

Neuropsychiatrische Störungen und Hämopyrrolaktamurie (HPU) – Tatsache oder Einbildung?

Dr. med. Klaus Erpenbach
Ann-Sophie Erpenbach
Dr. med. John Kamsteeg
Dr. rer. nat. Hendrick Seidl
Wolfgang Mayer
Dr. med. Liutgard
Baumeister-Jesch

Einleitung

Bei Patienten*Innen mit psychiatrischen Störungen wie Schizophrenie, Angstzuständen und Depressionen wurden häufig erhöhte Spiegel von Hämopyrrolaktam im Urin beobachtet. Zur Behandlung dieser Hämopyrrolaktamurie (HPU) wurde bisher nur die Substitution von Zink und B6 empfohlen. Die Studie untersucht, ob HPU-Patienten*Innen typische anamnestische Symptome beklagen? Ob bei HPU-Patienten*Innen wirklich nur ein Mangel an Zink und Vitamin B6 besteht oder weitere Mikronährstoff-Defizite nachweisbar sind? Ob eine standardisierte Mikronährstoff-Substitution therapeutisch wirksam ist?

Methodik

96 Patienten*Innen mit psychiatrischen Störungen (ADHS, Depression, Angstzustände) wurden in die Studie eingeschlossen und mit einem standardisierten Fragebogen anamnestisch evaluiert. Bei den Studienteilnehmern wurde der Harn-HPL-Level sowie diverse Mikronährstoffe vor und nach sechs Monaten unter standardisierter Mikronährstoff-Therapie im Blut bestimmt. Nach sechs Monaten unter Therapie wurde der Fragebogen erneut evaluiert und die Veränderungen quantifiziert.

Ergebnisse

Von den 96 Patienten*Innen im Alter von $43,48 \pm 17,58$ Jahren litten 52 (54,2 %) Teilnehmer*Innen (TN) an einer Depression, 28 (29,2 %) an einer Angststörung und 16 (16,6 %) an einem ADHS. Typische anamnestische Zusatzsymptome waren Fatigue, Infektanfälligkeit, Reizdarm-Symptome, Insomnie, Thyreoiditis Hashimoto und eine familiäre neuropsychiatrische Belastung. Bei allen TN war eine Harn-HPL-Ausscheidung von $0,90 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$ nachweisbar, bei Männern signifikant höher (Mann vs Frau (M:F): $1,01 \pm 0,42$ vs $0,85 \pm 0,39 \mu\text{mol/l}$ – $p = 0,047$). In der Analyse der Mikronährstoffe waren die Werte aller bioverfügbaren B-Vitaminen und des 25(OH)-Vitamin-D3 erniedrigt. Die Werte der Spurenelemente (Zink, Calcium, Magnesium, Kupfer, Mangan, Eisen) im Vollblut und des Q10 lagen bei allen TN im Normbereich. Die totale HPL-Ausscheidung über 24 Stunden korrelierte signifikant negativ mit bioverfügbaren Vitamin B9 ($-0,219$, $p = 0,033$), tendierte invers zum Vollblut-

Calcium ($-0,187$, $p = 0,076$) und signifikant positiv mit Vollblut-Zink ($+0,257$, $p = 0,015$) und Vollblut-Eisen ($+0,236$, $p = 0,024$). Der aus den anamnestischen Kriterien gebildete Gesamt-Score (GS) zeigte eine signifikant inverse Korrelation mit Vollblut-Selen ($-0,238$, $p = 0,022$), mit Vollblut-Zink ($-0,216$, $p = 0,042$) und mit bioverfügbarem Vitamin B1 ($-0,246$, $p = 0,016$). Die standardisierte Mikronährstoff-Therapie konnte den GS signifikant senken. 22 der 96 (23 %) TN erhielten bei Studienbeginn eine Psychopharmaka-Therapie, die während der sechsmonatigen Mikronährstoff-Therapie beendet werden konnte. Die sechsmonatige Mikronährstoff-Therapie führte zu einer signifikanten Steigerung aller bioverfügbaren B-Vitamine, des Vitamin D3, des Q10, des Selen, des Calcium und des Eisen im Vollblut.

Schlussfolgerung

Patienten*Innen mit neuropsychiatrischen Störungen und erhöhter HPL-Ausscheidung zeigen weitere typische Symptome. Entgegen der bisher in der Literatur beschriebenen typischen Mikronährstoffmängel (Zink, Magnesium, Vitamin B6) bei HPU-Patienten*Innen sind in dieser Studie alle bioverfügbaren B-Vitamine, 25(OH)Vitamin-D3, das Vollblut-Selen, Vollblut-Calcium und Vollblut-Eisen im Mangel und fordern ein Umdenken in der Behandlung neuropsychiatrischer Patienten mit erhöhtem Harn-HPL-Level. Fall-Kontroll-Studien müssen die Spezifität und Sensitivität der HPL-Bestimmung im Urin und randomisierte Placebo-kontrollierte Therapie-Studien die Effektivität der standardisierten Mikronährstoff-Therapie bei HPU-Patienten*Innen bestätigen.

Neuropsychiatric disorders and Hemopyrrolactamuria (HPU) – fact or fiction?

Introduction

Patients with psychiatric disorders such as schizophrenia, anxiety and depression often experience elevated levels of hemopyrrolactam in the urine. Only zinc and B6 substitution has been recommended for the treatment of hemopyrrolactamuria (HPU). The study examines whether HPU patients complain of typical anamnestic symptoms? Do HPU patients just have a zinc and vitamin B6

Mikronährstoffdiagnostik – relevanter Basis-Check

Mineralstoffe	Zink, Kupfer, Magnesium (Vollblut), Eisenstatus (Ferritin, Transferrinsättigung, freies Eisen)
Vitamine	Vitamin B12 (aktiv), Folat (5-MTHF), B6 (P5P), C, D
Methylierung	Homocystein, BH4, Cholin, Zink, SAM/SAH-Quotient
Aminosäuren	alle essentiellen und nicht-essentiellen

Viele ADHS-Betroffene berichten über Phasen hoher Produktivität, gefolgt von tiefgreifender Erschöpfung. Funktionell betrachtet liegt hier oft ein „Energiemangel im neuronalen System“ vor: geringer BH4-Status, niedrige SAM-Werte, eingeschränkte Mitochondrienfunktion oder unzureichende Regeneration. Fehlt der „Treibstoff“, können Konzentration, Motivation und Resilienz sinken. Hier gewinnen NAD⁺-, FAD-, PQQ-, BH4-abhängige Systeme an Bedeutung, auch sie benötigen Mikronährstoffe und Methylgruppen als biochemische Grundlage.

Grenzen und wissenschaftliche Bewertung

Studien zur Mikronährstofftherapie bei ADHS sind heterogen mit Aussagen zu kleinen bis mittleren Effekten. Untersuchungen wie jene von Walsh liefern eine umfassende Anwendungsbeobachtung, gelten jedoch nicht als evidenzbasiertes Therapieleitmodell. ADHS ist multifaktoriell, aber auch die Neurotransmittersynthese ist von vielen verschiedenen Komponenten abhängig.

Auswirkungen schwieriger Sozialisation und adverse Kindheitserfahrungen spielen auch eine große Rolle, sie haben einen Effekt auf die Stressresilienz und wirken auf den sensiblen Neurotransmitter-Stoffwechsel. Die besten Effekte entstehen sicher, wenn psychosoziale, neurobiochemische und genetische Aspekte gemeinsam betrachtet werden.

Fazit

ADHS beschreibt für mich ein empfindliches, reiz-offenes Neuroprofil. Der funktionell-medizinische Blick eröffnet die Möglichkeit, biochemische Resilienzfaktoren zu stärken, z.B. über Mikronährstoffe, Methylierungsoptimierung, Zink-Kupfer-Balance oder gezielte Aminosäurenversorgung. Die moderne Behandlung kann somit über die klassische ADHS Therapie hinausgehen, indem sie neurobiologische Ressourcen identifiziert, stärkt und individuell einbindet. ADHS darf als besondere Form der Wahrnehmung und Reizverarbeitung ver-

standen werden, die dann optimal funktioniert, wenn Biochemie, Umfeld und individuelle Strategien gemeinsam ausbalanciert werden. Ich möchte inspirieren, diese Möglichkeiten in der Behandlung einzubeziehen und Mikronährstoffe durch „Nahrungsergänzungsmittel“ zuzuführen, weil es so gut wie unmöglich ist, diesen Bedarf über die normale Ernährung zu decken. Die Kombination der verschiedenen Therapieansätze kann zu besseren Ergebnissen führen.

Ursula Ehrhorn

14193 Berlin | Deutschland

Linktr.ee/doc.ehrhorn

Instagram: doc.ehrhorn

YouTube: @doc.ehrhorn.ursula

Literatur

- [1] R. Stuckey, William Walsh, Brett Lambert, „The Effectiveness of Targeted Nutrient Therapy in Treatment of Mental Illness“. Published 1 November 2010. Medicine, Psychology, Journal of the Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine
- [2] Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ et al. „Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium“. *Neuron*. 2010 Jan 28;65(2):165-77
- [3] Klaus W. Lange „Micronutrients and Diets in the Treatment of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: Chances and Pitfalls“. *Frontiers in Psychiatry*, 26.02.2020
- [4] Roser Granero, Alfred Pardo-Garriado, Ivonne Lorena Carpio-Toro et al. „The Role of Iron and Zinc in the Treatment of ADHD among Children and Adolescents: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials“. *Nutrients* 2021, 13(11), 4059
- [5] R.A. Bornstein, G.B.Baker, A. Carroll et al. „Plasma amino acids in attention deficit disorder“. *Psychiatry Research*, 1990;33(3):301–306
- [6] File SE, Fluck E, Fernandes C „Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middle-aged adults“ *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999 Dez;19(6):506-12.
- [7] C Duparc 1, C André 2, J Ménard et al. „L-Lysine acts as a Serotonin Type 4 Receptor Antagonist to Counteract In Vitro and In Vivo the Stimulatory Effect of Serotonergic Agents on Aldosterone Secretion in Man“. *Horm Metab Res* . 2017 Apr;49(4):269-275.
- [8] Vincent Chin-Hung Chen 1, Chun-Ching Chiu 2, Li-Jeng Chen „Effects of taurine on striatal dopamine transporter expression and dopamine uptake in SHR rats“. *Behav Brain Res* . 2018 Aug 1:348:219-226.
- [9] L J Van Oudheusden 1, H R Scholte „Efficacy of carnitine in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder“. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* . 2002 Jul;67(1):33-8.

deficiency or are other micronutrient deficiencies detectable? Is a standardized micronutrient substitution therapeutically effective?

Methods

96 patients with psychiatric disorders (ADHD, depression, anxiety) were included in the study and their medical history were evaluated using a standardized questionnaire. The study participants' urinary HPL level and various micronutrients were determined in the blood before and after 6 months of standardized micronutrient therapy. After 6 months of therapy, the questionnaire was reevaluated and the changes were quantified.

Results

Of the 96 patients aged 43.48 ± 17.58 years, 52 (54.2 %) participants suffered from depression, 28 (29.2 %) from an anxiety disorder and 16 (16.6 %) from ADHD. Additional anamnestic symptoms like fatigue, susceptibility to infections, irritable bowel symptoms, insomnia, Hashimoto's thyroiditis and a family history of neuropsychiatric distress were reported. A urinary HPL excretion of $0.90 \pm 0.41 \mu\text{mol/l}$ was detectable in all participants, significantly higher in men (man vs woman (M:F): 1.01 ± 0.42 vs $0.85 \pm 0.39 \mu\text{mol/l}$ - $p = 0.047$). In the micronutrient analysis, the levels of all bioavailable B vitamins and 25(OH)-vitamin D3 were diminished. The values of trace elements (zinc, calcium, magnesium, copper, manganese, iron) in whole blood and Q10 were within the normal range in all participants. Total HPL excretion over 24 hours correlated significantly negatively with bioavailable vitamin B9 (-0.219 , $p = 0.033$), trended inversely with whole blood calcium (-0.187 , $p = 0.076$) and significantly positively with whole blood zinc ($+0.257$, $p = 0.015$) and whole blood iron ($+0.236$, $p = 0.024$). The total score (TS) formed from the anamnestic criteria showed a significant inverse correlation with whole blood selenium (-0.238 , $p = 0.022$), with whole blood zinc (-0.216 , $p = 0.042$) and with bioavailable vitamin B1 (-0.246 , $p = 0.016$). The standardized micronutrient treatment was able to significantly reduce TS. 22 of the 96 (23 %) participants received psychotropic medication in the beginning of the study, which was discontinued during 6 months of micronutrient treatment. The 6-month micronutrient treatment led to a significant increase in all bioavailable B vitamins, vitamin D3, Q10, selenium, calcium and iron in whole blood.

Conclusion

Patients with neuropsychiatric disorders and increased HPL excretion complain additional symptoms. Contrary to the previously known micronutrient defi-

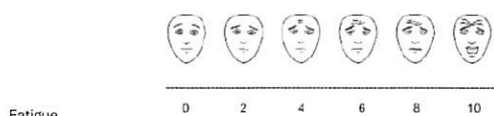
ciencies (zinc, magnesium, vitamin B6) in HPU patients, in this study all bioavailable B vitamins, 25(OH) vitamin D3, whole blood selenium, whole blood calcium and whole blood iron are deficient and demands a reassessment in the treatment of neuropsychiatric patients with elevated urinary HPL levels. Case-control studies have to confirm the specificity and sensitivity of HPL determination in urine and randomized placebo-controlled therapy studies have to confirm the effectiveness of standardized micronutrient treatment in HPU patients.

Einleitung

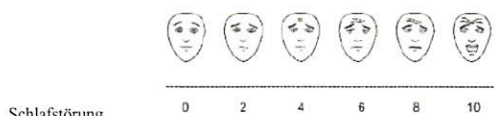
Pyrrolurie (auch als Kryptopyrrol, Pyrrole oder Mauve-Faktor-Erkrankung bekannt) ist eine umstrittene Erkrankung und wird durch den Nachweis erhöhter Pyrrolwerte im Urin definiert [1–4]. Bereits 1961 konnte Irvine [1] zeigen, dass bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (Depressionen, Schizophrenie) im Urin Substanzen ausgeschieden werden, die mit dem Ehrlich-Reagens blau-lila reagieren und dadurch als „Mauve-Factor“ (mauve = malven-farbig, hellviolett) bekannt wurden. Die chromatographischen Eigenschaften des „Mauve-Factor“ stimmten mit denen von Kryptopyrrol (2,4-Dimethyl-3-Ethylpyrrol) überein [3]. Es wurde angenommen, dass das Pyrrol möglicherweise aus einem gestörten Auf- oder Abbau von Häm stammt und ein Indikator für Substanzen sei, die bei den betroffenen Patienten die psychiatrischen Symptome hervorrufen. Irvine revidierte 1978 (5), dass es sich bei der Substanz wohl nicht um Kryptopyrrol handelte, sondern um 2-Hydroxyhämopyrrolen-5-on (Hämopyrrolaktam = HPL). C.C.Pfeiffer, der wichtigste Vertreter der Pyrrol-Hypothese, entwarf ein biochemisches Modell, wonach Pyrrol eine Bindung mit Pyridoxal-5-phosphat (aktives Vitamin B6) eingeht und zusätzlich Zink bindet [6]. Nach Pfeiffer et al [6] zeigt das vermehrt ausgeschiedene Pyrrol im Urin nicht nur eine Erkrankung des Häm-Stoffwechsels an, sondern ist auch ein Hinweis für einen Zink- und Pyridoxal-Verlust der Betroffenen, was die psychiatrischen Symptome verursacht. Aktives (bioverfügbares) Vitamin B6 ist ein wasserlösliches Vitamin und fungiert als wichtiges Coenzym in verschiedenen Prozessen des Eisen-Metabolismus, des Kohlenhydrat-, des Aminosäure-, des Lipid-Stoffwechsels und der Neurotransmitter-Synthese [7]. Der HPL-Spiegel steigt unter körperlichem oder psychosozialen Stress und wird als „stressinduzierter Faktor“ bezeichnet, was mit einem experimentellen Modell bereits bestätigt wurde [4, 5]. Die Neurotoxizität von HPL wurde auch im Tiermodell mehrfach

- Diagnose
- ☐ ADS / ADHS
 - ☐ Angststörung
 - ☐ Depression
 - ☐ Zwangsstörung
 - ☐ Schizophrenie

Datum: _____



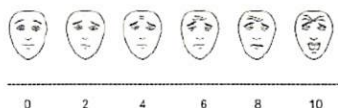
Fatigue



Schlafstörung

- ☐ Einschlafstörung
- ☐ Durchschlafstörung
- ☐ beides

- Reizdarm
- ☐ Übelkeit
 - ☐ Durchfall
 - ☐ Verstopfung
 - ☐ Blähbauch
 - ☐ Bauchschmerzen



- Infektanfälligkeit
- ☐ obere Atemwege (Nasennebenhöhlen, Mandeln, Bronchien)
Anzahl pro Jahr: _____
 - ☐ Uro-Genital-Trakt (Nieren, Blase, Prostata, Eierstock)
Anzahl pro Jahr: _____
 - ☐ Herpes (Lippen, Genital)
Anzahl pro Jahr: _____

- Schilddrüsen-Erkrankung
- ☐ Unterfunktion
 - ☐ Überfunktion
 - ☐ Thyreoiditis Hashimoto

- Psychopharmaka-Einnahme
- ☐ Mirtazapin – Dosis pro Tag: _____
 - ☐ Opipramol – Dosis pro Tag: _____
 - ☐ Venlafaxin – Dosis pro Tag: _____
 - ☐ Escitalopram – Dosis pro Tag: _____
 - ☐ anderes: _____ - Dosis pro Tag: _____

Andere Beschwerden ☐ _____

FAMILIEN-Angehörigen mit psychiatrischen Erkrankungen (Depression, Angst, Zwang, etc):

(bitte alle Angehörigen mit Erkrankung auflisten)

nachgewiesen [8]. Ein theoretischer Mechanismus dieser Neurotoxizität könnte mit einer strukturellen Häm-Depression zusammenhängen, aber auch mit einer Ähnlichkeit zu Pyroglutamat und der Kain-säure und deren Einfluss auf den Neurotransmitter-Metabolismus sowie intrazelluläre Mineralstoffwechselprozesse [4]. Ein Anstieg des HPL wird aber auch mit genetischen Dysregulationen im Häm-Stoffwechsel sowie in der Neurotransmitter-Synthese und der Phosphatierung der B-Vitamine oder durch oxidativen Stress diskutiert, der durch Intoxikationen von Schwermetallen, giftigen Chemikalien oder Fehlstellungen im Achsenskelett-System entsteht [9].

Ziel dieser Studie ist die Klärung offener Fragen: Haben HPL-Patienten*Innen typische anamnestische Kriterien? Ist nur ein Mangel an Zink und Vitamin B6 zu beobachten oder sind weitere Mikronährstoff-Defizite nachweisbar? Ist eine standardisierte Mikronährstoff-Substitution therapeutisch wirksam?

Methodik

96 Patienten*Innen mit psychiatrischen Erkrankungen (ADHS (N = 16), Depression (N = 52), Angststörung (N = 28)) wurden in die Studie eingeschlossen und mit einem prospektiv-standardisierten Fragebogen (Addendum) anamnestisch evaluiert. Zusatzsymptome mit einer Häufigkeit von > 80 % wurden als Hauptkriterien definiert und jeweils mit zwei Punkten gewertet. Zusatzsymptome mit einer Häufigkeit < 80 % wurden als Nebenkriterien definiert und jeweils mit einem Punkt bewertet. Familienkriterien ergaben sich aus den Nennungen der Familienangehörigen mit neuropsychiatrischen Belastungen und wurden pro Nennung mit einem Punkt bewertet. Der Gesamtscore errechnete sich aus der Summe aus Haupt-, Neben- und Familienkriterien. Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurde bei den Studienteilnehmern HPL im 24-Stunden-Urin sowie diverse Mikronährstoffe vor und nach sechs Monaten unter standardisierter Therapie mit Bionovelia-B-Komplex, Bionovelia Q10R und Bionovelia K2/D3 im Blut bestimmt. Der standardisierte Fragebogen wurde nach sechs Monaten der Therapie erneut evaluiert und die Veränderungen quantifiziert.

Hämopyrrolaktam-Komplex (HPL im Urin)

Der Urin wurde nach definierter Anteilleitung über 24 Stunden in einem Vitamin-C-gepufferten Behälter gesammelt, anschließend 40ml an das Labor der KEAC Parkstad, Niederlande geschickt und dort nach einem Sandwich-Immunoassay über ein spektrophotometrisches Verfahren bestimmt.

Vollblut-Spurenelemente Selen, Zink, Kupfer, Mangan, Eisen, Calcium, Magnesium (Na-Heparin-Blut) vSe, vZn, vCu, vMn, vFe, vCa, vMg

Die Bestimmung der Spurenelemente im Vollblut erfolgte mittels Induktions-gekoppelter Massenspektrometrie (ICPMS) auf einer Purkin-Elmer-Plattform (Nexion 2000).

Coenzym Q10 (Serum)

Die Bestimmung des Q10 im Serum erfolgte über Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit kommerziellen Kits (Firma Chromsystems, Gräfelfing, Deutschland) nach Herstellerangaben (Q10 – BestNr. 68000).

Vitamin D 25-OH (Serum)

Die quantitative Bestimmung des totalen 25-OH Vitamin D im Serum erfolgte nach Herstellerangabe mittels eines direkten kompetitiven Chemilumineszenz-Immuno-assay (CLIA) am Laborautomaten Liasion-XL der Fa. Diasorin, Dietzenbach, BRD (BestNr. 310600).

Vitamin B1, B2, B6, B9, B12

Die Bestimmung der Vitamine B1, B2, B6, B9 (Folsäure) und B12 erfolgte mithilfe standardisierter mikrobiologischer Testkits der ID-Vit®-Produktlinie (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland) gemäß den Herstellerangaben. Hierbei werden spezifische Mikroorganismen in einem vitaminspezifischen Mangelmedium mit der Patientenprobe versetzt. Die Quantifizierung erfolgt nach der Inkubation anhand einer Standardreihe.

- B1 (EDTA-Vollblut): Das Vollblut wurde vorbehandelt, verdünnt und in Mikrotiterplatten mit *Lactobacillus fermentum* gegeben. Die Inkubation erfolgte bei 37°C für 48 h.
- B2 (Serum): Serumproben wurden vorbehandelt und auf Mikrotiterplatten mit *Lactobacillus rhamnosus* pipettiert. Die Inkubation erfolgte bei 37°C für 72 h.
- B6 (Serum): Serum wurde enzymatisch vorbehandelt und auf Mikrotiterplatten mit *Saccharomyces cerevisiae* gegeben. Nach 48 h Inkubation bei 30°C wurde das Wachstum gemessen.
- B9 (Folsäure, Serum): Serum wurde vorbehandelt und auf Mikrotiterplatten mit *Lactobacillus rhamnosus* pipettiert. Nach 46–50 h Inkubation bei 37°C wurde die Trübung ermittelt.
- B12 (Serum): Serum wurde vorbehandelt und auf Mikrotiterplatten mit *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* gegeben. Die Inkubation erfolgte bei 37°C für 46–50 h.

	ADHS (N=16)	Depression (N=52)	Angst (N=28)
HAUPTKRITERIEN (> 80% Nennungen)			
Fatigue (≥ VAS = 5)	84%	96%	100%
Infektanfälligkeit (> 2x jährlich)	81%	81%	93%
NEBENKRITERIEN (< 80% Nennungen)			
Reizdarm (alle Formen mit / ohne Blähbauch)	75%	60%	57%
Insomnie (alle Formen)	50%	44%	43%
Thyreoiditis Hashimoto	25%	25%	32%
FAMILIENKRITERIEN (Anzahl)			
Angehöriger, bei denen neuro-psychiatrische Erkrankungen bekannt sind	1 (1-3)	1 (1-4)	2 (1-4)

Tab. 1 Additive Symptome der Studien-Teilnehmer bezogen auf die neuro-psychiatrischen Erkrankungen. N = Anzahl, ADHS = Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, VAS = visuelle Analogskala

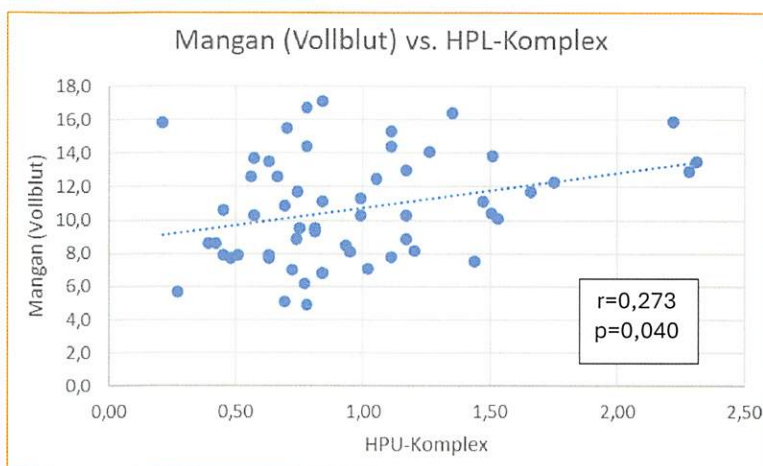


Abb. 1 Korrelation zwischen Vollblut-Mangan ($\mu\text{g/l}$) und dem HPL-Komplex (in $\mu\text{mol/l}$), l = Liter

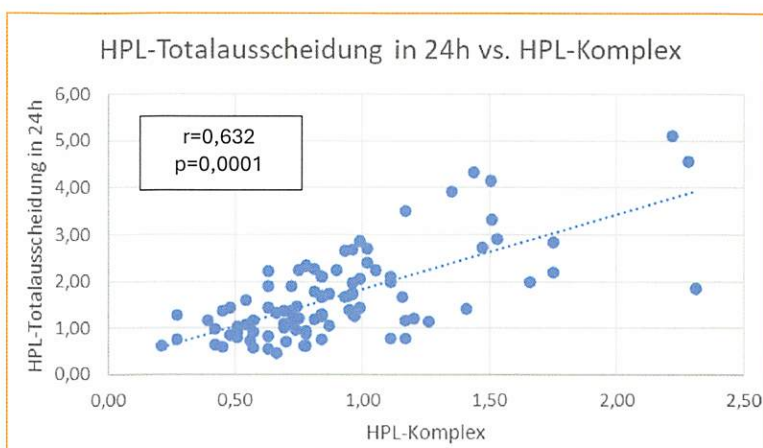


Abb. 2 Korrelation zwischen der Totalausscheidung von Hämopyrrolaktam (HPL in $\mu\text{mol}/24\text{h}$) und dem HPL-Komplex (in $\mu\text{mol/l}$), h = Stunden, l = Liter

Das Wachstum der Mikroorganismen wurde über die Trübung bei 620 nm quantifiziert. Die Methode erlaubt die Bestimmung bioverfügbarer Vitamine.

Alle Teilnehmer wurden mit den Produkten der Fagus Pharma, Deutschland standardisiert behandelt: BIONOVELIA B-Komplex Kapseln (1–0–1), BIONOVELIA Q10-R flüssig (1 Esslöffel morgens), BIONOVELIA K2–200 µg/D3–10.000 IE Kapseln (1–0–0) zur täglichen Einnahme.

Statistische Analysen wurden mit dem IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WN, USA) durchgeführt. Die quantitativen Parameter durch Mittelwert, Median und Minimum-Maximum-Werte beschrieben. Paarweise Vergleiche wurden mit dem Wilcoxon- und dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Beziehungen zwischen kategorialen Variablen zu bestimmen. In allen statistischen Tests wurden die Ergebnisse als statistisch signifikant interpretiert, wenn p kleiner als 0,05 war, wobei $p \leq 0,01$ als hochsignifikant angesehen wurde.

Ergebnisse

Von den 96 Patienten*Innen im Alter von $43,48 \pm 17,58$ Jahren (66 Frauen/30 Männer) litten 52 (54,2 %) Teilnehmer*Innen (TN) an einer Depression, 28 (29,2 %) an einer Angststörung und 16 (16,6 %) an einem ADHS. Typische anamnestische Zusatzsymptome (Tab. 1) waren Fatigue (TN mit Depression / Angststörung / ADHS = 96 % / 100 % / 84 %), Infektanfälligkeit (81 % / 93 % / 81 %), Reizdarm (60 % / 57 % / 75 %), Insomnie (44 % / 43 % / 50 %), Thyreoiditis Hashimoto (25 % / 32 % / 25 %) und eine familiäre neuropsychiatrische Belastung (Anzahl in der Familie: 1(1–4) / 2(1–4) / 1(1–3)). Der Gesamtscore lag vor Therapie bei $8,38 \pm 1,54$ Punkten und setzte sich aus Hauptkriterien ($5,52 \pm 0,86$ Punkte), Nebenkriterien ($1,34 \pm 0,88$ Punkte) und Familienkriterien ($1,55 \pm 0,78$ Punkte) zusammen. In den Scores bestand kein Unterschied zwischen Frauen und Männern (Tab. 2). Bei allen TN war eine Harn-HPL-Ausscheidung von $0,90 \pm 0,41$ µmol/l bzw. $1,68 \pm 0,94$ µmol/24h nachweisbar. Der HPL-Komplex wie auch die HPL-Ausscheidung über 24h war bei Männern signifikant höher (Mann vs Frau) – HPL-Komplex: $1,01 \pm 0,42$ vs $0,85 \pm 0,39$ µmol/l – $p=0,047$; HPL-24h-Ausscheidung: $1,97 \pm 1,04$ vs $1,54 \pm 0,86$ µmol/24h – $p=0,029$). In der Analyse der Mikronährstoffe vor Therapie waren die Werte aller bioverfügbaren B-Vitamine (B1 = $34,96 \pm 7,61$ µg/l, B2 = $85,13 \pm 23,86$ µg/l, B6 = $5,19 \pm 3,92$ µg/l, B9 = $7,93 \pm 4,77$ ng/ml, B12 = $245,82 \pm 162,30$ ng/ml) und des 25(OH)-Vitamin D3 ($29,98 \pm 13,14$ ng/ml) erniedrigt. Auch hier war kein Unterschied zwischen Frauen und Männern

zu beobachten (Tab. 2). Die Werte aller Spurenelemente (Zink, Calcium, Magnesium, Kupfer, Mangan, Eisen) im Vollblut sowie der Q10-Wert lagen vor Therapie bei allen TN im internationalen Normbereich, für Q10 aber nicht im therapeutischen Bereich von 1.200–2.500 µg/l. Bei Männern waren die Vollblut-Werte für Kupfer (M:F = $12,69 \pm 1,77$ vs. $14,64 \pm 3,3$ µmol/l – $p=0,003$), Mangan (M:F = $9,34 \pm 2,52$ vs. $11,50 \pm 3,32$ µg/l – $p=0,017$) und Calcium (M:F = $1,25 \pm 0,11$ vs. $1,31 \pm 0,15$ mmol/l – $p=0,019$) signifikant niedriger als bei den Frauen, während die Frauen signifikante niedrigere Eisenwerte im Vollblut (M:F = $464,58 \pm 57,70$ vs. $423,81 \pm 39,27$ mg/l – $p=0,0001$) und Q10-Werte im Serum (M:F = $961,83 \pm 378,98$ vs. $837,93 \pm 333,87$ µg/l – $p=0,022$) nachwiesen (Tab. 2). Der aus den anamnestischen Symptomen gebildete Gesamt-Score (GS) zeigte eine signifikant inverse Korrelation mit Vollblut-Selen ($-0,238$, $p=0,022$), mit Vollblut-Zink ($-0,216$, $p=0,042$) und mit bioverfügbarem Vitamin B1 ($-0,246$, $p=0,016$), aber nicht zum HPL-Komplex ($0,017$, $p=0,870$) bzw. zur HPL-Total-Ausscheidung über 24 Stunden ($-0,059$, $p=0,565$). Der HPL-Komplex jedoch korreliert signifikant mit Vollblut-Mangan ($0,273$, $p=0,040$) und hochsignifikant mit der totalen HPL-Ausscheidung über 24 Stunden ($0,632$, $p=0,0001$) (Abb. 1 und 2). Die totale HPL-Ausscheidung über 24 Stunden korrelierte signifikant negativ mit bioverfügbaren Vitamin B9 ($-0,219$, $p=0,033$), tendiert invers zum Vollblut-Calcium ($-0,187$, $p=0,076$) und signifikant positiv mit Vollblut-Zink ($+0,257$, $p=0,015$) und Vollblut-Eisen ($+0,236$, $p=0,024$) (Abb. 3, 4, 5).

Der GS konnte durch die standardisierte Mikronährstoff-Therapie signifikant gesenkt werden (GS vor vs nach Therapie = $8,38 \pm 1,54$ vs. $0,98 \pm 0,91$ – $p=0,0001$). 22 der 96 (23 %) TN erhielten bei Studienbeginn eine Psychopharmaka-Therapie (Mirtazapin N=12, Opipramol N=7, Escitalopram N=2, Venlafaxin N=1), die während der sechsmonatigen Mikronährstoff-Therapie beendet werden konnte. Die sechsmonatige Mikronährstoff-Therapie führte zu einer hochsignifikanten Steigerung aller bioverfügbaren B-Vitamine (B1 vorher vs. nachher: $34,96 \pm 7,61$ vs. $60,31 \pm 20,91$ µg/l – $p=0,0001$, B2: $85,13 \pm 23,86$ vs. $131,43 \pm 62,73$ µg/l – $p=0,0001$, B6: $5,19 \pm 3,92$ vs. $46,11 \pm 27,98$ µg/l – $p=0,0001$, B9: $7,93 \pm 4,77$ vs. $18,71 \pm 12,57$ ng/ml – $p=0,0001$, B12: $245,82 \pm 162,30$ vs. $457,98 \pm 347,66$ ng/ml – $p=0,0001$), des Vitamin D3 ($29,98 \pm 13,14$ vs. $93,65 \pm 43,21$ ng/ml – $p=0,0001$), des Q10 ($837,93 \pm 333,87$ vs. $2.191,12 \pm 1.188,91$ µg/l – $p=0,0001$), des Selen ($130,20 \pm 20$ vs. $150,18 \pm 24,81$ µg/l – $p=0,0001$), des Calcium ($1,29 \pm 0,14$ vs. $1,39 \pm 0,13$ mmol/l – $p=0,0001$) und des Eisen ($437,25 \pm 49,73$ vs. $455,51 \pm 35,65$ mg/l – $p=0,001$) im Vollblut. Kupfer, Mangan und Zink im Vollblut blieb

unter Mikronährstofftherapie unverändert (Tab. 2). Nebenwirkungen wurden nicht beklagt.

Diskussion

Studien zur Evaluation weiterer Symptome bei Patienten*Innen mit neuro-psychiatrischen Erkrankungen und erhöhter HPL-Ausscheidung im Urin liegen international nicht vor. Chronische Infektanfälligkeit insbesondere gegen Viren (führend gegen Herpesviren) und fortschreitende Fatigue waren unabhängig von der neuro-psychiatrischen Diagnose die meistgenannten additiven Symptome in unserer Studie; Reizdarm-Symptome, Schlafstörungen und Symptome von Schilddrüsen-Funktionsstörungen die weiteren Nennungen. Auffallend – was aber auch den genetischen Ursprung der HPU unterstreicht – ist die generationsübergreifende Nennung von Familienangehörigen mit neuro-psychiatrischen Erkrankung (Tab. 1). Aus diesen Symptomen lässt sich ein Kriterien-Katalog erstellen, der bei Erfüllung erstens zwingend zur Bestimmung der HPL-Ausscheidung über 24h führen muss und aus dem sich ein Gesamtscore reproduzierbar errechnen lässt, der es ermöglicht, Ergebnisse zukünftiger Studien miteinander zu vergleichen (Abb. 6).

Angesichts der langen Historie zur Identifizierung von erhöhtem HPL und neuro-psychiatrischen Störungen bleibt die Reproduzierbarkeit der HPL-Bestimmung aber strittig [1–6]. Auch ist der biochemische Ursprung des HPL und der Mechanismus für die erhöhte HPL-Ausscheidung unbekannt. Nach der Arbeitsgruppe um Warren et al. (Review 2021) haben zahlreiche Studien versucht, einen Zusammenhang zwischen erhöhten Pyrrolwerten und der Diagnose neuro-psychiatrischer Störungen darzustellen, jedoch mit begrenzten Auswirkungen [10]. Leider verwendeten die meisten dieser Studien keine statistischen Analysen und/oder Kontrollgruppendaten oder hatten begrenzte Stichprobengrößen, was die Gültigkeit der Daten einschränkte [6, 11–19]. Nur die Fryar-Williams-Studie zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Pyrrolkonzentration im Urin und der Symptome schizoaffektiver Psychose- bzw. Schizophrenie-Patienten [20]. In unserer Studie war bei allen TN mit einer neuro-psychiatrischen Erkrankung (ADHS, Depression, Angststörung) eine erhöhte Harn-HPL-Ausscheidung von $0,90 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$ bzw. $1,68 \pm 0,94 \mu\text{mol}/24\text{h}$ (nach der patentierten Methode von KEAC Parkstad) nachweisbar. Diese Bestimmungsmethode der HPL-Ausscheidung (KEAC Parkstad) korreliert jedoch nicht mit dem Gesamtscore (gebildet aus allen Patientensymptomen) und überschreitet in nur 13,5 % der Fälle den internationalen Grenzwert ($15 \mu\text{g/l}$ oder $1 \mu\text{mol/l}$). Die Konzentration des HPL-Komplexes korreliert jedoch hochsignifikant mit der totalen HPL-Ausscheidung über 24 Stunden und mit diversen Mikronährstoffen (Folsäure, Mangan, Calcium, Eisen, Zink). Seit Pfeiffer [6], dem wich-

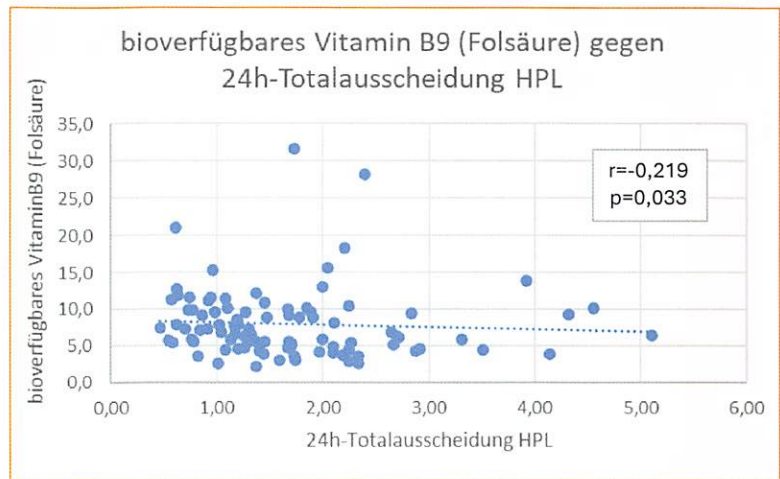


Abb. 3 Korrelation zwischen bioverfügbarem Vitamin B9 (Folsäure in ng/ml) und der Totalausscheidung von Hämopyrrolaktam (HPL in $\mu\text{mol}/24\text{h}$), h = Stunden

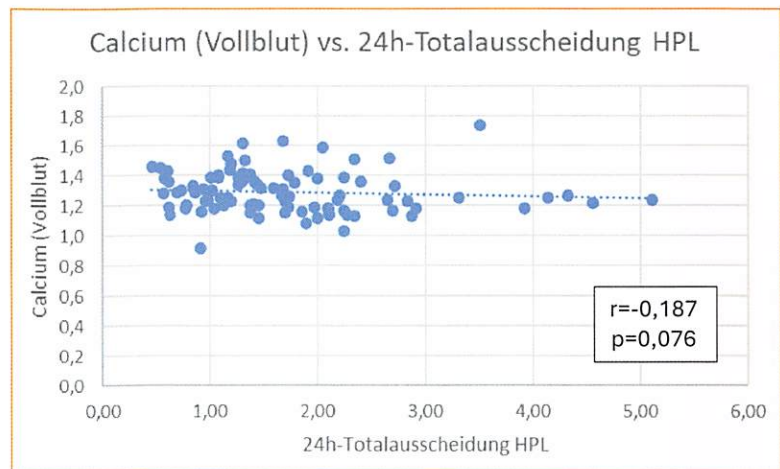


Abb. 4 Trend zwischen Vollblut-Calcium (mmol/l) und der Totalausscheidung von Hämopyrrolaktam (HPL in $\mu\text{mol}/24\text{h}$), h = Stunden, l = Liter

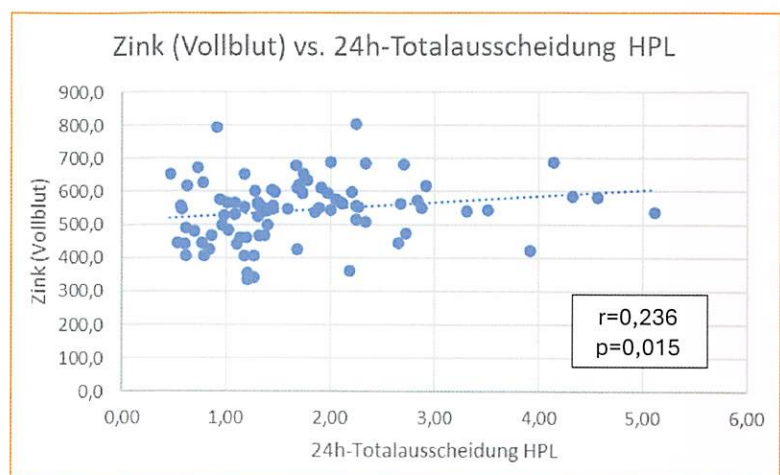


Abb. 5 Korrelation zwischen Vollblut-Zink ($\mu\text{g/ml}$) und der Totalausscheidung von Hämopyrrolaktam (HPL in $\mu\text{mol}/24\text{h}$), h = Stunden

tigsten Vertreter der Pyrrol-Hypothese, der das biochemische Modell entwarf, wonach Pyrrole eine Bindung mit Pyridoxal-5-Phosphat und Zink eingehen und der daraus resultierende Pyridoxal- und Zink-Mangel die

	Vor Therapie				Nach Therapie				
	Gesamt (N = 96)	Weiblich (N = 66)	Männlich (N = 30)	p-Wert (M/W)	Gesamt (N = 96)	Weiblich (N = 66)	Männlich (N = 30)	p-Wert (M/W)	p-Wert (vor/nach)
Alter	43,48 ± 17,58 (46,5; 7; 81)	44,27 ± 16,80 (48; 11; 78)	41,4 ± 19,35 (43,5; 7; 81)	0,365	43,48 ± 17,58 (46,5; 7; 81)	44,27 ± 16,80 (48; 11; 78)	41,4 ± 19,35 (43,5; 7; 81)	0,365	
Gesamt-Score (≥5)	8,38 ± 1,54 (8; 5; 12)	8,56 ± 1,34 (8; 6; 12)	7,97 ± 1,88 (8; 1; 11)	0,151	0,98 ± 0,91 (0,9; 0; 3,5)	0,95 ± 0,92 (0,9; 0; 3,5)	1,06 ± 0,91 (0,9; 0; 3,25)	0,529	0,0001
Haupt-Kriterien (≥4)	5,52 ± 0,86 (6; 4; 6)	5,58 ± 0,82 (6; 4; 6)	5,4 ± 0,93 (6; 4; 6)	0,352	0,66 ± 0,78 (0,4; 0; 3)	0,61 ± 0,76 (0,2; 0; 2,6)	0,77 ± 0,83 (0,6; 0; 3)	0,317	0,0001
Neben-Kriterien (≥1)	1,34 ± 0,88 (1; 0; 3)	1,33 ± 0,92 (1; 0; 3)	1,37 ± 0,81 (1; 0; 3)	0,769	0,33 ± 0,49 (0; 0; 1,5)	0,35 ± 0,48 (0; 0; 1,5)	0,29 ± 0,47 (0; 0; 1,25)	0,758	0,0001
Familien-Kriterien (≥1)	1,55 ± 0,78 (1; 1; 4)	1,64 ± 0,85 (1; 1; 4)	1,37 ± 0,56 (1; 1; 3)	0,199	keine Änderung	keine Änderung	keine Änderung		
HPL-Komplex (Norm < 0,8 µmol/l)	0,90 ± 0,41 (0,84; 0,21; 2,31)	0,85 ± 0,39 (0,78; 0,21; 2,31)	1,01 ± 0,42 (0,94; 0,42; 2,28)	0,047	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt		
Volumen 24h-Urin (1,1–2,1l)	1,93 ± 0,76 (1,88; 0,66; 4,70)	1,90 ± 0,78 (1,88; 0,7; 4,70)	1,97 ± 0,72 (1,85; 0,66; 3,05)	0,591	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt		
HPL-24h-Ausscheidung (µmol/24h)	1,68 ± 0,94 (1,43; 0,46; 5,11)	1,54 ± 0,86 (1,30; 0,54; 5,11)	1,97 ± 1,04 (1,74; 0,46; 4,56)	0,029	nicht bestimmt	nicht bestimmt	nicht bestimmt		
Zink (VB) (Norm: 400–750 µg/dl)	543,73 ± 91,65 (551; 334; 805)	536,56 ± 87,73 (546; 334; 805)	557,83 ± 98,91 (570; 340; 688)	0,098	552,68 ± 70,97 (554; 339; 681)	548,36 ± 67,47 (554; 339; 679)	561,14 ± 77,97 (554,5; 356; 681)	0,353	0,305
Kupfer (VB) (Norm: 11–28 µmol/l)	13,88 ± 2,95 (13,4; 10,3; 29,1)	14,64 ± 3,3 (14,2; 10,3; 29,1)	12,69 ± 1,77 (12; 10,5; 16,6)	0,003	13,49 ± 2,74 (12,9; 10; 26,1)	14,21 ± 3,43 (13,4; 10; 26,1)	12,73 ± 1,51 (12,6; 10,4; 16)	0,111	0,625
Mangan (VB) (Norm: 4,8–18 µg/l)	10,67 ± 3,20 (10,3; 4,9; 17,1)	11,50 ± 3,32 (11,7; 5,7; 17,1)	9,34 ± 2,52 (9,5; 4,9; 14,4)	0,017	11,62 ± 3,37 (11,7; 4,8; 19)	12,44 ± 3,53 (12,4; 6,4; 19)	10,77 ± 3,05 (10,70; 4,8; 17,3)	0,127	0,102
Selen (VB) (Norm: 121–168 µg/l)	130,20 ± 21,52 (126; 84; 193)	130,42 ± 20,73 (126,1; 84; 193)	129,72 ± 23,44 (126; 93,6; 176)	0,837	150,18 ± 24,81 (152,50; 104,5; 228)	149,77 ± 24,96 (148,05; 105,4; 228)	151,06 ± 24,87 (155,5; 104,5; 197)	0,783	0,0001
Calcium (VB) (Norm: 1,14–1,68 mmol/l)	1,29 ± 0,14 (1,27; 0,9; 1,7)	1,31 ± 0,15 (1,31; 0,9; 1,7)	1,25 ± 0,11 (1,23; 1,08; 1,51)	0,019	1,39 ± 0,13 (1,39; 1,1; 1,7)	1,42 ± 0,12 (1,4; 1,2; 1,7)	1,33 ± 0,12 (1,33; 1,1; 1,56)	0,003	0,0001
Magnesium (VB) (Norm: 1,29–1,69 mmol/l)	1,38 ± 0,12 (1,35; 1,19; 1,68)	1,37 ± 0,12 (1,34; 1,19; 1,68)	1,39 ± 0,12 (1,37; 1,19; 1,64)	0,231	1,39 ± 0,11 (1,38; 1,1; 1,6)	1,38 ± 0,11 (1,37; 1,1; 1,6)	1,42 ± 0,09 (1,39; 1,24; 1,59)	0,168	0,163
Eisen (VB) (Norm: 420–460 mg/l)	437,25 ± 49,73 (436; 326; 554)	423,81 ± 39,27 (421; 326; 501)	464,58 ± 57,70 (474,5; 344; 554)	0,0001	455,51 ± 35,65 (451; 366; 576)	442,62 ± 26,06 (443; 366; 498)	482,18 ± 38,35 (467; 429,5; 576)	0,0001	0,001
Thiamin (B1) (bioverfügbar) (Norm > 40 µg/l)	34,96 ± 7,61 (32; 23; 61)	34,63 ± 7,8 (31,85; 23; 61)	35,69 ± 7,24 (34; 23; 56,5)	0,237	60,31 ± 20,91 (54,6; 27; 156,2)	58,63 ± 21,46 (53,75; 27; 156,2)	64,02 ± 19,49 (57,35; 42,1; 108,4)	0,154	0,0001
Riboflavin (B2) (bioverfügbar) (Norm > 90 µg/l)	85,13 ± 23,86 (81; 49; 213)	82,55 ± 19,82 (81; 49; 180)	90,83 ± 30,60 (81,7; 55,4; 213)	0,302	131,43 ± 62,73 (110,55; 50; 442)	128,75 ± 62,52 (110,15; 50; 442)	137,33 ± 63,85 (113,7; 73,9; 307)	0,583	0,0001
Pyridoxal (B6) (bioverfügbar) (Norm > 10 µg/l)	5,19 ± 3,92 (3,6; 2; 30)	5,01 ± 4,09 (3,6; 2; 30)	5,57 ± 3,56 (3,6; 3; 15,5)	0,416	46,11 ± 27,98 (35,05; 3,6; 131,6)	46,97 ± 30,58 (35,05; 3,6; 131,6)	44,21 ± 21,51 (31,9; 18,9; 86,5)	0,994	0,0001
Folsäure (B9) (bioverfügbar) (Norm > 9 ng/ml)	7,93 ± 4,77 (6,8; 2,1; 31,6)	8,12 ± 4,36 (7,2; 2,1; 28,2)	7,52 ± 5,60 (5,4; 2,5; 31,6)	0,128	18,71 ± 12,57 (15,9; 4,8; 93,1)	20,34 ± 14,52 (16,05; 5; 93,1)	15,11 ± 5,04 (15,15; 4,8; 23)	0,219	0,0001
Cobalamin (B12) (bioverfügbar) (Norm > 400 ng/ml)	245,82 ± 162,30 (219; 24,5; 599)	243,51 ± 164,64 (189; 24,5; 599)	250,82 ± 159,75 (253,15; 59,8; 578)	0,776	457,98 ± 347,66 (526,5; 87,3; 2368)	425,06 ± 287,91 (509,6; 87,3; 1030)	530,39 ± 449,72 (571,3; 119; 2368)	0,246	0,0001
Vitamin D3 (Norm: 30–80 ng/ml)	29,98 ± 13,14 (27,5; 7,3; 90,7)	30,48 ± 11,36 (27,8; 7,3; 71,5)	28,87 ± 16,52 (24,4; 10,9; 90,7)	0,151	93,65 ± 43,21 (78,8; 26,3; 230)	99,39 ± 43,05 (89,3; 35,8; 230)	81,19 ± 41,57 (63,9; 26,3; 195)	0,024	0,0001
Qu10 (Norm: 750–1200 µg/l)	837,93 ± 333,87 (790; 284; 1918)	780,74 ± 296,86 (701; 284; 1538)	961,83 ± 378,98 (942,5; 444; 1918)	0,022	2191,12 ± 1188,91 (1855; 629; 5710)	2251,76 ± 1240,85 (1937,5; 629; 5710)	2057,70 ± 1073,60 (1843,5; 740; 5276)	0,690	0,0001

Tab. 2 Demografische Charakteristik (Teilnehmer). N = Anzahl, (Median: Minimum; Maximum). M = Männlich / W = Weiblich - HPL = Hämopyrrolaktam, VB = Vollblut

neuro-psychiatrischen Symptome der Betroffenen verursacht, haben keine weiteren Studien stattgefunden, die die Beteiligung zusätzlicher Mikronährstoffe bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen mit erhöhter HPL-Ausscheidung aufdeckten. In unserer Studie waren in der Mikronährstoff-Analyse vor Therapie die Konzentrationen aller bioverfügbaren B-Vitamine (B1, B2, B6, B9, B12) und des 25(OH)-Vitamin-D3 erniedrigt. Die Konzentrationen aller Spurenelemente (Zink, Calcium, Magnesium, Kupfer, Mangan, Eisen) im Vollblut sowie der Q10-Wert lagen vor Therapie jedoch bei allen TN im Normbereich. Auch Mikirova [19] konnte bei ihren Patienten mit neuro-psychiatrischen Erkrankungen (ADHS, Schizophrenie, bipolare Störung, Depression) und erhöhten HPL-Ausscheidungen keine Mängel an Spurenelementen (Kupfer, Mangan, Zink, Eisen, Selen) im Vollblut nachweisen. Jackson et. al [21] fanden bei ihren Patienten mit ADHS und erhöhter HPL-Ausscheidung einen Vitamin-C-Mangel und erniedrigte Zink-Level, aber normwertige Magnesium-Konzentrationen im Vollblut.

Der bei unseren Studien-TN aus ihren Symptomen gebildete Gesamt-Score (GS) zeigte eine signifikant inverse Korrelation mit ihren Selen- ($-0,238$, $p=0,022$) und Zink-Leveln im Vollblut ($-0,216$, $p=0,042$) wie auch mit ihren bioverfügbaren Vitamin-B1-Leveln ($-0,246$, $p=0,016$). Die totale HPL-Ausscheidung über 24 Stunden korrelierte signifikant negativ mit bioverfügbaren Vitamin B9 ($-0,219$, $p=0,033$), deutet eine inverse Korrelation zu Calcium im Vollblut an ($-0,187$, $p=0,076$) und korreliert signifikant positiv mit den Zink- ($+0,257$, $p=0,015$) und Eisen-Konzentrationen im Vollblut ($+0,236$, $p=0,024$). Diese Ergebnisse lassen die alleinige Therapie mit Pyridoxal-5-Phosphat, Zink und Magnesium nicht sinnvoll erscheinen und erklären die widersprüchlichen Ergebnisse in der Behandlung der Patienten mit neuro-psychiatrischen Erkrankung und erhöhter HPL-Ausscheidung [22]. In unserer Studie konnte durch die standardisierte Mikronährstoff-Therapie der GS signifikant gesenkt werden (GS vor vs nach Therapie = $8,38 \pm 1,54$ vs. $0,98 \pm 0,91$ – $p=0,0001$). Die Studien-TN, die vor Therapiebeginn eine Psychopharmaka-Therapie erhielten, konnten die Einnahme der Psychopharmaka während der sechsmonatigen Mikronährstoff-Therapie beenden. Die standardisierte Mikronährstoff-Therapie führte zu einer hochsignifikanten Steigerung aller bioverfügbaren B-Vitamine, des 25(OH)Vitamin-D3, des Q10 und der Spurenelemente Selen, Calcium und Eisen im Vollblut. Kupfer, Mangan und Zink im Vollblut blieb unter Mikronährstofftherapie unverändert. Vergleichbare Studien liegen international nicht vor. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse erklärt sich die Wirkung der Mikronährstofftherapie sowohl bei der genetischen als auch bei der erworbenen Form der HPU.

Kriterium A	mindestens 2 Symptome müssen zutreffen (2 Score-Punkte je zutreffendes Symptom)
1. Neuropsychiatrische Erkrankung (ADS, ADHS, Depression, Angststörung, Schizophrenie, etc) 2. Fatigue ($\geq$ VAS = 5) 3. Infektanfälligkeit (mindestens 2 Infekte jährlich)	
Kriterium B	mindestens 1 Symptom muss zutreffen (1 Score-Punkte je zutreffendes Symptom)
1. Reizdarm-Syndrom (-Diarrhoe, -Mixed Disease, -Obstipation, Blähbauch) 2. Insomnie (alle Formen) 3. Schilddrüsen-Funktionsstörung (alle Formen)	
Gesamt-Score	maximal 9 Punkte
Kriterium C	mindestens 1 Möglichkeit muss zutreffen
1. Genetisch = Anzahl der direkten Familienangehörigen mit neuro-psychiatrischer Erkrankung 2. Erworben = Schwermetall-Belastung oder körperlicher Stress durch Achsen-Fehlstellungen (Atlaspathologie und /oder Beckenpathologie)	

Abb. 6 HPU-Kriterien

Voisey et al sowie Wockner et al konnten in mehreren Studien genetische Marker (DTNBP1, DISC 1) identifizieren, die mit neuro-psychiatrischen Erkrankungen und oxidativer Stress assoziiert sind [23–26]. Es ist also sehr wahrscheinlich, dass es genetische und umweltbedingte Faktoren gibt, die zu einer Redox-Dysregulation führen und sich in Form erhöhter Pyrrolwerte im Urin äußern [9]. Rambaud et al. bestätigten, dass oxidativer Stress nicht nur mit Schizophrenie, sondern auch mit anderen neuro-psychiatrischen und metabolischen Störungen verbunden ist [27]. Unsere eigenen Gen-Untersuchungen bei Patienten*Innen mit neuro-psychiatrischen Erkrankungen (ADHS, Depression, Angststörung) und erhöhter HPL-Ausscheidung im Urin weisen folgende Veränderungen aus: in abnehmender Häufigkeit COMT (4), MTHFR (3), TPH1 (2), MAOA (2), IL6 (1), eNOS (1) und deuten somit auch auf die Möglichkeit eines inflammatorisch-oxidativen Prozesses hin (eigene unveröffentlichte Daten). Die COMT (Catecholamin-O-Methyl-Transferase), die vor allem für den schnellen Abbau von Dopamin und Noradrenalin maßgebend ist und diverse Kofaktoren (B1, B2, B6, B9, B12, Q10) benötigt, führt in der aktiven Form VAL158 insbesondere bei Frauen zu Panikstörungen [28]. Gene der Tryptophanhydroxylase (TPH), die als limitierendes Enzym der Serotoninsynthese die

Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) katalysiert und dazu Vitamin B9 (Folsäure), Magnesium und Vitamin C als Kofaktor benötigt, begünstigen bei genetischen Veränderungen die Entstehung depressiver Störungen [29]. Die Monoaminoxidase A (MAOA), das bestimmende Enzym des Serotoninmetabolismus benötigt als Kofaktor Vitamin B2 und führt bei genetischen Veränderungen zu aggressivem Verhalten [30]. Der Interleukin-6 (IL6)- und der eNOS-Polymorphismus unterstreichen die Komponente des oxidativen Stresses als Auslöser neuro-psychiatrischer Störungen und benötigt als Gegenspieler eine hohe antioxidative Kapazität aus Selen, Zink, Vitamin C und Q10. Allen genetischen Auslösern gemeinsam ist die Abhängigkeit von allen bioverfügbaren B-Vitaminen und Spurenelementen. Der generalisierte Mangel an allen bioverfügbaren B-Vitaminen, sowie des Q10 in unserer Studie und die signifikante Abhängigkeit zu den Symptomen und der HPL-Ausscheidung über 24 h sowie die Beseitigung der Symptome durch Optimierung aller Mikronährstoffe unter Therapie passen sowohl zur Genetik als auch zu oxidativen Radikalprozessen. Es gibt zahlreiche offene Frage, die durch weitere Forschung geklärt werden sollte:

1. die Chemie des Pyrrols, muss sie für den Transport stabilisiert und gefroren und für Licht geschützt werden? Wird dadurch die Chromatographie-Massenspektrometrie (LC/MS) zum Goldstandard im Nachweis des Pyrrols im Urin?
2. Der Ursprung des Moleküls muss untersucht und eingegrenzt werden. Hierzu sind Fall-Kontrollstudien geeignet.
3. Die Diskrepanz zu den serologischen B-Vitamin-Leveln im Serum (inaktive Form) und den bioverfügbaren B-Vitaminen (aktive Form) sowie der Spurenelemente im Serum und im Vollblut sind ebenfalls in Fall-Kontroll-Studien zu klären.
4. Werden über den HPL-Komplex vermehrt Mikronährstoffe gebunden und ausgeschieden (auch hierzu wäre eine Fall-Kontroll-Studie geeignet).
5. Die Klärung einer Genetik (Neurotransmitter, oxidativer Stress, B-Vitamin-Stoffwechsel) bei der Entstehung der HPU.
6. Kann durch die Anwendung der Symptom-Kategorien zwischen genetischem und erworbenem Ursprung unterschieden werden und welche Auslöser sind bei erworbener HPU nachzuweisen.
7. Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien sind erforderlich, um die Wirksamkeit der Mikronährstoff-Therapie zu belegen.

Es gibt eindeutig und replizierbare, klinische Beweise, dass eine erhöhte HPL-Ausscheidung im Urin mit einer neuro-psychiatrischen Belastung verbunden ist. Ohne weiterführende Forschung, die alle oben genannten Fragen valide klärt, ist eine Beurteilung nicht möglich, ob die Hämopyrrolurie bei Patienten*Innen mit neuro-psychiatrischen Störungen eine Tatsache oder Einbildung ist.

Dr. med. Klaus Erpenbach
Ann-Sophie Erpenbach
Lange Heide 38
50374 Erftstadt | Deutschland

Dr. med. John Kamsteeg
Snellius 1
6422 RM Heerlen | Niederlande

Dr. rer. nat. Hendrick Seidl
Stubenwald-Allee 8A
64625 Bensheim | Deutschland

Wolfgang Mayer
Bavariahaus
Augustenstraße 10
80333 München | Deutschland

Dr. med. Liutgard Baumeister-Jesch
In der Heidelslach 6
69181 Leimen | Deutschland

Literatur

- [1] Irvine D. Apparently non-indolic Ehrlich-positive substances related to mental illnesses. *J Neuropsychiatry* 1961;292–305
- [2] Hoffer A. The discovery of kryptopyrrole and its importance in diagnosis of biochemical imbalances in schizophrenia and in criminal behavior. *J Orthomol Med* 1995;10:3–6
- [3] Irvine D, Bayne W, Miyashita H. Identification of kryptopyrrole in human urine and its relation to psychosis. *Nature* 1969;224(5221):811–883
- [4] McGinnis W, Audhya T, Walsh W, et al. Discerning the mauve factor, part Altern Ther Health Med 2008;14:40–50
- [5] Irvine D. Hydroxy-hemopyrrolenone, not kryptopyrrole, in the urine of schizophrenics and porphyrics. *Clin Chem* 1978;24:2069–2070
- [6] Pfeiffer CC, Sohler A, Jennery C, et al. Treatment of pyroluric schizophrenia with large doses of pyridoxine and a dietary supplement of zinc. *J Orthomol Psychiatr* 1974;3:292–300
- [7] Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, Hageman GJ, Bast A, Haenen GRMM. The vitamin B6 paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function. *Toxicology in Vitro* 2017;44:206–212

- [8] Cutler MG, Graham DJ, Moore MR. The mauve factor of porphyria, 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta-3-pyrroline-2-one: Effects on behaviour of rats and mice. *Pharmacol. Toxicol.* 1990; 66(1): 66–68
- [9] Lambert B, Semmler A, Beer C, Voisey J. Pyrroles as a Potential Biomarker for Oxidative Stress Disorders. *Int J Mol Sci* 2023;24:2712–2719
- [10] Warren B, Sarris J, Mulder RT, Rucklidge JJ. Pyroluria: Fact or Fiction? *J. Altern. Complement. Med.* 2021, 27, 407–415
- [11] Hoffer A. Malvaria, schizophrenia and the HOD test. *Int. J. Neuropsychiatr.* 1966, 2, 175–178
- [12] Hoffer A, Mahon M. The presence of unidentified substances in the urine of psychiatric patients. *J. Neuropsychiatr.* 1961, 2, 331–362
- [13] O'Reilly PQ, Hughes G, Russell, RT, Ernest, M. The mauve factor: An evaluation. *Dis. Nerv. Syst.* 1965, 26, 562–568
- [14] Sohler, A, Beck, R, Noval, JJ. Mauve factor re-identified as 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole and its sedative effect on the CNS. *Nature* 1970, 228, 1318–1320
- [15] Walsh, WJ, Glab, LB, Haakenson, ML. Reduced violent behavior following biochemical therapy. *Physiol. Behav.* 2004, 82, 835–839
- [16] Stuckey, R, Walsh, W, Lambert, B. The Effectiveness of Targeted Nutrient Therapy in Treatment of Mental Illness. *J. Australas. Coll. Nutr. Environ. Med.* 2010, 29, 3
- [17] Cruz, R, Vogel, WH. Pyroluria: A poor marker in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1978, 135, 1239–1240
- [18] Gorchein, A. Urine concentration of 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta 3-pyrroline-2-one ('mauve factor') is not causally related to schizophrenia or to acute intermittent porphyria. *Clin. Sci. (Lond. Engl.)* 1979; 1980, 58, 469–476
- [19] Mikirova, N. Clinical Test of Pyrroles: Usefulness and Association with Other Biochemical Markers. *Clin. Med. Rev. Case Rep.* 2015, 2, 27
- [20] Fryar-Williams S, Strobel JE. Biomarker Case-Detection and Prediction with Potential for Functional Psychosis Screening: Development and Validation of a Model Related to Biochemistry, Sensory Neural Timing and End Organ Performance. *Front. Psychiatry* 2016, 7, 48
- [21] Jackson JA, Braud M, Neathery S. Urine pyrroles and other orthomolecular tests in patients with ADD/ADHD. *J Orthomol Med* 2010;25:39
- [22] Die (Krypto-)Pyrolurie in der Umweltmedizin: eine valide Diagnose? *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2007; 50: 1324–1330
- [23] Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Connor JP, Lawford BR, Young RM, Morris CP. A polymorphism in the dysbindin gene (DTNBP1) associated with multiple psychiatric disorders including schizophrenia. *Behav. Brain Funct.* 2010, 6, 41
- [24] Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, Lawford BR, Young RM, Morris CP. Analysis of HapMap tag-SNPs in dysbindin (DTNBP1) reveals evidence of consistent association with schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 2010, 25, 314–319
- [25] Wockner LF, Noble EP, Lawford BR, Young RM, Morris CP, Whitehall VLJ, Voisey J. Genome-wide DNA methylation analysis of human brain tissue from schizophrenia patients. *Transl. Psychiatry* 2014, 4, e339
- [26] Wockner LF, Morris CP, Noble EP, Lawford BR, Whitehall VLJ, Young R, Voisey J. Brain-specific epigenetic markers of schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 2015, 5, e680
- [27] Rambaud V, Marzo A, Chaumette B. Oxidative Stress and Emergence of Psychosis. *Antioxidants* 2022, 11, 1870
- [28] Rothe C, Koszycki D, Bradwejn J, King N, Deluca V, Tharmalingam S, Macciardi F, Deckert J, Kennedy JL. Association of the Val158Met Catechol O-Methyltransferase Genetic Polymorphism with Panic Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31, 2237–2242
- [29] Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB, Schwartz DA, Krishnan KRR, Caron MG. Loss-of-Function Mutation in Tryptophan Hydroxylase-2 Identified in Unipolar Major Depression Neuron 2005; 45, 11–16
- [30] McDermotta R, Tingleyb D, Cowdenc J, Frazzettod G, Johnson DDP. Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *PNAS* 2009; 106 (7): 2118–2123



Lab4more

Präventive & komplementäre Labordiagnostik

Laborparameter sinnvoll einsetzen bei Verdacht auf psychoneuroimmunologische Störungen

- I. **Mineralstoffe und Vitamine** Calcium/Eisen/Magnesium/Selen/Zink im Vollblut, bioverfügbare B-Vitamine, Folsäure, Vitamin D, Coenzym Q10
- II. **Neurostress-Diagnostik** Neurotransmitter – Metaboliten – Cortisol – Genetik (COMT, MTHFR, TPH1, MAOA)
- III. **Darm und Mikrobiom**
 - Leaky Gut: Zonulin, LBP, I-FABP, GP2-Antikörper
 - NGS-Mikrobiomanalyse, Parasiten, Entzündungsparameter im Stuhl
 - Reizdarmprofil: Tryptophan, Serotonin, GABA, Histamin im Stuhl



GPCR-Autoantikörper als Biomarker und pathophysiologische Akteure bei neuropsychiatrischen Störungen und kardiovaskulären Erkrankungen

Prof. Dr. med. Berthold Hochoer

Zusammenfassung

Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR-AAK) haben sich in den letzten Jahren als bedeutende Modulatoren zellulärer Signalwege etabliert. Lange Zeit lediglich als passive Krankheitsmarker betrachtet, werden sie heute als aktive Akteure in der Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen anerkannt [1]. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet die Rolle von GPCR-AAK bei kardiovaskulären Erkrankungen und neuropsychiatrischen Störungen. Im Fokus stehen Autoantikörper gegen $\beta 1/\beta 2$ -adrenerge Rezeptoren, Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT1R), Endothelin-A-Rezeptor (ETA), muskarinische Acetylcholinrezeptoren (M3, M4) sowie den Chemokinrezeptor CXCR3. Aktuelle Studien zeigen, dass diese Autoantikörper durch agonistische oder antagonistische Wirkung zur chronischen Rezeptoraktivierung beitragen und so vasokonstriktive, inflammatorische und fibrotische Prozesse fördern. Besondere klinische Relevanz ergibt sich für STEMI-Patienten mit Nachweis von AT1R- und ETA-AAK, die ein erhöhtes Risiko für No-Reflow-Phänomene und MACE aufweisen [7]. Bei neuropsychiatrischen Erkrankungen werden M3- und M4-mAChR-AAK mit dem Sjögren-Syndrom sowie kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert [3, 9]. Die Bedeutung dieser Autoantikörper wird zudem im Kontext von Post-COVID-Syndromen diskutiert [5].

Einleitung

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) bilden mit über 800 Mitgliedern eine der größten Familien von Membranrezeptoren im menschlichen Organismus. Sie vermitteln Signale von Hormonen, Neurotransmittern und anderen extrazellulären Stimuli ins Zellinnere und steuern physiologische Prozesse wie Herzfrequenz, Gefäßtonus, Immunantwort und neuroendokrine Regulation [2]. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich das Verständnis von Autoantikörpern gegen diese Rezeptorfamilie grundlegend gewandelt: Wurden GPCR-AAK zunächst ausschließlich mit klassischen Autoimmunerkrankungen wie dem Morbus Basedow assoziiert, mehren sich die Hinweise auf

ihre Beteiligung an kardiovaskulären, neurologischen und postinfektiösen Syndromen [2, 3].

Besondere Aufmerksamkeit erhielt das Feld durch die Entdeckung funktioneller Autoantikörper bei Patient:innen mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM), bei denen agonistisch wirkende $\beta 1$ -AAK eine chronische Überstimulation des Herzens verursachen. Parallel dazu wurden GPCR-AAK bei systemischer Sklerose, Präeklampsie und Transplantatabstoßung identifiziert. Die COVID-19-Pandemie hat die Forschung zusätzlich beschleunigt, da bei Patient:innen mit postakutem Infektsyndrom (Long COVID) vermehrt funktionelle Autoantikörper gegen adrenerge und muskarinische Rezeptoren nachgewiesen wurden [5].

Dieser Artikel fasst den aktuellen Wissensstand zu GPCR-AAK als Biomarker und pathophysiologische Akteure bei kardiovaskulären und neuropsychiatrischen Erkrankungen zusammen. Dabei werden zugrunde liegende Mechanismen der Autoantikörpergenerierung, klinische Assoziationen und zukünftige therapeutische Perspektiven beleuchtet.

Grundlagen: GPCR-Signaltransduktion und Autoantikörper

Physiologische GPCR-Funktion

GPCRs sind charakterisiert durch eine Struktur mit sieben transmembranären Domänen, die einen extrazellulären Ligandenbindungs-bereich mit intrazellulären G-Protein-gekoppelten Regionen verbindet [2]. Nach Bindung eines physiologischen Liganden – wie Adrenalin an $\beta 1$ -Adrenozeptoren oder Angiotensin II an AT1R – kommt es zu einer Konformationsänderung, die die Aktivierung heterotrimerer G-Proteine ($G\alpha$, $G\beta$, $G\gamma$) induziert. Dies löst intrazelluläre Signalkaskaden aus, darunter die Bildung von cAMP, die Aktivierung von Proteinkinasen oder die Mobilisierung intrazellulären Kalziums. GPCRs steuern auf diese Weise Herzfrequenz und Kontraktilität, Gefäßtonus, Neurotransmission, Immunzellmigration und metabolische Prozesse.

GPCR-Autoantikörper: Entstehung und Wirkmechanismen

GPCR-AAK entstehen über verschiedene Mechanismen: