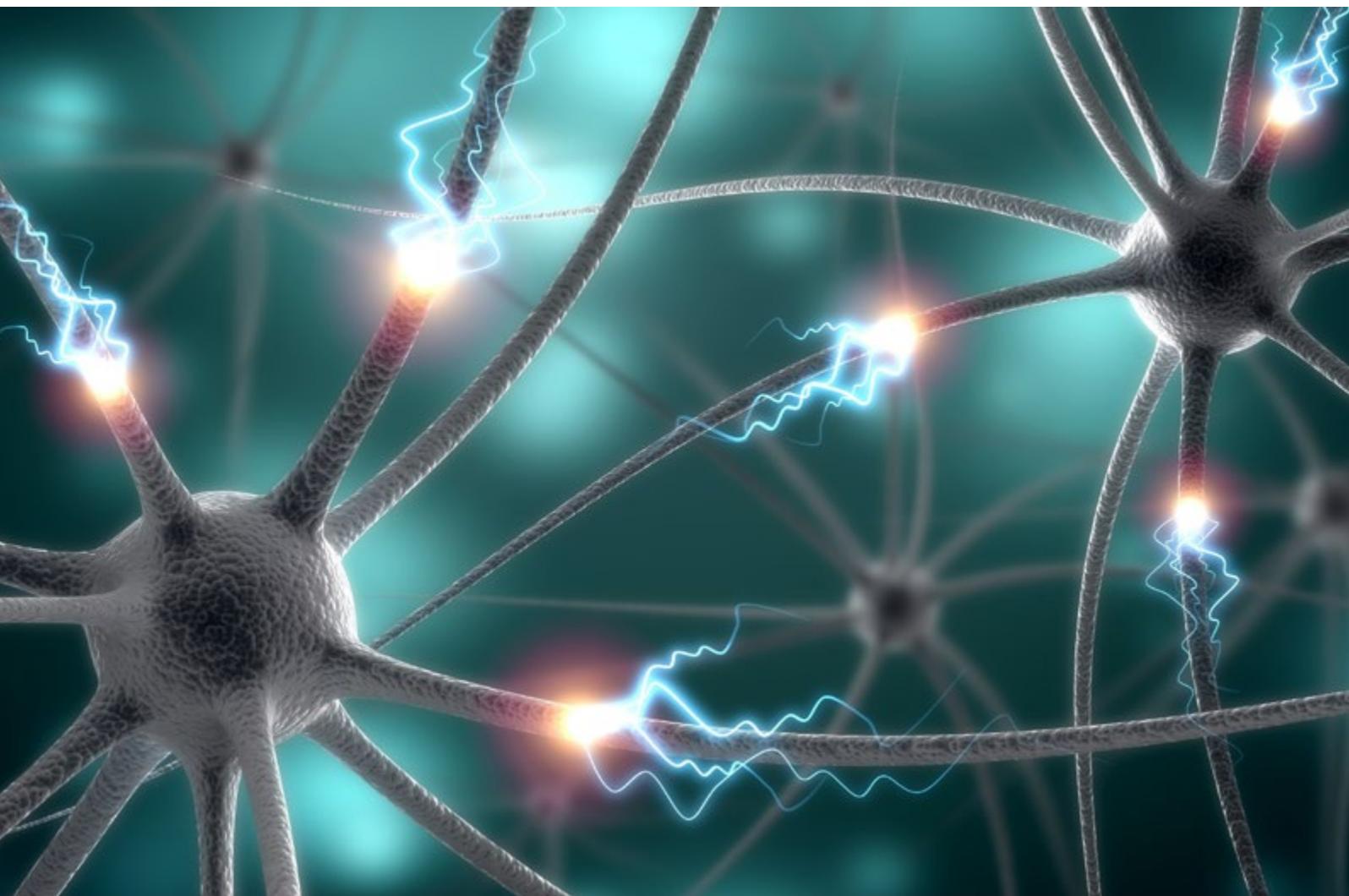
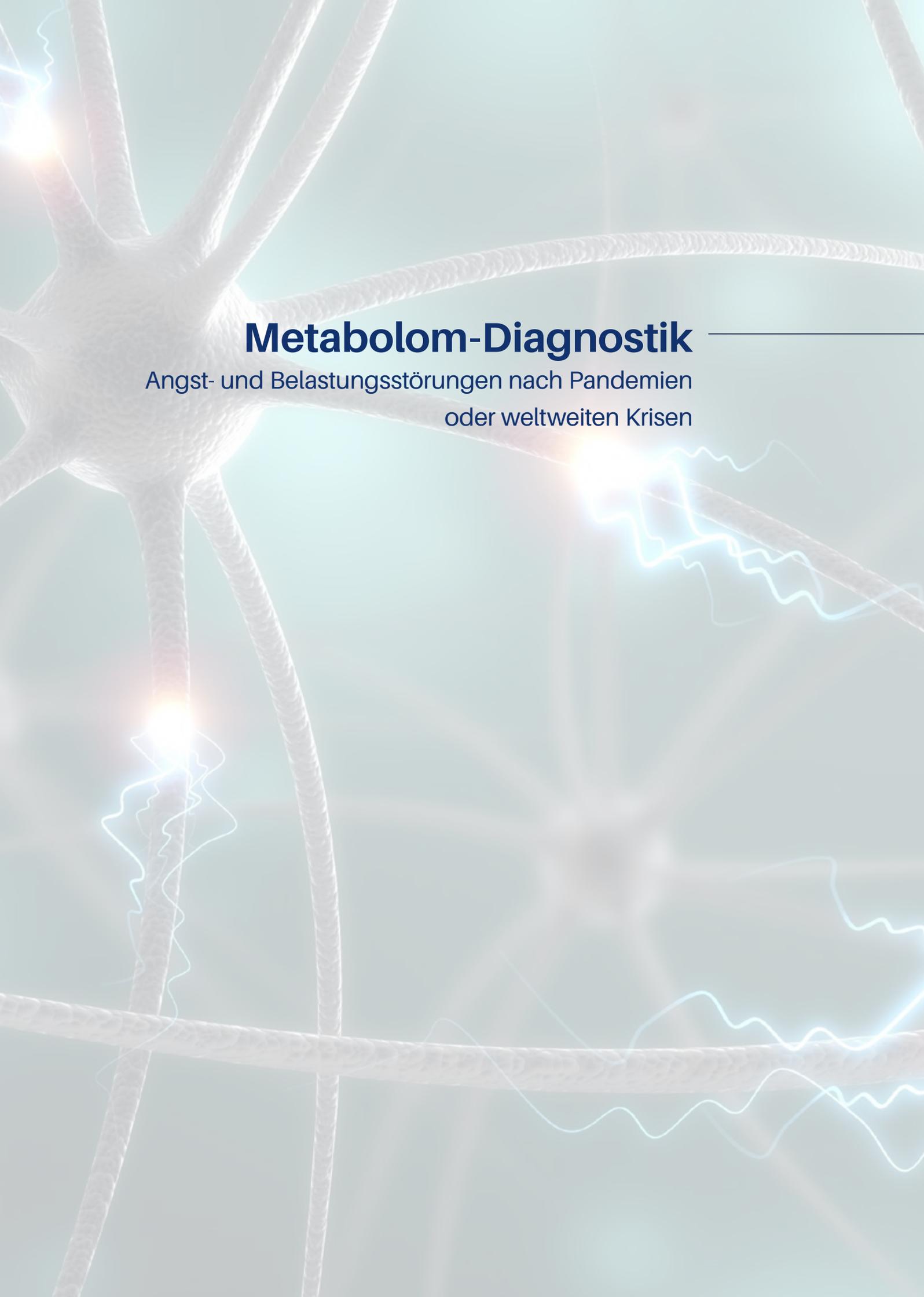


Metabolom-Diagnostik



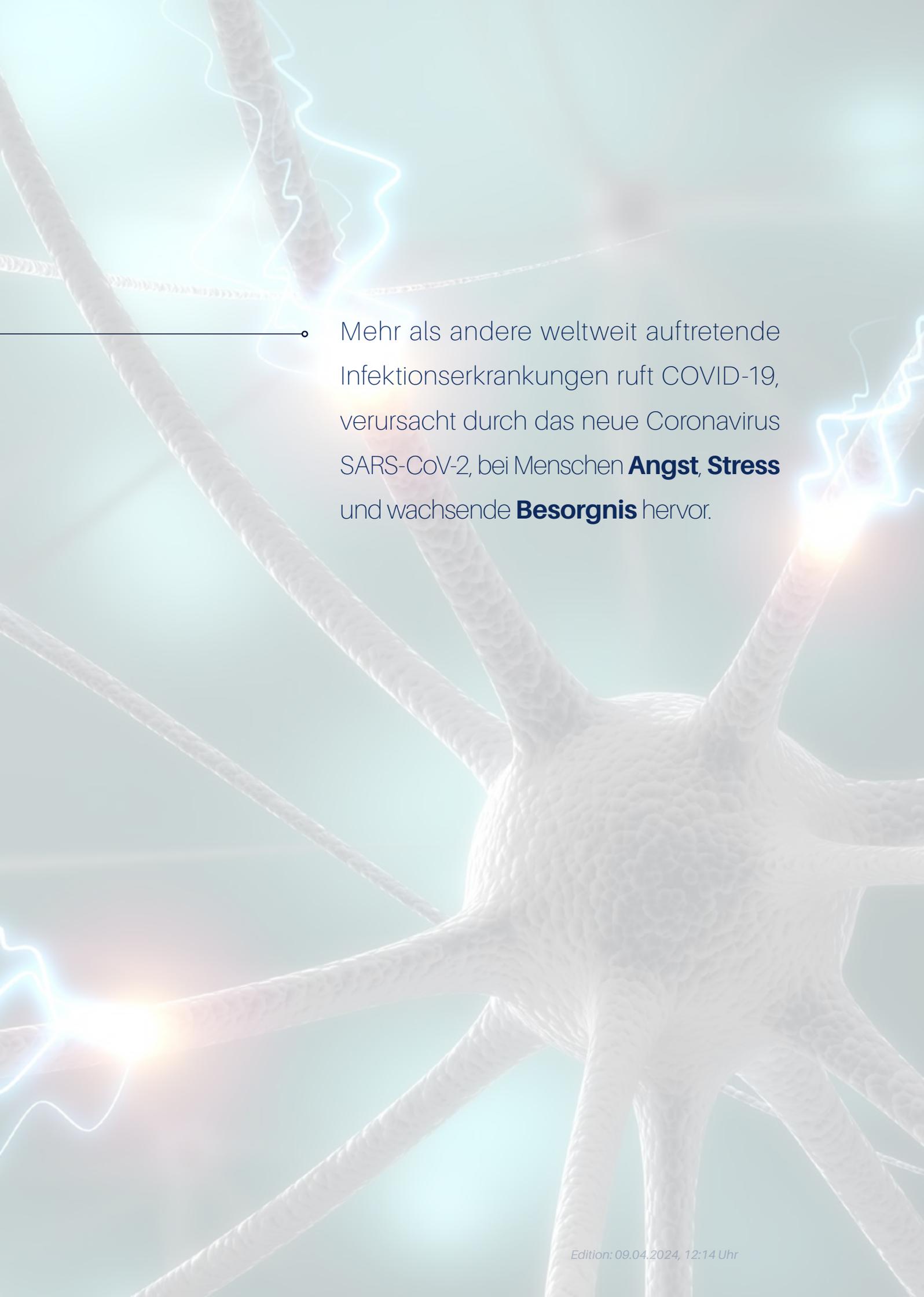
Angst- und Belastungsstörungen nach Pandemien
oder weltweiten Krisen

Prof. Dr. med. Burkhard Schütz und Michelle Passarge, M.Sc.



Metabolom-Diagnostik

Angst- und Belastungsstörungen nach Pandemien
oder weltweiten Krisen



• Mehr als andere weltweit auftretende Infektionserkrankungen ruft COVID-19, verursacht durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2, bei Menschen **Angst, Stress** und wachsende **Besorgnis** hervor.



Stressinduzierte Erkrankungen

Pandemien sind nicht nur ein medizinisches Phänomen; sie betreffen den Einzelnen und die Gesellschaft auf vielen Ebenen. Sie verursachen psychische Störungen. Angst und Stress sind mit Krankheitsausbrüchen in Verbindung gebracht worden. In dem Maße, wie die Besorgnis über die wahrgenommene Bedrohung wächst, beginnen die Menschen Mehl, Nudeln, Toilettenpapier oder auch Masken und andere medizinische Hilfsgüter zu horten. Darauf folgen oft angstbezogene Verhaltensweisen, Schlafstörungen und ein insgesamt schlechter wahrgenommener Gesundheitszustand. Menschen mit psychischen Erkrankungen können besonders anfällig für die Auswirkungen einer weit verbreiteten Angst und Bedrohung sein.

Chronische Krankheiten sind häufig mit psychischen Störungen assoziiert [1, 2]. Auch nach Infektionen steigen Depressionsraten stark an [3, 4]. Obwohl die Auswirkungen der Coronavirus-Pandemie auf die psychische Gesundheit nicht systematisch untersucht wurden, wird erwartet, dass COVID-19 nicht zuletzt aufgrund der starken Medienpräsenz über Monate hinweg Folgen haben wird. COVID-19 schürt Angst auf gesellschaftlicher Ebene. Auf individueller Ebene kann sie **Angst** verschlimmern, zu **Stress**, **Depressionen** oder unspezifischen psychischen Problemen führen. Häufig beobachtet werden Stimmungsprobleme, Schlafstörungen und phobie- oder panikähnliche Symptome, die zu einer Zunahme von **Hand-**, **Hautekzemen** und **Allergien** führen [5, 6].

Neben gesundheitlichen Problemen als Folge der Pandemie wird auch die stark einbrechende Weltwirtschaft mit steigenden Arbeitslosenzahlen und zahlreichen Firmeninsolvenzen die Gesundheit der Menschen belasten. Eine Studie von Ioannis Laliotis et al. [7] in „The Lancet Public Health“ untersuchte die gesundheitlichen Folgen der Staatsschuldenkrise in Griechenland. Neben einer Zunahme der Gesamtmortalität fällt v. a. eine deutlich steigende **Selbstmordrate** auf. Menschen berichten von höherem **Stress** aus Angst vor Entlassungen, Gehaltseinbußen oder Veränderungen im Arbeitsumfeld [8]. Angst und geänderte Arbeitsbedingungen führen nicht selten zu **Schlaflosigkeit** [9], zu **Burnout**-Symptomen [10] und einem gehäuften Auftreten von **Depressionen** [11].

Psychischer Stress ist ein wichtiger Faktor für die Entwicklung eines **Reizdarmsyndroms (IBS)**. Hinweise aus klinischen und experimentellen Studien zeigen, dass Stress deutliche Auswirkungen auf die Motilität, Sekretion und Permeabilität des Darms hat. Stressinduzierte Einflüsse wirken auf die Darm-Hirn-Achse und verursachen oft eine Zunahme der Beschwerden [12]. Der Einfluss von Stress in Krisen und die sich daraus ergebenden Belastungen haben nicht nur einen Einfluss bei Patienten mit IBS, sie wirken sich auch auf den Verlauf chronischer Komplexerkrankungen aus, wie z. B. **Morbus Crohn** oder **Colitis ulcerosa** [13].

Befinden wir uns in einer Krise, sei es als Folge der COVID-19-Pandemie oder einer sich daraus ergebenden schweren Finanz- oder Wirtschaftskrise, hat das Folgen für unsere Gesundheit. Haben wir Angst und sind gestresst, gerät das sensible Gleichgewicht aus Psyche, Nerven- und Immunsystem durcheinander. Der Mensch wird anfällig für Infektionen, Entzündungen und Allergien. Emotionale Belastung und Stress drücken nicht nur auf das Gemüt, sondern belasten zusätzlich das Immunsystem [14]. Es kommt zu einer anhaltend vermehrten Freisetzung von Cortisol und Katecholaminen mit negativen Auswirkungen für den Organismus. Stress, Burnout oder oft auch Depressionen gehen mit chronisch subklinischen Entzündungen einher, die zu einer Beeinflussung wichtiger Stoffwechselwege führen [15]. Die daraus resultierenden Folgen können Entstehung und Verlauf von Erkrankungen maßgeblich beeinflussen.

Einfluss von Ängsten und Stress

Stress kann durch die unterschiedlichsten Faktoren hervorgerufen werden: Angst vor Ansteckung, Partnerschafts- oder Familienprobleme infolge von Kontaktverboten, ebenso wie Existenzängste in einer Wirtschaftskrise durch drohenden Arbeitsplatzverlust, Gehaltseinbußen oder negative Veränderungen im Arbeitsalltag.

All das verursacht Stress und setzt eine neuroendokrine Funktionsachse in Gang, die zu einer vermehrten Freisetzung von Cortisol und Katecholaminen führt.

Cortisol ist zweifelsohne unser wichtigstes Stresshormon. Es wird aus Cholesterin gebildet und führt im Körper zu Reaktionen, die eine Bewältigung akuter Stress-Situationen ermöglichen sollen. Dafür lässt Cortisol den Blutzucker- und Triglyceridgehalt im Blut ansteigen, um den Körper schnell mit großen Energiemengen zu versorgen. Evolutionär bedingt war eine rasche Energiebereitstellung wichtig, um zu kämpfen oder vor Gefahren fliehen zu können. Die aktuellen Stress-Auslöser lassen sich durch Kampf oder Flucht jedoch kaum bewältigen. Anhaltende Ängste führen zu Stress und damit zu einer Freisetzung von Cortisol, das den Körper belastet [16]. Dieser kann das plötzliche Energieangebot nicht nutzen, sondern muss es anders verarbeiten, etwa durch eine höhere Insulinausschüttung. Unter anhaltendem Stress machen auch andere Cortisol-Wirkungen Probleme. Blutdruckanstieg und erhöhte Blutzuckerwerte sind Beispiele dafür. Eine verminderte Durchblutung von Haut und Darm führt nicht selten zu Verdauungsstörungen. Obendrein hemmt Cortisol die zelluläre Immunantwort: Sowohl die natürlichen Killerzellen als auch die T-Helferzellen werden supprimiert [17]. Das macht Menschen im Stress anfällig für Infekte und leistet einer Tumorprogression Vorschub.

Bleibt chronischer Stress über einen langen Zeitraum erhalten, erschöpft sich die Stresshormonproduktion in der Nebennierenrinde [18]: Der Betroffene wird müde, antriebslos, hat vielerlei körperliche Beschwerden und alltägliche Aufgaben stellen für ihn eine übergroße Anstrengung dar.

Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin werden binnen Sekunden nach einem Stressereignis freigesetzt. Das im Nebennierenmark gebildete Adrenalin, führt zu einem Anstieg von Pulsfrequenz, Herzminutenvolumen, Blutdruck und mentaler Aktivität. Gleichzeitig hemmt es die zelluläre Immunabwehr [19]. Auch Noradrenalin lässt den Blutdruck steigen, fördert Leistungsbereitschaft, Konzentration, Motivation und Motorik. Wie Adrenalin hat aber auch Noradrenalin einen hemmenden Einfluss auf die zelluläre Immunantwort. Dopamin schließlich ist ein wichtiger anregender Neurotransmitter. Es wirkt ähnlich dem Noradrenalin positiv auf Motorik, Konzentration, Antrieb, Motivation und kognitive Leistungsbereitschaft [20]. Alle drei Katecholamine werden aus Tyrosin gebildet, einer nicht-essentiellen Aminosäure, die wiederum aus der essentiellen



Aminosäure Phenylalanin synthetisiert werden kann. Katecholamine werden, anders als das Cortisol, vom Körper sehr schnell wieder abgebaut. Ihre Halbwertszeit liegt nur bei wenigen Minuten. Unter Stress sind die Katecholamin-Werte erhöht [21]. Leidet der Patient unter einer lang andauernden massiven Stresseinwirkung, an einem Burnout-Syndrom oder CFS (Chronic Fatigue Syndrome), dann liegen die Messergebnisse oft unterhalb des Normbereiches. Sowohl die Nebenniere als auch die Neurone haben sich dann über die lange Stressdauer bei der Produktion der Botenstoffe erschöpft.

Serotonin ist ein wichtiger inhibitorisch wirkender Neurotransmitter und Vorläufer des Schlafhormons Melatonin. Zur Produktion von Serotonin ist der Körper auf eine ausreichende Versorgung mit Tryptophan angewiesen, das in eiweißhaltiger Nahrung vorkommt [22]. Wichtige Cofaktoren für die Serotoninsynthese sind Vitamine des B-Komplexes, v. a. Vitamin B6 und Folsäure. Einen Einfluss hat auch Niacin. Serotonin schließlich wirkt Stress entgegen, reguliert den Blutdruck, die Darmbewegung, wirkt entspannend, stimmungsaufhellend, schlafregulierend, angstlösend, antidepressiv und hat einen positiven Einfluss auf viele Gehirnleistungen [23, 24].

Länger bestehender Stress, starke Schmerzen oder chronische Entzündungen führen dazu, dass das Tryptophan vermehrt in L-Kynurenin umgebaut wird und so nicht mehr zur Serotoninproduktion zur Verfügung steht. Beeinträchtigungen des Gefühlslebens bis hin zu Depressionen können die Folge sein [25].

GABA, γ -Aminobuttersäure, ist neben Serotonin ein weiterer wichtiger hemmender Neurotransmitter im Zentralnervensystem. Er wirkt den anregenden Katecholaminen entgegen und dämpft ebenso die durch Cortisol vermittelte Stressantwort [26]. GABA stabilisiert den Blutdruck, reguliert den Appetit, wirkt angstlösend und schlaffördernd. GABA wird aus Glutaminsäure gebildet, einer nicht-essentiellen Aminosäure, die als erregender Neurotransmitter im Zentralnervensystem fungiert und als Gegenspieler von GABA zu betrachten ist. **Glutaminsäure** wirkt fördernd auf Motorik, Lernen und Merkfähigkeit [27].

Klassische und neue Analyseverfahren

Neben klassischen diagnostischen Ansätzen zum Nachweis von akuten oder chronischen Stressbelastungen auf der Basis von Cortisolbestimmungen im Speichel oder Neurotransmitternachweisen im Urin, möchten wir Ihnen auch neue Analyseverfahren vorstellen, sog. **Metabolomanalysen**. Sie beruhen auf einer hoch modernen Technologie und ermöglichen völlig neue Einblicke in die komplexe, aber sehr interessante Welt **stress-** oder **angstbedingter Erkrankungen**.

Klassische Verfahren zum Nachweis akuter und chronischer Stressbelastungen

Cortisol-Tagesprofil

Einfache Speicheltests geben Ihnen Hinweise auf akute oder chronische Stressbelastungen Ihrer Patienten. In einem **Cortisol-Tagesprofil** werden dazu morgens, mittags und abends in je einer Speichelprobe die Cortisolspiegel gemessen. Der Normalverlauf eines Cortisol-Tagesprofils zeigt ein Maximum am Morgen, etwa ein bis zwei Stunden nach dem Aufwachen. Danach sinken die Werte im Tagesverlauf kontinuierlich ab. Am frühen Nachmittag kann es noch einmal zu einem kleinen Anstieg kommen, bis am Abend der Tiefststand erreicht ist (s. Abb. 1).



Abb. 1

Tagesverlauf –Cortisol-Werte im Speichel

Anhand der Graphik ist ersichtlich, wie sich die Cortisol-Tagesverläufe zwischen Gesunden, Patienten unter akutem Stress und Burnout-Patienten unterscheiden.

(Quelle: Eigene Abbildung)

Unter einer akuten Stresseinwirkung steigt der Cortisolspiegel vorübergehend an. Davon können im Tagesprofil ein, zwei oder alle drei Messwerte betroffen sein.

Bei langanhaltenden, chronischen Stresseinwirkungen kommt es nach einer Phase erhöhter Cortisolspiegel zu einem Abfall der Speichel-Hormonkonzentration [18]. Die Messwerte fallen unter den Normbereich. Zu Beginn zeigen sich oft nur verminderte Werte am Morgen, später fallen auch die übrigen Tageswerte unter die Norm. Verminderte Cortisolspiegel finden sich häufig bei Patienten mit einem CFS oder Burnout-Syndrom.

➔ **Profil:** **O200 Cortisol Tagesprofil i. Speichel** **Testset Bio1**

Cortisol-DHEA-Tagesprofil

Ein wichtiger Gegenspieler von Cortisol ist das **DHEA**, das imstande ist negative Cortisol-vermittelte Stressauswirkungen zu egalisieren [28]. Es wirkt sich positiv auf die Blutfettwerte aus (LDL-Senkung und HDL-Anstieg), stimuliert die zelluläre Immunantwort, wirkt antientzündlich und steigert die Insulinsensitivität [29]. Will man die ausgleichenden Effekte von DHEA mit berücksichtigen, ist dies in einem erweiterten Profil möglich, dem Cortisol-DHEA-Tagesprofil. Auch hierfür werden Speichelproben benötigt. Das entsprechende Testmaterial wird durch das Testset (Bio1) bereitgestellt.

➔ **Profil:** **O220 Cortisol-DHEA-Tagesprofil** **Testset Bio1**

Neurostressprofil

Die Katecholamine **Adrenalin**, **Noradrenalin** und **Dopamin** werden binnen Sekunden nach einem Stressereignis freigesetzt. Ihre Halbwertszeit liegt nur bei wenigen Minuten.

Für die Diagnostik von Katecholaminen und **Serotonin** wird der **zweite Morgenurin** benötigt. Unter akutem Stress sind die Katecholamin-Werte erhöht. Leidet der Patient aber unter einer lang andauernden massiven Stresseinwirkung oder liegt evtl. bereits ein CFS oder Burnout-Syndrom vor, dann zeigen sich oft Messerwerte unterhalb des Normbereiches.

Länger bestehender Stress führt auch zu abnehmenden Serotoninspiegeln. Tryptophan wird vermehrt in L-Kynurenin umgewandelt und steht nicht mehr zur Serotoninsynthese zur Verfügung. Beeinträchtigungen des Gefühlslebens bis hin zu Depressionen können die Folge sein. Ein Musterbefund für das Profil F500 liefert die Abb. 2.

➔ **Profil: F500 Neurotransmitter Basis** **Testset 908**
 Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin), Serotonin

Test	Ergebnis	Einheit	Normbereich	Vorwert	Problemmaterial Methode
Endokrinologie					
Neurotransmitter Basis					
Serotonin	108,40	µg/g Crea	80 - 190		U A) ELISA
Katecholamine					
Adrenalin	1,86	µg/g Crea	2,0 - 5,5		U A) ELISA
Noradrenalin	41,15	µg/g Crea	15 - 36		U A) ELISA
Dopamin	256,64	µg/g Crea	130 - 240		U A) ELISA
Noradrenalin/Adrenalin Quotient	22,16	Quotient	3 - 6		NA) RECHN
Kreatinin enzym. (Urin)	1254	mg/l	400 - 2780	1815	U A) ENZYM

Abb. 2

Musterbefund Profil F500

Noradrenalin und Dopamin sind erhöht, Adrenalin ist vermindert. Serotonin ist unauffällig. Hinweis auf starke Stressbelastung und Störung im Katecholaminaufbau.

(Quelle: Eigene Abbildung)

Metabolomanalysen- Neue Wege in eine zukunftsweisende Labordiagnostik

Neben den oben beschriebenen Profilen, die biovis nun schon seit einigen Jahren anbietet, wurden im Rahmen eines Metabolomprojektes weitere, sehr viel umfassendere Profile entwickelt. Sie berücksichtigen nicht nur Cortisol im Tagesverlauf oder einige Neurotransmitter, sondern erfassen die kompletten Stoffwechselwege, mit wichtigen Metaboliten, Enzymen und Cofaktoren. Dadurch können Störungen viel präziser lokalisiert und Therapieansätze zielgerichteter und effizienter erfolgen.

Metabolomanalysen (s. Abb. 3) stellen neue zukunftsweisende Ansätze in der Labordiagnostik dar. Sie setzen hochmoderne Untersuchungsverfahren voraus und basieren meist auf einer LC-MS/MS-Technologie (LC-Tandem-Massenspektrometrie). Es werden nicht wie bisher Einzelparameter analysiert und anschließend zu kleineren Profilen zusammengefasst. Metabolomanalysen ermöglichen eine gleichzeitige Untersuchung von **bis zu 70 Metaboliten** oder niedermolekularen Analyten, gleichgültig ob es sich um Aminosäuren, Peptide, Lipide, Zucker oder organische Säuren handelt. Durch gezielte Kombinationen von enthaltenen Analyten lassen sich **vollständige Stoffwechselwege** abbilden. Ausgehend von z. B. Aminosäuren können alle daraus entstehenden **biologisch aktiven Metabolite** berücksichtigt werden, die an der Regulierung von Immunreaktionen, neuronalen Funktionen oder Entzündungsprozessen beteiligt sind. Durch die quantitative Erfassung von abhängigen Metaboliten lassen sich **Enzymaktivitäten** oder Einflüsse von **wichtigen Cofaktoren** ableiten. Auf Basis von drei oder vier gemessenen Metaboliten muss nicht wie früher über Folgen spekuliert werden.

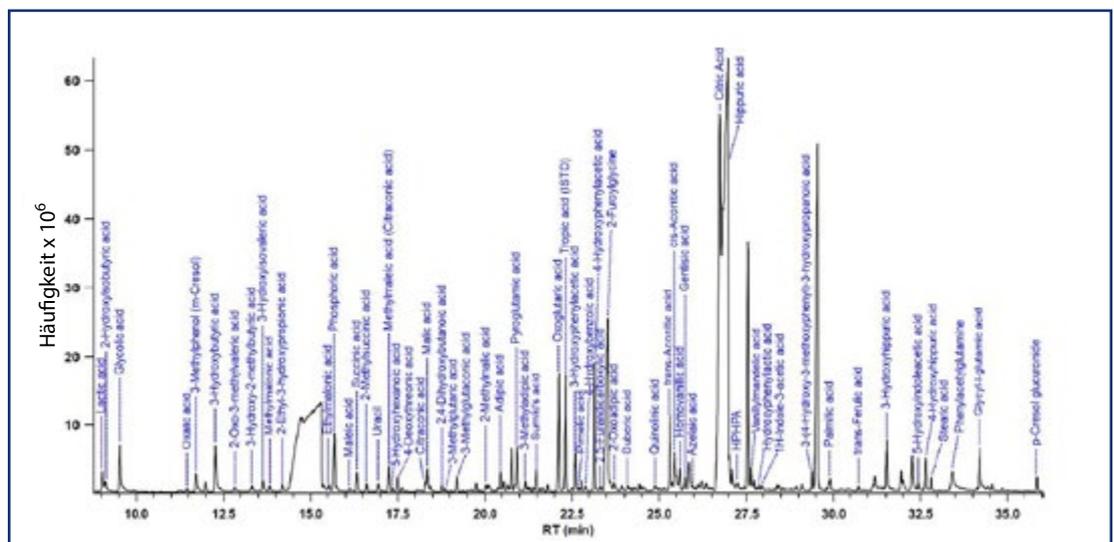


Abb. 3

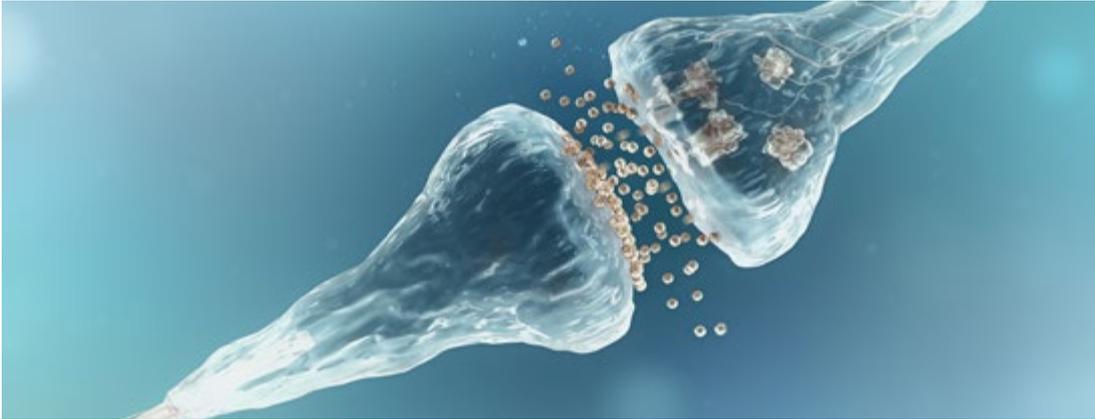
Metabolomanalyse: Komplexe Stoffwechselanalyse anstelle von Einzelparameteruntersuchungen

Beispiel einer Metabolomuntersuchung im Urin über Massenspektrometrie: Mehr als 100 chromatographische Peaks sind nachweisbar und über 70 organische Verbindungen lassen sich identifizieren.

(Quelle: Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1819-1875. doi:10.1152/physrev.00035.2018)

Mit Hilfe der Metabolomanalysen werden Endprodukte der relevanten Stoffwechselwege als Analyten mit erfasst, so dass an die Stelle von Vermutungen **Fakten** treten.

Neue diagnostische Ansätze müssen trotz hochmoderner Messverfahren nicht immer zu steigenden Preisen führen. Das gilt auch für die neue Metabolomdiagnostik. Profile, die aus 25, 30 oder mehr Analyten bestehen, sind mit den neuen Verfahren **deutlich preiswerter** zu erbringen, als über konventionelle Einzeluntersuchungen.



NT-TRP-Metabolismus

Das NT-TRP-Metabolismus-Profil beinhaltet nicht nur die Untersuchung von Katecholaminen und Serotonin, sondern bietet darüber hinaus einen kompletten Einblick in den Tryptophanstoffwechsel (s. Abb. 4) mit allen wichtigen Metaboliten und Enzymaktivitäten.

Der Tryptophanstoffwechsel hat eine zentrale Bedeutung für die Gesundheit des Menschen. Er reguliert wichtige neurochemische Funktionen und Teile des Immunsystems [30].

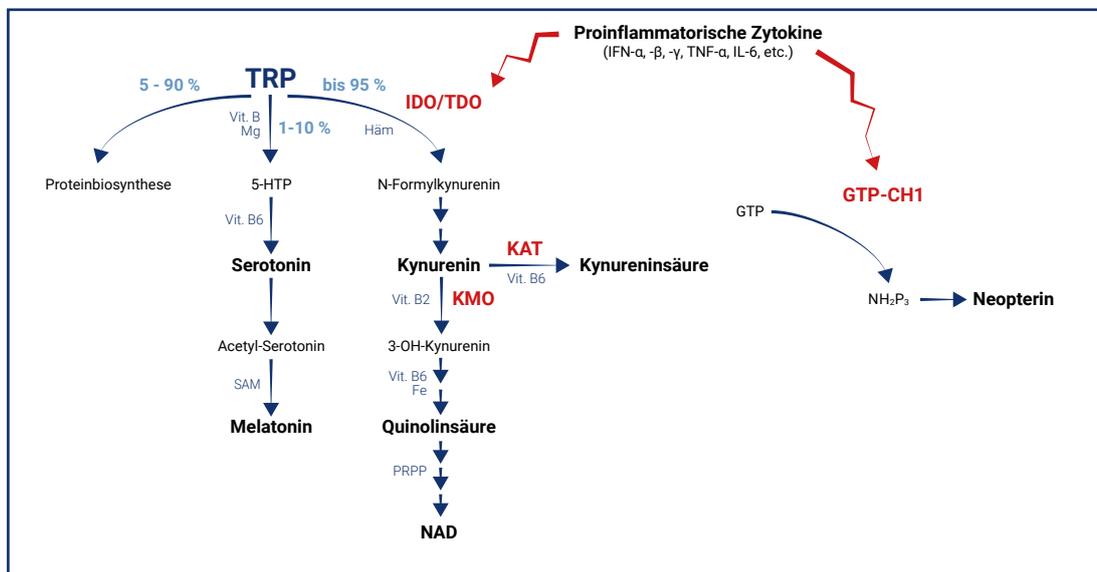


Abb. 4

Tryptophanmetabolismus

Erläuterungen: **TRP** = Tryptophan; **TDO** = Tryptophan-2,3-Dioxygenase (v. a. Leber, Herz, Lunge, Gehirn); **IDO** = Indolamin-2,3-Dioxygenase (übriges Gewebe); 5-HTP = 5-Hydroxy-Tryptophan; **KMO** = Kynurenin-Monooxygenase; **KAT** = Kynurenin-Oxoglutarat-Transaminase; **NAD** = Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (Reduktionsäquivalent, Cofaktor); **SAM** = S-Adenosylmethionin; **PRPP** = α -5'-Phosphoribosyl-1'-pyrophosphat (Quelle: Eigene Abbildung)

Verschiebungen innerhalb des Tryptophanstoffwechsels durch Angst, Stress oder dadurch hervorgerufene subklinische Entzündungsreaktionen können negative Einflüsse auf Krankheitsverläufe und Heilungschancen haben.

Der NT-TRP-Metabolismus enthält neben der Untersuchung von Katecholaminen und Serotonin eine vollständige Analyse des Tryptophanmetabolismus mit allen wichtigen bioaktiven Metaboliten und relevanten Enzymen. Enthalten sind insgesamt **13 Parameter**:

- **Ausgangssubstanz:** *Tryptophan*
- **Serotonin-Pfad:** *Serotonin*
- **Kynurenin-Pfad:** *L-Kynurenin*
Kynureninsäure
3-OH-Kynurenin
Quinolinsäure
NAD (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid)
- **Relevante Enzyme:** *IDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase)*
KMO (Kynurenin-Monooxygenase)
- **Wichtige Cofaktoren:** *Vitamin B3 (als NAD)*
- **Immunaktivierung:** *Neopterin (Aktivierung durch proinflammatorische Zytokine)*

Tryptophan (TRP) ist seit Langem als Vorläufer von **Serotonin** bekannt. Tatsächlich werden jedoch unter normalen Umständen kaum mehr als 2 - 4 % von TRP in Serotonin umgewandelt. Der weitaus größte Teil wird dem Kynurenin-Stoffwechselweg zugeführt. Es entsteht **L- Kynurenin**, ein Metabolit, der v. a. in der Leber weiter zu 3-OH-Kynurenin und **Quinolinsäure** umgewandelt wird [31]. Aus Quinolinsäure entsteht **NAD**, das gebraucht wird für eine effektive Energiegewinnung in den Mitochondrien. Mehr als 90 % des Tryptophans werden in NAD umgewandelt, etwa 4 % auch in **Kynureninsäure**, ein ebenfalls wichtiger Metabolit, der antientzündlich wirkt, vor oxidativem Stress schützt und v. a. auch neuroprotektive Eigenschaften hat [32].

Angst führt zu **Stress** und der ist Ursache für eine vermehrte Freisetzung von **inflammatorischen Zytokinen** (z. B. IFN- α , - β , - γ , TNF- α , IL-6), die über Enzymaktivierungen in Immunzellen eine erhebliche Beeinflussung des Tryptophanstoffwechsels hervorrufen [33]. Aktiviert werden v. a. die Enzyme **IDO** und **KMO** und das hat Folgen! Durch sie wird wesentlich mehr Tryptophan über L-Kynurenin in Quinolinsäure umgewandelt, die in Immunzellen jedoch nicht, wie in der Leber, weiter in NAD umgewandelt werden kann.

Sie reichert sich im Kreislauf an und wird über die Nieren ausgeschieden [34]. Ansteigende Quinolinsäure-Spiegel wirken sich negativ aus, denn **Quinolinsäure** wirkt neurotoxisch, entzündungsfördernd und prooxidativ [35]. Da sie in Immunzellen nicht in NAD umgewandelt werden kann, sinken die **NAD-Mengen** dramatisch um mehr als 90 %. Dies bleibt für die Mitochondrien nicht folgenlos. Es fehlt ein wichtiger Cofaktor und damit letztlich Energie!

Durch die entzündungsbedingte Verschiebung im Tryptophanstoffwechsel mangelt es nicht nur an NAD, es wird auch deutlich weniger Tryptophan in **Serotonin** und **Kynureninsäure** umgewandelt. Ihre Mengen gehen um 50 - 70 % zurück mit negativen Folgen für den Betroffenen [36].

Folgen von Angst und anhaltenden Belastungen für den Tryptophanmetabolismus des Menschen

Was passiert bei Angst, chronischem Stress, einem stressinduzierten Burnout-Syndrom oder Depressionen? Welche Effekte und Folgen für den Betroffenen lassen sich aus einem veränderten TRP-Metabolismus ableiten? Was ist durch Studien belegt?

Der TRP-Stoffwechsel kann die Physiologie des Körpers auf verschiedenen Ebenen beeinflussen und tief in funktionelle Prozesse eingreifen. Störungen und Dysbalancen sind mit zahlreichen Erkrankungen assoziiert. Eine Regulierung ist Grundlage für effektive Therapieansätze.

Stress induziert über eine verstärkte Expression von proinflammatorischen Zytokinen (v. a. IFN- γ , IL-1 β und IL-6) eine Aktivierung der IDO [37]. Chronischer Stress in Krisen führt somit dazu, dass das verfügbare TRP über den Kynurenin-Pfad abgebaut wird und weniger TRP ins Gehirn gelangt, wodurch die Serotonin-Synthese dort beeinträchtigt wird. Durch Anreicherung von Quinolinsäure werden neuronale Störungen begünstigt und die Blut-Hirn-Schranke geschädigt. Durch Belastungssituationen ausgelöster Stress kann somit über den TRP-Stoffwechsel psychische Erkrankungen hervorrufen [38]. Auch eine schwere **Depression** kann mit Verschiebungen im TRP-Stoffwechsel assoziiert sein [39]. Ein Ungleichgewicht von **neurotoxischen** und **neuroprotektiven Kynurenin-Metaboliten** ist charakteristisch für solche Fälle [40]. So werden bei Patienten mit schweren Depressionen oft erhöhte Konzentrationen an Kynurenin, 3-OH-Kynurenin und Quinolinsäure gefunden, sowie erniedrigte Kynureninsäure- und vor allem niedrige NAD-Spiegel [25]. Es ist nicht verwunderlich, dass aufgrund des NAD-Mangels häufig eine deutliche Beeinträchtigung der Zellatmung beobachtet wird [41].



Innerhalb einer BHI-Messung (**BHI: Bioenergetischer Gesundheitsindex**) zeigt sich dies in Form einer abfallenden Maximalatmung (=> Mitochondriale Diagnostik => BHI). Es ist nicht mehr möglich durch Steigerung der Zellatmung eine wachsende Energieanforderung zu kompensieren. Betroffene werden **kraft- und energielos**. Stressinduzierte Veränderungen des Tryptophanstoffwechsels haben tiefgreifende Folgen. Ein Abfall der Serotoninbildung im ZNS wirkt sich negativ auf die **Stimmung** der Menschen aus. Auch die Lern- und Konzentrationsfähigkeit nimmt ab [23]. Da mit sinkenden Serotoninspiegeln auch weniger Melatonin gebildet wird, sind **Schlafstörungen** die Folge [42]. Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird mehr und mehr gestört mit allen sich daraus ergebenden Konsequenzen. Serotonin und Kynureninsäure sind auch für die Steuerung von Darmfunktionen von eminenter Bedeutung [24]. Angst- und stressinduzierte Veränderungen im TRP-Stoffwechsel gehen daher regelmäßig mit einer deutlichen Zunahme von **Reizdarmsyndromen** einher, geprägt durch **Diarrhö**, **Obstipation** oder einer begleitenden **Schmerzsymptomatik** [43, 44]. Um diese vielfältigen Beschwerden erfolgreich behandeln zu können, muss man ihre Ursachen verstehen und den Tryptophanstoffwechsel kennen.



NT-TRP-Metabolismus-Plus

Das umfangreichste Profil, das biovis nun anbietet, ist das NT-TRP-Metabolismus-Plus-Profil (kurz: NT-TRP-Plus). Es eignet sich sehr gut für Patienten mit chronischer Stressbelastung, Burnout-Symptomatik, CFS oder auch für depressive Patienten. Enthalten sind **34 Parameter**. Neben den **Katecholaminen** und einer vollständigen Analyse des **Tryptophanmetabolismus** werden **viele wichtige Einflussfaktoren** berücksichtigt, die direkt oder indirekt Einfluss auf die ablaufenden Stoffwechselprozesse nehmen (s. auch Abb. 5):

Weitere Aminosäuren:	<i>Tyrosin</i>
	<i>Phenylalanin</i>
■ Weitere Neurotransmitter:	<i>GABA</i>
	<i>Glutamat</i>
■ Weitere Cofaktoren:	<i>Vitamin B6 (Cystathionin)</i>
	<i>Vitamin B12 (Methylmalonsäure)</i>
	<i>Vitamin B3 (Nicotinsäure, NAD, Nicotinamid)</i>
	<i>Tetrahydrobiopterin (BH4) - indirekt</i>
■ Methylgruppen-Donatoren:	<i>SAM</i>
	<i>Betain</i>
	<i>Cholin</i>
■ NO-Stress/Mitochondrien:	<i>Citrullin</i>
	<i>Methylmalonsäure</i>
	<i>Suberinsäure</i>
	<i>Citrat</i>
	<i>Laktat/Pyruvat</i>
■ Fettsäureverbrennung:	<i>L-Carnitin</i>
■ Arteriosklerose/Entzündung	<i>TMAO, TMA</i>

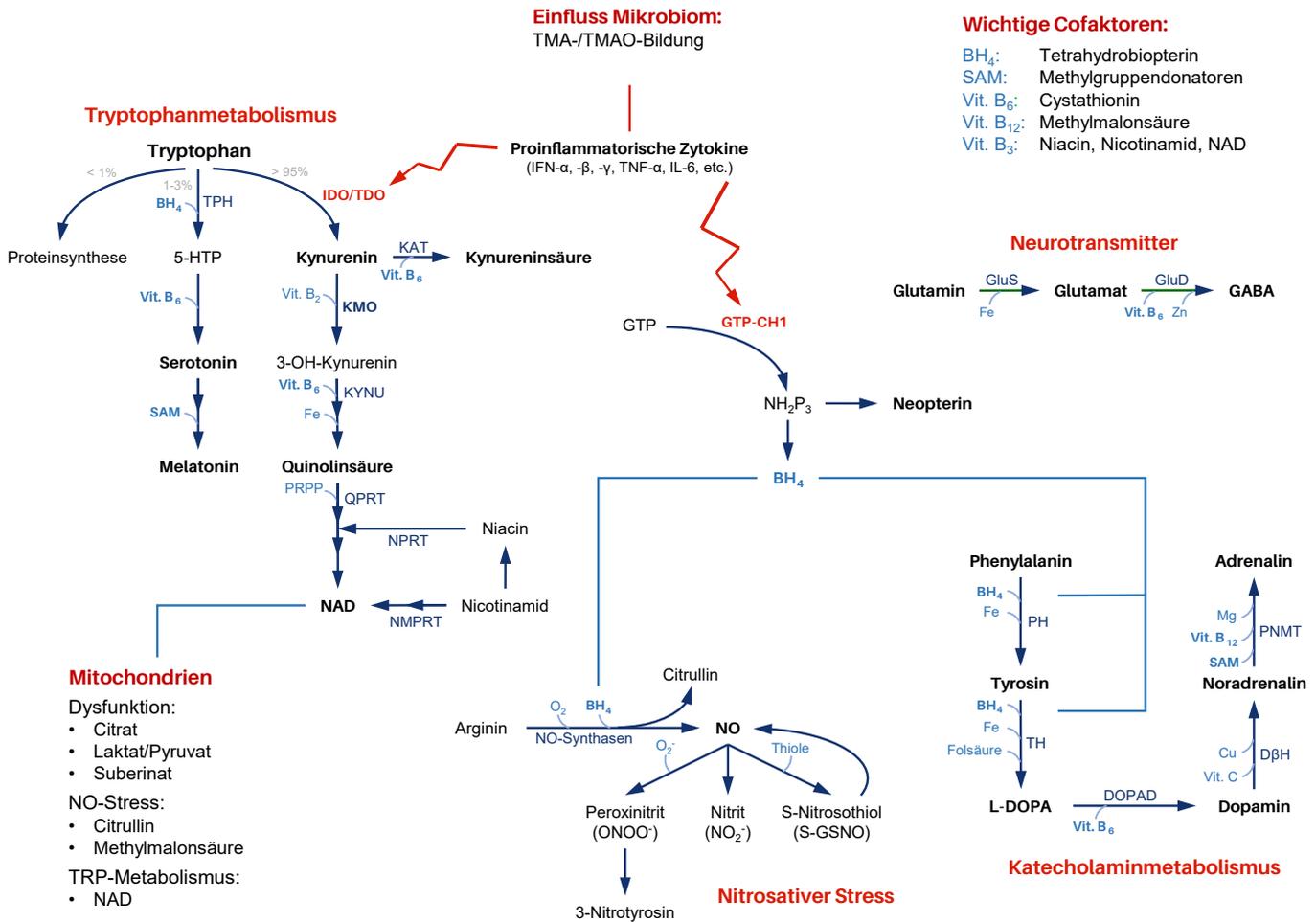


Abb. 5

Zusammenhang zwischen dem Tryptophan- und Katecholaminmetabolismus sowie weiteren Stoffwechselprozessen. Die Abbildung veranschaulicht den im NT-TRP-Metabolismus-Plus zusätzlichen Profilingehalt (Vergleiche mit Abb.3). (Quelle: Eigene Abbildung)

NT-TRP-Plus - warum?

Warum sind die ergänzenden Profilingehalte wichtig und warum macht es Sinn, sie im Rahmen einer Metabolomanalyse zeitgleich mit zu erfassen? **Metabolomuntersuchungen** ermöglichen einen **zeitgleichen Einblick** in alle relevanten Ebenen des Stoffwechsels. Im Gegensatz dazu erfolgt die Stufendiagnostik in mehreren Schritten, zwischen denen Tage oder Wochen liegen können. Die Stufendiagnostik birgt immer die Gefahr, dass sich zum Zeitpunkt der Anschlussuntersuchungen wichtige Einflussfaktoren in Bezug auf Epigenetik, Organphysiologie oder äußerer Effekte (z. B. Nahrung) verändert haben, so dass vormals auffällige Konstellationen verschwimmen oder nicht mehr nachweisbar sind. Metabolomuntersuchungen stellen eine aussagekräftige Momentaufnahme dar, unter Berücksichtigung aller **aktuell relevanten Einflussfaktoren**. Sie ermöglichen viel besser eine Klärung von ursächlichen Faktoren, als das über Einzelparameteranalysen oder Stufenkonzepte je möglich wäre.

Vor allem **Kostenargumente** führen dazu, dass mit Einzelparameteranalysen oder Stufenkonzepten gearbeitet wird. Die Auswahl geeigneter Einzelparameter zur Erfassung komplexer Prozesse ist aber oft schwierig, bisweilen sogar fast unmöglich. Auch Stufenkonzepte funktionieren oft nicht aus den oben genannten Gründen. Was ist mit dem Kostenargument? Die neuen Metabolomuntersuchungen basieren auf hochmodernen Analyseverfahren. Sie erfassen im Falle des NT-TRP-Plus-Profiles **34 Parameter** aus Urin und das zu einem Preis, der bei kaum **50 % der üblichen GOÄ-basierten Kosten** liegt. Vielleicht sind Metabolomuntersuchungen auch aus diesem Grund für viele eine echte Alternative.

Im NT-TRP-Plus-Profil enthaltene Einflussfaktoren

→ Weitere Aminosäuren

Tyrosin und **Phenylalanin**: Die essentielle Aminosäure Phenylalanin ist Ausgangspunkt der Katecholaminsynthese. Unter Einfluss der Cofaktoren Tetrahydrobiopterin (BH4) und Eisen wird Phenylalanin durch Hydroxylierung in Tyrosin umgewandelt, das weiter über L-Dopa in Dopamin metabolisiert wird (s. Abb. 6). Hieraus wird ersichtlich, dass für die Bildung der Katecholamine auch die Aminosäure Tyrosin verwendet werden kann. Phenylalanin ist damit teilweise, aber nicht vollständig durch Tyrosin ersetzbar. Aus Phenylalanin kann durch Decarboxylierung auch Phenylethylamin entstehen, das stimmungsaufhellend, analgetisch und aufmerksamkeitsverbessernd wirkt.

→ Weitere Neurotransmitter

Die **γ-Aminobuttersäure** (GABA) ist der mengenmäßig größte und wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem [26]. Die endogene Synthese der GABA erfolgt mit Hilfe des Enzyms Glutamatdecarboxylase aus dem exzitatorischen Neurotransmitter **Glutamat**. Die Konzentrationen der Transmitter Glutamat und GABA liegen etwa 1000fach höher als die von Noradrenalin oder Dopamin. Glutamat ist u. a. für das Lernen, das Gedächtnis oder die Motorik von großer Bedeutung [27].

→ Weitere Cofaktoren

Vitamin B6 ist ein wichtiger Cofaktor im Rahmen der Neurotransmittersynthese und des Tryptophanstoffwechsels. Fehlt das Vitamin, kann L-Dopa nicht in Dopamin und folglich nicht in Adrenalin umgewandelt werden. Im Tryptophanstoffwechsel benötigen die Metabolisierungsschritte von 5-HTP zu Serotonin, von Kynurenin zu Kynureninsäure und von 3-OH-Kynurenin zu Quinolinsäure Vitamin B6 als Cofaktor [45]. Im Profil enthalten ist nicht Vitamin B6 sondern **Cystathionin**, ein funktioneller Marker für die Versorgung mit **bioaktivem Vitamin B6** [46].

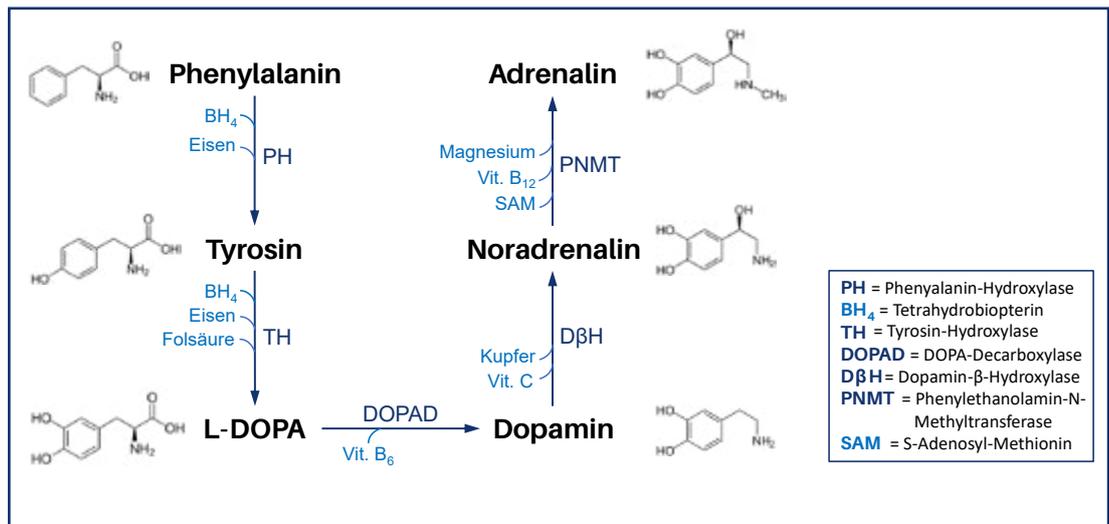


Abb. 6

Katecholaminmetabolismus mit relevanten Cofaktoren
(Quelle: Eigene Abbildung)

Vitamin B12 ist ein Cofaktor der Methyltransferase, die für die Umwandlung von Noradrenalin in Adrenalin verantwortlich ist. Auch Vitamin B12 wird nicht direkt gemessen, sondern **Methylmalonsäure**, einer der sensibelsten Marker für einen präklinischen Vitamin B12-Mangel [47].

Vitamin B3 hat Einfluss auf den Kynurenin-Stoffwechselweg. Eine gute Versorgung mit Niacin führt zu einer Herunterregulierung der L-Kynurenin-Synthese [48]. Im Profil enthalten ist aber nicht nur die Bestimmung von **Niacin**, sondern auch von **Nicotinamid** und **NAD**. Nicotinamid wird vor allem über die Nahrung zugeführt. Das aus Quinolinolinsäure gebildete NAD hingegen stammt aus dem Tryptophanmetabolismus und ist unabdingbar für eine ausreichende ATP-Produktion in den Mitochondrien [41].

Tetrahydrobiopterin (BH4) ist ein wichtiger Cofaktor im menschlichen Stoffwechsel. Anders als Riboflavin oder Folsäure, die ähnlich wie BH4 an elektronenübertragenden Reaktionen beteiligt sind, kann Biopterin vom Körper selbst synthetisiert werden. Biopterin (BH2) selbst ist biologisch nicht aktiv, die Tetrahydroform (**BH4**) jedoch kann die Eigenschaft als Cofaktor bei Redoxreaktionen wahrnehmen. Die wichtigsten Stoffwechselreaktionen, bei denen BH4 als Cofaktor einer Elektronenübertragung auftritt, sind in der Abb. 7 wiedergegeben. Die Stoffwechselreaktionen beinhalten die **Katecholamin-** und **Serotoninsynthese** sowie die Umwandlung von Arginin in **Stickstoffmonoxid (NO)** und Citrullin. Fehlt BH4, hemmt das die ablaufenden enzymatischen Prozesse.

- Umbau von **Phenylalanin** → **Tyrosin** (Enzym: Phenylalaninhydroxylase)
- Umwandlung von **Tyrosin** → **L-Dopa** (Enzym: Tyrosin-Hydroxylase, TH)
- Umwandlung von **Arginin** → **NO + Citrullin** (Enzym: NO-Synthase, NOS)
- Oxidation von **Tryptophan** → **5-HTP** (Enzym: Tryptophanhydroxylase, TPH)

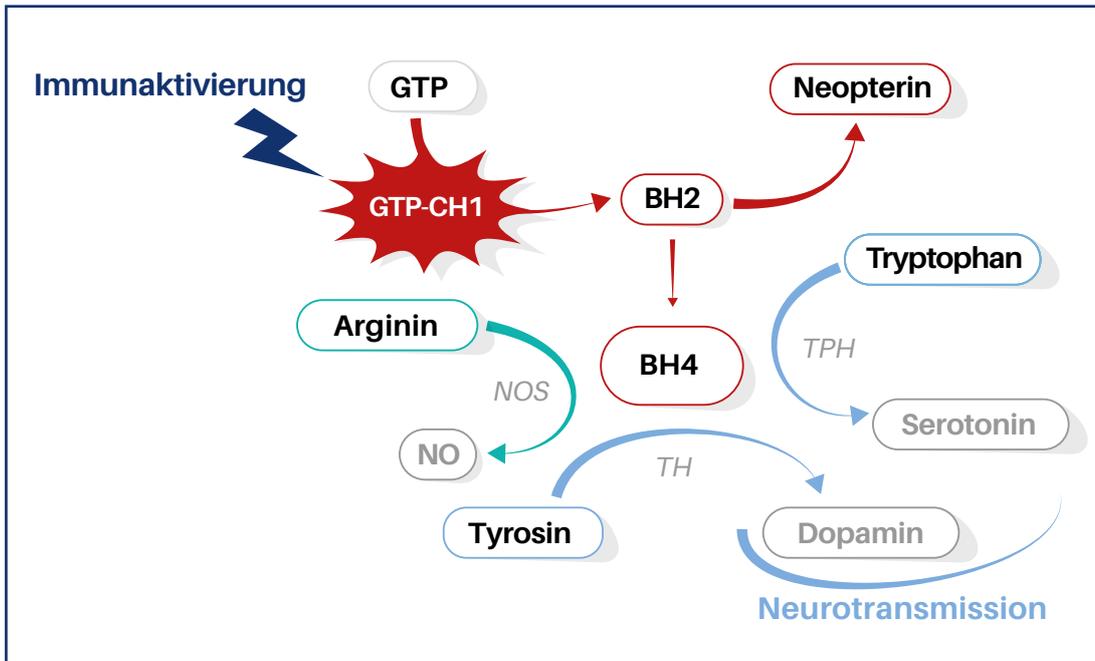


Abb. 7

Der Einfluss einer Immunaktivierung auf die Verfügbarkeit von BH4

Bei einer Immunaktivierung wird vermehrt Neopterin anstatt BH4 gebildet, wodurch wichtige Stoffwechselreaktionen, wie die Serotonin-, Dopamin- und NO-Synthese, vermindert ablaufen.

GTP-CH1: Guanosin triphosphat-Cyclohydrolase 1; **BH4:** Tetrahydrobiopterin; **BH2:** Dibiopterin

(Quelle mod. nach: Castanon N et al. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci.* 2015;9:229. doi:10.3389/fnins.2015.00229)

→ Methylgruppendonatoren

Unter **Methylierung** versteht man die Übertragung von Methylgruppen innerhalb einer chemischen Reaktion von einem Molekül auf ein anderes. **S-Adenosylmethionin (SAM)** stellt einen der wichtigsten Methylgruppendonatoren bei Entgiftungs- und Synthesereaktionen dar. So stammen z. B. die Methylgruppen des **Adrenalins** hauptsächlich von SAM. Andere wichtige Methylgruppendonatoren sind **Betain** und **Cholin**. Sind Methylgruppendonatoren nicht in ausreichender Menge vorhanden, hat das Folgen für die Adrenalinsynthese. Die Spiegel sinken.

Wissenswertes:

Methylierungen betreffen auch DNA, RNA, Proteine und Lipide. DNA-Methylierungen haben bedeutende biologische Funktionen. Sie sind Teil des epigenetischen Codes und stellen den wichtigsten Einflussfaktor für **epigenetische Veränderungen** dar.

Auf die Bedeutung der Methylierungen im Rahmen von Entgiftungsreaktionen wurde bereits hingewiesen. Die Umwandlung von toxischem **Homocystein** in Methionin oder die **Histamin-Methylierung** durch das Enzym HNMT (Histamin-N-Methyltransferase) sind bekannte Beispiele hierfür (s. Abb. 8).

→ NO-Stress/Mitochondrien

Entzündungen durch Angst oder chronischen Stress beeinflussen über eine Fehlleitung des Tryptophanstoffwechsels und BH4-Zyklus die Serotonin- und Katecholamin-Synthese. Aus einem erhöhten Verbrauch von Neurotransmittern unter Stress und einer gestörten Neusynthese resultiert eine zunehmende Depletion der Neurone. Die Menschen fühlen sich ausgebrannt, müde und kraftlos.

Aber nicht nur der beschriebene **Neurostress** kann Ursache dieser Symptome sein. Energielosigkeit kann auch auf **mitochondrialen Ursachen** beruhen, etwa auf einem Mangel an NAD durch Aktivierung oder Zusammenbrechen des Kynurenin-Pfads. Es resultiert eine Beeinträchtigung der ATP-Synthese. Eine mitochondriale Dysfunktion kann aber auch auf **oxidativem** oder **nitrosativem Stress** beruhen, der über eine Schädigung der inneren Mitochondrienmembranen (Protonenleck) zu einer abnehmenden Kopplungseffektivität führt. Auch hierdurch sinkt die mitochondriale ATP-Produktion z. T. beträchtlich.

Will man den Einfluss von chronischem Stress und einer daraus entstehenden Silent Inflammation auf die Gesundheit des Menschen verstehen und gezielte Maßnahmen ergreifen, um den Patienten zu helfen, reicht es nicht, die Katecholamin- und Tryptophanstoffwechsel zu untersuchen. Es müssen auch erste **mitochondriale Marker** mit einbezogen werden, die eine ergänzende Aussage zur Mitochondrienfunktion ermöglichen.

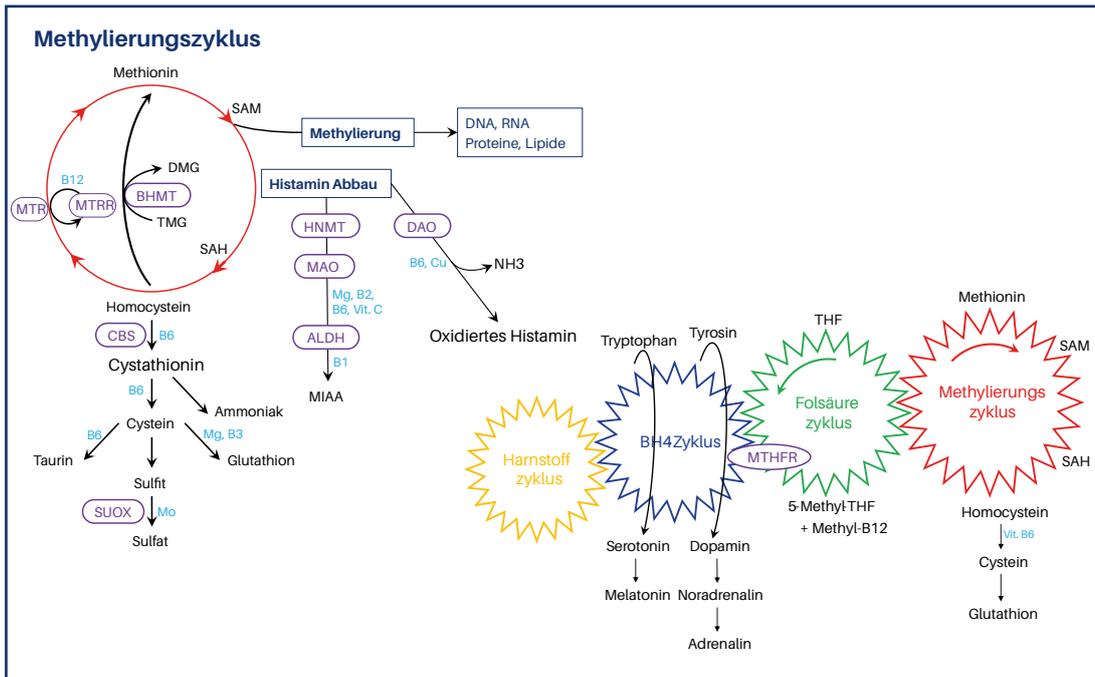


Abb. 8

Methylierungszyklus und seine Anbindung an Folsäure-, BH₄- und Harnstoffzyklus

(Quellen: All Natural Advantage. Methylation. URL: <http://www.allnaturaladvantage.com.au/home/wp-content/uploads/2014/10/Methylation.pdf>. [Abruf am: 10.09.2020.]

VidaAiD Professional Therapeutics. 2016. Methyl-Cycle & Its Collateral Pathways - Addressing the Whole Picture. URL: https://www.vitaaid.com/main/FTF_info.asp?ID=70. [Abruf am: 10.09.2020.]

Nitrosativer Stress und orientierende mitochondriale Funktionsmarker

Citrullin und **Citrat** lassen Rückschlüsse auf **nitrosativen Stress** zu. Ein Anstieg von Citrullin spricht für eine erhöhte NO-Synthese aus Arginin (s. Abb. 9), steigende Citrat-Werte hingegen lassen auf eine mitochondriale Fehlfunktion schließen. Durch die Affinität von NO zu Fe-haltigen Enzymen wird die Aconitase im Zitratzyklus gehemmt. Der weitere Umbau von Citrat zu Isocitrat ist damit gestört. **Methylmalonsäure** ist ein funktioneller Marker für einen Mangel an Vitamin B₁₂, das als NO-Gegenspieler imstande ist, die Blockade Fe-haltiger Enzyme durch NO zu lösen.

Auch die im Profil enthaltenen organischen Säuren **Laktat** und **Pyruvat** lassen mitochondriale Störungen erkennen. Kommt es durch Ernährungsfaktoren zusätzlich zu einem Mangel an **L-Carnitin**, können langkettige Fettsäuren aus der β -Oxidation nicht mehr der mitochondrialen Energiegewinnung zugeführt werden. L-Carnitin versorgt die Mitochondrien mit Brennstoffen, indem es Fettsäuren vom Cytosol in die Mitochondrien transportiert. Ein Mangel an L-Carnitin kann also Energiedefizite und damit verbundene Symptome verstärken. Bei einer Störung der β -Oxidation oder fehlendem L-Carnitin werden Fettsäuren alternativ durch ω -Oxidation zu mittelkettigen Dicarbonsäuren abgebaut, die im

Urin ausgeschieden werden. Hierzu gehört z. B. die **Suberinsäure**. Ein Anstieg dieses Markers im Profil weist also auf o. g. Störungen hin.

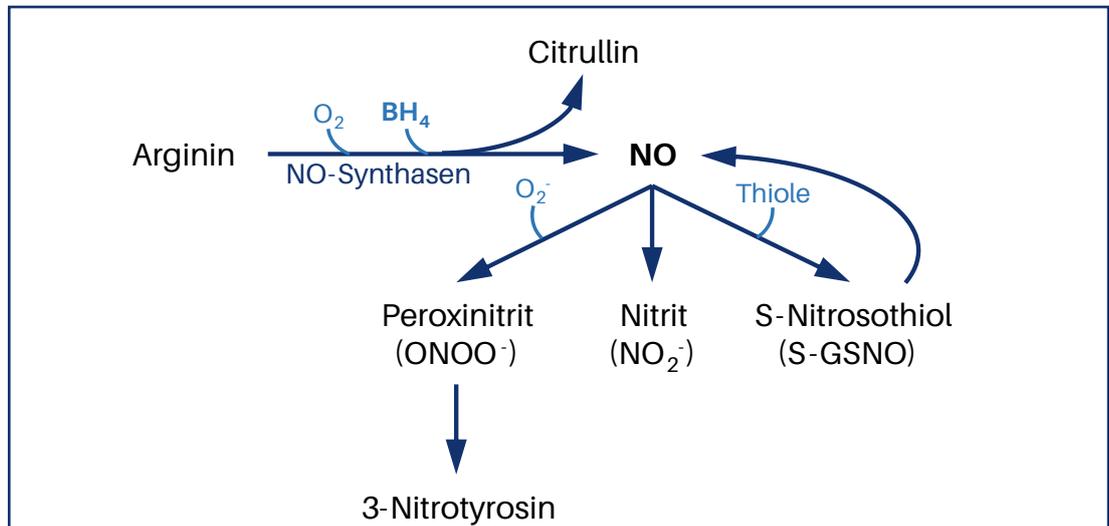


Abb. 9

Umwandlung von Arginin und O_2 über NO-Synthasen in Stickstoffmonoxid (NO) und Citrullin. Weitere Metabolisierung in u. a. Peroxinitrit und 3-Nitrotyrosin, bzw. 3-Nitrophenylelessigsäure (NPE)

(Quelle: Eigene Abbildung)

→ TMAO (Trimethylamin-N-Oxid)

Bestimmte Darmbakterien sind imstande Cholin, Betain oder L-Carnitin so zu metabolisieren, dass daraus TMA (Trimethylamin) entsteht, das in der Leber weiter zu TMAO abgebaut wird [4, 5]. TMAO wird mit **Entzündungen**, Arteriosklerose und im weiteren Sinne mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht [1, 2]. Mit in das Profil aufgenommen wurde TMAO vor allem wegen seiner **entzündungsfördernden Eigenschaften**, die über eine vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine den Tryptophanstoffwechsel beeinflussen. Die **Serotonin-** und **NAD-Synthese** gehen zurück. Gleichzeitig wird über eine Beeinträchtigung des BH_4 -Zyklus auch die Katecholaminbildung gestört.

Eine angst- und stressinduzierte subklinische Entzündung kann durch begleitende Faktoren verstärkt werden. **Veränderungen des Darmmikrobioms** stellen hierbei einen wichtigen und vor allem häufigen Faktor dar.

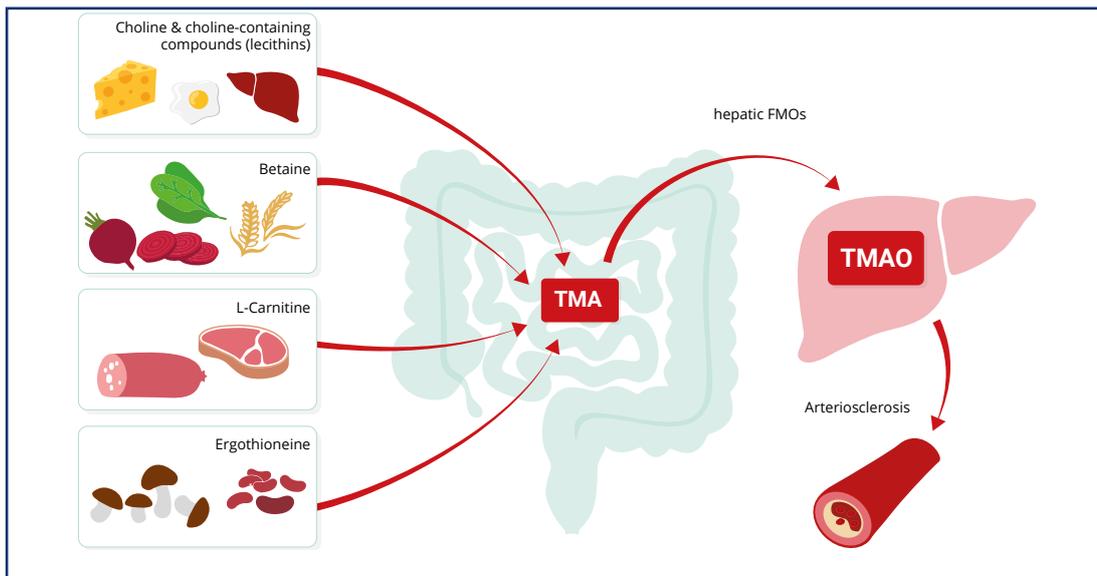


Abb. 10

Bildung von TMAO. Cholin, Betain und L-Carnitin aus verschiedenen Nahrungsmitteln werden im Darm enzymatisch durch einige Bakterien zu TMA und in der Leber weiter zu TMAO umgewandelt. TMAO wird in Zusammenhang mit Entzündungen, Arteriosklerose / kardiovaskulären Erkrankungen gebracht. (mod. nach M. H. Janeiro et al., 2018)
(Quelle: Eigene Abbildung)

Die Menge macht's

Cholin, Betain und **L-Carnitin** werden als **semi-essentielle Mikronährstoffe** über die Nahrung aufgenommen. Sie besitzen protektive Eigenschaften, sie stellen Methygruppendonatoren dar (Betain und Cholin) oder sind für den Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien erforderlich (L-Carnitin). Cholin bzw. cholinhaltige Verbindungen tragen zur Stabilisierung von Zellmembranen bei oder halten den Acetylcholin-Spiegel (Neurotransmitter) aufrecht [5]. Ein Zuviel an Cholin, Betain oder L-Carnitin kann bei Menschen mit TMAO-bildenden Bakterien zu Entzündungen oder Arteriosklerose führen, bei einem Zuwenig kommen die beschriebenen positiven und protektiven Eigenschaften nicht zum Tragen (s. Abb. 10).

Eine **Konzentrationsmessung** für die Unterscheidung zwischen protektiven und potentiell schädlichen Wirkungen ist daher unabdingbar. Auch das erfolgt in dem neuen Stoffwechselprofil.

Stress - häufige Ursache eines Reizdarmsyndroms

Stress wirkt sich negativ auf die Darm-Hirn-Achse aus, die einen bidirektionalen neurologischen Verbindungsweg zwischen Gehirn und Verdauungssystem darstellt. Stressinduzierte Faktoren haben einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms [49]. Chronischer Stress kann die **zentralen Schmerzkreisläufe** stören sowie **Motilität** und **Permeabilität** im gesamten Gastrointestinaltrakt verändern [50]. Liegen stressbedingte Störungen vor, wie Angstzustände oder Depressionen, steigt das Risiko für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms um das Doppelte [51, 52].

Patienten mit Angst und Depressionen sollten daher auf ein Reizdarmsyndrom untersucht werden. Studien haben gezeigt, dass eine Behandlung der gastrointestinalen Störungen die psychiatrischen Beschwerden sehr positiv beeinflussen kann [53, 54].

Wollen Sie mehr über den Zusammenhang von Stresseinwirkung und Reizdarmentwicklung erfahren, dann lesen Sie unsere demnächst erscheinende Infobroschüre zu diesem Thema oder fragen Sie unseren wissenschaftlichen Außendienst.

Literaturverzeichnis:

- [1] L. Van Den Heuvel et al., "Frequency and correlates of anxiety and mood disorders among TB- and HIV-infected Zambians," *AIDS Care - Psychol. Socio-Medical Asp. AIDS/HIV*, vol. 25, no. 12, pp. 1527-1535, May 2013, doi: 10.1080/09540121.2013.793263.
- [2] V. Kuan et al., "A chronological map of 308 physical and mental health conditions from 4 million individuals in the English National Health Service," *Artic. Lancet Digit. Heal.*, vol. 1, pp. 63-77, 2019, doi: 10.1016/S2589-7500(19)30012-3.
- [3] S. D. Gale, A. N. Berrett, L. D. Erickson, B. L. Brown, and D. W. Hedges, "Association between virus exposure and depression in US adults," *Psychiatry Res.*, vol. 261, pp. 73-79, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.037.
- [4] B. W. Mason, "Acute psychological effects of suspected bioterrorism," *J Epidemiol Community Heal.*, vol. 57, pp. 353-354, 2003, doi: 10.1136/jech.57.5.353.
- [5] M. A. Gupta and A. K. Gupta, "Self-induced dermatoses: A great imitator," *Clin. Dermatol.*, vol. 37, no. 3, pp. 268-277, May 2019, doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.006.
- [6] U. Gielier et al., "Self-inflicted lesions in dermatology: Terminology and classification - A position paper from the European Society for dermatology and psychiatry (ESDaP)," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 93, no. 1, pp. 4-12, 2013, doi: 10.2340/00015555-1506.
- [7] I. Laliotis, J. P. A. Ioannidis, and C. Stavropoulou, "Total and cause-specific mortality before and after the onset of the Greek economic crisis: an interrupted time-series analysis," *Lancet Public Heal.*, vol. 1, no. 2, pp. e56-e65, Dec. 2016, doi: 10.1016/S2468-2667(16)30018-4.
- [8] F. J. Tsai and C. C. Chan, "The impact of the 2008 financial crisis on psychological work stress among financial workers and lawyers," *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, vol. 84, no. 4, pp. 445-452, Apr. 2011, doi: 10.1007/s00420-010-0609-0.
- [9] E. Nena, P. Steiropoulos, N. Papanas, D. Kougkas, P. Zarogoulidis, and T. Constantinidis, "Greek financial crisis: From loss of money to loss of sleep?," *Hippokratia*, vol. 18, no. 2, p. 135, 2014.
- [10] J. Wray, "The impact of the financial crisis on nurses and nursing," *J. Adv. Nurs.*, vol. 69, no. 3, pp. 497-499, Mar. 2013, doi: 10.1111/jan.12031.
- [11] A. Belke, "Depression and grief as a result of economic and financial crises: the example of Greece and some generalizations," *Econ. Chang. Restruct.*, vol. 53, no. 1, pp. 139-149, Feb. 2020, doi: 10.1007/s10644-019-09249-5.
- [12] H. Y. Qin, C. W. Cheng, X. D. Tang, and Z. X. Bian, "Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 39, WJG Press, pp. 14126-14131, Oct. 21, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
- [13] E. M. Szigethy et al., "White Paper AGA: The Impact of Mental and Psychosocial Factors on the Care of Patients With Inflammatory Bowel Disease," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no. 7, pp. 986-997, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.037.
- [14] J. N. Morey, I. A. Boggero, A. B. Scott, and S. C. Segerstrom, "Current directions in stress and human immune function," *Current Opinion in Psychology*, vol. 5, Elsevier, pp. 13-17, Oct. 01, 2015, doi: 10.1016/j.copsyc.2015.03.007.
- [15] R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, and K. W. Kelley, "From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, no. 1, Nature Publishing Group, pp. 46-56, Jan. 2008, doi: 10.1038/nrn2297.
- [16] J. Gaab, N. Rohleder, U. M. Nater, and U. Ehler, "Psychological determinants of the cortisol stress response: The role of anticipatory cognitive appraisal," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 30, no. 6, pp. 599-610, Jul. 2005, doi: 10.1016/j.psneuen.2005.02.001.
- [17] E. Tonnesen, N. J. Christensen, and M. M. Brinklov, "Natural killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 17, no. 6, pp. 497-503, Dec. 1987, doi: 10.1111/j.1365-2362.1987.tb01148.x.

- [18] K. E. Hannibal and M. D. Bishop, "Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation," *Phys. Ther.*, vol. 94, no. 12, pp. 1816–1825, Dec. 2014, doi: 10.2522/ptj.20130597.
- [19] C. Pellicano, F. E. Pontieri, A. Fanciulli, and F. R. Buttarelli, "The Dopaminergic System in Peripheral Blood Lymphocytes: From Physiology to Pharmacology and Potential Applications to Neuropsychiatric Disorders," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 9, no. 2, pp. 278–288, Jun. 2011, doi: 10.2174/157015911795596612.
- [20] M. O. Klein, D. S. Battagello, A. R. Cardoso, D. N. Hauser, J. C. Bittencourt, and R. G. Correa, "Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases," *Cell. Mol. Neurobiol.*, vol. 39, no. 1, pp. 31–59, Jan. 2019, doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
- [21] D. J. Lodge and A. A. Grace, "Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia," *Int. J. Dev. Neurosci.*, vol. 29, no. 3, pp. 207–213, May 2011, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.08.002.
- [22] N. Le Floch, W. Otten, and E. Merlot, "Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications," *Amino Acids*, vol. 41, no. 5, pp. 1195–1205, Nov. 2010, doi: 10.1007/s00726-010-0752-7.
- [23] D. S. Strac, N. Pivac, and D. Mück-Seler, "The serotonergic system and cognitive function," *Translational Neuroscience*, vol. 7, no. 1. De Gruyter Open Ltd, pp. 35–49, Jan. 01, 2016, doi: 10.1515/tnsci-2016-0007.
- [24] J. M. Gostner, S. Geisler, M. Stonig, L. Mair, B. Sperner-Unterweger, and D. Fuchs, "Tryptophan Metabolism and Related Pathways in Psychoneuroimmunology: The Impact of Nutrition and Lifestyle," *Neuropsychobiology*, pp. 1–11, Feb. 2019, doi: 10.1159/000496293.
- [25] A. M. Myint, "Kynurenes: From the perspective of major psychiatric disorders," *FEBS Journal*, vol. 279, no. 8, pp. 1375–1385, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08551.x.
- [26] R. B. Lydiard, "The role of GABA in anxiety disorders," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 64, no. SUPPL. 3, pp. 21–27, 2003.
- [27] G. Daoudal and D. Debanne, "Long-Term Plasticity of Intrinsic Excitability: Learning Rules and Mechanisms," *Learn. Mem.*, vol. 10, no. 6, pp. 456–465, Nov. 2003, doi: 10.1101/lm.64103.
- [28] H. S. Kamin and D. A. Kertes, "Cortisol and DHEA in development and psychopathology," *Hormones and Behavior*, vol. 89. Academic Press Inc., pp. 69–85, Mar. 01, 2017, doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018.
- [29] E. P. Weiss, D. T. Villareal, L. Fontana, D. H. Han Dong-Ho, and J. O. Holloszy, "Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans," *Aging (Albany, NY)*, vol. 3, no. 5, pp. 533–542, 2011, doi: 10.18632/aging.100327.
- [30] R. Schwarcz and T. W. Stone, "The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises," *Neuropharmacology*, vol. 112, pp. 237–247, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.003.
- [31] L. Palego, L. Betti, A. Rossi, and G. Giannaccini, "Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans," *J. Amino Acids*, vol. 2016, pp. 1–13, Jan. 2016, doi: 10.1155/2016/8952520.
- [32] Y. Chen and G. J. Guillemin, "Kynurenine Pathway Metabolites in Humans: Disease and Healthy States," *Int. J. Tryptophan Res.*, vol. 2, p. 1, 2009, Accessed: Sep. 23, 2019. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195227/>.
- [33] I. Cervenka, L. Z. Agudelo, and J. L. Ruas, "Kynurenes: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health," *Science (80-.)*, vol. 357, no. 6349, Jul. 2017, doi: 10.1126/science.aaf9794.
- [34] G. J. Guillemin, "Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin," *FEBS Journal*, vol. 279, no. 8, pp. 1356–1365, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x.
- [35] V. P.-D. La Cruz, P. Carrillo-Mora, and A. Santamaria, "Quinolinic Acid, an Endogenous Molecule Combining Excitotoxicity, Oxidative Stress and Other Toxic Mechanisms," *Int. J. Tryptophan Res.*, vol. 5, p. IJTR.S8158, Jan. 2012, doi: 10.4137/IJTR.S8158.
- [36] Q. Wang, D. Liu, P. Song, and M.-H. Zou, "Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation," *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, vol. 20, pp. 1116–43, Jun. 2015, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961549>.
- [37] K. O'Farrell and A. Harkin, "Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders," *Neuropharmacology*, vol. 112, pp. 307–323, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.004.
- [38] E. Höglund, O. Overli, and S. Winberg, "Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 10, p. 158, Apr. 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00158.
- [39] M. C. Wichers and M. Maes, "The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression," *J. Psychiatry Neurosci.*, vol. 29, no. 1, pp. 11–17, Jan. 2004.
- [40] E. Won and Y.-K. Kim, "Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 14, no. 7, pp. 665–673, Sep. 2016, doi: 10.2174/1570159x14666151208113006.
- [41] L. R. Stein and S. I. Imai, "The dynamic regulation of NAD metabolism in mitochondria," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 9, pp. 420–428, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.tem.2012.06.005.
- [42] R. Hardeland, "Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction," *Sci. World J.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1100/2012/640389.
- [43] T. O. C. Kilkens, A. Honig, M. A. Van Nieuwenhoven, W. J. Riedel, and R. J. M. Brummer, "Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls," *Gut*, vol. 53, no. 12, pp. 1794–1800, Dec. 2004, doi: 10.1136/gut.2004.041657.

- [44] P. Fitzgerald et al, "Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity," *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 20, no. 12, pp. 1291–1297, Dec. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01195.x.
- [45] M. Majewski, A. Kozłowska, E. Lepiarczyk, and W. Grzegorzewski, "Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and diseases," *Artic. J. Physiol. Pharmacol. an Off. J. Polish Physiol. Soc.*, 2016, Accessed: Jan. 17, 2020. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/284717312>.
- [46] S. Singh, P. Madzellan, and R. Banerjee, "Properties of an unusual heme cofactor in PLP-dependent cystathionine β -synthase," *Nat. Prod. Rep.*, vol. 24, no. 3, pp. 631–639, May 2007, doi: 10.1039/b604182p.
- [47] P. Vashi, P. Edwin, B. Popiel, C. Lammersfeld, and D. Gupta, "Methylmalonic acid and homocysteine as indicators of Vitamin B-12 deficiency in cancer," *PLoS One*, vol. 11, no. 1, Jan. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0147843.
- [48] A. A.-B. Badawy, "Tryptophan Metabolism: A Versatile Area Providing Multiple Targets for Pharmacological Intervention," *Egypt. J. Basic Clin. Pharmacol.*, vol. 9, 2019, doi: 10.32527/2019/101415.
- [49] H. Y. Qin, C. W. Cheng, X. D. Tang, and Z. X. Bian, "Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 39, pp. 14126–14131, Oct. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
- [50] R. D. Moloney, A. C. Johnson, S. M. O'Mahony, T. G. Dinan, B. Greenwood-Van Meerveld, and J. F. Cryan, "Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome," *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 22, no. 2, pp. 102–117, Feb. 2016, doi: 10.1111/cns.12490.
- [51] A. Sibelli, T. Chalder, H. Everitt, P. Workman, S. Windgassen, and R. Moss-Morris, "A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset," *Psychol. Med.*, vol. 46, no. 15, pp. 3065–3080, Nov. 2016, doi: 10.1017/S0033291716001987.
- [52] S. M. O'Mahony, G. Clarke, T. G. Dinan, and J. F. Cryan, "Irritable bowel syndrome and stress-related psychiatric co-morbidities: Focus on early life stress," *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 239, pp. 219–246, Jan. 2017, doi: 10.1007/164_2016_128.
- [53] M. Zamani, S. Alizadeh-Tabari, and V. Zamani, "Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 50, no. 2, pp. 132–143, Jul. 2019, doi: 10.1111/apt.15325.
- [54] A. C. Ford, B. E. Lacy, L. A. Harris, E. M. M. Quigley, and P. Moayyedi, "Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 114, no. 1. Wolters Kluwer Health, pp. 21–39, Jan. 01, 2019, doi: 10.1038/s41395-018-0222-5.

Haben Sie noch Fragen?

Rufen Sie uns an, wir sind gerne für Sie da!

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

info@biovis.de

Bildnachweise:

© adimas - stock.adobe.com

© BillionPhotos.com - stock.adobe.com

© Fokussiert - stock.adobe.com

© Goffkein - stock.adobe.com

© Rawpixel.com - stock.adobe.com

© taa22 - stock.adobe.com

© Thomas Reimer - stock.adobe.com

© vchalup - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de