

Neurotransmitter-Metaboliten

Sinnvolle Erweiterung des Neurostress-Programms

Priv.-Doz. Dr. med. Wilfried P. Bieger

Ein unverzichtbarer Bestandteil der Stressdiagnostik im Labor ist heute die Analyse der Neurotransmitter im zweiten Morgenurin, die in Amerika entwickelt und von uns 2004 in Deutschland etabliert wurde.

Inzwischen wird sie von mehr und mehr Laboratorien angeboten. Trotz der zunehmenden Akzeptanz dieser Form der Stressdiagnostik kann man nicht umhin, Beschränkungen des Verfahrens anzuerkennen. In ihrer Standardversion ist Methode in bestem Sinne ein wertvolles Screening-Verfahren. Wir haben uns inzwischen um Verbesserungen der Methodik bemüht. Die Aussagekraft der Neurotransmitter-Bestimmung lässt sich durch die parallele Messung ihrer wichtigsten Metaboliten steigern.

Der Metabolismus der biogenen Amine, Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin ist sehr komplex, vor allem weil sie nicht nur im Nervensystem, sondern auch extraneuronal gebildet werden. Es ist hinreichend bekannt, dass 95 % der körpereigenen Serotoninsynthese im Magen-Darm-Trakt ablaufen. Auch Dopamin wird überwiegend extraneuronal gebildet, vor allem auch im Magen-Darm Trakt, während es im Herz-Kreislaufsystem weitestgehend in die weiteren Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin umgewandelt wird. Zum anderen kann der Metabolismus der biogenen Amine über unterschiedliche Wege verlaufen.

Eine sinnvolle Ergänzung zur Bestimmung der Neurotransmitterausscheidung im Urin ist deswegen die Analyse der Neurotransmitter-Metaboliten - ebenfalls im Urin gemessen. Die Neurotransmitter Serotonin, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin werden im Wesentlichen über die Enzyme Monoaminoxidase A und B (MAO A/B) und die COMT (Catechol-O-Methyltransferase) verstoffwechselt.

Hauptmetabolite im zweiten Morgenurin

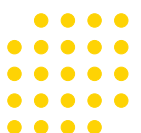
- **5-HIES** (5-Hydroxyindolessigsäure), Abbauprodukt von Serotonin,
- **DOPAC** (3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure), Metabolit des neuronalen Dopamins,
- **VMS** (Vanillinmandelsäure) im Katabolismus von Adrenalin und Noradrenalin an.

Sinnvoller Einsatz und Aussage

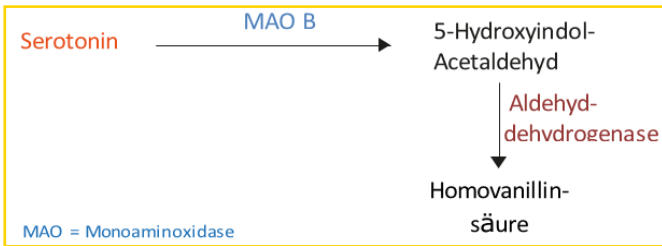
Hohe Neurotransmitterspiegel im Urin können einerseits auf einen erhöhten Bedarf, aber auch auf eine schlechte Abbaurate über die Enzyme MAO oder COMT hinweisen. Niedrige Spiegel können beispielsweise einen Mangel an Vorstufen, aber auch einen verstärkten Katabolismus über die oben genannten Enzyme bedeuten. Eine zu langsame oder zu schnelle Metabolisierungsrate durch die entsprechenden Enzyme kann auf einen veränderten Genotyp dieser Enzyme zurückzuführen sein. Die Analyse der Metaboliten kann hier weiterhelfen, die Gründe für eine auffällige Neurotransmitterausscheidung aufzudecken. Das hat nicht selten Auswirkungen auf das therapeutische Vorgehen – sei es im Falle einer Antidepressiva- oder Aminosäuretherapie. Besonders wenn Patienten nicht oder schlecht auf Antidepressiva ansprechen oder wenn die empfohlene Aminosäuretherapie mit Neurotransmittervorstufen nicht zum gewünschten Erfolg führt, wird die Metaboliten-Messung als nächster diagnostischer Schritt empfohlen.

Material

Zweiter Morgenurin mit Stabilisator (wie für die Messungen der Neurotransmitter selbst) - allerdings in diesem Fall Verwendung eines zweiten Röhrchens.

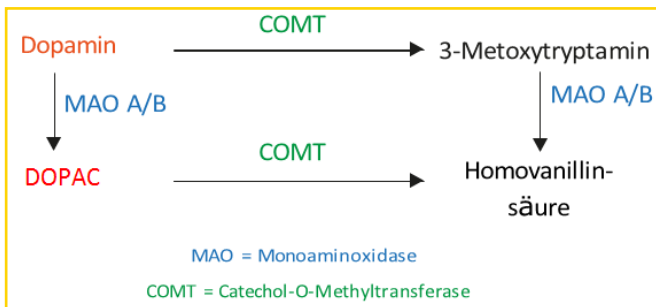


Serotonin-Abbauweg



Sowohl extra- als auch intraneuronal wird Serotonin (5-HT) über das Enzym MAO (Monoaminoxidase) metabolisiert, das in zwei Formen als MAO A und MAO B vorkommt. Serotonin wird ausschließlich durch die MAOA umgewandelt - zunächst zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd und schließlich über Aldehyd-Dehydrogenase zum Endmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES). Neben diesem Hauptweg existieren weniger bedeutende Nebenwege wie die Umwandlung zu Melatonin oder die Sulfatierung bzw. Glucuronidierung und schließlich eine durch CYP2D6 katalysierte Rezirkulation.

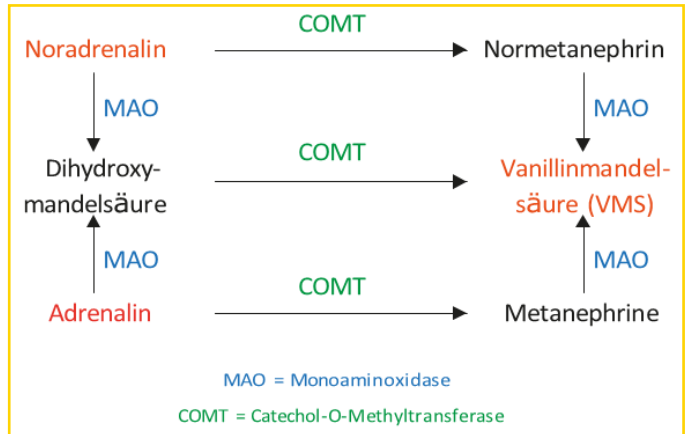
Dopamin-Abbauwege



An erster Stelle steht die Umwandlung zu den anderen Katecholaminen Noradrenalin und Adrenalin. Neuronales Dopamin wird primär durch MAO (MAOA und B) über 3,4-Dihydroxy-phenyl- acetaldehyd (DOPAL) zu 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) abgebaut und schließlich durch die COMT (Catechol-O-Methyltransferase) zum Endmetaboliten Homovanillinsäure (HVA). Je nach Hirnregion kann Dopamin allerdings auch analog Nor-/Adrenalin primär durch COMT methyliert (3- Methoxytyramin) und anschließend durch MAO zur HVA abgebaut werden. Der wesentliche neuronale Metabolit ist DOPAC (Dihydroxyphenylelessigsäure).

Abbauwege von Noradrenalin und Adrenalin

Noradrenalin und Adrenalin werden dagegen primär durch die COMT (Catechol-O-Methyltransferase) zu Normetanephrin bzw. Metanephrin methyliert und anschließend unter Mitwirkung der MAO oxidiert. Zuletzt entsteht unter erneuter Mitwirkung der COMT



die Vanillinmandelsäure (VMS), die seit Jahren als Marker der Katecholamin-Überproduktion (Phäochromozytom) etabliert ist. Sie ist die Endstufe des Abbaus sowohl von Adrenalin als auch von Noradrenalin. Ein Nebenweg vom Nor-/Adrenalinmetabolismus, der allerdings v.a. im ZNS bedeutend ist, ist die Umwandlung primär über MAO zu Dihydroxymandelsäure und anschließend über COMT zu MHPG (3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol).