

Neuroendokrine Stressachse

Die **neuroendokrine Stressachse** umfasst zum einen die Stresshormone (Glukocorticoide), die über **Hypothalamus (CRF) und Hypophyse (ACTH)** aus der Nebennierenrinde mobilisiert werden; vor allem **Cortisol** und das partiell Cortisol-antagonistisch wirkende OHEAS (Dehydroepiandrosteron-Sulfat); zum anderen die **Neurotransmitter** Serotonin und die Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin), sowie im weiteren Sinne GABA und Glutamat. **Vor allem Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Cortisol stehen in enger Wechselwirkung zueinander**, sowohl bezüglich ihrer additiven oder auch antagonistischen Wirkungen als auch hinsichtlich der Steuerung der Syntheseleistung (Enzymaktivität) und der Sekretion.

Cortisol ist das wichtigste **Stresshormon**, das bei psychischem oder physischem Stress ausgeschüttet wird. Es wird in der Nebennierenrinde unter dem Einfluss von CRF (HPT: Hypothalamus) über ACTH (HVL: Hypophysenvorderlappen) gebildet. Akuter Cortisolanstieg hemmt die CRF/ACTH-Sekretion, Mangel stimuliert umgekehrt die HPT-HVL-Aktivität. Bei anhaltender Stimulation über den HPT-HVL-Weg entwickelt sich eine zunehmende NNR-Resistenz und schließlich auch eine HVL-Resistenz (Rezeptor-Desensibilisierung) mit Blockade der ACTH- und Cortisolsekretion. **Cortisol** hat wegen seiner herausragenden Bedeutung für die Anpassung an jede Form von Belastung (Stressreaktion) ein enorm breites Wirkungsspektrum. Es wirkt auf die Stoffwechselaktivität, fördert die Glukosebereitstellung, verändert die psychische Reaktionslage und greift massiv in die Immunabwehr ein. Es wirkt grundsätzlich entzündungshemmend, blockiert jedoch nur partiell die akuten über nukleäre Transferfaktoren (NFkB) initiierten proinflammatorischen Reaktionen. Auf die zelluläre Immunreaktivität hat Cortisol ebenfalls tiefgreifenden Einfluss, es hemmt die zelluläre Immunaktivität und verschiebt die Reaktionslage vom zelluläre-inflammatorischen (zytotoxischen) TH1- zum humoralen, toleranzfördernden TH2-Typus. Auch die Aktivität der NK-Zellen wird gehemmt, sodass die Infektionsgefahr deutlich ansteigt.

Cortisol wird vorwiegend in der zweiten Nachthälfte produziert und steht morgens zwischen 7 und 8.00 Uhr für die Stressbewältigung bereit, Im Lauf des Tages fällt Cortisol stark ab, wobei vormittags der Hauptabfall stattfindet und Abends nur noch ca. 10% des Morgenwertes vorhanden sind. Cortisol ist keinen relevanten altersspezifischen Veränderungen unterworfen. Allerdings können im Alter subklinischen Funktionsänderungen u.a. mit gesteigerter Cortisolproduktion auf Stressreize vorkommen.

DHEA (Dehydroepiandrosteron) wird überwiegend in der Nebennierenrinde gebildet und umgehend zu DHEAS sulfatiert. Im Blut korrelieren DHEA und DHEAS praktisch immer, sodass die Messung des wesentlich höher konzentrierten DHEAS vorgezogen wird. DHEA wird wie Cortisol über ACTH reguliert, dissoziiert jedoch in vielen Fällen auf Grund divergenter Steuerung der an der Synthese beteiligten Enzyme. Die Konzentration von DHEA(S) ist z.B. im Gegensatz zu Cortisol stark altersabhängig. Im frühen Erwachsenenalter wird die höchste Konzentration erreicht, während im hohen Alter nur noch 10% der Ausgangsmenge vorhanden sind. Bei anhaltendem Stress fällt Cortisol zunehmend ab während DHEAS ansteigt und ggf. erst später abfällt.

DHEA(S) wirkt leicht anabol, fördert den Muskelaufbau, wirkt Lipid (LDL-)senkend, erhöht HDL-Cholesterin, verbessert die Immunitätslage, stimuliert die zelluläre Immunabwehr und steigert die Aktivität der natürlichen Killerzellen. Dabei wirkt es partiell als Antagonist zu Cortisol. Ein Teil der DHEAS-Effekte erklärt sich indirekt durch die Induktion von Wachstumshormon bzw. IGF-I. Im ZNS wird DHEAS lokal in relevanter Konzentration gebildet, sodass es als Neurohormon bezeichnet wird. Es stärkt die Motivation, die kognitive Leistungsfähigkeit, die Gedächtnisleistung und wirkt leicht antidepressiv.

Die **Katecholamine** Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin werden aus der Aminosäure Tyrosin (Phenylalanin) synthetisiert, wobei Vitamin C, B6, Kupfer, Magnesium und Folat (Tetrahydrobiopterin) essentielle Kofaktoren sind. **Das Stresshormon Adrenalin** wird vorwiegend in der Nebenniere (Nebennierenmark) aus Noradrenalin gebildet, wobei die erforderliche Methylgruppe durch S-Adenosylmethionin (SAMe) beigesteuert wird. Während im ZNS Noradrenalin stark überwiegt (90%) ist im NNM Adrenalin das Hauptprodukt. Adrenalin wird bei jeder Form physischer/psychischer Belastung akut ausgeschüttet und mit sehr kurzer Halbwertszeit von wenigen Minuten metabolisiert. Als Neurotransmitter steigert Adrenalin u.a. die Pulsfrequenz, das Herzminutenvolumen, den Blutdruck und erhöht die mentale Aktivität. Als adrenales Hormon wirkt Adrenalin ebenfalls auf die Herz-Kreislaufaktivität und steigert darüber hinaus die Stoffwechselaktivität mit erhöhter Energiebereitstellung über die Gluconeogenese. **Noradrenalin (NA)** ist vor allem ein Neurotransmitter. Es wird akut mit ebenfalls sehr kurzer Halbwertszeit ausgeschüttet, steigert den Blutdruck, verändert aber nicht das Herzminutenvolumen und senkt die Pulsfrequenz. **NA wirkt generell exzitatorisch, steigert das Aufmerksamkeits-, Wachheitsniveau, fördert die Leistungsbereitschaft.** Motivation, Konzentration und Motorik. NA, nicht jedoch Adrenalin, wirkt außerdem akut (kurzzeitig) entzündungsfördernd über die selektive Aktivierung von NFκB. Beide Monamine hemmen die zelluläre Immunaktivität und verschieben die Immunitätslage parallel zu Cortisol in Richtung TH2 = humorale Aktivität, Immuntoleranz.

Dopamin zählt zu den wichtigsten Neurotransmittern (Botenstoffe) im ZNS. Es wird aus der Aminosäure Tyrosin (Phenylalanin) unter Mitwirkung von Vitamin C, B6 und Tetrahydrobiopterin synthetisiert. Im Zusammenspiel mit anderen Neurotransmittern ist Dopamin essentiell für **Koordination, Motorik, Konzentration, Antrieb, Motivation, kognitive Leistungsbereitschaft**, wobei es im Einklang mit den anderen Katecholaminen vorwiegend exzitatorisch wirkt. Vor allem die Wechselwirkung mit Serotonin ist von entscheidender Bedeutung. Im Alter geht die Dopaminsynthese im ZNS allmählich zurück, auch die Dopaminrezeptordichte sinkt zunehmend ab. Die Parkinsonsche Krankheit ist eine Extremform des vorzeitigen Verlustes an dopaminergen Neuronen und Rezeptoren. **Daneben gibt es eine Vielzahl diskreter, funktioneller Dopaminmangelzustände, die sich z.B. in Bewegungsstörungen, Tagesmüdigkeit, Antriebsstörungen, Motivationsverlust, kognitiven Einbußen, Depressionen und psychovegetativen Störungen äußern können.** Als Ursachen kommen nachlassende Syntheseaktivität bzw. -Blockade, Substratmangel oder hoher Verbrauch in Frage.

Serotonin ist ebenfalls ein primärer, jedoch überwiegend inhibitorischer Botenstoff im Gehirn, der aus der Aminosäure Tryptophan über 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) unter Mitwirkung von Vitamin B6 gebildet wird. Serotonin wirkt in zahlreichen Neurotransmitter-Regelkreisen mit. Es ist stark stimmungsaufhellend, entspannend, schlaffördernd, antidepressiv, schmerzhemmend und

motivationsfördernd. Zudem beeinflusst Serotonin das Sättigungsempfinden und die Schmerzwahrnehmung. Bei Serotoninmangel kann es zu Depressionen, Angstzuständen, Konzentrationsmangel, Schlaflosigkeit, Migräne, Fibromyalgie, Empfindungsstörungen und schwerer Abgeschlagenheit (Fatigue) kommen. Tryptophan wird nur zum sehr geringen Teil (ca. 5%) zu Serotonin aufgebaut, vorwiegend entstehen die für die Immunregulation wichtigen Kynurenine und andere Metaboliten. Bei Aktivierung der Immunabwehr (Infektionen, Tumoren, etc.) mit Anstieg von Interferonen wird die Kynureninsynthese weiter verstärkt - zu Lasten von Serotonin. Starke, chronische Aktivierung der zellulären Immunabwehr kann daher Serotonin- und Tryptophanmangel verursachen. Aus Serotonin entsteht über Acetylserotonin das wichtige immunregulierende, schlaffördernde und antioxidative Hormon Melatonin, sodass Serotoninmangel auch zu Melatoninmangel und zu verstärkten Schlafstörungen führt. Ein ausreichendes Angebot an Serotonin im zentralen Nervensystem hängt von der Konzentration von Tryptophan im Gehirn ab. Sehr tryptophanreiche Lebensmittel sind: Milch, Parmesan, Emmentaler, Edamer, Makrele, Lachs, Forelle, Eier, Bananen, Soja- und Mungobohnen, Erbsen, Erdnüsse, Haselnüsse, Haferflocken und Weizenkeime. Kombiniert mit Kohlenhydraten kann Tryptophan, das mit anderen Aminosäuren um die Aufnahme ins ZNS konkurriert, schneller die Blut-Hirn-Schranke passieren. Tierische, tryptophanhaltige Nahrungsmittel sollten daher gemeinsam mit kohlenhydratreichen Lebensmitteln verzehrt werden. Beispiele hierfür sind Milch mit Honig, Käsebrot, Kartoffeln mit Ei. In den pflanzlichen Nahrungsmitteln kommen bereits Kohlenhydrate vor. Darüber hinaus sollte auf eine ausreichende Zufuhr an Vitamin B6 geachtet werden, das für die Umwandlung von Tryptophan in Serotonin notwendig ist. Vitamin B6 kommt u.a. in Vollkomprodukten, Kartoffeln, Bananen, Linsen, Spinat, Leber, Fleisch und Fisch vor. Die Problematik der Tryptophanpassage ins ZNS kann durch 5-HTP umgangen werden, das die Blut-Hirn-Schranke problemlos passieren kann und nicht für die Synthese von Kynureninen und anderen Metaboliten verloren geht. Serotonin wird nicht nur im Nervensystem gebildet, die größten Konzentrationen finden sich vielmehr im Magen-Darm-Trakt, wo Serotonin bei der Regulation der Motilität, Motorik und Resorptionsfunktion mitwirkt; außerdem in Thrombozyten (Blutplättchen).

Stressantwort

Noradrenalin aus dem Locus coeruleus steht an der Spitze der Stressantwort, es stimuliert die hypothalamische CRF-Ausschüttung und nachfolgend ACTH aus der Hypophyse und Cortisol aus der Nebennierenrinde. Auch adrenales DHEA steigt in Folge ACTH-Wirkung unter akuter Belastung an. Neben dem hypothalamischen CRF werden auch ein "Immun"-CRF und CRF aus anderen Gehirnarealen (oft zusammen mit AVP) ausgeschüttet, die direkte periphere Wirkungen haben (Immunantwort, psychische Alteration, Aufmerksamkeit, etc.). Dopamin ist einerseits Vorstufe der Noradrenalin/Adrenalin synthese, zum anderen maßgeblich für die Feinkoordination der Stressantwort und vor allem auch für Bereitstellung und Wirkung des 'Wohlfühlhormons' Serotonin. Serotonin moduliert die Stressantwort eher dämpfend, steuert vorrangig die Wachheit, Emotionslage, Gedächtnisleistung, Koordination, es wirkt ausgeprägt antidepressiv, regelt zusammen mit seinem Metaboliten Melatonin die Schlaf-Wach-Zyklen, die Schlafregeneration und die Aktivität des Magen-Darmorgans. Adrenalin wird größtenteils im Nebennierenmark gebildet. Es steuert vorwiegend die Stoffwechselanpassung, fördert die Energiebereitstellung und steigert die Herz-Kreislaufaktivität. Bei lang anhaltendem Stress und bei entsprechender Disposition mit eingeschränkter Stresstoleranz kann es zu tiefgreifenden, anhaltenden Veränderungen der neuroendokrinen Stressbewältigung kommen.

Chronischer Stress geht primär mit Steigerung der nächtlichen Nebennierenrindenaktivität und infolgedessen meist mit hohem morgendlichem Cortisol einher. Der Tagesrhythmus der Cortisolausschüttung verändert sich unwesentlich. Eine entsprechende Konstellation kann auch beim

sog. „Sickness-Syndrom“ vorkommen. Im schweren Fall bei zunehmend aufgehobener Tagesrhythmik kann von einem „psychogenen Cushing Syndrom“ gesprochen werden, das durch einen unauffälligen Dexamethason-Hemmtest vom echten Cushingsyndrom differenziert werden kann. Gel. können auch bei hohen Östrogenkonzentrationen (Substitution, Kontrazeptiva) leicht erhöhte Morgenwerte mit allerdings erhaltener Tagesrhythmik vorkommen. Sehr hohe Werte ohne Abfall im Tagesverlauf weisen dagegen auf ein organisches Cushing-Syndrom hin (erhöhte Cortisolkonzentration im 24h-Urin, auffälliger Dexamethasontest).

DHEAS ist meist normal oder erhöht, die Tagesrhythmik mit abfallendem Abendwert erhalten. Der Noradrenalin/Adrenalin-Quotient (NA/A-Q) ist infolge relativem/absolutem Anstieg von Noradrenalin erhöht und Serotonin tendenziell zu niedrig, da unter Belastung die Serotoninsynthese bei gleichzeitig gesteigertem Verbrauch gehemmt wird.

Niedrige morgendliche Werte - ggf. mit unregelmäßigem Tagesverlauf und Anstieg unter Tags - weisen auf eine chronische Belastung mit eingeschränkter bis erschöpfter Kompensationsfähigkeit hin. Die Konstellation findet sich typischerweise beim **„Burn-out-Syndrom“**. Es dominieren Zeichen der zentralen Blockade peripherer Anpassungsreaktionen bzw. Zeichen der Erschöpfung endokriner und präsynaptischer Hormon/Neurotransmitterspeicher. Dies äußert sich neben dem niedrigen Morgencortisol (und niedrigem ACTH infolge CRF-Blockade!) in stark gestörtem Cortisol-Tagesrhythmus - u.U. auch mit belastungsabhängigem Anstieg unter Tags und tendenziell höherem Abendwert. Die Tagesaktivitätskurve korreliert mit dem Cortisol-Tagesverlauf.

DHEA kann kompensatorisch hoch sein, wobei der Abendwert gegenüber dem Morgenwert überdurchschnittlich stark abfällt, oder ist im fortgeschrittenen Stadium ebenfalls erniedrigt. Der NAIA-Quotient ist hoch - bei fortgeschrittener sympathoadrenaler Erschöpfung jedoch zunehmend auch mit sehr niedrigen Konzentrationen beider Hormone. Dopamin, die Vorstufe der beiden Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin, kann noch normal sein, fällt jedoch meist deutlich ab, allerdings deutlich geringer bzw. später als Noradrenalin und Adrenalin. Serotonin ist in der Regel ebenfalls mehr oder weniger stark erniedrigt.

Unter chronischer, nicht mehr kompensierter Belastung (Sickness-Syndrom, Burn-Out-Syndrom) kommt es regelmäßig Schlafstörungen mit Einschlafproblemen und verkürzten Schlafphasen; zu Müdigkeit, Abgeschlagenheit bis zur Erschöpfung (zentrale Fatigue), ggf. mit dem Vollbild eines **CFS**; zu Antriebsschwäche, Inappetenz, Konzentrationsschwäche, Koordinationsstörungen, Gedächtnisstörungen; zu wachsender depressiver Stimmungslage bis zur manifesten, reaktiven Depression.

Ein **Noradrenalin/Adrenalin-Quotient unter 3** spricht in erster Linie für starke, chronische Belastung, wobei meist ein Noradrenalindefizit im Vordergrund steht. Hemmung der neuronalen Syntheseaktivität oder Substratmangel im ZNS (Tyrosin, Dopamin) kommen als Ursache in Frage. Seltener kann (akuter) Adrenalinüberschuss zum Abfall des Quotienten führen, wobei physischer Stress oder auch eine organische Funktionsanomalie des Nebennierenmarks beteiligt sein können.

Werte **zwischen 3-6** stehen für ein ausgewogenes Verhältnis adrener und sympathischer Aktivität, wobei allerdings sowohl eine Erhöhung als auch Erniedrigung beider Monoamine ggf. zu berücksichtigen sind. In diesen Fällen muss die Gesamtsituation (Neurotransmitter, Stresshormone) einbezogen werden.

Ein Quotient **zwischen 7-12** ist in der Regel auf erhöhte Noradrenalinausschüttung zurückzuführen und weist auf akuten/chronischen, kompensierten Stress hin. Seltener ist ein einseitiger Abfall von Adrenalin bei funktioneller oder organischer NNM-Insuffizienz (Blockade). Quotienten **über 12** sind praktisch immer mit den Symptomen übermäßiger Belastung wie Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen, Müdigkeit, verminderte Energie, Stimmungsschwankungen, Motivationsverlust und Konzentrationsschwäche verknüpft, ggf. bis zum Vollbild des **Bum-Out-Syndroms**.

Der ITT-MCS (ImmunToleranzTest) ist ein äußerst sensibler und spezifischer Funktionstest zum Nachweis aberranter Immunregulation. Bei multipler Chemikalienempfindlichkeit (MCS = Multiple Chemical Sensitivity) äußert sich diese in einer ausgeprägten immuninflammatorischen Reaktivität - allerdings nicht auf Ebene der normalen (unspezifischen) inflammatorischen Mediatoren wie TNF-alpha, IL-1β oder IL-6, sondern auf T-Zellebene mit Dominanz des proinflammatorischen Zytokins **Interferon-gamma**. Diese systemisch inflammatorische Hyperreagibilität kann in vitro durch Exposition von Patientenlymphozyten mit niedrigdosierten org. Chemikalien (z.B. BTX = Benzol/Toluol/Xylolgemisch) nachgewiesen werden. MCS-Symptome wie Hyperreagibilität, Müdigkeit, Erschöpfung, Myalgien, Schlafstörungen, schmerzhaft entzündliche Komplikationen oder mentale Leistungseinbußen sind zumindest teilweise durch den (INF-gamma-) inflammatorischen Reaktionstypus zu erklären. Die Entzündungsreaktion wird offensichtlich durch zelluläre Stressoren verursacht, die das zelluläre Redox-Gleichgewicht beeinträchtigen, ohne den typischen Antigen-abhängigen Reaktionsweg zu tangieren. Neben dem IFN-gamma- dominanten Reaktionsmodus findet sich häufiger auch ein Reaktionstyp mit Dominanz von **Interleukin-10** und geringem oder gar fehlendem Anstieg von IFN-gamma. Dieser Modus entspricht einer TH0/TH2-Reaktion mit klinisch meist geringer Symptomatik bzw. Neigung zu allergischen Reaktionen, Autoimmunreaktionen und abgeschwächter T-Zellimmunität. Die Reaktion gegenüber Influenzaantigen wird im Testsystem als Kontrolle eingesetzt. Typischerweise induziert Influenzavirus eine starke IL-2 Antwort und eine kaum schwächere Reaktion von Interferon-gamma.