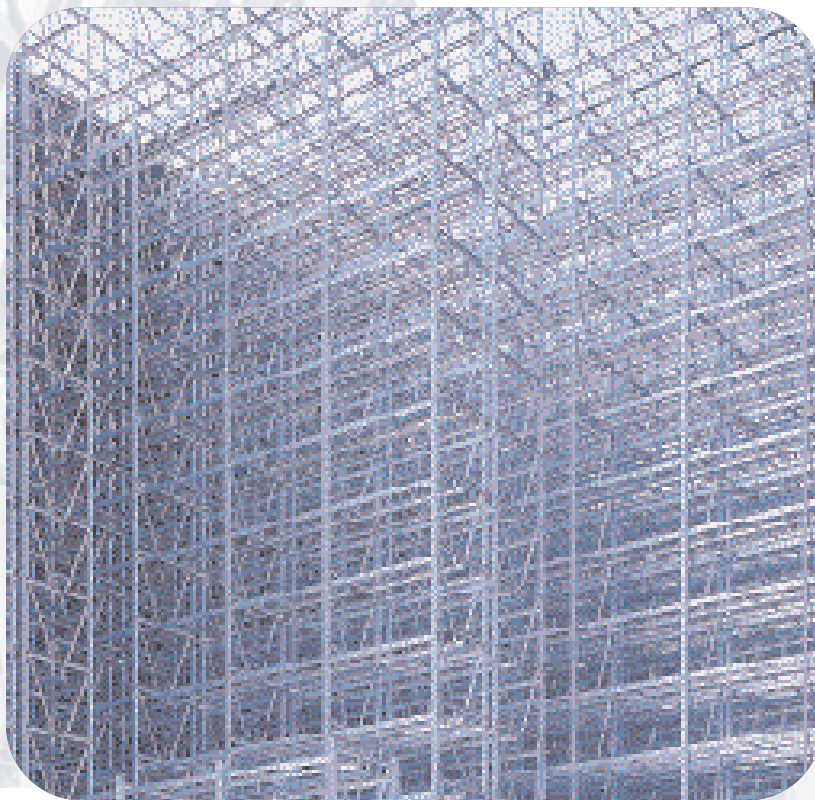


# Neuroscience Guide



Ein innovatives, diagnostisches und her-  
apeutisches Stufenprogramm bei Neuro-  
transmitter - Störungen

**Dr. Wilfried P. Bieger**

Stand: 11.07.2006



|   |    |
|---|----|
| Einleitung  | 1  |
| <b>NEUROENDOKRINUM - HORMONE; NEUROTRANSMITTER</b>    | 3  |
| Adrenale Stressachse - Cortisol, DHEA                 | 4  |
| Katecholamine - Dopamin, Adrenalin                    | 5  |
| Katecholamine - Noradrenalin, Serotonin               | 6  |
| Glutamat  | 8  |
| Glutamin, GABA  | 9  |
| PEA   | 10 |
| Taurin, Glycin  | 11 |
| Histamin  | 12 |
| <b>NEUROENDOKRINE GESUNDHEITSSTÖRUNGN</b>             |    |
| Akuter Stress, Chronischer Stress                     | 13 |
| Burnout   | 14 |
| Fatigue, Müdigkeit                                    | 15 |
| MCS, Fibromyalgie, PTSD, OTS                          | 16 |
| Depression,   | 17 |
| SAD, Adipositas, Kopfschmerzen, Migräne               | 18 |
| Colon irritabile, ADS/ADHS                            | 19 |
| Prämenstruelles Syndrom                               | 20 |
| <b>DIAGNOSTIK - SPEICHELHORMONE, NEUROTRANSMITTER</b> | 21 |
| <b>LABORDIAGNOSTISCHES STUFENPTOGRAMM</b>             | 24 |
| Laborprofile Standard                                 | 26 |
| Laborprofile Spezial                                  | 27 |

ANT·OX hat in den vergangenen Jahren zunehmend die herausragende Bedeutung neuroendokriner Funktionsstörungen für die Gesundheit ererkannt und sich zum Ziel gesetzt, in Kooperation mit internationalen Partnern in der Schweiz und in den USA innovative, spezialisierte Diagnoseverfahren und natürliche, nebenwirkungsfreie Behandlungsformen der Neurohormon/Neurotransmitter-Dysbalance zu entwickeln. Diese Verfahren werden in den USA schon seit 10 Jahren sehr erfolgreich angewendet. ANT·OX hat daraus einen eigenständigen Entwicklungs- und Anwendungsschwerpunkt gebildet.

## ANT·OX - NEUROSCIENCE

Eine enorm große, stetig wachsende Zahl gesundheitlicher Störungen basieren auf erworbenen Defiziten der neurohormonellen Regulation (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse) und der Dysbalance von Neurotransmittersystemen, bei denen die Balance exzitatorischer (anregender, aktivierender) und inhibitorischer (dämpfender, hemmender) Signalsysteme verloren gegangen ist. Bei bis zu 50% der Patienten, die heute eine Arztpraxis aufsuchen, stehen solche Gesundheitsstörungen im Vordergrund. Verantwortlich sind fundamentale Veränderungen der Lebensweise, zunehmend komplexe Umweltbedingungen, falsche und zu energiereiche Ernährung, Bewegungsmangel, Reizüberflutung, Fernseh/EDV-Konsum, Arbeitsintensität, Konkurrenzdruck und wachsende schulische, berufliche und Freizeit-Belastungen. Die Folgen sind offenkundig: Stress-Syndrome bis zum Burn-Out, Konzentrationsschwäche, kognitive Blockaden, Leistungsabfall, Motivationsverlust, Antriebsschwäche, Unruhe, Essstörungen, Schlafprobleme, Ängste und Depressionen. Dazu kommen individuell disponierende Faktoren (genetische Varianten, SNPs), die in vielen Fällen die individuelle Toleranzschwelle gegenüber Belastungen limitieren.

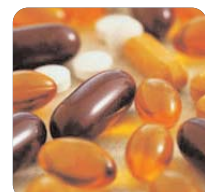
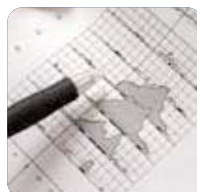
Der vorliegende Guide ist für Ärzte und andere Therapeuten gedacht. Er soll einen Einblick in die Grundlagen neuroendokriner Funktionsstörungen vermitteln, die diagnostischen Möglichkeiten, Behandlungsvorschläge machen und in die Anwendung natürlicher Methoden mit Aminosäurevorstufen der Neurotransmitter und deren Kofaktoren einführen.

Körperliche und psychische Überforderung führt zu tiefgreifenden neuroendokrinen, hormonellen und immunologischen Anpassungsreaktionen. Hormone, Neurotransmitter, Neuropeptide und die lokalen Hormone des Immunsystems, die Zytokine, sind Teil eines komplexen Netzwerks, das nicht nur der Steuerung einzelner Organfunktionen dient, sondern ein integriertes Kommunikationssystem mit Signalvermittlung über Blutbahn, Nervenbahnen und Extrazellulärraum darstellt. Im Begriff der PsychoNeuroEndokrinImmunologie werden die Wechselbeziehungen zwischen Nervensystem, Endokriniem, Immunsystem und Psyche zusammengefasst. Viele Gesundheitsstörungen basieren nach heutigem Verständnis auf vorübergehenden oder anhaltenden, gravierenden Störungen dieses neuroendokrinen Netzwerks. Individuell disponierende, genetische Faktoren sind daran in unterschiedlichem Maße beteiligt, was Zwillingsuntersuchungen eindrucksvoll bestätigen.

**Die wichtigsten Erkrankungen, die auf anhaltenden Störungen des neuroendokrinen-immunologischen Netzwerks basieren,**

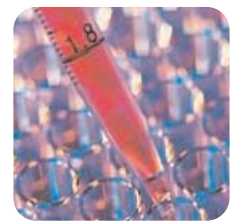
**(Häufigkeit der Erkrankungen in %):**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ADS/ADHS (bei Kindern)</b>              | 20 - 22 % |
| <b>CFS/Chronisches Müdigkeitssyndrom</b>   | 1 - 5 %   |
| <b>Fatigue (Müdigkeit/Erschöpfbarkeit)</b> | 10 - 20 % |
| <b>MCS/Multiple Chemische Sensitivität</b> | 5 - 15 %  |
| <b>Fibromyalgie</b>                        | 5 - 10 %  |
| <b>Migräne</b>                             | 6 - 8 %   |
| <b>Übergewicht/Adipositas</b>              | 30 - 60 % |
| <b>Kohlehydrat-Heißhunger</b>              | 5 - 20 %  |
| <b>Appetitstörungen</b>                    | 20 - 30 % |
| <b>Depressionen</b>                        | 15 - 20 % |
| <b>Schlafstörungen</b>                     | > 10 %    |
| <b>Angstsyndrome</b>                       | 10 - 30 % |
| <b>Nahrungsmittelunverträglichkeiten</b>   | 10 - 20 % |
| <b>Prämenstruelles Syndrom</b>             | 10 - 20 % |
| <b>Perimenopause Beschwerden</b>           | 20 - 40 % |
| <b>Irritables Kolon (Reizdarm)</b>         | 10 - 15 % |



## Hormone, Neurotransmitter

Die **Neuroendokrine Funktionsachse** hat vorrangig die Aufgabe der Stressbewältigung, d.h. der Anpassung des gesamten Organismus an physische oder psychische Belastungssituationen. Sie umfasst einerseits die Stresshormone CRH, Cortisol (DHEAS) und Adrenalin, die allesamt beide in den Nebennieren gebildet werden, Cortisol in der Nebennierenrinde (NNR), Adrenalin im Mark der Nebenniere (NNM). Darüberhinaus die in den Nervenzellen produzierten Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, GABA, Glutamat sowie weitere Aminosäureabkömmlinge. Stresshormone und Neurotransmitter wirken eng zusammen.



Hypothalamisches CRH steuert die Stressreaktion, extrahypothalamisches CRH steuert die vegetativen Reaktionen

## CRH

Die Cortisolsekretion wird entscheidend durch CRH (Corticotropin-Releasing Hormon) aus dem paraventriculären Kernbereich (PVN: Paraventriculärer Nucleus) des Hypothalamus gesteuert, das an CRH1-Rezeptoren des Hypophysenvorderlappens (HVL) andockt und ACTH mobilisiert. ACTH vermittelt anschließend das Signal zur Cortisolausschüttung an die Nebennierenrinde. Dieser Regelkreis unterliegt enger Rückkopplung, da der Anstieg von Cortisol die CRH- und ACTH-Sekretion retrograd hemmt, bis es wieder zur Normalisierung der zirkulierenden Cortisolmenge kommt. Noradrenalin aus dem Locus coeruleus (LC) und hypothalamische serotonerge Neuronen stimulieren die CRH-Ausschüttung. Umgekehrt stimuliert CRH in Stresssituationen maßgeblich die Ausschüttung von Noradrenalin aus dem LC.

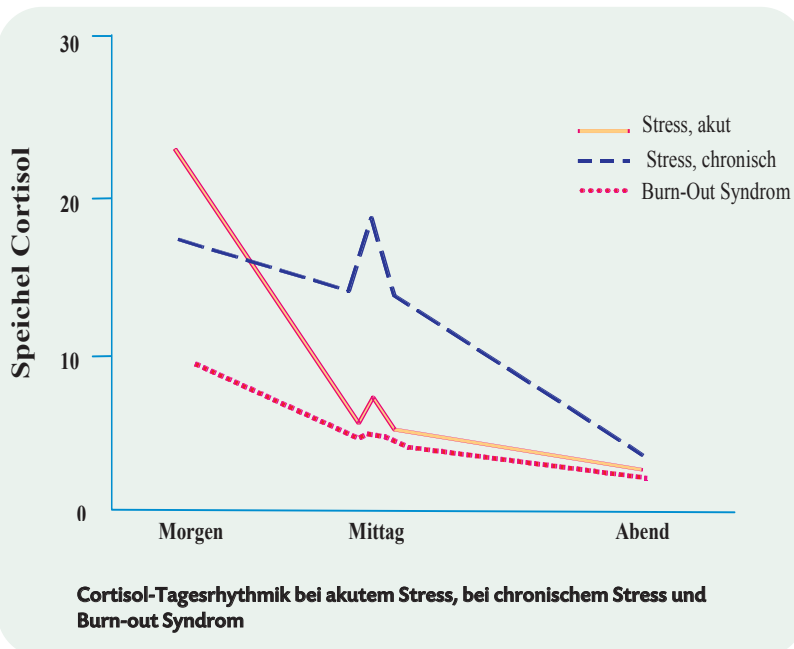
CRH-positive Neuronen finden sich außer im Hypothalamus über das ganze ZNS verteilt. Vielfach enthalten die extrahypothalamischen Kerne außer CRH auch ADH (Vasopressin), das synergistisch mit CRH wirkt. Extrahypothalamische CRH-Neuronen sind für die autonomen und psychischen Komponenten der Stressreaktion zuständig. Sie wirken mit bei der Steuerung des Essverhal-

tens (CRH wirkt anorektogen), der Energiebereitstellung, der Immunantwort über CRH2-Rezeptoren auf Immunzellen (Stimulation der zellulären Immunität), der Motivation und der Gemütslage. Im Gegensatz zum HPT-HVL-NNR-Regelkreis unterliegen die CRH2-vermittelten, extrahypothalamischen CRH-Wirkungen nicht der Glucocorticoid-Rückkopplungshemmung, vielmehr kann es sogar zur Stimulation der extrahypothalamischen CRH-Sekretion kommen. Weitere CRH2-Rezeptoren finden sich an Blutgefäßen, im Magen-Darm-System, Immunorganen, Herz und Muskulatur, sodass CRH auch direkte vegetative Reaktionen in der Peripherie auslösen kann und neben seiner Funktion als Neuropeptid auch als peripheres Stresshormon dient.

## Cortisol

Cortisol, das wichtigste Stresshormon, hat ein komplexes Wirkungsspektrum, das der optimalen Anpassung des Organismus an akute und wiederkehrende Belastungssituationen dient: Stoffwechselaktivierung und Energiebereitstellung durch gesteigertes Glucoseangebot, Aktivierung der Lipolyse, Temperatursteigerung, emotionale und kognitive Aktivierung, Schmerzhemmung, Entzündungshemmung, dagegen Blockade der Wachstumshormonachse und der Immunabwehr. Cortisol blockiert die Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr und der zellulären Immunantwort, wobei die TH2-Funktionen (humorale Immunantwort) gegenüber den TH1-Aktivitäten der T-Zellen (Zytotoxizität) verstärkt werden. Cortisol wirkt auf zellulärer Ebene über zytoplasmatische Glukocortikoidrezeptoren (GR), die in unterschiedlichen strukturellen Varianten und individuell unterschiedlicher Bindungsaffinität vorkommen. Durch Bindung an zelluläre Chaperone wie das Hitze-Schock-Protein HSP 90 sind die freien GR-Rezeptoren im Zytoplasma stabilisiert. Nach Bindung von Cortisol formt sich ein beweglicher Komplex, der in den Zellkern einwandert und entsprechende Gene aktiviert.

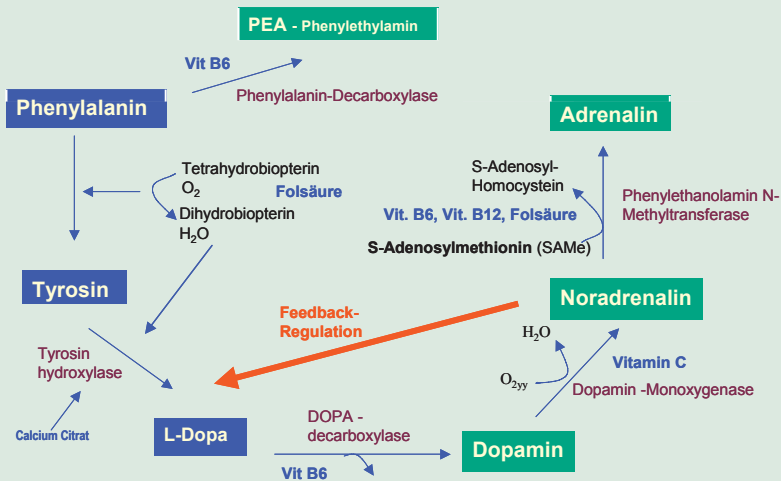
Cortisol wird normalerweise in der zweiten Nachthälfte produziert, sodass es morgens nach dem Aufstehen, zwischen 7 und 8.00 Uhr, in maximaler Konzentration für die Tagesbelastungen verfügbar ist. Nach dem Aufstehen fällt es rasch ab, um im weiteren Tagesverlauf bis auf ein abendliches Minimum weiter abzusinken. In Belastungssituationen kommt es jeweils zu kurzfristigen Anstiegen. Im Alter verändert sich die Cortisol-Gesamtproduktion nicht, die Tageskurve flacht jedoch ab und oft kommt es zu erhöhter Stressempfindlichkeit mit stärkerer Cortisolausschüttung in Belastungssituationen.



## DHEA

DHEA (Dehydroepiandrosteron), das zweite in diesem Zusammenhang relevante Nebennierenrindenhormon, wird wie Cortisol über hypophysäres ACTH mitgesteuert. Es dient nach Sulfatierung zu DHEAS als Vorstufe der meisten NNR-Steroidhormone, auch von Cortisol selbst, hat aber offensichtlich auch direkte Hormonwirkungen. Im Unterschied zu Cortisol hat DHEAS eine geringere Tageszeitabhängigkeit, ist jedoch stark altersabhängig. Die maximale Konzentration wird im frühen Erwachsenenalter erreicht und fällt anschließend bis zum 70. LJ um bis zu 90% ab. DHEA(S) wirkt leicht anabol/androgen, d.h. es fördert den Muskelaufbau, wirkt Lipid(LDL)-senkend und erhöht tendentiell das HDL-Cholesterin. Wie Cortisol wirkt DHEAS antientzündlich, im Unterschied zu Cortisol (immunsuppressiv) jedoch immunmodulierend und TH1-aktivierend. DHEA wird als Neurohormon (Neurosteroid) eingestuft, da es auch direkt im ZNS gebildet werden kann und zentrale Wirkungen hat: es fördert die Motivation, wirkt antidepressiv und steigert die kognitive Leistungsfähigkeit.

## Katecholamine - Biosynthese



Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin werden aus den Aminosäuren Phenylalanin bzw. Tyrosin synthetisiert, wobei Vitamin C, Vitamin B6, Kupfer, Magnesium und Folat (Tetrahydrobiopterin) essentielle Cofaktoren sind. Die Synthese der Neurotransmitter ist vor allem abhängig von einem ausreichenden Angebot an Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat). Zusammen mit Folsäure und Vitamin B12 ist Vitamin B6 auch in den Metabolismus schwefelhaltiger Aminosäuren eingebunden. Defizite eines oder mehrerer dieser drei Vitamine können zur Hyperhomocysteinämie und zur Abnahme von S-Adenosylmethionin (SAM) führen, das Methylgruppen für die Umwandlung von Noradrenalin in Adrenalin liefert. Vitamin C ist speziell notwendig für die Synthese von Dopamin und Noradrenalin.

## Dopamin

**Dopamin steuert Motorik, Wachheit, Konzentration**

Dopamin steuert Motorik, Koordination, Konzentration, Motivation und geistige Wachheit und greift zudem in die endokrine Regulation der Prolaktinbildung ein. Bei chronischem Dopaminexzess und Serotoninmangel entwickelt sich eine zentrale Fatigue (Erschöpfung, schnelle Ermüdbarkeit). Außerdem kann Dopamin im Exzess prooxidativ und neurotoxisch wirken. Zeichen eines Dopaminmangels sind neben der zentralen Fatigue (CFS) muskuläre Schwäche (Ermüdbarkeit), Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit, Aufmerksamkeitsdefizite (ADS), Tagesmüdigkeit, Motivationsverlust, Selbstzweifel, Depressionen und psychovegetative Störungen (Libidoverlust). Im Alter geht die Dopamin-Syntheseleistung des ZNS zurück, auch die Anzahl der Dopaminrezeptoren sinkt ab, sodass die Gefahr eines chronischen Dopaminmangels zunimmt. Die Parkinson'sche Krankheit, bei der genetische Disposition und toxische Umweltfaktoren zusammenwirken, ist eine Extremform mit vorzeitigem, massivem Verlust von Dopaminrezeptoren und starker Einschränkung der Dopamin-Synthese in kritischen Hirnregionen.

## Adrenalin

Adrenalin wird im Nebennierenmark aus Dopamin über Noradrenalin synthetisiert, wobei die erforderliche Methylgruppe über SAMe (S-Adenosylmethionin) beigesteuert wird. Als Neurotransmitter steigert Adrenalin u.a. die Pulsfrequenz, das Herzminutenvolumen, den Blutdruck und erhöht die mentale Aktivität. Die Bedeutung adrenerger Neurone im ZNS ist eher gering. Adrenalin ist vorrangig ein Hormon, das für die Energiebereitstellung durch verstärkte Glykolyse/Gluconeogenese, Lipolyse, erhöhte Sauerstoffaufnahme und gesteigerte Atemfrequenz zuständig ist.

## Noradrenalin

**Noradrenalin ist der wichtigste excitatorische Neurotransmitter**

Noradrenalin (NA) ist demgegenüber ein reiner Neurotransmitter, der in den noradrenergen Neuronen des ZNS und des peripheren vegetativen Nervensystems (Sympathikus) synthetisiert wird. In akuten Stresssituationen übernimmt NA aus dem Locus coeruleus (LC) im ZNS, der zu 90% aus NA-Neuronen besteht, die Aktivierung des hypothalamischen CRH. Umgekehrt stimuliert CRH die Noradrenalinausschüttung aus dem LC, sodass beide sich in ihrer Initialwirkung auf die Stressachse maximal verstärken. NA steigert den Blutdruck ohne das Herzminutenvolumen zu ändern, und senkt die Pulsfrequenz. Es erhöht das Aufmerksamkeits- / Wachheitsniveau, fördert Konzentration, Motivation und Motorik. NA wirkt einerseits appetitstimulierend (alpha2-Adrenozeptoren des Hypothalamus), andererseits über zentrale  $\beta$ -Rezeptoren, die CRH-Stimulation und die Interaktion mit Serotonin, hemmend. Kurzfristig wirkt NA proentzündlich, langfristig hemmt es analog zu Cortisol die zelluläre Immunaktivität und begünstigt die humorale TH2-Dominanz. Noradrenalinmangel führt zu Motivationsabfall, Antriebs- und Konzentrationsschwäche, kognitiven Einbußen mit Störung des Kurzzeitgedächtnis und häufig auch zu Depressionen.

## Serotonin

**Serotonin wirkt schlaffördernd, antidepressiv, appetitregulierend, anxiolytisch, motivierend, schmerzhemmend und synergistisch mit Dopamin**

Serotonin ist einer der primären, herausragend wichtigen Neurotransmitter. Es wird aus der Aminosäure Tryptophan über 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) durch das Enzym Tryptophanhydroxylase (Tph) unter Mitwirkung von Vitamin B6 gebildet und zum Teil weiter in Melatonin umgewandelt. Bei der aktiven, Transporter-gebundenen Passage durch die Blut-Hirn-Schranke konkurrieren die Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Methionin, Valin und Histidin mit Tryptophan, sodass bei breitem Aminosäureangebot (Eiweißmahlzeit) die Tryptophanaufnahme ins ZNS eher behindert wird. Insulin stimuliert die Aufnahme der Aminosäuren in die Muskelzelle. Tryptophan kann sich allerdings durch Bindung an Albumin der Muskelaufnahme entziehen. Daher steigert kohlenhydratreiche Ernährung mit Insulinanstieg das Tryptophanange-

bot im ZNS, während eiweißreiche Nahrung kompetitiv die Tryptophanaufnahme hemmt. Bei Serotoninmangel kommt es häufig zu ungezügelter Appetit und Heißhunger auf Kohlenhydrate ("Craving").

Die Tph ist das limitierende Enzym der Serotoninsynthese. Sie kommt in zwei unterschiedlichen Formen vor: Zum einen als Tph1, einer peripheren, vor allem im Magen-Darm-Trakt exprimierten Form, wo die größten Mengen an Serotonin benötigt werden. Serotonin ist hier an der Regulation der Motilität, Motorik und Resorptionsfunktion beteiligt. Auch in Thrombozyten (Blutplättchen) wird Serotonin in hoher Konzentration gebildet und hat Einfluss auf den Gerinnungsprozess. Von der zentralen Form im Nervensystem, der Tph2, existieren genetische Varianten mit z.T. geringerer Enzymaktivität, die die Serotoninsynthese stark limitieren können.

Tryptophan wird nur zum geringen Teil (ca. 5%) zu Serotonin weiter verstoffwechselt. Unter den zahlreichen anderen Metaboliten von Tryptophan sind im Zusammenhang mit Serotonin die in die Immunregulation involvierten Kynurenine besonders hervorzuheben. Bei Aktivierung der Immunabwehr mit Anstieg proinflammatorischer Zytokine wird die Kynureninsynthese zu Lasten von Serotonin über das Enzym IDO (Indolamin-Dioxygenase) gesteigert. Die mit Abstand stärkste IDO-aktivierende Wirkung hat Interferon-gamma (IFN $\gamma$  > IFN $\alpha$  > IL-1 $\beta$  > TNF $\alpha$ ). Chronische Aktivitätssteigerung proinflammatorischer Zytokine bei viralen Infekten, Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Entzündungsreaktionen führt daher zu ausgeprägtem Tryptophan-, Serotonin- und ev. auch Melatoninmangel. Dies gilt auch für die Therapie mit Zytokinen, insbesondere mit Interferonen. Depressionen, Fatigue/Müdigkeit, Schlaf- und kognitive Probleme sind häufige Konsequenzen der Zytokintherapie u.a. bei MS, Tumoren oder Hepatitis C. Die unter IFN $\gamma$ -Einfluss gebildeten Kynurenine haben eine starke Hemmwirkung auf die T-Effektorzellen, ihr Anstieg in der akuten Entzündungsphase dient damit der anschließenden Downregulation der Immunabwehr. Der Tryptophanentzug mit Steigerung der Apoptose-Suszeptibilität gilt als zentraler Wirkmechanismus von IFN $\gamma$  gegenüber Tumorzellen oder Virus-infizierten Zellen.

# SEROTONIN

Wie alle Neurotransmitter wird Serotonin nach synaptischer Ausschüttung und Signaltransfer umgehend eliminiert. Ein Teil wird jedoch aktiv neuronal rückresorbiert und ist ohne Neusynthese unmittelbar wieder verfügbar. Dieser Reuptake-Spareffekt wird durch ein Transporterprotein in der synaptischen Membran, den Serotonintransporter HTT (Hydroxytryptamintransporter), geleistet. Genetische Varianten des HTT weisen eine eingeschränkte Funktionskapazität auf, die den Spareffekt vermindern und einen latenten bis manifesten Serotoninmangel verursachen können. Moderne Antidepressiva vom Typ der SSRI's (Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) hemmen den den HTT-Mechanismus erhöhen, die Verfügbarkeit von Serotonin und einen Serotoninmangel kompensieren. Analog kommen auch sog. NRI's (Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) bei Depressionen infolge NAMangels zum Einsatz; besonders effektiv sind SNRI's (kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer). Die Reuptakehemmung ist jedoch sicher nur ein Teil der Wirkung der Reuptakehemmer. Andere Wirkungen sind wahrscheinlich für die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen dieser Gruppe von Antidepressiva verantwortlich. Eine weitere pharmakologische Option, die Serotonin- (Noradrenalin) Wirkung zu verbessern, ist die Steigerung der Seroto-

ninausschüttung, z.B. durch Fenfluramin oder Serotonin-agonistische Substanzen wie Quizapin sowie die Hemmung des Serotoninabbaus (MAO-,COMT-Hemmer).

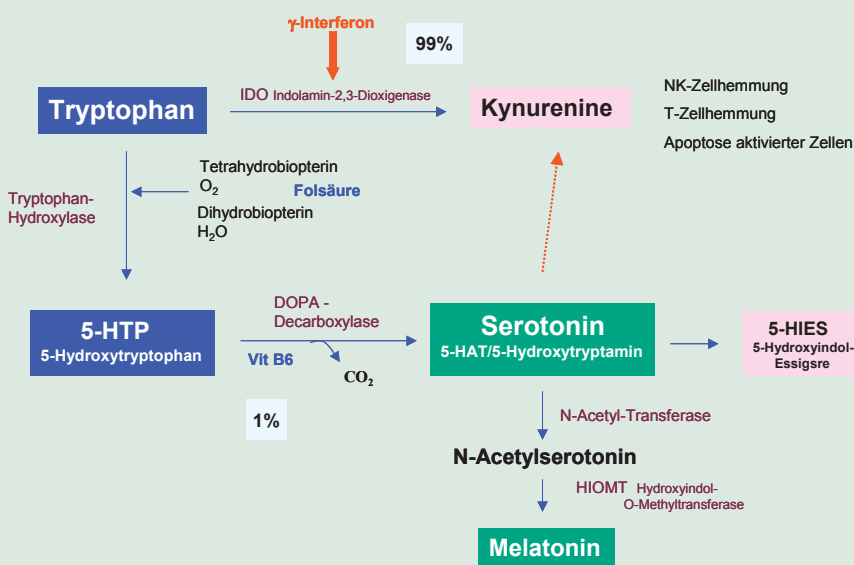
Serotonin hat als Neurotransmitter ein enorm breites Wirkungsspektrum. Interaktiv mit Dopamin und Noradrenalin wirkt es stark stimmungsaufhellend, entspannend, schlafregulierend, antidepressiv, fördert Motivation und kognitive Leistung und erhöht die Schmerzschwelle. Zudem beeinflusst es direkt und indirekt über CRH-Ausschüttung das Essverhalten, wirkt appetitregulierend, stoppt den Heißhunger auf Kohlehydrate und verbessert den Energiestoffwechsel (Temperatursteigerung / Termogenese).

## Serotoninmangel:

Symptome des Serotoninmangels sind Müdigkeit/Fatigue (CFS), Schlafstörungen, Essstörungen, Gewichtszunahme, Depressionen, Unruhe, Angstzustände, Panikattacken, mangelhafte Affektkontrolle, Konzentrationschwäche, Gedächtnisschwäche, Kopfschmerzen, Migräne, Fibromyalgie, Wahrnehmungs- und Empfindungsstörungen bis zu chemischer Hypersensitivität (MCS). Gleichzeitiger Melatonin- und/oder Katecholaminmangel (Dopamin) verstärken die Symptomatik. Serotoninmangel bedeutet allerdings nicht zwangsläufig auch Melatoninmangel und umgekehrt, da die Synthese der beiden Wirkstoffe unterschiedliche reguliert wird.

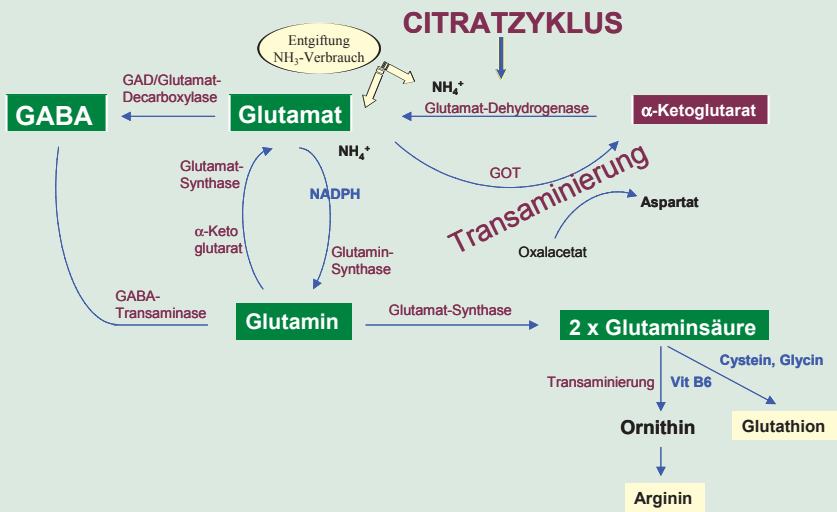
Serotoninmangel kann genetisch begünstigt sein (Tph 2- oder HTT-Polymorphismen), durch anhaltenden Stress oder chronische Immunaktivierung hervorgerufen werden oder Folge einer Synthesehemmung durch neurotoxische Einflüsse sein. Toxische Induktion zentraler Entzündungsreaktionen führt z.B. infolge gleichzeitiger Freisetzung von reaktiven Sauerstoffradikalen und Stickoxid zur Bildung des hochtoxischen Peroxynitrits, das das limitierende Enzym Tph irreversibel blockiert (auch das Enzym IDO wird durch Peroxynitrit inaktiviert).

## Tryptophan - Serotonin





## GABA - Glutamat - Glutaminsäure



## Glutamat

Glutamat ist der dominante exzitatorische Neurotransmitter. In hohen Konzentrationen wirkt Glutamat neurotoxisch

Glutamat ist der bedeutendste exzitatorische Neurotransmitter, der im ZNS quantitativ am stärksten vertreten ist. Damit ist Glutamat (Glu) auch der wichtigste unmittelbare Gegenspieler von GABA. Glu hat besondere Bedeutung für motorische Funktionen (Muskelarbeit, Sinne, Koordination) und beeinflusst die Sekretion hypothysärer Hormone (HGH, ACTH). Glu wirkt vorwiegend über zwei Kategorien von Rezeptoren: die ionotropen NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat) oder die  $\text{Ca}^{++}$ -abhängigen AMPA-Rezeptoren. Etwa 70 Prozent der exzitatorischen Aktivitäten im ZNS finden unter Beteiligung von Glutamat statt. Unverzichtbar ist Glu bei der Vermittlung von Sinneswahrnehmungen, bei der Ausführung von Bewegungen und für höhere Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis. Auch die Appetitregulation ist Glu-Einflüssen unterworfen, es wirkt appetitsteigernd und supprimiert das Sättigungsempfinden.

Glutamat wird in der Tierzucht auch als Mastmittel für schnellen Körpergewichtsaufbau eingesetzt.

Im Überschuss entwickelt Glutamat allerdings ausgeprägtes neurotoxisches Potential durch Destruktion der Glutamatrezeptoren (Exzitotoxizität) und Induktion der Apoptose von Nervenzellen. Damit hat Glutamat erhebliche Bedeutung für die Entstehung neurodegenerativer Krankheiten wie Epilepsie, Lähmungen nach Schlaganfall, Parkinson, Alzheimer und Morbus. Auch die degenerative Motoneuronenerkrankung, die amyotrophe Lateralsklerose, bei der häufig genetische Defekte der SOD (Superoxid-dismutase) vorliegen, wird mit gestörter Glutamatwirkung und verstärktem  $\text{Ca}^{++}$ -Einstrom infolge Änderung der Glu-Rezeptorfunktion (NMDA-Rezeptor) in Zusammenhang gebracht.

Glu verteilt sich neben dem Transmitterpool und dem GABA-Vorläuferpool auf zwei weitere Pools: Stoffwechselfool und Gliapool. Wegen seiner hohen Toxizität wird Glu extrazellulär rasch verstoffwechselt, über Reuptaketransporter wieder aufgenommen oder über Gliazellen recycelt. Die für die Umwandlung zu Glutamin erforderliche Glutamin-Synthase kommt ausschließlich in Gliazellen vor. Glutamin wird von den Gliazellen sezerniert und nach Aufnahme in Neuronen wieder zu Glutamat mittels neuronaler Glutaminase resynthetisiert.

Glutamat kommt natürlicherweise in vielen wohlschmeckenden Lebensmitteln vor, u.a. in Fisch, Tomaten, Käse. Ein Vielfaches der natürlich vorkommenden Menge wird allerdings als Geschmacksverstärker in der Nahrungsmittelherstellung verwendet. Das Chinarestaurant-Syndrom wird mit Glutamat in Verbindung gebracht, allerdings bis heute ohne Bestätigung, sodass der Einsatz von Glu in der Lebensmittelzubereitung bis heute nicht limitiert ist. Auch allergische Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Glutamat sind beschrieben.

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

Glutamat entsteht im Citratzyklus aus  $\alpha$ -Ketoglutarat ( $\alpha$ KG) und einem Ammoniumion durch die Reaktion der Glutamat-Dehydrogenase (GDH). Ein weiteres Ammoniumion kann über die Reaktion der Glutamin-Synthase (GlnS) abgefangen werden, wobei Glutamin entsteht. Beide Reaktionen dienen der spontanen Glutamat-Entgiftung aller Gewebe und sind im ZNS von besonderer Bedeutung.

Für die endgültige Entgiftung müssen Ammoniumionen dem Harnstoffzyklus zugeführt werden. Dies erfolgt sowohl durch Übertragung auf Oxalacetat (OA), als auch über die Glutamat-Dehydrogenase Reaktion. Glutamin kann mit  $\alpha$ -Ketoglutarat zu zwei Molekülen Glutaminsäure umgesetzt und damit der GDH-Reaktion zugeführt werden. Diese Reaktion wird durch Glutamat-Synthase (GluS) katalysiert.

Bei der Aminosäuresynthese ist Glutaminsäure der  $\text{NH}_2$ -Donor in einer Transaminierungsreaktion. Diese überführt  $\alpha$ -Ketosäuren in die homologen  $\alpha$ -Aminosäuren. Beispiele sind Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT). Coenzym ist Pyridoxal-phosphat. Für nahezu alle anderen Aminogruppen, die im Stoffwechsel benötigt werden, ist Glutamin der Donor.

## Glutamin

Glutamin und Glutaminsäure können ineinander umgewandelt werden, wobei Ihre Wirkungen sehr unterschiedlich sind. Unter Mitwirkung der GlnS können aus Glutamin mit einem Molekül Ketoglutarat zwei Moleküle Glutaminsäure generiert werden. Le-

bensmittel enthalten vorwiegend Glutaminsäure: Käse, Milch, Schinken, Geflügel, Eier.

Glutamin ist die Aminosäure, die im Körper in höchster Konzentration vorliegt. Es ist die wichtigste, nichtessentielle Stickstoffquelle und der bedeutendste Energielieferant in der Nahrung. Es trägt außerdem zur DNA-Synthese bei, daher haben alle Körperzellen, die sich häufig teilen bzw. erneuern, einen hohen Bedarf an Glutamin. Das gilt besonders für die Darmepithelien, die Epithelien der Atemwege, und die Leukozyten (weiße Blutkörperchen). Glutamin ist auch für die zelluläre Immunabwehr unabdingbar. Zusammen mit Cystein und Glycin ist Glutamin außerdem ein Ausgangsstoff für das besonders wichtige Glutathion. Bei chronischen Entzündungen, Darmerkrankungen, nach Operationen, Verletzungen, bei Hochleistungssport (Overtraining-Syndrome), bei erhöhtem Stickstoffbedarf der Leber und bei Alkoholabusus kann es zum Glutaminmangel kommen. Die Zufuhr von Glutamin ist fast unbegrenzt möglich. Für Mengen von bis zu 21 g täglich sind für Glutamin keine toxischen Effekte bekannt.

Im Nervensystem ist Glutamin einerseits Lieferant des wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat, andererseits auch Vorstufe des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters, GABA. Glutaminsäure ist daher im Gehirn die freie Aminosäure mit der bei weitem höchsten Konzentration, nicht zuletzt auch wegen seiner herausragenden Bedeutung für die Entgiftung (Ammoniakbeseitigung) und die Umsetzung in weitere Transmitter (Oxidation und Transaminierung zu Arginin über Ornithin). Glutaminsäure selbst ist ein vorwiegend exzitatorisch wirksamer Neurotransmitter im Gehirn und beschleunigt die Bildung von Acetylcholin, einem weiteren wichtigen Botenstoff im Gehirn. Glutamin unterstützt so indirekt die Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und Leistungsbereitschaft.



## GABA (Gamma-Aminobuttersäure)

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des ZNS mit der nach Glutamat zweithöchsten Konzentration. GABA und Glutamat wirken bei fast allen neuronalen Vorgängen im ZNS modulierend mit. 60 - 80% aller Neurone weisen GABA-Rezeptoren auf. GABA wird aus Glutamat durch das Enzym Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD: Kofaktor Vitamin B6) synthetisiert oder alternativ aus Glutamin durch Glutaminase gebildet. Neben der neuronalen Form der GAD existiert eine weitere GAD-Variante außerhalb des ZNS, z.B. in den Betazellen der Bauchspeicheldrüse. GABAerge Neurone sind vorwiegend "Interneurone", die die neuronale Kommunikation moderieren. Drei Klassen von GABA-Rezeptoren, GABA A-C, sind bekannt. GABAA ist ein Chloridionen-selektiver Kanal, der nach GABA-Bindung inhibitorische Signale generiert, GABAB ist ein G-protein-gekoppelter Rezeptor, der über Kaliumeinstrom zur Inhibition durch Hyperpolarisation der Zellmembran führt, GABAC-Rezeptoren sind ionenselektiv und durch pharmakologische Substanzen nicht beeinflussbar. Benzodiazepine und Barbiturate wirken über den GABAA-Rezeptor durch Verstärkung der GABA-Wirkung.

GABA wirkt in erster Linie durch Hemmung der präsynaptischen Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter. Es hemmt die CRH-ACTH-Cortisol-Stressachse und die hypophysäre Gonadotropinsekretion. Aktivierung exzitatorischer Neurone wird durch Steigerung der GABA-Synthese gegenreguliert. GABA wirkt anxiolytisch, analgetisch, relaxierend, antikonvulsiv und blutdruckstabilisierend. Außerdem besitzt GABA eine noch über Serotonin und Melatonin hinausreichende schlaffördernde Wirkung.

Neben seiner Inhibitorfunktion im ZNS beeinflusst GABA nachhaltig die hypophysäre HGH-Sekretion über Aktivierung des hypothalamischen HGH-Releasing-Hormons und ist durch Modulation der

GABA ist der dominante inhibitorische neuromodulierende Transmitter. Gegenspieler von Glutamat

Insulinsekretionen wichtiger Regulator von Stoffwechselfunktionen.

### GABA-Mangel:

Sehr niedrige GABA-Konzentrationen werden bei gravierenden Störungen des Neurotransmitter-Netzwerks, u.a. Bluthochdruck, chronischen Schmerzen, irritabilem Kolon, prämenstruellem Syndrom, Epilepsie oder Schizophrenie gefunden.

Folgen eines GABA-Mangels sind Heißhunger auf Zucker/Süßigkeiten, Muskelverspannung, Ohrgeräusche (Tinnitus), veränderte Geruchsempfindungen, Parästhesien, nächtliches Schwitzen, Hyperventilation, Tachykardien, Impulsivität, Ungeduld, Ängste und kognitive Funktionsstörungen.

## PEA (Beta-Phenylethylamin)

PEA ( $\beta$ -Phenylethylamin), ein sog. endogenes Neuroamin, wird im Rahmen der Neurotransmittersynthese (Katecholamine) aus Phenylalanin durch Phenylalanin-Decarboxylase (Kofaktor Vitamin B6) gebildet und rasch zu Phenylacetylsäure (PCA) und zu Tyramin metabolisiert. Die Amphetamine sind chemische Verwandte von PEA, die langsamer metabolisiert werden und daher nachhaltig anregend wirken. Hierzu gehören u.a. Ephedrin, Methylephedrin, Methamphetamin, Mescaline, MDMA. Andererseits ist PEA ein natürlich vorkommendes Alkaloid, das neben Theobromin einer der Hauptwirkstoffe der Schokolade mit anregender Wirkung ist.

PEA ist vorwiegend indirekt als Neurotransmitter aktiv, indem es durch Aktivierung der Dopamin-, No-

PEA wirkt als Neuromodulator antidepressiv und motivationsfördernd

radrenalin- und Serotonintransportsysteme die Verfügbarkeit der Neurotransmitter erhöht. Es fungiert außerdem als partieller Dopaminagonist am Dopaminrezeptor. PEA wirkt antidepressiv, aktivitätssteigernd und Aufmerksamkeits-fokussierend.

Bei Depressionen, Psychosen, chronischer Müdigkeit (CFS) und bei ADS/ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) ist PEA stark erniedrigt, bei Stress, Migräne und Schizophrenie erhöht. Die Behandlung mit Methylphenidat (Ritalin) bei ADHS kann PEA normalisieren. Behandlung mit PEA bzw. Phenylalanin verbessert die Wirkung von Antidepressiva, PEA allein ist ein gutes, bei 60% der Depressionen wirksames Antidepressivum. Sport steigert die PEA Synthese und gilt als einer der motivationsfördernden Effekte körperlicher Aktivität.

### L-Taurin

Taurin ist im engeren Sinne keine Aminosäure, sondern eine Aminosulfonsäure, die aus Cystein (Methionin) unter Mitwirkung von Vitamin B6 gebildet wird. Über die Nahrung wird Taurin ebenfalls in höheren Mengen zugeführt, sodass nur bei hohem Verbrauch (Leistungssport, Leberkrankheiten, Arteriosklerose, retinalen Augenkrankheiten, oxidativer Stress) Mehrbedarf entstehen kann. Die größten Taurinkonzentrationen finden sich im ZNS in der Retina in den Thrombozyten und Granulozyten sowie in der Muskulatur.

Taurin ist an bei der Gallensäurekonjugation beteiligt, wirkt als starkes Antioxidans ohne prooxidatives Potential, ist in Detoxifikationsprozesse eingebunden und wirkt wachstumsfördernd. Taurin ist kein Neurotransmitter, wirkt jedoch über die Stimulation des Calciuminflux und Membranstabilisierung antiarrhythmisch, antiepileptisch und zusammen mit Glutaminsäure ZNS-entgiftend. Peripher (Gallensäurekonjugation) und im ZNS wirkt Taurin synergistisch mit Glycin. Zusammen mit GABA und Glycin

unterstützt Taurin inhibitorische Signale und wirkt beruhigend, angst- und krampflösend. Außerdem wirkt Taurin durch Steigerung des Acetylcholin-Gehalts im Gehirn kognitiv leistungssteigernd. Taurin steht in Wechselbeziehung mit Melatonin. Während die Melatoninsynthese bei Dunkelheit ansteigt, wird Taurin in der Epiphyse bei Tageslicht gebildet.

### L-Theanin

Theanin ist eine Glutamin-ähnliche Aminosäure, die fast ausschließlich in der Teepflanze vorkommt (12% Gewichtsanteil). L-Theanin wird gut über den Dünndarm resorbiert und gelangt über den Transportcarrier für neutrale Aminosäuren durch die Blut-Hirn-Schranke. Im Gehirn steigert L-Theanin die Serotonin- und Dopamin-Produktion, bahnt die hemmenden Effekte von GABA und dämpft die excitatorische Glutamataktivität. In der Niere wird L-Theanin zu Glutaminsäure hydrolysiert. L-Theanin senkt in höheren Dosen die stimulatorischen Effekte von Koffein, in geringen Dosen wirkt es seinerseits stimulierend.

Durch seine ausgeprägte antioxidative Wirkung schützt L-Theanin gesunde Zellen vor oxidativen Schäden (u.a. Hemmung der LDL-Oxidation) und steigert die Bildung von intrazellulärem Glutathion.

Als Zeichen der ausgeprägt relaxierenden Wirkung von Theanin nehmen die sog. Alphawellen zu, die den Grundrhythmus des ruhenden Gehirns bei geschlossenen Augen



darstellen. Dabei wirkt Theanin entspannend und angstlösend ohne die Schlafneigung zu verstärken.

## Glycin

Glycin ist die einfachste der natürlichen, nicht-essentiellen Aminosäuren. Es fungiert als Baustein praktisch aller Proteine (besonders hoch konzentriert in Kollagen) und zahlreicher anderer Biomoleküle (u.a. Glutathion). Es wird enzymatisch aus der Aminosäure Serin gebildet. Es hat antioxidative, antientzündliche und zytoprotektive Eigenschaften. Darüber hinaus stimuliert es die zellulären Immunfunktionen.

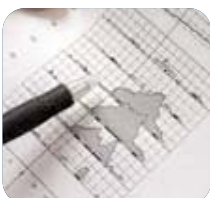
Im Hirnstamm des ZNS und im Rückenmark wirkt Glycin durch Bindung an spezifische Gly-Rezeptoren neben GABA als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter und moduliert motorische und sensorische Impulse. Hohe abendliche Dosen (ca. 3g) von Gly wirken sehr gut schlaffördernd und verlängernd. Andererseits wirkt Glycin im Vorderhirn auch auf Glutamat-Rezeptoren vom NMDA-Typ und bahnt die Wirkung von Glutamat. Glycin hat sowohl inhibitorische als auch excitatorische Effekte. Zwei verschiedene Glycin-Rezeptoren sind beschrieben, die eine hohe strukturelle Analogie zu den GABA-Rezeptoren aufweisen. Strychnin blockiert

irreversibel die inhibitorischen Gly-Rezeptoren und führt zur Tetanie.

## Histamin

Histamin wird durch Decarboxylierung aus der halb-essentiellen Aminosäure Histidin gebildet. Im Gewebe (Mastzellen) und Blut (Basophile) wirkt Histamin als Mediator allergischer Reaktionen. Es fungiert außerdem als Entzündungsmediator und hemmt die zelluläre Immunaktivität (TH1>TH2-Shift). Seit einigen Jahren ist gesichert, dass Histamin auch in Nervenzellen aus Histidin, das im Unterschied zu peripherem Histamin problemlos die Blut-Hirn-Schranke passiert, gebildet wird. Als Neurotransmitter wirkt Histamin vorwiegend exzitatorisch und aktivierend. Neuroinflammatorische Mediatoren wie die Neuropeptide (Substanz P, NPY), Entzündungszytokine (IL-1, IL-3, IL-8) oder physikalische Reize (Kälte, Wärme, Sport) können u.a. zur Histaminausschüttung führen. Histamin beeinflusst die Sekretion hypophysärer Hormone. In Stresssituationen stimuliert es sowohl die hypophysäre ACTH-Ausschüttung als auch die hypothalamische CRH-Sekretion. Außerdem wirkt es bei Dehydratation auf die ADH-Sekretion stimulierend.

Histaminerge Neurone des Hypothalamus haben Schrittmacherfunktionen im ZNS, wirken bei der Schlaf-Wach-Regulation mit und modulieren die Aktivität vieler anderer Hirnregionen. Wie die anderen Neurotransmitter wird Histamin in präsynaptischen Vesikeln gespeichert und wirkt über transmembranäre G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Mindestens 4 HIS-Rezeptorsubtypen sind bekannt. Über H1-Rezeptoren im Gehirn wirkt Histamin stimulierend, verbessert Wachheit, kognitive Leistungsbereitschaft und Aufmerksamkeit. Zentrale H2-Rezeptoren vermitteln ebenfalls aktivierende Effekte. Über H3(H4)-Rezeptoren wirkt Histamin downregulierend, moduliert die Aktivität von Serotonin und Dopamin und führt zur Stimmungsaufhellung und Leistungssteigerung.



Eine enorme Vielfalt gesundheitlicher Probleme ist direkt oder indirekt mit gravierenden Störungen neuroendokriner Funktionsabläufe, gestörter Neurotransmittersynthese und Störungen der Neurotransmitter-Balance verbunden. Nicht selten aber auch mit gestörter Immunfunktion oder gesteigerter entzündlicher Aktivität. Zu den Problemen zählen so scheinbar unterschiedliche Syndrome wie:

*Adipositas/Übergewicht, Essstörungen (Essattacken, Heißhunger), Schlafstörungen, depressive Verstimmung bis zu reaktiven Depressionen, saisonale Gemütsschwankungen (SAD: saisonal affective Disorder), Erschöpfung/chronische Müdigkeit (CFS: chronisches Erschöpfungssyndrom), Aufmerksamkeitsdefizitstörungen (ADS/ADHS), Fibromyalgie, MCS/Multiple chemische Sensitivität, Migräne, irritables Colon, Stress, Burn-Out, posttraumatisches Stresssyndrom (PTSD), prämenstruelles Syndrom (PMS), perimenopausales Syndrom*

## Akuter Stress

Akute physische oder psychische Belastung wird durch Freisetzung von Noradrenalin aus dem Locus coeruleus und CRH aus dem Hypothalamus beantwortet. Beide steuern interaktiv die Reaktionskette der Stresshormone und Neurotransmitter. (NT) Dopamin ist maßgeblich für die Feinkoordination der Stressantwort und die Einbindung von Serotonin verantwortlich. Noradrenalin, Dopamin, Glutamat und andere NT (PEA, Histamin) steigern die ZNS-Aktivität, Serotonin wirkt zusammen mit GABA dämpfend. Adrenalin und Cortisol regeln die Stoffwechselanpassung, fördern die Energiebereitstellung, steigern die Herz-Kreislaufaktivität, modulieren die Aktivität der anderen Hormonsysteme und des Immunsystems.

Dopaminerge, adrenerge und serotoninerge Signale verändern die Bindungskapazität der Kortikoidrezeptoren während, die Aktivität von GABA-Rezeptoren durch Cortisol potenziert wird. Umgekehrt bahnen Glucocorticoide die zentralen Wirkungen der Katecholamine durch Modulation der Adrenorezeptor-Ex-

pression. Die Serotonin-Bereitstellung wird initiale über eine Steigerung der Syntheserate verstärkt, bei anhaltendem Stress dagegen vermindert. Serotonin tritt vor allem in der Steuerung der Befindlichkeit, des Appetits, der Wachheit und der Gemütslage mit den Glucokortikoiden in Wechselwirkung.

## Chronischer Stress

Die endokrine Stressachse (Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde) ist dauerhaft aktiviert. Infolge gesteigerter (nächtlicher und frühmorgendlicher) Cortisolproduktion ist Cortisol nach dem Aufstehen hoch, der Tagesrhythmus zwar intakt, jedoch insgesamt zu einer höheren Produktionsrate verschoben. Bei anhaltendem Stress und permanentem Cortisolüberschuss wird der physiologische Tagesrhythmus zunehmend aufgehoben und es kann zu starken Tagesschwankungen mit chaotischem Kurvenverlauf kommen. Im Unterschied zum Cushing-Syndrom bleibt jedoch das Morgen-Abend-Gefälle der Cortisolwerte erhalten. Im Zweifelsfall kann durch den Dexamethason-Hemmtest eine Abgrenzung zum echten Cushingsyndrom vorgenommen werden. Bei genetisch suszeptiblen Personen kommt es unter chronischen Stress außerdem zur Desensibilisierung der Glukokortikoidrezeptoren (GR) mit verminderter Ansprechbarkeit auf Cortisol. Dieser Effekt kann bei Personen mit genetischen Defektvarianten des GR-Rezeptorsystems besonders gravierend wirken. Glukokortikoid-Überschuss wirkt auf Dauer neurotoxisch durch verstärkte Apoptose von Nervenzellen und Hemmung der Neuroregeneration insbesondere im Hippocampus (Gedächtnis, Kognition)

Der Noradrenalin/Adrenalin-Quotient (NA/A-Q) ist bei chronischem Stress infolge relativem/absolutem Anstieg von Noradrenalin erhöht und Serotonin erniedrigt, da unter Belastung die Serotoninsynthese bei gleichzeitig gesteigertem Verbrauch gehemmt wird. Durch Downregulation und Desensibilisierung der postsynaptischen Rezeptoren entwickelt sich zusätzlich eine monoaminerge Resistenz, die den funktionellen Neurotransmittermangel verstärkt. Außerdem führt der funktionelle Neurotransmittermangel rückwirkend zu Störungen der HPT-HVL-NNR-Achse.

**Chronischer Stress führt bei genetischer Disposition zur HVL-NNR-Blockade**

Burn-Out ist die pathologische Form der chron. Stressreaktion die Cortisolbildung ist blockiert.

## Burn-Out

Das Burn-Out-Syndrom stellt eine tiefgreifende Störung der Produktion von Stresshormonen (Cortisol, Adrenalin) und Neurotransmittern als Folge langanhaltender Belastung dar, die individuell zur Überforderung und zum Zusammenbruch der Kompensationsmechanismen führt. Voraussetzung für diesen fatalen Verlauf der Stressreaktion sind offensichtlich genetisch disponierende Individualfaktoren, die u.a. die Syntheseleistung, die Metabolisierungsrate und die Rezeptoreigenschaften der neuroendokrinen Signalsysteme betreffen. Zwei Schwerpunkte prägen die Pathophysiologie des Burn-Out Syndroms: Der Zusammenbruch der physiologischen Balance des Stresshormon- und Neurotransmitter-Haushaltes und die gesteigerte inflammatorische Aktivität.

Der 24h-Rhythmus der Stresshormonproduktion geht verloren, die nächtliche Aktivitätssteigerung der Hypophyse (ACTH) und der Nebennierenrinden (Cortisol) ist u.a. durch Desensibilisierung der CRH-Rezeptoren blockiert, sodass tagsüber ein ausgeprägter Cortisolmangel entsteht, der morgens besonders ausgeprägt ist. Auch Melatonin, einer der zentralen Taktgeber der zirkadianen Hormonrhythmik, der ebenfalls in der Nacht gebildet wird, ist nicht mehr ausreichend verfügbar. Dies ist u.a. auf den Serotoninmangel zurück zu führen, der sich als Folge von gesteigertem Verbrauch und der Synthesehemmung entwickelt. Auch Noradrenalin und Adrenalin sind meist erniedrigt.

Die gesteigerte entzündliche Aktivität bei Burn-out ist u.a. bedingt durch den Cortisolmangel, durch direkte Noradrenalineffekte und den erhöhten Anfall oxidativer Metaboliten (oxidativer Stress) infolge Stoffwechselaktivierung. Für das Ausmaß der Entzündungsreaktionen sind individuell prädisponierende Faktoren mitbestimmend. Nach Larson und Dunn (2001) können zwei Extremformen der individuellen Reaktion unterschieden werden: der Normaltypus mit hoher Stresstoleranz und geringer, kurz anhaltender Stressabhängiger Entzündungsreaktion und der pathologi-

sche Typ mit eingeschränkter Toleranz und hohem Entzündungspotential. Die ausgeprägte Entzündungsreaktion beim pathologischen Typ kann bei anhaltender Belastung bis zur Krankheitsreaktion, dem sog. ‚Sickness'-Syndrom, führen. Die proentzündlichen Zytokine (Interleukin 1 $\beta$ , TNF-alpha, Interleukin 6, etc.) sind die Hauptmediatoren der pathologischen Stressreaktion, wobei Interleukin 1 die größte Bedeutung eingeräumt wird. Das Burn-Out-Syndrom kommt pathophysiologisch dem Sickness-Syndrom mit Blockade der HPT-HVL-NNR-Achse und meist ausgeprägter inflammatorischer Reaktionslage gleich.

Zusammen können die neuroendokrinen und inflammatorischen Veränderungen bei Burn-Out ein breites Spektrum von Reaktionen hervorrufen: Schlafstörungen mit Einschlafstörung und verkürzten Schlafphasen, Depressionen, Motivationsverlust, Antriebschwäche, hochgradige Erschöpfung (siehe Fatigue), Essstörungen, unspezifische Schmerzreaktionen (Fibromyalgie, Kopfschmerzen, Migräne), kognitive Einbußen wie Störungen des Kurzzeitgedächtnis, Wortfindungs- und Koordinationsstörungen.

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

Der NA/A-Quotient ist infolge erhöhtem Noradrenalin hoch - bei fortgeschrittener sympathoadrenaler "Erschöpfung" jedoch zunehmend auf sehr niedrigem Konzentrationsniveau. Dopamin ist meist unverändert. Serotonin ist in der Regel ebenfalls deutlich bis erniedrigt, wofür eine Synthesehemmung, eine erhöhte IDO-Aktivität und ein gesteigerter Substratverbrauch verantwortlich sind.

**Zentrale Fatigue = rasch Erschöpfbarkeit**

**Im Vordergrund stehen Serotonin-, Dopamin-Mangel und Hypocortisolismus**

## Fatigue

Eines der wichtigsten und am meisten verbreiteten Leitsymptome der pathologischen ins Pathologische übergehenden Stressreaktion ist die zentrale Erschöpfung (central fatigue), die von der peripheren Form (peripheral fatigue) mit rascher muskulärer Erschöpfbarkeit zu unterscheiden ist. Die gesteigerte Erschöpfbarkeit ist am ehesten zu definieren als die erheblich eingeschränkte Fähigkeit, willentliche Aktionen aufzunehmen oder über längere Zeit durchzuhalten. Zentrale Erschöpfbarkeit betrifft sowohl die körperliche als auch die mentale und emotionale Leistungsfähigkeit. Die Erschöpfungsreaktion entsteht auf komplexer Grundlage. Sie ist einerseits mit den Zytokin-basierten Entzündungsreaktionen assoziiert, da proentzündliche Zytokine wie IL-1 $\beta$ , TNF-alpha oder IL-6 unmittelbar entsprechende neuromuskuläre Komplikationen auslösen können. Andererseits ist sie mit der unter andauernder Belastung entstehenden neuroendokrinen Dysbalance verknüpft. Die entzündliche Aktivität kann außer durch pathologischen Stress auch durch Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder toxische Einflüsse (Medikamente, Fremdstoffe, Noxen und Strahlung) zustande kommen.

Zentrale Erschöpfbarkeit findet sich als Symptom bei verschiedensten neurologischen Erkrankungen, u.a. bei MS, myotoner Dystrophie, M. Parkinson, Guillan-Barré-Syndrom, nach Enzephalitiden (Neuroborreliose, Q-Fieber, Poliomyelitis), bei zerebralen Vaskulitiden

oder Motoneuron-Erkrankungen; als postvirale Müdigkeit (Herpesvirusgruppe), EBV-, CMV- und bei reaktivierten Infektionen, bei Lupus, rheumatoider Arthritis und Immunthyreoiditiden oder bei Tumorerkrankungen unter/nach Behandlung sowie bei therapeutischer Anwendung von Zytokinen (MS, Hepatitis, Tumoren).

## CFS

Die idiopathische Form der Fatigue ist das chronische Müdigkeits- bzw. Erschöpfungssyndrom (CFS). Das beim CFS nahezu durchgehend vorhandene Kriterium ist die Störung der neuroendokrinen Funktionsachse mit Hypocortisolismus. Der morgendliche Cortisolspiegel (Speichelcortisol) ist erniedrigt, die Tagesrhythmik der Cortisolsekretion ist mehr oder weniger stark gestört. ACTH ist ebenfalls niedrig, sodass von einer Störung oberhalb der HVL-NNR-Achse auszugehen ist.

Die hypothalamische CRH-Sekretion ist infolge anhaltender psychischer, physischer oder toxischer Belastung dauerhaft gesteigert, die CRH-abhängigen Organe/Hypophyse und Nebennierenrinden sind möglicherweise durch Rezeptor-Downregulation und Desensibilisierung teilrefraktär geworden. Individuell disponierende, genetische Faktoren sind mit ausschlaggebend für die Entwicklung der zentralen Fatigue. Beim CFS wurde in Zwillingsuntersuchungen eine Konkordanz von > 50% gefunden. Auch die Neurotransmitterbalance ist gestört, vor allem Serotonin und Noradrenalin sind erniedrigt. Bei einem Teil der CFS-Fälle spielen offensichtlich auch protrahierte, reaktivierte Infektionen, toxisch-inflammatorische Zustände oder schwerwiegende oxidative/nitrosative Schäden mit Hemmung der Mitochondrienfunktion zentraler Enzymsysteme eine entscheidende Rolle.

**Leitkriterium bei CFS ist der Hypocortisolismus, außerdem Neurotransmittermangel und inflammatorische Aktivierung**





Bei MCS ist die Neuroinflammation maßgebend. Dazu kommen latenter Hypocortisolismus und NT-Dysbalance

## MCS

Auch das MCS (Multiple Chemische Sensitivität) ist durch einen (allerdings in der Regel latenten) Hypocortisolismus gekennzeichnet. Die Ruhekonzentrationen von Cortisol und ACTH sind meist unauffällig, unter Belastung kommt es jedoch statt zum Anstieg zum paradoxen Abfall der Stresshormone, sodass auch hier von einer erheblichen Störung der HPT-HVL-NNR-Achse auszugehen ist. Häufig ist auch beim MCS Serotonin vermindert und der Noradrenalin: Adrenalin-Quotient zugunsten von Noradrenalin hin verschoben.

## Fibromyalgie

CFS und MCS werden heute als Varianten einer umfassenderen Gesundheitsstörung, der CMI (Chronic Multisystem Illnesses) an gesehen, zu denen auch die Fibromyalgie (FMS) gerechnet wird. Über 40 % der FMS-Patienten sind auch von Fatigue betroffen, viele CFS-Patienten leiden auch unter erhöhter Unverträglichkeit gegenüber Umweltstoffen (MCS) oder anderen Umwelteinflüssen (ESM: Elektrosmog). Allen drei Manifestationsformen sind starke Schlafstörungen gemeinsam. Bei FMS findet sich wie beim CFS und bei MCS häufig eine gestörte Cortisol-Tagesrhythmik und inadäquate HPT-HVL-NNR-Aktivierung unter Belastung. Bei der Mehrheit der Patienten besteht ein ausgeprägter Serotoninmangel.

Die Schmerzsymptomatik ist meist nicht einer gesteigerten Aktivität proentzündlicher Zytokine zuzuschreiben, sondern weitgehend auf neuroinflammatorische Mediatoren wie Substanz P, Neurokinine und die gestörte Neurotransmitterbalance zurückzuführen. Besonders verbreitet und ausgeprägt sind der Serotonin- und Melatoninmangel, die meist auch Konsequenzen für andere Akteure der HPT-HVL-Achse wie Prolactin und Wachstumshormon haben.

Fibromyalgie ist gekennzeichnet durch Serotonin- und Melatoninmangel, HGH-Defizit Hyperlaktinämie und neuroinflammatorische Aktivierung

## Posttraumatisches Stress-Syndrom

Das posttraumatische Stressyndrom (PTSD: "Post traumatic Stress Disorder") ist ebenfalls durch gravierende Störungen der HPT-HVL-NNR-Achse gekennzeichnet, die sich allerdings nicht als Hypo- sondern als Daueraktivierung von CRH-ACTH-Cortisol und Steigerung der exzitatorischen Neurotransmission manifestieren. Auch die inflammatorische Aktivität ist erhöht. Damit rückt das PTSD biochemisch nahe an die primäre Depression.

## Übertrainingsyndrom

Beim Übertrainingsyndrom (OTS: "Overtrained Athlete Syndrome") kommt es ebenfalls zu unvermittelt einsetzender, schwerer Erschöpfung als Folge der Entkopplung und Desensibilisierung der HPT-HVL-NNR-Achse infolge chronischer Stressbelastung, wovon auch die Neurotransmitterbalance betroffen ist. Ein weiteres biochemisches Charakteristikum des Übertrainingsyndroms ist der Glutaminmangel infolge des massiven muskulären Substratverbrauchs. Daraus folgen zusätzliche Störungen des GABA- und Glutamat-gesteuerten neuronalen Netzwerks. Der Hypocortisolismus nach langer Phase der Überproduktion sowie der Serotonin- und Katecholaminmangel bedingen als Hauptsymptom die zentrale Fatigue.

Das OTS ist gekennzeichnet durch zentrale Fatigue infolge HPT-HVL-NNR Entkopplung, Neurotransmittermangel (Glutamin, Serotonin, Katecholamine) und Zytokinaktivierung.

Unter der Diagnose eines CFS werden nicht wenige Hochleistungssportler geführt, deren Leistungseinbruch aus voller Gesundheit heraus plötzlich und unerklärlich eintritt. Oft wird eine Herpesvirus-, meist EBV-Infektion, als Ursache angenommen. Wahrscheinlicher ist jedoch die Reaktivierung latenter Virusinfektionen als Sekundärphänomen infolge Stress-induzierter Hemmung der zellulären Immunfunktion, gesteigerter inflammatorischer Aktivität und nicht mehr kompensierbarer metabolischer OxStress-Belastung. Die anhaltende Aktivierung proinflammatorischer Zytokine verstärkt die zentralen Symptome des OTS.

## Depression

Eine gesteigerte HPT-HVL-NNR-Aktivität ist das auffälligste neuroendokrine Kriterium der primären, endogenen Depression. Der morgendliche Cortisolwert ist erhöht und auch im weiteren Tagesverlauf die Cortisolausschüttung ungewöhnlich hoch, sodass ein echtes Cushingsyndrom nicht immer auszuschließen ist und der Begriff des "psychogenen oder Pseudo-Cushing Syndroms" entstand. Der Hypercortisolismus der Depression basiert auf erhöhter Aktivität der hypothalamischen Zentren, daher sind auch ACTH und CRH erhöht. Im Unterschied zu den Stressyndromen kommt es nicht zur Rezeptordesensibilisierung. Neben genetischen Faktoren werden frühkindliche Stresstraumata mit Veränderung der neuronalen Schaltung als strukturelle Voraussetzungen angenommen. Der Hypercortisolismus ist einer der treibenden Faktoren der

Die biochemischen Charakteristika der Depression sind der Hypercortisolismus, der Serotonin- und Noradrenalinmangel und die gesteigerte Entzündungsaktivität.



Depression (s.a. Cushing-Syndrom, Cortisontherapie).

Außer der HPT-HVL-NNR-Achse sind bei der primären Depression häufig auch die exzitatorischen Neurotransmittersysteme (Katecholamine) aktiviert. Die Affinität monoaminerger Rezeptoren ist jedoch reduziert, sodass trotz erhöhter Neurotransmitter-Ausschüttung ein mehr oder weniger ausgeprägter funktioneller Mangel besteht (Noradrenalin). Serotoninmangel ist ein weiteres Phänomen der Depression, wobei häufig genetische Faktoren beteiligt sind: verminderte Synthesekapazität infolge Tph-Polymorphismus oder veränderte Reuptake-Kinetik durch HHT-Polymorphismus. Die meisten derzeitigen Antidepressiva wirken auf dieser Basis: es sind SSRI's (Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren) bzw. NRI's (Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) oder kombinierte SNRI's. Wirksame Antidepressiva normalisieren auch die Aktivität der HVL-NNR-Achse und senken Cortisol.

Bei der Depression sind auch die entzündlichen Zytokine TNF-alpha, IL-1 $\beta$  und IL-6 aktiviert. Die proinflammatorischen Zytokine tragen ihrerseits durch Hemmung der Serotoninsynthese und direkte zentrale Effekte zur Symptomatik der Depression bei. Kennzeichnend ist das gehäufte Vorkommen schwerer Depressionen unter einer Zytokintherapie bei chronischen Erkrankungen (Hepatitis C, MS, Tumoren). Der hyperinflammatorische Zustand ist eine weitere Ursache des Serotoninmangels, da die Tph durch oxidative Folgereaktionen der Entzündung blockiert wird und das Enzym IDO (Indolamin-Dioxygenase), das den Metabolismus von Tryptophan zu den Kynureninen umleitet, durch die Zytokine aktiviert wird.



## SAD/Seasonal Affective Disorder

Dunkelheit und Winter können zu Serotoninmangel führen.

Die saisonale Depression (SAD: Seasonal Affective Disorder) kommt vor allem in nördlichen Ländern vor, wenn sich nach längeren lichtarmen Perioden (Winter) und bei genetischer Disposition ein ausgeprägter Serotoninmangel entwickeln kann. Lichtmangel beeinträchtigt auf ungeklärte Weise die Serotoninsynthese. Lichttherapie ist hier therapeutischer Standard.

Eine sehr wirksame Alternative ist die Behandlung mit der Aminosäurevorstufe 5-HTP oder mit SSRI's bzw. Serotoninsekretagoga wie Fluoxetin. Heißhungerattacken auf Kohlehydrate sind bei SAD-Patienten häufig (Folge: indirekte Steigerung des Tryptophaneinstroms über die Blut-Hirn-Schranke durch die Insulinwirkung auf die konkurrierenden Aminosäuren dadurch Steigerung des Substratangebots zur Serotoninsynthese).

Serotonin, Noradrenalin, CRH und Cortisol sind neben zahlreichen anderen Neurohormonen und Peptiden maßgeblich für die Appetitregulation und den Energiehaushalt verantwortlich.

## Adipositas

Neben den Hormonen Leptin, Insulin, HGH und den Schilddrüsen- sowie Sexualhormonen sind die Glukokortikoide, CRH, Noradrenalin und vor allem Serotonin in die Appetitkontrolle und den Energiestoffwechsel involviert. Die Cortisolsekretion ist bei Übergewichtigen erhöht, bei zentraler (viszeraler) Adipositas stärker als bei peripherer Adipositas. Serotonin und Noradrenalin sind absolut oder relativ erniedrigt. 10 - 15% der Adipösen profitieren von einer alleinigen Behandlung mit Serotoninvorstufen (5-Hydroxytryptophan) bzw. selektiven SSRI's, da Serotonin eine herausragende Bedeutung für die Appetitregulation und den Energiestoffwechsel (Thermogenese) hat.

Besonders bei Kohlehydrathunger ("Craving") sind serotoninerge Strategien sehr wirksam. Reine Sympathikomimetika wie z.B. Recatol (Phenylpropanolamin) sind in ihrer Wirksamkeit sehr begrenzt. Effektiv ist hingegen die kombinierte Serotonin- und Noradrenalinrestitution mit den betreffenden Aminosäurevorstufen (5-HTP, Tyrosin) bzw. mit SNRI's, also kombinierten Reuptakeinhibitoren wie Sibutramin(Reductil®).

## Kopfschmerzen / Migräne

Migräne ist eine Erkrankung mit familiärer Häufung, die bis zu 18% der Frauen und 6% der Männer, vorwiegend im Alter zwischen 30 und 50 Jahren, betrifft. Störungen des serotoninergen Systems sind häufig ursächlich. Kopfschmerz kommt durch Aktivierung des Trigeminussytems zustande, wobei neuroinflammatorische Peptide wie Substanz P, CGRP (Calcitonin-Gen-Related Peptide) oder Neurokinine freigesetzt werden. Repetitive neurogene Inflammation steigert die Erregbarkeit sensorischer Neurone und die Kopfschmerzbereitschaft. Serotonin hemmt die Schmerzentwicklung über spezifische 5-HT-Rezeptoren auf den Trigeminusfasern. Bei Migräne liegen sehr oft genetische Veränderungen der 5HT-Rezeptoren vor. Außerdem finden sich Hinweise für eine immunallergische Komponente. Im akuten Anfall steigt Interleukin 10 an, während IL-4 und IL-5 auch in den Zwischenperioden erhöht sind. Inflammatorische Mediatoren sind nicht beteiligt, sodass immunologisch ein klares TH2-Aktivitätsmuster dominiert. Auffällig häufig ist Migräne mit Nahrungsmittelallergien bzw. -unverträglichkeiten assoziiert.

Die Substitution mit den Aminosäurevorstufen 5-HTP und Tyrosin bzw. mit SNRI's ist eine effektive, spezifische Behandlungsoption.

**Auslöser der Migräne sind bei erblicher Disposition neuroinflammatorische Signale und Serotoninmangel, die durch Restitution spezifisch kompensiert werden können**

Der Gastrointestinaltrakt enthält ca. 95% des gesamt-Serotonin-Pools.

## Colon irritable

Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom, die funktionelle Dyspepsie oder funktionelle viszerale Schmerzen haben heute eine Prävalenz von bis zu 20% in den westlichen Ländern. Viszerale Hypersensitivität und abnorme zentrale Perzeption viszeraler Signale gelten als Schlüsselemente der Pathophysiologie. Eine mitentscheidende Rolle spielt das viszerale neuroendokrine System, insbesondere Serotonin als Neurotransmitter und parakriner Mediator. Die enterochromaffinen Zellen des GI-Traktes enthalten ca. 95% des gesamten Serotonin-Pools im Körper.

Nach vagaler Aktivierung sezernieren enterale Neurone Serotonin, das zur Kontraktion der glatten Muskulatur, aber auch zur Relaxation im Zusammenspiel mit NO-Neuronen führt. Die Sekretion wird gesteigert, die Peristaltik vermehrt, wobei verschiedene Serotoninrezeptoren, insbesondere 5HT1 bis 5HT5, involviert sind. Klinisch können neben den häufigen Schmerzen sowohl Diarrhoe als auch Obstipation dominieren. Neben Serotoninrezeptor-Agonisten und -Antagonisten werden bislang vor allem SSRI's eingesetzt.

## ADS, ADHS

ADS/ADHS ist eine neurogene Störung mit ausgeprägter Dysbalance der catecholamin-ergen Neurone (Dopamin, Noradrenalin, PEA)

Das ADS (Aufmerksamkeits-Defizitsyndrom) ist definitionsgemäß eine neurobiologische Störung, die durch erhebliche Beeinträchtigung der Konzentration und Daueraufmerksamkeit, mangelhafte Impulskontrolle und eingeschränkte emotionale Regulation gekennzeichnet ist. Bei zusätzlicher motorischer Hyperaktivität bzw. Unruhe spricht man vom ADHS (ADS mit Hyperaktivität, "Struwwelpeter-Syndrom"). Folge sind bei Kindern und Heranwachsenden Fehlverhalten in der Schule, Leistungsschwäche, Lernstörungen, ev. später auch Suchterkrankungen, Depressionen, Angststörungen. AD(H)S ist eine obligat im Kindesalter beginnende Verhaltens- und Lernstörung, die jedoch in 30 - 50 % der Fälle auch im Erwachsenenalter fortbesteht. Während die hyperkinetische Symptomatik oft verschwindet, halten die Aufmerksamkeitsprobleme, die emotionalen Störungen (Unruhe, Stimmungsschwankungen, Hyper-sensibilität) und die Impulsivität an.

Als Ursache des AD(H)S wird heute eine angeborene neurogene Stoffwechselstörung angesehen, die zur Dysregulation von Neurotransmittersystemen wie Dopamin und Noradrenalin führt und die geordnete Informationsverarbeitung im Gehirn behindert. Vor allem die dopaminerge Signaltransduktion ist betroffen. Psychostimulanzien wie das Dopamin-agonistisch wirkende Ritalin (Methylphenidat), Amphetaminsaft oder Captagon (Fenetyllin) können die neuronale Aktivität normalisieren. Ritalin wirkt in ca. 70% der Fälle, gelegentliche ernstzunehmende Nebenwirkungen sind jedoch zu berücksichtigen.

Bei Erwachsenen werden eher tricyclische Antidepressiva (Nortriptylin, Desipramin, Imipramin), Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Strattera (Atomoxetin) und Edronax (Reboxetin) oder auch das Antidepressivum Venlafaxin eingesetzt.

Neben der zweifellos vorhandenen genetischen Disposition wird die Rolle verschiedener Umweltfaktoren kontrovers beurteilt. Reizüberflutung, Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft, familiäre Probleme ("schlechtes Elternhaus") sind als aggravierende Faktoren anerkannt. Schilddrüsenhormone wirken regulierend auf das Neurotransmitternetzwerk. Subklinische SD-Unterfunktion oder periphere Hormonresistenz werden gehäuft bei AD(H)S-Kindern gefunden. Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Nahrungsmitteln und NM-Additiven, Belastung mit Neurotoxinen wie Schwermetallen (Blei, Quecksilber, Aluminium, Cadmium, Arsen) oder Organochlorverbindungen und Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien (MCS) sind in ihrer Bedeutung umstritten.

Gesichert ist das gehäufte Vorkommen von Mikronährstoffdefiziten (Magnesium, Zink, Niacin, Pyridoxin, Thiamin, Folat, Vitamin C, Omega-3-Fettsäuren, seltener auch Vit B12, A, E, B2 und Pantothenat) bei AD(H)S. Supplementierung mit Vitamin B6, Omega-3-Fettsäuren, Flavonoiden und Phosphatidylserin verbessert die Symptomatik oft wesentlich und wirkt in Verbindung mit Detoxifikation, Ernährungsumstellung und ggf. Korrektur einer intestinalen Dysbiose äußerst effektiv zu wirken. Nahrungsmittelunverträglichkeiten sollen bei der Mehrheit der betroffenen Kinder vorkommen. Eine entsprechende Eliminationsdiät ist daher häufig erfolgreich.

## Prämenstruelles Syndrom/Perimenopause-Syndrom

Viele Frauen leiden unter zum Teil erheblichen zyklusabhängigen Beschwerden bzw. Beschwerden im Rahmen der Menopause: Hitzewallungen, Schmerzen, Unruhe, Schlafstörungen, Depressionen, Antriebschwäche, Essstörungen. Neben den hormonellen Ursachen wie Abfall von Östrogenen, Progesteronmangel, Ungleichgewicht androgener und östrogenen Hormonquantitäten sind auch neuroregulatorische Defizite mitverantwortlich. Serotoninmangel, kombiniert mit Noradrenalin- und ev. Do-

paminmangel auf der einen Seite, sowie Defizite inhibitorischer Neurotransmitter wie GABA auf der anderen Seite sind in unterschiedlichem Maße beteiligt. Behandlung mit Serotonin- bzw. Noradrenalinagonisten (Clonidin), SSRI's, SNRI's oder auch GABAergegen Substanzen (Gabapentin) sind u.U. erfolgreich, Parallel hierzu oder alternativ empfiehlt sich ein sachkundiger Ausgleich der hormonellen Dysbalance einschließlich der Neurotransmitter-Dysfunktion.



## Speichelhormone

Grundsätzlich sollte die neurohormonelle Funktionsachse durch Speichelmessungen von Cortisol und DHEAS geprüft werden. Speichel als Medium hat eine Reihe von Vorteilen: die stressfreie Probengewinnung im normalen Tagesablauf des Patienten; die hohe Stabilität des Testmaterials; die deutlich höhere Validität der zeitabhängig gemessenen Hormonkonzentrationen im Vergleich zum Serum. Warum? Im Serum liegen die lipophilen Steroidhormone wie Cortisol zu über 98% gebunden an Carrierproteine vor (CBG: Cortisolbindendes Globulin, Albumin), aktuelle sekretorische Peaks verändern die Hormon-Gesamtkonzentration im Serum weit weniger als im Speichel, wo ausschließlich das freie Hormon vorkommt, das mit der freien, biologisch aktiven Hormonfraktion im Serum eng korreliert ist. Dieses in den USA weit verbreitete Messverfahren findet auch bei uns allmählich breitere Anwendung. Die amerikanischen Endokrinologen (The Endocrine Society) stufen das Cortisoltagesprofil im Speichel als optimales Screeningverfahren für Störungen der HPT-HVL-NNR-Achse ein.

DHEAS ist zwar im Unterschied zu Cortisol durch Sulfatierung hydrophil und kann daher ohne Carrierprotein frei im Blut zirkulieren, seine Speichelkonzentration korreliert dennoch hervorragend mit der Serumkonzentration und empfiehlt sich für die Stressdiagnostik.

## Neurotransmitter

Für die Bestimmung der Neurotransmitter hat sich der zweite Morgenurin als besonders geeignet erwiesen. Während die Neurosteroidoide zyklisch synthetisiert werden und nur morgens zum Zeitpunkt des Aufstehens ihre Maximalkonzentration erreichen, werden die Neurotransmitter nur bei Bedarf ausgeschüttet. Der erste Morgenurin enthält lediglich die während der nächtlichen Ruhephase abgegebenen NT's, erst im zweiten Morgenurin sind die mit einsetzender Tagesbelastung abgegebenen Neurotransmitter und ev. Metaboliten vorhanden.

In zahlreichen Arbeiten wurde gezeigt, dass die Neurotransmitter im Urin repräsentativ sind für die Konzentrationen im ZNS und nicht nur aus dem peripheren Neurotransmitterpool stammen. Dies bestätigen Vergleichsmessungen in Serum, Speichel und Urin; Vergleiche von Urin und Liquor und die therapieabhängigen Veränderungen der NT-Ausscheidung. Allerdings kann auch die Niere selbst NT's synthetisieren und in seltenen Fällen das Messergebnis verändern. Auch die Rückresorption der NT's in der Nieren kann gestört sein, sodass es zu vermehrter Exkretion und falsch hohen Urinwerten kommen kann. Schließlich können Pharmaka die NT-Ausscheidung maßgeblich beeinflussen, vor allem  $\beta$ -Blocker, Antihypertensiva oder Antidepressiva. Moderne Antidepressiva sind meist sog. Reuptake-Inhibitoren (SSRI = Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Reuptakehemmer), die quasi am Ende der Problemkette angreifen. Sie blockieren den Reuptake von NT's am synaptischen Nervenende und erhöhen dadurch die NT-Konzentration im synaptischen Spalt, steigern jedoch durch die Hemmung dieses Sparmechanismus den NT-Verlust. Daher ist bei Behandlung mit SSRI oder SNRI die Urin-Ausscheidung von Serotonin und ggf. Katecholaminen oft erhöht, obwohl ein zentraler Mangel vorliegt. Bei längerer Behandlung kann dann infolge wachsenden NT-Defizits die Urinkonzentration auch zunehmend absinken.

Die Labordiagnostik ist unverzichtbare Voraussetzung für eine gezielte, individuell angepasste Substitutionsbehandlung. Sie ist im Vorfeld der Behandlung notwendig, um ev. Erkrankungen des ZNS, peripherer Nerven, der Hypophyse bzw. Nebenniere zu erkennen. Sie ist vor allem notwendig, um die geeignete Aminosäurekombination für den Behandlungsbeginn auszuwählen. Regelmäßige Kontrollen unter Behandlung ermöglichen das Feintuning der Aminosäuresubstitution. Im Regelfall empfehlen sich Kontrollen 4 - 6 Wochen nach Beginn der Substitutionsbehandlung und anschließend in größeren Abständen (3 - 6 Monate) bis es zur Normalisierung des neuroendokrinen Funktionskreises kommt.

Vor Behandlungsbeginn muss außerdem nach der eigentlichen Ursache der Neuroregulationsstörungen gesucht werden und diese im Behandlungskonzept berücksichtigt werden. Zu den häufigsten Ursachen zählen chronischer beruflicher oder psychischer Stress, Schockerlebnisse, Erkrankungen, Infektionen

oder Intoxikationen. Nicht selten sind hormonelle Funktionsstörungen beteiligt. Häufig ist die Schilddrüsenfunktion - parallel zur Serotoninblockade - eingeschränkt. Die latente Hypothyreose ist oft nicht am TSH Anstieg ablesbar und muss durch sorgfältige klinische Beobachtung festgestellt werden; Müdigkeit, Verlangsamung, kognitive Einbußen, Hypotonie, niedrige Körpertemperatur, etc. Leider alles klinische Symptome, die auch im Vordergrund der isolierten neuroendokrinen Störungen stehen, sodass die Entscheidung üblicherweise schwer ist. Auch der vorzeitige oder altersgemäße Abfall der Androgene (Testosteron > DHEA, Relation Testosteron:Östradiol) bei Männern und Frauen kann zu ähnlichen Symptomen führen: Kräfteverfall, Müdigkeit, Antriebsschwäche, Muskelabbau, Gewichtszunahme (Fettanteil), Libidoverlust, kognitiven Einbußen, Schlafstörungen und Depressionen. Während DHEAS im Speichel regelmäßig mitgemessen wird, sollten im Verdachtsfall und generell im höheren Alter insbesondere Testosteron, Östradiol, SHBG und IGF-1 mitgemessen und in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

## REGELN FÜR DIE BEWERTUNG DER MESSUNGEN VON STRESSHORMONEN UND NEUROTRANSMITTERN

- 1.** Für die Bewertung der Testergebnisse ist der Cortisol-Morgenwert von herausragendem Interesse, der innerhalb 30-60 min nach dem morgendlichen Aufstehen gewonnen werden muss. Cortisol fällt nach dem Aufstehen sehr rasch auf niedrige Werte ab, sodass bei späterer Entnahme falsch niedrige Werte gefunden werden. Der Morgenwert von Cortisol ist jedoch entscheidend für die Bewertung der HPT-HVL-NNR-Achse und die Differenzierung primärer/sekundärer Defekte, sowie von Depressionen, Fatigue, CFS, Stress, Burn-Out.
- 2.** Die Beurteilung der Cortisol-Verlaufskurve, die u.U. mit deutlichen Anstiegen im Tagesverlauf und ggf. verlangsamt/fehlendem Abfall am Abend einhergehen kann. Bei Burn-Out kann der Morgenwert niedrig und im Tagesverlauf niedrig bleiben oder auch belastungsabhängig ansteigen. Bei primärer Depression ist der Morgenwert hoch und der Abfall zum Abend gering bis fehlend, während bei der sekundären Depression Cortisol morgens erniedrigt ist und im Tagesverlauf stark schwanken kann.
- 3.** Die Bestimmung der Morgen- und Abendwerte von DHEAS liefert wertvolle Informationen über die tatsächliche NNR-Funktion. Der Morgenwert liegt normalerweise 2- bis 3-fach höher als der Abendwert (im Alter abflachend). Ein normaler DHEA-Wert bei niedrigem Cortisol zeigt, dass die NNR-Leistungsreserve in Ordnung ist und keine globale NNR-Insuffizienz vorliegt. Bei Cortisolabfall infolge Blockade der HVL-NNR-Achse (Burn-Out, CFS, Fatigue) ist DHEAS in der Regel normal oder gar erhöht. Erst bei anhaltender, schwerer Blockade oder bei NNR-Insuffizienz kann auch die DHEAS-Synthese betroffen sein und vor allem der Morgenwert abfallen. Gelegentlich findet sich dann ein höherer Abend- als Morgenwert.
- 4.** Die Konzentrationen der einzelnen Neurotransmitter, vor allem das Verhältnis von exzitatorischen (Noradrenalin, Dopamin, Glutamat, Adrenalin, PEA) zu inhibitorischen Valenzen (GABA, Serotonin, Glycin) und die Bewertung der einzelnen Neuromodulatoren (Dopamin, Histamin, Taurin oder Glutamin) sind unverzichtbare Instrumente für die individuell adaptierte Aminosäuresubstitution. Am häufigsten findet sich in der Praxis ein Mangel an inhibitorischen Neurotransmittern, voran Serotonin, dessen Synthese bei der Mehrzahl der beschriebenen neuroendokrinen Gesundheitsstörungen gehemmt ist. Dabei sind die verschiedenen Möglichkeiten des Serotonindefizits zu bedenken: Synthesehemmung, IDO-Aktivierung durch Interferone, Enzymblockade (TphII) durch toxische NO-Metaboliten, Substratmangel oder die seltenen genetische Defekte der TphII oder des HTT.
- 5.** Die GABA-Hemmung ist wegen des hohen Überschusses an Glutamin meist nur dezent messbar.
- 6.** Ähnlich häufig, meist parallel zum Serotoninmangel, findet sich ein Überschuss an Noradrenalin, das sowohl absolut und mehr noch in Relation zu Adrenalin bei allen Stress-assoziierten Störungen ansteigt. Adrenalin ist überwiegend niedrig bis erniedrigt, nur in seltenen, klinisch hochauffälligen Konstellationen kommt es zum Anstieg.
- 6.** Dopamin im Urin ist fast immer unauffällig. Erst bei schweren Regulationsstörungen kann es zum Dopaminmangel - und dann praktisch immer auch zum schweren Noradrenalin- und Adrenalinmangel kommen. Noradrenalin dagegen ist auch bei normalem Dopamin oft erniedrigt. Offensichtlich ist die Dopaminsynthese weit weniger störungsanfällig als die der nachgeordneten Katecholamine. PEA ist häufig bei Depressionen, Psychosen, chronischer Müdigkeit (CFS) und vor allem bei ADS/ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) zum Teil stark erniedrigt, bei Stress, Migräne und Schizophrenie erhöht. Bei PEA-Mangel kommt die Substitution mit Phenylalanin in Betracht.
- 7.** Glutamat ist der (mengenmäßig) wichtigste exzitatorische NT, wegen des hohen Überschusses an Glutamin/GABA jedoch seltener auffällig. Hohe Werte zusammen mit erhöhtem Noradrenalin müssen intensiv mit inhibitorischen NT-Vorstufen behandelt werden (5-HTP, Glutamin, Theanin, etc.).
- 8.** Die Bedeutung von Glycin ist demgegenüber begrenzt. Dennoch ist ein Glycinmangel sowohl wegen dessen Neurotransmitterfunktion als auch im Hinblick auf die Sicherstellung einer suffizienten Glutathionsynthese auszugleichen.
- 9.** In seltenen Fällen, bei denen im Vorfeld das Versagen von Antidepressiva bekannt wurde oder bei Patienten, die auf Aminosäuresubstitution atypisch reagieren, kann die molekulargenetische Analyse der wichtigsten Enzym polymorphismen für Serotonin weiterhelfen: die Tryptophanhydroxylase vom Typ II ist das limitierende Enzym in der Serotoninsynthese. Genetische Defekte können die Serotoninsynthese um bis zu 80% verringern. An zweiter Stelle ist der Reuptake-Transporter, HTT, zu nennen, für den ebenfalls klinisch relevante Defektvarianten beschrieben sind. Schließlich sind die für den Abbau von biogenen Aminen verantwortlichen Enzyme wie COMT (Catechol-O-Methyltransferase) oder MAO (Monoaminoxidase) zu berücksichtigen, von denen die COMT genauer untersucht ist und deren genetische Varianten beschrieben sind.
- 10.** Störungen der weiblichen und männlichen Sexualhormonachse und der Schilddrüsenfunktion sind immer in die Basisdiagnostik einzubeziehen, vor allem bei Patienten jenseits des 40. Lebensjahres.



# INNOVATIVE BEHANDLUNG / STUFENPROGRAMM MIT NATÜRLICHEN AMINOSÄUREN

Das Testprogramm für die Analyse von neuroendokriner Störungen und die Verlaufskontrolle unter gezielter Aminosäure-Substitutionstherapie sollte grundsätzlich nach folgendem Stufenprogramm aufgebaut sein, wobei natürlich individuelle Unterschiede in Symptomatik, klinischer Manifestation, Begleiterkrankungen bzw. -risiken, Vorbehandlung und aktueller Pharmakotherapie zu berücksichtigen sind.



## STUFE 1 Basistestung Zeitpunkt 0

### Durchführung des Basis-Testprogramms und Behandlungsplanung.

Empfohlenes Basistestprogramm ist das NEURO-STRESS Profil, das neben der Speichelbestimmung von Cortisol und DHEAS die wichtigsten Neurotransmitter im 2. MU (Morgenurin) umfasst: Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Adrenalin, GABA und Glutamat. Eine kostengünstigere Alternative ist das Profil NEURO-STRESS basis, bei dem auf die Messung von GABA und Glutamat im 2. MU (Morgenurin) verzichtet wird. Neurotransmitterstörungen wie bei v.a. ADS, ADHS, Hypotonie, etc sind die Profile Neurotransmitter I Ba-

sis mit vier bzw. Neurotransmitter II plus mit sechs Neurotransmittern im 2. MU sinnvoll.

Wichtige Ergänzungsuntersuchungen zu Behandlungsbeginn sind ggf. DHEAS, Testosteron und Östradiol im Serum oder auch im Speichel und zusätzlich SHBG, IGF-1, TSH, fT3 und fT4 im Serum.

Das Testergebnis wird mit ausführlicher Beurteilung und Behandlungsempfehlung zugeschickt!



## STUFE 2 Initialbehandlung nach 1 - 2 Wochen

### Behandlungsbeginn auf Basis der vorliegenden Testergebnisse.

In dieser ersten Phase werden unter Berücksichtigung der Basis-Testergebnisse bevorzugt Aminosäurevorstufen inhibitorischer Neurotransmitter wie 5-HTP (5-Hydroxytryptophan; Serotonin), Glutamin (GABA) und der Neuromodulatoren Taurin, Glycin oder Theanin eingesetzt. Erst später erfolgt gleichzeitige Behandlung mit inhibitorischen plus exzitatorischen Neurotransmittervorstufen.

#### Beispiel 1

Serotonin niedrig, Noradrenalin:Adrenalin-Quotient mäßig erhöht, NA normal:

**Serene plus** 2 Kps abends 1- 2 Wochen  
anschließend zusätzlich

**Neuro Pro** 2 Kps morgens - ev. bis zu 2x2 Kps

#### Beispiel 2

Serotonin niedrig, NA:A-Quotient hoch, NA hoch, GABA normal - niedrig, Glutamat rel. hoch:

**Serene plus** 2 Kps abends plus 1 Kps morgens plus

**GabaMax** 1-2 Kps abends für 2-4 Wochen  
Anschließend Umstellung auf

**NeuroPro** 2x2 Kps - Steigerung ev. bis 2x4 Kps und

**GabaMax** 2 Kps abends

**Nach Laborkontrolle Rejustierung**

#### Beispiel 3

Serotonin niedrig, Dopamin niedrig, NA und A beide niedrig, Glutamat hoch, GABA evtl. niedrig:

**Serene plus** 1-2 Kps abends  
Plus

**Balance D** 2x1 Kps bis zu 2x2 Kps 2 - 8 Wochen und

**AdreCor** 2 Kps morgens  
anschließend ev. zusätzlich

**Neuro Pro** 2x1 Kps - Steigerung ev. bis 2x2 Kps oder

**GABAmax** 2x1 Kps bis 2x2 Kps

**Nach Laborkontrolle Rejustierung**

#### Beispiel 4

Serotonin normal/niedrig, Katecholamine niedrig, Cortisol niedrig:

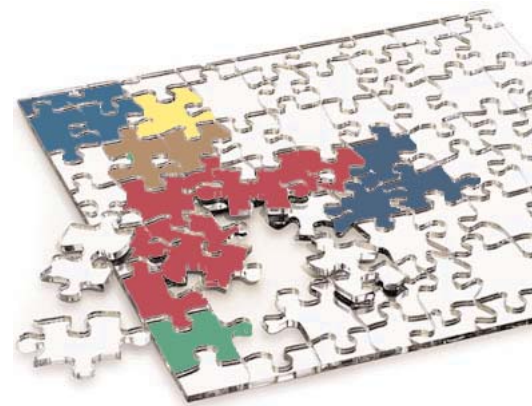
**Excita Pro** 2 Kps morgens und

**AdreCor** 2 Kps morgens  
anschließend zusätzlich

**Neuro Pro** 2x1 Kps - bis 2x2 Kps abends und

evtl. **Cystein (N-Acetylcystein)**

**Nach Laborkontrolle Rejustierung**



# INNOVATIVE BEHANDLUNG / STUFENPROGRAMM MIT NATÜRLICHEN AMINOSÄUREN



## STUFE 3 Neuroendokrine Balance nach 4-8 Wochen

- Nach den ersten vier Behandlungswochen Laborkontrolle der Neurotransmitter mit dem Profil Neurotransmitter I oder II und ev. auch der Speichelsteroiden - bei pathologischem Erstbefund;

- Balancierung der Behandlung mit inhibitorischen und nun verstärkt auch mit exzitatorischen Aminosäurevorstufen

In dieser Phase werden die inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmitter gleichermaßen angesprochen. Im Zentrum steht daher **Neuro Pro** mit 2x 2-4 Kps tgl. Diese Phase kann sich über mehrere Monate (3 - 6 Monate) erstrecken. Der aktuelle Bedarf muss regelmäßig an Hand der klinischen Symptomatik ermittelt werden. Neben **Neuro Pro** ist

**AdreCor** häufig empfehlenswert, vor allem bei niedrigen Cortisolwerten zu Beginn.

Eine Kontrolltestung einschließlich der Speichelsteroiden ist nach 3 und 6 Monaten ratsam, um die Dosierung und die Aminosäurekombinationen anzupassen.



## STUFE 4 Dauertherapie nach 3-6 Monaten

Fortsetzung der Behandlung bis zur Wiederherstellung der Gesundheit

Gegenüber Stufe 3 wird nun die Dosierung der einzelnen Aminosäurepräparate auf das notwendige Minimum eingestellt. Für die Dauer der Substitutionsbehandlung sind keine festen Regeln aufstellbar. Sie hängt vor allem von den individuellen Ursachen der Gesundheitsstörung ab. Sehr häufig handelt es sich um die Folgen anhaltender, übermäßiger Stressbelastung, elterer handelt es sich um eine mit fraglicher hoher Restitutionsfähigkeit es sich um toxische neuronale Schädigung; oft handelt es sich um ein vorübergehendes Substratdefizit bzw. eine NT-Synthesehemmung infolge toxischer, alimentärer Einflüsse.; nicht selten sind genetisch disponierende Faktoren für die Etablierung und Perpetuierung der Störung maßgeblich.

Besonders die Restitution der HPT-HVL-NNR-Funktionsachse kann längere Zeit in Anspruch nehmen. Relativ schnell kommt die Regeneration der Serotoninspeicher in Gang, dann normalisiert sich Noradrenalin, später erst Adrenalin (und ggf. Dopamin) und häufig erst nach Monaten löst sich die Blockade der Stresshormonachse. Die Herstellung der Balance exzitatorischer und inhibitorischer Signale ist Voraussetzung für die Normalisierung der HPT-HVL-NNR-Achse.

### Erwartete Veränderungen der Neurotransmitter im zweiten Morgenurin

|   |                    |                                   |
|---|--------------------|-----------------------------------|
| ➤ | Nach einigen Tagen | Serotonin ansteigend              |
| ➤ | Nach 1 - 2 Wochen  | Dopamin, Glutamat moduliert       |
| ➤ | Nach 2 - 6 Wochen  | Noradrenalin, PEA, GABA moduliert |
| ➤ | Nach 3 - 6 Monaten | Adrenalin, NNR-Achse moduliert    |

#### Anmerkung:

Der schnelle Anstieg der Serotonin- und Katecholaminausscheidung im zweiten Morgenurin korreliert nicht mit der Regeneration der Neurotransmitterpools in den präsynaptischen Vesikeln. Bis zur Stabilisierung der neuronalen Versorgung muss die Substitution länger weitergeführt werden (bis zu 3-4 Monaten).

In vielen Fällen muss die Behandlung in angepasst niedriger Dosierung über einen langen Zeitraum erfolgen. Kontrolltests werden alle 3 - 6 Monate empfohlen.

Die im Folgenden zusammengestellten Untersuchungsprofile wurden für häufige praxisrelevante Fragestellungen standardisiert. Als Basisprofil, wenn keine gezielten zusätzlichen Fragen vorliegen, ist das **"NEUROSTRESS Profil"** vorgesehen. Auch das Profil **"NEUROSTRESS basis"** ist in häufig schon ausreichend. Für spezielle Fragestellungen sind im Einzelfall weitere Einzelparameter sinnvoll, die zusätzlich anzufordern werden können.

**Patientenangaben:** Die wichtigsten Gesundheitsstörungen, die mit neuroendokrinen Defiziten verbunden sind, sind im Labor-Anforderungsformular aufgelistet und sollten unbedingt vom Patienten beantwortet werden. Anhand der diagnostischen Hinweise kann ggf. das angeforderte Profil seitens des Labors optimiert werden. Wichtiger noch ist die Beantwortung dieser Fragen für eine detaillierte Diskussion und Beurteilung der Ergebnisse sowie für die differentialtherapeutischen Überlegungen.

## NEUROSTRESS-PROFIL

Das **"NEUROSTRESS Profil"** ist das optimale Basisprofil, das alle wichtigen Neuromediatoren umfaßt, sowohl die Neurosteroidoide als auch die Haupt-Neurotransmitter. Es ist damit für fast alle Formen neuroendokriner Gesundheitsstörungen geeignet. Alle wichtigen hormonellen und neuronalen Mediatoren der "Stress"-Achse werden geprüft. Die Funktionsanalyse der HVL-NNR-Achse erfolgt im Speichel, wobei der Morgenwert für die aussagekräftige Feststellung des Cortisolstatus besondere Bedeutung hat. Wesentlich ist die frühzeitige Gewinnung der ersten Speichelprobe innerhalb 30 (bis 60) min nach dem Aufstehen. Die Bestimmung der Neurotransmitter erfolgt im zweiten Morgenurin.

### Cortisoltagprofil

(Sp: 8.00 bzw. innerhalb 60 min nach dem Aufstehen, 12/13.00, 19/20.00 Uhr);  
**DHEAS** (Sp: 8.00, 20.00 Uhr),  
**Katecholamine, Serotonin, GABA, Glutamat** im 2. Morgenurin

## NEUROSTRESS-PROFIL basis

Das Profil **"NEUROSTRESS basis"** ist das kostengünstigste Standardprofil für neuroendokrine Gesundheitsstörungen, das die wichtigsten Neuromediatoren umfaßt: die Neurosteroidoide ebenso wie die wichtigsten Neurotransmitter. Die Analyse der HVL-NNR-Achse erfolgt im Speichel, wobei der Morgenwert für die aussagekräftige Feststellung des Cortisolstatus besondere Bedeutung hat. Die erste Speichelprobe muss innerhalb 30 bis maximal 60 min nach dem Aufstehen gewonnen werden. Die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin, Dopamin und Adrenalin werden im zweiten Morgenurin gemessen. Trotz des Verzichts auf die beiden mengenmäßig dominanten NTs GABA und Glutamat kann in aller Regel die Substitutionsbehandlung effektiv gesteuert werden.

### Cortisoltagprofil

(Sp: 8.00 bzw. innerhalb 60 min nach dem Aufstehen, 12/13.00, 19/20.00 Uhr);  
**DHEAS** (Sp: 8.00, 20.00 Uhr),  
**Katecholamine, Serotonin** im 2. Morgenurin

## NEUROTRANSMITTER I basis

Das Profil **"Neurotransmitter I basis"** umfaßt die Bestimmung der vier für die Routinediagnostik maßgeblichen Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin. Es kommt als Kontrollprofil während der Aminosäure-Substitutionsbehandlung in Betracht, wenn die Neurohormonachse nicht beeinträchtigt ist und die weiteren NTs initial unauffällig waren.

### Katecholamine, Serotonin

im 2. Morgenurin

## NEUROTRANSMITTER II plus

Das Profil **"Neurotransmitter II plus"** umfasst komplett die sechs wichtigsten NTs. Es kommt als Kontrollprofil während der Aminosäure-Substitutionsbehandlung in Betracht, wenn die Neurohormonachse initial nicht beeinträchtigt war und bei der Eingangskontrolle vor Therapiebeginn deutliche NT-Auffälligkeiten festzustellen waren.

### Katecholamine, Serotonin

**GABA, Glutamat**  
 im 2. Morgenurin

Als Eingangsprofil kann es außerdem bei den reinen Neurotransmitterstörungen wie dem ADS/ADHS oder dem Autismus eingesetzt werden, jedoch sollte in diesen Fällen PEA und Histamin zusätzlich bestimmt werden.

In vielen Fällen ist es angebracht, außer den neuroendokrinen Funktionsparametern ergänzende Untersuchungen einzubeziehen, da die neuroendokrine Dysbalance nur ein Teilaspekt der betreffenden gesundheitlichen Störungen ist. Im Folgenden werden die neuroendokrinen Profile und die empfehlenswerten Zusatzuntersuchungen dargestellt.

## Bei DEPRESSIONEN

### Profil NEUROSTRESS basis

zusätzliche Parameter:  
**PEA, GABA, Glutamat**  
 im 2. Morgenurin  
**Testosteron, SHBG, TSH**  
 im Serum

Das zentrale biochemische Kriterium der primären Depression ist der Hypercortisolismus. Auch bei reaktiven Formen der Depression ist die neuroendokrine Regulation tiefgreifend gestört. Neben Cortisol sind vorrangig Serotonin und Noradrenalin betroffen, darüber hinaus auch GABA, PEA und Glutamat. Ein Testosteronmangel (T/SHBG) und eine Schilddrüsenunterfunktion (TSH) sollten ausgeschlossen werden. Die Anforderung erfolgt mit dem **Profil NEUROSTRESS basis** plus den Einzelparametern.

## Bei ÜBERGEWICHT / ADIPOSITAS

### Profil NEUROSTRESS

zusätzliche Parameter:  
**Histamin**  
 im 2. Morgenurin  
**Leptin, nBz, Insulin, CRPs, Adiponectin, Lipide**  
 im Serum (Nüchtern)

Übergewicht/Adipositas, Störungen der Appetitregulation und Heißhungerattacken (Craving) sind eine der zentralen gesundheitlichen Herausforderungen. Die Appetitregulation und der Energiestoffwechsel unterliegen komplexen Mechanismen der Steuerung, die bis heute noch nicht befriedigend aufgeklärt sind. Einige neuroendokrine Mediatoren der Appetitsteuerung und des Energiestoffwechsels sind allerdings hinreichend bekannt und messbar: Cortisol, DHEAS, Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA und Glutamat.

In einer erweiterten Version des neuroendokrinen Adipositascreenings, dem Profil ADIPOSITAS plus, ist das NEUROSTRESS Profil um wesentliche metabolische Parameter sowie, Insulin, Leptin, Adiponectin.

## Bei SCHLAFSTÖRUNGEN

### Profil NEUROSTRESS basis

zusätzliche Parameter  
**GABA, Histamin**  
 im 2. Morgenurin  
**Testosteron, Östradiol, (IGF-1, SHBG)**  
 im Serum

Schlafstörungen (Einschlaf- und/oder Durchschlafstörungen) sind heute ein millionenfach verbreitetes Problem, mit weiter zunehmender Tendenz und im Alter stark ansteigend. Der Schlafzyklus ist im Organismus sehr komplex geregelt. Cortisol, Serotonin, Androgene, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, GABA sind mit maßgeblich, vor allem Serotonin, Noradrenalin und GABA. Auch die Sexualhormone und Wachstumshormon können das Schlafverhalten beeinflussen.

## Bei ADS / ADHS

### Profil NEUROTRANSMITTER II plus

zusätzliche Parameter  
**PEA, Histamin**  
 im 2. Morgenurin  
**Kryptopyrrol, (Magnesium, Zink, Vit. B6)**  
 im Serum

Das Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom wird heute bei 10-15% aller Kinder und 5-10 % der Erwachsenen diagnostiziert - mit steigender Tendenz. Angeborene oder erworbene Störungen der Neuroregulation gelten als gesichert, u.a. niedriges PEA und Serotonin und ein ausgeprägtes Ungleichgewicht inhibitorischer und exzitatorischer Botenstoffe.

Sinnvolle Ergänzungen sind im ADS/ADHS plus Profil zusammengefasst. Neben den Neurotransmittern II plus wird auf Zink-, Magnesium- und Pyridoxalphosphat/Vit B6-Mangel und auf Pyrrolurie untersucht, die zu den häufigeren Ursachen von Aufmerksamkeitsdefizit- bzw. Hyperaktivitätsstörungen gerechnet werden.

## Bei MIGRÄNE

Bei Migräne ist eine gestörte neuronale Kommunikation auf dem Boden genetischer Disposition, wobei Serotonin, Serotoninrezeptoren und ein Ungleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Signale im Vordergrund stehen. Die Untersuchungen im Profil **NEUROSTRESS basis** lassen sich sinnvoll durch weitere Neuromodulatoren, Stoffwechselfparameter und Inflammationsmarker ergänzen, die auch für die Behandlungsplanung wesentlich sind.

### Profil NEUROSTRESS basis

zusätzliche Parameter:

**PEA, GABA, Histamin, Glycin**

im 2. Morgenurin

**IL6, Magnesium, Vit. B6, CoQ10**

im Serum und EDTA-Röhrchen

## Bei FATIGUE

Fatigue ist das Leitsymptom zahlreicher chronischer Krankheiten. Die zentrale Form der Fatigue, die durch die Begriffe "Müdigkeit" und "Erschöpfbarkeit" nur unzureichend charakterisiert ist, kommt bei chronischen Infekten, Entzündungen, Tumoren, Immuntherapien oder psychischen Erkrankungen vor. Sie ist das mit Abstand am meisten gesundheitsbelastende Symptom bei Tumorpatienten - nach Chemo-, Radiotherapie oder unter Immuntherapien (Interferone). Die zentrale neuroendokrine Regulationsstörung ist der wahrscheinlich entscheidende Auslöser. Blockade der HVL-NNR-Achse, Abfall von Dopamin und Serotonin sind die zentralen Kriterien. GABA und Glutamat (Glutamin) können ebenfalls relevant verändert sein.

### Profil NEUROSTRESS PROFIL

zusätzliche Parameter:

**Histamin**

im 2. Morgenurin

**Magnesium, Vit. B6, Homocystein,**

**Vit. D3**

im Serum und EDTA-Röhrchen und einer Kapillare f. Homocystein

## Bei ÜBERTRAININGSSYNDROM

Beim Übertrainingssyndrom, bei dem häufig eine chronische bzw. reaktivierte EBV-Infektion vermutet wird, kann es infolge der chronischen Stressbelastung zum Zusammenbruch der neuroendokrinen Regulation und zu inflammatorischen Komplikationen kommen - Schwerpunkte sind Dysbalancen der HVL-NNR-Achse und von Serotonin/Dopamin. Außerdem ist der häufige Glutaminmangel bei Übertraining Ursache von erheblichen Störungen der GABA/Glutamat-Balance.

### Profil NEUROSTRESS PROFIL

zusätzlich

**Glutamin, Taurin**

im 2. Morgenurin

**Carnitin, Zink, Magnesium, Selen, Homocystein, Vit. B6, CRPs, IL6**

im Serum und EDTA-Röhrchen und einer Kapillare f. Homocystein

## CFS (CHRONIC FATIGUE SYNDROME)

### Profil NEUROSTRESS basis

zusätzliche Parameter:

#### für CFS II Profil:

ACTH, TSH, fT3/fT4, Prolactin, Magnesium, Zink, Vit. B6, Homocystein, CoQ10, Carnitin, S-100, Nitrotyrosin

im Serum, EDTA, EDTA-Plasma gefroren und in einer Kapillare f. Homocystein

#### für CFS III Profil:

Blutbild, ITT-MCS (Influenza, BTX), NK-Check (Nat. Killerzell-Aktivität), ANA, IgG, IgA, IgM, EBV, HHV6-Antigen, Borrelien-Ak in 2 Serum und 2 NatriumHeparin-Röhrchen

**CFS-II:** Das wichtigste biochemische Kriterium der idiopathischen Form der chronischen Fatigue/Erschöpfung, des CFS, ist die Blockade der HVL-NNR-Achse mit latentem oder manifestem Hypocortisolismus. Auch die Neuroregulation ist gestört, am häufigsten ist der Serotoninmangel.

Im CFS-II-Panel steht die Analyse der Hormonbalance im Mittelpunkt, u.a. Ausschluss von organischer HVL-NNR-Insuffizienz, Hyperprolactinämie und einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Dazu kommt die Analyse des B-Vitaminstatus, ausgewählter Mineralien, der Blut-Hirnschranken- und Mitochondrienfunktion.

**CFS III:** In Panel 3 werden die häufigsten infektiösen Komplikationen bzw. Ursachen des postinfektiösen CFS getestet, vor allem die latente/reaktivierte EBV-/Herpesvirus 6-Infektion, wobei die Antigenbestimmung wesentlich aussagekräftiger als die Antikörperbestimmung ist. Die Borrelieneinfektion gehört zu den häufigsten differentialdiagnostischen Problemen des CFS, wobei auch hier die alleinige Antikörperbestimmung nicht immer zielführend ist, da sowohl seronegative chronische Infektionen (Neuroborreliose) als auch falsch positive Befunde vorkommen. Ein dritter Schwerpunkt der CFS-Diagnostik ist die Immunfunktions- und Inflammationsanalyse, da Defizite der T-Zell- und NK-Zellfunktion sowie systemisch gesteigerte Entzündungsaktivität ein häufiges Phänomen im Rahmen des CFS sind.

## CFS (MULTIPLE CHEMICAL SENSITIVITY), FIBROMYALGIE

### Profil NEUROSTRESS basis

zusätzliche Parameter

**Glycin, Histamin**

im 2. Morgenurin

#### für FMS / MCS II Profil:

ITT-MCS (Influenza, BTX), Glutathion zellulär, CRPs, IL6, TNFalpha, Vit.B6, Homocystein, Magnesium, IGF-1, S-100, NSE, Nitrotyrosin

im Serum, EDTA, EDTA-Plasma gefroren und NatriumHeparinröhrchen

**FMS/MCS II :** MCS (multiple Chemikalien-Überempfindlichkeit) wird mit dem CFS und der Fibromyalgie zu dem CMI (Chronic Multisystem Illnesses) gerechnet. Wie beim CFS findet sich beim MCS häufig ein latenter Hypocortisolismus infolge gestörter neuroendokriner Regulation und ein ausgeprägtes Ungleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Neurofunktionen. Außerdem eine gesteigerte inflammatorische Reaktivität (IFN-gamma), die im spezifischen MCS-Test feststellbar ist. Bei FMS stehen die neuroendokrinen Regulationsstörungen im Mittelpunkt, meist fehlen immunologische Auffälligkeiten.

Panel II umfaßt die Analyse der Chemikalien-induzierten Inflammation im spezifischen ITT-MCS, die Bestimmung der wichtigsten Inflammationsmarker, und einschlägiger Vitalstoffe. Die Bestimmung der Blut-Hirn-Schranken-Marker (NSE, S-100) basiert auf der Beobachtung, dass die gesteigerte Chemikaliensensitivität oft mit gestörter Hirn-Schrankenfunktion einhergeht bzw. deren Folge ist und zu nitrosativem Stress (Nitrotyrosin) führt, der die Neurotransmitterbalance nachhaltig stört.



ANT •OX Verwaltungs GmbH & CoKG

Goethestraße 4

80336 München

Tel +49 (0) 89-543217-0

Fax +49 (0) 89-543217-55

info@antox.de

www.antox.de

