

PD Dr. med. Wilfried Bieger  
Privat-Praxis für Stress-Medizin - München  
Mehr Info: [www.Dr-Bieger.de](http://www.Dr-Bieger.de)  
Kontakt: [wilfried.bieger@t-online.de](mailto:wilfried.bieger@t-online.de) – 089 -5432 170

PD Dr. med. Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Stress-Medizin  
München

# **NeuroStress: eine Einführung.**

April 2014

## NeuroStress – Eine Einführung

### Inhalt

<b>Stress</b> .....	<b>3</b>
<b>Neurostress</b> .....	<b>4</b>
<i>CRH</i> (Corticotropin-Releasing Hormon).....	6
<i>Cortisol</i> .....	8
<i>DHEA</i> .....	9
<b>Stressbewältigung</b> .....	<b>10</b>
<b>Immun-Inflammation- Psyche</b> .....	<b>12</b>
<b>Neurotransmitter</b> .....	<b>13</b>
<i>Katecholamine</i> .....	15
<i>Serotonin</i> .....	18
<i>Kynurenine</i> .....	20
<i>Serotoninsyndrom</i> .....	21
<i>L-Glutamat</i> .....	22
<i>GABA</i> .....	23
<i>Glycin</i> .....	25
<i>Acetylcholin</i> .....	26
<b>Neurotransmitter-Genetik</b> .....	<b>27</b>
<b>Neurogenese</b> .....	<b>29</b>
<b>NeuroStress-Erkrankungen</b> .....	<b>31</b>
<i>Chronischer Stress</i> .....	31
<i>Burn-Out</i> .....	32
<i>Fatigue</i> .....	34
<b>Diagnostik</b> .....	<b>35</b>
<b>Behandlung</b> .....	<b>36</b>
<b>Fallbeispiele</b> .....	<b>37</b>
<b>Literatur</b> .....	<b>39</b>

## NeuroStress – eine Einführung

### **Stress**

Die Prävalenz neurovegetativer Gesundheitsstörungen, psychosomatischer und psychischer Erkrankungen nimmt weltweit stark zu. Damit auch die Nachfrage nach diagnostischen Entwicklungen und effizienten, gut verträglichen Behandlungen.

Man geht davon aus, dass bis zu 60% der Krankheitsfälle in der täglichen ärztlichen Praxis psychischer Natur sind bzw. eng mit psychischen Belastungen verbunden sind. Schon heute entfallen viele Krankheitstage auf psychische Störungen, ihre Zahl nimmt ständig zu, während die Gesamtzahl krankheitsbedingter Fehltag durch Herz-Kreislaufkrankungen oder auch seit einigen Jahren abnehmende Tendenz zeigt. Nach Angaben der WHO werden Depressionen bereits in den nächsten 5-10 Jahren die zweithäufigste medizinische Krankheitsursache sein.

Als zentrales Problem in dieser Entwicklung gilt chronischer Stress. Die „*Stress-Depression*“, ein Begriff, der 2006 von Benkert geprägt wurde, weist Stress als herausragenden Grund für psychische Störungen bis zu Depressionen aus.

Die medizinischen Implikationen von Stress sind umfassend. Herzinfarkt war z.B. lange Zeit ein *Cholesterin*-Problem, diese enge Sicht der Herz-Kreislauf-Erkrankungen gilt nicht mehr. Neben den etablierten Risikofaktoren wie Ernährung, Adipositas, Bluthochdruck, Rauchen, Cholesterin, etc. gelten Stress bzw. die metabolischen Konsequenzen von anhaltendem Stress heute als gleichrangiges kardiovaskuläres Risiko.

Bei der Fußballweltmeisterschaft 2006 in Deutschland stieg z.B. die Zahl der kardiovaskulären Notfälle, die in Münchner Kliniken landeten, bis zum Dreifachen des Üblichen an, wenn die deutsche Mannschaft spielte (Wilbert-Lampen, 2008). Gottseidank schied die Mannschaft im Halbfinale aus.

Psychosoziale Faktoren wiegen insgesamt schwerer für das Herzinfarkttrisiko als alle bekannten wichtigen Faktoren Adipositas, Rauchen, Diabetes und Hochdruck zusammen (Interheart Study; Yusuf, 2004). Beim Herzinfarkt ist die Stressminderung nach der Ernährungsumstellung die zweiteffektivste Maßnahme zur Vermeidung erneuter kardialer Komplikationen, noch vor fettarmer Kost, mediterraner Ernährungsweise, verstärkter körperlicher Aktivität und Beendigung des Rauchens (Kolenda, 2003).

Nicht nur Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auch eine wachsende Zahl weiterer gesundheitlicher Komplikationen sind Folgen von anhaltendem, chronischem Stress und den daraus entstehenden Störungen der neurovegetativen, hormonellen und metabolischen Regulation, wobei das Zentralnervensystem, das sympathische und parasympathische autonome Nervensystem, die zentrale Stresshormonachse, zahlreiche weitere Hormonsysteme wie u.a. die Nebenniere und die Schilddrüse und darüber hinaus das Immunsystem involviert sind (Schedlowski, 1996; Lupien, 2009; McEwen, 2008; Goshen, 2009).

Stress erhöht das Risiko für Infektionen (Grippe, Erkältungen), die Reaktivierung latenter Virusinfektionen (Gürtelrose, Herpes, EBV, CMV), die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen und sowohl die Entstehung als auch die Ausbreitung von Krebserkrankungen, was unmittelbar mit den immunologischen Auswirkungen von anhaltendem Stress zusammenhängt.

Die heutige Vorstellung von „Stress“ wurde bereits um 1930 von Selye geprägt, der als „Stresssyndrom“ die Adaptation an jede Art von physischen oder emotionalen Kräften, die die Homöostase des Organismus fordern, definierte. Stress wird heute als Zustand echter oder als solcher wahrgenommener Störung der körperlichen Homöostase verstanden.

Stress ist nicht nur Ausdruck von privaten oder sozialen, emotionalen oder psychischen Belastungen (*psychischer und mentaler Stress*). Potentielle Auslöser von Stress, also „*Stressoren*“, sind ebenso Infektionen, Verletzungen, Entzündungen, aber auch normale, physiologische Belastungen wie die Nahrungsaufnahme (*metabolischer Stress*); ebenso Bewegungsmangel, der die Stressadaptation beeinträchtigt, umgekehrt auch übermäßige körperliche Aktivität (*physischer Stress, Übertrainingssyndrom*). Umwelttoxene, Schadstoffe, Schwermetalle, Chemikalien in Nahrungsmitteln (Konservierungsstoffe, etc.), Duftstoffe, Pflegemittel ebenso wie Medikamente bewirken auf zellulärer Ebene vermehrte Belastung mit ROS/NOS-Bildung (*chemischer Stress; oxidativer Stress; nitrosativer Stress*); Lärmbelastung,

Reizüberflutung, übermäßiger Fernseh-/EDV-Konsum, Schlafmangel (*sensorischer Stress*), schulische, berufliche Belastungen, Freizeit-Belastungen, die hohe Arbeitsintensität, beruflicher Konkurrenzdruck, mangelnde Anerkennung, Mobbing, soziale Vereinzelung, Einsamkeit, Partnerkonflikte, Ängste (*psychischer und sozialer Stress*).

### **NeuroStress**

All diese Stressoren aktivieren das körpereigene Stressbewältigungsprogramm, ein biochemisches Netzwerk (Schedlowski, 1996) aus hormonellen Faktoren (Stresshormonachse, CRH, Cortisol, AVP, Prolaktin, etc.), dem zentralen und autonomen Nervensystem (Neurotransmitter) und dem immun-inflammatorischen Komplex (Zytokine, Immunzellen).

Die meisten Menschen verfügen über hinreichende Schutzmechanismen gegenüber Stress, die auch stärkere und lang anhaltende Belastungen ausgleichen. Bei einer wachsenden Zahl von Menschen führt lang anhaltender Stress jedoch zu gesundheitlichen Störungen, die nicht selten in Krankheiten übergehen.

Extreme Stresssituationen im Kindesalter wie familiäre Schicksalsschläge, sexueller Missbrauch, Scheidung der Eltern können zu nachhaltigen Störungen der ZNS-Entwicklung führen und den Boden für die spätere Manifestation psychischer Erkrankungen wie der Major-Depression bereiten.

Auch extreme Erfahrungen im Erwachsenenalter sind geeignet, unmittelbar Erkrankungen wie PTSD/PTSS (*Post-traumatisches Stress-Syndrom*) oder das *Golfkriegs-Syndrom* auszulösen. Meist ist es jedoch die kumulative Langzeitwirkung von einzelnen oder mehreren unterschiedlichen Stressoren.

Für die Manifestation psychischer Erkrankungen sind außerdem genetisch disponierende Faktoren (angeborene Risiken) mitausschlaggebend, deren Risikogewicht für psychische Krankheiten bei ca. 30 – 90 % vermutet wird (Lee, 2013).

In den letzten Jahrzehnten, in denen sich die Erkenntnisse der Leib-Seele-Verbindung verdichteten (das erste Fachjournal „*Psychoneuroendocrinology*“ entstand 1975) und die Stress-Immunologie als eine Art „sechster Sinn“ erkannt wurde (der Begriff der „*Psychoneuroendocrinology*“ oder kurz „*PNEI*“ wird seit Beginn der 90er Jahre verwendet: Speirs, 1992), etablierte sich auch der verkürzende Begriff des „*NeuroStress*“.

In der Praxis erfasst er die mentalen, neuronalen, hormonellen und immunologischen Auswirkungen von chronischem Stress. Die begriffliche Nähe zum „Oxidativen Stress“ ist dabei nicht abwegig, denn auch beim Neurostress sind energieabhängige zelluläre Prozesse mit vermehrtem Anfall oxidativer Metaboliten, die ihrerseits immun-inflammatorische Reaktionen anstoßen, beteiligt.

Stressoren wirken über mentale, psychische, sensorische, visuelle, vegetative, chemische oder immunologische Signale unmittelbar zentral (Cortex) oder aus der Peripherie über neuronale oder immunologische Afferenzen auf das Gehirn. Es kommt simultan oder sequentiell zur Aktivierung des (1) neuroendokrinen Schaltzentrums mit CRH (*Corticotropin-Releasing Hormon*) im PVN (*Paraventriculärer Nucleus*) des Hypothalamus, und (2) des zentralen neuronalen Reaktionszentrums, des Locus coeruleus (LC), der fast ausschließlich (> 90%) aus noradrenergen Neuronen besteht, mit Noradrenalin als Signalgeber (Neurotransmitter). PVN (CRH) und LC (Noradrenalin), sind intensiv vernetzt. Noradrenalin verstärkt die CRH-Sekretion über adrenerge  $\alpha_1$ -Rezeptoren des Hypothalamus (PVN), umgekehrt aktiviert CRH über CRH<sub>1</sub>-Rezeptoren des LC die Noradrenalinausschüttung. Neben Noradrenalin vermitteln auch Neuropeptid Y, serotoninerge, cholinerge, glutamaterge Neurone und durch Stress-induzierte POMC-Peptide (*Proopiomelanocortine:  $\beta$ -Endorphin, MSH*) aus dem Nucleus arcuatus des Hypothalamus positive Signale. Negatives Feedback dagegen erfolgt durch autoregulatorische noradrenerge und CRH-Neurone über präsynaptische CRH<sub>1</sub>- bzw.  $\alpha_2$ -Rezeptoren, außerdem durch GABA (*Gamma-Aminobuttersäure*) und Substanz P, die in erster Linie über periphere Afferenzen aktiviert wird.

#### *CRH (Corticotropin-Releasing Hormon)*

CRH-Neurone kommen außer im Hypothalamus auch in mehreren extrahypothalamischen Gehirnarealen vor, die neben CRH meist das synergistisch wirkende AVP (*Adiuretin-Vasopressin*) enthalten. CRH wirkt über CRH<sub>1</sub>- und CRH<sub>2</sub>-Rezeptoren, wobei die zentralen, neuronalen Wirkungen in erster Linie über CRH<sub>1</sub>- und die

peripheren neuronalen und hormonellen Effekte vorwiegend über CRH<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt werden. CRH<sub>1</sub>-Rezeptoren befinden sich außer in der Hypophyse und dem Locus coeruleus auch im limbischen System, Vorderhirn, Kleinhirn und Rückenmark. CRH<sub>2</sub>-Rezeptoren vor allem im Gastrointestinaltrakt, an Hautzellen, Gefäßendothelien, in der Skelett- und Herzmuskulatur sowie auch in einigen zentralen Regionen wie der Amygdala, dem lateralen Septum und dem Hypothalamus.

Neben seinen zentralen Wirkungen (Hypophyse, Locus coeruleus, serotoninerges System) verfügt CRH über ausgeprägte periphere neuronale und hormonelle Funktionen, die über die CRH<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt werden (Dieterich, 1997).

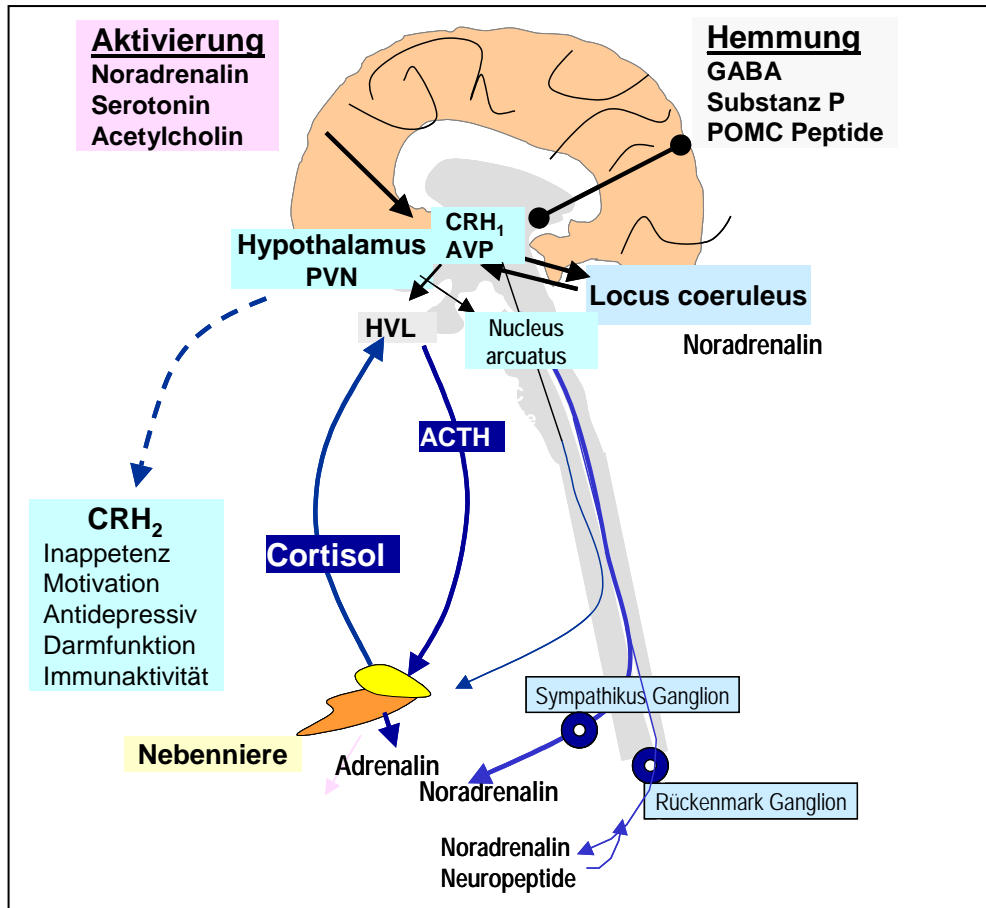
Sekretorisches, hormon-aktives CRH ist an autonomen vegetativen Komponenten der Stressreaktion beteiligt, wirkt auf die Motivation und die Gemütslage, die Appetitsteuerung (anorektogene CRH-Wirkungen), die Energiebereitstellung und die Magen-Darm-Funktion (intestinale Stressreaktion, Spasmen, Diarrhoen, Reizdarm).

Hervorzuheben sind auch die unmittelbaren CRH-Wirkungen auf Immunzellen (*immunCRH*), die über CRH<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt werden. Im Unterschied zu Cortisol aktiviert *immunCRH* das zelluläre Immunsystem und steigert die Ausschüttung effektorischer und proinflammatorischer Zytokine aus T-Zellen und Monocyten/Makrophagen.

Direkt über CRH<sub>2</sub>-Rezeptoren in der Haut und indirekt über die Aktivierung dermalen Mastzellen fördert *stressCRH* (und SP) die Exazerbation von entzündlichen und allergischen Hauterkrankungen. Die stressabhängige Aktivierung zentraler Mastzellen durch CRH (SP, NGF) hat darüber hinaus weitgehende psychovegetative und kognitive Konsequenzen wie u.a. Auslösung von Angstreaktionen, emotionale Instabilität, kognitive Störungen. Die klinisch zu beobachtende Assoziation von Angstreaktionen mit Asthma, Nahrungsmittelallergien und Reizdarmsyndrom beruht auf diesen Mechanismen (Nautiyal, 2008).

Über CRH<sub>2</sub>-Rezeptoren an Gefäßendothelien und der Herzmuskulatur stimuliert CRH die Sekretion von proentzündlichen Faktoren, insbesondere die Bildung von Endothelin-1, das als der potenteste endogene Vasokonstriktor gilt. Zusätzlich wird die endotheliale Stickoxidsynthese (eNOS) gehemmt, was zur endothelialen Dysfunktion unter Stress beiträgt und eine Erklärung für die Entwicklung koronarer Komplikationen bei chronischem Stress und die massive Zunahme von Herzinfarkten bei Stresskranken liefert (Sheps 2002).

Eine weitere Gruppe von CRH-verwandten Stresshormonen, die Urocortine (Ucn I-III), wurde bisher weniger intensiv untersucht. Sie wirken in der Peripherie synergistisch mit CRH, ebenfalls über die CRH<sub>2</sub>-Rezeptoren.



CRH wirkt also einerseits als Neuropeptid und steuert vor allem die hormonelle Stressantwort, andererseits als peripheres Stresshormon, das auf direktem Wege eine Vielfalt vegetativer und immunologischer Reaktionen auslöst. Im Gegensatz zum HPT-HVL-NNR-Regelkreis unterliegen die extrahypothalamischen CRH-Wirkungen nicht der Cortisol-Feedbackregulation.

### *Cortisol*

Die spontane Cortisol-Produktion der Nebennierenrinde (NNR) unterliegt einem strengen 24h-Rhythmus, der durch die molekulare „innere Uhr“ („Clock“) im Hypothalamus kodiert wird. Die Hauptproduktion findet in der späten Nacht mit einem frühmorgentlichen Maximum statt, sodass zum Tagesbeginn die optimale Cortisol-



menge zu Verfügung steht. Kurz nach dem Aufwachen kommt es allerdings noch zu einem weiteren, kräftigen Cortisolanstieg (30 – 60 min), dem sogenannten CAR (*Cortisol Awakening Response*). Der CAR überlagert die „Clock“-abhängige Rhythmik und entsteht durch das Zusammenwirken weiterer Gehirnstrukturen wie vor allem des Hippocampus (Fries, 2008) und durch Sympathikuseinflüsse.

Der CAR wird als guter Parameter für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Stressbelastung bzw. Stressresistenz angesehen. Nach dem morgendlichen Peak fällt Cortisol bereits bis zum Mittag rasch ab, um im weiteren Tagesverlauf kontinuierlich bis auf zum nächtlichen Minimum abzusinken.

Dieser physiologische Tagesrhythmus wird unter Stress durch kurzfristige Anstiege überlagert. Mit zunehmendem Alter flacht die Tageskurve bei unveränderter Gesamtproduktion ab. Allerdings ist im Alter ähnlich Untrainierten die Stressempfindlichkeit erhöht, in Belastungssituationen steigt Cortisol häufig stärker an. Training verbessert die Stressresistenz, der Ruhe-Cortisolspiegel sinkt ab, der Anstieg unter Belastung ist geringer. Die hormonaktive Cortisolkonzentration bei Frauen ist niedriger als bei Männern, die Konzentration des messbaren Gesamtcortisol im Serum ist dagegen bei Frauen höher, da unter Östrogeneinfluss mehr Cortisol-bindendes Globulin (CBG) vorhanden ist. Die physiologische Cortisolproduktion ist nicht nur geschlechts-, trainings- und altersabhängig, sie unterliegt außerdem erheblichen genetischen Einflüssen, wie Untersuchungen bei mono- und heterozygoten Zwillingen zeigten.

Als lipophiles, nicht-wasserlösliches Molekül liegt Cortisol im Serum weit überwiegend an Trägereiweiße gebunden vor (97-98% Bindung an CBG bzw. Albumin), nur ein geringer Teil von 1-5% ist ungebunden, biologisch aktiv verfügbar. Während die Bestimmung des Gesamtcortisols im Serum oder im 24h-Urin für die Differentialdiagnose organischer Störungen der HPT-HVL-NNR-Achse in Frage kommt, ist für die Funktionsdiagnostik der HPT-HVL-NNR-Stressachse der Cortisolbestimmung im Speichel der Vorzug zu geben.

Speichel-Cortisol repräsentiert den aktiven, biologisch frei verfügbaren Anteil des zirkulierenden Gesamthormons, der wegen seines lipophilen Charakters die Endothelien der Speicheldrüsen ungehindert durchwandern kann. Freies Cortisol im Speichel reflektiert wesentlich besser kurzfristige Schwankungen der NNR-Sekretion. Speichelwerte können in Sekretionsintervallen (falsch) niedrig, scheinbar zu niedrig, sein während Serumbestimmungen ein stabileres Bild der hormonellen Gesamtsituation liefern.

Bei akuten Belastungen steigt die morgendliche Cortisol-Sekretion an, bei chronischem Stress ist die Cortisol-Tageskurve insgesamt zu höheren Konzentrationen verschoben, bis es bei anhaltender Überlastung schließlich zu partiellem oder totalem Abbruch kommen kann (Hellhammer, 2009). Die Cortisol-Tageskurve ist daher ein direktes Abbild der individuellen Belastungssituation und der hypothalamischen „Clock“-Funktion.

Cortisol wirkt zentral pro-oxidativ, hemmt die Neurogenese u.a. durch Hemmung des Neurogenesefaktors BDNF (*Brain-derived neurotrophic Factor*) und begünstigt die Apoptose, den Untergang von Nervenzellen. Exzessive Cortisolanstiege in extremen Belastungssituationen und anhaltender Cortisolüberschuss wirken neuro- und zytotoxisch und führen zu bleibenden strukturellen Veränderungen einzelner Hirnregionen, insbesondere des Hippocampus. Auch die mit chronischem Stress verbundene entzündliche Aktivität führt zur Abnahme des Hippocampus-Volumens (Marsland, 2008).

### *DHEA*

Ausgangssubstanz der Androgen- und Östrogenesynthese ist Dehydroepiandrosteron (DHEA), das aus Cholesterin über Pregnenolon gebildet wird. DHEA wird zum Teil bereits in der NNR oder später in peripheren Organen zum wasserlöslichen DHEAS sulfatiert. DHEA wird in geringer Menge auch extra-adrenal gebildet. Im Gehirn wird es als Neurohormon von Astrozyten und Neuronen synthetisiert, außerdem aus der Peripherie über die Blut-Hirnschranke angereichert. Die DHEA-Konzentration im Gehirn liegt bis zu 10fach, im Durchschnitt 6,9fach höher als im Blut.

DHEA/S wird ähnlich Cortisol akut durch ACTH stimuliert, bei anhaltendem Stress reagiert nur noch DHEA. Die Korrelation zwischen Speichel-DHEA und DHEAS im Blut ist entsprechend gering (anders als mit freiem DHEA im Blut). Die Tagesrhythmik ist weniger ausgeprägt als bei Cortisol, der Konzentrationsunterschied zwischen Morgen- und Abendwert liegt jedoch auch für DHEAS beim 2 – 3 fachen.

Die maximale Serumkonzentration wird im frühen Erwachsenenalter (20 – 30 J) erreicht und fällt anschließend bis zum 70. Lebensjahr nahezu linear um ca. 90% ab.

Außer im Alter ist DHEA/S auch bei chronischem Stress, CFS und bei chronischen Erkrankungen vermindert. Das Plasmaverhältnis von Cortisol zu DHEAS, unabhängig von den absoluten Konzentrationen, gilt als Ausdruck der „anabolen Balance“. Ein niedriger Quotient korreliert mit reduzierter Lebenserwartung, höherer Stress- und Erkrankungsanfälligkeit, vermehrten kardiovaskulären Komplikationen und beschleunigtem kognitivem Abbau im Alter.

Neurohormonelles DHEA/S wirkt vorwiegend als Neuromodulator (Perez-Neri, 2008). Es moduliert die Synthese und Rezeptor-Aktivität von Glutamat und GABA, zusätzlich auch die Serotonin- und Dopaminwirkung und die Aktivität der Stickoxidsynthetase nNOS. Es wirkt außerdem auf die Neurogenese, die Apoptose von Nervenzellen, die frühe Gehirnentwicklung und die Kognition.

DHEA und DHEAS stimulieren die Dopaminsekretion und erhöhen die extraneuronale Dopaminaktivität durch Steigerung der Aktivität der D1/Dopaminrezeptoren, Hemmung der D2-Rezeptoraktivität und Verzögerung des Dopaminabbaus. In hoher Dosis hat DHEA daher psychostimulierende Effekte. DHEA und DHEAS stimulieren vor allem die Sekretion von Glutamat und die Aktivität des NMDA/Glutamatrezeptors im Hippocampus und steigern die Neurogenese, wobei sie Cortisol-antagonistisch wirken. Der DHEAS/Cortisol-Quotient korreliert positiv mit der Neurogeneserate im Hippocampus. Wegen seines Glutamat- und Dopaminfördernden Effekts hat DHEA in hoher Dosis günstige Wirkungen bei der Schizophrenie gezeigt.

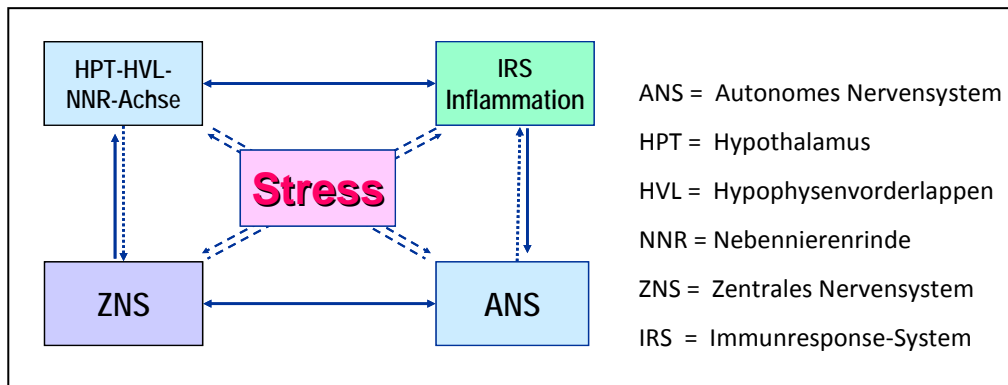
Ähnlich Estradiol stimuliert DHEA (nicht DHEAS) die Synthese von Stickoxid und fördert die Hirndurchblutung und Kognition. Schließlich moduliert DHEA das Serotoninsystem, hemmt den 5HT-Metabolismus und steigert die 5HT-Rezeptorwirkung, was seine antidepressive Wirksamkeit und seinen synergistischen Effekt mit Antidepressiva erklärt.

Im GABA-System wirkt DHEA überwiegend hemmend, verstärkt jedoch zum Teil auch GABA-Effekte. Orale DHEA-Gabe wirkt im Unterschied zu Estradiol angstlösend. Verschiedene psychiatrische Erkrankungen sind mit niedrigem DHEA bzw. erniedrigtem DHEA/Cortisol-Quotienten assoziiert: Depressionen, Angststörungen, PTSD, Schizophrenie und Demenz (Manninger, 2008).

## Stressbewältigung

CRH und Noradrenalin aktivieren wechselseitig die peripheren Reaktionszentren: CRH die Stresshormonachse mit ACTH (Hypophyse) und Cortisol (NNR/Nebennierenrinde) – in akuten Fällen auch DHEA/S; Noradrenalin das periphere autonome Nervensystem (ANS), Para/Sympathikus und das Nebennierenmark (*Adrenalin*; *SNS: Sympathoadrenomedulläres System*). ACTH stimuliert zusätzlich die LC-Aktivität und verstärkt mit CRH die zentrale Noradrenalinsynthese.

Die Aktivierung der peripheren Anteile des Stresssystems resultiert im systemischen Anstieg von Cortisol und den Katecholaminen. Cortisol hemmt im Feedback die zentrale ACTH-, CRH- und auch die zentrale Noradrenalinsekretion. Der Anstieg der Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin) hemmt die Aktivität der Tyrosinhydroxylase, des limitierenden Enzyms der Katecholaminsynthese, das die Umwandlung von Tyrosin in DOPA katalysiert. Umgekehrt kann die Stressbewältigung auch peripher über das autonome Nervensystem (Sympathikus, Parasympathikus), inflammatorische Zytokine oder das Gastrointestinalum (Gut-Brain-Axis“) initiiert werden.



Schließlich wirkt das *Immunsystem* maßgeblich am Zustandekommen der Stressreaktion mit und bildet neben der Stresshormonachse und dem zentralen und autonomen Nervensystem die vierte Achse der Stressbewältigung.

Teil jeder akuten Stressreaktion, sei es psychischer, mentaler oder physischer Stress, körperliche Arbeit, Sport, Nahrungsaufnahme, Bedrohungssituationen oder Schlafmangel, ist eine kontrollierte „Entzündungs“-Reaktion mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha, Interleukin-1 $\beta$  und IL-6 oder den sog. induzierbaren Entzündungsenzymen wie der Cyclooxygenase 2 (COX2) bzw. Stickoxidsynthetase (iNOS). Zentraler Mediator ist in erster Linie Noradrenalin aus Gliazellen. Auch zelluläre Immunreaktionen werden unmittelbar durch Noradrenalin aktiviert, u.a. die schon lange bekannte Modulation der natürlichen Killerzellaktivität, die durch physiologischen Stress aktiviert, durch maximalen bzw. chronischen Stress jedoch gehemmt wird (Schedlowski, 1996).

Die Entzündungsmediatoren wirken kostimulatorisch u.a. auf die Ausschüttung von CRH, ACTH und Noradrenalin (Refojo, 2001). Vor allem IL-1 $\beta$  werden wesentliche zentrale Wirkungen zugeschrieben. Alternativ führt auch periphere Immunaktivierung bei Infektionen, Verletzungen oder Entzündungen über die Ausschüttung der genannten pro-inflammatorischen Zytokine zur zentralen Aktivierung der Stresskaskade. Die Zytokine aus der Peripherie können die Bluthirnschranke (BHS) überwinden bzw. in BHS-Endothelien die Sekretion von Zytokinen stimulieren und an zentrale hypothalamische und neuronale Zytokinrezeptoren binden. Auch Immunzellen (Monozyten, T-Zellen etc.) können aus der Peripherie ins ZNS einwandern und den zentralen Entzündungsprozess unterhalten, sodass vor allem bei chronischen Entzündungen erhebliche zentrale Folgeerscheinungen resultieren.

### ***Immun-Inflammation - Psyche***

Die reziproke Beziehung zwischen Neuroendokrinium und Entzündungsachse bezieht sich nicht nur auf akute oder chronische Stresssituationen. Eine Reihe psychischer Erkrankungen wird inzwischen mit inflammatorischen Veränderungen in Verbindung gebracht, insbesondere die Major-Depression, bipolare Erkrankungen, Schizophrenie und Suchtkrankheiten (Müller, 2008).

Bei der *Major-Depression (MD)* ist heute gesichert, dass die Entzündungsaktivität erhöht ist, obwohl häufig gleichzeitig ein chronischer Hypercortisolismus besteht und Noradalin erhöht ist (Miller, 2009). Trotz der blockierenden Wirkung von Cortisol ist die NF-kB Aktivität bei chronischem Stress und MD erhöht, was u.a. auf Verminderung der Zahl und Affinität von Glucocorticoid-Rezeptoren und die dadurch eingeschränkte Wirksamkeit von Cortisol zurückgeführt wird.

Das inflammatorische Modell der MD ist das sog. „Sickness-Behavior“, das durch die zentralen Effekte proentzündlicher Zytokine wie TNF-alpha, IL-1 $\beta$ , IL-6 und IFN-gamma geprägt wird (Dantzer, 2008). Diese Effekte sind als Begleitphänomene von viralen oder bakteriellen Infektionen seit langem bekannt: Fieber, Schwäche, Fatigue, Lethargie, Muskelschmerzen, Konzentrationsschwäche, Inappetenz, Symptome, die auch bei der Depression vorherrschend sind. Bei der MD korrelieren die zirkulierenden Zytokinkonzentrationen mit dem Schweregrad der Depression.

Als Mechanismen kommen in Betracht:

- die direkte Wirkung von Zytokinen auf das CRH-, Katecholamin- und Serotonin-System;
- die Hemmung der Serotoninsynthese durch den Cortisolanstieg;
- der Serotoninmangel durch Aktivierung der IDO-Reaktionskette (s. Kynurenine);
- die verstärkte Bildung des NMDA-Rezeptoragonisten Chinolinsäure durch Störung des Kynureninmetabolismus.
- Die Hemmung von BH4 (Tetrahydrobiopterin), des essentiellen Kofaktors der neurotransmitter-Synthese

Bei der Major-Depression sind Zahl und Aktivität zirkulierender Lymphozyten erhöht, die Konzentration von Neopterin, Myeloperoxidase, IL-1 $\beta$ , IL-2, sIL-2R (*löslicher IL-2 Rezeptor*), IL-6, TNF-alpha und IFN-gamma ist gesteigert. Die zirkulierenden Zytokinkonzentrationen korrelieren mit dem Schweregrad der Depression. Zwillings-Untersuchungen lassen vermuten, dass die entzündlichen Komplikationen bei MD überwiegend genetisch vorgegeben sind, da monozygote Zwillinge, von denen einer MD hat, sich im Grundmuster inflammatorischer Stress-Reaktionen nur wenig unterscheiden, während dizygoten Zwillinge erhebliche Unterschiede aufweisen.

Allerdings existieren neben dem inflammatorischen, hypercortisolämischen Prototyp der Major Depression (MD) auch andere Erscheinungsformen wie die melancholische Depression, bei der keine Immunaktivierung vorhanden ist, und die hypocortisolämische MD mit erniedrigter Cortisol-Ausschüttung.

Der (endogenen) Major-Depression wird heute die „*Cytokine Depression*“ (Zytokin-Depression) gegenübergestellt, die sich im klinischen Bild von der MD nicht unterscheidet, die aber primär durch entzündliche Mechanismen ausgelöst wird.

Einige zentrale Kriterien der Depression, insbesondere der Zytokin-Depression, sind hochgradig mit dem Anstieg des Kynureninmetaboliten Chinolinsäure korreliert: kognitive Defizite, Lern-/Konzentrationsstörungen, Verlangsamung, Ängste. Der Anstieg von Chinolinsäure, die als endogener NMDA-Rezeptoragonist die Glutamatwirkung, zusätzlich auch die Glutamatproduktion steigert, wird als der wesentliche Faktor für die erhöhte Glutamataktivität/-toxizität bei der MD angesehen (Müller, 2008). Die Störung des Tryptophan/Kynureninmetabolismus mit Zunahme von Chinolinsäure und verminderter Bildung der neuroprotektiven Kynureninsäure wird auf die proentzündlichen Zytokine und die über NF- $\kappa$ B/COX2 gesteigerte PgE<sub>2</sub>-Produktion zurückgeführt. COX2-Hemmung senkt die Konzentration von proentzündlichen Zytokinen und PgE<sub>2</sub>, senkt die Hyperaktivität der HPA-Achse, erhöht Serotonin und wirkt anxiolytisch und kognitiv stabilisierend.

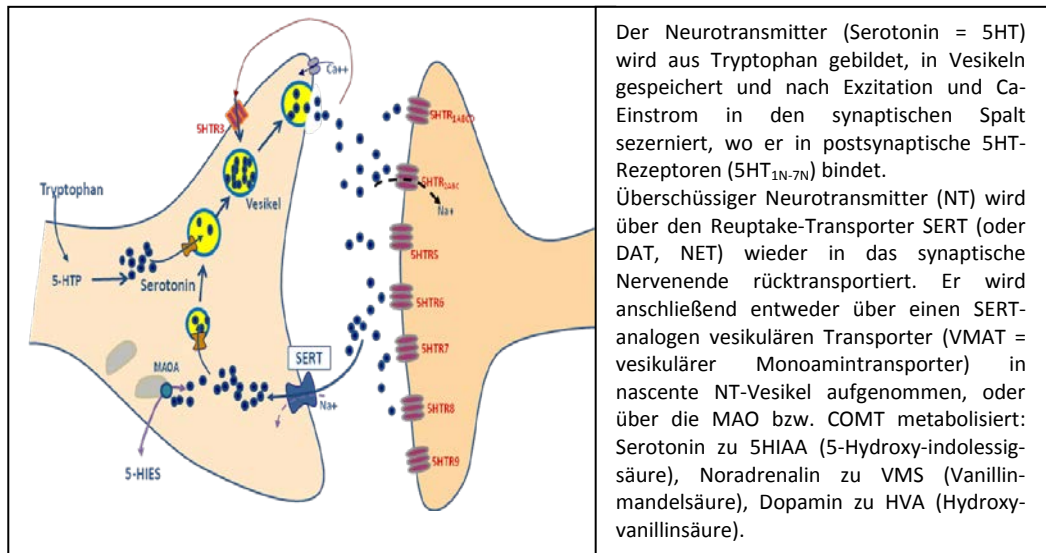
Chronisch erhöhteIDO-Aktivität führt als Folge der Stimulation des Tryptophan-Kynurenin-Pathways zu wachsenden Tryptophan- und Serotonindefiziten. Dies gilt in besonderem Maße für die Therapie mit Zytokinen bei chronischer Hepatitis, MS oder Tumoren (Miller, 2009) bei denen Serotoninmangelsyndrome wie Depressionen (Zytokin-Depressionen), Angststörungen, Fatigue/Müdigkeit, Schlafstörungen und kognitive Probleme häufige Komplikationen sind. Die Substitution mit 5HTP, der direkten Serotoninvorstufe, bietet sich in diesen Fällen als kausale Therapie an. Auch SSRI-Antidepressiva steigern neben der Serotonin-Reuptakehemmung durch zusätzlicheIDO-Blockade die Serotoninverfügbarkeit. COX2-Inhibitoren und Antidepressiva wirken additiv. COX-Inhibitoren wie NSAID's (COX1,2-Hemmung) oder Coxibes (COX2-spezifische Hemmung) besitzen daher therapeutisches Potential bei psychischen Erkrankungen und wirken nachgewiesenermaßen antidepressiv.

## **Neurotransmitter**

Die neuronale Signalübermittlung von Nerv zu Nerv, von Nerv zu Ganglion, von efferenten Nerven zum peripherem Erfolgsorgan (Muskel, sensorische Organe, Magen-Darmtrakt, etc.) bzw. von der Peripherie über afferente Nervenbahnen zum ZNS erfolgt über spezifische Signalstoffe der Nervenzellen, die Neurotransmitter, die an spezifische postsynaptische Rezeptoren der Erfolgsorgane binden. Die Neurotransmitter sind entweder selbst Aminosäuren, biogene Amine, die sich von Aminosäuren ableiten, Neuropeptide oder atypische Signalstoffe wie z.B. Stickoxid (NO).

Die wichtigsten Neurotransmitter leiten sich von Aminosäuren ab, Serotonin aus Tryptophan und die drei Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin aus Tyrosin bzw. Phenylalanin. Sie sind sowohl zentral als auch peripher aktiv. Die vorwiegend zentral aktiven Neurotransmitter GABA, Glycin und Glutamat sind ihrerseits Aminosäuren. Sie sind in erster Linie interneuronal mit neuromodulierender Funktion wirksam. Alle Neurotransmitter werden in den entsprechend spezialisierten Nervenzellen (Neurone, die die über die für die Synthese des betreffenden Neurotransmitters erforderlichen Enzyme verfügen) gebildet bzw. angereichert und in speziellen Vesikeln gespeichert

### **Abbildung: Neuronale Synapse (Beispiel: serotoninerges Neuron)**





Alle Neurotransmitter wirken nach identischem Muster. Nach Stimulation von Nerven wandern die Neurotransmitter-haltigen Speichervesikel zur präsynaptischen Zellmembran und geben Calcium-abhängig die gespeicherten Neurotransmitter in den synaptischen Spalt ab, wo sie an spezifische Rezeptoren der postsynaptischen Membran binden und exzitatorische oder inhibitorische Signale an die Erfolgsorgane übermitteln.

Die sezernierten Neurotransmitter werden umgehend aus dem synaptischen Spalt entfernt, vorwiegend durch Reuptake (Wiederaufnahme) in das präsynaptische Nervenende, die laterale Diffusion ist nachrangig. Die rückresorbierten Neurotransmitter werden zur Wiederverwendung erneut in Vesikel verpackt oder enzymatisch metabolisiert. Der Reuptake erfolgt über spezifische Transportermoleküle wie den SERT (Serotonin-Reuptake-Transporter) oder DAT1 und NET, die Transporter für Dopamin und Noradrenalin. Identische Transporter finden sich in den Kapillarendothelien der Blut-Hirnschranke (BHS) für aktiven Exotransport aus dem ZNS in die Peripherie, für den Uptake aus dem Gastrointestinaltrakt und den Uptake aus dem Blut in Thrombozyten und andere Blutzellen. Der Nervenimpuls wird durch die Bindung sezernierter Neurotransmittermoleküle an präsynaptische, inhibitorische Rezeptoren terminiert.

### ***Katecholamine***

***Noradrenalin:*** Das Pendant zu CRH auf der hormonellen Seite ist auf neuronaler Seite Noradrenalin (NA). Wie bereits erwähnt steht der Locus coeruleus (LC) als noradrenerges Zentrum in enger Kooperation mit dem Hypothalamus (CRH) an der Spitze der Stress-Reaktionskaskade. Ca. 20 % der LC-Neurone exprimieren außerdem das eher inhibitorisch wirksame Neuropeptid Y (NPY).

Daneben dominiert Noradrenalin im L. subcoeruleus, der Formatio reticularis und dem Tractus solitarius. Noradrenalin stimuliert außer CRH im Verlauf der akuten Stressreaktion nachgeordnete dopaminerge und serotoninerge Hirnzentren. Noradrenerge, efferente Nerven aktivieren das periphere sympathische Nervensystem und die Nebenniere, sowohl die Nebennierenrinde (NNR) mit Steigerung der Cortisolsekretion als auch das Nebennierenmark (NNM), woraufhin Adrenalin, das kardiovaskulär und metabolisch maßgebliche Neurohormon, ausgeschüttet wird. Noradrenalin ist der Initiator der schnellen Stressadaptation, der Motor der „Fight or Flight“-Reaktion.

Das limitierende Enzym der Katecholaminsynthese ist die Tyrosinhydroxylase, die den Schritt von Tyrosin zu DOPA katalysiert. Sie wird durch die Katecholamine selbst (negatives Feedback durch Dopamin und Noradrenalin) und durch Glukocorticoide (Cortisol) gehemmt.

Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat) fungiert als Kofaktor von zwei enzymatischen Schritten der Katecholaminsynthese. S-Adenosylmethionin (SAMe) ist der zentrale Methylgruppendonator des Organismus, der für mehr als 80 Methylierungsreaktionen verantwortlich ist, auch für die Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin. Auch an der Bildung von Cholin, der Vorstufe des Neurotransmitters Acetylcholin im parasympathischen autonomen Nervensystem und Baustein der Membranphospholipide, ist SAMe beteiligt.

Eine Besonderheit katecholaminerger Neurone ist, dass unabhängig von sekretorischen Impulsen ein kontinuierlicher Turnover („Leakage“ aus Vesikeln) stattfindet, über den die Hauptmenge (70 %) der NT-Metaboliten anfällt. Nur ein kleiner Teil der Metaboliten entstammt der stimulierten Sekretion mit Reuptake (ca. 12 %), der Rest (18 %) fällt extraneuronal an.

Die *intraneuronale* Metabolisierung verläuft ausschließlich über die mitochondriale MAO mit Deaminierung zu DHPG, das nach Abgabe in die Blutbahn in der Leber über die COMT methyliert und weiter bis zur Vanillinmandelsäure (VMS) abgebaut wird.

Adrenomedulläres Noradrenalin und Adrenalin werden dagegen über die zytoplasmatische adrenale COMT zu Nor-/Metanephrin (NMN bzw. NM) methyliert und anschließend über adrenale MAO zu wandelt und in der Leber schließlich zur VMS (Vanillinmandelsäure) abgebaut.

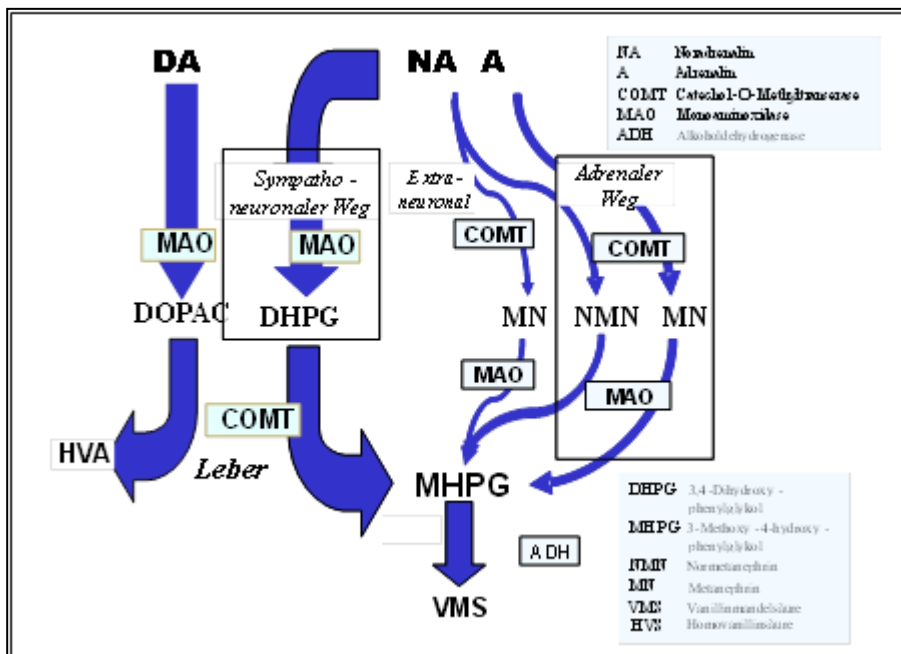
Ca. 93 % des zirkulierenden Metanephrins stammen aus der Nebenniere, demgegenüber nur 25-40 % des Normetanephrins. Die Metanephrine entstammen ausschließlich nicht-neuronalen Quellen. Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) aus dem intestinalen sympathischen Nervensystem, die einen erheblichen Teil aller Katecholamine im Organismus ausmachen, werden wie in der adrenalen Medulla methyliert und in der Leber sulfatiert.

Noradrenalin bindet an postsynaptische  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren. Es potenziert vorwiegend über die  $\alpha$ -Rezeptoren visuelle und andere sensorische Reize und verstärkt die exzitatorische Wirkung von Glutamat. Neuronale  $\beta$ -Rezeptoren vermitteln eher hemmende Effekte.

Noradrenalin wirkt einerseits appetitstimulierend ( $\alpha$ 2-Rezeptoren des Hypothalamus), andererseits über zentrale  $\beta$ -Rezeptoren durch CRH- und Serotoninstimulation hemmend. Es erhöht das Aufmerksamkeits-/Wachheitsniveau, fördert Konzentration, Motivation und Motorik. Kurzfristig wirkt Noradrenalin proentzündlich über die Aktivierung von NF- $\kappa$ B, wobei vor allem IL-6 und die anschließende hepatische CRP-Produktion massiv stimuliert werden (Bethin, 2000).

Langfristig hemmt Noradrenalin (und Adrenalin) wie Cortisol die zelluläre Immunaktivität, begünstigt den TH1 $\rightarrow$ TH2-Switch und blockiert die inflammatorische Zytokinsynthese. Noradrenalin-Mangel führt zu Motivationsabfall, Antriebs- und Konzentrationsschwäche, kognitiven Einbußen mit Störung des Kurzzeitgedächtnisses und Stimmungsabfall bis zu Depressionen.

**Abbildung: Metabolismus-Routen der Katecholamine**



**Dopamin:** Dopamin (DA) ist der zweite zentrale Katecholamin-Neurotransmitter. Dopaminerge Kerne im Nucleus arcuatus des Hypothalamus innervieren die Hypophyse, wo DA u.a. die Prolaktinsekretion kontrolliert. Außerdem ist das „mesostriatale dopaminerge System“, das limbische Strukturen innerviert und Sensorik, Emotionen und Affekt beeinflusst, hervorzuheben. Dopaminerge Neurone sind häufig überaus intensiv über Dendriten mit anderen neuronalen Strukturen vernetzt und wirken stark neuromodulatorisch. Dopaminerge Kerne des Gehirns werden über Noradrenalin und CRH stimuliert.

Im Zusammenspiel mit Noradrenalin ist DA die zentrale stimulierende (exzitatorische) Kraft. Es kann als der „Kraftstoff“ des Gehirns bezeichnet werden, der den Organismus antreibt. DA steuert maßgeblich Motorik, Koordination, Konzentration und geistige Wachheit. Zusammen mit Serotonin und Noradrenalin wirkt es stimmungsaufhellend und motivierend, sodass heute neben Serotonin- und Noradrenalin-verstärkenden vermehrt auch Dopaminpräparate in der Behandlung von Depressionen zum Einsatz kommen.

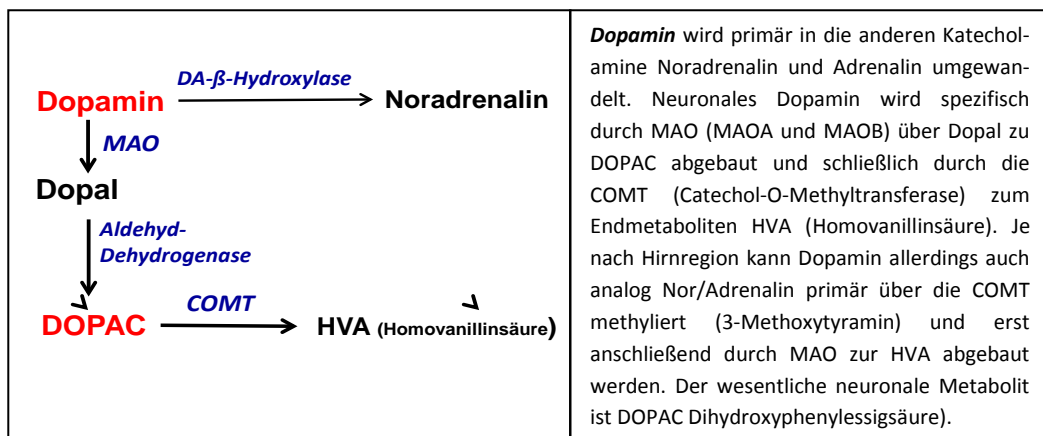
Dopamin (DA) wirkt im Exzess pro-oxidativ und neurotoxisch. Der durch MAO gebildete Primärmetabolit DOPAL ist ebenso wie der Primärmetabolit von Noradrenalin und Adrenalin, DOPEGAL, hochreaktiv und toxisch, wird aber normalerweise durch Aldehyd-Dehydrogenasen rasch zu DOPAC bzw. DHPG entgiftet. Chronischer DA-Exzess, aber auch DA-Mangel, und Serotoninmangel begünstigen die Entwicklung der *zentralen Fatigue* (Leistungsverlust, schnelle Erschöpfbarkeit).

Zeichen eines DA-Mangels oder eingeschränkter Dopaminwirkung sind neben zentraler Fatigue (CFS) muskuläre Schwäche, Koordinationsstörungen, Vergesslichkeit, Aufmerksamkeitsdefizite (ADS), Tagesmüdigkeit, Motivationsverlust, Selbstzweifel, Depressionen und psychovegetative Störungen (Libidoverlust).

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,  $\beta$ -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. DA in der Niere wird aus zirkulierendem Dopa gebildet, wo es als natriuretischer Faktor wirksam ist. Die renale Synthese ist daher eine wesentliche Quelle des freien Dopamins im Urin. Intestinales DA wird vorwiegend als Dopaminsulfat ausgeschieden.

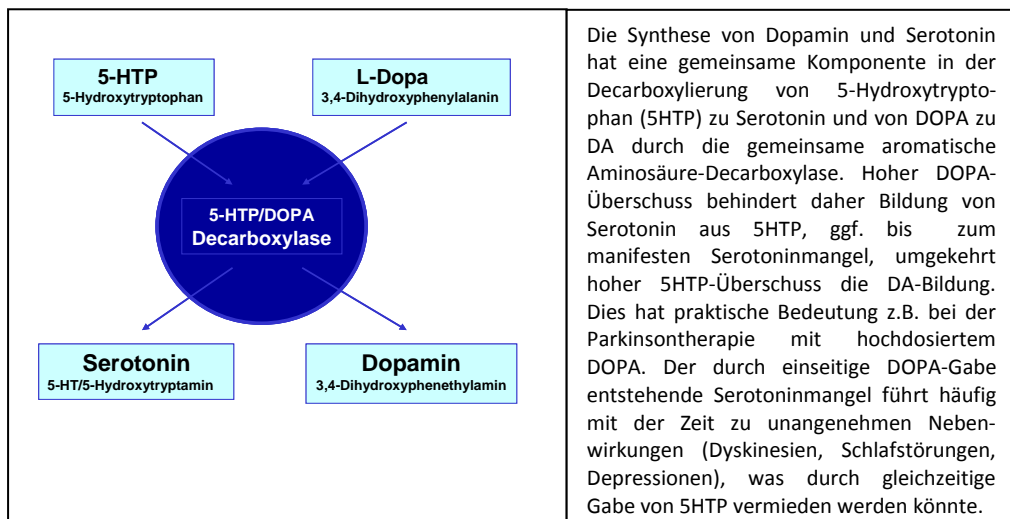
**Abbildung: Dopamin-Metabolismus**



## **Serotonin**

Serotonin zählt zu den wichtigsten zentralen Neurotransmittern. Es wird aus Tryptophan über 5-Hydroxytryptophan (5HTP) durch das Enzym Tryptophanhydroxylase (Tph) unter Mitwirkung von Vitamin B6 gebildet. 5HTP wird über die gleiche Decarboxylase, über die DOPA in Dopamin umgewandelt wird, zu Serotonin (5HT, 5-Hydroxytryptamin) decarboxyliert.

Tryptophan konkurriert mit zahlreichen langkettigen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Methionin, Serin, Valin, Histidin) um den Carrier-abhängigen Transport (LAT1) über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn. Ein breites postprandiales Aminosäureangebot (Eiweißmahlzeit) wirkt daher eher hinderlich für die Tryptophanaufnahme. Muskelarbeit und Insulin stimulieren die Aufnahme der Aminosäuren, nicht jedoch von Tryptophan (Trp), in die Muskelzelle, da dieses sich durch Bindung an Albumin dem Muskeluptake entziehen kann. Daher verbessert Sport oder der Insulinanstieg nach einer kohlehydratreichen Ernährung das Trp-Angebot für das ZNS, während eiweißreiche Nahrung kompetitive Wirkung hat. Eine gängige Erklärung des bei Serotoninmangel charakteristischen Heißhungers auf Kohlehydrate („Craving“), der allerdings auch ein häufiges Zeichen von GABA-Mangel ist (s.u.).



Die Tph ist das limitierende Enzym der 5HT-Synthese und wird wie die eng verwandte Tyrosinhydroxylase durch den betreffenden Neurotransmitter, in diesem Fall Serotonin, im Überschuss gehemmt. Sie kommt in zwei unterschiedlichen Formen vor, als Tph1 vorwiegend im Magen-Darmtrakt (MDT) und als Tph2 im Nervensystem. Die bei weitem größte Menge an Serotonin wird in den entero-

chromaffinen Zellen des MDT gebildet (> 90%), wo es parakrin auf Motilität, Motorik und Resorptionsfunktion wirkt, unterstützt von serotoninergen, efferenten Nervenfasern, CRH-Neuronen und zahlreichen weiteren neuroendokrinen Faktoren (CRH, VIP, Dopamin, Adrenalin, etc.). 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. In Stresssituationen übernimmt CRH die Regie und induziert durch Stimulation von Serotonin u.U. heftige Darmreaktionen.

Generell ist bei Frauen die zentrale Serotonin-Synthesekapazität niedriger als bei Männern, sie reagieren empfindlicher auf Tryptophanmangel. Vielfach untersucht sind genetische Veränderungen der Tph, die Tph1 und Tph2 unterschiedlich betreffen können, sodass z.B. im ZNS genetisch bedingte Veränderungen der Enzymaktivität bei normaler Tph1-Aktivität im MDT vorkommen können - und umgekehrt. Insgesamt sind Genvarianten der Tph mit eingeschränkter Enzymaktivität allerdings von untergeordneter Bedeutung, auch wenn im Extremfall die zentrale Serotoninsynthese um bis zu 80% vermindert sein kann.

Serotoninerge Neurone sind über das ganze ZNS verteilt. Serotoninerge Synapsen fungieren grundsätzlich wie die anderen neuronalen Synapsen. Serotonin wird neuronal aus Tryptophan über 5HTP gebildet und in Vesikeln gespeichert. Aktivierungssignale führen zur Abgabe von Serotonin in den synaptischen Spalt und Bindung an postsynaptische 5HT-Rezeptoren. Die 5HT-Sekretion wird durch Bindung von 5HT an präsynaptische Rezeptoren beendet. Überschüssiges Serotonin wird über SERT (*Serotonin-Reuptake-Transporter*) rücktransportiert und anschließend entweder über die mitochondriale MAOA bis zur 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) metabolisiert oder erneut vesikulär gespeichert. Bei Dunkelheit wird der Abbauweg hin zu Melatonin aktiviert, wobei SAME die für die Melatoninbildung notwendige Methylgruppe liefert.

Serotonin bindet an spezifische Serotoninrezeptoren, von denen seit 1990 bereits fünfzehn gefunden wurden. Neben autoregulativen präsynaptischen Rezeptoren, die die Serotoninsekretion regulieren, wirken die 5HT<sub>1</sub>-Rezeptoren vorwiegend inhibitorisch und 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren vorwiegend exzitatorisch. Beide Rezeptorklassen kommen außer an Neuronen auch an Gliazellen vor. Der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor ist besonders weit verbreitet. Im ZNS werden über ihn zahlreiche Serotonineffekte wie Kognition, Verhalten, Stimmungsbildung, Motivation vermittelt. Er ist von allen Rezeptor-Subklassen der für die Wirksamkeit von Antidepressiva wichtigste. Das klassische Antidepressivum Amitriptylin ist z.B. ein kombinierter 5HT<sub>2A</sub>-/SERT-Blocker. 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren unterscheiden sich strukturell und funktionell stark von

den beiden anderen Klassen. Sie sind ionenselektiv und kommen nur an Neuronen vor, vorwiegend in der Area postrema, Amygdala und hinterem Cortex. Sie vermitteln inhibitorische Signale.

Ein limitierender Faktor der Serotoninkonzentration im Gehirn ist der Tryptophan-gehalt in der Nahrung. Häufig wird Tryptophan-Entzug als Modell verwendet, um die klinischen Auswirkungen von Serotoninmangel und das gesamte Spektrum der physiologischen Effekte von Serotonin zu untersuchen. Die Bedeutung der Tryptophanzufuhr zeigt sich daran, dass bereits nach 24h Trp-Entzug deutliche Serotonin-Mangelscheinungen auftreten (Vielhaber, 2005). Einseitige Ernährung ist daher immer wieder Ursache von Serotonin-Mangelreaktionen. Trp-reiche Nahrungsmittel sind vor allem Milch, Bananen, Quark, Käse, außerdem Lachs, Makrele, Truthahn, Ente, Fasan, Avocado, Sonnenblume, Kartoffel.

Das Wirkungsspektrum von Serotonin ist enorm breit. Interaktiv mit Dopamin und Noradrenalin wirkt es auf Schlaf, Gedächtnisfunktion, Energiehaushalt, Körpertemperatur, Darmmotilität, Herzkreislaufsystem, Nociception, Sexualität, Aggressionsverhalten. Es wirkt zusätzlich stark entspannend, stimmungsaufhellend, antidepressiv, angstlösend, verbessert die Motivation und kognitive Leistungsfähigkeit und erhöht die Schmerzschwelle. Zudem beeinflusst es direkt und indirekt über die CRH-Ausschüttung das Essverhalten, wirkt appetitregulierend, stoppt den Heißhunger auf Kohlehydrate (Craving) und verbessert den Energiestoffwechsel u.a. durch Höherregulation der Körpertemperatur.

Serotoninerge Neurone stimulieren über 5HT<sub>1A</sub>- und 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren die hypothalamische CRH-Ausschüttung und aktivieren die neuroendokrine Stressantwort (Jorgensen, 2007). Serotonin, seine Vorstufe 5HTP, und Serotoninagonisten aktivieren zusätzlich auf direktem Wege die hypophysäre ACTH-Sekretion. Außerdem hemmt Serotonin analog Dopamin die Sekretion von Prolactin und Gonadotropinen.

Symptome des Serotoninmangels sind Essstörungen, Craving (Heißhunger), Gewichtszunahme, Fatigue (CFS), Schlafstörungen, Depressionen, Unruhe, Angstzustände, mangelhafte Affektkontrolle, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisschwäche, gesteigerte Schmerzsensitivität, Kopfschmerzen, Migräne, Fibromyalgie, Reizdarm, Empfindungsstörungen bis zu chemischer Hypersensitivität (MCS). Gleichzeitiger Melatonin- und/oder Katecholaminmangel (Dopamin) verstärken die Symptomatik. Serotoninmangel bedeutet allerdings nicht zwangsläufig auch Melatoninmangel und umgekehrt, da die Synthese der beiden Mediatoren unterschiedlich reguliert ist.



### ***Kynurenine***

Der Hauptabbauweg für Tryptophan, soweit es nicht in der Eiweißsynthese verbraucht wird, ist der sog. „*Kynurenin-Pathway*“ (ausführlich bei: Bieger, 2011). Die zirkulierende Tryptophanmenge wird in erster Linie über das Enzym TDO (*Tryptophan-2,3-Dioxygenase*) in der Leber geregelt, das Tryptophan zu N-Formylkynurenin abbaut.

Die Aktivität der TDO wird durch Cortisol gesteigert, Analgetika (Acetaminophen) hemmen die TDO und führen zu signifikanter Steigerung der Serotoninsynthese, was ihre zentralen Wirkungen verständlich macht. Trizyklische Antidepressiva hemmen ebenfalls die TDO, zusätzlich zur 5HT<sub>2A</sub>-/SERT-Blockade.

Außerdem wird Tryptophan über das ubiquitär vorkommende Enzym IDO (*Indolamin-2,3-Dioxygenase*) metabolisiert, wobei verschiedene hochwirksame Kynurenine gebildet werden, deren physiologische Bedeutung in erster Linie in der Modulation der Immunaktivität liegt.

Die IDO wird durch proentzündliche Zytokine aktiviert, mit Abstand am stärksten durch Interferon-gamma, gefolgt von IL-1 $\beta$  und TNF-alpha. Proentzündliche Zytokine steigern über NF-kB und COX2 die Produktion des Prostaglandins PgE<sub>2</sub>, das maßgeblich an der Umstellung des Kynureninmetabolismus und der Bildung der Chinolinsäure beteiligt ist (Müller, 2008; Bieger, 2011). Chronisch entzündliche Erkrankungen (virale Infekte, Tumoren, Autoimmunerkrankungen) oder Zytokintherapie (Hepatitis B, C; MS; Tumoren) führt zu Tryptophan- und Serotoninmangel. Serotoninmangelsyndrome wie Depressionen, Fatigue/Müdigkeit, Schlaf- und kognitive Probleme sind daher häufige Komplikationen bei diesen Erkrankungen. Substitution mit der Serotoninvorstufe 5HTP bietet sich in diesen Fällen als kausale Therapie an. Auch SSRI-Antidepressiva steigern durch die Reuptakehemmung und auch durch IDO-Blockade die Serotoninverfügbarkeit). COX2-Inhibitoren wirken durch ihre antientzündliche, PgE<sub>2</sub>-hemmende Wirkung serotoninsteigernd.

### ***Serotoninsyndrom***

Eine sehr seltene aber gelegentlich schwerwiegende bis lebensbedrohliche Komplikation der Behandlung mit Antidepressiva ist das sog. „Serotoninsyndrom“ (Gillman,

2005). Klinisch äußert es sich mild bis schwerwiegend mit Symptomen wie Tremor, Muskelkontraktionen, kognitiven Veränderungen, Unruhe, Nervosität, Koordinationsstörungen, Verwirrtheit bis zu Koma, Fieber, Schwitzen, Dyspnoe, Tachykardie, Hochdruck, Schlaflosigkeit. Es wurde bisher nahezu ausschließlich bei Behandlung mit Kombinationen von Antidepressiva unterschiedlicher Wirkungsweise beobachtet, wobei fast immer ein MAO-Hemmer (MAOI) beteiligt ist. Bei MAO-Hemmung kann es intrasynaptisch zu toxischem Serotonin-Überschuss kommen, der bei gleichzeitiger Überdosierung eines Reuptakeinhibitors (SSRI, TCA, Trazodon, Venlafaxin, Meperidin) in seltenen Fällen zur Überstimulation postsynaptischer 5HT-Rezeptoren führt. Für die Behandlung kommen daher 5HT-Antagonisten in Frage.

Auch bei Kombination von Serotoninvorstufen oder -Agonisten (Buspiron, Lithium, LSD, L-Dopa, Trazodon, Tryptophan) mit Reuptakeinhibitoren oder Antagonisten des 5HT-Metabolismus (MAOI, Selegilin, Isocarboxacid) oder mit Serotonin-Enhancern (Amphetamine, Cocain, MDMA/Ecstasy, Tramadol, Methadon, Fenfluramin, Reserpin) wurden in seltenen Fällen entsprechende Komplikationen beschrieben. Für die alleinige Anwendung der Serotoninvorstufen Tryptophan oder 5HTP sind allerdings keine Fälle bekannt!

### ***L-Glutamat***

stellt zusammen mit L-Aspartat das bedeutendste exzitatorische Neurotransmittersystem im ZNS dar. Glutamat (Glu) hat neben der neuronalen auch eine wichtige metabolische Funktion im Gehirn (Review in: Bieger, 2012). Glutamaterge Neurone sind vor allem im zerebralen Cortex angesiedelt, von wo aus sie nahezu alle Hirnregionen innervieren. Es handelt sich um sogenannte *Interneurone*, die in unmittelbarem Antagonismus zu GABA das Aktivitätsniveau praktisch aller Hirnregionen steuern.

Für Glutamat existiert ein spezifischer synaptischer Reuptake-Mechanismus (EAAT3), über den Glu nach synaptischem Release präsynaptisch inhibitorisch oder postsynaptisch zur erneuten Speicherung in Vesikeln aufgenommen wird. Glutamat wird hochselektiv im Austausch gegen Cystin über einen membrangebundenen Cys-Glu-Transporter aus der Zelle entfernt. Steigerung des Cystein/Cystinangebots führt daher zur Senkung des Glutamatspiegels in Nervenzellen.

Die wichtigsten Glutamatrezeptoren sind die ionotropen NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren, die Ionenkanäle bilden. Die sog. metabotropen (second messenger-gekoppelt) Rezeptoren (mGluR1-8) sind dagegen von geringerer Bedeutung. Die

metabotropen mGlu-Rezeptoren sind vorwiegend präsynaptisch angeordnet und modulieren die Aktivität der Glu-Neuronen. Außerdem stimulieren sie den Glutamat-Uptake in Astrozyten. Die NMDA- Rezeptoren sind im ZNS vorherrschend. Sie sind unter Ruhebedingungen durch  $Mg^{++}$  blockiert, Glycin und D-Serin wirken aktivitätssteigernd.

Etwa 70 Prozent der exzitatorischen Impulse im ZNS gehen von Glutamat aus. Glu 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. Es wird daher in der Tierzucht auch als Mastmittel für schnellen Körpergewichtaufbau eingesetzt.

In letzter Zeit gewinnt Glutamat auch bei Depressionen zunehmende Bedeutung. Glu-Antagonisten wie Lamotrigin, Ketamin, Riluzol oder Memantin, ebenso der partielle Glu-Agonist D-Cycloserin, haben antidepressive Wirkungen (Sanacora, 2003). Ketamin hat herausragende Wirksamkeit in der Akutbehandlung von schweren Depressionen. Glycin, D-Serin und D-Cycloserin scheinen auch für die Behandlung der Schizophrenie aussichtsreich.

Im Überschuss entwickelt Glutamat ausgeprägtes neurotoxisches Potential durch Überstimulation der Glutamat-Rezeptoren (Exzitotoxizität), Induktion von oxidativen Metaboliten und Apoptose von Nervenzellen. Daher hat Glutamat erhebliche Bedeutung für neurodegenerative Krankheiten wie Epilepsie, Lähmungen nach Schlaganfall, Parkinson und Alzheimer. Auch die degenerative Motoneuronerkrankung, die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), bei der in erster Linie genetische Defekte der SOD (Superoxiddismutase) vorliegen, wird mit gestörter Glutamatwirkung und verstärktem Ca-Einstrom infolge Änderung der Glu-Rezeptorfunktion (NMDA-Rezeptor) in Zusammenhang gebracht. Wegen seiner hohen Toxizität wird extrazelluläres Glu, das nicht neuronal recycelt wurde, rasch über Astrozyten aufgenommen, die als einzige ZNS-Zelle die für die Umwandlung zu Glutamin erforderliche Glutamin-Synthase enthalten. Nach dem Uptake wird Glu zu Glutamin reduziert, dieses sezerniert und nach Aufnahme in Glu-Neurone wieder zu Glutamat resynthetisiert.

Glutamat kommt natürlicherweise in vielen wohlschmeckenden Lebensmitteln vor, u.a in Fisch, Tomaten, Käse. Ein Vielfaches der natürlich vorkommenden Menge wird als Geschmacksverstärker in der Essenzubereitung verwendet. Das *China-*

*restaurant-Syndrom* wird mit Glutamat in Verbindung gebracht, allerdings bis heute ohne Bestätigung. Der Einsatz von Glu in der Lebensmittelzubereitung gilt bis heute nicht als bedenklich (DGE Presseerklärung, 2006). Allergische Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Glutamat sind allerdings beschrieben.

Glutamat kann endogen aus Ketoglutarat im Citratzyklus unter Mitwirkung der GAD (Glutamat-Dehydrogenase) und Ammoniak hergestellt werden. Es dient einerseits als Vorstufe seines wichtigsten Gegenspielers im ZNS, GABA, andererseits wird unter Mitwirkung der Glutaminsynthase (GlnS) Glutamin gebildet. Die GAD- und GlnS-Reaktion sind beide von besonderer Bedeutung als Entgiftungsreaktionen für das ZNS, wobei Ammoniak „entgiftet“ wird.

## **GABA**

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des Zentralnervensystems. 30 - 40% aller neuronalen Synapsen sind GABAerg. Paradoxerweise werden beide, GABA und Glutamat, aus derselben Aminosäurevorstufe, Glutamin, gebildet. GABA wird vorwiegend über den sog. *GABA-Shunt* synthetisiert. Ketoglutarat aus dem Krebszyklus wird dabei zunächst enzymatisch (GLDH) mit Ammoniak zu Glutamat umgewandelt, das dann in GABA-Neuronen durch GAD (Glutamat-Decarboxylase) mit PLP (Pyridoxal-5-Phosphat/Vitamin B6) als Kofaktor, zu GABA umgewandelt wird. Oder Glutamin dient als GABA-Ausgangspunkt und wird über Glutamat zu GABA decarboxyliert (GAD). Glutamat übernimmt in diesen Reaktionen die Entgiftung von Ammoniak, das in den Harnstoffzyklus übertragen wird.

Synaptisch sezerniertes GABA wird über GABA-spezifische Transporter (GAT) neuronal und über Gliazellen rezirkuliert.

Die meisten GABA-Neurone sind wie bei Glutamat 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. Die Hauptmenge 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<sub>A-C</sub>. Die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren überwiegen im Gehirn.

Benzodiazepine und Barbiturate wirken akzessorisch über den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor und verstärken die GABA-Wirkung. Bedeutende GABA-Enhancer sind die intracerebral synthetisierten oder über die BHS importierten Pregnan-Steroide. Der schlaffördernde und sedierende Effekt von oralem Progesteron beruht maßgeblich auf seiner GABA<sub>A</sub>-Rezeptoraffinität. Noch stärker wirksam ist sein bei oraler Gabe in der Leber bzw. im ZNS selbst gebildeter Hauptmetabolit Allo-Pregnanolon. Auch orales Pregnenolon produziert einen starken Anstieg von Allopregnanolon.

Wichtig für die Wirksamkeit von GABA ist auch Serotonin, das die GABA-Synthese stimuliert und die GABA-Rezeptoraffinität erhöht (Jorgensen, 2007). 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 selbst, stärker noch über seinen in der Leber bzw. zentral gebildeten Hauptmetaboliten allo-Pregnanolon hohe GABA<sub>A</sub>-Rezeptoraffinität besitzt und GABA-mimetisch wirkt, kann therapeutisch effektiv 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, schlaffördernd, antikonvulsiv und blutdruckstabilisierend.

Sehr niedrige GABA-Konzentrationen werden bei gravierenden Störungen des Neurotransmitter-Netzwerks, Hochdruck, chronischen Schmerzen, irritablem Kolon, prämenstruellem Syndrom und Depressionen gefunden. Bei Epilepsie, Schizophrenie, Manie und schweren Depressionen ist GABA erniedrigt. Komplikationen des GABA-Mangels sind Heißhunger auf Zucker/Süßigkeiten, Parästhesien, Muskelverspannungen, 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-Hirnschranke nicht passieren kann, wurden lipophile GABA-Derivate wie Gabapentin oder Pregabalin entwickelt, die als First-line Medikation für das generalisierte Angstsyndrom gelten.

Neben seinen neuronalen Wirkungen hat GABA vielfältige parakrine und endokrine Wirkungen. Es wirkt zentral auf die hypothalamische Sekretion von Releasing-Faktoren, GABAerge Neurone innervieren die Hypophyse, GABA wird parakrin über das zentrale Pfortadersystem zur Hypophyse transportiert und es wird in der Hypophyse selbst synthetisiert, wo es die Produktion von Prolactin, ACTH, TSH und LH hemmt. Vor allem aber stimuliert GABA die HGH-Sekretion über Aktivierung des hypothalamischen HGH-Releasing-Hormons (GHRH) und unmittelbar lokal in der Hypophyse. Auch in den Pankreas-Inselzellen wird GABA lokal produziert und moduliert die Insulinsekretion.

### ***Glycin***

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. Es wird enzymatisch aus Glucose über Serin in Mitochondrien gebildet. Der Abbau erfolgt über Glutathion, Glyoxylat oder Serin. Es hat antioxidative, antientzündliche und zytoprotektive Eigenschaften. Darüber hinaus stimuliert es die zelluläre Immunfunktion.

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 GLYT-Transportersysteme. Glycin bindet an einen spezifischen, ionenselektiven Gly-Rezeptor (GlyR), über den auch Taurin und  $\beta$ -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. Hohe abendliche Dosen (ca. 3g) von Gly wirken sehr gut schlaffördernd und -verlängernd. Toxische Antagonisten von Glycin sind Strychnin und Tetanustoxin, die den inhibitorischen Gly-Rezeptor blockieren.

### ***Acetylcholin***

Acetylcholin (ACh) wurde als erster Neurotransmitter bereits 1907 entdeckt und 1921 als Neurotransmitter des Vagusnervs identifiziert. Heute wird das zentrale cholinerge System in die Motoneurone des Rückenmarks; zentrale Interneurone, die mit Dopamin interagieren, im Striatum und der Substantia nigra; projizierende Neurone, die in allen Hirnregionen vorkommen, unterteilt.

Häufig kommt ACh zusammen mit GABA vor. ACh wird aus Cholin und Acetyl-CoA über eine Cholin-Acetyltransferase gebildet, die ausschließlich in cholinergen Nervenfasern exprimiert ist. Die Metabolisierung erfolgt über ACh-Esterasen (AChE) innerhalb der Nerven terminals oder außerhalb im synaptischen Komplex. Drei Typen von AChE-Blockern sind bekannt Carbamylester, Anästhetika, Organophosphorverbindungen.

Reuptake von ACh nach synaptischer Exozytose erfolgt über einen spezifischen Transporter. Zwei Rezeptorklassen sind für ACh bekannt: der ionenselektive, nikotinische Rezeptor, der strukturell eng verwandt ist mit dem Serotonin- und GABA-Rezeptor; und der muskarinische Rezeptor. Der Nikotinrezeptor wird durch Nikotin in niedriger Konzentration aktiviert, in hoher Konzentration blockiert. Der muskarinische Rezeptor ist strukturell nicht verwandt.

Im ZNS ist ACh involviert in die Kontrolle von motorischen Funktionen und mit Lernen und Gedächtnisfunktion verbunden. Ein dysfunktionelles cholinerges System wird bei Alzheimer und Parkinson gefunden. Bei Alzheimer ist die cholinerge Aktivität vermindert, bei Parkinson ist die Aktivität cholinergischer Interneurone gesteigert und die Dopaminwirkung blockiert.

Das cholinerge System gilt heute außerdem als das wichtigste anti-entzündliche System des Organismus. Über nikotinische Rezeptoren auf Makrophagen und anderen Immunzellen wird der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B blockiert und die Aktivierung entzündlicher Reaktionsmechanismen, wie TNF- $\alpha$  und der nachgeordneten pro-entzündlichen Zytokine IL-1 und IL-6 und die Aktivierung der Cyclooxygenase 2 und der induzierbaren Stickoxidsynthetase blockiert.

**PD Dr. med. Wilfried Bieger**  
**Privat-Praxis für Stress-Medizin - München**  
**Mehr Info: [www.Dr-Bieger.de](http://www.Dr-Bieger.de)**  
**Kontakt: [wilfried.bieger@t-online.de](mailto:wilfried.bieger@t-online.de) – 089 -5432 170**

Ein hoher Parasympathikotonus dämpft die durch Stress oder direkte entzündliche Faktoren aktivierte Entzündungskaskade. Da in der akuten Stressphase durch das Leitkatecholamin Noradrenalin proentzündliche Impulse generiert werden, ist das Gleichgewicht von Sympathikus zu Parasympathikus von besonderer Bedeutung auch für die Entwicklung späterer, entzündlicher Stressfolgen.



### ***Neurotransmitter-Genetik***

Die Genetik des Serotoninstoffwechsels ist von allen Neurotransmittersystemen am intensivsten untersucht, da Serotonin traditionell die Hauptrolle bei Depressionen zuerkannt wird. Dazu kommt, dass die Wirksamkeit der heutigen Antidepressiva unbefriedigend ist und genetische Voraussetzungen der AD-Wirkung gesucht werden (aan het Rot, 2009).

Von allen Enzymen, die in den Serotoninstoffwechsel involviert sind, sind heute genetische Varianten bekannt: Tryptophanhydroxylase (Tph1, Tph2), Serotonintransporter (SERT), Serotoninrezeptoren (5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, etc.), Monoaminoxidase (MAOA). Verminderte Tph2-Aktivität kann die zentrale Serotoninkonzentration bis zu 80% senken, ist aber selten. Die größte Bedeutung wird bei den Genvarianten des SERT gesehen (Caspi, 2003).

Das SERT-Gen gehört als viertes Mitglied zur Familie der Neurotransmitter Transporter (SLC6A4, „soluble Carrier Familie, Member 4“). Die Promotorregion des Gens enthält einen Polymorphismus mit 14 („short“) und 16 („long“) Repeats. Der s/s-Polymorphismus führt zu geringerer Transportersynthese, senkt in der Folge die Reuptakeeffizienz und durch verminderte serotoninerge Aktivität die Stressresistenz (aan het Rot, 2009). Die Bestimmung des SERT-Polymorphismus vor Therapiebeginn wird bei Depressionen empfohlen.

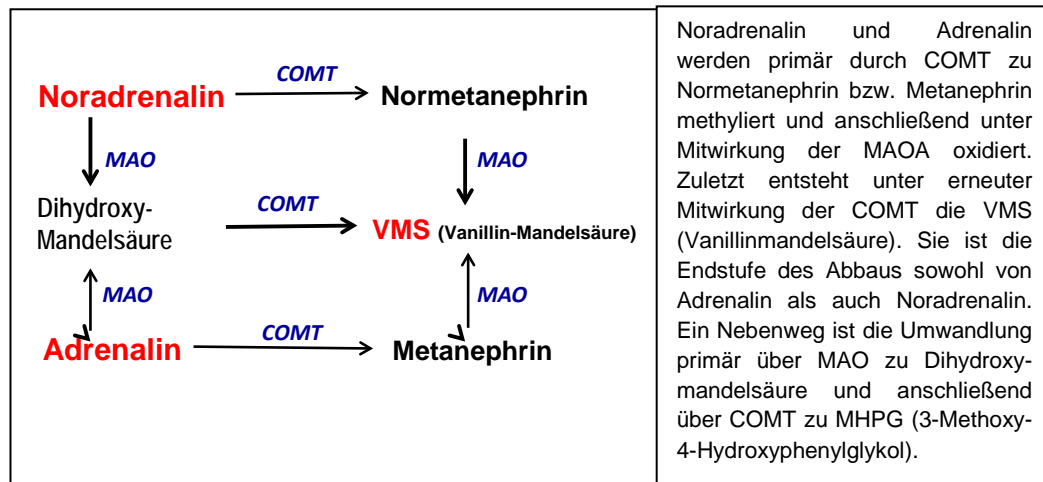
Moderne Antidepressiva sind überwiegend sog. SSRI's (*Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren*), die den Serotonin-Membrantransporter (SERT) hemmen, dadurch die Wirkdauer von Serotonin an postsynaptischen Rezeptoren erhöhen und so einen relativen oder absoluten Serotoninmangel kompensieren können. Analog kommen auch sog. NRI's (Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) bei Depressionen mit NA-Mangel zum Einsatz; besonders effektiv sind die sog. SNRI's (kombinierte *Serotonin-Noradrenalin-Reuptakehemmer*). Auch für den Noradrenalintransporter (NET) existieren genetische Varianten mit Relevanz für die Behandlung mit NRI/SNRI.

Allerdings geht die Behandlung durch Reuptakehemmung zu Lasten der verfügbaren Serotoninkonzentration, da das Recycling von Serotonin nach Rücktransport entfällt. Außer der gezielten Transporterhemmung verfügen die RI's jedoch über weitere Eigenschaften, die einerseits den inhärenten Nachteil der Reuptakehemmung und nachfolgenden Konzentrationsminderung kompensieren können, andererseits aber für das ausgeprägte Nebenwirkungsspektrum dieser Gruppe von

Antidepressiva mitverantwortlich sein dürften. SSRI's steigern u.a. kompensatorisch die Aktivität der Tph2, hemmen teilweise dieIDO oder TDO, reduzieren die SERT-Syntheserate und fördern vor allem auch die Neurogenese in der Hippocampus-region, sodass es bei längerem SSRI-Einsatz nur in einem Teil der Fälle zu fortschreitendem Serotoninmangel kommt. Diese Langzeiteffekte werden auch als Erklärung für den verzögerten Wirkungseintritt der SSRI's angenommen.

Polymorphismen des 5HT<sub>2A</sub>-oder 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptors werden gehäuft bei Depressionen gefunden. Vor allem der 5HT<sub>2A</sub>-Genpolymorphismus wird mit dem Therapieversagen von SSRI identifiziert. Für die Wirksamkeit von SNRIs zeigt 5HT<sub>2A</sub> dagegen keine Relevanz, vielmehr Varianten der COMT (Perlis, 2009).

Seit langem ist auch die MAO-Genetik, vor allem die der MAOA, näher untersucht. Die MAO's, MAOA und MAOB, sind Enzyme der äußeren Mitochondrienmembran. Die MAOA ist vorwiegend in den katecholamin- und serotoninergen Neuronen, Astroglia und in den Dünndarmepithelien lokalisiert.



Die MAOB kommt außer in Neuronen und Astroglia vor allem auch in Thrombozyten vor. Serotonin, Melatonin, Noradrenalin und Adrenalin werden vorrangig durch den Typ A der MAO abgebaut. Dopamin, Tyramin und Tryptamin gleichermaßen durch MAOA und MAOB.

Die humane MAOA enthält in ihrer Promoterregion eine 30-Basensequenz, die mehrfach in den Varianten 2R bis 5R (*VNTR = Variable Number Tandem Repeats*) vorkommt. Die 3R und 4R Repeat-Varianten sind am meisten verbreitet. Die 3,5- und 4R-Varianten sind bis zu 10fch stärker aktiv als die anderen. Sie können, vor allem bei Zusammentreffen mit genetischen Veränderungen des SERT, zum

Serotoninmangel und psychischen Erkrankungen führen. Die seltene 2R-Variante mit niedriger Aktivität wird bei Personen mit aggressivem Verhalten vermehrt gefunden. Im Unterschied zur MAOA ist für die MAOB wenig über klinisch relevante Polymorphismen bekannt.

Das Hauptenzym des Katecholaminstoffwechsels ist neben der MAOA/B die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Die COMT katalysiert die Übertragung von Methylgruppen aus S-Adenosylmethionin auf die Katecholamine: Dopamin ⇒ 3-Methoxytyramin; DOPAC ⇒ Homovanillinsäure; Noradrenalin ⇒ Normetanephrin; Adrenalin ⇒ Metanephrin).

Außer den Nervenzellen findet sich die COMT vor allem in der Leber, wo Catechole wie die Östrogene methyliert werden. Die wichtigste allelische Variante der COMT ist eine Valin-Methionin-Mutation in Position 158 (rs4680). Die Val/Val-Variante ist ca. 4fach aktiver als die Met/Met-Variante. Der Val158Met-Polymorphismus hat Auswirkungen auf die kognitiven und emotionalen Fähigkeiten von Individuen. Die Val158Met-Variante wird im Frontalhirn überexprimiert, wo Dopamin vorherrschend ist. Ihre geringere Aktivität verstärkt dort die Wirksamkeit von Dopamin und die exekutiven Funktionen der betreffenden Personen. Bei unipolaren und bipolaren Depressionen, ADHS, Autismus und Schizophrenie werden gehäuft Met-Anomalien der COMT gefunden.

### ***Neurogenese***

Lange galt das Zentralnervensystem als nicht regenerationsfähig und Nervenzellen nach Ausreifung des Gehirns als nicht mehr teilungsfähig. Inzwischen ist vielfach gesichert, dass auch Nervenzellen aus neuronalen Stammzellen über mitotische Teilung neu entstehen können (Neurogenese), vor allem in der kindlichen Reifungsphase. Die Neurogenese macht mit der Synaptogenese (Neubildung und Sprossung von Synapsen) bzw. synaptischen Plastizität und der kortikalen Plastizität (Bildung neuronaler Netzwerkstrukturen) die Neuroplastizität aus.

Die Neuroplastizität bleibt bis ins hohe Alter erhalten, vor allem im Hippocampus im Bereich des Gyrus dentatus. In den letzten Jahren wurden allerdings immer mehr Belege gefunden, dass die adulte Neurogenese nicht auf den Hippocampus beschränkt ist. Die Neurogenese dient insbesondere der Langzeitkonsolidierung von Gedächtnisinhalten. Sie ist darüber hinaus wesentlich für die Konservierung der kognitiven Funktionen bis ins hohe Alter.

Eine Vielzahl von Faktoren, die Neuroprotektion oder Neurogenese induzieren, ist an der dynamischen Regulation der neuronalen Homöostase beteiligt. An erster Stelle die neuronalen Wachstumsfaktoren (Cowen, 2007): IGF-I ist nicht nur peripher sondern auch zentral von großer Bedeutung, es wirkt neuroprotektiv und stimuliert die Neurogenese; NGF (*Nerve Growth Factor*) wirkt ebenfalls neuroprotektiv und Neurogenese-induzierend: der wichtigste Wachstumsfaktor ist BDNF (*Brain-derived neurotrophic Factor*). Er hemmt die Apoptose von Nervenzellen im Hippocampus und stimuliert die Proliferation von neuronalen Progenitorzellen.

Chronischer Stress führt zur Blockade der Neurogenese. Cortisolüberschuss ist einer der wichtigsten neurotoxischen Faktoren. Cortisol hemmt die Neurogenese u.a. durch Hemmung des Neurogenesefaktors BDNF und steigert darüber hinaus die Apoptose von Nervenzellen.

Chronischer Stress führt zu nachweisbaren morphologischen Veränderungen mit Abnahme des Hirnvolumens und dauerhaften funktionellen Einbußen einzelner Hirnregionen (Hippocampus). Neurotoxisches Potential besitzt ebenfalls Glutamat, das über den NMDA-Rezeptor auf Grund seines excitotoxischen, pro-oxidativen Potentials in höherer Konzentration neurotoxisch wirkt. Auch Entzündungsmediatoren (Zytokine) können neurotoxisch wirken, einerseits durch erhöhte Bildung oxidativer Metaboliten (ROS, RNS) über NF-kB, andererseits durch verstärkte Chinolinsäurebildung aus Tryptophan im Kynureninsystem und damit Steigerung der NMDA-Rezeptor/Glutamataktivität und erhöhte ROS-Bildung.

Je höher die mit chronischem Stress oder bestimmten psychischen Erkrankungen verbundene entzündliche Aktivität desto geringer das Hippocampusvolumen (Marsland, 2008).

Besonders gravierend sind neben chronischem Stress auch einmalige extreme Stressereignisse, vor allem traumatische Erlebnisse in der Kindheit, wenn die Formbarkeit, die *Plastizität* des Gehirns noch groß ist. Hierin werden heute wesentliche Risiken für die Manifestation späterer psychischer Erkrankungen gesehen, z.B. Verlust eines Elternteils, Trennung der Eltern, sexueller Missbrauch in der Kindheit, die später im Erwachsenenalter unter dem Druck weiterer Belastungen in schwere Depressionen münden können.

**PD Dr. med. Wilfried Bieger**  
**Privat-Praxis für Stress-Medizin - München**  
**Mehr Info: [www.Dr-Bieger.de](http://www.Dr-Bieger.de)**  
**Kontakt: [wilfried.bieger@t-online.de](mailto:wilfried.bieger@t-online.de) – 089 -5432 170**

Antidepressiva können die Neurogenese stimulieren, ebenso Neurotransmittervorstufen wie 5HTP oder Serotonin selbst. Die Wirkung von Antidepressiva auf die Neurogenese mit Stimulation von BDNF wird heute als ihr möglicherweise wesentlicher Effekt angesehen, der auch den relativ späten Wirkungseintritt der AD-Therapie erklären könnte. SSRI wirken meist erst nach 4-6 Wochen Behandlungsdauer, was kaum durch ihren Reuptake-Hemmeffekt erklärbar ist. Serotonin selbst wirkt vor allem über den 5HT1-Rezeptor unmittelbar neuroprotektiv, antiapoptotisch und Neurogenese-stimulierend. Es wird daher diskutiert, ob die Langzeiteffekte von SSRI ihrerseits der Wirkung von Serotonin selbst zuzurechnen sind.

Die Bedeutung der Neurogenese für die psychische Gesundheit wird auch dadurch unterstrichen, dass eine einzige genetische Variante des BDNF ein erhebliches Risiko für Psychopathien wie insbesondere ADHS und Depressionen besitzt.

### ***NeuroStress-Erkrankungen***

Eine enorme Vielfalt gesundheitlicher Probleme ist direkt oder indirekt mit gravierenden Störungen neuroendokriner Funktionsabläufe, gestörter Neurotransmittersynthese und Störungen der Neurotransmitter-Balance verbunden. Nicht selten auch mit gestörter Immunfunktion oder gesteigerter entzündlicher Aktivität.

Die gesundheitlichen Störungen von anhaltendem Stress können enorm vielfältig sein:

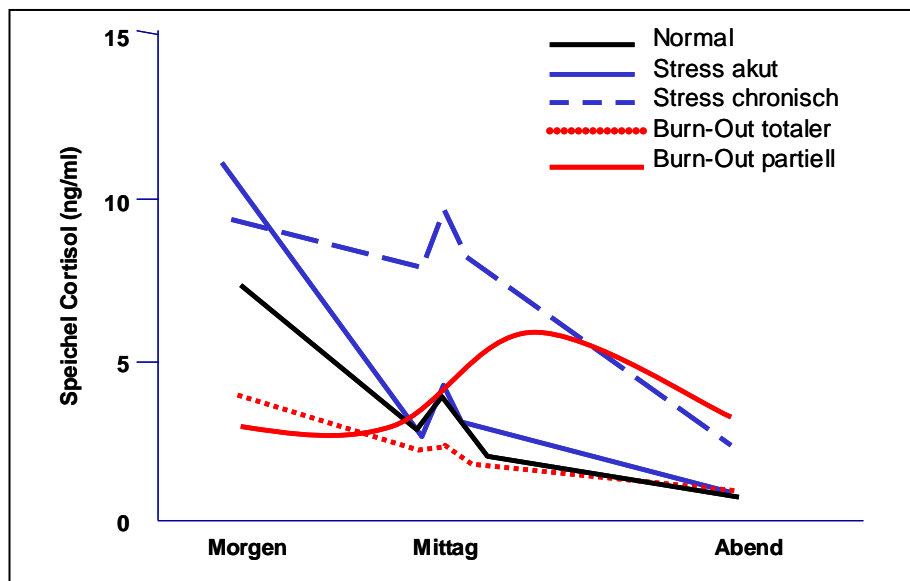
*Mentaler und physischer Leistungsabfall, Motivationsverlust;  
CFS (chronischer Fatigue), Burnout;  
Gedächtnisstörungen (vorwiegend Kurzzeitgedächtnis), Konzentrationsschwäche;  
Unruhe, Ängste, Panikattacken;  
Depressive Stimmungsschwankungen bis zu manifesten Depressionen (Stress-Depressionen);  
Schlafstörungen, nicht-erholsamer Schlaf, Tagesmüdigkeit;  
Spannungskopfschmerzen, Migräne, Fibromyalgie;  
Reizdarmsyndrom, Nahrungsmittel-Überempfindlichkeitsreaktionen („Brain-Gut-Axis“);  
Licht-, Lärm-, Reizstoff-Hypersensitivität (MCS, Sick-Building-Syndrom), Tinnitus;  
Hypotonie, Orthostasesyndrom, Tachykardien;  
Essstörungen, Suchtstörungen;  
ADS, ADHS;  
Zyklusbeschwerden, PMS, Menopausebeschwerden;  
Hypothyreose, Hypogonadismus, Libidoverlust;  
Hypocortisolismus (Hypothalamisch) - fälschlich oft als „Adrenal Fatigue“ bezeichnet;  
Allergien, Autoimmunität, Infektneigung, Immundysfunktion*

### ***Chronischer Stress***

Die endokrine Stressachse (Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde) ist bei chronischem Stress dauerhaft aktiviert. CRH, ACTH und Cortisol sind erhöht. Der Cortisol-Tagesrhythmus ist intakt, die Cortisol-Gesamtproduktion jedoch insgesamt erhöht und der morgendliche Cortisolspiegel deutlich höher als normal. Im Unterschied zum Cushing-Syndrom bleibt jedoch die Morgen-Abend-Differenz der Cortisolwerte erhalten. Im Zweifelsfall kann durch den Dexamethason-Hemmtest eine Abgrenzung zum echten Cushingsyndrom vorgenommen werden.

Bei fortdauernder Aktivierung der HPA-Achse wird der physiologische Cortisol-Tagesrhythmus zunehmend gestört. Die nächtliche, regenerative Zunahme der Cortisolproduktion kann zurückgehen, der morgendliche Cortisolwert absinken und im Tagesverlauf können starke Konzentrationsschwankungen auftreten. Bei genetisch suszeptiblen Personen kann die Affinität der Glukokortikoidrezeptoren (GR) abnehmen und die Cortisolwirkung bei andauerndem Hypercortisolismus nachlassen. Durch den chronischen Cortisolüberschuss wird die Serotoninsynthese gehemmt, die Aktivität des cholinergen Systems reduziert und peripher überwiegt der Sympathikotonus. Der Cortisolexzess wirkt außerdem *neurotoxisch* durch verstärkte Apoptose von Nervenzellen und Hemmung der Neuroregeneration mit Abfall des Neurogenese-Faktors BDNF.

**Abbildung: Stress-Cortisolprofile**



Die Aktivierung der HPA-Achse bei akutem oder chronischem Stress beeinflusst auch die Sexualfunktion. Glucocorticoide hemmen die Sekretion von GnRH und die nachgeordnete LH-Sekretion. Es kommt zu Libidoabfall und unter chronischem Stress zur Hemmung der reproduktiven Funktion. Die Hemmung erfolgt über das kürzlich charakterisierte Gonadotropin-inhibitorische Hormon (GnIH) aus spezialisierten hypothalamischen GC-sensitiven Zellen (Kirby, 2009).

### ***Burn-Out***

Das *Burn-Out-Syndrom* stellt eine tiefgreifende Störung der Produktion von Stresshormonen (Cortisol, Adrenalin) und Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin) als Folge langanhaltender Belastung dar, die individuell zur Überforderung und zum Zusammenbruch der Kompensations-Mechanismen führt. Voraussetzung für diesen fatalen Verlauf der Stressreaktion sind neben der Stressintensität offensichtlich auch genetisch disponierende Individualfaktoren, die u.a. die Syntheseleistung, die Metabolisierungsrate und die Rezeptoreigenschaften der neuroendokrinen Signalsysteme betreffen.

Zwei Schwerpunkte prägen die Pathophysiologie des Burn-Out Syndroms: Der Zusammenbruch der physiologischen Balance des Stresshormon- und Neurotransmitter-Haushaltes und die gesteigerte inflammatorische Aktivität.

In mehreren Untersuchungen wurde die basale und stimulierte Cortisolsekretion im Speichel bei Burnout-Patienten gemessen (Osterberg, 2009). In fortgeschrittenen Fällen geht der 24h-Rhythmus der Stresshormonproduktion verloren, die nächtliche Aktivitätszunahme der HPT-HVL-NNR-Achse flacht ab bis sie völlig abklingt und der morgendliche Cortisolwert sinkt auf ein Minimum ab. Im Tagesverlauf bleibt die HVL-NNR-Aktivität niedrig, der Cortisolwert steigt kaum über das morgendliche Minimum hinaus.

Häufiger sind allerdings die offensichtlich weniger ausgeprägten Fälle mit „chaotischer“ Cortisolrhythmik und Anstieg im Sinne einer „Erholung“ im Tagesverlauf. Zentrum der Regulationsstörung ist offensichtlich der Hypothalamus, denn auch die Hypophyse ist betroffen - wie die niedrigen ACTH-Werte bei Burnout erkennen lassen. Ursache ist wohl eine Desensibilisierung der HPT-HVL-Achse mit Blockade oder Verlust der hypophysären CRH<sub>1</sub>-Rezeptoren oder alternativ eine zumindest passagere sekretorische Insuffizienz des Hypothalamus – und nicht die oft strapazierte „*Adrenale Insuffizienz*“. Auch Melatonin, einer der zentralen Taktgeber der Hormonzyklen, der wie Cortisol in der Nacht gebildet wird, Noradrenalin und Adrenalin fallen ab.

Die gesteigerte entzündliche Aktivität bei Burn-out ist u.a. bedingt durch den Cortisolmangel, durch direkte Noradrenalineffekte und den erhöhten Anfall oxidativer Metaboliten (oxidativer Stress) infolge Stoffwechselaktivierung. Für das Ausmaß der Entzündungsreaktionen sind individuell disponierende Faktoren mitbestimmend. Nach Larson und Dunn (2001) können, wie schon erwähnt, zwei Extremformen der



individuellen Reaktion unterschieden werden: der Normaltypus mit hoher Stress-toleranz und geringer, kurz anhaltender Stress-abhängiger Entzündungsreaktion und der pathologische Typ mit eingeschränkter Toleranz und hohem Entzündungspotential, dem sog. ‚*Sickness’-Behaviour*‘.

Die proentzündlichen Zytokine (Interleukin 1 $\beta$ , TNF-alpha, Interleukin 6, etc.) sind die Hauptmediatoren der pathologischen Stressreaktion, wobei zentrales IL-1 $\beta$  die größte Bedeutung hat (Arnett, 2012).

Das Spektrum der klinischen Reaktionen bei BurnOut ist sehr vielfältig: Schlafstörungen mit Einschlafstörung und verkürzten Schlafphasen, Depressionen, Motivationsverlust, Antriebsschwäche, hochgradige Erschöpfung (siehe *Fatigue*), Essstörungen, unspezifische Schmerzreaktionen, kognitive Einbußen wie Störungen des Kurzzeitgedächtnis, Wortfindungs- und Koordinationsstörungen.

Diagnostisch weisen niedrige morgendliche Cortisolwerte im Speichel und ggf. eine gestörte Tagesrhythmik auf das Burn-Out-Syndrom hin. Die Feststellung eines gleichzeitig niedrigen ACTH belegt ggf., dass es sich um eine zentrale Blockade der HVL-NNR-Achse handelt. Das Tagesaktivitätsmuster der Burn-Out Betroffenen korreliert mit dem Tagesverlauf des Cortisols. Nach niedrigen Morgenwerten kann es im Lauf des Tages zu Aktivitätssteigerung mit Anstieg von Cortisol kommen.

Der Noradrenalin/Adrenalin-Quotient ist infolge erhöhtem Noradrenalin hoch - bei fortgeschrittener sympathoadrenaler „Erschöpfung“ jedoch zunehmend auf sehr niedrigem Konzentrationsniveau. Dopamin ist meist unverändert. Serotonin ist in der Regel ebenfalls mehr oder weniger stark erniedrigt, wofür Synthesehemmung, erhöhte IDO-Aktivität und gesteigerter Substratverbrauch verantwortlich sind.

### ***Fatigue***

Eines der wichtigsten und am meisten verbreiteten Leitsymptome der ins Pathologische übergehenden Stressreaktion, der „Sickness“ Reaktion, ist die zentrale Erschöpfung (*central Fatigue*), die von der peripheren Form (*peripheral Fatigue*) mit muskulärer Erschöpfung zu unterscheiden ist.

„Erschöpfbarkeit“ ist am ehesten zu definieren als die erheblich eingeschränkte Fähigkeit, willentliche Aktionen aufzunehmen oder über längere Zeit durchzuhalten. Zentrale Erschöpfbarkeit betrifft sowohl die körperliche als auch die mentale und emotionale Belastbarkeit. Die Erschöpfungsreaktion entsteht auf komplexer

Grundlage. Sie ist einerseits mit den Zytokin-abhängigen Entzündungsreaktionen assoziiert, da proentzündliche Zytokine wie IL-1 $\beta$ , TNF-alpha oder IL-6 unmittelbar entsprechende neurologische Komplikationen auslösen können. Andererseits mit der unter andauernder Belastung entstehenden neuroendokrinen Dysbalance. Die entzündliche Aktivität kann außer durch pathologischen Stress auch durch Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder toxische Einflüsse (Medikamente, Fremdstoffe, Strahlung) zustande kommen.

Zentrale Erschöpfbarkeit findet sich symptomatisch bei verschiedensten Erkrankungen, deren gemeinsames Kardinalkriterium die chronische Entzündungssituation ist. Hierzu zählen Autoimmunerkrankungen (MS, Vaskulitis, SLE, RA, AIH), neurodegenerative Erkrankungen (myotone Dystrophie, M. Parkinson, Guillan-Barré-Syndrom), chronische Infektionen bzw. postvirale Fatigue (EBV, HHV6, CMV, Neuroborreliose, Q-Fieber, Poliomyelitis), Tumorerkrankungen (Tumor-Fatigue), bisher ungeklärtes CFS (*Chronic Fatigue Syndrom*) und die therapeutische Anwendung von Zytokinen (MS, Hepatitis, Tumoren).

Neben der chronischen Entzündungsproblematik ist die chronische Fatigue durch niedriges Cortisol im Tagesverlauf und Serotonindefizit charakterisiert. Seit kurzem werden für CFS auch Defizite im Dopaminsystem als Ursache der Fatigue vermutet (Felger, 2013).

Chronische Fatigue und Burnout haben zahlreiche Symptome gemeinsam, wobei die Neurodysfunktion und die immuninflammatorische Aktivität beim CFS erheblich ausgeprägter sind. Nach aktuellem Verständnis ist Burnout eine primär endogene, durch Überforderung entstehende Erkrankung während CFS eine durch äußere Faktoren getriggerte Krankheit ist.

## **Diagnostik**

Seit einigen Jahren haben sich unsere biochemischen Möglichkeiten der Diagnostik von Neurostress-Erkrankungen fundamental verbessert, mit bewährter biochemischer Methodik NeuroStress in der Praxis zu messen. Wir konnten ein in USA entwickeltes Konzept der Neurotransmitter-Analyse (Kellermann; Neuroscience Inc, USA.) übernehmen und durch Kombination mit der Messung von Stresshormonen zu einem informativen Routineverfahren kombinieren (Bieger, 2006).

Unser Verfahren ist inzwischen von vielen Laboratorien in Deutschland aufgegriffen worden. Es hat uns erstmals in die Lage versetzt, das Ausmaß stressbedingter neuroendokriner Veränderungen mit biochemischer Methodik festzustellen und bewährte natürliche Behandlungsstrategien, die zum Teil bereits bis in die 90er Jahren erfolgreich bei psychovegetativen Erkrankungen eingesetzt wurden, zu optimieren. In Einzelfällen ist es weiterführend, die Hauptmetaboliten der Neurotransmitter mitzubestimmen und ggf. durch Genotypisierung Besonderheiten des Neurotransmitter-Metabolismus zu sichern (s. Fall 2).

Die biochemischen Parameter, die gemessen werden, sind:

1. *Cortisol- und DHEA-Tagesprofil im Speichel*
2. *Neurotransmitter im 2. Morgenurin (nach Kellermann): Serotonin, Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin), GABA, Glutamat*
3. *Neurosteroide: Testosteron, Östradiol, Progesteron, Prolactin, Vitamin D3*

Wichtige Zusatzuntersuchungen:

1. *ACTH, Pregnenolon*
2. *Schilddrüsenhormone (TSH, fT3, fT4)*
3. *Stresszytokine (IL-6, MCP-1)*
4. *Neurotransmittermetaboliten: 5HIES (Serotonin); DOPAC, HVA (Dopamin), VMS, MHPG)*
5. *Neurotransmitter: PEA, Histamin*
6. *Neurogenetik: Tph, SERT, MAOA, COMT, DAT1, NET, CRHR1, GCR*
7. *Homocystein: Vitamin B6, B12, Folsäure, Magnesium, Coenzym Q10*

## **Behandlung**

Unsere aktuelle Behandlung stützt sich primär auf die unmittelbaren Vorstufen der Neurotransmitter, ergänzt durch Neuromodulatoren, Enzymkofaktoren und orthomolekulare Wirkstoffe. Behandlungsprinzip ist die Regeneration erschöpfter Neurotransmitter-Pools mit den jeweiligen physiologischen Aminosäurevorstufen oder der Ausgleich erhöhten Bedarfs z.B. bei genetischen Alterationen (verminderte Synthesekapazität, gesteigerte Abbaugeschwindigkeit oder Anomalien des Reuptake) und die Wiederherstellung der Balance aktivierender und dämpfender Nervenimpulse. Schließlich geht es um die Restitution der Hirnstrukturen (Neurogenese).

Durch die Regeneration der neuronalen Transmitterpools kann häufig auch der hypothalamische Biorhythmus und die Funktion der Stresshormonachse wieder normalisiert werden. Durch Neurosteroiden und Schilddrüsenhormonen kann oft der Behandlungserfolg verbessert werden. Schließlich sind fast immer auch anti-entzündliche Maßnahmen sinnvoll.

Da chronische Stresskrankheiten neben der qualitativen oder quantitativen „Erschöpfung“ der Neurotransmitterpools, die in kürzeren Zeiträumen zu beheben ist, auch tiefergehende strukturelle Veränderungen der Stressbewältigungssysteme bzw. involvierter Hirnstrukturen hervorrufen, sind über die kurzfristigen Maßnahmen hinaus häufig auch längere Behandlungsphasen notwendig. Dabei geht es darum, zusätzlich zur „Erhaltungs“-therapie die chronische Entzündungsaktivität zu eliminieren und die Neurogenese zu optimieren.

<i>Stufe I</i>	<i>Restitutionsbehandlung</i>	<i>Dauer 2 – 3 Monate</i>
<i>Stufe II</i>	<i>Regenerationstherapie</i>	<i>Dauer 2 – 6 Monate</i>
<i>Stufe III</i>	<i>Substitution bei Genanomalien</i>	<i>Dauertherapie</i>

### *Neurotransmittervorstufen:*

5-Hydroxytryptophan (Serotonin), Tyrosin bzw. DOPA (Katecholamine), Glutamin (GABA, Glutamat), Glycin.

### *Neuromodulatoren:*

Theanin, Taurin, Rhodiola, EGCG, Acetyl-Cystein, Selen, Rubidium, SAME.

### *Enzymkofaktoren:*

Vitamin B6, Folsäure, Vitamin B12, Vitamin C, Magnesium, Calcium.

### *Antientzündliche Faktoren:*

Cystein/Acetylcystein, SAME, Curcumin, Resveratrol, Boswellia, OPC, Selen.

### ***Fallbeispiele***

#### **Fall 1: Mann, 49 Jahre**

Beginn: Diagnose: Depressionen, Ängste, Fatigue, Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, Motivationsverlust  
 Therapie: keine  
 Basistest: Exzitatorische Neurotransmitter: NA/A niedrig. Inhibitorische Neurotransmitter: Serotonindefizit; Stressachse pathologisch. DHEA Defizit

Phase 1: Therapie: 4 Wo 5-HTP (200 mg), L-Tyrosin (600 mg) +Kofaktoren  
 Retest 1: Steigerung von Serotonin (5-HTP + Theanin) + Noradrenalin  
 Regeneration der Stresshormone Cortisol, DHEA

Phase 2: Therapie: > 4 Wo 5-HTP (300 mg), L-Tyrosin (1200 mg) + Kofaktoren  
 Wiederherstellung des kompletten NT-Pools und der Hormonachse

Aktuelles Befinden: Deutlich verbesserte Stresskompensation, Schlaf erholsamer, Patient deutlich aktiver.

	<b>Kontrolle</b>	<b>Basiswerte</b>	<b>Bezugswerte</b>
<b>Serotonin (2. MU)</b>	<b>424</b>	<b>115,2</b>	148 – 230 µg/gKrea
<b>Dopamin</b>	<b>169</b>	<b>163,2</b>	150 – 280 µg/gK
<b>Noradrenalin</b>	<b>50,1</b>	<b>37,5</b>	32 – 58 µg/gK
<b>Adrenalin</b>	<b>5,1</b>	<b>4,3</b>	5 – 10 µg/gK
<b>Cortisol 1</b>	<b>7,36</b>	<b>5,90</b>	4,2 – 12 ng/ml
<b>Cortisol 2</b>	<b>3,92</b>	<b>2,36</b>	1,5 – 5,0 ng/ml
<b>Cortisol 3</b>	<b>2,02</b>	<b>4,06</b>	0,5 – 1,8 ng/ml
<b>DHEA 1</b>	<b>204</b>	<b>24,8</b>	71 – 612 pg/ml
<b>DHEA 2</b>	<b>79,2</b>	<b>32,9</b>	50 – 228 pg/ml

**Fall 2**

**Frau 44 Jahre**

rezidivierende Depressionen, Ängste, Reizdarmsyndrom, PMS, Allergien, NM-Unverträglichkeiten.

	<b>Basiswerte</b>	
Serotonin (Serum)	50,4	120 – 400 ng/ml
Serotonin (2. MU)	10,2	148 – 230 µg/gKrea
5HIES	5.380,4	2500 – 5000 µg/gK
Dopamin	124	150 – 280 µg/gK
DOPAC	1.051	550 – 900 µg/gK
Noradrenalin	45,8	32 – 58 µg/gK
VMS	31,5	23 – 65 µg/gK

>> Serotonin im Serum (MDT) niedrig, im 2.MU extrem niedrig, hohe 5HIES-Konzentration. Dopamin leicht vermindert, DOPAC erhöht; Noradrenalin und VMS unauffällig. Die hohen Metabolitenwerte von Serotonin und Dopamin sind offensichtlich durch hohe Metabolisierungsaktivität bedingt, z.B. hochaktive MAO-Genvariante. Die genetische Analyse bestätigt den Verdacht auf eine hochaktive MAO-Genvariante, dazu kommt bei Serotonin eine heterozygote, Aktivitäts-reduzierte Variante des Rücktransportes SERT und ein heterozygote Defektvariante der limitierenden Enzyms der Serotoninsynthese, der Tph II (Tryptophanhydroxylase II). Therapeutische Konsequenz ist die hochdosierte Gabe der NT-Vorstufen 5HTP (Serotonin) und Tyrosin/L-Dopa (Dopamin), außerdem Folsäure, Vitamin B12 zur Steigerung der katalytischen Aktivität u.a. der Tph II.

Ergebnis der Genanalysen:

<b>MAOA</b>	Monoaminoxidase A	Homozygot VTNR 4,5	ca. 10fach erhöhte Enzymaktivität
<b>COMT</b>	Catechol-O-Methyltransferase	Wildtyp Val/Val	Normale Aktivität
<b>SERT</b>	Serotonin-Transporter	Heterozygot L/S	Reduzierte Aktivität
<b>Tph II</b>	Tryptophanhydroxylase II	Heterozygot G1463A	Reduzierte Synthesekapazität

### ***Literatur***

- aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009;180(3):305–13
- Arnett SV, Clark IA. Inflammatory fatigue and sickness behaviour – lessons for the diagnosis and management of chronic fatigue syndrome. *J Aff Disord* 2012; 141: 130-142
- Bethin KE, Vogt SK, Muglia LJ: Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *PNAS* 2000;97:9317-9322
- Bieger WP, Neuner A. Pathophysiologie von Neurostress. *Z f Orthomol Med* 2006; 4: 12-16
- Bieger WP, Neuner A. Neurotrope Aminoäuren I. *OM&Ernährung* 2011; 137: F18-F23
- Bieger WP, Neuner A. Neuritrope Aminosäuren II. *OM&Ernährung* 2012; 139: F25-F31
- Caspi A, Sugden K, Moffitt T E, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; **301**:386–389
- Cowen DS. Serotonin and neuronal growth factors – a convergence of signaling pathways. *J Neurochem* 2007;101:1161-1171
- 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
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004;56:331-349
- Felger JC, Alagbe O, Pace TW, et al. Tyrosine metabolism during interferon-alpha administration: Association with fatigue and CSF dopamine concentrations *Brain Behav Immun.* 2013 Jul;31:153-60
- Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C: The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiology* 2009;72(1):67-73
- Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95(4):434-
- 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
- Kolenda KD: Secondary prevention of coronary heart disease. How effective are modern therapy methods ? *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1847-48
- Lee SH et al. "Cross Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium: *Natur Genet* 2013; epub
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jun;10(6):434-45
- 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
- Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR: Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 484-490
- 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
- Müller N, Schwarz MJ: A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 (suppl 2): 97-106
- Nautiyal KM, Ribeiro AC, Pfaff DW, Silver R: Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *PNAS* 2008; 105: 18053-57
- Osterberg K, Karlson B, Hansen AM. Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. *Stress* 2009; 12(1): 70-81
- Pérez-Neri I, Montes S, Ojeda-López C, et al. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: Mechanism of action and relevance to psychiatric disorders *Progr NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*; 2008; 32: 1118–1130
- Perlis RH, Fijal B, Adams DH, et al. Variation in Catechol-O-Methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65: 785-791
- Refojo D, Liberman AC, Holsboer F, Arzt F. Transcription factor-mediated molecular mechanisms involved in the functional cross-talk between cytokines and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol* 79: 385-394, 2001
- Schedlowski ME, Schmidt RE. Stress und Immunsystem. *Naturwissenschaften* 1996; 83: 214-220
- Speirs RL. Stress and the immune system. *Dent Update* 1992; 19: 388-391



**PD Dr. med. Wilfried Bieger**  
**Privat-Praxis für Stress-Medizin - München**  
**Mehr Info: [www.Dr-Bieger.de](http://www.Dr-Bieger.de)**  
**Kontakt: [wilfried.bieger@t-online.de](mailto:wilfried.bieger@t-online.de) – 089 -5432 170**

Vielhaber K, Riemann D, Feige B, Kuelz A, Kirschbaum C, Voderholzer U: Impact of experimentally induced serotonin deficiency by tryptophan depletion on saliva cortisol concentrations. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 87-94

Wilbert-Lampen U, Straube F, Trapp A, et al. Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on monocyte function, mediated by CRH-receptor subtype R1 and R2. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 110-116

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study: case-control study). *Lancet* 2004; 364: 937-952