

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

PD Dr. med.
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress
München

Neurotrope Aminosäuren II

July 2012

Neurotrope Aminosäuren II

Im Vergleich zu den seit vielen Jahren intensiv studierten neurotrophen Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin (Phenylalanin), die den Grundstock für die Neurotransmitter Serotonin, Melatonin und die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin bilden, gewinnen andere neurotrope Aminosäuren zunehmend Bedeutung und werden bei einer wachsenden Zahl psychopathologischer Komplikationen als essentiell erkannt.

Besondere Bedeutung besitzen Glutamat und GABA, die beide aus der Aminosäure Glutamin generiert werden. Sie steuern maßgeblich das Aktivitätsniveau des Zentralnervensystems und die Aktivität afferenter und efferenter Neurone.

L-Glutamat

Glutamat (Glutaminsäure; Glu) gehört zu den nicht-essentiellen Aminosäuren. Glutamat kommt in allen Nahrungsproteinen vor, in hoher Konzentration in Tomaten, Weizenmehl, Reis, Nüssen, Milch, Käse. Ein Vielfaches der natürlich vorkommenden Menge wird allerdings in der Speisezubereitung als Geschmacksverstärker verwendet. Das *Chinarestaurant-Syndrom* wird mit Natrium-Glutamat in Verbindung gebracht, bis heute jedoch nicht bestätigt, ob es sich tatsächlich um eine Glutamatunverträglichkeit handelt. Man nimmt vielmehr an, dass andere Zusatzstoffe der asiatischen Küche dafür verantwortlich sind. Der Einsatz von Glutamat bei der Lebensmittelzubereitung gilt bis heute nicht als bedenklich (DGE Presseerklärung, 2006). Allerdings sind Glutamatallergien möglich.

Selbst gegenüber hohen Konzentrationen von Glu im Blut bleibt die Blut-/Hirnschranke undurchlässig. Nur winzige Poren (fenestrierte Kapillaren) in den zirkumventrikulären Organen sind permeabel. Im Unterschied zu seiner Vorstufe Glutamin wird Glutamat nicht über die Blut-Hirnschranke ins ZNS aufgenommen sondern im Gegenteil aktiv über verschiedene Transportsysteme aus dem Liquorraum entfernt.

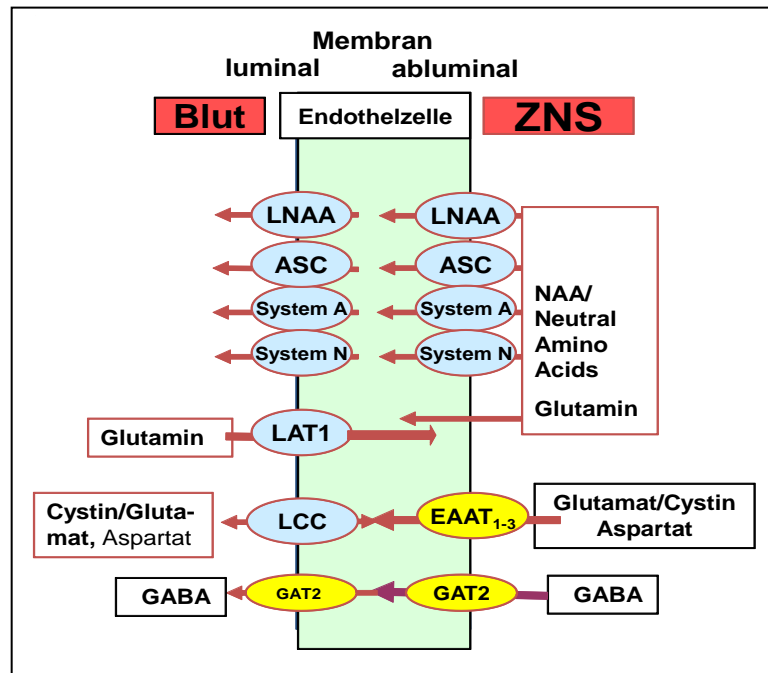


Abbildung 1: *Glutamin-, Aspartat-, Glutamat-, GABA- und Cystin-Transport über die Blut-Hirnschranke. Während Glutamin aktiv über die äußere/luminale und innere/abluminale Membran der zerebralen Kapillarendothelien aus dem Blut ins Gehirn transportiert wird, wird Glutamat ebenso wie Aspartat und GABA aktiv über verschiedene Carriersysteme für NAA (Neutrale Aminosäuren) in beiden Membranen aus dem Liquorraum ins Blut befördert (LNAA=Large Neutral AA's; ASC=Alanin-Serin-Cystein-Transporter; System A/N-Transporter für neutrale und saure AA's). Außerdem wird Glutamat im Austausch gegen Cystin über die EAAT₁₋₃-Systeme (Exzitatorische Aminosäuren-Transporter) exportiert. Alle Carriersysteme sind Na⁺-abhängig, der erforderliche Na-Gradient wird über Membran-ständige (Na⁺/K⁺)-ATPasen aufrechterhalten. Die Kapillarendothelien sind besonders reich an Mitochondrien, die das erforderliche ATP produzieren.*

Endogen wird Glutamat aus Glutamin generiert oder aus Ketoglutarat im Citratzyklus unter Mitwirkung der GAD (Glutamat-Dehydrogenase) und Ammoniak.

Glu dient einerseits als Vorstufe seines wichtigsten Gegenspielers im ZNS, der Gamma-Aminobuttersäure (GABA), andererseits wird unter Mitwirkung der Glutaminsynthase (GlnS) Glutamin gebildet. Die GAD- und GlnS-Reaktion sind außerdem beide von besonderer Bedeutung als Ammoniak-Entgiftungsreaktionen für das ZNS.

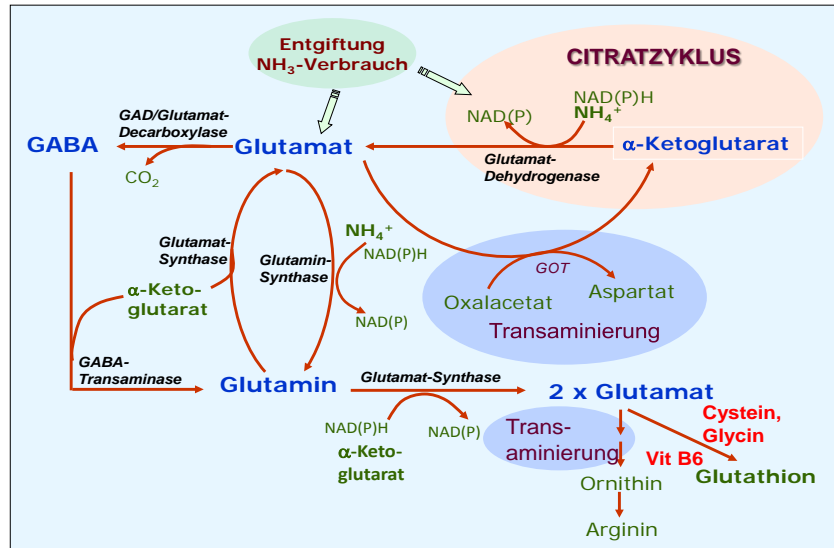


Abbildung 2: *Glutamat entsteht im Citratzyklus aus α -Ketoglutarat (α KG) und einem Ammoniumion durch die Reaktion der Glutamat-Dehydrogenase (GDH). Ein weiteres Ammoniumion kann über die Reaktion der Glutamin-Synthase (GlnS) abgefangen werden, wobei Glutamin entsteht. Beide Reaktionen dienen der spontanen Entgiftung aller Gewebe und sind im Gehirn von besonderer Bedeutung. Für die endgültige Entgiftung müssen Ammoniumionen dem Harnstoffzyklus zugeführt werden. Dies erfolgt sowohl durch Übertragung auf Oxalacetat (OA), als auch über die Glutamat-Dehydrogenase Reaktion. Glutamin kann mit α -Ketoglutarat zu zwei Molekülen Glutaminsäure umgesetzt und damit der GDH-Reaktion zugeführt werden. Diese Reaktion wird durch Glutamat-Synthase (GluS) katalysiert. Bei der Aminosäuresynthese ist Glutaminsäure der NH₂-Donor in einer Transaminierungsreaktion. Diese überführt α -Ketosäuren in die homologen α -Aminosäuren. Beispiele sind die GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) mit dem Coenzym Pyridoxal-5-phosphat. Für nahezu alle anderen Aminogruppen, die im Stoffwechsel benötigt werden, ist Glutamin der Donor*

Neurotransmitter

Glutamat spielt eine wichtige Rolle im Stoffwechsel. Über den Citratzyklus ist es mit dem Kohlehydratstoffwechsel verbunden (Ketoglutarat). Und es hat darüber hinaus eine wichtige „Entgiftungs“funktion, da es unter Bildung von Glutamin Ammoniak bindet. Vor allem aber ist Glutamat der wichtigste exzitatorische (erregende) Neurotransmitter im ZNS und dient zusätzlich als Vorstufe seines wichtigsten Gegenspielers GABA durch Decarboxylierung über die GAD (Glutamatdecarboxylase).

Die Glutamatkonzentration im Gehirn liegt bei 10 – 12 mmol/l, 100 – 200 fach höher als im peripheren Blut (50 – 100 µmol/l). Der weitaus größte Teil dieses zentralen Glutamats ist allerdings intrazellulär lokalisiert, nur 0,5 – 2 µmol/l im Extrazellulärraum, sodass sein hohes toxisches Potential nicht zum Tragen kommt.

Im ZNS verteilt sich Glutamat neben dem Neurotransmitterpool und dem GABA-Vorläuferpool auf zwei weitere Pools: den Stoffwechselfool und den Gliapool. Wegen seines hohen toxischen Potentials wird extrazelluläres Glu, das nicht neuronal recycelt wurde, rasch über Astrozyten aufgenommen, die als einzige Zellart die für die Umwandlung von Glu zu Glutamin erforderliche Glutamin-Synthase enthalten (Levy, 2005). Nach dem Uptake über spezifische Aminosäuretransporter (EAAT1,2) und Umwandlung wird Glutamin sezerniert und kann nach Aufnahme in Glu-Neurone zu Glutamat resynthetisiert werden.

Glutamat ist für etwa 70 Prozent der exzitatorischen Impulse im ZNS verantwortlich. Es hat besondere Bedeutung für motorische Funktionen (Muskelarbeit, Sinne, Koordination) und beeinflusst die Sekretion hypophysärer Hormone (HGH, ACTH). Unverzichtbar ist Glu bei der Verarbeitung von Sinneswahrnehmungen, bei der Ausführung von Bewegungen und für höhere Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis.

Auch die Appetitregulation ist Glu-Einflüssen unterworfen, es wirkt appetitsteigernd und supprimiert das Sättigungsempfinden. Glu wird daher in der Tierzucht auch als Mastmittel für schnellen Körpergewichtaufbau eingesetzt.

Auch bei Depressionen ist Glutamat von Bedeutung. Glu-Antagonisten wie Lamotrigin, Ketamin, Riluzol oder Memantin, ebenso der partielle Glu-Agonist D-Cycloserin, haben zum Teil starke antidepressive Wirkungen (Sanacora, 2003). Ketamin wird zunehmend für die Akuttherapie schwerer Depressionen eingesetzt. Glycin, D-Serin und D-Cycloserin scheinen auch für die Behandlung der Schizophrenie aussichtsreich.

Glutamaterge Neurone sind vor allem im zerebralen Cortex angesiedelt, von wo aus sie nahezu alle Hirnregionen innervieren. Es handelt sich im Regelfall um sog. *Interneurone*, die im Antagonismus mit GABA (Gamma-Aminobuttersäure) das Aktivitätsniveau im gesamten ZNS steuern.

Wie alle Neurotransmitter bindet Glutamat nach synaptischem Release an spezifische Rezeptoren auf den Erfolgsorganen (Motorneuronen) und wird anschließend über einen spezifischen postsynaptischen Reuptake-Mechanismus (Transporter EAAT3) wieder in die Synapsen aufgenommen, wo es entweder metabolisiert oder zur erneuten Verwendung vesikulär gespeichert wird.

Überschüssiges zelluläres Glutamat wird hochselektiv im Austausch gegen Cystin (Dimeres aus zwei oxidierten Cystein-Molekülen) über einen membranständigen Cys-Glu-Transporter aus der Zelle entfernt. Da die Aminosäure Cystein im Blut nahezu vollständig in der oxidierten Form des Cystins vorliegt, ist dieser Cys:Glu-Countertransporter auf Cystin eingestellt. Steigerung des Cystein/Cystinangebots an der glutamatergen Synapse führt zur Senkung des Glutamatspiegels in den Nervenzellen.

Wie bei den anderen Neurotransmittern existieren auch für Glutamat verschiedenste Rezeptoren, die unterschiedliche Wirkungen vermitteln. Die Glutamat-rezeptoren werden anhand von Modellagonisten klassifiziert, die für die betreffenden Rezeptoren spezifisch sind. Die wichtigsten Glu-Rezeptoren sind die sog. ionotropen NMDA (*N-Methyl-D-Aspartat*)- und AMPA (*α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure*)-Rezeptoren, die Na⁺/K⁺- bzw. Ca⁺⁺-selektive Ionenkanäle bilden. Ein dritter ionenselektiver Rezeptor ist der *Kainat*-Rezeptor.

Zu den ionenselektiven kommen insgesamt acht metabotrope, *second messenger*-gekoppelte Rezeptoren (mGluR1-8, die von geringerer Bedeutung sind. Die metabotropen mGlu-Rezeptoren sind vorwiegend präsynaptisch angeordnet, d.h. sie modulieren die Aktivität der Glu-Synapsen selbst und sind nicht in die Wirkung der Glu-Neurone auf Erfolgsorgane involviert. Außerdem steuern sie den Glu-Uptake in Astrozyten.

Im ZNS sind die NMDA- und AMPA-Rezeptoren vorherrschend. AMPA-Rezeptoren sind wichtig für die synaptische Plastizität. NMDA-Rezeptoren sind besonders wichtig für Lernen und Gedächtnis. Während AMPA- und Kainat-Rezeptoren Na/K-selektive Ionenkanäle bilden, ist der NMDA-Rezeptor Calcium-spezifisch.

Unter Ruhebedingungen ist der NMDA-Rezeptor durch ein Magnesiumion blockiert. Der NMDA-Rezeptor weist zusätzlich eine Bindungsstelle für Glycin (und Serin) auf, die ko-agonistisch wirken können, außerdem Bindungsstellen für Antagonisten wie z.B. Ketamin oder Phencyclidin. Nur bei gleichzeitiger Depolarisation der postsynaptischen Membran im Rahmen von Aktivierungsprozessen und der Bindung von Glutamat öffnet sich der Ionenkanal und es kommt zum Calciumeinstrom in die Zielzelle.

Neurotoxizität

Im Überschuss entwickelt Glutamat ausgeprägtes neurotoxisches Potential. Durch hohe Konzentrationen von Glutamat werden NMDA-Rezeptoren überstimuliert (Exzitotoxizität), es kommt zu überschießendem Calciumeinstrom, in dessen Folge Enzyme wie Phospholipasen, Proteasen, Nukleasen in der Zelle aktiviert werden und die Zelle bis zum möglichen apoptotischen Untergang schädigen (Neurotoxizität).

Der erhöhte Calciumeinstrom kann außerdem zur Öffnung von Permeabilitätsporen in der Membran der Mitochondrien führen mit nachfolgender Schwellung der Mitochondrien, verminderter ATP-Produktion, Rezeptordysfunktion, Ausstrom von Oxidantien und Apoptoseinduktion.

Glutamat-Exzitotoxizität kommt bei Hypoglykämie oder Hypoxie vor. Vor allem bei Ischämien, z.B. nach Schlaganfall, Schädeltrauma, bei Epilepsien, Neuroinflammation und Intoxikationen akkumuliert Glutamat (und Aspartat) im Extrazellulärraum mit anschließender exzessiver Glu-Rezeptorstimulation.

Daher hat Glutamat erhebliche Bedeutung für neurodegenerative Krankheiten wie Epilepsie, Lähmungen nach Schlaganfall, Parkinson und Alzheimer. Auch die degenerative Motoneuronerkrankung, die amyotrophe Lateralsklerose, bei der in erster Linie genetische Defekte der SOD (Superoxiddismutase) vorliegen, wird mit gestörter Glutamatwirkung und verstärktem Ca-Einstrom infolge Änderung der NMDA-Rezeptorfunktion in Zusammenhang gebracht.

Glutamatneurone sind vorwiegend Interneurone. Glutamat ist der dominante exzitatorische Neurotransmitter, wirkt jedoch in hoher Konzentration exzitotoxisch und neurotoxisch

L-Glutamin

Glutamin (Gln) ist eine nicht-essentielle Aminosäure, die mit 20 – 30% Anteil die mit Abstand höchste Konzentration aller Aminosäuren im Blut hat. Glutamin wird über die Nahrung aufgenommen und kann endogen aus Glutamat und Ammoniak über die Glutaminsynthese synthetisiert werden. Durch die zwei Aminogruppen – eine von der Vorstufe Glutamat und eine zweite aus dem freien Ammoniakpool - dient Glutamin als „Stickstoff-Shuttle“, der toxischen Ammoniaküberschuss über den Harnstoffzyklus entgiftet.

Hauptspeicher für Glutamin ist der Skelettmuskel mit 60% des gesamten Körperpools, von wo Glutamin in metabolischen Stresssituationen in Umlauf gebracht wird. Makrophagen, Lymphozyten und Bindegewebszellen nutzen Glutamin als Energielieferant. Ausreichende Glutaminversorgung ist daher für Wundheilung, Magen-Darm-Funktion, Infektabwehr und zelluläre Immunfunktion eminent wichtig.

Glutamin kann in der Leber zu Glukose umgewandelt werden und ist an der Synthese von verschiedenen Aminosäuren und Nukleotiden beteiligt. Durch seine Mitwirkung bei der DNA-Synthese ist Glutamin für alle sich häufig teilenden Körperzellen wichtig, insbesondere für die Darmepithelien, die Atemwegs-Epithelien und das Immunsystem. Daher ist Glutamin auch für die zelluläre Immunabwehr unabdingbar. Mit Cystein und Glycin bildet es das wichtigste zelluläre REDOX- und DETOX-Agens Glutathion.

Bei chronischen Entzündungen, Darmerkrankungen, nach Operationen, Verletzungen, Übertraining (*Overtraining-Syndrome*), bei erhöhtem Stickstoffbedarf der Leber und bei Alkoholabusus kann es zum Glutaminmangel kommen und die Substitution notwendig werden. Die Zufuhr von Glutamin ist fast unbegrenzt möglich, bis zu 21g täglich sind keine toxischen Effekte bekannt (Miller, 1999).

Die zentralnervöse Bedeutung von Glutamin liegt darin, dass es Vorstufe sowohl von Glutamat als auch von GABA, den beiden wichtigsten regulativen Neurotransmittersystemen des Gehirns ist.

Glutamin wird aktiv über die Endothelien der Blut-Hirnschranke ins ZNS transportiert. Als einzige Aminosäure erreicht es im Liquor nahezu die gleiche Konzentration wie im Serum während die Konzentration aller anderen Aminosäuren im Liquor nur 5-10% ihrer Plasmakonzentration beträgt.

Darüber hinaus dient Glutamin als Carrier für die Elimination von Ammoniak aus dem Liquorraum. Es wird in die Kapillarendothelien der Blut-Hirnschranke rücktransportiert, wo über Glutaminase Ammoniak (NH_4^+) abgespalten und in die Blutbahn abgegeben wird.

Gamma-Aminobuttersäure (GABA)

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des Zentralnervensystems. Nach Glutamat, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter, ist die GABA-Konzentration im ZNS am höchsten.

Paradoxerweise werden beide, GABA und Glutamat, aus derselben Aminosäurevorstufe gebildet. GABA wird vorwiegend über den sog. *GABA-Shunt* synthetisiert. Ketoglutarat aus dem Krebszyklus wird zunächst enzymatisch (GLDH) mit Ammoniak zu Glutamat umgewandelt, das dann in GABA-Neuronen durch GAD (Glutamat-Decarboxylase) mit dem Kofaktor P5P (Pyridoxal-5-Phosphat/Vitamin B6), zu GABA umgewandelt wird. GABA kann über die GABA-Transaminase wieder zu Glutamat aufgebaut und weiter zu Succinat-Semialdehyd metabolisiert werden. Oder GABA wird aus Glutamin über Glutamat gebildet. Glutamat übernimmt in diesen Reaktionen die Entgiftung von Ammoniak, das in den Harnstoff-Zyklus übertragen wird.

Das Enzym GAD kommt in zwei funktionell identischen molekularen Varianten (*GAD65 und GAD67*) vor, die sich in ihrer P5P-Abhängigkeit unterscheiden. Die vorwiegend somatodendritisch lokalisierte *GAD67* ist P5P-saturierbar während die axonale *GAD65*-Isoform nicht saturierbar ist, je höher hier die P5P-Konzentration desto höher die Enzymaktivität. Synaptisch sezerniertes GABA wird über GABA-spezifische Transporter (GAT) neuronal und über Gliazellen rezirkuliert.

Erst um 1970 wurde die herausragende Bedeutung von GABA als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter erkannt. Es wirkt bei zahllosen neuronalen Vorgängen im ZNS modulierend mit, meistens unmittelbar antagonistisch gegenüber dem exzitatorischen Glutamat.

30 - 40% aller neuronalen Synapsen sind GABAerg. Die meisten dieser GABA-Neurone sind wie die Glutamat-Neurone sog. *Interneurone*, die die Aktivität anderer, vorwiegend mit biogenen Aminen operierender Neurone kontrollieren. Daneben existieren jedoch auch effektorische, in die Peripherie projizierende GABAerge Neurone. Auch primär periphere GABA-Neurone sind heute bekannt, vor allem im enteralen Nervensystem.

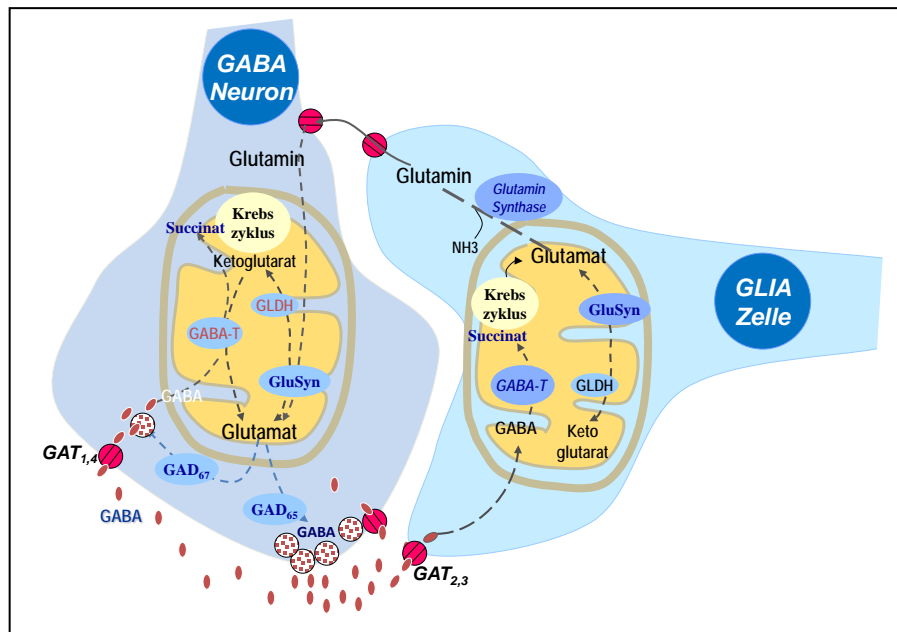


Abbildung 3: Der Glutamin-Glutamat-GABA Zyklus, bei dem Gliazellen Astrozyten) Glutamin bereitstellen, das in Neuronen zu Glutamat bzw. GABA umgewandelt wird, um anschließend GABA aufzunehmen und erneut Glutamin daraus zu generieren.

Die Hauptkonzentration GABAerger Interneurone findet sich im Thalamus, Hippocampus und zerebralen Cortex. GABAerge Zentren sind außerdem im Striatum (95% GABAerge Neurone), im Globus pallidus, Cerebellum und in der Substantia nigra vorhanden.

Drei Klassen von GABA-Rezeptoren sind bekannt, GABA_{A-C}, die wiederum aus mehreren Untereinheiten bestehen. GABA_A ist ein Chloridionen-selektiver Kanal, der nach GABA-Bindung inhibitorische Signale generiert, GABA_B ist ein G-protein-gekoppelter metabotroper Rezeptor, der über Kaliumeinstrom zur Hemmung durch Hyperpolarisation der Zellmembran führt, GABA_C-Rezeptoren sind ionenselektiv und durch pharmakologische Substanzen nicht beeinflussbar.

Im Gehirn überwiegen die GABA_A-Rezeptoren. Benzodiazepine und Barbiturate wirken akzessorisch über den GABA_A-Rezeptor und verstärken die GABA-Wirkung. Unterschiedliche Benzodiazepine können an unterschiedliche Rezeptoruntereinheiten binden.

Bedeutende GABA-Enhancer sind auch die intracerebral synthetisierten oder über die BHS importierten Pregnan-Steroide. Der schlaffördernde und sedierende Effekt von oralem Progesteron beruht maßgeblich auf seiner GABA_A-Rezeptoraffinität. Noch stärker wirksam ist sein bei oraler Gabe in der Leber bzw. im ZNS selbst gebildeter Hauptmetabolit allo-Pregnanolon.

Besondere Bedeutung für die Wirksamkeit von GABA hat auch Serotonin, das die GABA-Synthese stimuliert und die GABA-Rezeptoraffinität erhöht (Jorgensen, 2007; Ciranna, 2006). Bei Serotoninmangel ist auch die Wirksamkeit von GABA eingeschränkt.

Weitere GABA-Mimetika sind Theanin, Taurin und Rhodiola, die ebenfalls am GABA-Rezeptor angreifen und die GABA-Wirkung verstärken. Dazu kommt bei einigen, wie z.B. Taurin, ein Glutamat-antagonistischer Effekt. Der schlaffördernde und sedierende Effekt von oralem Progesteron, das direkt oder noch stärker über seinen in der Leber oder im ZNS gebildeten Hauptmetaboliten allo-Pregnanolon hohe GABA_A-Rezeptoraffinität besitzt und GABA-mimetisch wirkt, kann therapeutisch genutzt werden.

GABA wirkt in erster Linie durch Hemmung der präsynaptischen Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter, meist in unmittelbarem räumlichem Antagonismus zu Glutamat. Es hemmt die CRH-ACTH-Cortisol-Stressachse und die hypophysäre Gonadotropinsekretion, während Glutamat aktivierend wirkt (Hermann, 2004). Die Aktivierung exzitatorischer Neurone wird durch Steigerung der GABA-Synthese gegenreguliert. GABA wirkt anxiolytisch, analgetisch, relaxierend, antikonvulsiv und blutdruckstabilisierend. Außerdem besitzt GABA eine stärkere schlaffördernde Wirkung als Serotonin und Melatonin.

Komplikationen des GABA-Mangels sind Heißhunger auf Zucker/Süßigkeiten, Parästhesien, Muskelverspannungen, Ohrgeräusche (Tinnitus), veränderte Geruchsempfindungen, nächtliches Schwitzen, Hyperventilation, Tachykardien, Gedächtniseinbußen, Impulsivität, Ungeduld, Ängste.

Vor allem die angstlösende Wirkung von GABA wird klinisch genutzt. Da jedoch GABA selbst die Blut-Hirn-Schranke kaum passieren kann, wurden lipophile GABA-Derivate wie Gabapentin (*Neurontin*®) oder Pregabalin (*Lyrica*®) entwickelt, die als First-line Medikation für das generalisierte Angstsyndrom gelten. Berichte über die direkte Effekte von GABA selbst sind selten. Allerdings wurde in einer Doppelblindstudie gezeigt, dass ein natürliches GABA-Präparat (*Pharma-GABA*®) im Unterschied zu synthetischem GABA relaxierend und angstlösend wirkt (Abdou, 2006)

Niedrige GABA-Spiegel sind mit einer Reihe von neurologischen und psychiatrischen Störungen assoziiert, u.a. Insomnie, Angsterkrankungen, Depressionen, Epilepsie, Schizophrenie. Dazu kommen Bluthochdruck, chronische Schmerzen, irritables Kolon, prämenstruelles Syndrom. Bei bipolaren Depressionen wurden allerdings weder für GABA noch für Glutamat oder Glutamin auffällige Veränderungen der ZNS-Konzentration festgestellt (Kaufmann, 2009).

Endokrine Effekte

Neben seinen neuronalen Wirkungen hat GABA vielfältige parakrine und endokrine Effekte. Es hat vor allem maßgeblichen Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysenachse (Sarkar, 2011). Es wirkt zentral auf die hypothalamische Sekretion von Releasing-Faktoren wie CRH oder GRH. GABAerge Neurone innervieren die Hypophyse unmittelbar und GABA wird parakrin über das Pfortadersystem zur Hypophyse transportiert. Darüber hinaus wird GABA in der Hypophyse selbst synthetisiert und hemmt die Produktion von Prolactin, ACTH, TSH und LH.

Andererseits stimuliert GABA die Sekretion von Wachstumshormon (HGH) über Aktivierung des hypothalamischen HGH-Releasing-Hormons (GHRH) und unmittelbar hypophysär. Dieser Effekt hat dazu geführt, dass GABA in der Fitness- und Bodybuilderszene verbreitet ist.

Auch in den Pankreas-Inselzellen wird GABA lokal produziert und wirkt auf die Insulinsekretion und die Insulinsensitivität. Fettzellen verfügen ebenfalls über

GABA-Rezeptoren. GABA wirkt hier auf den Glukose- und Fettsäuremetabolismus.

Schließlich hat GABA immunmodulierende Wirkungen. Es hemmt die Sekretion proinflammatorischer Zytokine, aktiviert antiinflammatorische Mediatoren und hemmt Autoimmunität. Diese immunmodulatorischen und metabolischen Aktivitäten machen GABA zu einer Behandlungsoption bei Diabetes und metabolischem Syndrom (Lu, 2004).

Behandlung

Für die Behandlung des GABA-Mangels empfehlen sich mehrere Möglichkeiten:

1. Substitution mit der Glutamat/GABA-Vorstufe Glutamin, das zudem für die Entgiftung des ZNS eminent wichtig ist (Wang, 2007);
2. Behandlung mit Glutamin in Kombination mit Glycin, der kleinsten Aminosäure, die überwiegend GABA-artig wirkt. Glutamin (GABA) und Glycin wirken synergistisch schlaffördernd, entspannend und bahrend für die nächtliche Regeneration des Endokriniums;
3. GABA selbst hat bei oraler Gabe zwar infolge Blockade durch die Blut-Hirnschranke nur marginale zentrale Effekte, seine peripheren Wirkungen auf endokrine Organe und Immunsystem sind jedoch nicht beeinträchtigt – soweit sie durch parakrines GABA hervorgerufen werden;
4. Mit GABA-Präparaten, die über die Mundschleimhaut resorbiert werden, können zentrale GABA-Effekte erzielt werden (sublinguales GABA oder Kautabletten);
5. Schließlich existieren lipophile GABA-Derivate, die zentral wirksam sind, z.B. GABA gekoppelt an Niacin (*Kavinace*[®]) oder GABA gekoppelt an Phenol (*Phenibut*[®]).
6. Zahlreiche Pharmaka leiten sich strukturell von GABA ab und können die Blut-Hirnschranke passieren. Die lange bekannte Valproinsäure (*Ergenyl*[®]) und Vigabatrin (*Sabril*[®]) verstärken die GABA-Wirkung durch Hemmung des Abbaus (Hemmung der GABA-Transaminase), Steigerung der GABA-Synthese und durch Reuptakeblockade (Vigabatrin). Progabid ist eine ZNS-gängige GABA-Variante, aus der im Gehirn GABA freigesetzt wird

(nur in Frankreich als *Gabrene*® erhältlich).

Die aktuellsten Entwicklungen sind Pregabalin (*Lyrica*®) und Gabapentin (*Neurontin*®), deren Wirkung jedoch weniger auf einen direkten GABA-Mechanismus, vielmehr auf Glutamat-antagonistische Effekte zurückgeführt wird.

Ein enger chemischer Verwandter von GABA ist die Gamma-Hydroxy-Buttersäure (*GHB*) oder Gamma-Hydroxy-Butansäure, bei der die Aminogruppe des GABA durch eine Hydroxylgruppe ersetzt ist. GHB kommt natürlicherweise im ZNS vor und gilt als Neurotransmitter. Im Gegensatz zu GABA passiert GHB die Blut-Hirn-Schranke. Es wurde 1960 - 70 als starkes Schlafmittel und Narkotikum und beim Alkoholentzug eingesetzt. Neuerdings findet es als Medikament (*Xyrem*®) zur Therapie der Narkolepsie und Kataplexie Verwendung. Je nach Dosierung wirkt GHB sedierend, angstlösend, euphorisierend (0,5 – 1,5 g) oder aktivierend, aphrodisierend (1,5 – 2,5 g). Seit Jahren hat es sich wegen seiner Hochdosiseffekte als Partydroge („Liquid Ecstasy“) etabliert. Geringe Mengen GHB entstehen auch bei der Fermentierung und können in Bier enthalten sein.

Glycin

ist die einfachste und kleinste der natürlichen, nicht-essentiellen Aminosäuren. Es fungiert als Baustein von praktisch allen Proteinen, besonders hoch konzentriert in Kollagen, und von zahlreichen anderen Biomolekülen, u.a. Glutathion.

Glycin wird enzymatisch aus Glucose über Serin in den Mitochondrien gebildet. Der Metabolismus erfolgt über Glutathion, Glyoxylat, Creatin oder Serin. Als gluko-plastische Aminosäure kann Glycin über Pyruvat in Glukose umgesetzt werden. Durch Reaktion mit Succinyl-CoA zu Delta-Aminolävulinsäure dient Glycin auch als Hämoglobinbaustein.

Glycin hat antioxidative, antientzündliche und cytoprotektive Eigenschaften. Darüber hinaus stimuliert es die zelluläre Immunfunktion (Zhong, 2003).

Seit den 60er Jahren wurde Glycin auch als eigenständiger Neurotransmitter identifiziert. Glycin-Neurone sind besonders reichlich im Hirnstamm und im Rückenmark vertreten, außerdem auch im Cerebellum, Vorderhirn und der Retina. Für den Reuptake nach synaptischem Release existieren spezifische - Transportersysteme (GLYT).

Glycin bindet an einen spezifischen, ionenselektiven Gly-Rezeptor (GlyR), über den auch Taurin und β -Alanin wirken. Zink ist ein endogener Glycinmodulator. Glycin bindet außerdem atypisch an den NMDA-Glutamatrezeptor, für dessen Funktion die Bindung essentiell ist. Es hat also zwei divergierende zentrale Funktionen, zusammen mit GABA ist Glycin der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Hirnstamm und Rückenmark, als Koaktivator des NMDA-Rezeptors dagegen ein wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter.

Inhibitorisch moduliert Glycin motorische und sensorische Impulse. Es wirkt angstlösend und leicht antidepressiv. Hohe abendliche Dosen (ca. 3g) von Gly wirken sehr gut schlaffördernd und -verlängernd. Sublinguales Glycin ist auch in erheblich geringerer Konzentration effektiv (Hecht, 2010). Toxische Antagonisten von Glycin sind Strychnin und Tetanustoxin, die den inhibitorischen Gly-Rezeptor blockieren.

Literatur

- Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, Kim M, Hatta H, Yokogoshi H. Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors* 2006;26:201-208.
- Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, Zhivotovsky B, Orrenius S, Lipton SA, Nicotera P. Glutamate-induced neuronal death: A succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron* 1995;15(4): 961-973.
- Ciranna L.* Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4: 101-114.
- End K, Gamel-Didelon K, Jung H, Tolnay M, Lüdecke D, Gratzl M, Mayerhofer A.* Receptors and Sites of Synthesis and Storage of γ -Aminobutyric Acid in Human Pituitary Glands and in Growth Hormone Adenomas. *Am J Clin Pathol* 2005;124:550-558.
- Fernstrom JD, Cameron JL, Fernstrom MH, McConaha C, Weltzien TE, Kaye WH Short-term neuroendocrine effects of a large oral dose of monosodium glutamate in fasting male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 184-191.
- Hawkins RA, O’Kane RL, Simpson IA, Vin JR. Structure of the Blood–Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids. *J Nutr* 2006; 136: 218S-226S.
- Hecht K. Glyzin – ein Bioregulid für neuropsychophysiologische Prozesse des Menschen. *OM Ern* 2010; 130: F38-56.
- Jorgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 2007;54:266-288.
- Kaufman RE, Ostacher MJ, Marks EH, Simon NM, Sachs GS, Jensen JE, Renshaw PE, Pollack MH. Brain GABA levels in patients with bipolar disorder. *Progr NeuroPsychopharm Biol Psychiatry* 2009;33:427–434
- Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:153-168
- Lambert JJ, Cooper MA, Simmons RDJ, Weir CJ, Belelli D. Neurosteroids: Endogenous allosteric modulators of GABAA receptors. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34S: S48–S58
- Levy HL: Metabolic disorders in the center of genetic medicine. *N Engl J Med* 2005;353: 1968-1970
- Miller AL. Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. *Altern Med Rev* 1999; 4(4): 239-48
- Monograph: Gamma-Aminobutyric Acid (GABA). *Altern Med Rev* 2007; 12: 274-79
- Sanacora G, Rothman DL, Mason G, Krystal JH: Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1003: 292–308

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

Sarkar J, Wakefield S, MacKenzie G, Moss SJ, Maguire J. Neurosteroidogenesis Is Required for the Physiological

Response to Stress: Role of Neurosteroid-Sensitive GABAA Receptors. *J Neurosci* 2011; 31(50):18198–18210

Sharpley CF. Malfunction in GABA and Glutamate as Pathways to Depression: A Review of the Evidence. *Clin Med Ther* 2009; 1:1511-19

Tian J, Lu Y, Zhang H, Chau CH, Dang HN, Kaufman DL. Gamma-aminobutyric acid inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type 1 diabetes model. *J Immunol* 2004; 173(8): 5298-30

Wang , Maher TJ, Wurtman RJ. Oral L-glutamine increases GABA levels in striatal tissue and extracellular fluid. *FASEB J* 2007; 21: 1227-32

Zhong Z, Wheeler MD, Li X, Froh M, Schemmer P, Yin M, Bunzendaal H, Bradford B, Lemaster JL. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:229–24