinsames Mittagessen**

14:00–14:30 Uhr **Dr. med. Wolfgang Grebe**
Burn-Out-Syndrom: Lifestyle oder Krankheit?

14:30–15:00 Uhr **Dr. med. Irmgard Zierden**
Östrogendominanz erkennen und individuell behandeln

15:00–15:15 Uhr **Diskussion**

15:15–15:45 Uhr **Dr. Wolfgang Bayer**
B-Vitamine: physiologische Bedeutung und Therapie-
indikationen

15:45–16:00 Uhr **Schlussdiskussion**

Moderation:

Dr. Wolfgang Bayer
Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt

Termin

Samstag, 13. Oktober 2012, von 9:30 bis 16 Uhr

Veranstaltungsort

Hotel am Schlossgarten, Schillerstraße 23,
70173 Stuttgart (gegenüber Hauptbahnhof)

Tagungsgebühr

75,- Euro pro Person einschließlich Mittagessen
und Pausengetränken

Anmeldung

Bitte Seite kopieren, Anmeldung ausfüllen und
per Fax an +49-(0)711-164 18-18

Ich melde mich zur Tagung am 13.10.2012
verbindlich an und überweise die Tagungsgebühr
in Höhe von 75,- Euro pro Person bis zum
28.09.2012 auf folgendes Konto:

Dresdner Bank
Betreff: Jahrestagung 13.10.2012
Konto 199 998 900
BLZ 600 800 00

Die Reihenfolge der Anmeldungen, ergänzt durch die
Überweisung des Betrages entscheidet bei Überschreiten der
maximalen Teilnehmerzahl über die Teilnahme.

Um Anmeldung bis spätestens **28.09.2012** wird
gebeten. Für eventuelle Rückfragen wenden Sie sich
bitte an Frau Schulze, Telefon +49-(0)711-1 64 18-0.

Wir bitten um Verständnis, dass für diese Tagung
nur eine Begleitperson möglich ist.

Begleitperson (bitte Namen eintragen)

Datum | Unterschrift

Praxisstempel