

Immunologische Störungen durch Mangel an Selen, Zink und Kupfer

Das Immunsystem ist – wie andere Organe auch – auf die adäquate Versorgung mit essenziellen Spurenelementen angewiesen. Zahlreiche experimentelle Studien haben dies bereits nachgewiesen. Ziel einer Untersuchung war es, unter Praxisbedingungen zu prüfen, ob sich bei Patienten mit unterschiedlicher Spurenelementversorgung immunologische Störungen aufgrund eines Spurenelementmangels reproduzierbar nachweisen lassen.

Für verschiedene essenzielle Spurenelemente wird aufgrund tierexperimenteller Daten eine immunprotektive Wirkung angenommen. So führte im Tierexperiment eine Zinkmangeldiät zu selektiver Thymus- und Milzatrophy mit Lymphopenie sowie zu verminderter Antikörperbildung und gestörter primärer und sekundärer Immunantwort. Für Zink wurde weiterhin nachgewiesen, dass es bei der Bildung des Thymulins (Thymushormon) und der Transformation von Thymozyten in die aktiven T-Lymphozyten beteiligt ist und zusätzlich über die Regulierung der DNA-Synthese und/oder über die Interleukin-2-Wirkung auf die T-Lymphozyten-Proliferationsrate wirkt. Als weitere immunogene Wirkung des Zinks sind Verbesserung der Phagozytose sowie Aktivierung des Komplementsystems und der Lysozymenfunktion beschrieben worden.

Auch für Selen ist der Einfluss auf die Stimulation der Lymphozytenproliferation, die Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen, sowie die Interleukin-2-Rezeptorexpression bekannt. Selengaben können ferner die Interferon- γ -Synthese und die Zytotoxizität von Phagozyten erhöhen. Für Kupfer wird eine Einflussnahme auf das Immunsystem durch IL-2-Wirkung vermutet.

Aufgrund dieser Zusammenhänge kann es bei entsprechender Klinik in der Praxis notwendig sein, die Reaktionsbereitschaft des T-

Zell-assoziierten Immunsystems betroffener Patienten zu überprüfen. Dafür stehen Untersuchungen der Lymphozytensubpopulation in der Lymphozytendurchflusszytometrie sowie bei erweiterter Fragestellung der Bestimmung des lymphozytären Aktivierungsstatus (CD 69, CD 29, CD 25 und HLA-DR-Differenzierung), der Helferzell-Subklassifizierung von Memory (CD4+/CD45 RO+) und der Naiven Zellen (CD4+/CD45 RA+) sowie der IL-2-Rezeptoren auf den NK-Zellen zur Verfügung. Solche aufwändigen Laboruntersuchungen bleiben allerdings angesichts des Wirtschaftlichkeitsgebots in der kassenärztlichen Versorgung i.d.R. nur Spezialfragen vorbehalten. Als kostengünstige Alternative bot sich uns zur orientierenden Untersuchung des T-Zell-assoziierten Immunsystems auch der Multitest immignost® an. Dieser bereits in der Onkologie seit längerem erprobte Test hatte für die Praxis den Vorteil der einfachen Handhabung und der Testdurchführung ohne Blutabnahme. Dieser Test zielte auf die Kenntnis, dass nach intrakutaner Verabreichung von Antigenen eine Hautreaktion vom verzögertem Typ (Typ IV) an der Applikationsstelle auftritt. Diese Reaktion gründete auf die Merkfähigkeit sensibilisierter Lymphozyten im Recalltestverfahren. Heute haben moderne Laboruntersuchungen im Blut diesen einfachen Test abgelöst. Das dem Hauttest zugrunde liegende Testprinzip zur Überprüfung der zellulären Immunantwort kann mit diesem validierten Test z.B. in Immunlaboratorien (wie dem Milab in München) unter der Bezeichnung „Lymphozytentransformationstest (LTT) Immunkompetenz“ angefordert werden.

Patienten nach strengen Kriterien ausgesucht

Die Bedeutung der Spurenelemente Zink, Kupfer und Selen für das Immunsystem wurde in einer immunologischen Schwer-

punktpraxis untersucht. Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 81 Patienten zusammen. Um in diesem Untersuchungsansatz einen Rückschluss auf die immunologische Auswirkung des Spurenelementhaushaltes zu gewährleisten, wurden enge Ausschlusskriterien definiert. Nur solche Patienten wurden ausgewählt, bei denen keine schweren Beeinträchtigungen des Immunsystems wie durch Krebserkrankung und Aids vorlagen. Weitere Voraussetzung war, dass die Patienten keine entzündliche oder infektiöse Durchfallerkrankung, Hepatopathien, Stoffwechselerkrankungen oder Nahrungsmittelallergien aufwiesen. Außerdem wurden keine Raucher, Alkoholiker, Rheumatiker sowie Patienten mit Amyloidose, Rechtsherzinsuffizienz und Morbus Whipple bzw. Morbus Wilson berücksichtigt. Patienten, die eine Impfung (Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis oder BCG) bzw. Medikation mit immunstimulierenden Medikamenten inkl. orthomolekularen Präparaten sowie eine Supplementierung mit Spurenelementen (Zink-, Kupfer-, Calcium-, Eisen- oder Selenpräparate) im Zeitraum des letzten Jahres erhalten hatten, wurden von der Untersuchung ebenfalls ausgenommen. Bei der Medikamenten-Anamnese wurde ferner darauf geachtet, dass den Patienten in den letzten drei Monaten keine Laxantien, Kortisonpräparate sowie nicht-steroidale Antirheumatika und Zytostatika sowie Antibiotika verabreicht wurden.

Die Selektion der Patienten wurde durch ein engmaschiges Laborscreening ergänzt, bei dem der Gesundheitszustand mit insge-

samt 29 Laborparametern zum Ausschluss von Stoffwechselerkrankungen, Organschäden und primären Immundefekterkrankungen überprüft wurde. Dabei wurden nur die Patienten, deren Laborwerte sich im Referenzbereich bewegten, in der statistischen Analyse berücksichtigt.

Spurenelement-Status und Immunscore

Für die Bestimmung der Spurenelemente wurde das heparinisierte Vollblut untersucht. Die quantitativen Zink- und Kupferbestimmungen in den Proben erfolgten mittels ASS in Flammentechnik mit dem Z 8100 Atom-Absorptions-Spektrophotometer und dem Autosampler SSC 100 der Firma Hitachi. Die Bestimmungsgrenze lag bei 0,003 bzw. 0,001 mg/l. Die quantitative Bestimmung des Selen erfolgte mittels Zeeman-Atom-Absorptions-Spektrometer Z 8100 der Firma Hitachi mit flammenloser Messung im Graphitrohr bei einfacher externer Standardaddition und aktiver BKG-Korrektur nach Zeemann. Die Bestimmungsgrenze für Selen lag in den Proben bei 0,01 µg/l. Die Bestimmung des Immunscores erfolgte mit dem Multitest immignost-Stempel® 48 Stunden nach Applikation auf die Haut durch Ausmessung der entsprechenden Indurationen.

Die **Untersuchungsergebnisse** zeigten zunächst eine geschlechtsspezifische Verteilung der Spurenelemente in den Blutproben. So hatten Frauen niedrigere Zinkkonzentration

Tab. 1: Streuwerte von Zink, Selen und Kupfer bei Frauen und Männern. [Mittelwert ± Stand. Abw.]

	Zink [µg/l]	Selen [µg/l]	Kupfer [µg/g Kreatinin]
Vollblut Frauen	6445,08 ± 829,82	92,97 ± 23,25	1076,10 ± 275,61
Vollblut Männer	7529,55 ± 916,07	88,36 ± 21,60	898,18 ± 143,38
Serum Frauen	995,92 ± 251,16	75,75 ± 18,69	1214,75 ± 351,66
Serum Männer	1019,95 ± 318,00	78,38 ± 20,65	961,36 ± 129,84
Urin Frauen			26,59 ± 59,21
Urin Männer			14,64 ± 8,28

	Gesamt-score bei Frauen	Gesamt-score bei Männern
Mittelwert	4,6	6,9
Standardabweichung	3,1	3,9
Median	4,0	6,0
Minimum	0	0
Maximum	10	16

Tab. 2: Streuwerte des Multitest-immignost-Scores bei Frauen und Männern. [mm Durchmesser]

im Vollblut gegenüber Männern (Tab. 1). Im Serum dagegen waren für Zink keine Unterschiede messbar. Ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich beim Element Kupfer. Hier hatten Frauen im Serum signifikant höhere Werte als Männer. Die Messungen von Selen im Vollblut und Serum ergaben keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Auch für die Analyse der Immunscores war es wichtig, geschlechtsspezifische Unterschiede zu beachten. Die Immunscores variierten zwischen den Geschlechtern signifikant ($p < 0,05$).

Scores korrelieren mit Selen-, Zink- und Kupferstatus

Die statistischen Auswertungen der Scores aus dem Multitest Immignost® und den in Vollblut, Serum bzw. Urin bestimmten Konzentrationen von Selen, Zink und Kupfer ergaben folgende statistisch signifikante Korrelationen:

1. Der Zinkstatus im Vollblut korrelierte bei den Frauen mit den Scores ($p = 0,005$).
 2. Der Zinkstatus im Serum korrelierte bei den Männern mit den Scores ($p = 0,009$).
 3. Der Selenspiegel im Serum korrelierte bei den Männern mit den Scores ($p = 0,021$).
- Frauen mit einem hohen Zinkspiegel ($> 7000 \mu\text{g/l}$; $n = 19$) hatten gegenüber der Vergleichsgruppe mit niedrigerem Zinkspie-

gel ($< 6000 \mu\text{g/l}$; $n = 16$) statistisch signifikant höhere Testscores ($p = 0,029$) (Abb. 1).

Männer mit einem höheren Selenspiegel ($> 60 \mu\text{g/l}$; $n = 5$ bzw. $> 80 \mu\text{g/l}$; $n = 12$) hatten gegenüber der Vergleichsgruppe mit niedrigerem Selenspiegel im Serum ($< 60 \mu\text{g/l}$; $n = 5$) ebenfalls statistisch signifikant höhere Testscores ($p = 0,032$ bzw. $p = 0,006$) (Abb. 2).

4. Die renale Kupferextinktion bei den Männern korrelierte invers mit den Scores ($p = 0,003$).

Die vorliegenden Daten belegen die Bedeutung des Spurenelements Kupfer für das zelluläre Immunsystem. Eine Vermehrte renale Kupferdepletion kann zur einer Immunschwächung beitragen.

Diskussion und Fazit

Durch diese immunologische Untersuchung konnte in unserem Klientel ein positiv gerichteter Zusammenhang zwischen einer zellulären Immunantwort und der ausreichenden Versorgung mit den Spurenelementen Zink, Kupfer und Selen gezogen werden. Bei Männern und Frauen korrelierte der Immunbefund positiv mit dem Zinkspiegel im Vollblut und Serum. Auch der Selenspiegel im Serum korrelierte bei den Männern positiv mit dem Immunstatus. **Diese Ergebnisse weisen daher auf die Bedeutung der untersuchten Spurenelemente Zink, Selen und Kupfer für ein intaktes zelluläres Immunsystem hin.**

Träger der zellulären Immunantwort sind im wesentlichen die Lymphozyten. Ein gesunder Erwachsener besitzt zirka 10^{12} Lymphozyten von denen täglich 10^9 absterben. Ohne kontinuierliche Erneuerung wären also alle Lymphozyten nach zirka drei Jahren aufgebraucht. Die Lymphozyten bilden sich aus pluripotenten Stammzellen und reifen im Laufe ihrer Entwicklung zu den eigentlichen funktionellen Zellen heran. Lymphozyten werden in T- bzw. B-Lymphozyten eingeteilt. T-Lymphozyten sind die Träger

des zellulären Immunsystems, während die B-Zellen die Vorläufer der antikörperbildenden humoralen Immunantwort darstellen.

T-Lymphozyten werden aus Stammzellen des Knochenmarks, der Leber und der Milz gebildet. Die Reifung erfolgt im Thymus. Die T-Zellen besiedeln danach die sekundären thymusassoziierten lymphatischen Gewebe wie Milz und Lymphknoten. In diesen Organen erfolgt nach Stimulierung durch ein Antigen die Proliferation der T-Zellen. Die stimulierten und aktivierten T-Lymphozyten bleiben aber nicht allein in den sekundären lymphatischen Organen sondern schwimmen auch ins Blutsystem aus um dort bei Antigenkontakt eine Immunantwort auszulösen. Morphologisch sehen die Lymphozyten gleich aus. Definierte Polypeptidketten stellen sogenannte Oberflächenmarker dar und lassen die Lymphozyten weiter differenzieren. Mit Hilfe von mononuklearen Antikörpern sind diese Oberflächenantikörper differenziert worden und werden CD = Cluster of Differentiation benannt.

T-Zellen besitzen sowohl Regulations- als auch Effektorfunktion. Dysregulationen des Immunsystems führen im Rahmen des T_H2 -Shifts zur Erkrankungen wie Krebs und Allergien. Effektorfunktionen tragen z.B. zur Eliminierung von Krankheitserregern bei. Effektorzellen sind z.B. das Komplement, neutrophile Granulozyten und Monozyten/Makrophagen.

Für den Stoffwechsel dieser T-Zellen sind die untersuchten Spurenelemente essenziell. Bei der zellulären Immunantwort wird **Zink** für die Mercaptidbildung mit Thiolresten von Proteinen und mit der Phosphateinheit von Phospholipiden oder der Carboxylgruppe der N-Acetylneuraminsäure wichtig. Durch diese Komplexe können Plasmamembranen stabilisiert werden. Zink ist weiterhin Bestandteil von über 300 Enzymen im Organismus. So ist es z.B. im sogenannten Zinkfinger – Proteinsequenz mit Schleifenbildung und zentralem Zinkatom – enthalten. Durch diese Konfiguration können spezifische Adhäsine mit DNA Bindungen eingehen und somit als Transkriptionsfaktoren dienen. Bestimmte Tumoren wie z.B. der Wilms-Tumor entstehen durch Mutationen, bei denen sich die Zinkfingerregion nicht an DNA haften kann. Weiterhin ist für Thymulinwirkung wichtig, dass die Aktivierung von Thymozyten in aktivierte T-Lymphozyten reguliert.

Resorptionsstörungen für Zink entstehen bei Fehlernährung und sekundär im Zuge weiterer Erkrankungen wie Psoriasis, Lebererkrankungen, chronische Darmerkrankungen, Tumoren, Diabetes mellitus sowie Kollagenosen. Für die Resorption des Zinks aus der Nahrung ist zu beachten dass Zink gerne unlösliche Komplexverbindungen mit Phytagen eingeht, die besonders in Getreideprodukten enthalten sind.

Als zentraler Bestandteil der Radikal-Fängerenzym Glutathionperoxidase und Glutathion-S-Transferase ist **Selen** für das Immunsystem essenziell. Diese Enzyme sind am Radikalabbau des Glutathionsystems entscheidend beteiligt. Ein Radikalübergewicht kann zur vermehrten Glutathionoxidation beitragen. Eine daraus folgende Thioldepletion kann zur vermehrten Dysregulation des Immunsystems in Richtung T_H2 -Shift mit den Folgen einer reduzierten Tumorabwehr und einer erhöhten Allergiebereitschaft beitragen.

Die alimentäre Selen-Versorgung der Bevölkerung ist in Deutschland sehr unterschied-

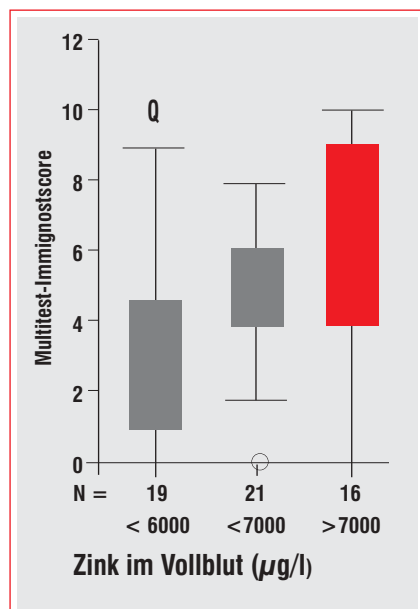


Abb. 1: Boxplotdarstellung des Multitest immignost-Score bei Frauen (n = 56) in Abhängigkeit von Zinkspiegel im Vollblut.

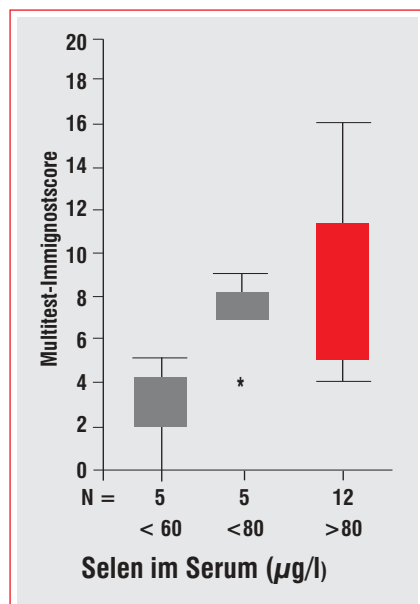


Abb. 2: Boxplotdarstellung des Multitest immignost-Score bei Männern (n= 22) in Abhängigkeit vom Selenspiegel im Serum.

lich. Die Agrarböden zur Kultivierung von Getreide, das besonders Selen aus den Böden zieht, sind durch jahrzehntelange Monokultur häufig äußerst selenarm, was unausweichlich zu einem Selenmangel in der Nahrungskette beiträgt. Der hohe Prozentsatz an Patienten mit alimentären Selenmangel darf in der Praxis daher nicht überraschen. Es ist bekannt, dass die niedrigen Selengehalte in landwirtschaftlich genutzten Böden und damit die Selenzufuhr mit der Nahrung mit der Krebsinzidenz in den Selenmangelregionen korreliert. Neben der immunmodulierenden Wirkung auf das Immunsystem durch Stabilisierung des zellulären Immunsystems im Kampf gegen den Krebs setzen Selengaben auch die Nebenwirkungen von Krebs-Chemotherapeutika herab.

Kupfer hat als Bestandteil der Superoxiddismutase und der Katalase einen entscheidenden Einfluss auf die Radikalentsorgung im Immunsystem und reduziert die metallinduzierte Lipidperoxidation. Außerdem ist es am immunologisch wichtigen Eisenstoffwechsel (Fe(II)-> Fe (III) durch Ferrioxidase (Coeruloplasmin) beteiligt und für den mitochondrialen Energiestoffwechsel (Cytochrom-C-Oxidase) in den Lymphozyten von Bedeutung.

Die Kupferaufnahme hängt von der Wasserhärte ab, die vom pH-Wert sowie der Art der Wasserleitung bestimmt wird. Je weniger sauer das Wasser und je höher die Wasserhärte ist, desto weniger Kupfer gelangt in das Trinkwasser. Kupferbelastungen entstehen dagegen durch vermehrte Pestizidaufnahme (z.B. Kupfervitriol aus dem Weinanbau), die Anwendung von Kontrazeptiva (z.B. Kupfer-Spirale) und der Einnahme von Multivitaminpräparaten mit einem ungünstigen Zink-Kupfer-Verhältnis.

Immunmodulation durch gezielte Supplementierung

Bei immunologischen Störungen kann eine gezielte Supplementierung mit den Spurenelementen Zink, Kupfer und Selen hilfreich

sein. Eine solche Supplementierung hat jedoch besondere Kautelen zu beachten.

Vor entsprechender Supplementierung empfiehlt sich zunächst eine Bestimmung der Spurenelemente im heparinisiertem Vollblut. Die darauf abgestimmte Supplementierung sollte ärztlich überwacht werden und ggf. nach einem Einnahmezeitraum von einigen Wochen erneut durch Laborkontrollen überprüft werden.

Für eine optimale Prävention werden derzeit etwa 10-15 mg Zink empfohlen. Die therapeutischen Dosen zur Stabilisierung des T-Zell-assoziierten Immunsystems liegen bei 20-100 mg/die.

In der Orthomolekularen Medizin wird in der Prävention eine tägliche Selen-Zufuhr von 60 bis 100 Mikrogramm empfohlen. Die Aufnahme ist in der Cortisolphase vor dem Frühstück am besten. Die therapeutische Dosis kann bei Krebs in Anlehnung an die Laborkontrolle des Selenspiegels im Vollblut bis zu 350 µg bei Frauen und 450 µg bei Männern betragen. Hochdosierte Einzelgaben von 1500 bis 2000 µg Natriumselenit sind intravenös ebenfalls nach vorheriger Laborkontrolle möglich.

Die Langzeitaufnahme von Multivitamin-Mineralien mit einem ungünstigen Zink-Kupfer-Verhältnis (kleiner 4:1) bzw. die unkritische Langzeiteinnahme von mehr als 2 mg Kupfer pro Tag tragen nicht zur Stabilisierung des Immunsystems bei. Bei einem bestehenden Zinkmangel erhöht sich nämlich noch die Empfindlichkeit einer Kupferüberbelastung, da Zink und Kupfer sich auf die Resorption antagonistisch verhalten. Die Immunmodulation durch eine Kupfer-Supplementierung sollte daher auf den individuellen Bedarf abgestimmt sein.

Bei rezidivierenden Infekten und geschwächter Immunantwort empfiehlt sich zusammenfassend daher die Kontrolle des Zink- sowie des Kupfer- bzw. Selenspiegels im Blut. Ein immunaugmentativer Effekt ist in Mangelsituationen durch die Supplementierungen mit den essenziellen Spurenelementen Selen, Zink und Kupfer zu erwarten.

*Dr. Claus Muss
Arzt für Naturheilverfahren/Chirotherapie
und Ernährungsmedizin (DGEM)
Bahnhofstr. 8
86150 Augsburg*

Die diesem Artikel zugrunde liegende Originalarbeit einschließlich Literaturliste ist beim Verlag erhältlich.