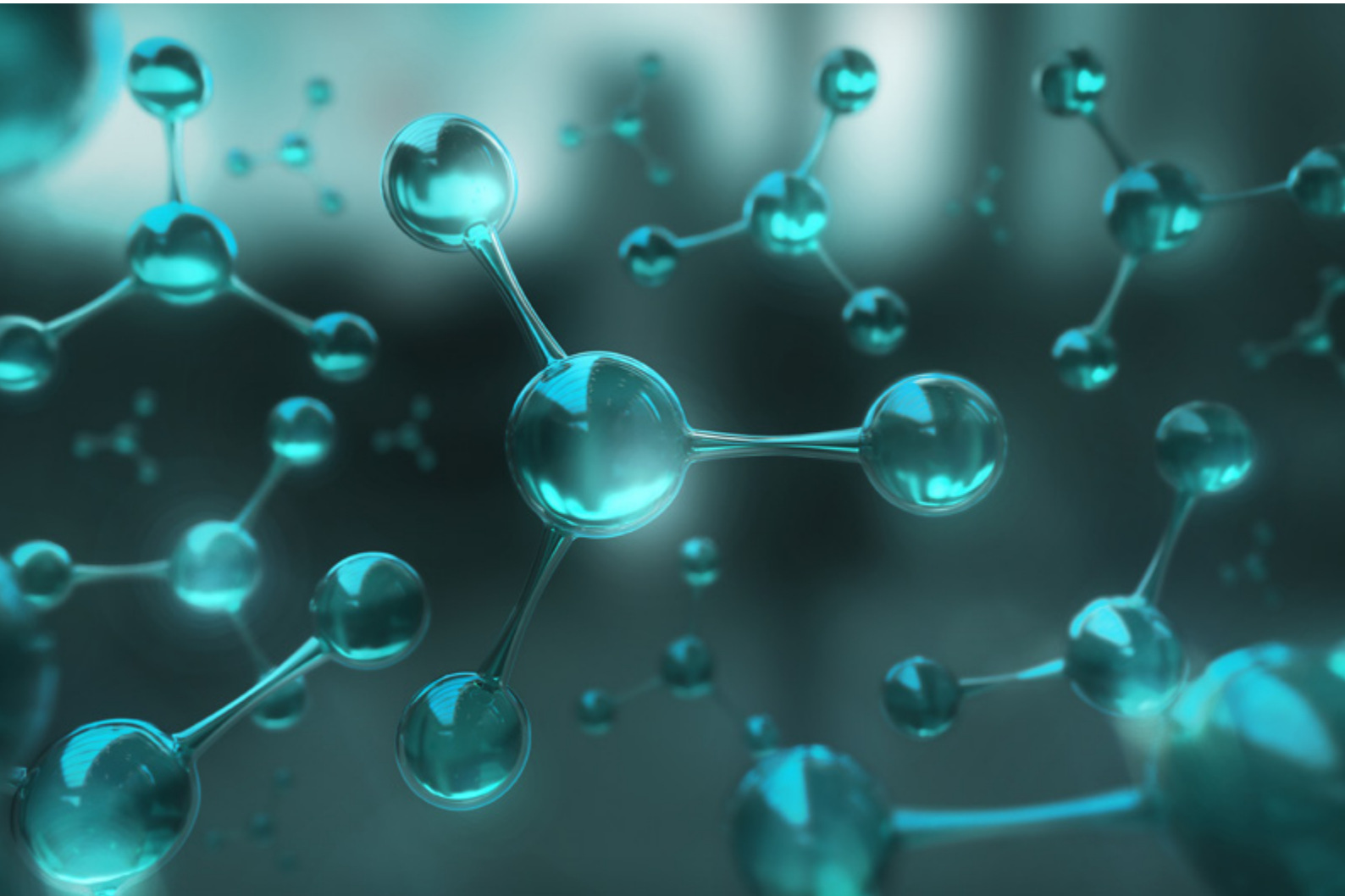


Der diagnostische Wert organischer Säuren



Ein Screening-
Tool für den Energiestoffwechsel

Der diagnostische Wert organischer Säuren



• Therapeuten haben heute vielfach mit Erschöpfungspatienten zu tun. Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Überforderungsgefühle und Konzentrationsmangel sind Symptome, die weit verbreitet, aber leider recht unspezifisch sind. Die übliche Diagnostik (BSG, BB, TSH etc.) bringt meist keine erhellenden Ergebnisse. Es ist alles in Ordnung, der Patient ist gesund.

Manchmal ist der Eisenspiegel erniedrigt, doch dessen Anheben bringt keine durchgreifende Verbesserung. Was dann kommt, ist meist ebenso unbefriedigend: Man gibt gute Ratschläge. Der Patient wird angehalten mehr frisches Obst und Salat zu essen, sich mehr zu bewegen, also Sport zu treiben, möglichst an der frischen Luft, vielleicht wird ihm eine psychotherapeutische Intervention empfohlen, damit er sich besser von den an ihn gestellten Anforderungen von Familie und Beruf abgrenzen lernt. Diese Maßnahmen können im besten Fall eine Verbesserung bringen, jedoch bleibt eine Grunderschöpfung meist dennoch bestehen. Im schlechtesten Fall können die gut gemeinten therapeutischen Ratschläge jedoch den Betroffenen in eine noch tiefere Energiemangelsituation bringen, da der Sport vielleicht zu exzessiv betrieben wurde und das dabei entstehende Laktat für noch größere Energiedefizite sorgt. Das Obst wird womöglich nicht vertragen, da eine Fruktosemalabsorption vorliegt und die Psychotherapie bleibt erfolglos und damit frustrierend. In den meisten Fällen sind von der Erstkonsultation bis zu diesem Zeitpunkt einige Monate vergangen. Die Jahreszeiten haben gewechselt, der Patient klagt weiter. Gut, wenn er weiter klagt! Denn viele dieser Erschöpfungspatienten wenden sich von ihren Therapeuten ab, weil sie sich nach einigen Wochen ohne Ergebnis nicht mehr ernst genommen fühlen. Sie versuchen es in anderen Praxen, wo möglicherweise dasselbe „Spiel“ von vorne beginnt. Oder – schlimmer – diese Patienten besuchen keine Therapeuten mehr und tauchen viel später – zu spät womöglich – wieder auf, wenn der Burnout im Vollbild da ist oder sich nicht mehr zu ignorierende klinische Symptome eingestellt haben.

Bei dieser Patientengruppe ist die Untersuchung der organischen Säuren im Urin geeignet, den Patienten und Therapeuten neue Optionen zu eröffnen. Mit nur einer Probenentnahme (Morgenerin) kann man sich einen fundierten Einblick in das Stoffwechselgeschehen des Patienten verschaffen und bekommt viele Hinweise, die den Aufbau eines sinnvollen Therapiekonzeptes ermöglichen. Doch bei weitem nicht nur diese Patientengruppe kann von dieser Untersuchung profitieren. Auch bei chronischen Erkrankungen, bei Darmbeschwerden, mangelhafter Stressresistenz, einseitiger Ernährung u. a. hilft dieser Blick in den Stoffwechsel, um Patienten Therapieangebote zu machen, die deren Gesundheitssituation und damit die Lebensqualität verbessern helfen.

Durch die einfache Probennahme ist die Analyse der organischen Säuren eine besonders für Kinder geeignete Untersuchung.

Folgende Aussagen können durch eine Analyse der organischen Säuren des Zitronensäurezyklus getroffen werden:

| Organische Säure | Befund | Möglicher Mangel an... | Hinweis auf... |
|---|------------|--|---|
| Cis-Aconitat | erhöht | Magnesium, Mangan | Ernährungsdefizite |
| Zitronensäure (= Citrat) | erhöht | Vitamin B12 | nitrosativer Stress |
| Zitronensäure (= Citrat) | erniedrigt | Magnesium, Vitamin B12 | nitrosativer Stress, Ernährungsdefizite |
| Isozitronensäure (= Isocitrat) | erhöht | Magnesium, Mangan | Ernährungsdefizite |
| Bernsteinsäure (= Succinate) | erhöht | Vitamin B2, B3, B12, Biotin | Ernährungsdefizite |
| Bernsteinsäure (= Succinate) | erniedrigt | Vitamin B3 | Ernährungsdefizite |
| α -Ketoglutarat (= 2-Oxo-Glutarsäure) | erhöht | α -Liponsäure, Vitamin B1, B2, B3, B5, B6, Magnesium | Ernährungsdefizite |
| Fumarsäure (= Fumarat) | erhöht | | katabolische Stoffwechsellage |
| Fumarsäure (= Fumarat) | erniedrigt | Vitamin B2, Carnitin | Ernährungsdefizite |
| Apfelsäure (= Malat) | erhöht | Vitamin B3, Coenzym Q10 | Ernährungsdefizite |

Folgende Aussagen können durch eine Analyse der organischen Säuren Pyruvat und Lactat getroffen werden:

| Organische Säure | Befund | Möglicher Mangel an... | Hinweis auf... |
|---|------------|--|--|
| Pyruvat | erhöht | α -Liponsäure, Vitamin B1, B2, B3, B5 | gestörte Mitochondrienfunktion, mangelnde Sauerstoffversorgung |
| Lactat (= Milchsäure) | erhöht | α -Liponsäure, Biotin, Vitamin B1, B2, B3, B5, Coenzym Q10, Carnitin | anaerobe Energiegewinnung, Ketoazidose, Säure-Base-Dysbalance |
| 3-Hydroxy-Butansäure (= β -Hydroxybutyrat) | erniedrigt | Vitamin B12, Biotin, Cholin, Chrom, Vanadium | Insulinresistenz, Diabetes, konsumie- rende Erkrankungen, kohlehydratar- me Diät, Reduktionsdiät, Fasten |

Folgende Aussagen können durch eine Analyse der organischen Säuren 3-Hydroxy-3-Methylglutarat getroffen werden:

| Organische Säure | Befund | Möglicher Mangel an... | Hinweis auf... |
|----------------------------------|--------|------------------------|--------------------|
| 3-OH-3 Methyl- Glutarat (HMG) | erhöht | Coenzym Q10 | Ernährungsdefizite |

Die Bedeutung der Säuren im Metabolismus

Säuren spielen im humanen Metabolismus eine große Rolle. Als Zwischen- oder Abbauprodukte können sie diagnostisch genutzt werden, denn sie zeigen z. B. Mangelsituationen bei Cofaktoren der umsetzenden Enzyme an oder eine katabole Stoffwechsellage, einen nitrosativen Stress, überfordernden psychischen Stress oder eine behandlungsbedürftige Darmdysbiose. Fehlfunktionen

im Metabolismus der Kohlenhydrate, Fette und der Neurotransmitter können aufgedeckt und dadurch gezielt und erfolgreich therapiert werden.

Verwertung von Kohlenhydraten

Jedem Mediziner fällt bei dem Stichwort organische Säuren sofort der Zitronensäurezyklus ein. Die Analyse der Zwischenprodukte dieses zentralen Stoffwechselkreislaufes ist natürlich ein wichtiger Hinweisgeber über die Nutzung der Kohlenhydrate und deren Umwandlung in die Reduktionsäquivalente NADH und FADH. Darüber hinaus ist der Zitronensäurezyklus ein wichtiger Lieferant für Ausgangsprodukte für Aminosäuresynthesen und damit für viele weitere Stoffwechselwege von entscheidender Bedeutung, genauso wie dieser Zyklus auch die Abbauprodukte der Aminosäuren wieder aufnimmt. Die Untersuchung der organischen Säuren des Zitronensäurezyklus zeigt daher an, ob der Kreislauf „rund“ läuft oder an welchen Stellen er behindert ist, welche Enzyme ggf. nicht richtig arbeiten, welche Säuren sich ansammeln, weil sie durch eine katabole Stoffwechsellaage zusätzlich in den Kreislauf eingehen.

Weiteren Aufschluss über den Abbau von Kohlenhydraten erlangt man über die organischen Säuren Pyruvat (Brenztraubensäure) und Laktat (Milchsäure). Pyruvat ist das Endprodukt der Glykolyse im Cytosol, muss in die Mitochondrien transportiert werden und dort als Acetyl-CoA in den Zitronensäurezyklus einfließen. Liegt Pyruvat erhöht vor, funktioniert dies nicht optimal. Das abbauende Enzym (Pyruvatdehydrogenase-Multi-enzymkomplex, PDH) kann über fehlende Cofaktoren gebremst sein. Dann wird Pyruvat vermehrt anaerob zu Laktat abgebaut und dessen Spiegel steigt an. Aus diesem Grund ist auch das Verhältnis dieser beiden Säuren zueinander von diagnostischem Wert.

Alle diese Ergebnisse bezüglich der Kohlenhydratverwertung geben darüber hinaus auch einen allgemeinen Einblick in die Mitochondrienphysiologie und die Möglichkeiten der ATP-Bildung des Patienten. Sobald sich Fehlfunktionen zeigen, ist davon auszugehen, dass die ATP-Produktion nicht optimal abläuft. Die Folgen sind die oben genannten Erschöpfungssymptome. Durch die Gabe der fehlenden Cofaktoren und das Abklären der anderen möglichen Zusammenhänge kann die Enzymfunktion optimiert werden und sich dadurch die Lage des Patienten gravierend verbessern.

3-Hydroxy-3-Methylglutarat (HMG) ist ein Vorläufermolekül in der Synthese von Cholesterin und Coenzym Q10. Liegt es im Urin erhöht vor, kann daraus geschlossen werden, dass der Elektronentransporter der Atmungskette, das Coenzym Q10, in nicht ausreichenden Mengen in den Mitochondrien zur Verfügung steht und supplementiert werden sollte (bes. bei Statineinnahme [2]).

β -Hydroxybutyrat ist ein Ketonkörper, der bei zellulärer Nutzung von Fett, als Energielieferant auftritt. Daher kann er als Hinweis auf eine mangelhafte Versorgung der Zellen mit Kohlenhydraten gedeutet werden, wie sie bei Hungerzuständen, Insulinmangel/-resistenz und zehrenden Krankheiten auftreten. Gleichzeitig kann es aber auch ein Anzeichen für Vitamin- und Mineralstoffmangel sein.

Folgende Aussagen können durch eine Analyse der organischen Säuren Adipate, Suberate und Ethylmalonate getroffen werden:

| Organische Säure | Befund | Möglicher Mangel an... | Hinweis auf... |
|-------------------------------------|--------|------------------------|--------------------|
| Adipinsäure (= Adipate) | erhöht | Carnitin, Vitamin B2, | Ernährungsdefizite |
| Korksäure (= Suberate) | erhöht | Carnitin, Vitamin B2, | Ernährungsdefizite |
| 2-Ethylmalonsäure (= Ethylmalonate) | erhöht | Carnitin, Vitamin B2, | Ernährungsdefizite |

Folgende Aussagen können durch eine Analyse der organischen Säuren Methylmalat, Xanthurenat und α -Ketoisovalerat getroffen werden:

| Organische Säure | Befund | Möglicher Mangel an... | Hinweis auf... |
|---|--------|---|---|
| Methylmalonsäure (= Methylmalonat) [4] | erhöht | Vitamin B12 | Ernährungsdefizite, nitrosativer Stress |
| Xanthurensäure (= Xanthurenat) [5] | erhöht | Vitamin B6 | Ernährungsdefizite, proteinreiche Ernährung |
| α -Ketoisovalerat [6] (= 2-Oxo-Isobaldriansäure) | erhöht | Vitamin B1, B2, B3, B5, B6, α -Liponsäure, Magnesium | Ernährungsdefizite |

Verwertung von Fettsäuren

Um Fettsäuren als Energielieferanten nutzen zu können (β -Oxidation), müssen diese in die Mitochondrien transportiert werden. Dafür wird Carnitin benötigt. Ist davon nicht ausreichend vorhanden, gibt es einen Fettsäurestau im Cytoplasma der Zelle. Die Fettsäuren werden dort zwar ebenfalls abgebaut, jedoch mit anderen Endprodukten: Es entstehen z. B. die Dicarbonsäuren Adipinsäure, Suberinsäure und Ethylmalonsäure, die diese Fehlsteuerung anzeigen [3]. Eine andere Bremse der β -Oxidation ist ein Mangel an Riboflavin (Vitamin B2). Dies wird beim Fettabbau in den Mitochondrien benötigt. Liegt es nicht ausreichend vor, kommt es zu einem Fettsäurestau in den Mitochondrien, der wiederum deren Eintransport zum Erliegen bringt und daher ebenfalls die genannten Dicarbonsäuren entstehen lässt.

Vitaminmangel

Ein Mangel an bestimmten Vitaminen führen zur Anreicherung von organischen Säuren, die sich über die Urinanalyse nachweisen lassen. Cobalamine (Vitamin B12) sind z. B. essenziell beim zweistufigen Abbau von Propionsäure, die z. B. nach der β -Oxidation von ungeradzahligen Fettsäuren übrigbleibt. Liegt Vit. B12 im Mangel vor, sammelt sich das Zwischenprodukt Methylmalonsäure an, das dann erhöht im Urin zu finden ist. Sollte ein B12-Mangel festgestellt werden, ist unbedingt auch an die anderen Bedeutungen der Cobalamine im Stoffwechsel gedacht werden, wie z. B. die Remethylierung von Homocystein, die Erythropoese, die DNA-Synthese und die Bedeutung als Methylgruppen-Donator. Bei Pyridoxin (Vitamin B6) ist Xanthurensäure die anzeigende Säure. Sie liegt vermehrt vor, weil der Tryptophanabbau B6-abhängig ist und ohne diesen Cofaktor die Umsetzung des Kynurenin stoppt, das dann alternativ zu Xanthuren- und Kynureninsäure abgebaut wird. Bei B6-Mangel sollten auch die anderen Funktionen des B6 bedacht werden, wie z. B. die Synthese von Noradrenalin, Dopamin und GABA, die Bildung von Myelin sowie von Phospholipiden für die Markscheiden, die Häm-Synthese, die Quervernetzung des Kollagens. Eine weitere organische Säure, die mit vielen Vitaminmängeln in Beziehung steht, ist die α -Ketoisovaleriansäure. Sie entsteht beim Abbau von verzweigt-kettigen Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin) und reichert sich bei diversen Vitaminmängeln an.

Marker Neurotransmitterabbau

Beim Abbau der Stresshormone entstehen verschiedene organische Säuren: Vanillinmandelsäure beim Abbau von Adrenalin und Noradrenalin, Homovanillinmandelsäure durch Dopaminabbau, 5-Hydroxyindolacetat ist ein Serotoninabbauprodukt. Weichen diese organischen Säuren im Urin nach oben von ihren Normalwerten ab, lässt dies immer auf ein aktuelles Stressgeschehen schließen, das zu einer vermehrten Bildung der Neurotransmitter führt. Chronischer Stress hingegen kann eine Erschöpfung des Systems erzeugen, was sich durch erniedrigte Werte der anzeigenden Säuren abbildet (Erschöpfung, Nebennierenschwäche, Burn-out). Kynureninsäure (Kynurenate) markiert den Abbau im Tryptophanstoffwechsel bei Vitamin-B6-Mangel und wirkt als NMDA- und Acetylcholinrezeptorantagonist. Stark erhöhte Werte können die kognitiven Funktionen einschränken. In physiologischen Mengen werden Kynurenat jedoch neuroprotektive und antioxidative Wirkungen zugeschrieben [7]. Eine Intervention durch unterstützende Nährstoffe kann in allen Fällen sehr gute Resultate erzielen. Insbesondere sollte die optimale Versorgung mit Proteinen angestrebt werden, da Tyrosin und Tryptophan die Ausgangsstoffe der Synthesen der Neurobotenstoffe sind, deren Fehlen entweder die Synthese hemmen können oder bei Stress stark verbraucht werden.

Folgende Aussagen können durch eine Analyse der organischen Säuren Methylmalonat, Xanthurenat und α -Ketoisovalerat getroffen werden:

| Organische Säure | Befund | Möglicher Mangel an... | Hinweis auf... |
|---|------------|---|--|
| Vanillinmandelsäure (= Vanillinat, VMS) | erhöht | Calcium, Aminosäuren | Stress, Hypertonie, Koffeinabusus |
| Vanillinmandelsäure (= Vanillinat, VMS) | erniedrigt | Aminosäuren (bes. Tyrosin), Magnesium, B-Vitamine | Mangel an Stresshormonen, Nebenniereninsuffizienz |
| Homovanillinmandelsäure (= Homovanillinsäure) | erhöht | Calcium, Kupfer, Eisen, Vitamin C, essenziellen Aminosäuren | Stress, Hypertonie, erhöhter Dopamin-Umsatz |
| Homovanillinmandelsäure (= Homovanillinsäure) | erniedrigt | Vitamin B3, B6, Magnesium, Tyrosin | Stress, Hypertonie, erhöhter Dopamin-Umsatz |
| 5-Hydroxyindolessigsäure (= 5-OH-Indolacetate) | erhöht | essenziellen Aminosäuren | Serotoninüberproduktion (Antidepressiva) |
| 5-Hydroxyindolessigsäure (= 5-OH-Indolacetate) | erniedrigt | Vitamine B6, B3, Folsäure, Magnesium, Aminosäuren (bes. Tryptophan) | Serotoninmangel |
| Kynureninsäure (= Kynurenate) | erhöht | Vitamin B6, Magnesium | Proteinübersversorgung, Dysbalance im dopaminergen System, Allergien, Entzündungen |

Marker Darmdysbiose

Auch Darmdysbiosen können eine Ursache von unspezifischen Müdigkeits- und Erschöpfungssymptomen sein. Sie gehen oft mit Versorgungsmangeln einher, daher ist der Hinweis auf eine intestinale Dysbiose wertvoll für die Therapie. Da Bakterien einen, vom humanen Stoffwechsel abweichenden Metabolismus haben, ist es möglich, anhand von bestimmten mikrobiellen Stoffwechselprodukten im Urin eines Patienten auf eine Darmdysbiose zu schließen. So entsteht z. B. D-Arabinol durch Candidastämme, die zwar in geringer Keimzahl im Darm physiologisch sind, bei Überbesiedelung jedoch als Candidiasis Krankheitswert haben. D-Arabinol ist besonders bei systemischem Candidabefall vermehrt im Urin nachweisbar. Hydroxybenzoesäure findet sich als Abbauprodukt von Tyrosin und Phenylalanin durch coliforme Keime und Citramalat wird von Anaerobiern gebildet. Sind ein oder mehrere dieser mikrobiellen Abbauprodukte im Urin erhöht, ist eine Therapie der Dysbiose mit einer Ernährungsumstellung, geeigneten Pro- und Präbiotika, sowie ggf. der Gabe von Antimykotika sinnvoll.

Folgende Aussagen können durch eine Analyse der mikrobiellen Produkte getroffen werden:

| Organische Säure | Befund | Hinweis auf... |
|---------------------|--------|--|
| D-Arabinol [8, 9] | erhöht | systemische Candida-Infektion |
| OH-Benzoesäure [10] | erhöht | mikrobielle Überbesiedelung |
| Citramalat [11] | erhöht | Besiedelung mit anaeroben Bakterien v. a. nach Antibiotikabehandlung |

Mit der Untersuchung der organischen Säuren im Urin ist es also möglich, sich einen guten Überblick über wesentliche Teile des Stoffwechsels des Patienten zu verschaffen. Die Ergebnisse leiten schnell zu neuen Therapieoptionen, die gezielt an den Stellen eingreifen, an denen eine Fehlfunktion besteht und diese – oft ursächlich – beheben kann oder sie ergeben Hinweise für weitere Diagnoseschritte. So ist es möglich eine echte biochemische Heilung einzuleiten und vorprogrammierte klinische Verschlechterungen zu verhindern und mögliche medikamentöse oder andere Behandlungen zu vermeiden.

Literaturverzeichnis

- [1] Kuklinski, B.: Mitochondrien – Symptome, Diagnose und Therapie; Aurum Verlag 2015
- [2] Marcoff, L, Thompson, P. D.: The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy, *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 49, No. 23, 2007 doi:10.1016/j.jacc.2007.02.049
- [3] Albert Lehninger, Michael Cox und David L. Nelson: *Lehninger Principles of Biochemistry*. W H Freeman & Co; 5. Auflage 2008; S. 664
- [4].StablerSP,et.al., Assayofmethylmalonicacidintheserum of patients with cobalamin deficiency using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1986; 77:1606–12
- [5] Greenberg, L. D., Bohr, D. F., McGrath, H., Rinehard, J. F.: Xanthurenic acid excretion in the human subject on a pyridoxine-deficient diet. *Arch. Biochem.*, 21: 237–239, 1949
- [6] Sweetman L, Williams JC, Branched chain organic acidurias. in *Abnormalities in amino acid metabolism in clinical medicine*, W Nyhan 1984. Appleton-century-crofts, Norwalk: 1387–1422
- [7] Gulaj E., Pawlak K., Bien B., Pawlak D.: Kynurenine and its metabolites in Alzheimer's disease patients. *Adv Med Sci*. 2010;55(2):204-11. doi: 10.2478/v10039-010-0023-6
- [8] Christensson B., Sigmundsdottir G., Larsson L.: D-arabinitol – a marker for invasive candidiasis. *Med Mycol*. 1999 Dec;37(6):391–6
- [9] Richard S. Lord, PhD, and J. Alexander Bralley, PhD: *Clinical Applications of Urinary Organic Acids. Part 2. Dysbiosis Markers Alternative Medicine Review Volume 13, Number 4 2008*
- [10] Gonthier MP, Verny MA, Besson C, et al.: Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats. *J Nutr* 2003;133:1853–1859
- [11] Shaw W, Kassen E, Chaves E.: Increased urinary excretion of analogs of Krebs cycle metabolites and arabinose in two brothers with autistic features. *Clin Chem* 1995;41:1094– 1104

Bildnachweise:

© Anusorn - stock.adobe.com

© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de