

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

Liebe Leserinnen, liebe Leser,



wir freuen uns, Ihnen im vorliegenden Heft unseres Periodikums „Labor Bayer aktuell“ den Fall einer akuten Blei-Intoxikation nach Gebrauch von Keramikgeschirr mit bleihaltiger Glasur und der nachfolgenden Ausleitungstherapie vorstellen zu können. Unser herzlicher Dank gilt dabei unserem langjährigen Einsender als Betroffenen,

der die durchgeführte Ausleitungstherapie detailliert protokolliert und uns diese Daten zum Abdruck freigegeben hat. Der Rückgang der Bleikonzentrationen in Vollblut und Harn (Basalharn und Mobilisationstest) ist eindrucksvoll und belegt die therapeutischen Erfolge der Ausleitungstherapie mit einer Kombination von DMSA und verschiedenen EDTA-Verbindungen.

Weitere Themen sind die Adipokine als wichtige Biomarker des metabolischen Syndroms, die klinische Bedeutung der Bestimmung von Calprotectin im Stuhl bei gastro-intestinalen Erkrankungen sowie die Mikronährstofftherapie bei Demenzerkrankungen.

Im Hinblick auf die Demenz sind besonders die mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren sowie die B-Vitamine hervorzuheben. Die Wirkung der B-Vitamine dürfte dabei zumindest teilweise auf eine Homocysteinsenkung zurückzuführen sein. Besonders interessant aus unserer Sicht ist die Abhängigkeit der therapeutischen Wirkungen der B-Vitamine vom Fettsäurestatus. Nur bei einem optimierten Fettsäurestatus führen B-Vitamine zu Schutzwirkungen in Bezug auf die Hirnfunktionen.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen.

Mit den besten Grüßen

Ihr

Dr. Wolfgang Bayer

### In dieser Ausgabe

#### Kasuistik: 2–4

##### Akute Blei-Intoxikation und Ausleitungstherapie

- Verlauf und klinische Symptomatik
- Durchführung der Ausleitungstherapie
- Diskussion

#### Adipokine: 4–7

##### Adiponectin und Leptin als wichtige Biomarker für metabolisches Syndrom, Insulinresistenz und Atherosklerose

- Adiponectin
- Leptin
- Die Leptin/Adiponectin-Ratio

#### Calprotectin im Stuhl: 7–9

##### ein wichtiger Entzündungsmarker bei gastro-intestinalen Erkrankungen

- Klinische Bedeutung
- Kasuistik

#### Mikronährstoffe und 10–12

##### Demenzerkrankungen

- Fettsäuren
- B-Vitamine
- Abhängigkeit der therapeutischen Wirkungen der B-Vitamine vom Fettsäurestatus

## Kasuistik: Akute Blei-Intoxikation und Ausleitungstherapie

Blei ist ein in der Natur allgegenwärtiges, für den Menschen nicht essentielles Element. Bei erhöhter Aufnahme kann es zu vielfältigen toxischen Wirkungen auf den Menschen kommen. Diese beinhalten:

1. **Wirkungen auf die Blutbildung:** Blei beeinträchtigt die Hämoglobinsynthese auf mehreren Stufen durch Hemmung verschiedener Enzyme und vermindert den Einbau von Eisen. Vorstufen des Häms mit der Leitsubstanz delta-Aminolävulinsäure treten vermehrt im Blut auf und werden im Urin ausgeschieden.
2. **Wirkungen auf das Nervensystem:** Das Nervensystem ist gegenüber Blei besonders empfindlich, was insbesondere für Kinder gilt. Es kommt zu neuropsychologischen Veränderungen und zu psychomotorischen Defiziten.
3. **Wirkungen auf die Niere:** Länger anhaltende chronische Bleibelastung führt zu Schädigungen der proximalen Nierentubuli.
4. **Endokrine Wirkungen:** Unter Bleibelastung kann es zu einem vermehrten Auftreten von Frühgeburten kommen. Bei Männern wird die Spermatogenese dosisabhängig geschädigt.
5. **Kanzerogene Wirkung:** Blei und seine Verbindungen werden in die Kategorie 2 hinsichtlich ihrer kanzerogenen Wirkung eingestuft.

Schadwirkungen von Blei können bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen (unter 50 µg/l Vollblut) auftreten. Nach neuen Studien kann eine „untere Wirkschwelle“ für Blei nicht mehr definiert werden. Früher bestehende Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für Blei wurden daher von den zuständigen Kommissionen 2009 zurückgenommen beziehungsweise ausgesetzt.

### Diagnostik

Da Blei auf der Erythrozytenoberfläche beziehungsweise in den Erythrozyten angereichert wird, ist Vollblut das primäre Untersuchungsmaterial zur Feststellung einer Bleibelastung (Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Blei, Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte [HBM]. Bundesgesundheitsblatt 1996; 39: 236–241). Die aktuellen Grenzwerte für Blei im Vollblut betragen wie folgt: Männer bis 90 µg/l, Frauen bis 70 µg/l, Kinder bis 35 µg/l (Kommission Human-Biomonitoring: 2. Adendum zur Stoffmonographie Blei, Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte. Bundesgesundheitsblatt 2009; 52: 983–986). Auch die Bestimmung von Blei im Urin kann zur Ermittlung einer Bleibelastung herangezogen werden und zwar sowohl durch eine Messung im Basalharn als auch nach Provokation der Schwermetallausscheidung durch Chelatbildner im Rahmen von Mobilisationstesten.

### Kasuistik einer akuten Blei-Intoxikation

Unser langjähriger Einsender, Herr Dr. N. N. und seine Gattin Frau M. N. (Initialen aus Anonymitätsgründen geändert), haben in ihrer alten Heimat in Siebenbürgen in Antiquitätsläden alte Teller und Krüge gekauft. Dieses alte Keramikgeschirr war, wie später nachgewiesen wurde, mit einer Bleiglasur versehen. Es wurde ab der zweiten Jahreshälfte 2015, zunächst gelegentlich, dann immer häufiger zum Essen verwendet. Am Tag vor der ersten Blutentnahme im Januar 2016 (Analysenwerte für Blei im Vollblut vom 15.01.2016) wurde besonders viel Apfelmus gegessen, das in einem Krug mit Bleiglasur aufgekocht und aufbewahrt wurde.

### Die klinische Symptomatik

Auffällige Symptome waren bis dahin unbekannte Bauchkrämpfe, Schlafstörungen, Müdigkeit, blasse Gesichtsfarbe, Parodontose, Parästhesien an den Händen, Konzentrationsstörungen und insbesondere Störungen des Kurzzeitgedächtnisses. Herr Dr. N. N. nahm an Gewicht zu und bei Frau M. N. kam es zu einer deutlichen Verkürzung des Menstruationszyklus. Aufgrund dieser Symptome erfolgte die Blutuntersuchung Mitte Januar 2016.

Bei einer ersten Untersuchung am 15.01.2016 wurde bei Herrn Dr. N. N. eine Bleikonzentration im Vollblut von 483 µg/l gemessen, bei Frau M. N. 399 µg/l. Eine weitere Blutentnahme am 21.01.2016 ergab bei Herrn Dr. N. N. 558 µg/l, bei Frau M. N. 454 µg/l.

Im Folgenden wurde eine Ausleitungstherapie durchgeführt. Diese ist in folgender Tabelle im Einzelnen dargestellt, zusammen mit dem Verlauf der Bleikonzentrationen in Blut und Harn (im Harn: Basalharn und Harnprobe nach Mobilisation). Die erhobenen Werte beziehen sich auf Frau M. N. Die Werte bei Herrn Dr. N. N. zeigen ein im Wesentlichen gleichsinniges Verhalten.

Tabelle 1: Ausleitungstherapie bei Frau M. N. und erhobene Bleikonzentrationen

Datum		Bleikonzentrationen und Referenzbereiche		
		Vollblut (µg/l) bis 70	Basalharn (µg/g Krea) bis 4,2	nach Mobilisierung (µg/g Krea) bis 75
15.01.2016	Blutprobe	399		
21.01.2016	Blutprobe	454		
	<b>Ausleitungstherapie</b>			
23.01.2016	1,5 g DMSA p.o.			
27.01.2016	1,0 g Na-Mg-EDTA i.v. + 0,5 g DMSA p.o.			
28.01.2016	Blutprobe	255		
31.01.2016	1,2 g Na-Mg-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
31.01.2016	Blutprobe und Harnprobe	180	110	5.368
04.02.2016	1,5 g DMSA p.o.			
08.02.2016	0,76 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
11.02.2016	0,95 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
14.02.2016	1,14 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
15.02.2016	Blutprobe	74		
18.02.2016	1,2 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,5 g DMSA p.o.			
18.02.2016	Harnprobe		29,5	551
23.02.2016	1,4 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
28.02.2016	1,4 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
06.03.2016	1,4 g Mg-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
22.03.2016	Harnprobe		8,2	
22.03.2016	1,4 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
23.03.2016	Blutprobe und Harnprobe	72		340
04.04.2016	Ca-Na-EDTA 750 mg Supp. + 1,0 g DMSA p.o.			
20.04.2016	Blutprobe	64		
20.04.2016	1,4 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
03.05.2016	1,4 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,0 g DMSA p.o.			
07.05.2016	Ca-EDTA-Liposomal 25 ml			
16.05.2016	1,4 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,5 g DMSA p.o.			
16.05.2016	Harnprobe		2,9	133
01.06.2016	1,4 g Ca-Na-EDTA i.v. + 1,5 g DMSA p.o.			
16.06.2016	1,5 g DMSA p.o.			
04.07.2016	Harnprobe		2,1	
04.07.2016	250 mg DMPS i.v. + 1,0 g DMSA oral			
04.07.2016	Harnprobe			141

Rot dargestellte Werte kennzeichnen Überschreitungen der Referenzbereiche

## Diskussion der Bleikonzentrationen unter Ausleitungstherapie

Die initial stark erhöhte Bleikonzentration im Vollblut zeigt unter der Ausleitungstherapie eine rasch rückläufige Entwicklung und liegt am 20.04.2016, also nach zirka drei Monaten Ausleitungstherapie wieder im Normalbereich. Die Bleikonzentrationen im Vollblut sind auch danach weiter rückläufig und betragen am 11.07.2016 30 µg/l, am 14.09.2016 31 µg/l (bei Herrn Dr. N. N. 29 µg/l).

Auch die Bleikonzentrationen im Basalharn gehen rasch zurück und erreichen im Mai 2016, nach vier Monaten Ausleitungstherapie, wieder den Normalbereich. Im Mobilisationstest zeigt sich eine exzessive Erhöhung der Bleiauscheidung im Harn mit anfänglich 5.368 µg/g Kreatinin (31.01.2016). Bereits am 18.02.2016 ist die Harnausscheidung nach Mobilisierung auf 551 µg/g Kreatinin, also auf zirka 10 % des Ausgangswertes zurückgegangen. Allerdings ergeben sich sowohl im Mai als auch im Juli 2016 noch hohe Bleiauscheidungen nach Mobilisierung. Dies weist darauf hin, dass Blei noch aus Depots mobilisiert werden kann.

## Fazit

Immer wieder wird über Fälle von Bleibelastungen berichtet, die von Keramikgeschirr mit bleihaltigen Glasuren ausgehen. Meist handelt es sich dabei um Importware aus Südeuropa beziehungsweise nordafrikanischen Staaten. Im vorliegenden Fall fanden sich entsprechende Belastungen auch in Geschirr mit Bleiglasur aus Siebenbürgen.

Die Bleibelastungen bei Frau M. N. und Herrn Dr. N. N. wurden durch stark erhöhte Konzentrationen in Vollblut, im Basalharn und im Mobilisationstest nachgewiesen. Unter der durchgeführten Ausleitungstherapie wurden erst nach drei Monaten (Vollblut) beziehungsweise vier Monaten (Basalharn) wieder Normalwerte erreicht. Noch nach fünf Monaten zeigt der Mobilisationstest bei Frau M.N. erhöhte Werte. Dies weist darauf hin, dass noch immer Depots bezüglich des Elements Blei vorhanden sind. Insgesamt zeigt die durchgeführte Ausleitungstherapie mit Kombinationen einer parenteralen Gabe verschiedener EDTA-Präparate und oraler Gabe von DMSA eindrucksvolle Erfolge mit kontinuierlich rückläufigen Konzentrationen in Blut und Harn.

## Adipokine: Adiponectin und Leptin als wichtige Biomarker für metabolisches Syndrom, Insulinresistenz und Atherosklerose

Das Fettgewebe ist ein endokrines Organ und bildet eine ganze Reihe von Fettgewebshormonen, die als **Adipokine** bezeichnet werden. Zu ihnen gehören als Leitsubstanzen Adiponectin und Leptin. Weitere vom Fettgewebe gebildete Signalstoffe sind Hepcidin, Resistin und Visfatin. Auch Mediatorstoffe wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6) oder Plasminogen-Aktivator-Protein (PAI) werden im Fettgewebe gebildet und können im weiteren Sinne zu den Adipokinen gezählt werden.

Während Adipokine wie Adiponectin und Leptin speziell von den Adipozyten gebildet und in die Zirkulation abgegeben werden, erfolgt die Sekretion von Zytokinen durch andere Zellen des Fettgewebes wie Makrophagen oder infiltrierte Monozyten.

Adipokine sind wichtige Regulatoren von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, sie beeinflussen die Insulinsensitivität und die Appetitregulation und modulieren inflammatorische Prozesse. Adipokine können daher ein Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas sowie metabolischem Syndrom und Diabetes sein. Gleichzeitig stellen sie auch mögliche Angriffspunkte bei der Behandlung dieser Erkrankungen dar, da z. B. Insulinsensitizer wie Thiazolidinedione und Metformin die Expression von Adipokinen beeinflussen.

Leptin und Adiponectin haben antagonistische Funktionen. Während hohes Leptin mit einer erhöhten Fettzellmasse korreliert und einen Biomarker für das metabolische Syndrom darstellt, hat Adiponectin Schutzfunktionen gegenüber atherogenen Veränderungen und ist mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms invers korreliert. Die Leptin/Adiponectin-Ratio ist daher ein wichtiges diagnostisches Kriterium im Hinblick auf das metabolische Syndrom.

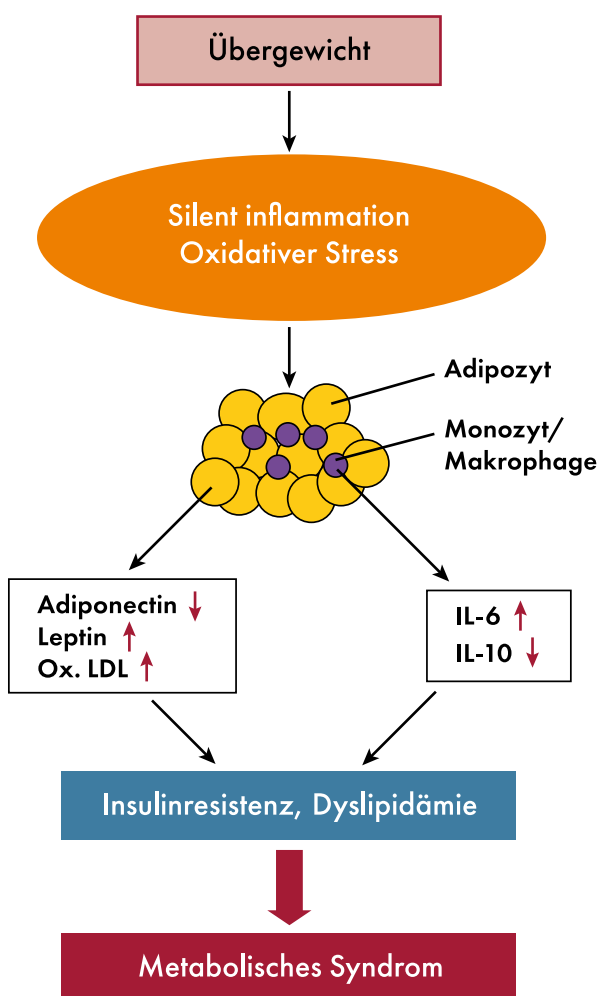


Abbildung 1:  
**Wichtige Biomarker beim Metabolischen Syndrom**  
(modifiziert nach Srikanthan et al.: *Int. J. Med. Sci.* 2016; 13: 25–38)

## Adiponectin

Adiponectin ist ein Peptid mit einem Molekulargewicht von 30 kD und wird praktisch ausschließlich von Adipozyten gebildet. Es entfaltet seine Wirkung über die beiden Rezeptoren Adipo-R-1 (vom Skelettmuskel und anderen Geweben exprimiert) sowie Adipo-R-2 (von Hepatozyten exprimiert).

Adiponectin hat Schutzwirkungen gegenüber atherogenen Veränderungen und ist mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms invers korreliert. Die Wirkungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und Lipogenese
- Stimulierung der Insulinsekretion und der Glukoseaufnahme der Muskulatur
- erhöht die Insulinempfindlichkeit, wobei seine Sekretion durch Insulinsensitizer stimuliert wird, was möglicherweise deren Wirkung erklären kann
- entzündungshemmende Wirkung durch Blockierung der Aktivierung von NF- $\kappa$ -B, Verminderung der Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF- $\alpha$  und Stimulierung des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10
- Verminderung der Oxidation von LDL.

Übergewichtige und Patienten mit metabolischem Syndrom haben in der Regel niedrige Adiponectinkonzentrationen. Gleiches gilt für Patienten mit essentieller Hypertonie. Entzündungsvorgänge hemmen die Sekretion von Adiponectin und niedriges Adiponectin kann ein Marker für Veränderungen im Sinne einer „silent inflammation“ sein.

Adiponectin ist negativ korreliert mit

- BMI und Hüftumfang
- viszeralem Fett
- Serumtriglyceriden
- Nüchternglukose
- systolischem und diastolischem Blutdruck.

Damit kann Adiponectin ein wichtiger Marker für metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Atherosklerose, inflammationsbedingte Gefäßschädigung und koronare Herzerkrankungen sein.

Eine Erhöhung der Adiponectinkonzentrationen kann durch Kalorienreduktion mit Gewichtsabnahme erreicht werden, idealerweise kombiniert mit einer individuell angepassten Erhöhung der körperlichen Aktivität. Die Therapie mit Insulinsensitizern bei Diabetikern erhöht die Konzentration von Adiponectin.

## Leptin

Leptin ist ein Peptid mit einem Molekulargewicht von 18,6 kD. Es wird hauptsächlich in den Adipozyten gebildet, in geringeren Mengen aber auch in der Plazenta, dem Knochenmark, der Skelettmuskulatur, der Hypophyse und dem Hypothalamus.

Rezeptoren für Leptin konnten in Neuronen verschiedener Bereiche des Hypothalamus identifiziert werden. Eine Gruppe dieser Neuronen produziert appetitstimulierende Neuropeptide wie Neuropeptid-Y (NPY), was durch Leptin unterdrückt wird.

Leptin hat folgende Funktionen:

- Hemmung der Nahrungsaufnahme
- Stimulierung des Energieverbrauchs
- Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und Fettsäuresynthese
- Aktivierung der Fettsäureoxidation in Leber und Muskel
- Stimulierung der Insulinsekretion und Glukoseaufnahme von Leber und Muskulatur
- Stimulierung der Sekretion inflammatorischer Zytokine.

Vor ein bis zwei Jahrzehnten wurde noch angenommen, dass Leptin ein appetitzügelndes Medikament sein könnte. Man musste jedoch feststellen, dass adipöse Personen erhöhte Leptinkonzentrationen haben und wahrscheinlich eine Leptinresistenz aufweisen. Dabei kann die physiologische Wirkung des Leptins auf Zielneuronen unterbleiben. Die Leptinkonzentrationen im Serum korrelieren direkt mit der Fettmasse des Organismus. Hohes Leptin ist daher ein Indikator für eine erhöhte Fettzellmasse. Dementsprechend bestehen direkte Korrelationen zu BMI, Hüftumfang und weiteren entsprechenden Markern.

Erhöhtes Leptin ist ein Biomarker für das metabolische Syndrom und korreliert mit Übergewicht, Insulinresistenz, Herzinsuffizienz und der Inzidenz des Herzinfarktes. Bei Gestationsdiabetes konnten signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen bei gleichzeitig deutlich vermindertem Adiponectin festgestellt werden.

Verschiedene Arbeiten der letzten Jahre befassen sich auch mit Zusammenhängen zwischen Übergewicht, hohen Serumkonzentrationen von Leptin und Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und Psoriasis. Leptin moduliert Immunfunktionen und hat eine primär proinflammatorische Wirkung. Hohe Leptinkonzentrationen können in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen und deren Progression eine wichtige Rolle spielen. Auch andere Adipokine sind in diese Regulationsprozesse involviert, was die Auswirkungen metabolischer Dysfunktionen auf das Immunsystem belegt.

## Leptin/Adiponectin-Ratio

Die Leptin/Adiponectin-Ratio kann ein besserer Marker für das metabolische Syndrom im Vergleich zu den Einzelwerten von Leptin und Adiponectin sein. Die Leptin/Adiponectin-Ratio ist auch ein Marker für arteriosklerotische Veränderungen und korreliert mit der Intima-Media-Dicke der Karotis. Bei Diabetespatienten haben solche des Typ-2 eine deutlich niedrigere Ratio als Patienten des Diabetes Typ-1.

In einer in diesem Jahr publizierten Arbeit (van Tienhoven-Wind et al.) wurden bei Patienten mit metabolischem Syndrom signifikant niedrigere Adiponectinkonzentrationen und deutlich höhere Leptinkonzentrationen nachgewiesen. Patienten mit metabolischem Syndrom wiesen eine um zirka 3,5 höhere Leptin-/Adiponectin-Ratio (L/A-Ratio) auf. Dies verdeutlicht die Bedeutung dieser Ratio als Biomarker für das metabolische Syndrom (Abbildung 2).

### Adiponectin, Leptin und Leptin/Adiponectin (L/A)-Ratio bei Patienten mit und ohne metabolisches Syndrom

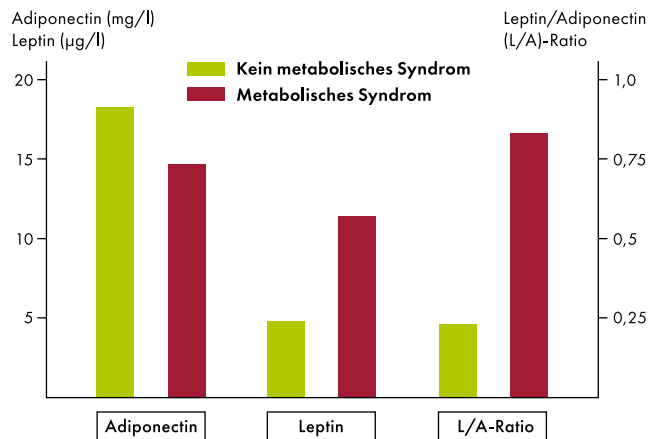


Abbildung 2: Quelle: van Tienhoven-Wind et al.: *Lipids in Health and Disease* 2017; 16:6

Neuere Arbeiten beschreiben eine Verschiebung des Leptin/Adiponectin-Verhältnisses mit Erhöhung von Leptin und Verminderung von Adiponectin im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Tumorerkrankungen.

#### Literatur

- Adja, R. et al.: Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J.Diabetes Res.* 2015; doi: 10.1155/2015/648239
- Srikanthan, K. et al.: A systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int.J.Med.Sci.* 2016; 13: 25–38
- Van Saun, M.N.: Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin.Cancer Res.* 2013; 19: 1926–1932
- van Tienhoven-Wind et al.: Increased leptin/adiponectin ratio relates to low-normal thyroid function in metabolic syndrome. *Lipids in Health and Disease* 2017; 16: 6
- Versini, M. et al.: Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun.Rev.* 2014; 13: 981–1000
- Xu, J. et al.: Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2014; doi: 10.1155/2014/926932

## Calprotectin im Stuhl: ein wichtiger Entzündungsmarker bei gastro-intestinalen Erkrankungen

Mehrere Stuhlparameter sind zum Nachweis von latenten oder manifesten entzündlichen Veränderungen der Darmmukosa etabliert. Bei signifikanten Erhöhungen dieser Parameter ist in der Regel eine weitere endoskopische und histologische Abklärung erforderlich. Liegt bereits eine endoskopisch oder histologisch gesicherte Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wie z. B. M. Crohn oder Colitis ulcerosa vor, ermöglichen diese Entzündungsmarker eine Einstufung der Krankheitsaktivität und dienen dem Monitoring des Therapieerfolges.

Calprotectin ist dabei der wichtigste und sensitivste Marker bei entzündlichen Veränderungen des Gastro-Intestinal-Traktes. Weitere Marker sind z. B. Lactoferrin sowie das Eosinophile Protein X (EDN).

#### Was ist Calprotectin?

Calprotectin stellt mit zirka 60% das mengenmäßig häufigste Protein im Cytosol neutrophiler Granulozyten dar, wobei sich geringere Konzentrationen auch in Monozyten finden. Bei entzündlichen Veränderungen des Intestinums wandern polymorphkernige Neutrophile in die intestinale Mukosa ein und es kommt zu einer Freisetzung von Calprotectin in das Darmlumen mit nachfolgender erhöhter Exkretion im Stuhl. Je nach Ausmaß der entzündlichen Aktivierungen kann der obere Referenzbereich von Calprotectin im Stuhl um bis zum hundertfachen überschritten werden. Erhöhte Calprotectinkonzentrationen im Stuhl finden sich bei fast allen gastro-intestinalen Erkrankungen mit entzündlicher Komponente sowie auch bei Neoplasien des Magen-Darm-Traktes.

### Calprotectin im Stuhl bei gastro-intestinalen Erkrankungen

(modifiziert nach Manz et al., 2012)

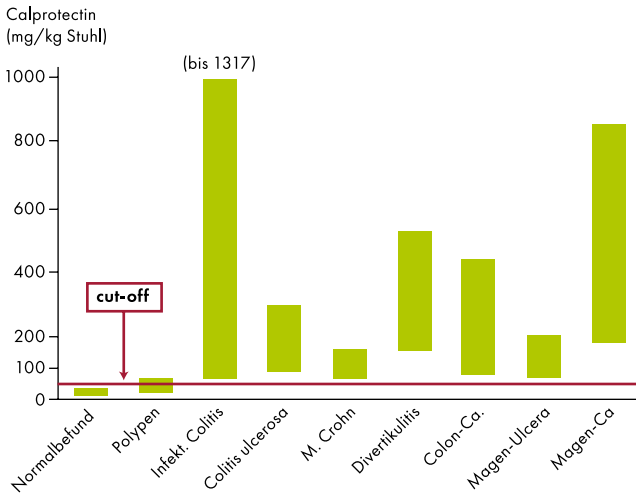


Abbildung 1

### Differenzierung zwischen organischen und funktionellen Darmerkrankungen

Bei gastro-intestinalen Erkrankungen mit entzündlicher Genese oder Beteiligung kommt es als Folge der Einwanderung von Neutrophilen in das Darmlumen zu einem Anstieg des fäkalen Calprotectins. Erhöhungen ergeben sich z. B. bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Bei einem Reizdarmsyndrom beziehungsweise bei organischen Erkrankungen des Intestinaltraktes wie z. B. bei Polypen fehlt hingegen in aller Regel der Anstieg des Calprotectins. Dieser Marker erlaubt damit eine Differenzierung zwischen organischen und funktionellen Darmerkrankungen, also z. B. eine Abgrenzung eines Reizdarmsyndroms (IBS) von einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (IBD).

### Verlauf von Krankheitsaktivität und Therapiemonitoring

Calprotectin zeigt als entzündungsspezifischer Marker die Entzündungsaktivitäten bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa an und korreliert sehr gut mit histologischen und endoskopischen Befunden der Krankheitsaktivität. Ansteigende Calprotectinwerte können bereits vor dem Auftreten einer klinischen Symptomatik ein Rezidiv anzeigen (Abbildung 2, Seite 9). Unter erfolgreicher therapeutischer Intervention kommt es hingegen zu einem raschen Rückgang erhöhter Calprotectinwerte.

### Differentialdiagnose bei akuter infektiöser Diarrhoe

Bei einer akuten nicht entzündlichen Diarrhoe sind Marker wie Calprotectin im Stuhl in aller Regel nicht vermehrt nachweisbar. Damit ist eine Abgrenzung zu einer akuten entzündlichen Diarrhoe möglich.

### Calprotectin und Tumorerkrankungen

Bei kolorektalen Carcinomen sind in zirka 90 % der Fälle Erhöhungen des Calprotectins nachweisbar, wobei der obere Referenzbereich um den Faktor 10 bis 20 überschritten werden kann. Auch beim Magen-Carcinom finden sich meist deutliche Anstiege von Calprotectin im Stuhl. Aufgrund seiner fehlenden Spezifität ist Calprotectin für die Diagnosestellung eines gastro-intestinalen Carcinoms nicht geeignet.

#### Literatur

- Alibrahim, B. et al.: Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: A mini review. *Can.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2015; 29: 157–163
- Däbritz, J. et al.: Diagnostic utility of fecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome. *World J.Gastroenterol.* 2014; 20: 373–375
- Hämäläinen, A. et al.: Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. *World J.Gastroenterol.* 2011; 21: 5166–5171
- Manz, M. et al.: Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterology* 2012; 12: 5–14
- Walshem, M.E. and Sherwood, R.A.: Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin.Exp.Gastroenterol.* 2016; 9: 21–29



**Stuhlbefund: Patientin M. O., weiblich, geb. 30.04.1966, Morbus Crohn, V. a. Schub**

Untersuchung	Ergebnis	Referenzbereich	Einheit	Diagramm
<b>Spezielle Stuhlparameter</b>				
Calprotectin	<b>294 +</b>	bis 50	mg/kg	
50-99 mg/kg Grenzwertig positive Calprotectinkonzentration. Kein eindeutiger Hinweis auf eine akute Entzündung. Bei weiter bestehendem Verdacht wird eine Kontrolluntersuchung empfohlen.				
alpha1-Antitrypsin	195	bis 268	µg/g	
Sekretor. IgA	<b>390 -</b>	510-2040	µg/ml	
Pankreas-Elastase	425	ueber 200	µg/g	
Eosinophiles Protein X - EDN	<b>2440 +</b>	bis 1700	ng/ml	
Lactoferrin	4.10	bis 7.20	µg/g	
Zonulin	94	14-108	ng/ml	

Abbildung 2

Im vorliegenden Befundbeispiel bei einer Patientin mit Morbus Crohn zeigt sich nach einem mehrmonatigen rezidivfreien Intervall eine deutliche Erhöhung beim Calprotectin, was den bereits klinisch geäußerten Verdacht auf einen akuten Schub erhärtet. Bei den anderen Entzündungsparametern findet sich zwar eine Erhöhung für EDN, nicht jedoch für Lactoferrin. Wir beobachten häufig auch bei deutlich positivem Ausfall anderer Entzündungsmarker nur ein spätes Ansprechen des Lactoferrins, so dass auch aus dieser Sicht dem Calprotectin eine höhere klinische Relevanz beizumessen wäre. Betrachtet man die weiteren Parameter, so ist das sekretorische IgA vermindert, was auf eine Schwächung des mukosalen Immunsystems hinweist. Alpha-1-Antitrypsin und Zonulin liegen im Normalbereich und sprechen gegen eine erhöhte intestinale Permeabilität. Bei normaler Pankreaselastase ist eine exokrine Pankreasinsuffizienz unwahrscheinlich.

## Mikronährstoffe und Demenzerkrankungen: Omega-3-Fettsäuren und B-Vitamine

Die Zahl der Demenzerkrankten in Deutschland wird auf 1,6 Millionen geschätzt. Mit etwa 60 bis 65 % ist die Alzheimer-Krankheit die häufigste Demenzursache. Während bei den 65- bis 69-jährigen nur zirka 1,6 % betroffen sind, sind dies im Alter von 80 bis 84 Jahren bereits 15,6 % und bei den über 90-jährigen bereits 41 % der Bevölkerung. Mit der stetigen Zunahme der Lebenserwartung werden die Krankenzahlen in der Zukunft noch deutlich ansteigen und sich bis zum Jahr 2050 in etwa verdoppeln.

Eine ganze Reihe von Studien hat sich mit den Zusammenhängen zwischen der Abnahme der kognitiven Leistungen bei Älteren und der Versorgungslage bezüglich der Makro- und insbesondere der Mikronährstoffe befasst.

### Fettsäuren

Von besonderer Bedeutung sind dabei die Fettsäuren, die für die Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion biologischer Membranen einschließlich des Nervengewebes unerlässlich sind. Fettsäuren haben einen ausgeprägten Einfluss auf die Fluidität von Membranen. Nach dem Fettgewebe hat das Zentralnervensystem die höchsten Konzentrationen von Lipiden und damit auch von Fettsäuren. Die Lipide des Gehirns enthalten hohe Anteile an langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere Docosahexaensäure (DHA) und Arachidonsäure (AA).

Bei einer in den Niederlanden durchgeführten Studie (van Gelder et al., 2007) wurde bei Älteren in einem Alter zwischen 70 und 89 Jahren die Aufnahme der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA über einen Ernährungsfragebogen erhoben. Die kognitive Leistung wurde über die „Mini-Mental State Examination (MMSE)“ erhoben, wobei ein maximaler Wert von 30 Punkten erreicht werden konnte. Gleichzeitig wurden weitere Informationen zu Lebensstil, Rauchgewohnheiten, körperlicher Aktivität usw. abgefragt.

In einer fünfjährigen Beobachtungszeit kam es bei denjenigen Personen, die keinen Fisch konsumierten, zu einer Abnahme von MMSE von 1,4 Punkten, bei den Fischkonsumenten jedoch nur um durchschnittlich 0,2 Punkte.

Da Fisch die Hauptquelle für die Zufuhr der längerkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA darstellt, dürfte das Ergebnis dieser Studie auf den protektiven Effekt von EPA und DHA im Hinblick auf eine Abnahme der kognitiven Funktionen zurückzuführen sein. Allerdings darf nicht übersehen werden, dass möglicherweise auch andere Inhaltsstoffe von Fischen protektive Wirkungen haben könnten.

In einer weiteren Studie (Heude et al., 2003) wurden die Konzentrationen gesättigter, einfach ungesättigter und mehrfach ungesättigter Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren erhoben und die Entwicklung der kognitiven Funktionen in einer Kohorte von 256 Männern im Alter von 63 bis 64 Jahren über vier Jahre beobachtet. Dabei waren höhere Konzentrationen an gesättigten und mehrfach ungesättigten Omega-6-Fettsäuren mit einer stärkeren Abnahme der kognitiven Fähigkeiten korreliert, während höhere Konzentrationen an mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren mit einem deutlich verminderten Risiko der Abnahme kognitiver Leistungen assoziiert waren. Die Autoren diskutieren auch die Bedeutung einer Neuroinflammation zum Beispiel bei der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit. Während AA Ausgangspunkt für die Bildung proinflammatorischer Mediatoren wie Eicosanoiden ist, haben Omega-3-Fettsäuren wie EPA und DHA antiinflammatorische Wirkungen.

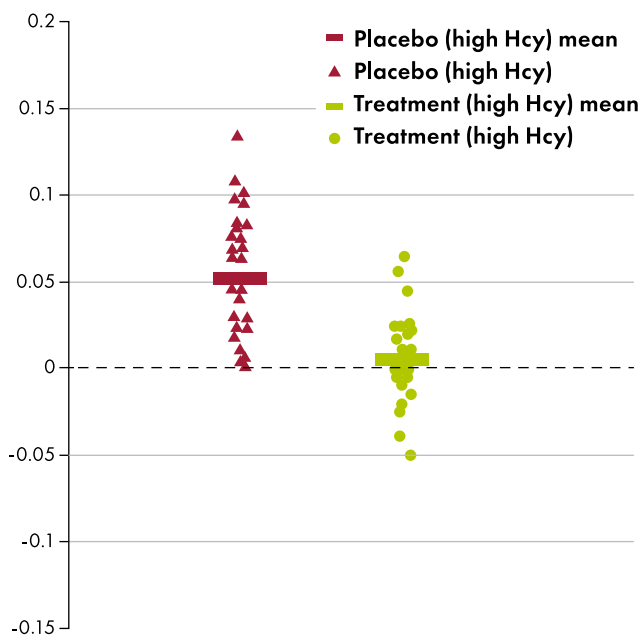
In einer in diesem Jahr publizierten placebokontrollierten Doppelblindstudie konnte ein protektiver Effekt einer Gabe von Omega-3-Fettsäuren (480 mg DHA und 720 mg EPA täglich) bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren auf kognitive Funktionen nachgewiesen werden (Bo et al., 2017). Die kognitiven Funktionen wurden über einen Basic Cognitive Aptitude Test erhoben.

## B-Vitamine

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass erhöhte Serumkonzentrationen von Homocystein mit einer Abnahme kognitiver Leistungen und einer erhöhten Inzidenz der Demenz einschließlich Morbus Alzheimer korreliert sind (Clarke et al., 1998; Seshadri et al., 2002). Erhöhte Homocystein-Konzentrationen führen zu oxidativem Stress und Gefäßentzündung und können enzymatische und nicht enzymatische anti-oxidative Funktionen blockieren. Die Vitamine B6, B12 und Folsäure spielen eine wichtige Rolle im Stoffwechsel des Homocysteins und Defizite bezüglich dieser B-Vitamine sind eine häufige Ursache für Homocystein-Erhöhungen.

In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde der Effekt einer täglichen Gabe von 0,8 mg Folsäure, 0,5 mg Vitamin B12 und 20 mg Vitamin B6 auf die Entwicklung einer zerebralen Atrophie im Bereich der grauen Substanz untersucht. Die Beobachtungszeit betrug 24 Monate. In der Placebogruppe waren höhere Homocystein-Konzentrationen mit einem stärkeren Verlust der grauen Substanz assoziiert, was jedoch weitgehend durch die Gabe der B-Vitamine in der Verumgruppe verhindert werden konnte. Allerdings ist der günstige Effekt der B-Vitamine auf solche Studienteilnehmer beschränkt, die erhöhtes Homocystein (über 11 µmol/l) aufwiesen (Douaud et al., 2013 – *Abbildung 1*).

Verlust an grauer Substanz



**Abbildung 1: Abnahme der grauen Substanz bei älteren Patienten mit hohen Homocystein-Konzentrationen unter Placebo (rot) und B-Vitaminen (grün)**

Quelle: Douaud et al.: PNAS 2013; 110: 9523–9528

In einer in diesem Jahr publizierten Studie (Hughes et al., 2017) konnte nachgewiesen werden, dass ein niedriger Vitamin B6-Status mit einem 3,5-fach erhöhten Risiko für eine schnellere Abnahme kognitiver Leistungen einhergeht.

## Interaktionen von Omega-3-Fettsäuren mit B-Vitaminen

Bei den potenziellen Schutzwirkungen von Mikronährstoffen auf Gehirnfunktionen handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen mit wechselseitigen Beeinflussungen. Besonders die Interaktionen zwischen B-Vitaminen (vor allem im Hinblick auf die Homocysteinsenkung) und den Omega-3-Fettsäuren sind dabei wichtig. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen den Homocystein- und den Plasmakonzentrationen von Omega-3-Fettsäuren. B-Vitamine sind erforderlich für Methylierungsreaktionen sowie für die Umwandlung von Phosphatidylethanolamin in Phosphatidylcholin und greifen damit in den Fettstoffwechsel ein.

In einer randomisierten kontrollierten Studie (Jerneren et al., 2015) wurde einer Studiengruppe älterer Personen in einem Alter von über 70 Jahren mit milder kognitiver Einschränkung täglich 0,8 mg Folsäure, 20 mg Vitamin B6 und 0,5 mg Vitamin B12 supplementiert. Zu Beginn der Studie und nach zwei Jahren wurde eine Schädelmagnetresonanztomographie durchgeführt. Diese Untersuchungen zeigten eine hoch signifikante Abhängigkeit der Wirkung der B-Vitamin-Supplementierung von den Plasmakonzentrationen von längererkettigen Omega-3-Fettsäuren (EPA und DHA). Bei denjenigen Patienten, die initial hohe Konzentrationen an Omega-3-Fettsäuren aufwiesen, verlangsamte die Gabe der B-Vitamine die Hirnatrophie-Rate um zirka 40 % verglichen mit Placebo. B-Vitamine hatten jedoch keine signifikanten Wirkungen bei denjenigen Patienten mit niedrigen Konzentrationen der Omega-3-Fettsäuren (*Abbildung 2*).

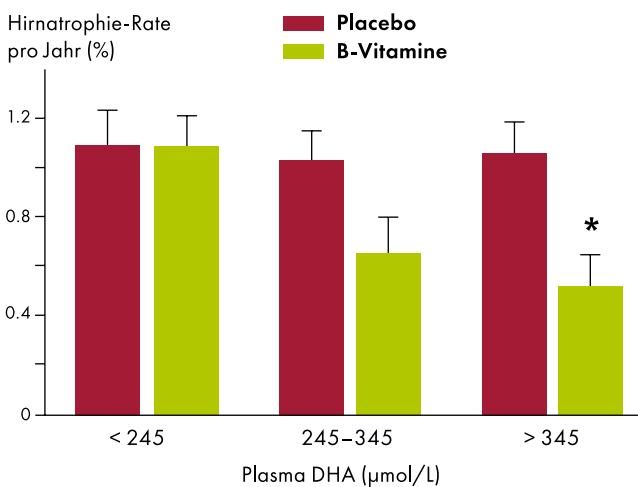


Abbildung 2: **Verminderung der jährlichen Hirnatrophie-Rate bei Älteren mit kognitiver Einschränkung durch B-Vitamine in Abhängigkeit von den initialen Plasma-Konzentrationen von DHA** (vergleichbare Ergebnisse auch für EPA und Gesamt-Omega-3-Fettsäuren).

Quelle: Jerneren et al.: *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102: 215-221

In anderen Studien wurde eine klare inverse Beziehung zwischen der Höhe der Homocysteinkonzentrationen und den Serumkonzentrationen längerkettiger Omega-3-Fettsäuren wie EPA und DHA aufgezeigt. Niedrigere Konzentrationen der Omega-3-Fettsäuren gehen mit höherem Homocystein einher (Baierle et al., 2014). Die kognitiven Leistungen älterer Patienten (über 60 Jahre) waren positiv korreliert mit den Fettsäuren Nervensäure und DHA sowie der Gesamtkonzentration an mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, während gesättigte Fettsäuren wie Palmitinsäure und Stearinsäure ebenso wie Homocystein negativ mit den kognitiven Leistungen korreliert waren.

Die Wechselwirkungen zwischen Omega-3-Fettsäuren, B-Vitaminen und Homocystein sind sicherlich noch nicht in vollem Umfang hinsichtlich ihrer Wirkungsmechanismen aufgeklärt. Am Beispiel der Interaktionen zwischen B-Vitaminen und Omega-3-Fettsäuren bei Demenz einschließlich Alzheimer-Krankheit kann jedoch aufgezeigt werden, dass die isolierte Betrachtung der präventiven und therapeutischen Wirkungen einzelner Mikronährstoffe durch eine stärkere Berücksichtigung solcher komplexer Wechselwirkungen ersetzt werden muss.

#### Literatur

Baierle, M. et al.: Fatty acid status and its relationship to cognitive decline and homocysteine levels in the elderly. *Nutrients* 2014; 6: 3624–3640

Bo, Y. et al.: The n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improves the cognitive function in the Chinese elderly with mild cognitive impairment: A double-blind randomized controlled trial. *Nutrients* 2017; pii. E54. doi: 10.3390/nu9010054

Clarke, R. et al.: Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch.Neurol.* 1998; 55: 1449–1455

Douaud, G. et al.: Preventing Alzheimer’s disease-related grey matter atrophy by B vitamin treatment. *PNAS* 2013; 110: 9523–9528

Heude, B. et al.: Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes – the EVA study. *Am.J.Clin.Nutr.* 2003; 77: 803–808

Hughes, C.F. et al.: B vitamin intake in biomarker status in relation to cognitive decline in healthy older adults in a 4-year follow-up study. *Nutrients* 2017; pii; E53, doi: 10.3390/nu9010053

Jerneren, F. et al.: Brain atrophy in cognitively impaired elderly: The importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am.J.Clin.Nutr.* 2015; 102: 215–221

Seshadri, S. et al.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease. *N.Engl.J.Med.* 2002; 346: 476–483

van Gelder, B.M. et al.: Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-year cognitive decline in elderly men: The Zutphen Elderly Study. *Am.J.Clin.Nutr.* 2007; 85: 1142–1147