GANZIMMUN DIAGNOSTICS AG

Test, Dorothee	
geb. 12.07.1981 w	
Barcode 42387363	
Labornummer 1810220070	
Probenabnahme am 22.10.2018	
Probeneingang am 22.10.2018 09:38	
Ausgang am 23.10.2018	

GANZIMMUN AG - Hans-Böckler-Straße 109 - 55128 Mainz

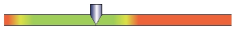
Praxis
Dr. med. Hugo Muster
Facharzt für Allgemeinmedizin
Hans-Böckler-Str. 109
55128 Mainz

DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13147-01-00

Laborärztlicher Befundbericht

Benötigtes Untersuchungsmaterial: 1. Morgenurin stab. (HCL)

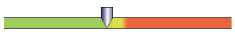
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Vorwert	Referenzbereich/ Nachweisgrenze
Klinische Chemie				
Kreatinin im 1. Morgenurin (stabilisiert)	0,40	g/l		0,25 - 2,00
				Bitte beachten Sie den geänderten Normbereich.
Hinweis:				.
Die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Urin dient hier lediglich als Mass der individuellen Konzentrationsleistung der Niere. Hohe Werte weisen auf eine Harnkonzentrierung hin, niedrige Werte auf eine starke Verdünnung. Erst die Berücksichtigung dieser Gegebenheiten ermöglicht die korrekte Beurteilung des angeforderten Analyts.				
Mikronährstoffe				
Organische Säuren:				
Bitte beachten Sie:				
Bitte beachten Sie die geänderten Referenzbereiche der Organischen Säuren (Organix) und ihrer Metabolite ab Oktober 2018.				
Vitamin-B-Marker:				
Methylmalonsäure i. Urin	1,25	mg/g Kreatinin		< 1,89
				Bitte beachten Sie den geänderten Normbereich.
Alpha-Ketoisovaleriansäure	0,25	mg/g Kreatinin		< 0,40
Alpha-Ketoisocapronsäure	0,25	mg/g Kreatinin		< 0,38
Alpha-Keto-b-Methylvaleriansäure	0,25	mg/g Kreatinin		< 1,00
Energiestoffwechsel:				
Zitronensäure	7,50	mg/g Kreatinin		< 601
Cis-Aconitsäure	50,00	mg/g Kreatinin		< 123
Alpha-Ketoglutarsäure	37,50	mg/g Kreatinin		< 33,00
Bernsteinsäure	1,00	mg/g Kreatinin		< 2,10
Fumarsäure	0,25	mg/g Kreatinin		< 0,70

Äpfelsäure	1,25	mg/g Kreatinin		< 1,90
Laktat i. Urin	25,00	mg/g Kreatinin		6,30 - 40,70
Pyruvat i. Urin	5,00	mg/g Kreatinin		0,90 - 6,60
Laktat-Pyruvat-Ratio i. Urin	5,00	Ratio		2,0 - 17,8

Dysbiose:

4-OH-Benzoesäure	0,10	mg/g Kreatinin		< 0,60
Benzoesäure	0,13	mg/g Kreatinin		< 0,17
Dihydroxyphenylpropionsäure	0,03	mg/g Kreatinin		< 0,11
Hippursäure	5,00	mg/g Kreatinin		< 363
Tricarballylsäure	2,50	mg/g Kreatinin		< 3,30
Weinsäure	12,50	mg/g Kreatinin		< 58,70
Citramalsäure	2,50	mg/g Kreatinin		< 3,87
p-OH-Phenylessigsäure	10,00	mg/g Kreatinin		4,80 - 12,00
m-OH-Phenlyessigsäure	12,50	mg/g Kreatinin		> 2,00
p-Cresol	12,50	mg/g Kreatinin		< 127
Indikan	5,00	mg/g Kreatinin		< 66,60

Neurotransmitter:

Vanillinmandelsäure	**5,00**	mg/g Kreatinin		< 3,00
Homovanillinsäure	5,00	mg/g Kreatinin		< 7,40
5-Hydroxyindolessigsäure i. Urin	1,25	mg/g Kreatinin		< 2,40
Tryptophan	**5,00**	mg/g Kreatinin		7,30 - 12,50
L-Kynurenin	0,25	mg/g Kreatinin		< 0,60
L-Kynurenin/Tryptophan-Ratio	**0,05**	Index		< 0,05
				Indolamin-2,3-Dioxygenase-(IDO)-Aktivität
Kynureninsäure	**5,00**	mg/g Kreatinin		< 2,80
Kynureninsäure/L-Kynurenin-Ratio	20,00	Index		> 4,00
Xanthurensäure	0,50	mg/g Kreatinin		< 1,00
Chinolinsäure	5,00	mg/g Kreatinin		< 5,50

Detoxifikation:

2-Methylhippursäure	0,03	mg/g Kreatinin		< 0,05
Orotsäure	0,05	mg/g Kreatinin		< 0,46
Glucarsäure	1,25	mg/g Kreatinin		< 4,70
alpha-Hydroxybuttersäure	0,05	mg/g Kreatinin		< 0,40
Pyroglutaminsäure	12,50	mg/g Kreatinin		< 27,60

TMA/TMAO:

TMAO	12,5	mg/g Kreatinin		< 70,00
				Graubereich: 39 - 70 mg/g Krea
TMA	37,5	µg/g Kreatinin		< 200
				Graubereich: 121 - 200 µg/g Krea
Betain	**2,5**	mg/g Kreatinin		4,00 - 21,00
Cholin	**1,3**	mg/g Kreatinin		1,70 - 4,00

GANZIMMUN DIAGNOSTICS AG

Test, Dorothee	
geb. 12.07.1981 w	
Barcode 42387363	
Labornummer 1810220070	
Probenabnahme am 22.10.2018	
Probeneingang am 22.10.2018 09:38	
Ausgang am 23.10.2018	

Magen-Darm-Diagnostik

D-Arabinitol i. Urin	12,50 mg/g Kreatinin		< 67,40

Bitte beachten Sie den geänderten Normbereich.

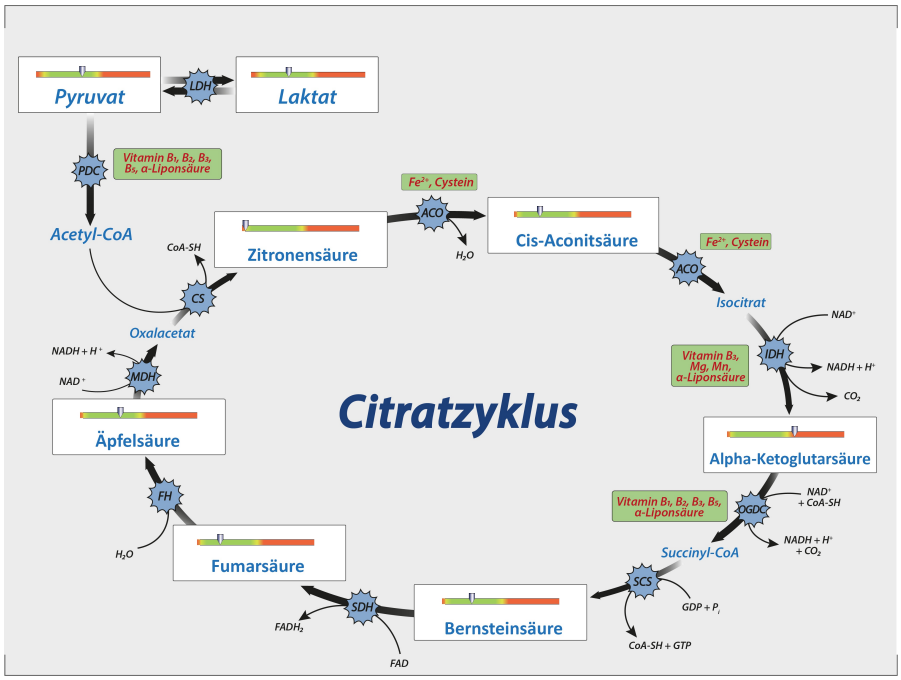
Hinweistext

Bitte beachten Sie:

Bitte beachten Sie die geänderten Referenzbereiche der Organischen Säuren (Organix) und ihrer Metabolite ab Oktober 2018.

Mikronährstoffdiagnostik - Befundinterpretation

Energiestoffwechsel (Citratzyklus)



Legende

Enzyme

ACO	Aconitat-Hydratase
CS	Citrat-Synthase
FH	Fumarat-Hydratase
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
LDH	Laktatdehydrogenase
MDH	Malatdehydrogenase
OGDC	alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex
PDC	Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex
SCS	Succinyl-CoA-Synthetase
SDH	Succinat-Dehydrogenase

Cofaktoren

Der Citratzyklus bildet die zentrale Schaltstelle des gesamten Stoffwechsels. In ihm laufen die Abbauwege der Kohlenhydrate, Fette und Proteine in Form der aktivierten Essigsäure (Acetyl-CoA) zusammen. Acetyl-CoA wird unter Energiegewinnung metabolisiert. Darüber hinaus ist der Citratzyklus über seine Zwischenprodukte Ausgangspunkt für einige Biosynthesen, z.B. der Aminosäuren Glutamin, Arginin, Prolin.
Eine Überproduktion der Intermediärprodukte aufgrund von Coenzym- und Cofaktormangel, insbesondere durch die **ungenügende Versorgung mit Coenzym Q10 und alpha-Liponsäure,** hat eine mitochondriale Dysfunktion und **eingeschränkte Energieproduktion** zur Folge.
Erniedrigte Konzentrationen der Metaboliten basieren oftmals auf unzureichender Bereitstellung von Kohlenstoffatomen, die von Aminosäuren auf diese Zwischenprodukte des Citratzyklus übertragen werden. Folge ist eine Herabsetzung der

Energiegewinnung.

Alpha-Ketoglutarsäure

Alpha-Ketoglutarsäure entsteht bei der Oxidation von Isozitronensäure und wird zu Bernsteinsäure oxidiert. Dieser Stoffwechselweg ist mit einer hohen Energieproduktion verbunden. Er benötigt eine Reihe an Mikronährstoffen als Coenzyme, so Vitamin B1, B2, B3, B5, Alpha-Liponsäure, Magnesium, Mangan sowie Coenzym A.
Nährstoffmangel, mitochondriale Dysfunktion sowie der **gestörte Abbau der Aminosäuren Glutaminsäure, Arginin, Histidin, Prolin und Glutamin** sind Ursachen für die **erhöhte Konzentration** dieses Metaboliten.
Außerdem kann **Arsen** den enzymatischen Stoffwechselweg blockieren.

Dysbiose

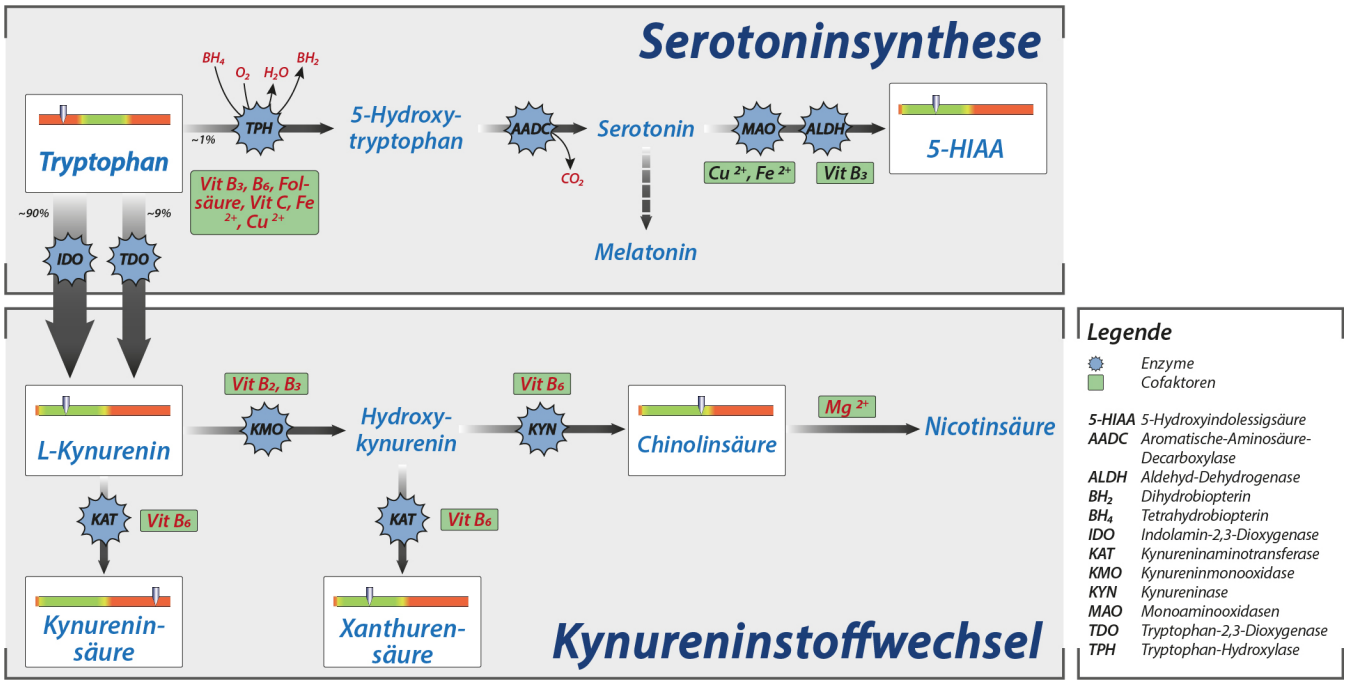
meta-Hydroxy-phenylessigsäure

Meta-Hydroxyphenylessigsäure kann durch das Mikrobiom aus sekundären Pflanzenstoffen (Polyphenolen) oder aromatischen Aminosäuren gebildet werden.
Meta-Hydroxyphenyessigsäure wird die Funktion eines Radikalfängers zugeschrieben und damit eine protektive Wirkung gegen die Entwicklung von Darmkrebs.
Ein starkes Wachstum von Bifidobakterien im Darm kann sich in erhöhten Werten widerspiegeln. Darüber hinaus kann Konsum von grünem Tee oder Buchweizen die Synthese der Meta-Hydroxyphenylessigsäure fördern.

p-Cresol Sulfat

p-Cresol Sulfat ist eines der Endprodukte des bakteriellen Stoffwechsels pflanzlicher Polyphenole, oder der Fermentation von tyrosinhaltigen Proteinresten aus der Nahrung. p-Cresol wird vor allem durch Bakterien wie *Proteus vulgaris* und *Clostridium difficile* gebildet.

Neurotransmitter



Tryptophan ist Ausgangssubstanz des Neurotransmitters Serotonin und des Hormons Melatonin. Es übt eine wichtige Funktion im Leberstoffwechsel aus und wird im Kynurenstoffwechsel bis zum NAD+ metabolisiert. Dabei entstehen Metabolite mit neurotoxischen oder neuroprotektiven Eigenschaften.

Tryptophan in der Serotoninsynthese
Unter physiologischen Bedingungen wird Tryptophan durch die Tryptophan-Hydroxylase (THP) in 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) überführt. Dabei werden als Cofaktoren Folsäure, Vitamin B3, Vitamin B6, Vitamin C, Eisen, Kupfer und Tetrahydrobiopterin (BH4) benötigt. 5-HTP wird weiter durch die aromatische L-Aminosäuredecarboxylase in Serotonin überführt. Letzteres wirkt stimmungsaufhellend bis antidepressiv, entspannend und schmerzhemmend. Im Bereich des Gastrointestinaltraktes beeinflusst Serotonin die Motilität und aktiviert die intestinale glatte Muskulatur. Der Hauptmetabolit des Serotonins ist 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA).

Der Kynureninstoffwechsel
Im Kynureninstoffwechsel wird initial L-Tryptophan zu Formylkynurenin oxygeniert. Der Schritt wird durch zwei verschiedene Enzyme katalysiert. Zum einen durch die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), welche durch inflammatorische Zytokine (z.B IFN-gamma) stimuliert wird. Zum anderen durch die glucocortikoidabhängige Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO). Der Tryptophan-Pathway wird dadurch in Richtung Kynureninstoffwechsel gelenkt und es resultiert eine reduzierte Serotonin-Synthese. Auf die Oxygenierung zu Formylkynurenin folgt eine Hydrolyse zu Kynurenin. Die Kynurenin/Tryptophan-Ratio erlaubt daher Rückschlüsse auf die Umsatzrate im Tryptophan-Pathway. Der weitere Abbau kann verzweigt verlaufen. Ein Pfad führt durch Monooxygenierung über weitere Metabolite bis zum NAD+. Alternativ kann durch Transaminierung die neuroprotektive Kynureninsäure gebildet werden. Sie hemmt im Gehirn die Glutamatrezeptoren an den Nervenzellen und wirkt als endogener NMDA-Rezeptor-Antagonist. Kynureninsäure blockiert den nikotinergen Acetylcholinrezeptor und beeinflusst die kognitiven Funktionen. Sie wirkt darüber hinaus im gesamten Organismus als Radikalfänger. Kynureninsäure und L-Kynurenin stehen im chemischen Gleichgewicht, da die Transaminierung, katalysiert durch Kynurenin-Aminotransferase (KAT), in beide Richtungen ablaufen kann. Während Kynureninsäure neuroprotektive Eigenschaften hat, können aus L-Kynurenin neurotoxische Metabolite entstehen. Die Kynureninsäure/L-Kynurenin-Ratio sollte daher zugunsten der Kynureninsäure liegen.
Der Hauptweg im Tryptophanabbau führt von Kynurenin durch Monooxygenierung zu 3-Hydroxy-Kynurenin und weiter zur stark neurotoxischen Chinolinsäure und letztlich zu NAD+. Ähnlich dem Glutamat bindet Chinolinsäure an Rezeptoren auf den Nervenzellen und erhöht die Impulsübertragung. Vor allem bei genetischen oder funktionellen Störungen können Kynurenin, 3-Hydroxy-Kynurenin oder Chinolinsäure akkumulieren und als neurodegenerative Substanzen wirken. Bei Patienten mit Erkrankungen wie Alzheimer oder Huntington-Krankheit wurden erhöhte Spiegel dieser Substanzen nachgewiesen. Alternativ kann aus 3-Hydroxy-Kynurenin Xanthurensäure entstehen. Sie bildet Komplexe mit Insulin und schwächt so dessen Wirkung.

Vanillinmandelsäure

Vanillinmandelsäure (VMA) entsteht als Abbauprodukt der Katecholamine Epinephrin und Norepinephrin.
Eine gesteigerte Sympathikusaktivität aufgrund von **Stress, Myokardinfarkt oder Neuroblastom erhöht** die **Bildung** von **Vanillinmandelsäure**. Auch **Medikamente** können als mögliche Ursachen in Betracht kommen, so insbesondere Ephedra und Ma Huang (Sympathikamimetika mit gewichtsreduzierender Wirkung) sowie abschwellende Nasensprays.
Als Symptome treten Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verdauungsstörungen, Schlafstörungen, Müdigkeit und Angstzustände auf.

Tryptophan

Tryptophan zählt zu den essentiellen, aromatischen Aminosäuren und ist Ausgangssubstanz des Neurotransmitters Serotonin und des Hormons Melatonin.
Darüber hinaus übt Tryptophan eine wichtige Funktion im Leberstoffwechsel aus. Es kann in Niacin überführt und für die Biosynthese des Coenzyms NAD eingesetzt werden.
Erniedrigte Tryptophankonzentrationen im Urin sind oftmals auf eine unzureichende

Aufnahme mit der Nahrung, hohem Abbau durch Tryptophan-Pyrrolase der Leber (Umwandlung in Kynurenin), Verdrängung des zerebralen Transportes durch andere Aminosäuren, Medikamente (Reserpin, Phenytoin) sowie Vitamin B6-Mangel zurückzuführen.
Fruktosemalabsorption hat eine mangelnde Aufnahme von Tryptophan zur Folge, da Fruktose mit der essenziellen Aminosäure einen Komplex im Darmlumen bildet.
Erniedrigte Tryptophankonzentrationen korrelieren mit dem Auftreten von Depressionen, Schlaflosigkeit und Schizophrenie.

L-Kynurein/Tryptophan-Ratio

Die erhöhte Ratio deutet auf eine hohe IDO-Aktivität und einen hieraus resultierenden beschleunigten Tryptophan-Abbau zu Kynurenin hin.
Proinflammatorische Zytokine, insbesondere Interferon-γ, stimulieren die Aktivität der IDO, wodurch der Tryptophan-Katabolismus vornehmlich in Richtung Kynurenin-Stoffwechsel gelenkt wird. Folge ist eine **reduzierte Serotonin-Biosynthese**.
In neueren Studien wird dieser Pathomechanismus als Ursache der beim Reizdarm-Syndrom oftmals beobachteten psychiatrischen Begleitsymptomatik beschrieben.
Serotoninmangel führt zu Stimmungsschwankungen, Depressionen, Angstzuständen sowie gastrointestinalen Motilitätstörungen, die ebenfalls das klinische Bild des Reizdarm-Syndroms charakterisieren.

Kynureninsäure

Kynureninsäure wirkt neuroprotektiv und als Radikalfänger. Eine Blockade der Monooxygenierung des Kynurenins führt zu einer stärkeren Bildung der Kynureninsäure, woraus Verbesserungen der Symptome von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Huntington-Krankheit resultieren.
Stark erhöhte Werte werden in einigen Studien jedoch ebenfalls mit neurotoxischen Auswirkungen assoziiert und deuten zusätzlich auf Störungen im weiteren Metabolismus der Kynureninsäure.

Trimethylaminoxid (TMAO)

Die Konzentration des Trimethylaminoxids (TMAO) im Urin liegt im niedrigen Referenzbereich. Dieser Befund weist ein geringes bzw. normales Risiko auf und kann als physiologisch interpretiert werden.

TMAO ist ein Entzündungs- und Arteriosklerose begünstigender Metabolit. Er entsteht in der Leber unter Wirkung des Enzyms Flavin-Monooxygenase-3 (FMO3) aus Trimethylamin (TMA). TMAO fördert die Bildung von vaskulären Plaques, aktiviert die Thrombozyten und begünstigt das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse.

Weiterführende Diagnostik::
- Nachweis TMA-bildender Darmbakterien (molekulargenetisch)

Trimethylamin (TMA)

Die Konzentration des **Trimethylamins** (TMA) im Urin liegt im **niedrigen Referenzbereich**. Diese Befund weißt ein **geringes** bzw. normales **Arteriosklerose-Risiko** auf.
.
TMA ist der Vorläufer von TMAO und fördert dadurch indirekt das Risiko einer Arteriosklerose. Es wird durch intestinale Bakterien aus Carnitin, Lecithinen, Cholin und Betain im Darm freigesetzt.

Betain

Betain ist ein wichtiger Nährstoff in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft (Quinoa, Roggen, Spinat). Im Organismus kann es auch aus Cholin synthetisiert werden. Es dient vor allem als Methylgruppenlieferant für Leberfunktion, zellulären Wachstum und Detoxifikationsprozesse. Betain mildert auch die toxische Wirkung von Alkohol, Xenobiotika und der Gallensäuren auf das Lebergewebe und wirkt der Entwicklung einer Fettleber entgegen.

Die Konzentration von **Betain** im Urin liegt **unterhalb des Referenzgrenzwertes**. Dies kann als Hinweis auf eine niedrige Plasmakonzentration gedeutet werden.
Erniedrigte Spiegel bzw. Mangel an Betain können die Wechselbeziehung zum Lipidstoffwechsel beeinträchtigen, und die Entwicklung von Adipositas, des metabolischen Syndroms und Diabetes mellitus fördern.
Im Weiteren geht ein niedriger Betain-Spiegel mit einem erhöhten Homocystein, bzw. reduziertem Homocystein-Abbau einher, was zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt.

Cholin

Cholin ist ein Nährstoff in Lebensmitteln tierischer Herkunft (Fleisch, Eier). Cholin ist ein Vorläufer von Acetylcholin, Phosphatidylcholin und Sphingomyelin und damit essentiell für die Zusammensetzung und Funktion der Zellmembranen. In vielen Stoffwechselwegen dient es als wichtige Quelle für Methylgruppen. Ein Mangel, bzw. sehr niedrige Konzentrationen können langfristig zu Funktionsstörungen der Nieren, Leber und Muskeln führen, sowie zu einem erhöhten Homocystein-Spiegel, der als Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten gilt, führen.
Die Konzentration von **Cholin** im Urin liegt **unterhalb des Referenzgrenzwertes**. Dies kann als Hinweis auf eine niedrige Plasmakonzentration gedeutet werden.
Erniedrigte Cholin-Spiegel bzw. ein Mangel beeinträchtigen den Abtransport von Triglyceriden aus der Leber und begünstigen damit die Entwicklung einer Fettleber. Cholin-Mangel kann auch zu Muskelschädigungen mit Erhöhung der Aktivität der Kreatinin-Kinase führen. In der Schwangerschaft führt ein Mangel an Cholin zu einem erhöhten Risiko von Neuralrohrdefekten.

Laborärztlich validiert durch Herrn Hauke Stöter

Die mit * gekennzeichneten Untersuchungen wurden von einem unserer akkreditierten Partnerlaboratorien durchgeführt.
** Untersuchung nicht akkreditiert