

hinaus auch wesentlicher Effektor der Brain-Gut-Achse. Die Aktivierung zentraler Mastzellen durch CRH hat psychovegetative und kognitive Konsequenzen wie die Auslösung von Angstreaktionen, emotionale Instabilität, kognitive Störungen.

Während CRH vor allem die Stresshormonreaktion mit ACTH, Cortisol, partiell auch DHEA/S steuert, stimuliert Noradrenalin das periphere autonome Nervensystem (ANS) mit Sympathikus und Parasympathikus, darüber hinaus die Sekretion von Adrenalin aus dem Nebennierenmark (Sympathoadrenomedulläres System). Adrenalin ist seinerseits maßgeblich für die Anpassung der Herz-Kreislaufaktivität, die Energiebereitstellung und die Immunaktivierung.

Cortisol Speichel 0	(8.00h)	4,93	ng/ml	3 - 10	
Cortisol Speichel 1	(8.30h)	10,51	ng/ml	4 - 12	
Cortisol Speichel 2	(12.00h)	2,94	ng/ml	1,5 - 5,0	
Cortisol Speichel 4	(20.00h)	2,98	ng/ml	0,5 - 1,8	
Cortisol Speichel 5	(24.00h)	3,26	ng/ml	1,0 - 4,0	
DHEA Speichel 1	(8.00h)	359,53	pg/ml	105 - 320	

Abb. 2 Cortisol-Tagesprofil im Speichel mit dem CAR (Cortisol-Awakening-Response)

Umgekehrt kann die Stressantwort allerdings auch peripher über das autonome Nervensystem (Parasympathikus), proentzündliche Zytokine oder gastrointestinale Signale (Gut-Brain-Axis) in Gang gesetzt werden. Bei jeder Stressreaktion ist eine begrenzte Immunaktivierung mit Bildung von Zytokinen wie TNF- α , Interleukin-1 β oder IL-6 beteiligt. Die Stärke der Immunreaktion hängt von der Stressintensität und individuellen genetischen Faktoren ab [Miller, 2014]. Noradrenalin/Adrenalin dominieren in dieser Phase der Stressreaktion das antientzündliche, immunsuppressive Cortisol. Bei anhaltendem Stress wirken dann allerdings Nor/Adrenalin stärker immunsuppressiv, zusammen mit Cortisol.

Die Zytokine, insbesondere IL-1 β , wirken zentral kostimulatorisch auf die Sekretion von CRH, ACTH und Noradrenalin [Goshen, 2009]. Periphere Immunaktivierung kann indirekt über vagale Afferenzen und direkt über Zytokine und Diapedese von Immunzellen durch die Bluthirnschranke (BHS) das zentrale Immunsystem (Mikroglia) stimulieren. Personen, die überdurchschnittlich stark entzündlich auf Stress reagieren, sind gefährdet, das sog. „Sickness Behaviour“ zu entwickeln, geprägt von „Krankheitssymptomen wie subfebrile Temperaturen, Kopfschmerzen, Inappetenz, Fatigue, etc. Der hyperinflammatorische „Sickness“-Typ scheint das Risiko für Posttraumatisches Stresssyndrom, chronische Fatigue, Burnout und Depressionen zu erhöhen [Müller, 2008; Dantzer, 2008]. Umgekehrt können Depressionen als Komplikation chronischer

Immunaktivierung auftreten, z.B. bei chronischen Infektionen, chronischen Entzündungen oder Tumorerkrankungen, die sog. „Cytokine Depression“.

Bei der Majordepression wurden Zahl und Aktivität zirkulierender Lymphozyten erhöht gefunden, ebenso die Konzentration von Neopterin, Myeloperoxidase, IL-1 β , IL-2, sIL-2R (löslicher IL-2 Rezeptor), IL-6, TNF- α und IFN- γ . Allerdings werden neben dem inflammatorischen, hypercortisolämischen Prototyp der MD auch andere Erscheinungsformen wie die melancholische Depression, bei der keine Immunaktivierung vorhanden ist und die hypocortisolämische MD definiert. Die Verwendung von Antiphlogistika wie N-Acetylcystein, NSAID's oder COX2-Hemmer bei Psychopathien wird derzeit verstärkt untersucht [Miller, 2009].

Neuro/Stresshormone

Cortisol: Die Cortisolproduktion der Nebennierenrinde (NNR) unterliegt einem strengen 24h-Rhythmus, der durch die zentrale „innere Uhr“ im Hypothalamus kodiert wird. Cortisol wird gegen Morgen gebildet, sodass beim Aufwachen die maximale Menge verfügbar ist. Nach dem Aufwachen kommt es allerdings noch zu einem zusätzlichen kurzen Cortisolanstieg, dem sogenannten CAR (Cortisol Awakening Response), der den Grundrhythmus überlagert [Fries, 2008]. Danach fällt Cortisol rasch bis auf zum nächtlichen Minimum ab. Das nächtliche Minimum ermöglicht die anabolen und regenerativen Aktivitäten der Nacht. Als lipophiles, wasserunlösliches Molekül liegt Cortisol im Serum weit überwiegend an Trägereiweiße gebunden vor (95–98% Bindung an CBG bzw. Albumin), nur ein geringer Teil von 1–5% ist ungebunden, biologisch aktiv verfügbar. Das ungebundene Cortisol diffundiert frei in den Speichel und reflektiert wesentlich besser die Dynamik der adrenalen Sekretion. Bei akuten Belastungen steigt die Cortisolsekretion an, bei chronischem Stress ist die Cortisol-Tageskurve insgesamt zu höheren Konzentrationen verschoben, bis es bei anhaltender Überlastung schließlich auch

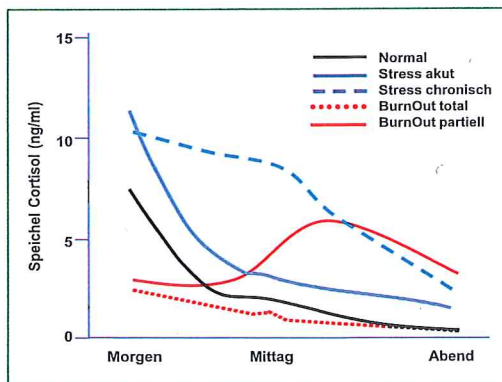


Abb. 3 Repräsentative Cortisol-Tageskurven bei unterschiedlichen Belastungen

zu partiellem oder totalem Abbruch kommen kann [Hellhammer, 2009]. Die Cortisol-Tageskurve ist daher ein direktes Abbild des individuellen Belastungszustandes (Abb. 3).

Dehydroepiandrosteron (DHEA/S) ist einerseits Prohormon der Androgene und Östrogene, aber auch ein wichtiges Neurohormon, dessen (DHEA) Konzentration im Gehirn 7- bis 10-fach höher liegt als im Blut. Während im Blut das sulfatierte DHEAS ca. 1.000-fach höher konzentriert ist als DHEA, sind im Gehirn DHEA und DHEAS etwa gleich hoch [Weill-Engerer, 2002]. Die DHEA/S-Sekretion unterliegt der Kontrolle durch ACTH, DHEAS allerdings nur bei akutem Stress. Daher sind DHEA und DHEAS nicht in jedem Fall gleich zu bewerten. Die Tagesrhythmik von DHEA/S ist weniger ausgeprägt als bei Cortisol. Die maximale Serumkonzentration wird im frühen Erwachsenenalter erreicht und fällt anschließend bis zum 70. Lebensjahr nahezu linear um ca. 90 % ab. Außer im Alter ist DHEA/S auch bei chronischem Stress, Depressionen, Burnout, Fibromyalgie und schweren Krankheiten vermindert. Neurohormonelles DHEA/S wirkt vorwiegend als Neuromodulator und auf die Neurogenese in der Phase der kindlichen Gehirnentwicklung [Maninger, 2009].

Das wichtigste Neurohormon ist Pregnenolon (PREG). Es wird intramitochondrial aus Cholesterin gebildet und extramitochondrial weiter zu Progesteron und Cortisol oder über DHEA zu den Androgenen und Östrogenen metabolisiert. Das Sulfat PREGS (Pregnenolonsulfat) zirkuliert im Blut als Prohormon der Steroidhormone. PREG/S wird außerdem im ZNS in hoher Menge gebildet und über Progesteron zu Allopregnanolon metabolisiert. Pregnenolon hat herausragende Bedeutung für die Regulation des zentralen Steady State. PREGS stimuliert die Glutamat-abhängige Hirnaktivität durch Aktivierung des zentralen Glutamatrezeptors (NMDAr) und gleichzeitige Hemmung von GABA, während das geringer konzentrierte Pregnenolon, vor allem aber Allopregnanolon, GABA-Rezeptor-stimulierend wirken und den NMDA-Rezeptor hemmen [di Michele, 2013]. Über die Glutamat-Aktivierung verbessert PREGS die Kognition (Gedächtnis, Konzentration, Lernen) und steigert die Neurogenese, während Pregnenolon und vor allem Allopregnanolon entspannend, Muskel-relaxierend, angstlösend und schlaffördernd wirken. Ähnlich, allerdings deutlich schwächer wirksam, verhalten sich DHEAS (NMDAr) und DHEA (GABA-Stimulation).

Auch Östradiol und (schwächer) Testosteron wirken NMDA-hemmend und neuroprotektiv, während Progesteron selbst – und über Allopregnanolon – vor allem GABA-stimulierend wirkt. Serotonin kommt außerdem ins Spiel, da es die Umwandlung von PREG in Allopregnanolon fördert und zusätzlich die Affinität des GABA_A für GABA steigert. Die Wirksamkeit von

Serotonin selbst wird wiederum durch Östradiol gesteigert.

Der zentrale Antagonismus von GABA und Glutamat findet in der Peripherie seine Parallele im Sympathikus-Parasympathikus-Antagonismus. Vor allem das zentrale GABA-System kooperiert eng mit dem Parasympathikus-Vagusystem [Streeter, 2012].

Chronischer Stress verändert die Aktivität der sog. „Stresshormon-“ oder kortikotropen Achse“ (HHN – Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde). Über Steigerung der Aktivität und vermehrte Cortisolsekretion flacht sich die Sekretionskurve von Cortisol mehr und mehr ab, zunächst auf hohem Niveau, das schließlich weiter absinken kann bis schließlich der morgendliche Cortisol-Peak nicht mehr zustande kommt. Die anderen Hormonachsen können ebenfalls mehr oder weniger starken Veränderungen unterworfen werden. Vor allem die Aktivität der gonadotropen Achse kann durch CRH selbst und andere zentrale, inhibitorisch wirkende Faktoren wie Inhibin oder das hypothalamische GnIH (Gonadotropin-inhibitorisches Hormon) gehemmt werden [Kirby, 2009]. Im Extremfall entwickelt sich ein sog. tertiärer hypogonadotroper Hypogonadismus.

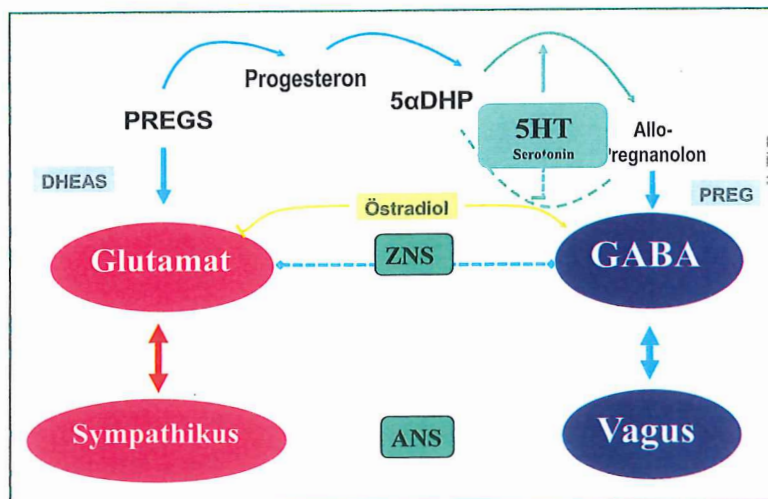


Abb. 4 Schema der zentralen und peripheren interaktiven neuroendokrinen Antagonismen

Beispiel: Tertiärer Hypogonadotroper Hypogonadismus (5a, b)

38-jähriger Patient, hohe Stressbelastung, gehäufte Infektionen, Orthostase-Syndrom, chronische Fatigue, Depressionen, Insohmnie, Gewichtsabnahme, Hypocortisolismus, Vitamin D-Mangel, Magnesiummangel.

Bei dem Patienten ist nicht nur das Androgenniveau sehr niedrig (freies Testosteron, DHEAS), sondern vor allem auch die Gonadotropine LH und FSH, was einen primären Hypogonadismus praktisch ausschließt. Der tertiäre, hypothalamische Charakter des Hypogonadismus wurde in diesem Fall durch einen LHRH-

Vormedikation	
OH-Cortison	20-10-0 mg
Tryptophan 500	2x1
Dekristol	1/Wo
Magnesium	400 mg
Vitamine, Aminosäuren, Mineralstoffe	

FSH	1,10	IU/L	1,5 - 12,40	
LH	0,78	IU/l	1,5 - 9,2	
Progesteron (S)	<0,2	ng/ml	< 1,7	
Östradiol (E2)	16,91	pg/ml	7,6 - 43,0	
Östron (E1)	44,3	pg/ml	29 - 81	
freies Testosteron	7,6	pg/ml	4,5 - 42	
Dihydrotestosteron	344	ng/l	250 - 990	
<i>Frauen prämenopausal: 24 - 368 pg/mL postmenopausal: 10 - 181 pg/mL</i>				
Pregnenolon	177,3	ng/dl	200 - 800	
Pregnenolonsulfat (S)	18,50	µg/l	45 - 150	
DHEAS	124,00	µg/dl	195 - 550	

Abb. 5a

Neumedikation:	
Pregnenolon	100-50-0 mg
DHEA	25 mg
Neuroreplete® (enthält 5HTP, Tyrosin, Cystein, Lysin, Vit B6, Vit B12, Folat)	2-1-0
GABAnight® (enthält Glutamin, Griffonia, Glycin, Taurin, Cholin, Passionsblume, Vit B)	0-0-2
Dekristol	1/Wo

Progesteron (S)	0,51	ng/ml	< 1,7	
Östradiol (E2)	21,9	pg/ml	7,6 - 43,0	
Östron (E1)	95,6	pg/ml	29 - 81	
freies Testosteron	12,78	pg/ml	4,5 - 42	
Dihydrotestosteron	420	ng/l	250 - 990	
<i>Frauen prämenopausal: 24 - 368 pg/mL postmenopausal: 10 - 181 pg/mL</i>				
Pregnenolon	359,3	ng/dl	200 - 800	
Pregnenolonsulfat (S)	224	µg/l	45 - 150	
DHEAS	153,00	µg/dl	195 - 550	

Abb. 5b

® Registrierte Marken der Fa. Neurolab

Test mit normalem LH/FSH-Anstieg bestätigt. Neben DHEAS ist auch PREGS (wesentlich akzentuierter als PREG) stark vermindert. PREGS zeigt sich generell als sensitiver Stressmarker. Östrogene, DHT/Dihydrotestosteron, und Progesteron sind auf üblichem Niveau.

Der Patient wurde umgestellt auf „Neumedikation“ und sein Befinden besserte sich teilweise innerhalb weniger Tage (Schlaf), ansonsten in den folgenden 4 Wochen erheblich: stabile Stimmung, Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit und nach längerer Zeit wieder Interesse an sportlichen Aktivitäten; zuletzt besserte sich auch die chronische Fatigue nachhaltig.

Bei diesen Ergebnissen zeigt sich der leichte Anstieg von Progesteron durch Pregnenolon; der nicht unbedingt erwünschte, bei Männern aber übliche Anstieg östrogenen Aktivität (Östron >> Östradiol) als Folge der DHEA-Substitution, während das Androgenniveau (freies Testosteron) nur gering zunimmt (bei Frauen hebt DHEA dagegen in der Regel das Androgenniveau an); außerdem der starke Anstieg von PREGS, während PREG nur gering ansteigt (nur PREGS korreliert mit der Gabe von Pregnenolon).

Neurotransmitter

Die biogenen Amine Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sind unmittelbare Abkömmlinge der Aminosäuren L-Tryptophan und L-Tyrosin (L-Phenylalanin) und die am besten untersuchten Neurotransmitter. Lange Zeit hatte die sog. „Serotonin-Hypothese“, der relative Mangel an Serotonin, die Diskussion neurochemischer psychopathologischer Prozesse beherrscht und als Erklärung für Depressionen Gültigkeit. Die Serotonin-Hypothese beruhte vor allem auf dem Erfolg der sog. SSRI („selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren“) in der Therapie von Depressionen. Im Lauf der Jahre wurde allerdings festgestellt, dass andere Neurotransmitter psychopathologisch ebenfalls relevant sind, die Reuptake Inhibitoren vom Noradrenalin-, Dopamin- oder auch gemischten Typ etablierten sich (SNRI und SDRI). In den letzten Jahren folgten schließlich auch GABA und Glutamat. Vor allem Glutamat-Inhibitoren scheinen vielversprechend, nachdem die hervorragende Sofortwirkung des NMDA-inhibitorisch wirkenden Anästhetikums und Analgetikums Ketamin gezeigt wurde [Zanos, 2017].

Die Funktion der einzelnen Neurotransmitter wurde früher bereits ausführlich beschrieben [Bieger, 2014]. Für die Messung des zentralen Neurotransmitterstatus hat sich die Bestimmung der Neurotransmitter selbst im zweiten Morgenurin etabliert (im 2. MU, um das

morgendliche Aktivitätsmaximum der Neurotransmitter und nicht die nächtliche Ruhephase zu erfassen). Die Methode der Neurotransmitter-Testung im Urin wurde in USA entwickelt [Marc, 2011] und von uns 2004, ergänzt mit dem Cortisol/DHEA-Speichelprofil, als Neurostress-Test etabliert. Während die Neurotransmitter im Serum vorwiegend aus extraneuronaler Quelle stammen, sind die Neurotransmitter im Urin ein erstaunlich gutes Abbild der neuronalen Prozesse. Die Nieren verfügen über alle für die Synthese, Sekretion, Reuptake und den Metabolismus der biogenen Amin-Neurotransmitter notwendigen Enzymsysteme [Trachte, 2009; Marc, 2011]. Die Serumbestimmung von Serotonin ist demgegenüber durch den Uptake von gastrointestinalem Serotonin, das ca. 95% des gesamten Serotoninpools im Körper ausmacht, dominiert. Die Aussagekraft der Katecholaminmessung im Blut ist teilweise ebenfalls durch die Dominanz extraneuronaler Quellen, und mehr noch durch die sehr kurze Plasma-Halbwertszeit der Katecholamine begrenzt.

Die Aussagekraft der Neurotransmitter-Bestimmung kann in vielen Fällen durch die gleichzeitige Messung ihrer wichtigsten Metaboliten gesteigert werden. Der Metabolismus der biogenen Amine, Serotonin, Adre-

nal, Noradrenalin und Dopamin ist komplex. Einerseits, weil sie nicht nur im Nervensystem, sondern auch extraneuronal in erheblicher Menge gebildet werden. Nicht nur Serotonin sondern auch Dopamin und Nor/Adrenalin werden weit überwiegend extraneuronal gebildet: Serotonin und Dopamin im Magen-Darm-Trakt, Noradrenalin und vor allem Adrenalin im Nebennierenmark und Herz-Kreislaufsystem. Zum anderen kann der Metabolismus der biogenen Amine je nach Syntheseort über unterschiedliche Wege verlaufen.

Die biogenen Amin-Neurotransmitter werden vor allem über die Monoaminoxidasen MAO-A und MAO-B sowie COMT (Catechol-O-Methyltransferase) metabolisiert. Die Monoaminoxidasen sind Membranproteine der äußeren Mitochondrienmembran, die MAO-A baut vorwiegend Serotonin und die neuronalen Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin (und Melatonin) ab, die MAO-B vorwiegend Dopamin (und PEA/Phenylethylamin), was allerdings weniger an ihrer Substratspezifität als ihrer Gewebelokalisation liegt. MAO-A und -B finden sich im Gehirn in Neuronen, Gliazellen und Astrozyten, außerhalb vorwiegend in den Nervenenden des Sympathikus [Youdim, 2006].

Intelligente Vitalstoff-Formeln von Dr. Bieger

neurolab®

Balance DS

Zur Steigerung der Serotonin- und Dopamin-Konzentration

Nahrungsergänzungsmittel mit den Vitaminen C, B6, Folsäure, L-Tyrosin, N-Acetyl-L-Cystein, Mucuna pruriens, Griffonia simplicifolia und L-Theanin.

SerenePro®

Zur Steigerung der Serotonin-Konzentration im Körper

Nahrungsergänzungsmittel mit den Vitaminen C, B6, B12 und Folsäure, Magnesium, Zink, Selen, N-Acetyl-L-Cystein, Taurin, Griffonia simplicifolia und L-Theanin.

GABANight

Für Nervensystem, Psyche und Schlaf

Nahrungsergänzungsmittel mit den Vitaminen Thiamin und Folsäure, L-Glutamin, Glycin, Cholin, Passionsblume, Taurin und Griffonia simplicifolia.



Mutationen im MAO-A-Gen oder seinem Promoter können die Aktivität der MAOA bis zu 10-fach verändern, sogar zum völligen Ausfall führen (Brunner-Syndrom), während bisher keine relevanten Mutationen des MAO-B-Gens bekannt sind.

Die Catechol-O-Methyltransferase metabolisiert durch Übertragung einer Methylgruppe von S-Adenosylmethionin (SAME) die Katecholamine des ZNS und der peripheren Gewebe. Nicht nur Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin werden durch COMT methyliert sondern auch L-Dopa, die direkte Vorstufe von Dopamin, kann wie allen anderen Stoffe mit Catechol-Struktur methyliert werden. Dopamin wird zu 3-Methoxytyramin, DOPAC zur HVM/Homovanillinsäure, Noradrenalin zu Normetanephrin und Adrenalin zu Metanephrin methyliert. Das COMT-Gen kommt mit verschiedenen Allelvarianten vor. Die wichtigste ist die Va-158Met-Variante (rs4680). Die homozygote Val-Variante metabolisiert Dopamin 4-fach schneller als die homozygote Met-Variante. Im ZNS dominiert allerdings die Met-158Met-Variante, sodass z.B. Dopamin wegen längerer Verweildauer höhere postsynaptische Wirkung erreicht. Allelische Varianten der COMT mit höherem Met-Anteil verbessern Kognition und Emotionalität durch die Steigerung der Dopaminwirkung.

Nor/Adrenalin (NA)

Die neuronale Metabolisierung von Noradrenalin und Adrenalin erfolgt in erster Linie über die mitochondriale

MAOA (Monoaminoxidase) mit Deaminierung zu DHPG, das nach Abgabe in die Blutbahn in der Leber über die COMT methyliert und weiter bis zur Endstufe Vanillinmandelsäure (VMS) abgebaut wird. Extraneuronales Noradrenalin und Adrenalin wird dagegen primär über COMT zu Nor/Metanephrin methyliert, anschließend über MAO-A zu MHPG (3-Methoxy-4-hydroxy-Pphenylglykol) umgewandelt und schließlich über ADH (Alkoholdehydrogenase) zur gemeinsamen Endstufe VMS abgebaut [Eisenhofer, 2004]. Die Sulfatierung der Katecholamine spielt beim neuronalen Abbau keine Rolle.

Dopamin (DA)

Dopamin wirkt im Exzess prooxidativ und neurotoxisch. Der durch MAO gebildete Primärmetabolit DOPAL ist toxisch, wird aber rasch zu DOPAC entgiftet. Wegen seiner ausgeprägten Wirkung auf Emotionen, Affekt und Libido wird DA oft auch als „Glückshormon“ bezeichnet. Das nigro-striatale Dopaminsystem ist vor allem in die Steuerung der Motorik involviert; das mesolimbische und mesocorticale System in Motivation, Emotion und Affekt, zusammen mit dopaminergen Strukturen der Hypothalamus-Hypophysenachse, die als PIF (Prolactin-inhibiting Factor) fungieren und in die Sekretion von Prolactin, MSH, β -Endorphin, Oxytocin und Vasopressin involviert sind. Ein erheblicher Anteil der Dopaminsynthese entfällt auf den Intestinaltrakt (45%) [Eisenhofer 2004], nur etwa 15% sind dem ZNS zuzurechnen.

Serotonin (5HT)

Es wird aus Tryptophan über 5-Hydroxytryptophan (5HTP) durch das Enzym Tryptophanhydroxylase (Tph 1,2) gebildet. 5HTP wird über die gleiche Decarboxylase, die DOPA in Dopamin umwandelt, zu Serotonin (5HT, 5-Hydroxytryptamin) decarboxyliert. Die bei weitem größte Menge an Serotonin wird in den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darmtrakts (MDT) gebildet (> 90%), wo es parakrin auf Motilität, Motorik und Resorptionsfunktion wirkt, unterstützt von serotonergen, efferenten Nervenfasern. Überschüssiges 5HT wird aus dem MDT über den Serotonin-Transporter (SERT) resorbiert und gelangt über die Blutbahn zu den Thrombozyten, wo es über das SERT-System aufgenommen und gespeichert wird. Serotonin wird über die Monoaminoxidase, vorwiegend MAO-A, zu 5-Hydroxyindol-Acetaldehyd und schließlich über die Aldehyd-Dehydrogenase (AD) zur Endstufe 5-HIES (5-Hydroxyindolessigsäure) abgebaut.

L-Glutamat (Glu)

L-Glutamat (Glu) bildet zusammen mit L-Aspartat das wichtigste zentrale exzitatorische System. Etwa 70 Prozent der exzitatorischen Impulse im ZNS gehen von Glutamat aus. Glutamat hat neben der neuronalen

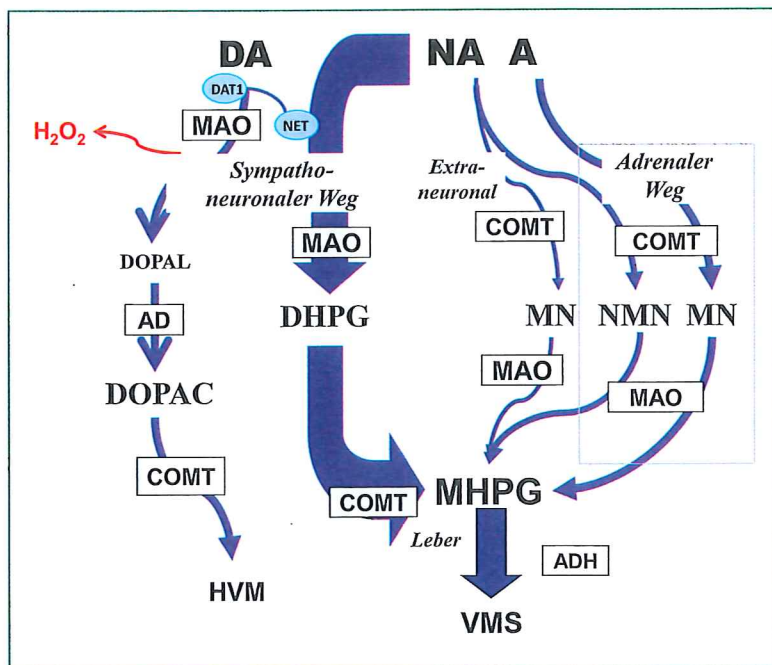


Abb. 6 Katecholamin-Metabolismus (NA = Noradrenalin, A = Adrenalin, COMT = Catechol-O-Methyltransferase, MAO = Monoaminoxidase, ADH = Alkoholdehydrogenase, AD = Aldehydhydrogenase, DHPG = 3,4-Dihydroxy-phenylglykol, MHPG = 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol, NMN = Normetanephrin, MN = Metanephrin, VMS = Vanillinmandelsäure)

Serotonin (S)	67,2	●	ng / ml	120- 400	
Adrenalin (MU2)	5,0		µg/g Krea	4 - 10	
Noradrenalin (MU2)	26,5		µg/g Krea	32 - 58	
Norad/Adrenalin-Quot	5,3		Quotient	3 - 6	
Vanillinmandelsäure (MU2)	6,6		mg/g Krea	2,2 - 5,5	
Ab 13.02.2015 - Bitte beachten Sie geänderte/n Normwerte u/o Einheit					
Dopamin (MU2)	156,0		µg/g Krea	90 - 220	
DOPAC (MU2)	585,3		µg/g Krea	310 - 900	
Serotonin (MU2)	230,4	●	µg/g Krea	148 - 230	
5-Hydroxyindolessigsäure (MU2)	3776,0		µg/g Krea	1900 - 5000	
GABA (MU2)	4,22		µmol/g Krea	1,5 - 6,8	
Glutamat (MU2)	19,79		µmol/g Krea	8 - 25	

Vormedikation:	
Estrevagel	20-10-0 mg
Utrogest	200 mg abends
Cipralex	10 mg
Dekristol	1/Wo
Daosin	bB

Abb. 7a Neurotransmitter vor Therapieumstellung

auch eine wichtige metabolische Funktion (Ammoniakelimination) im Gehirn und ist Baustein von Glutathion! Glutamat hat besondere Bedeutung für motorische Funktionen (Muskelarbeit, Koordination), für die Verarbeitung von Sinneswahrnehmungen und für höhere Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis. Im Überschuss entwickelt Glutamat ausgeprägtes exzito/neurotoxisches Potential.

Glutamat kann endogen aus Ketoglutarat im Citratzyklus unter Mitwirkung der GAD (Glutamat-Dehydrogenase) und Ammoniak hergestellt werden. Im ZNS wird es aus Glutamin über die Glutaminase gebildet und kann über die Glutamat-Decarboxylase zu seinem Antagonisten GABA umgewandelt werden. Andererseits wird unter Mitwirkung der Glutaminsynthase (GlnS) Glutamin gebildet. Der Glutamat Spiegel im ZNS wird besonders intensiv kontrolliert. Es kann zwar die BHS nicht überwinden, wird jedoch aktiv aus dem ZNS entfernt und, falls erforderlich, auch aktiv ins ZNS transportiert. Bei Erkrankungen kann es zu extrazellulärem Glutamat-Überschuss mit nachfolgender Exzitotoxizität kommen.

GABA

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des Zentralnervensystems. 30–40% aller neuronalen Synapsen sind GABAerg. Der Weg zu GABA führt ausschließlich über seinen Gegenspieler Glutamat. Die meisten GABA-Neurone sind wie bei Glutamat sog. Interneurone, die die Aktivität der anderen zentralen Neurone kontrollieren. Auch primär periphere GABA-Neurone sind heute bekannt, vor allem im enteralen Nervensystem und im Pankreas. Bedeutende GABA-Enhancer sind die Pregnan-Steroide. Der Schlaf-fördernde und sedierende Effekt von oralem Progesteron beruht maßgeblich auf seiner GABAA-Rezeptoraffinität, wobei die Hauptwirkung von seinem Hauptmetaboliten Allopregnanolon ausgeht. Wichtig für die Wirksamkeit von GABA ist

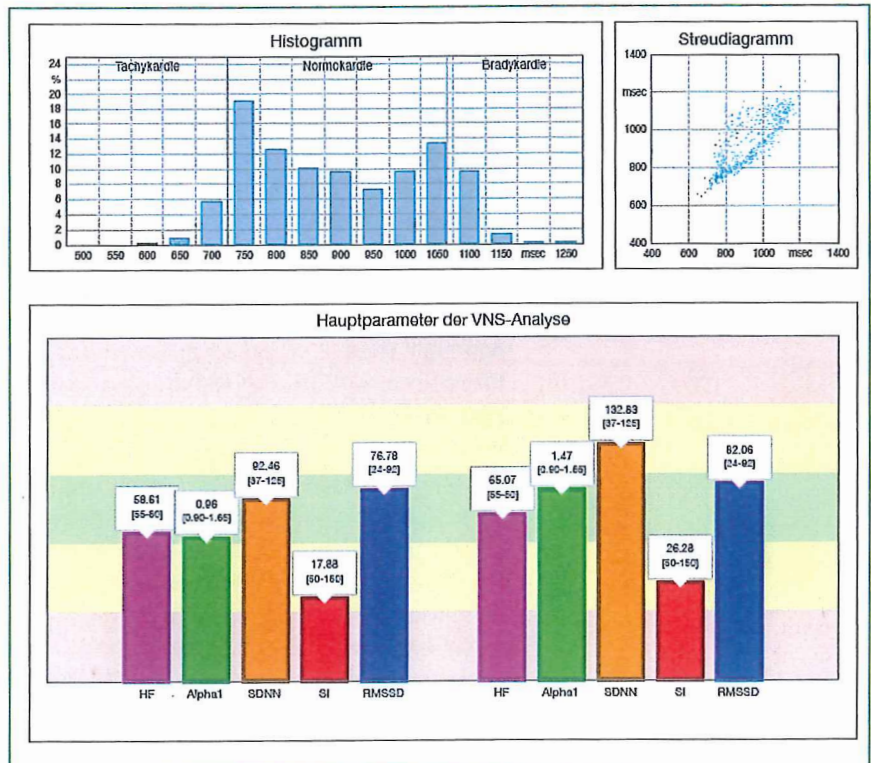


Abb. 7b HRV (Herz-Raten-Variabilität)

Linke Säulenreihe: Die HRV zeigte sich bei der Patientin anfangs stark geprägt durch den ungewöhnlich niedrigen Sympathikotonus (rote Säule) und entsprechend hohen Parasympathiko/Vagotonus (blaue Säule).
Rechte Säulenreihe: Tiefe Atmung als starker Vagusreiz (6 Atemzüge/min) änderte das Bild nicht signifikant (rechte Säulen), der Sympathikus blieb insuffizient, die vegetative Regulation war bei der Patientin praktisch nicht mehr vorhanden, ihre Belastbarkeit erheblich eingeschränkt.

auch Serotonin, das die GABA-Synthese stimuliert und die GABA-Rezeptoraffinität erhöht [Jorgensen, 2007]. GABA-Mimetika sind Glycin, Theanin, Taurin und Rhodiola, die ebenfalls am GABA-Rezeptor angreifen und die GABA-Wirkung verstärken. GABA wirkt anxiolytisch, analgetisch, relaxierend, schlaffördernd, anti-krampflösend und blutdruckstabilisierend.

Neumedikation:	
Pregnenolon	100-0-0 mg
Utrogest	100 mg abends
Balance DS® (enthält Mucunoa/ DOPA, Tyrosin, Griffonia, Theanin, NAC, Bit B6, Vit C, Folat)	2-1-0
GABAnight® (enthält Glutamin, Griffonia, Glycin, Taurin, Cholin, Passionsblume, Vit B)	0-0-2
Dekristol	1/Wo
Daosin	bB

® Registrierte Marken der Fa. Neurolab

Adrenalin (MU2)	5,8	5,0 (24.04.15)	µg/g Krea	4 - 10	
Noradrenalin (MU2)	30,8	26,5 (24.04.15)	µg/g Krea	32 - 58	
Norad/Adrenalin-Quot	5,3	5,3 (24.04.15)	Quotient	3 - 6	
Vanillinmandelsäure (MU2)	3,5	6,6 (24.04.15)	mg/g Krea	2,2 - 5,5	
Dopamin (MU2)	104,7	156,0 (24.04.15)	µg/g Krea	90 - 220	
DOPAC (MU2)	2642,6	585,3 (24.04.15)	µg/g Krea	310 - 900	
Serotonin (MU2)	233,2	230,4 (24.04.15)	µg/g Krea	148 - 230	
5-Hydroxyindolessigsäure (MU2)	3676,5	3776,0 (24.04.15)	µg/g Krea	1900 - 5000	
GABA (MU2)	4,80	4,22 (24.04.15)	µmol/g Krea	1,5 - 6,8	
Glutamat (MU2)	19,04	19,79 (24.04.15)	µmol/g Krea	8 - 25	

Abb. 7c Neurotransmitterkontrolle

Neben seinen neuronalen Wirkungen hat GABA parakrine und endokrine Wirkungen. Es wirkt zentral auf die hypothalamische Sekretion von Releasing-Faktoren, GABAerge Neurone innervieren die Hypophyse und hemmen die Produktion von Prolactin, ACTH, TSH und LH, während die HGH-Sekretion stimuliert wird.

Burn-Out

Das Burn-Out-Syndrom stellt eine weitergehende Störung der Produktion von Stresshormonen (Cortisol, Adrenalin) und/oder Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin) als Folge übermäßiger Belastungen dar. Zwei Schwerpunkte prägen die Pathophysiologie des Burn-Out Syndroms: der Zusammenbruch der physiologischen Balance des Stresshormon- und Neurotransmitter-Haushaltes und meistens auch gesteigerte immuninflammatorische Aktivität [Osterberg, 2009]. Der Biorhythmus der Stresshormonproduktion, d.h. die Funktion der hypothalamischen „inneren Uhr“ wird zunehmend gestört bis es zum kompletten Kontrollverlust kommen kann. Die frühmorgendliche Cortisol-synthese sinkt ab, der Morgenpeak kann völlig wegfallen. Im Tagesverlauf bleibt die HVL-NNR-Aktivität mit der Speichelcortisol-Konzentration eingeschränkt, es kann zu unregelmäßigen, Stress-abhängigen Anstiegen kommen. Auch ACTH ist immer niedrig, da es sich um einen tertiären Hypocotisolismus (Hypoadrenalismus) und nicht um eine „Nebennierenschwäche“ handelt, die es in der oft beschworenen Form nicht gibt! Die Neurotransmitter können ebenfalls erniedrigt sein, vor allem Serotonin (Melatonin) und Noradrenalin.

Beispiel: generalisierte Angststörung, Depressionen (Abb. 7 a, b, c)

58-jährige Patientin, hohe private Stressbelastung; seit der Menopause wachsende Ängste, Depressionen, Fatigue, kognitiver Abbau, Nahrungsmittelreaktionen, Tinnitus, Haarausfall. Cipralelex hat die Depressivität deutlich gebessert, die Ängste jedoch nicht. Hormonersatz-Therapie (HET) hat die Depressivität ebenfalls gebessert, die Ängste nur marginal.

Serotonin ist im Serum in typischer Weise durch Cipralelex (SSRI) reduziert, im Urin dagegen erhöht (SSRI-Effekt), sein Endmetabolit 5-HIES/Hydroxyindolessigsäure unauffällig. Noradrenalin und Adrenalin sind niedrig, ihr Metabolit dagegen erhöht. Durch SSRI wird die Aktivität der MAO und COMT im ZNS gesteigert, da beide Substrat-abhängig induzierbare Enzyme sind. Als Folge der Serotoninerhöhung nimmt daher der Nor/Adrenalin-Metabolismus zu (VMS/Vanillinmandelsäure).

Die Patientin wurde langsam – über 4 Wochen – umgestellt von Cipralelex (10 – 5 – 2,5 mg) auf steigende Dosen von Balance DS, wodurch die Depressivität sich weiter besserte. Die Gabe von 5HTP/Griffonia zusammen mit Tyrosin und Mucuna/DOPA verbesserte auch die Ängste und Nervosität. Schließlich führte der Verzicht auf Östradiol, Reduktion von Progesteron und „Ersatz“ durch rel. hohe Dosis Pregnenolon erst sehr schnell, dann allmählich zu weiterreichender Normalisierung des Befindens.

Serotonin bewegt sich nach Umstellung von SSRI auf 5HTP/DOPA/Tyrosin auf unverändertem, gutem Niveau. Der MAO-abhängige Dopamin-Metabolismus ist Substitutions-bedingt deutlich angestiegen (DOPAC), während Nor/Adrenalin mit ihrem Metaboliten VMS sich eher normalisieren – ev. Tyrosin-bedingt. Die Aktivität der Enzyme, die die Neurotransmitter (NT) synthetisieren (TH/Tyrosinhydroxylase und TpH/Tryptophanhydroxylase) wird über die NT's rückreguliert, während die Zwischenstufen 5HTP und L-Dopa nicht involviert sind. Die ZNS-Aktivität (GABA und Glutamat) ist deutlich verbessert.

Diagnostik

Es dürfte klar geworden sein, dass die Neurostress-Diagnostik nicht auf das Stresshormon Cortisol beschränkt werden kann. An erster Stelle einer Komplettdiagnostik, die eine sehr gezielte individuelle Substitutionsbehandlung ermöglicht, steht m.E.:

Neuroendokriniem

Cortisolprofil , DHEA
 ACTH, LH, FSH, Prolaktin
 Progesteron, Testosteron, Östradiol,
 Östron/sulfat, Androstendion, DHT
 PREGS, DHEAS
 IGF-I, TSH, fT3, fT4, TPO,etc
 Vitamin D, PTH/Parathormon

ZNS - ANS

Katecholamine, Serotonin
 GABA, Glutamat
 Metaboliten (5HIES, VMS, DOPAC, HVM)
 HRV (Herz-Raten-Variabilität)

Mikronährstoffe

FFS/Fettsäuren
 Homocystein
 Vitamine B1, B2, B6,12, Folat, Q10

Inflammation/OxStress

NF-κB
 Zytokine (IL6, IL8, TNFa, MCP1)
 Glutathion zellulär
 NO-Tyr,
 GABR (Global Arginine Bioavailability)

Genetik

Tph 1,2, MAOA, COMT, DBH, SERT,
 DAT1, NET

1. die neurohormonelle Diagnostik, deren Parameter ich in folgender Reihenfolge als wichtig ansehe: Cortisotagesprofil, PREGS, TSH, Vitamin D > fT3, fT4, TPO-Ak >>DHEAS > bei Männern: LH, FSH, Testosteron > Östradiol, DHT/Dihydrotestosteron bzw. bei Frauen (zyklusabhängig): LH, FSH, Östradiol, Progesteron, freies Testosteron > DHT/Dihydrotestosteron >Östron/sulfat >> IGF-I > Parathormon > aktives Vit D3
2. die Bestimmung der ZNS-Neurotransmitter im 2. Morgenurin: Serotonin, Dopamin, Noradrenalin >> GABA, Glutamat >> 5-HIES, VMS, DOPAC, HVM
3. Die ANS-Diagnostik mittels HRV. Auch die Amylase-Bestimmung im Speichel wird häufig in wissenschaftlichen Untersuchungen angewendet. Eigene Erfahrungen sprechen jedoch kaum für die Möglichkeit, den individuellen ANS-Status zuverlässig zu bestimmen.

4. Die Mikronährstoff-Analyse: Homocystein >> Vitamin B1, B2, B6 (P5P), B12, Folat > HCT/Holotranscobalamin > Q10 >> Methylmalonat >> Freie Fettsäuren
5. Die Feststellung der Immunaktivität. Auch wenn die wissenschaftliche Literatur zur Immunaktivierung bei Stress, Fatigue, Psychopathien überaus zahlreich ist, sind die Möglichkeiten der Labordiagnostik nach meiner Erfahrung leider sehr begrenzt. Nur sporadisch können sensitives CRP und/oder auch proentzündliche Zytokine erhöht gemessen werden, am ehesten IL-6 > IL-8 > MCP-1. Eine Zuordnung zu bestimmten Störungen oder Krankheiten ist im Einzelfall kaum möglich.
6. Die Neurogenetik wird wissenschaftlich intensiv untersucht, ist im Einzelfall jedoch eher selten hilfreich. Tatsächlich dreht sich das neurogenetische Wissen bisher vorrangig um das Serotoninsystem. Relativ viel untersucht sind die Gene

Lab4more

Kompetenz für spezielle Labordiagnostik

Neurostress

Das messen wir!

- Neurotransmitter im zweiten Morgenurin
- Neurotransmitter-Metaboliten
- Adrenale Stressachse mit Cortisol/DHEA
- Melatonin im Speichel
- Neurostress-Genetik
- Tryptophan:Kynurenin-Ratio
- Melatonin im Speichel und Urin
- Hormone im Serum und Speichel
- Mikrobiomanalysen

MAO-A und COMT, gefolgt vom Serotonintransporter SERT, und selbst hier sind die Befunde kaum richtungweisend und nicht immer übereinstimmend, wenn es um den Zusammenhang von Genvarianten mit bestimmten psychomentalen Besonderheiten geht. Nur bei extremen Abweichungen der Konzentration einzelner Neurotransmitter oder massiven Störungen der Metabolisierung kann die Genetik im Einzelfall hilfreich sein. Eine definitive Diagnose einzelner Krankheitsbilder ist bisher kaum möglich. Im Einzelfall kann die Substitutionstherapie mit NT-Vorstufen eventuell gezielter geplant werden. Am ehesten ist die Frage zu beantworten, ob eine Therapie begrenzte Zeit erfolgen kann oder wegen genetischer Defizite dauerhaft erfolgen sollte.

Priv. Doz. Dr. med. Wilfried P. Bieger
 Augustenstraße 10
 80333 München | Deutschland
 T +49 (0)89 543217-0
 F +49 (0)89 543217-57
 praxis@dr-bieger.de
 www.dr-bieger.de

Literatur

- Bieger W. Neurostress – eine Analyse. Teil I: Stressbewältigungsmechanismen. *Zs f Orthomol Med* 2014; 4: 1–6
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Rev Neurosci* 2008;9:46–57
- di Michele F, Luchetti S, Bernardi G, et al. Neurosteroid and neurotransmitter alterations in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34:132–42
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004;56:331–349
- Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* 2014; 81: 484–503
- Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C: The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiology* 2009;72(1):67–73
- Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1: A central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 30–45
- Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM: Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(2):163–71
- Jorgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 2007;54:266–288
- Kirby ED, Geraghty AC, Ubuka T, Bentley GE, Kaufer D. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats. *PNAS* 2009;106(27):11324–9
- Marc DT, Ailts JW, Campeau DCA, et al. Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: Validity and clinical applicability. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 635–44
- Manninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, et al. Neurobiological and Neuropsychiatric Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA Sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 65–91
- McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2-3):174–85
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1;65(9):732–41
- Miller GE, Murphy MLM, Casham R, et al. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signalling in monocytes of chronically stressed caregivers. *Brain Behav Immun* 2014; 41: 191–199
- Müller N, Schwarz MJ: A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (suppl 2): 97–106
- Osterberg K, Karlson B, Hansen AM. Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. *Stress* 2009; 12(1): 70–81
- Streeter CC, Gerberg PL, Saper RB, et al. Effects of yoga on the autonomic nervous system, gamma-aminobutyric-acid, and allostasis in epilepsy, depression, and post-traumatic stress disorder. *Med Hypotheses* 2012; 78: 571–79
- Trachte GJ, Uncini T, Hinz M. Both stimulatory and inhibitory effects of dietary 5-hydroxytryptophan and tyrosine are found on urinary excretion of serotonin and dopamine in a large human population. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 227–35
- Youdim MBH, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nature Rev Neurosci* 2006; 7: 295–309
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016; 533: 481–86