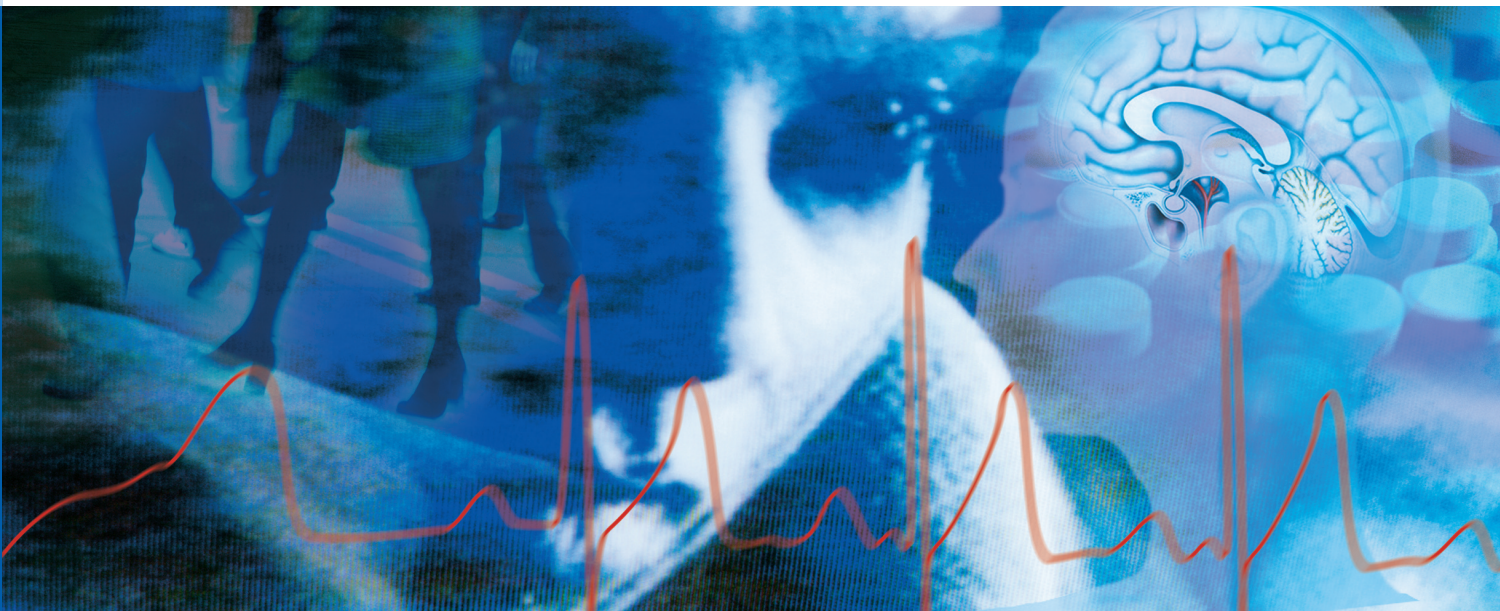


Stresshormone und Neurotransmitter



GANZIMMUN

DIAGNOSTICS AG

Bisher erschienene Fachinformationen:

- 3HT-Memory-Spot*
- 11-β-Hydroxy-Steroiddehydrogenase Typ-1
- ADMA
- Aktuelle Diagnostik renaler Störungen
- Allergische Säuglingskolitis
- Allergo-Screen®-Konzept
- Aromatogramm
- AutoVACC-Oral-E.c.
- Biochemie der Entgiftung
- Blastocystis
- Bor
- Candida-Diagnostik
- Coenzym Q10
- Colostrum
- COMP
- Cortisol und DHEA
- cPSA
- Darmkrebs
- Depression – eine neuroinflammatorische Erkrankung
- Diagnostik und Therapie bei Störungen der Säure-Basen-Regulation
- Endotoxinämie
- Eosinophiles Protein X (EPX)
- Epstein-Barr-Virus-Infektion
- Erhöhte Leberwerte - was tun?
- Erweiterte Prädiabetes-Diagnostik
- Estronex®
- Fibromyalgie
- Florastatus
- Gesundes Haar
- Glukokortikoid-Reaktivität
- Glutathion-Stoffwechsel
- H2-Atemgasanalysen
- Hämopyrrolurie (HPU)
- Helicobacter-pylori-Infektionen
- Histamin-Intoleranz (HIT)
- Hormondiagnostik aus Speichel
- Immunmonitoring
- Individuelle und symptombezogene Allergiediagnostik
- Intestinale Parasitosen
- Intrazelluläres ATP
- IP10
- Komplementäre antiphlogistische Therapie
- Komplementäre Onkologie
- Leaky-Gut-Syndrom
- LipoMun®
- Mikronährstoff-Diagnostik: Hämatokrit-korrelierte Vollblutanalytik
- Niacin (Vitamin B3)
- Nitrostress
- Nitrotyrosin-Tyrosin-Index
- NK-Zell-Aktivität
- Omega-3-Fettsäuren in Schwangerschaft und Stillzeit
- Omega-3-Fettsäuren und ADHS
- Omega-3-Index
- Organix®-Dysbiose
- Oxidativer Stress
- oxLDL
- p53-Autoantikörper in der Tumordiagnostik
- Pantothensäure
- Phyto-Östrogene
- PLAC®-Test
- Porphyrine im Urin
- PräScreen Darm
- PräScreen Kombi
- Pregnenolon
- Prostata Health
- Psychosomatisch oder somatopsychisch?
- Reizdarm
- Reverse T3
- Schwermetallbelastungen
- Störungen der Bauchspeicheldrüsenfunktion
- Stresshormone und Neurotransmitter
- T-cellspt® Yersinien
- Thiole
- Thymusreserve
- Titanimplantat-Unverträglichkeit
- TNF-α-Hemmtest
- Toleranzinduzierte Immuntherapie
- Vaginalstatus
- Virusbedingte Atemwegsinfektionen
- Viscera® Stuhltest
- Vitamin D in der Tumörprävention
- Zecken-übertragbare Erkrankungen
- Zelluläre Immunologie
- Zink-Protoporphyryn/Hepcidin

Stresshormone und Neurotransmitter

Die neuere medizinische Forschung kennt inzwischen eine große Anzahl gesundheitlicher Störungen, die auf erworbenen Fehlregulationen der Neurotransmittersysteme zurückzuführen sind. Defizienz oder Exzess einzelner oder mehrerer Neurotransmitter führen zu einer andauernden Dysbalance zwischen exzitatorischer (anregender) und inhibitorischer (dämpfender) Aktivitätslage. Bei rund der Hälfte aller Patienten vor allem in den allgemeinärztlichen Praxen stehen heute, mit stetig steigender Tendenz, derartige Gesundheitsstörungen im Vordergrund. Sie stellen daher einen bedeutenden wirtschaftlichen und sozialen Faktor dar.

Der Mensch ist durch die moderne Lebensweise, die seinem Naturell so gar nicht entspricht, ständiger Herausforderung ausgesetzt. Bewegungsmangel, falsche Ernährung mit hochkalorischen, raffinierten Lebensmitteln, Reizüberflutung durch Medien und Werbung, Konsumzwang und zunehmende schulische oder berufliche Belastungen mit Tendenz zum persönlichen Rückzug und Mangel an sozialen Kontakten führen zu dauerhafter Stressbelastung. Symptome wie Schlaf- und Essstörungen, Konzentrationsmangel, Motivations- und Antriebsverlust, Leistungsabfall,

Unruhe, Ängste, Störungen des Immunsystems und Depressionen sind die Folge und vor allem die Grundlage für die Entwicklung von Stress-Syndromen.

Die Störungen der Neuroimmunregulation in der Vernetzung des Immunsystems mit Nerven- und Hormonsystem werden zunehmend verantwortlich gemacht für die immer häufiger auftretenden „Zivilisationskrankheiten“. Chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS), Burnout-Syndrom (BOS), Posttraumatisches Stress-Syndrom (PTSD), chronische Schmerzerkrankungen wie z.B. Fibromyalgie-Syndrom und Multiple Chemikalien-Sensitivität (MCS) werden unter dem Aspekt der neurogenen Entzündung in dem Begriff der Chronischen Multisystem-Erkrankungen (Chronic Multiple Illness, CMI) zusammengefasst. Die Häufigkeit von CMI-Erkrankten wird auf 25 % der Bevölkerung geschätzt, mit steigender Tendenz. Vor allem sind Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr betroffen.

Die Dysbalance der individuellen Toleranzmechanismen insbesondere bei bestehenden Allergien oder Autoimmunerkrankungen, Arteriosklerose oder M. Alzheimer wird durch bestehende Dauerstressbelastungen verstärkt. Die betreffenden Krankheitsauslöser und Manifestationen können individuell unterschiedlich sein.



www.mensch-im-stress.de

Zentrales und peripheres Nervensystem, Endokrinium, Immunsystem und Psyche stellen ein eng verwobenes, fein abgestimmtes Netzwerk dar, in dem die Einzelglieder im ständigen Austausch miteinander stehen und sich gegenseitig beeinflussen. Die Signalvermittlung innerhalb der einzelnen Systeme sowie untereinander erfolgt über Nervenbahnen, Blutbahn und den Extrazellularraum.

Info

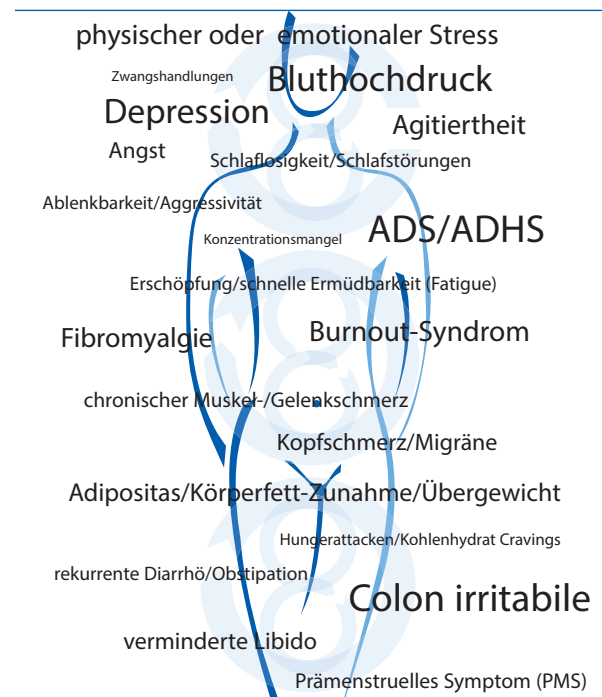
Unter dem Begriff „chronische Multisystem-Erkrankungen (CMI)“ wird eine Vielzahl chronischer Beschwerdebilder zusammengefasst, die sich in unterschiedlicher Symptomatik äußern können. Hierzu zählen:

- Kopfschmerzen
- Erschöpfung
- Antriebslosigkeit
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- kognitive Einschränkungen
- Gedächtnislücken
- Konzentrationsstörungen
- Depressionen

Hormone, Neurotransmitter, Neuropeptide, Mediatoren und die Zytokine des Immunsystems sind die Überträger der Informationen in diesem integrierten Kommunikationssystem. Man spricht auch von Psycho-Neuro-Endokrino-Immunologie. Die neuroendokrine Sinfonie basiert, wie neueste Erkenntnisse zeigen, auf dem perfekt durch Anregung und Dämpfung sich modulierenden Nervensystem und Endokrinium.

Physische und psychische Belastungen führen zu neuroendokrinen und immunologischen Anpassungsreaktionen innerhalb dieses Netzwerks, die bei entsprechender Entspannung und Regenerationsmöglichkeit reversibel sind. Dauerbelastung aber führt zu anhaltenden und zum Teil schwerwiegenden Störungen, die unbehandelt nicht reversibel sind.

Die vorliegende Fachbroschüre soll Ärzten und Therapeuten einen Einblick in die Zusammenhänge der neurohumoralen Regulation sowie Ursachen und Auswirkungen von Regulationsstörungen vermitteln, moderne analytische Verfahren zur Diagnose störungsbedingter Erkrankungen vorstellen und schließlich Therapieoptionen darlegen. Besonderes Gewicht wird dabei auf die Möglichkeiten einer regulatorischen Therapie mit den Aminosäuren-Vorstufen von Neurotransmittern sowie Mikronährstoffen gelegt.



Die häufigsten Symptome dauerhaft neuroendokriner Dysbalance.

Das Neurotransmitter-Gleichgewicht

Körperliche und geistige Belastungen werden durch den Organismus unter anderem mit einer Anpassung des Herz-Kreislaufsystems und des Stoffwechsels beantwortet. So wird zusätzliche Energie bereitgestellt, um in Stress-Situationen eine mögliche Gefahr abwenden zu können.

Die Aktivierung verschiedener Körperfunktionen wird durch so genannte exzitatorisch (anregend) wirksame Hormone wie Cortisol und Adrenalin sowie Neurotransmitter wie Noradrenalin und Glutamat veranlasst. Gleichzeitig wird auch die Bildung und Ausschüttung der Gegenspieler dieser Hormone, Neurotransmitter und Modulatoren in Gang gebracht, um die Stressreaktionen wieder dämpfen zu können.

Zu den hemmenden oder dämpfenden (inhibitorischen) Neurotransmittern gehört neben Serotonin insbesondere GABA (γ -Aminobuttersäure) und Glycin.

Die Feinabstimmung zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität erfolgt über Dopamin sowie Modulatoren wie Histamin, PEA und Taurin.

Weiterhin wirken Mikronährstoffe an der Balance von Erregung und Hemmung mit, direkt durch Interaktionen an Rezeptoren oder indirekt durch die Beeinflussung von Enzymaktivitäten sowie der Synthese und Metabolisierung der Botenstoffe und ihrer Präkursoren. GABA und Glutamat bilden als direkte Gegenspieler einen eigenen Kreislauf, in dem aus Glutamat mit Hilfe eines Enzyms (Glutaminsäure-Decarboxylase, kurz GAD) GABA gebildet wird. Dadurch wird aus dem wichtigsten anregenden Neurotransmitter durch eine verhältnismäßig kleine Änderung der wichtigste dämpfende neuronale Botenstoff. Über ein weiteres Enzym (GABA-Transaminase) kann GABA zu Glutamin umgewandelt werden, woraus bei Bedarf wiederum Glutamat oder GABA gebildet werden kann.

Das exzitatorische System „Der Beschleuniger“

Hormone	Präkursor
Cortisol	Methylmalonyl-CoA

Neurotransmitter	Präkursor
Katecholamine	
· Adrenalin	Tyrosin/Phenylalanin
· Dopamin	Tyrosin/Phenylalanin
· Noradrenalin	Tyrosin/Phenylalanin
Glutamat	Glutamin, α -Ketoglutarat
PEA	Tyrosin/Phenylalanin

Das inhibitorische System „Die Bremse“

Hormone	Präkursor
DHEA	Methylmalonyl-CoA

Neurotransmitter	Präkursor
GABA	Glutamin/Glutamat
Glycin	Cystein
Serotonin	Tryptophan/5-Hydroxytryptophan

Modulatoren

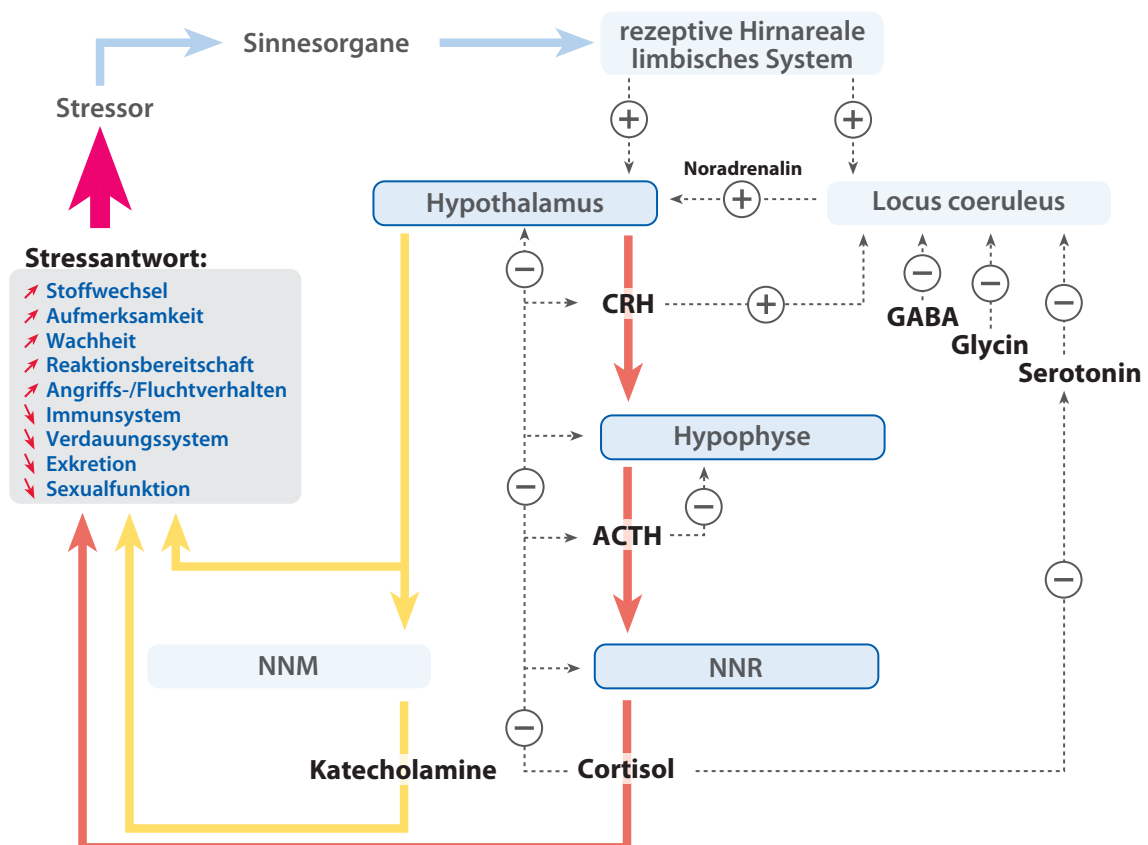
Modulator	Präkursor
Histamin	Histidin
L-Theanin	Glutaminsäure und Ethylamin in Wurzeln von Camellia sinensis
Taurin	Cystein/Methionin

Wichtige involvierte Mikronährstoffe

Aminosäuren wie Cystein, Glutamin, Glycin, Phenylalanin, Tryptophan, Tyrosin, Folsäure, Niacin, Pantothersäure, Riboflavin, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Vitamin C, Calcium, Magnesium, Selen, Zink, Glutathion, α -Liponsäure

An diesem fein abgestimmten Glutaminzyklus ist beispielhaft erkennbar, dass die Störung eines Neurotransmitters in einer Art Kettenreaktion die Bildung jeweils anderer Neurotransmitter stören kann. Unausgewogene Neurotransmitter-Spiegel können die Signalübertragung zwischen Neuronen unterbrechen oder stören. Vielen scheinbar unterschiedlichen Symptomen kann eine allgemeine Neurotransmitter-Imbalance zugrunde liegen. Während die Beteiligung von Stresshormonen und Neurotransmittern bei Symptomen wie Depression oder Angst offenkundig erscheint, ist es besonders wichtig zu erkennen, dass viele

allgemeine Symptome ebenso durch den Hormon- und Neurotransmitter-Status beeinflusst werden, für die zunächst ein Zusammenhang nicht zu bestehen scheint, die aber unsere Lebensqualität und Leistungsfähigkeit deutlich beeinträchtigen. Die Optimierung der Neurotransmitter-Balance kann viele dieser Symptome bessern, wenn die Störungen der neuroendokrinen Stressachse erkannt und die weitere Modulation der Folgeaktionen positiv beeinflusst wird. Die häufigsten Symptome dauerhaft neuroendokriner Dysbalance sind auf Seite 4 dargestellt.



Cortisol und DHEA

Cortisol

Cortisol ist neben den Katecholaminen das wichtigste Stresshormon. Angesichts der Vielzahl von neuroendokrinen Wechselbeziehungen des Cortisols führt ein Cortisolüberschuss u.a. zu Stoffwechselstörungen mit Übergewicht, viszeraler Fettverteilung und erhöhten Blutfettwerten, zu Diabetes, Immundefekten sowie zu einer verringerten Infekt- und Tumorablewehr. Grund hierfür ist die Hemmung der zellulären Immunantwort bei relativer Stärkung der humoralen Immunantwort.

Das Steroidhormon Cortisol wird in der Nebennierenrinde nach Stimulation und Regulation von Hypothalamus (Corticotropin Releasing Hormone (CRH)) und Hypophyse (ACTH) produziert. Dieser Stoffwechselweg wird auch als Cortisolachse bzw. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA) bezeichnet. Die Cortisolbildung in diesem Regelkreis wird durch CRH und ACTH gehemmt, was zur Normalisierung des Cortisol-Spiegels führen kann. Ebenso wird – vermittelt durch CRH – stressbedingt Noradrenalin aus dem Locus coeruleus ausgeschüttet. Zusätzlich stimulieren serotoninerge Neuronen im Hypothalamus die CRH-Ausschüttung (siehe Abbildung Seite 6).

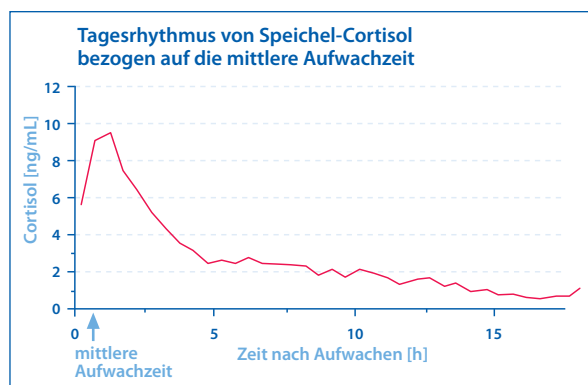
In der Feinregulation der Hormonantwort bestehen vielfältige Interdependenzen mit den Regelkreisen von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, Serotonin, GABA und Glutamat. Die Hauptfunktion des Cortisols zur adäquaten Antwort auf akute und anhaltende physische und psychische Belastungen besteht in der Bereitstellung von Energie durch die Mobilisierung gespeicherter energiereicher Verbindungen. Cortisol fördert die Glukoneogenese aus Kohlenhydraten und Proteinen z. B. in Leber und Muskeln sowie die Lipolyse im Fettgewebe. Unter dem Einfluss von Cortisol wird der Energieumsatz durch die Aktivierung der katecholaminergen Stresshormone erhöht sowie Körpertemperatur und Aufmerksamkeit gesteigert.

zirkadiane Rhythmik

Der Cortisol-Spiegel (in Blut und Speichel) unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Als Anpassung an die bevorstehende Tagesbelastung zeigt der Cortisol-Spiegel einen Peak nach dem Aufstehen am Morgen (Cortisol Awakening Response, CRA), einen kontinuierlichen, kaum Schwankungen unterworfenen Rückgang im Tagesverlauf mit etwas

höherem Mittagswert, einem Minimum am Abend und einem erneuten Anstieg über Nacht. Chronische Belastungssituationen sowie erhöhte Stressempfindlichkeit können zu verstärkter Cortisol-Ausschüttung auch am Tage führen. Ebenfalls gestört wird die physiologische Rhythmik durch ein Ungleichgewicht im Zusammenspiel von Hormonen und Neurotransmittern.

Wie bei allen Steroidhormonen beruht die Hormonwirkung darauf, dass in das System von Genaktivierung und –hemmung regulierend eingegriffen wird. Im Sinne der Stress-Adaptation verursacht Cortisol die Hemmung von Wachstumsprozessen und weist immunsuppressive und anti-inflammatorische Wirkung und eine damit verbundene Verminderung der Schmerzperzeption auf.



Zirkadianer Verlauf der Cortisol-Konzentrationen im Speichel eines gesunden Erwachsenen bezogen auf die mittlere Aufwachzeit.

Info

Cortisol

- induziert die Sekretion der Katecholamine
- ist Gegenspieler von HGH, T3/T4 und der Sexualhormone
- besitzt antiinflammatorische Wirkung u.a. durch Hemmung der Synthese des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF-κB
- hemmt die Synthese und Freisetzung von Prostaglandinen und Leukotrienen
- wirkt aufgrund der katabolen Wirkung, der Immunsuppression und des Hyperinsulinismus proinflammatorisch
- fördert die Glukoneogenese durch Glykogen- und Proteinabbau
- hemmt die Glykogen- und Proteinbiosynthese
- fördert die Lipolyse
- steigert den Appetit
- supprimiert die zelluläre Immunantwort

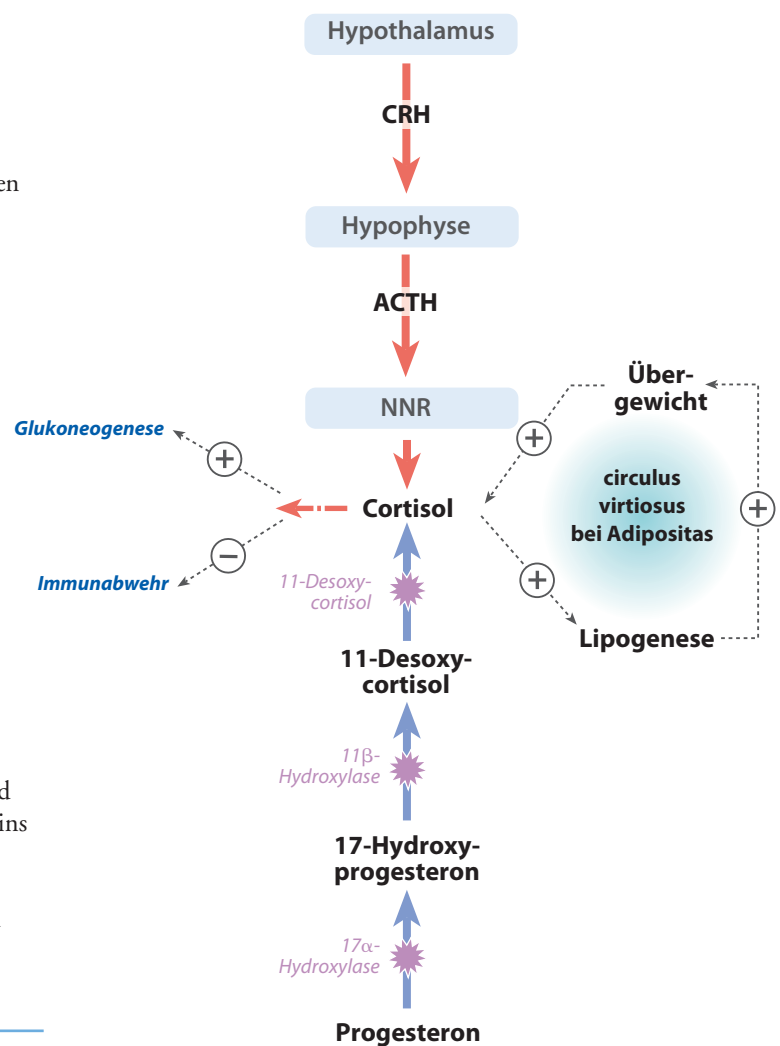
allgemeine Stoffwechsel-Effekte hoher

Cortisolwerte:

- Ansammlung des viszeralen Bauchfettes
- Hyperinsulinämie mit folgender Insulinresistenz
- Kohlenhydratintoleranz
- Erhöhung von Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden bei Hemmung des HDL-Cholesterins

Wirkung von Cortisol im Fettgewebe:

- stimuliert die abdominelle Lipoproteinlipase und führt zur Volumenzunahme der Adipozyten
- fördert die Lipolyse



Legende:

(↗) exzitatorisch (↘) inhibitorisch

...(+)-> aktiviert ...(-)-> hemmt

⚡ biochem. Reaktion (Vit B6) wichtige Kofaktoren

THB: Tetrahydrobiopterin, DHB: Dihydrobiopterin,
SAME: S-Adenosylasethionin, SAHom: S-Adenosylhomocystein

Die chronische Einwirkung des Cortisols auf das Immunsystem supprimiert die spezifische und unspezifische zelluläre Immunabwehr. Die Folge ist eine vermehrte Neigung zu Infekten und eine Verminderung der frühen Abwehr von Krebszellen. So haben Menschen mit Krebserkrankungen – und insbesondere bei Metastasenentwicklung – deutlich höhere Cortisolspiegel als Gesunde. Cortisol hemmt die Freisetzung von Arachidonsäure sowie die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen und blockiert die Synthese von proinflammatorischen Genaktivatoren, wie z.B. NF- κ B, und die Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren wie IL-1 und IL-6.

Bei der Gehirnaktivität wirken dauerhaft erhöhte Cortisolwerte neurotoxisch. Hiervon werden altersbedingte Verschlechterung von Merkfähigkeit und Konzentration noch beschleunigt. Die Reduzierung der durch Stress ausgelösten Cortisolmengen durch körperliche Bewegung, Entspannung und Anspannung im Wechsel, z.B. bei autogenem Training und Denksport, ist entscheidend für die Erholung und Regeneration der Gehirnzellen.

Hypocortisolismus

Bis vor wenigen Jahren ging man davon aus, dass stressbedingte Erkrankungen allein mit einem zu hohen Cortisolspiegel (Hypercortisolismus) assoziiert seien. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass sich auch ein Cortisolmangel (Hypocortisolismus) krankheitsverursachend auswirken kann.

So entwickeln bei chronischem oder wiederkehrend traumatischem Stress etwa 20–25 % der Betroffenen einen relativen Hypocortisolismus⁹. Die Ursachen können CRH- oder ACTH-Mangel, Cortisol-Mangel oder eine Cortisol-Resistenz der Zielzellen sein.

Cortisolmangel hat neben den vielfältigen Auswirkungen auf die Organsysteme auch einen Einfluss auf die Schmerzempfindung und das Immunsystem. Er führt zu einer erhöhten Bildung und Freisetzung von entzündungsfördernden Prostaglandinen. Die Hemmung der Synthese des Transkriptionsfaktors NF- κ B bei entzündlichen und malignen Prozessen unterbleibt und NF- κ B wird vermehrt gebildet. Die folgende Zunahme der Interleukine 1, 6 und 12 führt zu Abgeschlagenheit, Antriebslosigkeit und Müdigkeit. Patienten mit Hypocortisolismus berichten über deutlich größere Stressbelastung, Angst, Depressionen und Müdigkeit und es treten mehr körperliche Beschwerden, vornehmlich Schmerzstörungen, wie z. B. Colon irritabile, Fibromyalgie

etc. auf. Die Trias Schmerzempfindlichkeit (z.B. bei Fibromyalgie), Müdigkeit (Burn-Out, CFS) und Stressintoleranz (Reizbarkeit, Hyperreagibilität) ist typisch für Hypocortisolismus. Besonders bedeutsam ist der Zusammenhang zwi-

Info

Trias bei Hypocortisolismus

1. Schmerzempfindlichkeit
2. Müdigkeit
3. Stressintoleranz

schen erniedrigtem Cortisolspiegel und der Hyperreagibilität bei atopischen Erkrankungen wie Asthma und Neurodermitis¹⁰. Eine primäre adrenokortikale Defizienz führt zur Addison-Krankheit. Bei einem Burnout-Syndrom kann es zu einer Erschöpfung der Cortisolausscheidung kommen und zum Fehlen des typischen Morgengipfels.

DHEA

Dehydroepiandrosteron, kurz DHEA, gilt als Anti-Stress-Hormon. Es ist das verbreitetste Steroidhormon im Körper. DHEA bzw. die in der Leber sulfatierte Form (DHEA-S) wird zusammen mit Cortisol in der NNR gebildet und unterliegt der gleichen hypothalamisch-hypophysären Regulation wie dieses, ohne allerdings dem Cortisol-typischen zirkadianen Rhythmus zu folgen. Vielmehr ist für DHEA eine altersbedingte, kontinuierliche Abnahme der Blut- bzw. Speichelskonzentrationen bei großer intraindividuellen Schwankungsbreite zu beobachten.

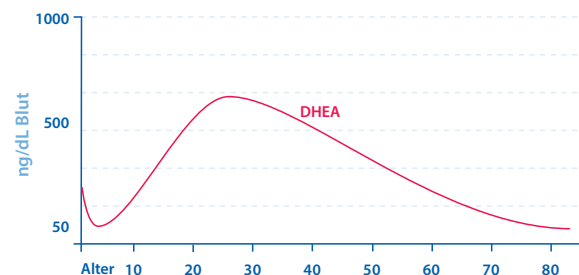
Im Gegensatz zu anderen Hormonen, wie dem männlichen Sexualhormon Testosteron und dem wichtigen Vitalitätshormon DHEA (Dehydroepiandrosteron, einem Vorläufer der Sexualhormone), nimmt die Cortisolsekretion mit zunehmendem Lebensalter nicht ab. Es konnte gezeigt werden, dass die HHNA-Achse altersbedingt Veränderungen unterliegt und das Cortisol/DHEA-Verhältnis während des Alterungsprozesses signifikant ansteigt. Patienten, die im Alter an Demenz erkrankten, wiesen eine signifikant höhere Ratio auf als kognitiv nicht beeinträchtigte ältere Vergleichspersonen¹¹.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die Ursache vieler mit dem Alter assoziierter Erkrankungen durch das Absinken der DHEA-Spiegel bedingt ist. Das Verhältnis von Cortisol zu DHEA wird als Maß für den Alterungsprozess angesehen: je weiter fortgeschritten der Alterungsprozess, desto höher der Cortisol/DHEA-Quotient. Die Einnahme von DHEA-Präparaten scheint die individuelle „Stressresistenz“ zu erhöhen und gegenüber einer ganzen Reihe von altersassoziierten Erkrankungen zu schützen⁶.

Info

DHEA

- wirkt leicht androgen und fördert den Muskelaufbau
- wirkt im Gegensatz zu Cortisol immunmodulierend und stimuliert die TH1-Antwort
- senkt das LDL-Cholesterin
- erhöht das HDL-Cholesterin
- fördert den Cholesterin-Rücktransport zur Leber
- hemmt die Arteriosklerose
- erhöht die Insulinsensitivität
- wirkt anti-inflammatorisch und immunstimulierend
- wirkt antidepressiv und stimmungsaufhellend
- fördert die geistige und körperliche Leistungsfähigkeit



Altersbedingte Abnahme der DHEA-Konzentration im Blut.

Katecholamine

Die Synthese der Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin erfolgt in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks sowie dem sympathischen peripheren Nervensystem und dem Zentralnervensystem.

Grundbaustein für die Synthese der Katecholamine sind die Aminosäuren Phenylalanin bzw. Tyrosin. Für die einzelnen Syntheseschritte sind eine Reihe von Mikronährstoffen, vor allem Vitamin B6 und Magnesium sowie Folsäure bzw. Tetrahydrobiopterin, Vitamin C und Kupfer essentiell.

Info

Tetrahydrobiopterin:

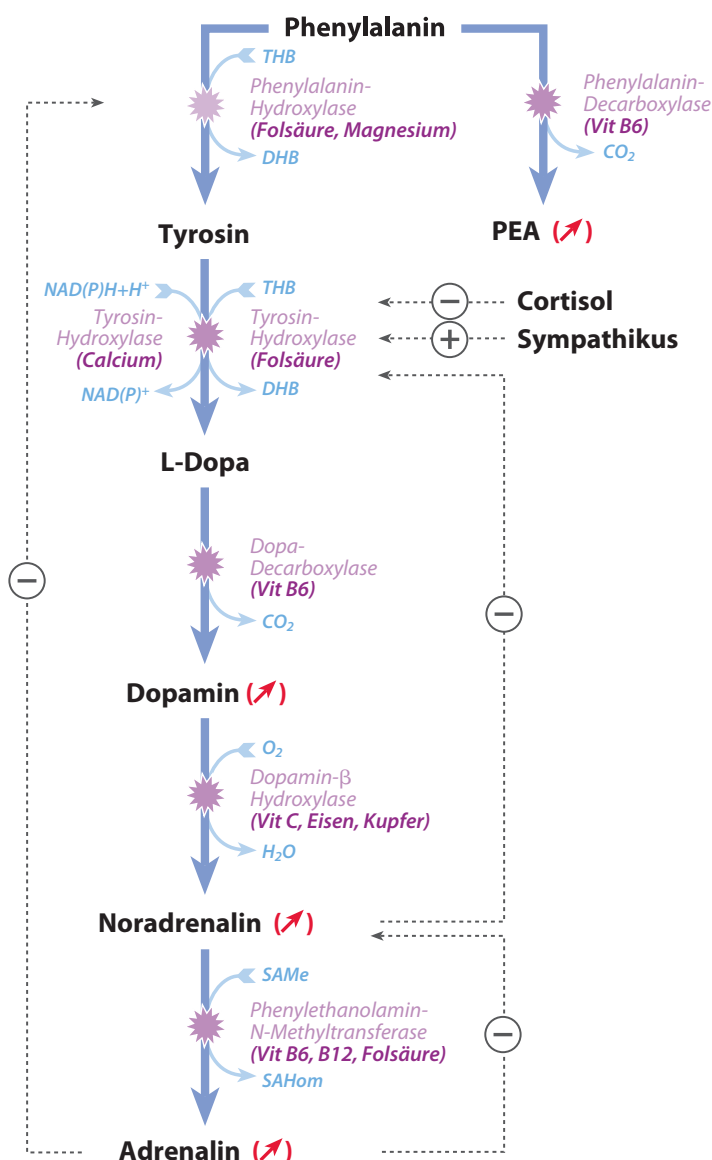
Tetrahydrobiopterin ist ein wichtiger Redox-Cofaktor im Stoffwechsel. Besondere Bedeutung weist Tetrahydrobiopterin bei der Biosynthese der Aminosäure Tyrosin aus Phenylalanin sowie der Katecholamin-Synthese durch die Oxidation von Tyrosin zu L-Dopa auf.

Mangelt es an einem oder mehreren dieser Cofaktoren, resultiert dies einerseits in einer Vitamin B6-, B12- und Folsäure-abhängigen Hyperhomocysteinämie mit erhöhtem Arteriosklerosierisiko. Andererseits führt das Defizit an aktiven Methylgruppen zu einem SAM(S-Adenosylmethionin)-Mangel, der wiederum insbesondere zu einem Adrenalin-Defizit führt. Ein alternativer Stoffwechselweg führt von Phenylalanin zur Synthese von PEA (Phenylethylamin). PEA selbst zählt nicht zu den Katecholaminen, wird jedoch alternativ zu diesen gebildet. PEA wirkt als stimulatorischer Neurotransmitter und moduliert als Verstärker die katecholaminergen Aktivitäten (siehe auch Seite 14).

Info

Katecholamine

- steigern die
 - Glukoneogenese und Lipolyse
 - Herzfrequenz
 - Durchblutung
 - Atemfrequenz
 - metabolische Aktivität
 - Reaktionsbereitschaft
- wirken stimmungsaufhellend



Legende:

(↗) exzitatorisch (↘) inhibitorisch

...+... aktiviert ...-... hemmt

☀ biochem. Reaktion (Vit B6) wichtige Kofaktoren

THB: Tetrahydrobiopterin, DHB: Dihydrobiopterin,
SAMe: S-Adenosyl-L-Methionin, SAHom: S-Adenosylhomocystein

nach Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (eds). Neuroscience-Exploring the Brain, 3rd edition, 2007

Dopamin

Dopamin ist einer der bedeutendsten exzitatorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Dopamin wird aus Phenylalanin bzw. Tyrosin über die inaktive Vorstufe L-DOPA gebildet und ist selbst Ausgangssubstanz für die Bildung von Noradrenalin und Adrenalin. Seine Ausschüttung wird über noradrenerge und CRH-Neuronen stimuliert.

Info

Dopamin

- zentral exzitatorischer Neurotransmitter
- koordiniert Motorik, Konzentration, Motivation, Wahrnehmungsfähigkeit, Vigilanz und geistige Leistungsfähigkeit
- zentraler Botenstoff des Belohnungssystems
→ stimmungsaufhellend

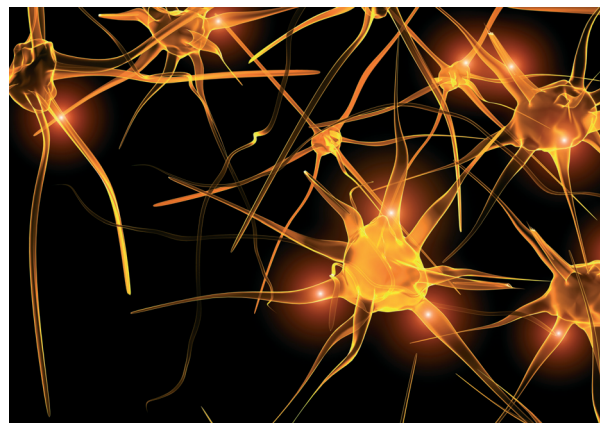
Ein Mangel an Dopamin hat ebenso wie ein Dopamin-Überschuss ungünstige Folgen für den Organismus. Chronischer Dopamin-Überschuss bei gleichzeitigem Serotonin-Mangel führt zu einer zentralen Erschöpfung und schneller Ermüdbarkeit (zentrale Fatigue). Da Dopamin die Bildung freier Sauerstoffradikale fördert, wirkt es neurotoxisch.

Auch ein Dopamin-Mangel führt zu Muskelschwäche, Tagesmüdigkeit und Motivationsverlust. Hinzu treten kognitive Einbußen mit Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen (ADS) und Vergesslichkeit sowie psychovegetative und affektive Symptome wie Libidoverlust, Selbstzweifel und Depressionen.

Die Dopaminproduktion und Dopaminrezeptordichte sind altersabhängig. Der Morbus Parkinson stellt mit dem verfrühten Verlust an Dopaminrezeptoren und der verminderten Synthese die stärkste pathologische Ausprägung des Dopaminmangels dar.

Die zentralnervöse Abstimmung und die Feinkoordination der Antwort auf akuten Stress erfolgen im Zusammenspiel von Cortisol mit den ebenfalls exzitatorischen Katecholaminen Noradrenalin und Adrenalin und in enger Wechselwirkung mit dem eher inhibitorischen, beruhigenden Serotonin.

Zusammen mit Serotonin ist Dopamin an der Vermittlung des Sättigungsgefühls und der Appetitkontrolle beteiligt. Dopamin hemmt außerdem die Ausschüttung des Hormons Prolaktin. Auch außerhalb des ZNS hat Dopamin wichtige Funktionen als Neurotransmitter und ist an der Regulation der Darm- und Nierenfunktion beteiligt. Über D1-Rezeptoren bewirken dopaminerge Neurone eine Dilatation der Nieren- und Mesenterialgefäße und damit eine vermehrte Durchblutung von Niere und Darm.



neuronales Netzwerk

Noradrenalin

Noradrenalin (auch Norepinephrin) wird in den noradrenergen Neuronen insbesondere des Locus coeruleus im ZNS sowie peripher im Sympathikus gebildet. Die Noradrenalin-synthese ausgehend von Dopamin wird durch das Enzym L-Dopamin- β -Hydroxylase mit Sauerstoff, Kupfer und Vitamin C als Cofaktoren katalysiert. Im ZNS liegt das Verhältnis von Noradrenalin zu Adrenalin bei etwa 10:1. Noradrenalin ist maßgeblich an der Steuerung der Reaktionen auf akuten Stress und der Anpassung des Organismus an körperliche und geistige Belastungen beteiligt.

Bei akutem Stress steht Noradrenalin über die Förderung der Freisetzung von CRH und die Aktivierung der Stressachse (Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse, kurz HHNA) in direkter Wechselwirkung mit Cortisol, das die Bereitstellung der dafür erforderlichen Energie vermittelt. Ebenso aktiviert Noradrenalin über den Sympathikus das Nebennierenmark und wird wiederum durch CRH verstärkt. Umgekehrt hemmt Cortisol die noradrenerge Aktivität (siehe Abbildung Seite 6).

Noradrenalin fördert die Aufmerksamkeit und Konzentration. Das noradrenerge System spielt eine wesentliche Rolle in der Vermittlung von Erregung und Aufmerksamkeit sowie beim Erwachen und ist wichtig für die zeitliche und räumliche Orientierung.

Noradrenalin steigert den Blutdruck bei Senkung der Herzfrequenz unter Beibehaltung des Herzminutenvolumens und Konstriktion arterieller Blutgefäße. Über α_2 -Rezeptoren des Hypothalamus steigert es den Appetit. Kurzfristig erhöht Noradrenalin die Entzündungsneigung, hemmt aber langfristig ähnlich wie Cortisol die Aktivität der Immunzellen. Ebenso wie Adrenalin erhöht Noradrenalin die exzitatorische Glutamat-Aktivität im ZNS.

Eine Dauerbelastung führt zunächst zu erhöhten Noradrenalin-Werten mit gleichzeitiger Hemmung des CRH und Serotonin über zentrale beta-Rezeptoren. Analog dem Cortisol kommt es danach zu einem starken Mangel, wie er auch beim Burnout-Syndrom zu beobachten ist.

Adrenalin

Adrenalin (auch Epinephrin) ist ein Hormon, das im Nebennierenmark aus Noradrenalin unter Einfluss von SAME und der Cofaktoren Vitamin B₆, 12 und Folsäure gebildet wird. In Stresssituationen wird Adrenalin als Reaktion auf Gefühle wie Angst oder Wut zusammen mit diesem ins Blut sezerniert und vermittelt u.a. eine rasche Mobilisierung von Energiereserven.

Adrenalin bewirkt eine Steigerung der Herzfrequenz, einen Anstieg des Blutdrucks, eine Dilatation der Bronchien, die Anhebung der Atemfrequenz sowie eine schnelle Bereitstellung von Energiereserven durch Fett- bzw. Glykogenabbau sowie Glukoneogenese. Es verbessert ebenso die Durchblutung zentraler Organe und hemmt die Magen-Darm-Tätigkeit. Im Zentralnervensystem wird Adrenalin als Neurotransmitter in adrenergen Neuronen produziert. Als exzitatorischer Neurotransmitter steigert Adrenalin die

Aufmerksamkeit und das Konzentrationsvermögen und erhöht die exzitatorische Glutamat-Aktivität im ZNS. Seine Wirkung wird über membranständige Adrenorezeptoren vermittelt.

Info

Adrenalin

- steigert
 - Aufmerksamkeit und Konzentrationsvermögen
 - Herzfrequenz
 - Blutdruck
 - Atemfrequenz
 - Mobilisierung von Energie aus Lipolyse und Glykolyse
 - Durchblutung zentraler Organe
- hemmt die Magen-Darm-Peristaltik

PEA

PEA (β -Phenylethylamin) ist ein wichtiger, indirekt wirkender stimulatorischer Neuromodulator. Bei chronischem Fatigue Syndrom (CFS), Depression und ADS/ADHS sind die PEA-Blutspiegel stark erniedrigt, bei Migräne und Schizophrenie ist PEA hingegen stark erhöht.

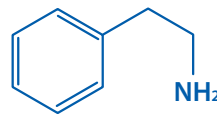
PEA ist ein biogenes Amin, das durch Decarboxylierung aus Phenylalanin synthetisiert wird. Dieser einschrittige, von der Phenylalanin-Decarboxylase unter Beteiligung von Vitamin B6 katalysierte Syntheseweg verläuft unabhängig von der Katecholaminsynthese.

PEA kann ausschließlich aus Phenylalanin synthetisiert werden. Die anregende Wirkung von PEA hält nur kurz an, da es rasch zu Phenylacetylsäure und danach zu Tyramin verstoffwechselt wird. PEA ist lipidlöslich und durchquert vollständig die Blut-Hirn-Schranke. Die Wirkung von PEA wird über einen eigenen PEA-Rezeptor vermittelt. PEA steigert die mentale Aktivität und Aufmerksamkeit und wirkt antriebssteigernd und stimmungsaufhellend. Dies macht sich z.B. auch beim Genuss kakaohaltiger Nahrungsmittel oder Bittermandelöl bemerkbar, die relativ viel PEA enthalten. Auch die durch sportliche Betätigung bewirkte Befindenssteigerung ist im Wesentlichen auf die hierdurch erhöhte PEA-Synthese zurückzuführen und gilt als Hauptgrund für den antidepressiven Effekt körperlichen Trainings. PEA soll bei Verliebten ebenso für die feuchten Hände, den Kloß im Hals als auch die Schmetterlinge im Bauch verantwortlich sein.

Info

PEA

- indirekt als Neurotransmitter aktiv:
 - erhöht durch Aktivierung der Transportsysteme von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin die Verfügbarkeit von Neurotransmittern
- steigert mentale Aktivität und Aufmerksamkeit
- stimmungsaufhellend
- wirkt am Dopamin-Rezeptor als partieller Agonist



PEA (β -Phenylethylamin)

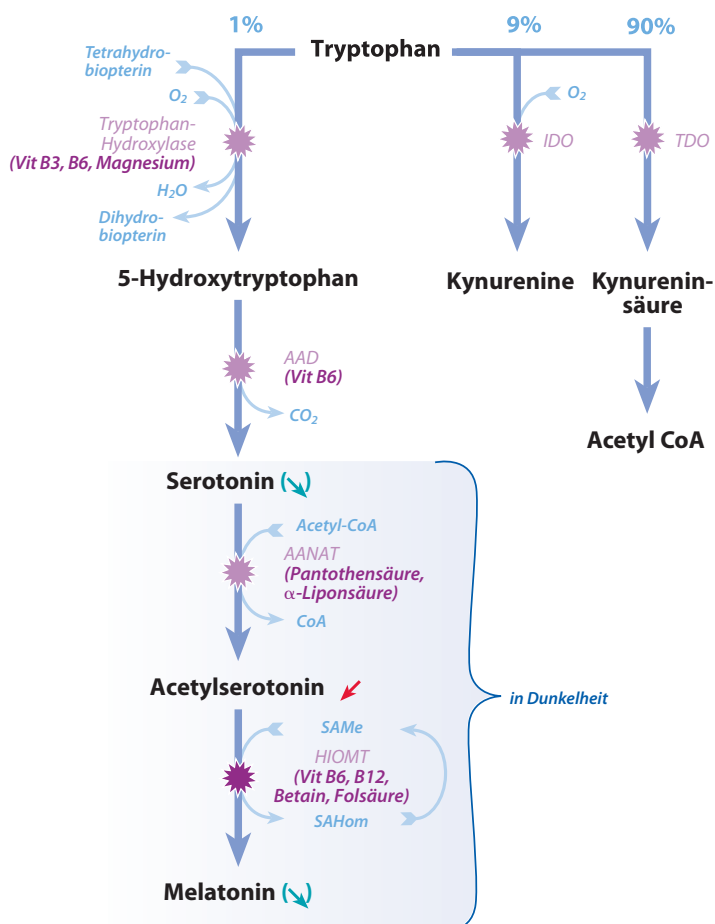
Serotonin

Während Noradrenalin und Dopamin die anregende, stimulierende Komponente bei der neuroendokrinen Regulation des Organismus darstellen, ist Serotonin einer ihrer wesentlichen inhibitorischen Modulatoren.

Serotonin wird im Zentralen Nervensystem (ZNS), in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut, in der Leber sowie der Milz gebildet. Die Aminosäure Tryptophan wird hierbei unter Einfluss der Cofaktoren Vitamin B 6 und Magnesium zu 5-Hydroxytryptophan (5-HT) hydroxyliert und dieses unter dem Einfluss von Vitamin B6 zu Serotonin decarboxyliert (siehe nebenstehende Abbildung).

Die Serotoninspeicherung erfolgt hauptsächlich in serotonergen Neuronen des ZNS, den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut sowie in Thrombozyten.

Allerdings wird nur etwa 1% der bioverfügbaren Tryptophanmenge zur Serotoninsynthese verwendet. Der Hauptanteil wird durch IDO zu Kynureninen bzw. durch die TDO über Kynureninsäuren zu AcetylCoA katabolisiert.



Info

Kynurenine:

Stoffwechselprodukte, die bei der Bildung von Niacin aus der Aminosäure Tryptophan gebildet und über den Urin ausgeschieden werden.

Der durch IDO induzierte Tryptophanabbau ist einerseits Teil des antimikrobiellen und antiproliferativen Repertoires von Zellen, kann andererseits aber auch zur Suppression der T-Zellantwort beitragen. Ein verstärkter Tryptophankatabolismus wird bei Erkrankungen beobachtet, die mit einer zellulären Immunantwort (Th1-Typ) einhergehen. Hierzu zählen z.B. Virusinfektionen, Autoimmunerkrankungen und Krebserkrankungen, aber auch eine Schwangerschaft.

Während zellvermittelter Immunantworten wird das Zytokin IFN-γ vermehrt ausgeschüttet. Hierdurch wird IDO induziert und es erfolgt ein verstärkter Abbau von Tryptophan zu Kynureninen. Somit wird der zur Serotoninsynthese verfügbare Anteil an Tryptophan weiter reduziert. Liegt zusätzlich, z.B. aufgrund chronischer Erkrankungen, eine reduzierte Verfügbarkeit an freiem Tryptophan im

Legende:

(↗) exzitatorisch (↘) inhibitorisch

biochem. Reaktion (Vit B6) wichtige Cofaktoren

HIMT: Hydroxyindol-Methyltransferase

AANAT: Acrylalkyl-N-Acetyltransferase

AAD: aromatische Aminosäuren-Decarboxylase

SAMe: S-Adenosylasethionin

SAHom: S-Adenosylhomocystein

TDO: hepatische Tryptophan-Pyrrolase

nach Lehninger. Biochemie, 3. Auflage, 2001

Serum vor, kann dies zu einer unzureichenden Serotonin-Synthese führen. Hierdurch können serotonerge Funktionen gestört werden und der gesteigerte Tryptophanabbau zur Entstehung von neuropsychiatrischen Symptomen beitragen.

Info

Störungen des Serotoninstoffwechsels sind bei der Pathogenese von Depressionen von besonderer Bedeutung: Analog wurde z.B. ein Zusammenhang zwischen dem verstärkten Tryptophanabbau und einer verminderten Lebensqualität bei Patienten mit malignen Erkrankungen nachgewiesen.

Tryptophanverfügbarkeit und Serotoninsynthese

Damit Tryptophan ins Gehirn gelangen kann, muss es mit Hilfe eines aktiven Transporters die Blut-Hirn-Schranke passieren. Hierbei konkurriert zirkulierendes Tryptophan mit allen großen neutralen Aminosäuren (LNAA) um eine Bindung an diesen unspezifischen Transporter. Die Verfügbarkeit von Tryptophan für serotonerge Neuronen ist daher abhängig vom Verhältnis der Tryptophan-Konzentration und der Aminosäuren-Konzentration im Blut. Eine eiweißreiche Ernährung bedingt somit eine reduzierte Tryptophanaufnahme ins Gehirn.

Durch eine kohlenhydratreiche Nahrung dagegen wird die Insulin-Sekretion erhöht und die Insulin-vermittelte Aufnahme vor allem von Valin, Leucin und Isoleucin in die Muskulatur verstärkt. Durch die hieraus resultierende Verschiebung der Aminosäuren- bzw. Tryptophankonzentrationen im Blut kann Tryptophan über den aktiven Transporter leichter die Blut-Hirn-Schranke passieren und gelangt vermehrt ins Gehirn. Über diesen Mechanismus erklären sich auch die bei Serotonin- oder Tryptophanmangel typischen cravings nach insbesondere kurzkettigen Kohlenhydraten.

Wirkungen von Serotonin

Serotonin hat auch wichtige Funktionen außerhalb des Gehirns: Es spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Darmmotorik und Resorption sowie der Appetitkontrolle und der Erzeugung und Wahrnehmung des Sättigungsgefühls. In Verbindung mit Dopamin und Noradrenalin wirkt Serotonin positiv auf die Stimmungslage und steigert Motivation und körperliche Leistung, wirkt entspannend und antidepressiv, schlaffördernd und erhöht die Schmerzschwelle. Bei Stressreaktionen wird die Bildung von Serotonin anfänglich verstärkt, bei lang anhaltenden Stressbelastungen vermindert sich die Serotonin-Konzentration dagegen erheblich (analog Cortisol und Noradrenalin). Ein hieraus resultierender Serotonin-Mangel kann zu Konzentrationsproblemen, Schlaflosigkeit, Essstörungen, Gewichtszunahme, unspezifischen Bindegewebsschmerzen (Fibromyalgie), Empfindungsstörungen, chronischer Erschöpfung (CFS, Fatigue), Angstzuständen, Migräne, Aufmerksamkeitsstörungen (ADH) und Depressionen führen.

Melatonin (Serotonin-Abbau)

Serotonin selbst ist Vorstufe des für die Schlafregulation wichtigen Hormons Melatonin. Somit resultiert ein Serotonin-Mangel häufig in einer verminderten Synthese von Melatonin, was erhebliche Auswirkungen auf das Schlafverhalten haben kann.

Info

Fruktoseintoleranz und Neigung zu Depressionen:

Interessanterweise kommt es bei der Fruktosemalabsorption durch Komplexbildung von Fruktose mit Tryptophan im Darmlumen zur mangelnden Aufnahme dieser essenziellen Aminosäure. Patienten mit Fruktosemalabsorption zeigen deshalb häufig einen Serotoninmangel und eine höhere Neigung zu Depressionen.

Glutamin, Glutamat, GABA und Glycin

Glutamin

Glutamin ist das Mono-Amid der Glutaminsäure und ein universeller NH_2 -Donor im Stoffwechsel.

Ebenso wie Glutamat spielt Glutamin eine zentrale Rolle bei der Entgiftung und Ausscheidung des Ammoniaks sowie bei der Bildung der Neurotransmitter Glutamat und GABA (siehe nebenstehende Abbildung).

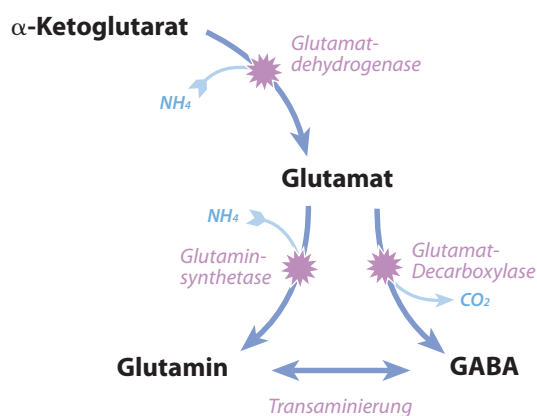
Glutamin ist chemisch eng verwandt mit dem exzitatorisch wirkenden Glutamat, das als Neurotransmitter bei glutamatergen Synapsen im zentralen Nervensystem vorkommt. Da Glutamat neurotoxisch ist und im Überschuss zur neuronalen Degeneration führen kann, existieren Mechanismen, die Glutamat schnell aus dem synaptischen Spalt entfernen. Ein Teil des Glutamates wird deshalb nach erfolgter Ausschüttung in den synaptischen Spalt hinein in benachbarte Gliazellen aufgenommen. Hier erfolgt eine Umwandlung des Glutamats in Glutamin. Da Glutamin keine exzitatorische Wirkung auf die postsynaptische Membran hat, kann dieses nun in die präsynaptischen Neuronen zurücktransportiert werden. In den Neuronen wird das Glutamin dann zu Glutamat umgebaut und kann erneut exzitatorisch wirksam werden.

Glutamin ist die wichtigste, nicht-essentielle Stickstoffquelle und der bedeutendste Energielieferant in der Nahrung. Es ist wichtig für die DNA-Synthese, da alle sich häufig teilenden Körperzellen einen hohen Bedarf an Glutamin haben. Dies gilt insbesondere für die Mukosa-Zellen des Darms, die Epithelien der Atemwege, aber auch für die Leukozyten.

Zusammen mit Cystein und Glycin ist Glutamin wichtiger Baustein von Glutathion – einem der wichtigsten antioxidativ wirksamen Stoffe des Körper.

Info

Ein Mangel an Glutamin kann bei chronischen Entzündungen, Darmerkrankungen, nach Traumata und Operationen entstehen.



Glutaminzyklus

Glutamat

Glutamat ist der bedeutendste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS.

Als Glutamat wird das Salz der sauren Aminosäure Glutaminsäure bezeichnet. Glutamat ist nicht nur Baustein von Proteinen, sondern es spielt auch eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel, da es über den Citratzyklus mit dem Kohlenhydratstoffwechsel verbunden ist.

Besondere Bedeutung hat Glutamat bei der Bindung des während des Protein- und Aminosäureabbaus frei werdenden Zellgiftes Ammoniak: Dieses wird während der Bildung von Glutamat und Glutamin gebunden und dient der spontanen Engiftung aller Gewebe einschließlich des Gehirns. Glutamat entsteht im Citratzyklus unter Einfluss der Glutamatdehydrogenase aus alpha-Ketoglutarat und einem Ammoniumion. Über die Reaktion der Glutamin-Synthetase kann unter Bildung von Glutamin ein weiteres Ammonium abgefangen werden. Im Zentralnervensystem wird Glutamat mit Hilfe der Glutamat-Decarboxylase (GAD) in den Neurotransmitter GABA umgewandelt. GABA wiederum kann zu Glutamin transaminiert werden. Somit ist Glutamat sowohl Vorläufer als auch wichtigster Gegenspieler des Neurotransmitters GABA.

Glutamat wird an den Synapsen übertragen und bindet postsynaptisch an spezifische Glutamat-Rezeptoren. Man nimmt an, dass an rund 70 % aller schnellen erregenden Synapsen des ZNS Glutamat als Neurotransmitter fungiert. Glutamat ist ausgeprägt neurotoxisch und führt im Überschuss zur neuronalen Degeneration (Exzitotoxizität). Dies

Info

Glutamat ist wesentlich an der Vermittlung und Verarbeitung von Sinnesreizen, der Steuerung intendierter Bewegungen und höherer Gehirnfunktionen wie Gedächtnis und Lernen beteiligt

macht verständlich, warum eine ganze Reihe metabolischer und sog. Reuptake-Mechanismen existieren, die für die schnelle Elimination von Glutamat aus dem synaptischen Spalt sorgen.

Ein Überschießen der Glutamat-Aktivität bzw. unzureichende Inhibition führt zu Stress, innerer Unruhe und Depression. Mildere chronische Fehlfunktionen glutamaterger Systeme sind bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Huntington, M. Alzheimer, M. Parkinson, vaskulärer Demenz, amyotrophischer Lateralsklerose, AIDS-Neurodegeneration, Tourette- und Korsakoff-Syndrom beteiligt.

Glutamat steigert die Aktivitätssignalvermittlung der Neuronen und ist entscheidend an der Kontrolle der Fähigkeit des Gehirns zur Wahrnehmung und zur Anpassung an die Umwelt beteiligt. So ist Glutamat bei der Vermittlung und Verarbeitung von Sinnesreizen, der Steuerung intendierter Bewegungen und höherer Gehirnfunktionen wie Gedächtnis und Lernen beteiligt. Glutamat beeinflusst die Sekretion hypophysärer Hormone wie hGH und ACTH. Auch wirkt es appetitsteigernd und dämpft das Sättigungsempfinden.

GABA

GABA (γ -Aminobuttersäure) ist eine nicht-proteinogene Aminosäure, die als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter im ZNS große Bedeutung hat: GABA ist direkter Antagonist des bedeutendsten exzitatorisch wirksamen Neurotransmitters Glutamat. GABAerge Neurone sind in der Regel Interneurone, die die neuronale Kommunikation modulieren.

GABA wird im ZNS auf zwei möglichen Synthesewegen gebildet: Durch eine einfache Decarboxylierung kann GABA aus Glutamat gebildet werden. Hierdurch wird der stärkste exzitatorische Neurotransmitter in den stärksten inhibitorischen Neurotransmitter umgewandelt.

Zusätzlich wird GABA nach der Ausschüttung in den synaptischen Spalt zum Teil in benachbarte Gliazellen transportiert. Dort erfolgt über eine Transaminierung der Umbau zu Glutamin. Das Glutamin kann bei Bedarf in das präsynaptische Neuron transportiert und dort erneut zu Glutamat umgewandelt werden (Glutaminzyklus). Das Glutamat selbst kann durch eine Carboxylierung wiederum zu GABA umgebaut werden.

Die Wirkung von GABA beruht darauf, dass die präsynaptische Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter gehemmt wird. GABA hemmt die neuroendokrine Stressachse (siehe Seite 6) und hat durch seine modulierende Wirkung auf die Insulinsekretion Einfluss auf den Stoffwechsel. Darüber hinaus fördert GABA die Freisetzung von Wachstumshormonen.

Info

- GABA ist der bedeutendste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS.
- GABA und Glutamat wirken bei fast allen neuronalen Abläufen im ZNS mit.

GABA wirkt anxiolytisch, muskelrelaxierend, antikonvulsiv, analgetisch und blutdruckstabilisierend. Außerdem besitzt GABA eine schlaffördernde Wirkung.

GABA-Mangel wird unter anderem im Zusammenhang mit Bluthochdruck, chronischen Schmerzen, Colon irritabile, Epilepsie, Schizophrenie und PMS gesehen.

Häufige Symptome eines GABA-Mangels sind Kohlenhydrat-Craving, Muskelverspannungen, Tinnitus, veränderte Geruchsempfindung, Parästhesien, nächtliches Schwitzen, Gedächtnisstörungen, Ungeduld, Impulsivität, Angst-/Panikzustände, Hyperventilation und beschleunigter Puls.

Glycin

Glycin ist eine nicht-essentielle proteinogene Aminosäure, die unter Abspaltung der Hydroxymethylgruppe aus Serin gebildet wird. Im Kollagen des Bindegewebes findet sich Glycin in besonders hohen Konzentrationen.

Glycin besitzt eine stark antioxidative Wirkung und ist zusammen mit Cystein und Glutaminsäure Baustein des Glutathions, dem wichtigsten endogenen Radikalfänger. Damit in Zusammenhang steht die antiinflammatorische Wirkung von Glycin. Gleichzeitig stimuliert es auch das zelluläre Immunsystem.

Glycin ist im Hirnstamm und dem Rückenmark der mengenmäßig überwiegende Neurotransmitter und weist sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Effekte auf: Glycin wirkt im Vorderhirn auf Glutamat-Rezeptoren und bahnt die Wirkung von Glutamat. Weitere exzitatorische Komponenten von Glycin sind ein anregender Effekt auf Gedächtnisfunktion, Lernen und Aufmerksamkeit.

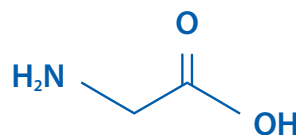
Im Zentralnervensystem wirkt Glycin neben GABA als wichtiger inhibitorischer Neurotransmitter. Es moduliert motorische und sensorische Impulse und spielt für die Sinneswahrnehmung und Bewegung eine bedeutende Rolle. Es wirkt entspannend und schlaffördernd und scheint auch das Schmerzempfinden zu verringern.

Der anxiolytische Effekt von Glycin scheint sich daraus zu erklären, dass Glycin als Gegenspieler von Noradrenalin wirkt: Es verhindert die Freisetzung von Noradrenalin aus dem Locus coeruleus und damit die Aktivierung des Nucleus accumbens, der als Vermittler der Angst- und Panikzustände gilt.

Ein Glycin-Mangel tritt normalerweise nicht auf, doch ist die Glycin-Ausscheidung mit dem Harn z.B. bei einer Angststörung infolge eines erhöhten Glycin-Umsatzes erhöht.

Info

Glycin induziert am Glycin-Rezeptor hemmende postsynaptische Potentiale (inhibitorische Wirkkomponente), aktiviert aber auch Glutamat-Rezeptoren (exzitatorische Wirkkomponente).



Glycin

Modulatoren

Taurin

Taurin, oder 2-Aminoethansulfonsäure, ist eine organische Säure, die eine Aminogruppe besitzt und deshalb oft als Aminosäure bezeichnet wird.

Taurin wird vom erwachsenen menschlichen Körper in der Regel in ausreichender Menge selbst hergestellt: Etwa 10% des gesamten Cysteinsatzes wird unter Beteiligung des als Coenzym fungierenden Vitamins B6 für die Taurinsynthese aufgewendet. Unter besonderen Umständen kann der Bedarf an Taurin erhöht sein; ein Mehrbedarf kann durch Leistungssport, bestimmte Augenerkrankungen, Arteriosklerose, Lebererkrankungen, aber auch durch erhöhten oxidativen Stress verursacht werden.

Taurin spielt eine wichtige Rolle als inhibitorischer Neurotransmitter: Taurin erhöht in Nervenzellen die Permeabilität für Chloridionen und führt dadurch zu einer Hyperpolarisierung der Synapsenmembran. Damit hemmt es die Ausbildung eines Aktionspotenzials und somit die Reizweiterleitung im Zentralen Nervensystem.

Taurin ist wirksame Substanz bei der Regulation und Reduzierung des intrazellulären Calcium-Spiegels in Neuronen. Unter anhaltender Glutamat-Stimulation verlieren die Neuronen die Fähigkeit, die intrazelluläre Calciumkonzentration effektiv zu regulieren. Unter diesen Umständen setzen die erregten Neuronen deutliche Mengen an Taurin frei.

Info

Funktionen von Taurin:

- Neurotransmitter
- Neuroprotektor
- reguliert Calcium-Bindung und -Transport
- trophischer Faktor bei der Entwicklung des Zentralnervensystems
- hält strukturelle Integrität der Membran aufrecht
- hält Retinafunktion aufrecht
- beteiligt an Bildung von Gallensalzen, die Resorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen ermöglichen

Hierdurch wird der Calciumeinstrom ins Cytosol gebremst. Taurin ist somit an der Regulation der Calcium-Homöostase im Herzen beteiligt. Hier wirkt es antiarrhythmisch sowie positiv und negativ inotrop.

Weiterhin wirkt Taurin an der Bildung von Gallensalzen in der Leber durch Konjugation mit Gallensäuren mit. Diese Konjugate ermöglichen die Resorption von Lipiden und fettlöslichen Vitaminen. Ein Taurinmangel kann aus diesem Grund ein verdicktes Gallensekret und hierdurch hervorgerufene Cholestasen zur Folge haben.

Info

Taurin konnte zum ersten Mal aus der Galle eines Stieres isoliert werden und erhielt so seinen Namen.

L- Theanin

L-Theanin, auch 5-N-Ethyl-L-Glutamin, ist eine der am häufigsten vorkommenden Aminosäuren im Japanischen Grünen Tee bzw. in den Blättern des Teestrauches (*Camellia sinensis*).

Natürlicherweise wird Theanin über Grünen Tee aufgenommen, der immer auch bestimmte Mengen an Koffein, dem natürlichen Gegenspieler von Theanin, enthält.



Theanin ist ein Derivat der Glutaminsäure, welche einen wichtigen Neurotransmitter darstellt. Theanin kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und beeinflusst als Neuromodulator die Neurotransmitter-Konzentrationen im Zentralnervensystem. Die detaillierten Mechanismen hierbei sind noch weitgehend unklar.

Info

Wirkungen von Theanin:

- neuromodulierend
- neuroprotektiv
- erniedrigt
 - Blutdruck
 - Noradrenalin-Spiegel
 - Serotonin-Konzentrationen im Rattenhirn
- erhöht
 - intrazerebrale GABA-Konzentration
 - Tryptophan-Konzentration im Rattenhirn
 - Dopamin-Freisetzung

An Ratten konnte gezeigt werden, dass Theanin blutdrucksenkende Eigenschaften besitzt und die Theanin-Injektion ins Corpus striatum zu einer vermehrten Dopamin-Freisetzung führt. Eine intraperitoneale Gabe von Theanin erhöhte in Mäusen die intrazerebrale GABA-Konzentration. Einige Daten zeigen einen neuroprotektiven Effekt von Theanin auf: Dieser scheint über Glutamat-Rezeptoren vermittelt zu sein, wobei Theanin als Glutamat-Rezeptor-Antagonist zu wirken scheint.

All diese Beobachtungen legen nahe, dass L-Theanin einen beruhigenden Effekt auf die Neurotransmission und die Stimmungslage aufweist. Auch eine angstlösende Wirkung wird L-Theanin zugeschrieben.

Histamin

Histamin besitzt vielfältige Funktionen im menschlichen Organismus. Es wirkt als Gewebshormon und beeinflusst die Sekretion zahlreicher Neurotransmitter indirekt. Weiterhin ist Histamin an der Immunabwehr beteiligt und spielt eine zentrale Rolle bei allergischen Reaktionen sowie inflammatorischen Prozessen.

Histamin ist ein biogenes Amin, das durch Decarboxylierung aus der Aminosäure Histidin synthetisiert wird. Histamin wird in Mastzellen, Zellen der Epidermis und der Magenschleimhaut gebildet und in Vesikeln gespeichert. Aus diesen Vesikeln wird Histamin bei IgE-vermittelten allergischen Typ I-Reaktionen freigesetzt und führt zu den typischen Allergie-assoziierten Reaktionen wie z.B. lokaler Rötung, Juckreiz, Schwellung und der Bildung von Quaddeln und Ödemen. Systemisch führt die Histaminausschüttung zu einer Kontraktion großer und Erweiterung kleiner Blutgefäße, woraus ein Anstieg der Herzfrequenz und ein Anstieg der Körpertemperatur resultieren kann.

Eine wichtige Rolle spielt Histamin als indirekter Neurotransmitter im Gehirn. Ausschließlich im Wachzentrum des Hypothalamus, dem Nucleus tuberomammillaris, sind Histamin-freisetzende Neurone lokalisiert, die praktisch in alle Hirnregionen projizieren.

Die neuronale Histamin-Freisetzung wird durch Extremsituationen wie z.B. Dehydrierung, Hypoglykämie oder einer Vielzahl an Stressoren verstärkt. In diesen Stresssituationen werden über Histamin die hypophysäre ACTH-Ausschüt-

tung sowie die hypothalamische CRH-Sekretion angeregt. Über präsynaptische Rezeptoren hat Histamin einen inhibitorischen Einfluss auf noradrenerge, serotoninerge, cholinerge, dopaminerge und glutaminerge Neuronen. Über präsynaptische Histamin-Rezeptoren dagegen hat Histamin einen hauptsächlich exzitatorischen Einfluss.

Info

Histamin aktiviert die Stressachse, steigert die Verfügbarkeit von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin (exzitatorische Wirkkomponente), aber auch die von Serotonin (inhibitorische Wirkkomponente).

Die neuronale Histamin-Freisetzung zeigt einen klaren Rhythmus: Sie entspricht dem Rhythmus der Ausbildung von Aktionspotenzialen von histaminergen Neuronen während des Schlaf-Wach-Rhythmus.

Das zentrale Histamin-System ist in viele Funktionen des Zentralnervensystems involviert. So wird das Erwachen, Angst, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, die stressinduzierte Freisetzung von Hormonen aus der Hypophyse, Schmerzwahrnehmung sowie das Sättigungsgefühl von neuronalen Histaminausschüttungen mitbestimmt.

Stress und Stresserkrankungen

Sowohl physischer als auch psychischer Stress kann nachhaltige Auswirkungen auf das körperliche und seelische Wohlbefinden des Menschen haben. Die zentralnervöse Abstimmung und Feinkoordination einer Stressantwort erfolgen im Zusammenspiel von Cortisol mit den ebenfalls exzitatorischen Katecholaminen Noradrenalin und Adrenalin und in enger Wechselwirkung mit dem eher inhibitorischen Serotonin.

Dauerhaft hohe Stressniveaus sind signifikant mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Stress und chronischen Schmerzzuständen wie z.B. der Fibromyalgie. Ebenso eng korrelieren verschiedene Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Colon irritabile, Ulcus pepticum, Colitis ulcerosa) oder Störungen der Sexualfunktionen (prämenstruelles Syndrom u.a.). Eine enge Assoziation besteht auch zwischen dem Cortisolspiegel und dem Essverhalten. Ein stressbedingt dauerhaft erhöhter Cortisolspiegel (Hypercortisolismus) bewirkt eine Steigerung der Nahrungsaufnahme und kann, zusammen mit der mineralokortikoiden Wasserretention sowie einer abdominalen Fettverteilung, zu deutlicher Gewichtszunahme führen.

Akuter Stress

Der Organismus reagiert auf einen Stressreiz mit einer Mobilisierung von Energiereserven, erhöhtem Grundumsatz, einer Beschleunigung des Kreislaufs und der Atmung, einer verbesserten Durchblutung der Muskulatur sowie erhöhter Aufmerksamkeit. Gleichzeitig werden nicht flucht- oder angriffsrelevante Körperfunktionen wie die Verdauung, das Immunsystem und die Sexualorgane sowie das Schmerzempfinden gehemmt. Im Gehirn wird die relativ langsame Verarbeitung des Großhirns in seinem Einfluss zurückgedrängt und schematische Entscheidungsmuster des Stammhirns werden mit Vorrang ausgestattet. Eine Reaktion kann dann rascher, wenn auch mit größerer Fehlerquote, erfolgen. Dies sind normale physiologische Vorgänge, die bei entsprechender Erholung keine negativen Auswirkungen haben. Krankheitsfördernd werden sie aber,

Info

Bei Eustress zeigt sich überwiegend eine katecholaminerge Aktivierung, bei Distress überwiegen eine Mobilisierung und Immunsuppression durch Cortisol.

wenn die Anzahl und Stärke der Stressreize nicht weiter verarbeitet werden können und die physiologischen Kompensationsmechanismen überfordern (siehe Abb. Seite 6).

Die Vermittlung der Stressreaktionen vollzieht sich innerhalb eines umfangreichen, komplexen Netzwerkes aus Hormonen und Neurotransmittern. Auf einen akuten Stressreiz hin beginnt die Transmitter- und Hormonkaskade mit der Ausschüttung von Noradrenalin im Locus coeruleus und von CRH aus dem Hypothalamus. Durch diese beiden Substanzen werden die Hormone der Stressachse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, HHNA) und

Info

Ursachen von Stress (Stressoren):

- physikalische Faktoren (Hitze, Kälte, Lärm, UV- u.a. Strahlung, Reizüberflutung)
- chemische Faktoren (toxische Bestandteile von Zigarettenrauch, Alkohol, Auto-/Industrieabgase)
- beruflicher Stress (Mobbing, Arbeitssituation, Arbeitsplatz(un)sicherheit, Über- bzw. Unterforderung)
- sozialer Stress (Beziehungskrisen, Tod von nahestehenden Personen, eigene und fremde Erwartungshaltungen, Angst vor sozialem Abstieg, Isolation)

des Nebennierenmarks sowie die Neurotransmitter im Rahmen der Stressantwort gesteuert. Der Sympathikus, Adrenalin und Cortisol vermitteln die Stoffwechselanpassung zur Energiebereitstellung, die Aktivierung der stressrelevanten Herz-Kreislauf-Funktionen sowie die Modulation anderer Hormonsysteme und des Immunsystems. Die koordinierte Aktivierung von anregenden und dämpfenden Prozessen ist entscheidend für das Gleichgewicht in diesen Regelkreisen und die schnelle Wiederherstellung des Normalzustandes.

empfohlene Diagnostik

4516	Cortisoltagesprofil	Testset 58,29 67,03
4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisolagesprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
6278	plus GABA, Glutamat	2. Morgenurin angesäuert 91,04 91,74
5317	Vitalstoff-Profil Vitamin A, B6, B12, D, E, Folsäure, Coenzym Q10, Magnesium, Selen, Zink, kl. Blutbild	Serum lichtgeschützt 2x EDTA Heparin 170,72 191,79

Chronischer Stress

Übersteigen Anzahl, Dauer und Intensität der Stressoren die Kompensationskapazität der Stress-Regelkreise, wird der Organismus in eine Art „Daueralarm-Zustand“ versetzt. Dieser kann mit der Zeit die Gesundheit stark beeinträchtigen. Zudem ist es ein sich selbst verstärkender Prozess: Stress erzeugt Stress, und es genügen zunehmend kleinere Reize, um eine Stressreaktion auszulösen und diese schließlich chronisch werden zu lassen.

Bei chronischem Stress ist die hormonelle Stressachse (HHNA) dauerhaft aktiviert, wodurch die nächtliche und frühmorgentliche Cortisol-Produktion gegenüber dem Normalzustand wesentlich erhöht ist. Der normale Tagesrhythmus des Cortisol-Spiegels bleibt hierbei allerdings erhalten. Bei länger anhaltender Stressbelastung und somit andauerndem Cortisolüberschuss kann der typische Cortisol-Tagesrhythmus jedoch aufgehoben werden: Hierbei können starke Tagesschwankungen mit z.T. chaotischen Kurvenverläufen auftreten. Ein andauernder Cortisol-Überschuss kann in einer verminderten Empfindlichkeit auf Glu-

kokortikoide resultieren: Es wird vermutet, dass dies z. T. auf eine beeinträchtigte Funktion des Glukokortikoid-Rezeptors zurückzuführen ist, die nicht nur durch z.B. entzündungsfördernde Zytokine, sondern auch durch z.B. chronischen Stress ausgelöst wird. Der Mechanismus dieser Glukokortikoid-Resistenz ist bisher kaum verstanden. Als besonders gravierend wurde die anhaltende Cortisol-Schüttung betrachtet: Diese wurde als neurotoxisch angesehen. Hiervon betroffen sollte besonders der Hippocampus im limbischen System sein, der eminent wichtig für die Gedächtniskonsolidierung und räumliche Orientierung ist.

Auch das Verhältnis der anderen Neurotransmitter und Hormone zueinander ist bei chronischem Stress gestört. Chronischer Stress stört das Verhältnis von Noradrenalin und Adrenalin. Zunächst steigt der Noradrenalin-Spiegel deutlich an, während die medulläre Aktivität abnimmt und zu einer drastischen Abnahme des Adrenalins führt. Bei weiter anhaltendem Stress sinkt Noradrenalin zusammen mit Dopamin ab und es entsteht ein Mangel an den

genannten Botenstoffen. Serotonin wird unter der Stressbelastung stärker verbraucht, gleichzeitig sinkt hierbei jedoch auch die Produktionsmenge ab, so dass ein Serotoninmangel entstehen kann. Dieser Neurotransmitter-Mangel resultiert in einer veränderten Aktivität von Hypophyse, Hypothalamus und Nebennierenrinde. Das Ungleichgewicht im Neurotransmitter-System führt somit zum Auftreten zahlreicher Gesundheitsstörungen, von denen besonders Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Migräne, Schlafstörungen oder Angstzustände augenfällig werden.

empfohlene Diagnostik

4516	Cortisoltagesprofil	Testset 58,29 67,03
4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisoltagesprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
6278	plus GABA, Glutamat	2. Morgenurin angesäuert 91,04 91,74
5317	Vitalstoff-Profil Vitamin A, B6, B12, D, E, Folsäure, Coenzym Q10, Magnesium, Selen, Zink, kl. Blutbild	Serum lichtgeschützt 2x EDTA Heparin 170,72 191,79

Info

Folgen chronischen Stresses:

- Leistungsschwäche
- Bluthochdruck
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Muskelverspannungen
- Muskelschwäche
- trockener Mund
- Magenbeschwerden
- Colon irritabile
- Insulinresistenz
- Libidoverlust
- Impotenz
- Unruhe
- Ablenkbarkeit
- beschleunigte Zellalterung
- Immunsuppression
- erhöhte Infektanfälligkeit
- Inflammation
- Essstörungen*
- Adipositas
- verschlechterte Wundheilung
- Depression*
- Aggressivität
- Müdigkeit
- Erschöpfung (Fatigue)*
- Schlafstörungen*
- Angstzustände
- chronische Schmerzen (Fibromyalgie, Migräne, Kopfschmerzen)*
- Konzentrationsstörungen*
- Gedächtnisstörungen*
- Wortfindungsstörungen*
- Koordinationsstörungen*

Die Anzeichen für chronischen Stress sind vielfältig und beim einzelnen Betroffenen sehr unterschiedlich.

* verstärkt und besonders ausgeprägt bei Burnout-Syndrom

Prämenstruelles Syndrom (PMS) und Perimenopausales Syndrom

Etwa 2/3 aller Frauen leiden unter PMS-Symptomen; mindestens ebenso viele unter Beschwerden im Rahmen der Menopause. Die hormonellen Veränderungen wie schwankende Östrogen- oder Progesteron-Spiegel, Ungleichgewichte androgener oder östrogenen Hormonmengen sowie ein LH-Anstieg beeinflussen auch die Neuroregulation.

Die neuroregulatorischen Defizite äußern sich in einem Mangel an Noradrenalin, Dopamin und Serotonin. Dies ist häufig kombiniert mit einem Mangel an inhibitorischen Neurotransmittern wie GABA.

empfohlene Diagnostik

5304	Neuro-Balance-Profil Adrenalin, Cortisol im Tagesprofil, DHEA, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
4503	PMS/Hormone im Speichel DHEA, Östradiol, Progesteron, Testosteron	Testset 81,60 93,84
3245	plus Serotonin im Urin	Testset 35,55 40,88
6281	plus Magnesium, Vitamin B6	EDTA, Heparin 39,40 45,08

Info

körperliche Symptome des PMS:

- Wasseransammlungen im Körper
- Hautveränderungen
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Erschöpfungssymptome
- Migräne
- Ohnmacht
- Übelkeit
- Magen-Darm-Beschwerden
- Krämpfe im Unterleib
- Kopf- und Rückenschmerzen
- Heißhunger oder Appetitlosigkeit
- schmerzhaftes Ziehen in den Brüsten

- extreme Empfindlichkeit der Brüste gegenüber Berührung (Mastodynie)
- erhöhte Sensibilität auf Reize (Licht, Berührung, Lärm, Geruch, Zeit- und Arbeitsdruck)

seelische Symptome des PMS:

- Stimmungsschwankungen (Gemütslabilität)
- Antriebslosigkeit
- Hyperaktivität
- Depressionen oder „manische“ Phasen
- Angstzustände
- Reizbarkeit
- Aggressivität

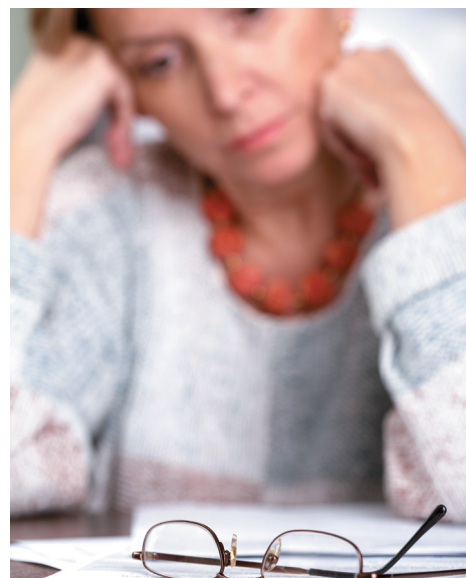
Fatigue

Das Erschöpfungs-Syndrom (Fatigue) tritt bei den verschiedensten neurologischen Erkrankungen auf. Maßgebliches Zeichen einer generell erhöhten Erschöpfung ist die mangelnde Fähigkeit, geplante Aktivitäten in die Tat umzusetzen und diese Umsetzung über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten.

Da eine Fatigue sowohl die geistig-emotionale als auch die körperliche Leistungsfähigkeit betrifft, wird zwischen zentraler und peripherer Fatigue unterscheiden.

Während bei der peripheren Erschöpfung die muskuläre Erschöpfung im Vordergrund steht, findet sich die zentrale Fatigue als charakteristisches Symptom, das bei einer dekompensierten Stresssituation auftritt und z.B. für das Burnout-Syndrom typisch ist.

Fatigue-Patienten klagen, trotz ausreichender Schlafphasen, über anhaltende Schwäche und Abgeschlagenheit. Bereits geringe Belastungen führen zur Überforderung, so dass die Betroffenen ihre Aktivitäten im privaten und beruflichen Umfeld deutlich reduzieren. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die zentrale Fatigue mit einem pathologisch gesteigerten Verbrauch der Katecholamine verknüpft ist. Tiermodelle legten die Vermutung nahe, dass das Verhältnis von 5-Hydroxytryptophan (Vorläufersubstanz von Serotonin) zu Dopamin eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Fatigue spielt.



empfohlene Diagnostik

4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisolagesprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
6278	plus GABA, Glutamat	2. Morgenurin angesäuert 91,04 91,74
3242	plus Histamin im Urin	Testset 55,95 64,34
6230	Nitrostress-Profil Citruillin, Methylmalonsäure, Nitrophenyl-essigsäure	1. Morgenurin 71,42 76,41
5107	plus DNA-Oxidation	1. Morgenurin 43,72 50,28
6233	plus 8-Epiprostaglandin F2α	1. Morgenurin 35,99 36,34
5119	plus Lactat/Pyruvat-Ratio	NaF-Plasma 30,31 34,86
5106	plus Lipidperoxidation (PerOx)	Serum 26,23 30,16
2308	plus Neopterin	Serum lichtgesch. 25,58 25,58
6231	plus Nitrotyrosin	EDTA 33,22 38,21

Chronisches Erschöpfungs-Syndrom (CFS)

Das chronische Erschöpfungssyndrom (CFS) ist die idiopathische Form der Fatigue. Bei der CFS handelt es sich um eine lähmende mentale und physische Erschöpfung, die von einer spezifischen Kombination weiterer Symptome begleitet ist. Hierzu zählen neben Kopf-, Hals-, Gelenk- und Muskelschmerzen auch Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie nicht erholsamer Schlaf. Aber auch Empfindlichkeiten der Lymphknoten, Sehstörungen, Allergien, subfebrile oder leicht erhöhte Temperaturen sowie eine anhaltende Verschlechterung des Zustandes nach Anstrengung zählen zu den typischen, mit CFS assoziierten Symptomen.

Bei der Ausbildung des Chronischen Erschöpfungssyndroms spielen neuroendokrine Dysbalancen offensichtlich eine wichtige Rolle. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Vielzahl der Patienten mit CFS eine Unterfunktion der Cortisol-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse) aufweist. Ein milder Hypocortisolismus, die abgeschwächte ACTH-Ausschüttung auf Stressreize sowie eine verstärkte Sensitivität auf negatives Feedback auf Glukokortikoide hin scheinen hierbei beteiligt zu sein.

Auch eine hierdurch ausgelöste Schwächung bzw. chronische Aktivierung des Immunsystems wird als Krankheitsauslöser vermutet.

➡ Weitere Informationen finden Sie in unserer Fachinformation "Nitrostress". (FIN 0045)

Info

nitrosativer Stress & chronisches Erschöpfungs-Syndrom

Die Symptome, die das Chronische Erschöpfungs-Syndrom und Post-traumatische Stresserkrankungen charakterisieren, können durch eine zelluläre Hypoxie ausgelöst werden.

Der sog. Nitrosative Stress ist durch eine überschießende Bildung von Stickstoffmonoxid gekennzeichnet und induziert ein chronisches Energiedefizit sowie ausgedehnte Stoffwechselstörungen. Diese betreffen stark energiebedürftige Organe wie das zentrale Nervensystem und die Muskulatur besonders stark.

empfohlene Diagnostik

4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisoltagessprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
5435	CFS-Panel 1 Katecholamine, DHEA, Cortisol, Serotonin, Histamin	Testset 147,77 164,20
5483	CFS-Panel 2 TSH, sTfR, Vitamin B6, D, Calcium, Kalium, Kupfer, Magnesium, Selen, Zink, kl. Blutbild	Serum, 2x EDTA, Heparin 129,58 140,85
6230	Nitrostress-Profil Citrullin, Methylmalonsäure, Nitrophenyl-essigsäure	1. Morgenurin 71,42 76,41
5107	plus DNA-Oxidation	1. Morgenurin 43,72 50,26
6233	plus 8-Epiprostaglandin F2α	1. Morgenurin 35,99 36,34
5119	plus Lactat/Pyruvat-Ratio	Naf-Plasma 30,31 34,86
5106	plus Lipidperoxidation (PerOx)	Serum 26,23 30,16
2308	plus Neopterin	Serum lichtges. 25,58 25,58
6231	plus Nitrotyrosin	EDTA 33,22 38,21

Übertrainingssyndrom



Durch kontinuierlich zu hohe Trainingsintensitäten und/oder unzureichende Regenerationszeiten zwischen den Trainingseinheiten kann sich bei Sportlern ein Übertrainingssyndrom (OAS, Overtrained Athlete Syndrome) entwickeln. Meist kommt es zu einem unerwarteten Zusammenbruch der körperlichen Leistungsfähigkeit bei scheinbar völliger Gesundheit. Die zu erbringende sportliche Leistung wird vom Trainierenden als zunehmend schwerer und ermüdender empfunden und die Leistungsfähigkeit sinkt kontinuierlich ab. Je nach Ausprägung des Übertrainings wird der Körper immer weiter geschwächt. Die Verletzungsgefahr steigt, das Immunsystem leidet und die mentale Verfassung des Sportlers verschlechtert sich: Es können Motivationsmangel, Konzentrationsstörungen und sogar Depressionen auftreten.

Ein sich anbahnendes Übertraining kann sich in einer Erhöhung des Ruhepulses bemerkbar machen. Damit gleicht die Symptomatik der Situation bei Chronischem Stress. Auch die Veränderungen im neuroendokrinen Aktivitätsmuster folgen dem dort beobachteten Schema von

anfänglicher Daueraktivierung und Übergang zu HHNR-Insuffizienz und Hypocortisolismus.

Die zu beobachtende hohe Zytokinaktivität unterstützt die Hypothese, dass durch übermäßiges Training Mikrotraumen und Gewebeschäden verursacht werden, die eine systemische Entzündungsreaktion auslösen.

empfohlene Diagnostik

4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisolagesprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
6283	plus Magnesium, Selen, Zink, Vitamin B6, Coenzym Q10	2x EDTA, Heparin, Serum 92,65 105,41
6284	plus Homocystein, CRP	Serum Homocystein 26,23 30,17

Depression

Bei der Depression dominieren als Leitsymptome gedrückte Stimmung, gehemmter Antrieb, Interesselosigkeit und Gefühlsarmut, ein gestörtes Selbstwertgefühl, Hoffnungslosigkeit, innere Unruhe, Konzentrationsstörungen und Ängste bis hin zu Lebensüberdruß und Suizidalität. Körperliche Symptome wie Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Gewichtsab- oder -zunahme, diffuse Schmerzen, erhöhte Infektanfälligkeit sind ebenfalls häufig. Eine genetische Prädisposition (Varianten in der Enzym- oder Rezeptorausstattung) gilt als wahrscheinlich. Als wichtigste Ursache werden neben genetischen Determinanten frühkindliche Stress Traumata angesehen, die zu bleibenden strukturellen Veränderungen im Gehirn geführt haben und bei erneutem Stress eine Depression hervorrufen können.



Typisches neuroendokrines Merkmal der primären Depression ist die dauerhafte Aktivierung der HHNR-Achse mit Hypercortisolismus. Dadurch unterscheidet sie sich wesentlich vom Burnout-Syndrom, bei dem die HHNR-Achse insuffizient ist. Ebenso wie beim Burnout-Syndrom zeigen Patienten mit Depressionen erhöhte morgendliche Cortisol-Spiegel. Die Cortisol-Sekretion über den gesamten Tagesverlauf ähnelt dem Verlauf bei einem Cushing-Syndrom. Aufgrund der hypothalamischen Überaktivität ist

Info

Vitamin B3 hemmt die Aktivität der Tryptophan-Pyrrolase und fördert so den Umsatz von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan, der Vorläufersubstanz von Serotonin.

sowohl die CRH- als auch die ACTH-Ausschüttung erhöht. Allerdings kommt es hierbei – im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Stresssyndromen – nicht zu einer Desensibilisierung der Rezeptoren.

Viele depressive Patienten zeigen neben einer Aktivierung der HHNA-Achse auch eine Erhöhung der exzitatorischen Neurotransmitter (Adrenalin, Dopamin, Noradrenalin). Da jedoch gleichzeitig die Affinität monoaminer Rezeptoren reduziert ist, bildet sich trotz gesteigerter Neurotransmitter-Ausschüttung ein mehr oder weniger ausgeprägter funktioneller Mangel exzitatorischer Neurotransmitter aus. Der bei Depressionen häufig zu beobachtende Serotonin-Mangel lässt sich hierdurch erklären.

Als Ursache des bei Depressionen typischen Serotoninmangels werden auch genetische Faktoren diskutiert: Eine verminderte Serotonin-Synthese kann durch Polymorphismen im Tryptophan-Gen oder durch veränderte Reuptake-Mechanismen aufgrund eines Polymorphismus im 5-HTT-Gen, welches einen Serotonin-Transporter codiert, verursacht sein. Außerdem entsteht in einer akuten Stressreaktion ein Serotoninmangel durch den vermehrten Serotonin- bzw. Tryptophan-Umsatz.

Sowohl Cortisol als auch Tryptophan selbst sind die Hauptaktivatoren der Tryptophan-Pyrrolase, eines Tryptophan-abbauenden Enzymes. Auf diese Weise führt Stress direkt

dazu, dass Tryptophan abgebaut und nicht in der erforderlichen Menge zu dem Serotonin-Vorläufer 5-Hydroxytryptophan umgewandelt wird.

Aber auch entzündliche Mechanismen sind an der Entstehung von Depressionen beteiligt. Die proentzündlichen Zytokine TNF- α , IL-1 β oder IL-6 sind erhöht und verstärken diesen Effekt, der häufig auch unter Zytokintherapie bei Tumorerkrankungen und chronischen Entzündungen beobachtet wird. Die genannten proinflammatorischen Zytokine aktivieren das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), das den Tryptophan-Stoffwechsel ebenfalls in Richtung der Kynurenine lenkt (siehe Abb. Seite 15). Diese wiederum aktivieren die Zytokine und verstärken den Vorgang weiter. Die zentralen Effekte der Inflammation tragen also erheblich zur Manifestation der Depression bei.

Saisonale Depression

SAD (Seasonal Affective Disorder auch „Winterdepression“) tritt gehäuft während der lichtarmen Wintermonate in den höheren Breiten auf. Neben den typischen Symptomen einer depressiven Verstimmung mit erhöhter Irritabilität und Angst sowie einer Reduzierung des Leistungsvermögens kommt es sehr häufig zu einer Verlängerung der Schlafdauer, verstärktem Appetit mit auffälligem Kohlehydratheihung und einer daraus folgenden Gewichtszunahme. Neuroendokrin besonders auffällig ist ein ausgeprägter Serotonin-Mangel, der möglicherweise auf einem erhöhten Tryptophan- bzw. Serotonin-Verbrauch aufgrund erhöhter Melatonin-Bildung beruht. Durch Licht entsprechender Lichtstärke oder auch medikamentös kann dieser Mangel behoben werden.

empfohlene Diagnostik

4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisolagesprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
6278	plus GABA, Glutamat	2. Morgenurin angesäuert 91,04 91,74
6286	plus SHBG, Testosteron, TSH	Serum 45,81 70,38
5317	Vitalstoff-Profil Vitamin A, B6, B12, D, E, Folsäure, Coenzym Q10, Magnesium, Selen, Zink, kl. Blutbild	Serum lichtgeschützt, 2x EDTA Heparin 170,72 191,79

empfohlene Diagnostik

3245	Serotonin	Testset 35,55 40,88
4401	Melatonin-Sulfat nächtlliche Gesamtproduktion	1. Morgenurin 43,72 50,28
8680	Tryptophan	Urin 35,55 40,88
6288	Vitamin B3, B6	Serum, EDTA 86,84 99,86

Adipositas

Die Appetitregulation ist ein komplexer Vorgang, der von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird: Gastrointestinale Peptide, diverse Neuropeptide, Leptin und Adiponektin sind hieran ebenso beteiligt wie zahlreiche Hormone. Neben Insulin, hGH, Schilddrüsen- und Sexualhormonen spielen insbesondere auch Cortisol, Noradrenalin, Dopamin und Serotonin eine Rolle bei der Regulation des Appetits.

Typisch bei Übergewichtigen sind erhöhte Cortisol-Spiegel sowie absolut oder relativ erniedrigte Noradrenalin- und Serotonin-Spiegel. Der Energieumsatz ist aufgrund verringerter katecholaminerger Aktivität vermindert. Cortisol hemmt einerseits appetithemmende Botenstoffe wie Leptin, mobilisiert Reservesubstrate zu Energiegewinnung und weckt das Hungergefühl. Weiterhin stimuliert es die Insulinsekretion und damit die Aufnahme von Glukose, Aminosäuren und Fetten ins Fettgewebe. Das Fett wird aufgrund der höheren abdominalen Rezeptordichte vermehrt viszeral eingelagert. Die höchsten Cortisol-Spiegel finden sich bei abdomineller Adipositas.

Außerdem ist Übergewicht stets mit einem erhöhten inflammatorischen und oxidativen Status verbunden. So sind die Konzentrationen der inflammatorischen Zytokine wie TNF- α und IL-6 bei Adipositas erhöht. Die Adipositas ist somit durch neuroendokrine Veränderungen und deren Folgeerscheinungen wie z.B. Serotonin-Mangel gekennzeichnet, die sich auch bei chronischem Stress und Depression finden.

empfohlene Diagnostik

4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisoltagessprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
6278	plus GABA, Glutamat	2. Morgenurin angesäuert 91,04 91,74
6289	BeBalanced Plus Cortisol und DHEA im Tagesprofil, Östradiol, Progesteron, Serotonin, Testosteron, Adrenalin, Nor-Adrenalin, Dopamin	Testset 234,04 263,41
4143	plus Schilddrüsenhormone fT3, fT4, TSH	Serum 43,71 50,28
4127	plus IgF-1	Serum 18,75 32,18
6291	plus CRP	Serum 11,66 13,41
6243	Metabolischer Syndrom Adiponektin, CRP, Proinsulin intakt	Serum, EDTA 59,70 68,61

Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrome: ADS und ADHS







Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), auch als Hyperkinetische Störung bezeichnet, ist eine bereits im Kindesalter beginnende neurobiologische Störung. Sie zeichnet sich primär durch leichte Ablenkbarkeit und geringes Durchhaltevermögen, mangelhafte Impulskontrolle mit der Neigung zum Handeln ohne nachzudenken sowie häufig auch durch die Kombination mit Hyperaktivität aus.

Etwa 3–10 % aller Kinder zeigen ADHS-Symptome, Jungen häufiger als Mädchen. Hierzu zählt typischerweise ein Fehlverhalten in der Schule, eine Lernschwäche bei häufig überdurchschnittlicher Intelligenz, Leistungsschwäche, aber ebenso Depressionen und Angststörungen. Auch Suchterkrankungen treten bei Betroffenen später auf. Bei einer Vielzahl dieser betroffenen Kinder können die Symptome mit unterschiedlicher Ausprägung bis in das Erwachsenenalter hinein fortbestehen.

Als Ursache wird eine striatofrontale Dysfunktion, also eine Funktionsstörung von Regelkreisen, angenommen. Diese ist wesentlich daran beteiligt, auf neuronaler Ebene das Zusammenwirken von Motivation, Emotion, Kognition und dem Bewegungsverhalten zu realisieren. Eine solch angeborene Störung führt zu einem Neurotransmitter-Ungleichgewicht (insbesondere von Dopamin und Noradrenalin) in bestimmten Hirnregionen und behindert die geordnete Informationsverarbeitung. Besonders die dopaminerge Signaltransduktion ist betroffen. Da bei AD(H)S-Patienten die präsynaptische Wiederaufnahme vom Dopamin aus dem synaptischen Spalt signifikant erhöht ist, finden Dopamin-Agonisten bzw. -Wiederaufnahmehemmer therapeutische Anwendung.

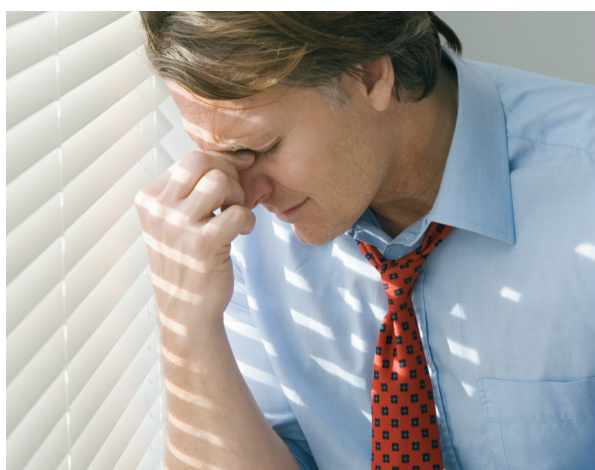
Neben der genetischen Prädisposition sind Stressoren wie Rauchen, Alkohol- und Drogengenuss der Mutter in der Schwangerschaft sowie familiäre Konflikthäufung für die Entwicklung einer ADHS von großer Bedeutung. Aber auch eine Unterfunktion der Schilddrüse bzw. eine periphere T3-Resistenz werden gehäuft beobachtet. Gesichert ist das gehäufte Auftreten von Defiziten antioxidativer Mikronährstoffe, vor allem Omega-3-Fettsäuren, Magnesium, Zink, Selen, Vitamin B1, B2, B6 und C, Niacin, Folsäure und Pantothenensäure. Besonders die Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren, Vitamin B6, Flavonoiden und Phosphatidylserin über Lebensmittel- oder Nahrungsergänzungspräparate hat sich als viel versprechender Ansatz zur Besserung der Symptome erwiesen. Ebenfalls wird empfohlen, den Konsum von zuckerreichen Lebensmitteln zu vermeiden und möglichst proteinhaltige und vollkornreiche Nahrung zu verzehren.

empfohlene Diagnostik

 4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
 5304	Neuro-Balance-Profil Cortisoltagessprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
 6276	plus GABA, Glutamat	2. Morgenurin angesäuert 91,04 91,74
 3242	plus Histamin im Urin	Testset 55,95 64,34
 4301	Hämopyrrol	Spezialröhrchen 24,26 28,26
 6295	Vitamin B6, Magnesium, Zink	2x EDTA Heparin 45,44 51,12

Burnout-Syndrom

Das Burnout-Syndrom ist Folge lang anhaltender übermäßiger Belastungen und individueller Überforderung. Diese zunehmende Erschöpfung ist assoziiert mit einer Störung der neuronalen und hormonalen Regulation und dem Versagen der entsprechenden Kompensationsmechanismen. Neben einer Dysbalance der neuroendokrinen Regelkreise treten bei einem Burnout-Syndrom auch überdurchschnittlich starke Entzündungsreaktionen auf.



Physiologisch stellt sich das Burnout-Syndrom als fortschreitender Chronischer Stress dar (siehe Seite 25). Aufgrund einer zentralen Insuffizienz ist die ACTH-Sekretion der Hypophyse reduziert, wodurch auch die Cortisol-Produktion beeinflusst ist. Zahlreiche aktuelle Untersuchungen zeigen, dass Burnout-Patienten innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen deutlich erniedrigte Cortisol-Spiegel im Vergleich zu normalgesunden Kontrollpersonen aufweisen. Durch den fehlenden charakteristischen Mor-

genanstieg des Cortisol-Spiegels scheint der zirkadiane Sekretionsrhythmus von Cortisol stark gestört zu werden. Auch die bei Burnout-Patienten häufig auftretenden Schlafstörungen könnten zudem Folge einer verminderten nächtlichen Melatonin-Sekretion sein, welche durch einen Serotonin-Mangel bedingt sein könnte.

Als typischer Aspekt tritt beim Burnout-Syndrom die gesteigerte entzündliche Aktivität hervor, die durch eine erhöhte Freisetzung insbesondere der proentzündlichen Zytokine IL-10 und TNF- α gekennzeichnet ist.

empfohlene Diagnostik

4516	Cortisoltagesprofil	Testset 58,29 67,03
4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisoltagesprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
6278	plus GABA, Glutamat	2. Morgenurin angesäuert 91,04 91,74
5317	Vitalstoff-Profil Vitamin A, B6, B12, D, E, Folsäure, Coenzym Q10, Magnesium, Selen, Zink, kl. Blutbild	Serum lichtgeschützt 2x EDTA Heparin 170,72 191,79

Funktionelle Dyspepsie/Reizdarm-Syndrom

Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen bezeichnen eine Gruppe funktioneller Darmerkrankungen wie z.B. das Reizdarmsyndrom (RDS) und die Funktionelle Dyspepsie. Die Prävalenz liegt bei ca. 20–30 % der Allgemeinbevölkerung. Neben charakteristischen gastroenteralen Beschwerden wie u.a. Völlegefühl, (saures) Aufstoßen, Übelkeit und/oder Meteorismus sowie Schmerzen im Oberbauch gehen mit der funktionellen Dyspepsie gehäuft Verstimmungen wie Angst oder Depressionen einher. Häufigste Ursache der gastroenteralen Symptomatik sind Motilitätsstörungen aufgrund gestörter muskulärer Koordination der Magen- und Darmperistaltik sowie ein erhöhtes Schmerzempfinden.

Symptome des RDS sind abdominelle Schmerzen oder Unwohlsein, die zusammen mit Stuhlnunregelmäßigkeiten und Blähungen auftreten. Gelegentlich zeigen sich zusätzlich Übelkeit und Erbrechen. Strukturelle oder biochemische Ursachen können hierbei ausgeschlossen werden. Viszerale Hypersensitivität und übermäßige zentrale Perzeption viszeraler (Schmerz-)Signale sind immanente Symptome des Reizdarmsyndroms. Das Reizdarmsyndrom kann in verschiedene Untergruppen klassifiziert werden; hierzu gehören das Diarrhoe-prädominante, das Obstipations-prädominante Reizdarmsyndrom sowie das Reizdarmsyndrom mit wechselnden Stuhlgewohnheiten. Typisch ist ein zeitgleiches Auftreten einer Fibromyalgie und psychischen Erkrankung. Eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des RDS spielt das viszerale neuroendokrine System, in dem Serotonin als Neurotransmitter und parakriner Mediator eine Schlüsselrolle spielt. 95 % des gesamten Serotonins im Körper sind in den enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen) des Dünndarms enthalten. EC-Zellen sind komplizierte Sensoren, die u.a. durch Nahrungsstoffe im Darm zur Sekretion von Serotonin angeregt werden können. Das sezernierte Serotonin hat Einfluss auf die Darmmotilität und -sekretion. Auch enterale serotoninerge Neurone sezernieren nach vagaler Stimulation Serotonin. Dieses kann, insbesondere über 5-HT₁- und 5-HT₅-Rezeptoren, einerseits konstriktorisch auf die glatte Darmmuskulatur wirken; andererseits kann Serotonin über NO-Neurone dilatatorisch wirken und eine Steigerung der sekretorischen Aktivität und der Darmperistaltik erreichen. Störungen in diesem Wirkungsnetz sind für die Schmerzempfindlichkeit, die wechselnde Stuhlsymptomatik und die Ausprägung als Diarrhö- oder Obstipations-Typ bei einem Reizdarm-Syndrom verantwortlich.

len (EC-Zellen) des Dünndarms enthalten. EC-Zellen sind komplizierte Sensoren, die u.a. durch Nahrungsstoffe im Darm zur Sekretion von Serotonin angeregt werden können. Das sezernierte Serotonin hat Einfluss auf die Darmmotilität und -sekretion. Auch enterale serotoninerge Neurone sezernieren nach vagaler Stimulation Serotonin. Dieses kann, insbesondere über 5-HT₁- und 5-HT₅-Rezeptoren, einerseits konstriktorisch auf die glatte Darmmuskulatur wirken; andererseits kann Serotonin über NO-Neurone dilatatorisch wirken und eine Steigerung der sekretorischen Aktivität und der Darmperistaltik erreichen. Störungen in diesem Wirkungsnetz sind für die Schmerzempfindlichkeit, die wechselnde Stuhlsymptomatik und die Ausprägung als Diarrhö- oder Obstipations-Typ bei einem Reizdarm-Syndrom verantwortlich.

empfohlene Diagnostik

1136	Gesundheitscheck Darm Florastatus, Verdauungsrückstände, α1-Antitrypsin, Calprotectin, Gallensäuren, Pankreas-Elastase, sekretorisches IgA	Stuhl 105,18 193,20
3245	Serotonin im Urin	Testset 35,55 40,88
1230	Calprotectin	Stuhl 16,76 16,76
5317	Vitalstoff-Profil Vitamin A, B6, B12, D, E, Folsäure, Coenzym Q10, Magnesium, Selen, Zink, kl. Blutbild	Serum lichtgeschützt, 2x EDTA Heparin 170,72 191,79

Kopfschmerzen/Migräne

Die Migräne ist eine neurologische Erkrankung, die durch einen anfallsartigen, pulsierenden und meistens halbseitigen Kopfschmerz gekennzeichnet ist, der oft von zusätzlichen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- oder Geräuschempfindlichkeit begleitet wird. Aufgrund ihrer Häufigkeit (Gesamtprevalenz etwa 12 %) stellt sie einen nicht unerheblichen gesellschaftlichen Faktor dar. Neuere PET-Untersuchungen legen nahe, dass der Kopfschmerz bei einem Migräneanfall vom Hirnstamm ausgehen könnte. Die Aktivierung des vaskulären Systems vom *N. trigeminus* führt zur erhöhten Ausschüttung diverser Neuropeptide. Hierzu zählen neben der Substanz P, Neurokinin A auch CGRP (Calcitonin Gen Related Peptide). Diese Mediatoren bewirken eine sogenannte sterile neurogene Inflammation mit einer Aktivierung von Mastzellen und einer Erweiterung der Blutgefäße. Wiederholte neurogene Inflammation bewirkt eine Sensibilisierung sensorischer Neurone und fördert die Kopfschmerzbereitschaft. Über spezifische Rezeptoren (5-HT_{1D} und 5-HT_{1F}) auf den Trigeminusfasern hemmt Serotonin die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und die Schmerzentwicklung.

Bei Migräne finden sich gehäuft aberrante 5-HT-Rezeptoren. Im Anfall steigen IL-10 stark an, IL-4 und IL-5 können auch im anfallsfreien Intervall erhöht sein. Das deutlich dominierende Th2-Aktivitätsmuster spricht für die zusätzliche Beteiligung einer allergischen Komponente, und nicht zuletzt können Anfälle insbesondere durch histamin- oder tyraminhaltige Nahrungsmittel ausgelöst werden.



empfohlene Diagnostik

4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,99
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisoltagessprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
3242	plus Histamin im Urin	Testset 55,95 64,34
6230	Nitrostress-Profil Citruillin, Methylmalonsäure, Nitrophenyl-essigsäure	1. Morgenurin 71,42 76,41
5107	plus DNA-Oxidation	1. Morgenurin 43,72 50,28
6233	plus 8-Epiprostaglandin F2α	1. Morgenurin 35,99 36,34
5119	plus Lactat/Pyruvat-Ratio	NaF-Plasma 30,31 34,86
5106	plus Lipidperoxidation (PerOx)	Serum 26,23 30,16
2308	plus Neopterin	Serum lichtgesch. 25,58 25,58
6231	plus Nitrotyrosin	EDTA 33,22 38,21

Posttraumatisches Stress-Syndrom (PTSD)

Unter dem Posttraumatischen Stress-Syndrom wird eine Vielzahl psychischer und psychosomatischer Symptome zusammengefasst, die als Langzeitfolge auf ein erlittenes Trauma auftreten.

Beim Posttraumatischen Stress-Syndrom liegt eine Dysregulation der HHNA-Stressachse vor. Dies äußert sich in einer dauerhaften Aktivierung von CRH, ACTH und Cortisol und somit der exzitatorischen Neurotransmission.

empfohlene Diagnostik

4504	adrenaler Stressindex Cortisol im Tagesprofil, DHEA	Testset 99,09 113,95
5304	Neuro-Balance-Profil Cortisolagesprofil, DHEA, Nor-Adrenalin, Dopamin, Serotonin	Testset 150,11 193,03
6278	plus GABA, Glutamat	2. Morgenurin angesäuert 91,04 91,74



Diagnostische Möglichkeiten

Die Therapie neuroendokriner Regulationsstörungen bei stressinduzierten Symptomen und Erkrankungen erfolgt meist noch immer rein symptomatisch. Chronische Belastungen durch Stress und Stress-Erkrankungen sowie vorliegende Mikronährstoffdefizite führen zu vorübergehenden oder anhaltend tief greifenden Veränderungen der neuroendokrinen und immunologischen Regulation. Diese führen zu Veränderungen der Neurotransmitter-, Neuromodulator- und Hormon-Balance. Über die Bestimmung von Cortisol und DHEA im Speichel sowie von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, Glutamat, GABA, Glycin, Taurin, Histamin und PEA im Urin lässt sich eine entsprechende Belastung objektivieren.

Info

Zusätzlich empfohlene Untersuchungen:

- Mikronährstoffprofil
- Schilddrüsenhormone
- Hormone im Speichel

Die Bestimmung von Cortisol und DHEA aus dem Speichel bietet gegenüber der Bestimmung aus dem Blut zahlreiche Vorteile: Etwa 95–99 % der Steroidhormone im Blut sind an Proteine gebunden. In gebundener Form sind Hormone jedoch biologisch inaktiv. Zur Ermittlung spezifischer Hormonaktivitäten ist es deshalb wichtig, die Konzentration an freien Hormonen zu bestimmen. Die gleichzeitige Bestimmung von DHEA ermöglicht die Beurteilung des Cortisol-DHEA-Quotienten als aussagenkräftigen Stressindikator: Unter Stress fällt der DHEA-Spiegel ab, während der Cortisolspiegel ansteigt.

Zur Bestimmung der Neurotransmitter hat sich der 2. Morgenurin besonders bewährt. Die Aminausschüttung aus dem Nervensystem erfolgt nicht tagesrhythmisch im Gegensatz zu Cortisol, sondern kurzfristig in Anpassung an Tagesbelastungen. Der 2. Morgenurin ermöglicht genauere Aussagen über den aktuellen Bedarf als der 1. Morgenurin, der die in der nächtlichen Ruhephase gebildeten Neuro-

transmitter enthält. Vergleichsmessungen von Serum, Liquor, Speichel und Urin haben gezeigt, dass die Neurotransmitter-Ausscheidung mit dem Urin sehr gut mit den Konzentrationen der zentralen Neurotransmitter korreliert. Somit ergibt die Neurotransmitter-Bestimmung im Urin ein repräsentatives Abbild der Verhältnisse im ZNS.

Die Labordiagnostik entwickelt sich damit zu einem unverzichtbaren Element in der Erkennung und Behandlung neuroendokriner Störungen. Basis dieser Untersuchungen ist die Erfassung der verschiedenen Neurotransmitter, Neuromodulatoren und Neurohormone. Besonders wichtig sind hierbei die Verhältnisse von exzitatorischen (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Glutamat) zu inhibitorischen Botenstoffen (Serotonin, GABA, Glycin und Taurin) und der Anteile von Neuromodulatoren wie Histamin und PEA. Unter Behandlung ermöglichen Kontrollen des Botenstoff-Spektrums oder einzelner auffälliger Parameter eine genaue Anpassung der therapeutischen Maßnahmen.

Ausgehend davon, dass verschiedene Krankheiten mit weitgehend typischen Neurotransmitter-/Modulator-/Hormon-Konstellationen korrelieren, wurden analytische Profile entwickelt, mit deren Hilfe die Diagnostik und therapeutische Verlaufskontrolle von Erkrankungen mit Botenstoff-Dysbalancen besser objektiviert werden können.

(Neue) Therapiemöglichkeiten

Als Alternative und Ergänzung zur medikamentösen Therapie einer gestörten Neurotransmitter-Balance mit konventionellen Antidepressiva hat sich inzwischen eine Therapieform etabliert, mit der durch die gezielte Gabe von Aminosäuren (Präkursoren von Neurotransmittern und Neuromodulatoren) und Mikronährstoffen (essentiell für Synthese und Aktivität der Botenstoffe) die Neurotransmitter-Balance wiederhergestellt und dauerhaft aufrechterhalten werden kann. Ein Vorgehen in mehreren Phasen hat sich dabei bewährt.

Nach diesem Therapieregime sollten bereits in Phase 1 die Serotonin- und Dopamin-Konzentrationen im 2. Morgenurin angestiegen sein. Dies spiegelt jedoch nicht die neuronale Verfügbarkeit im ZNS wider, da sich diese erst nach einigen Wochen einstellt. Erst nach mehreren Wochen folgt ein Anstieg der Noradrenalin-, nach mehreren Monaten der Adrenalin-Konzentration.

Die Therapie mit Aminosäuren ist langfristig angelegt und verlangt eine kontinuierliche Überwachung des Therapieverlaufs und vom Patienten eine entsprechende Compliance.

Serotonin ↑	nach einigen Tagen
Dopamin ↑	nach 1–2 Wochen
Noradrenalin ↑	nach 2–6 Wochen
Adrenalin ↑	nach 3–6 Monaten

ce. Schließlich kann hierdurch nicht nur eine Normalisierung der inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmitter-Balance, sondern auch eine Normalisierung der Stressachse erzielt werden.

Baselinetestung

Bei der Baselinetestung werden die Werte von bis zu 9 Neurotransmittern und Vorläufersubstanzen vor Therapie ermittelt (Glutamat, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Phenylethylamin (PEA), GABA, Serotonin, Glutamin und Histamin). Sie dienen als Referenz vor Therapie und sind Basis der Behandlungs-Empfehlungen für den Therapeuten.

Phase 1 Initialbehandlung über 1–2 Wochen

Phase 1 zielt zunächst auf eine Stabilisierung der inhibitorischen Aktivität. Hierzu werden die Aminosäure-Präkursoren von inhibitorischen Botenstoffen (GABA, Serotonin, Glycin, Taurin) und für deren Synthese und Aktivität essentielle Mikronährstoffe eingesetzt. Hiermit werden bessere Therapieergebnisse erzielt als bei gleichzeitiger Anregung des exzitatorischen Systems. **Testung: Monitoring nach 2 Wochen**

Komponenten möglicher Kombinationen für Phase 1: Phenylalanin, Tryptophan, 5-HTP, Taurin, Glycin, Glutamin, Vitamin B6, B12, C, Folsäure, Niacin, Magnesium, Zink, Selen, L-Theanin.

Phase 2 Herstellung der Neurotransmitter-Balance: Start in Woche 3

Phase 2 zielt auf die Herstellung der Balance der exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmitter-Spiegel. Weiterhin werden inhibitorische Botenstoffe eingesetzt. Hinzu kommt Tyrosin als Aminosäure-Vorläufer der exzitatorischen Katecholamine und PEA. Diese Phase erstreckt sich in Abhängigkeit von der Response des Patienten über 3 bis 6 Monate. Aufgrund individueller Differenzen können die Neurotransmitter-Spiegel während der Therapie variieren. Durch regelmäßiges Monitoring (alle 4–6 Wochen oder bei Bedarf) können Über- oder Unterdosierungen vermieden, die Dosierungen nachjustiert und die Therapie verbessert werden.

Komponenten möglicher Kombinationen für Phase 2: Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan, 5-HTP, Taurin, Vitamin B6, B12, C, Folsäure, α -Liponsäure, Pantothensäure, Riboflavin, Niacin, Magnesium, Calcium, Zink, Selen.

Phase 3 Erhaltungstherapie

Phase 3 ist die Fortsetzung der Therapiephase mit zunehmender Reduktion der Aminosäure-Dosis. Die Dauer der Substitution hängt u.a. von den Ursachen der Störung, von der Konstitution, der Reaktivität und den Lebensumständen des Patienten ab und kann sich über einen sehr langen Zeitraum erstrecken. Kontrolltests (alle 3–6 Monate) dienen der Überwachung der erzielten Balance der Neurotransmitter- und Präkursor-Spiegel (Glutamat, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Phenylethylamin (PEA), GABA, Serotonin, Glutamin und Histamin) zur Fortführung und/oder Adjustierung der Therapie.

Komponenten möglicher Kombinationen für Phase 3: Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan, 5-HTP, Taurin, Vitamin B6, B12, C, Folsäure, α -Liponsäure, Pantothensäure, Riboflavin, Niacin, Calcium, Zink, Selen.

Literaturangaben

- Angeli A, Minetto M, Dovio A, Paccotti P. The overtraining syndrome in athletes: a stress-related disorder. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(): 603-612.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience – Exploring the Brain. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins 2007.
- Bendlova B, Vrbikova J, Hill M et al. Dehydroepiandrosterone in relation to adiposity, glucose tolerance and lipid spectra in Czech non-diabetic population. *Physiol Res* 2008, epub ahead of print.
- Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 637-672.
- Christiansen J, Djurhuus CB, Gravholt CH et al. Effects of cortisol on carbohydrate, lipid, and protein metabolism: Studies of acute cortisol withdrawal in adrenocortical failure. *J Clin Endocrinol & Metab* 2007; 92(9): 3553-3559.
- Connor KM, Butterfield MI. Posttraumatic stress disorder. *Focus* 2003; 1(3): 247-262.
- Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 45-57.
- Dong H, Kumar M, Zhang Y et al. Gamma-aminobutyric acid up- and downregulates insulin secretion from beta cells in concert with changes in glucose concentration. *Diabetologia* 2006; 49(4): 697-705.
- Foos TM, Wu JY. The role of taurine in the central nervous system and the modulation of intracellular calcium homeostasis. *Neurochem Res* 2002; 27(1/2): 21-26.
- Gu XH, Kurose T, Kato S et al. Suppressive effect of GABA on insulin secretion from the pancreatic beta-cells in the rat. *Life Sci*. 1993; 52(8): 687-694.
- Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1293-1300.
- Hasegawa H, Piacentini MF, Sarre S et al. Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat. *J Physiol* 2008; 586: 141-149.
- Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25(1): 1-35.
- Hüther G, Rüther E. Das serotonerge System. Bremen: Uni Med Verlag AG 2000
- Juneja LR, Chu DC, Okubo T et al. L-theanine – a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans. *Trends Food Scie & Techn* 1999; 10: 199-204.
- Mommersteeg PM, Heijnen CJ, Kavelaars A et al. Immune and endocrine function in burnout syndrome. *Psychosom Med* 2006; 68(6): 879-886.
- Pace TWW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007; 21(1): 9 – 19.
- Porter RJ, Mulder RT, Joyce PR et al. Tryptophan hydroxylase gene (TPH1) and peripheral tryptophan levels in depression. *J Affect Disord* 2007, doi:10.1016/j.jad.2007.11.010.
- Prousky J. Orthomolecular treatment of anxiety disorders. (Best of Naturopathy). *Townsend Letter for Doctors and Patients* 2005.
- Sakai Y, Dobson C, Diksic M et al. Sumatriptan normalizes the migraine attack-increase in brain serotonin synthesis. *Neurology* 2008; 70(6): 431-439.
- Schulz P, Merck D. Gesundheitsrelevante Korrelate eines erniedrigten Cortisolspiegels: Eine Untersuchung an Angestellten eines dentaltechnischen Labors. *Z f. Gesundheitspsychologie* 1997, Band V(1): 47-62.
- Sundström I, Nyberg S, Bäckström T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997; 7(6): 370-381.
- Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 8(2): 141-194.
- Tchernof A, Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *Eur J Endocrin* 2004; 151: 1-14.
- Tebbe JJ, Arnold R. Serotonin und Serotoninrezeptoren – Ziel neuer Therapieoption in der Gastroenterologie. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(14): A936-942.
- Van Den Eede F, Moorkens G, van Houdenhove B et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiol* 2007; 55: 112-120.
- Weiss SJ. Neurobiological alterations associated with traumatic stress. *Persp Psychiat Care* 2007; 43(3): 114-122.
- Wirleitner B, Rudzite V, Neurauber G et al. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (7): 550-554.
- Wu H, Jin Y, Wei J et al. Mode of action of taurine as a neuroprotector. *Brain Research* 2005; 1038: 123-131.

Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN AG sind Sie gut beraten!

Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:

■ Kundenbetreuung

bei Fragen zu Service, Befund, Bestellungen,
Expressversand etc.
Tel. **06131 7205-0**
Fax **06131 7205-100**
info@ganzimmun.de

■ bundesweiter wissenschaftlicher Außendienst

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter
Tel. **06131 7205-0**

■ wissenschaftliche und medizinische Beratung

täglich von 8 – 18 Uhr
kostenlose medinfo-Hotline: **0800 444 6686**
medwiss@ganzimmun.de

■ GANZIMMUN-Akademie

Tel. **06131 7205-277**
Fax **06131 7205-50277**
seminar@ganzimmun.de

■ Buchhaltung

bei Fragen zur Abrechnung von Selbstzahlern
und Privatpatienten
Tel. **06131 7205-132**
bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen
Tel. **06131 7205-178**
buchhaltung@ganzimmun.de

■ Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien

Tel. **06131 7205-201**
Fax **06131 7205-100**
info@ganzimmun.de
www.ganzimmun.de

Impressum

Herausgeber

GANZIMMUN
Diagnostics AG
Hans-Böckler-Straße 109
55128 Mainz
Tel. 06131 7205-0
Fax 06131 7205-100
www.ganzimmun.de
info@ganzimmun.de

Ärztlicher Leiter

Dr. med. Ralf Kirkamm

Verantwortlich

Dr. med. Ralf Kirkamm

Autoren

Dr. Ralf Kirkamm
Dr. Andrea Lennerz
Dr. Jutta Mayer

Gestaltung

Habemus Dito Design Agentur
www.habemus.de