

## DETOXplus-Funktionstest

### Ein nicht invasiver Funktionstest zur Bestimmung der Entgiftungsfähigkeit des Körpers

Die Bestimmung von **Koffein- und Paracetamolmetaboliten im Urin** erlaubt eine Einschätzung der spezifischen Detoxifikationsleistungen aller beteiligten Enzyme. Fremdstoffe (Xenobiotika) wie Schadstoffe und Medikamente, aber auch körpereigene Stoffwechselprodukte werden im Körper mittels einer spezifischen Enzymausstattung neutralisiert und in ausscheidungsfähige Abfallprodukte umgewandelt. Diesen Prozess der Entgiftung nennt man **Detoxifikation** (Biotransformation).

**Detoxifikationsprozesse** erfolgen über zwei Stufen, die als **Phase I- und Phase II-Reaktionen** bezeichnet werden.

In der **Phase I** werden zunächst die meist lipophilen Stoffe durch Oxidation, Reduktion und Hydrolyse enzymatisch mittels Cytochrom P450-abhängiger Enzyme bioaktiviert. Damit erhöht sich ihre Löslichkeit, aber auch ihre Reaktivität mit kleineren polaren körpereigenen Molekülen (wie Sulfat, Glutathion, Glycin, Glucuronsäure, Acetyl), die in einer **Phase II** enzymatisch an die aktivierten Xenobiotika gekoppelt werden (Konjugation) und damit deren Ausscheidungsfähigkeit erhöhen.

Beim **Detoxplustest** werden nicht nur die genetischen Polymorphismen der Entgiftungsenzyme, sondern auch eine Induzierungs- oder Hemmungssituation der Entgiftung phänotypisch erfasst. Unter Zuhilfenahme zweier Testsubstanzen (Koffein und Paracetamol) werden die Aktivitäten von sieben Entgiftungsenzymen bestimmt.

#### **Koffeintest: Phase I**

Gemessen werden fünf Koffein-Metaboliten im Urin;

#### **1,7-Dimethylxanthin, Dimethylurat, Methylurat, Methylxanthin, Methyluracil.**

Die Aktivität der beteiligten Enzyme (Cytochrom P450 1A2, Cytochrom P450 2A6, Xanthinoxidase und N-Acetyl-Transferase II) wird aus dem Mengenverhältnis der einzelnen Metaboliten errechnet.

#### **Paracetamoltest: Phase II**

Mit dem Substrat, auch unter den Namen Acetaminophen bekannt, werden funktionell zwei Phase II-Reaktionen erfasst; und zwar die **Sulfatierung und Glucuronidierung**.

Damit ist eine Aussage über deren Aktivität möglich. Das Metabolitenmuster aus **Paracetamol, Paracetamolsulfat und Paracetamolglucuronid** ist charakteristisch für ein Individuum. Die prozentualen Anteile der Metaboliten sind zum einen abhängig von der Verfügbarkeit von Sulfat und Glucuronsäure und andererseits von der Aktivität der entsprechenden metabolisierenden Enzyme (Cytochrom P450 1A2, 2E1, 2D6, 3A4, Sulfotransferase, Glucuronosyltransferase 1A6, Glutathion-S-Transferase  $\pi$ ).

#### Testdurchführung

1. 24 Stunden Coffeinabstinenz: 24 Stunden auf Kaffee, Cola, Energy Drinks, Schokolade, Tee aber auch auf Grapefruitsaft, Broccoli, Rosenkohl, Kraut und Brunnenkresse verzichten (morgens beginnen).
2. Am nächsten Morgen eine Tasse Kaffee oder zwei Tassen starken schwarzen Tee (bei Kindern eine Dose Cola (330 ml)) trinken.
3. Fünf Stunden nach Koffeineinnahme den Urin in das **Spezialröhrchen Röhrchen A** (enthält Stabilisatorpulver) füllen und im Kühlschrank lagern.
4. Am Abend dieses Tages **500 mg Paracetamol** einnehmen. In einem Zeitraum von ungefähr 10 Stunden baut der Körper das Paracetamol ab, so dass es ausreicht, am darauffolgenden Tag einen Teil des Morgenurins in das **Röhrchen B** zu füllen.

*(Sollte in diesen zehn Stunden ein Harndrang bestehen, so genügt es, den nächtlichen Urin in einem sauberen Gefäß zu sammeln und mit dem Morgenurin zu vereinigen. Von diesem Gemisch wird ein Teil des Morgenurins in das **Röhrchen B** gefüllt).* Dieses **Röhrchen B** zusammen mit dem am Vortag gesammelten Koffeinmetaboliten-**Röhrchen A** an das Labor schicken.

**Achtung:**  
**Bei Einsendung bitte Angabe der derzeitigen Erkrankung und Medikamenteneinnahme**

**Ausgewählte Substrate**

Entgiftungsweg	Typische Substrate
Cytochrom P450 1A2	Aromatische und heterozyklische Amine (v.a. Pyrolyseprodukte in Nahrungsmitteln, Tabakrauch), Anilinderivate, Theophyllin, Koffein, Phenacetin, Paracetamol, Aflatoxin, Imipramin, Clozapin, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe aus Teer, Ruß oder Abgasen
Cytochrom P450 2A6	Dimethylnitrosamine (aus Räucherwaren, Tabakrauch), Arzneimittel wie Nikotin, Cotinin, Nitrophenol, Cumarin
Xanthinoxidase	Purine, Pyrimidine, Mercaptopurin, Azothioprin
N-Acetyl-transferase II	Primäre Amine, Arylamine, Hydrazine wie Coffein, Sulfonamid, Isoniazid, Benzodiazepin, Benzidin, Anilin, Serotonin, Histamin, Tyramin
Sulfatierung (Sulfotransferase)	PCP, Anilin, Methyldopa, Terpene, Amine, Phenole, Tyrosin, Cortisol, Östrogene, Katecholamine, Vitamin D3
Glucuronisierung	Digoxin, Valproinsäure, Oxazepam, Phenole, N-Hydroxy-2-Naphtylamin, Carbamate, Bilirubin, Östrogene, Gallensäure, Steroidhormone, Vitamin A, K, E, D

Das **DETOXplus-Testset** ist anforderbar über unser Lager im LMZ per **FAX: 089/54308-109**.

<b>Anforderung:</b>	<b>DETOXplus</b>	(DTXFP)
<b>Untersuchungsmethode:</b>	HPLC	
<b>Untersuchungshäufigkeit:</b>	einmal pro Woche	
<b>Untersuchungsmaterial:</b>	<b>Urin in Röhrchen A und Röhrchen B (Lager LMZ)</b>	
<b>Abrechnung</b>	GOÄ 1,15 (Privat):	62,33 € *      GOP 4078,4202
	GOÄ 1,0 (IGeL):	54,20 €      GOP 4078,4202
	EBM:	keine Leistung nach EBM

\* zzgl. einmalige Auslagen nach §10 der GOÄ

<b>Ansprechpartner:</b>	Herr Dr. D. Müller	Telefon: 089 54308-0
-------------------------	--------------------	----------------------

**Literatur:**

Marquardt, H. Schäfer, S.G. (Hrsg.): *Lehrbuch der Toxologie*; Spektrum Akademischer Verlag, 1997.  
 Daly, A.K., Cholerton, W. g., Idle, J.: *Metabolic polymorphism*; *Pharmac. Ther.* Vol 57: 129 – 160, 1993.  
 Daly, A.K.: *Molecular basis of polymorphic drug metabolism*; *J. Mol. Med.* 73: 539 – 553, 1995.  
 Bradley, H., Waring, R.H., Emery, P., Arthur, V.: *Metabolism of low-dose paracetamol in patients with rheumatoid arthritis*; *Xenobiotika*, Vol 21, No 5, 689 – 693, 1991.  
 Steventon, G.B., Heafield, M.T.E., Waring, R.H., Williams, A.C., Sturman, S., Green, M.: *Metabolism of low-dose paracetamol in patients with chronic neurological disease*; *Xenobiotika*, Vol. 20, No 1, 117 – 122, 1990.  
 Dolara, P., Lodovici, M., Salvatori, M.: *Urinary 6-beta-OH-Cortisol and paracetamol metabolites as a probe for assessing oxidation and conjugation of chemicals in humans*; *Pharmacol. Res. Comm.*, Vol 19, No 4, 1987.  
 Kashuba et al: *Quantitation of three-month intraindividual variability and influence of sex and menstrual cycle phase on CYP1A2, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activity determined with caffeine metabolites to assess biotransformation enzyme activities by*