

Depression bei umweltmedizinischen Erkrankungen

Kurt E. Müller

Depression ist ein Symptom, von dem fast ein Fünftel der Bevölkerung im Verlauf des Lebens einmalig oder wiederholt betroffen ist. Gewöhnlich werden psychische Traumatisierungen als Ursache angesehen. Die Einschätzung der Pathogenese und die meisten Behandlungskonzepte basieren auf dieser Hypothese. Obwohl vielfältige neurobiologische Funktionsstörungen im Zusammenhang mit Depression berichtet sind, hat fast ausschließlich die Störung des Serotoninstoffwechsels Eingang in die pharmakologische Therapie gefunden. Dabei spielen selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) und in geringerem Umfang trizyklische Antidepressiva die entscheidende Rolle. Diese Pharmaka haben nicht verhindern können, dass Depression immer weiter verbreitet, nun auch in relevanter Zahl bei Jugendlichen und Kindern auftritt. Die Suizidrate konnte nicht gesenkt werden. Einige SSRI stehen unter Verdacht, Suizidalität insbesondere bei jüngeren Patienten zu steigern. Die komplexen Zusammenhänge und die neurobiologischen Mechanismen der depressiven Symptomatik, Mechanismen der Auslösung durch Umwelteinflüsse und Faktoren der individuellen Suszeptibilität werden aus umweltmedizinischer Sicht synoptisch dargestellt.

Schlüsselwörter: *Depression, Serotonin, Katecholamine, genetische Polymorphismen, Catechol-O-Methyltransferase, Fruktosemalabsorption, Cortisol, Xenobiotika, Umweltmedizin.*

Einleitung

Depression ist ein häufig vorkommender Komplex unterschiedlicher Symptome mit einer Lebenszeitprävalenz von 14-20 % (1, 2). Das Muster der Symptome ist vielfältig und unspezifisch. Es wird den psychischen Störungen zugeordnet und in der Psychiatrie als Diagnose gebraucht. Der Terminus leitet sich von *deprimere* (lat.) her und bedeutet *herunter- oder niederdrücken*. Unter dem Begriff wird eine Fülle von Befindensschwankungen subsummiert wie allgemeines Unwohlsein, Abgespanntheit, Erschöpfung, Mattigkeit, Schwäche, innere Unruhe, Unbehagen, Verzagtheit, Kummer, Gram, Furcht, Angst, Gereiztheit, Ärger, Zorn, Wut, Neid, Eifersucht, Missgestimmtheit, Verzweiflung, Gefühl der Unfähigkeit, Verlegenheit, Scham u.a. mehr (3). Die Inzidenz der Neuerkrankungen für eine depressive Episode beträgt 2 % pro Jahr. Das Lebenszeitrisko daran zu erkranken liegt derzeit bei 1 % (4). Verlaufsstudien kommen zu dem Ergebnis, dass Depressionen eine große interindividuelle Variabilität aufweisen (5). 20-30 % der

unipolaren (keine manische, nur depressive Symptomatik) und bipolaren (manische und depressive Intervalle) Erkrankungen dauern länger als 2 Jahre. Nach 2 Jahren erleiden trotz aller therapeutischer Bemühungen 40 % der unipolar Depressiven ein Rezidiv, nach 5 Jahren sind es bereits 60 %, nach 10 Jahren sogar etwa 80 % (5). Bei Depressiven ist die Morbidität und die Mortalität gegenüber folgenden Erkrankungen im Vergleich zu Nichtdepressiven erhöht (6-9):

- arteriosklerotische Herzerkrankungen
- vaskuläre Erkrankungen des Zentralnervensystems
- Pollinosis
- Asthma bronchiale
- Ulcus pepticum
- Diabetes mellitus
- metabolisches Syndrom
- Infektionskrankheiten
- Krebserkrankungen.

Abstract**Depression in diseases caused by the environment**

Almost 20 % of the German population suffer from depression once or several times during lifetime. Commonly psychogenic traumata are regarded to be the cause. Concepts of pathogenesis and treatment are based on this hypothesis in spite of the fact that many dysfunctions of neurophysiological systems have been investigated and proven to cause depression. The most important drugs for pharmacological treatment are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and tricyclic antidepressants. The use of those pharmaceuticals is failing until now to stop the increase of depression in the population even in young people and children and it was not possible to lower the number of suicides. Especially in young patients an increased risk of suicidal behavior had been seen by use of those drugs. The complex functional, immunological, genetic and neurophysiological mechanisms causing depression and the influence of environmental factors are shown and discussed under the perspective of environmental medicine.

Key Words: depression, serotonin, catecholamines, genetic polymorphisms, catechol-O-methyltransferase, fructose malabsorption, cortisol, xenobiotics, environmental medicine.

Die Mortalitätsrate ist bei diesen Erkrankungen bei Depressiven im Vergleich zu Nichtdepressiven bezogen auf einen Zeitraum von 4 Jahren doppelt so hoch (10, 11). Es wird nicht unterschieden, ob eine Depression hierfür die Ursache ist oder ob das Hinzukommen einer Depression ein Signal ungünstiger Progredienz einer anderen Grunderkrankung darstellt und die depressive Symptomatik den gleichen oder ähnlichen Einflüssen wie die Grunderkrankung unterliegt. Eine Fragestellung, die in der Umweltmedizin von großer Bedeutung ist.

Depression und assoziierte Symptome

Der psychiatrischen Diagnose Depression wird eine so große Anzahl nicht spezifischer Symptome zugeordnet, dass die falsche positive Einschätzung nicht als die Ausnahme, sondern als häufiger Fakt angenommen werden muss. So konnte bei Untersuchungen von umweltbelasteten Patienten (exponiert gegenüber Lösemittel, Quecksilber, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Formaldehyd), die über Antriebslosigkeit, Einschränkung der Bewältigung komplexer Sachverhalte, Minderung des prozeduralen Denkens sowie verschlechterte Motorik, Feinmotorik und Koordination bei 80 % der Patienten eine Schädigung der Dopamin D2-Rezeptoren nachgewiesen werden (12, 13). Noch ausgeprägter war das Ergebnis bei solchen Patienten, die sich als Gesunde u.a. durch ihr herausragendes körperliches und geistiges Leistungsprofil verbunden mit gesteigerter Aggressivität und geminderter Teamfähigkeit auszeichneten. Nach dem Leistungseinbruch klagten sie über anhaltende Erschöpfung, innere Unruhe, Schlaflosigkeit bei hohem Schlafbedürfnis, Niedergeschlagenheit, Freudlosigkeit,

mitunter Angst- und Panikzustände. Letztere hatten zu über 90 % übereinstimmend zu der umweltmedizinischen klinischen Einschätzung eine genetisch bedingte Minderleistung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und eine dadurch gestörte Metabolisierung bzw. Katabolisierung der Katecholamine sowie eine Einschränkung der Kapazität der Methylierung solcher endogen entstehender Stoffe und exogener Xenobiotika, die in der Phase II auf diese Weise detoxifiziert werden. Bei den Patienten waren in beiden untersuchten Gruppen nach neurologischen und psychiatrischen Voruntersuchungen ausnahmslos die Diagnosen Depression, Depression mit Angstzuständen, Somatisierungsstörung oder somatoforme Störung gestellt worden (14). Aus psychiatrischer Sicht werden bei Depression „seelische“ und „somatische“ Symptome unterschieden (3, 15-17).

Zu den „**seelischen Symptomen**“ werden gerechnet: Traurigkeit, Freudlosigkeit, Interessenlosigkeit, Energielosigkeit, innere Unruhe, Konzentrationsstörungen, Grübelneigung, Entscheidungsunfähigkeit, Angstzustände, Beziehungsstörungen und Schuldgefühle.

Als **somatische Symptome** gelten im Kopf und Halsbereich: Kopfschmerzen, Sehstörungen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Flimmern vor den Augen, Globus- und Würgegefühl, Ohrgeräusche und Geräuschempfindlichkeit.

Weitere topographisch geordnete Symptome sind:

Haut und Schleimhäute: Zungenbrennen, Zungenbeläge, Trockenheit des Mundes, der Nase und des Schlundes, welke und eingefallene Haut, Juckreiz, verschattete Augen, glanzloses sprödes und struppiges Haar und Haarausfall.

Thorax und Thoraxorgane: Engegefühl des Brustkorbs, Druck auf der Brust, flache oder unregelmäßige Atmung, Luftnot, Hustenreiz, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Kollapsneigung, Schmerzen, Stechen und Brennen in der Herzgegend, Herzschlag bis zum Hals, Herzjagen und Herzstolpern.

Magen- und Darmbereich: Übelkeit, Brechreiz, saures Aufstoßen, Blähungen, Völlegefühl, Magendruck, unklare Dauerschmerzen des Abdomens, Verstopfung oder Durchfall.

Harnwege: gesteigerter Harndrang, Brennen oder anderweitige Missempfindungen beim Wasserlassen, Ziehen und Druckgefühl der Harnblase sowie Unfähigkeit Wasser zu halten.

Bewegungsapparat: Muskelverspannungen im Nacken-, Schulter-/Arm- und Rückenbereich, Gelenk- und Muskelschmerzen.

Vegetative Funktionen: Verarmung von Mimik und Gestik, leise und monotone Stimme, unelastischer Gang, vornüber gebeugte Haltung, Hitzewallungen, Kälteschauer, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Temperaturschwankungen, kalte Akren, Zittern, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, gesteigerte Esslust, Heißhunger, Schwitzen, Schweißausbrüche, verminderte Schweiß- und/oder Tränensekretion, Schlafstörungen trotz erhöhtem Schlafbedürfnis, erschwertes Einschlafen, unruhiger Schlaf, Störung von Libido und Potenz, Frigidität, Menstruationsstörungen, Schmerzen bei der Kohabitation (3, 15-17).

| Abkürzungen: | |
|-----------------|---|
| ACTH | adrenocorticotropes Hormon |
| AD | Adrenalin |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AMP | Adenosinmonophosphat |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| CKW | chlorierte Kohlenwasserstoffe |
| CMI | chronic multisystem illness (chronische Multisystemerkrankung) |
| COMT | Catechol-O-Methyltransferase |
| COX | Cyclooxygenase |
| CRF | corticotropin releasing factor |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CYP2D6 | Cytochrom P2D6 |
| DA | Dopamin |
| DBH | Dopamin-beta-Hydroxylase |
| DOPA | Dihydroxyphenylalanin |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| EM | extensive metabolizer |
| GSTM1 | Glutathion-S-Transferase M1 |
| HHA | hypophysär-hypothalamisch-adrenales System |
| HIOMT | Hydroxyindol-O-Methyltransferase |
| HPT | Hypothalamus |
| HVL | Hypophysenvorderlappen |
| 5-HT | 5-Hydroxytryptamin |
| 5-HTP | 5-Hydroxytryptophan |
| ICD-10 | International Classification of Disease 10 |
| IDO | Indolaminoxidase |
| NO | Stickoxid |
| iNOS | induzierbare Stickoxidsynthetase |
| IM | intermediate metabolizer |
| IFN-γ | Interferon-gamma (γ) |
| IL-1;2;4;6;8;10 | Interleukin-1;2;4;6;8;10 |
| KYN | Kynurenin |
| KYN-A | Kynureninsäure |
| MAO | Monoaminoxidase |
| MTHFR | Methyltetrahydrofolatreduktase |
| NA | Noradrenalin |
| NEIS | Neuroendokrines Immunsystem |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| NNR | Nebenbierenrinde |
| PCP | Pentachlorphenol |
| PCB | polychlorierte Biphenyle |
| PET | Positronen Emissionstomographie |
| PM | poor metabolizer |
| PVN | Nucleus paraventricularis |
| ROS | reactive oxygen species |
| SAM | S-Adenosylmethionin |
| SERT | Serotonintransporter |
| SOD2 | Superoxiddismutase 2 |
| SPECT | Single Photon Emission Computed Tomography |
| SSRI | selective serotonin reuptake inhibitors |
| TDO | Tryptophandiaminoxidase |
| TNF-α | Tumornekrosefaktor-alpha (α) |
| TPH | Tryptophanhydroxylase |
| TRP | Tryptophan |
| UGT1A1 | UDP-Glukuronosyltransferase 1A1 |
| UM | ultrarapid metabolizer |
| ZNS | Zentralnervensystem |

Klassifizierung der Depressionen anhand vermuteter biographischer Ursachen

Psychogene Depression

In der psychiatrischen Literatur wird die psychogene Depression als häufigste Form der Manifestation gesehen. Es werden seelische Ursachen vermutet, die mit weiter zurückliegenden Ereignissen zusammenhängen sollen und deshalb auch als „erlebnisbedingt“ oder „lebensgeschichtlich bedingt“ angesehen werden (3). Diese Zuordnung unterliegt erheblichen subjektiven Einschätzungen sowohl von Seiten des Therapeuten als auch durch die Patienten. Je ungenauer somatische Ursachen der Beschwerden im Vorfeld abgeklärt worden sind, desto weniger gesichert ist die Annahme einer psychogenen Depression und desto geringer deren Evidenz. Auf Grund des Profils der Symptome werden mehrere Formen unterschieden (Tab.1).

Psychogene Depression

- erlebnisreaktive oder psychoreaktive Depression
- neurotische Depression
- Erschöpfungsdepression

Tab.1: Formen psychogener Depression (n. 3)

Endogene Depression

Sie wurde im Altertum bereits als Melancholie beschrieben und stellt die klassische Form der Depression dar. Ihr Beginn geht nicht mit einer erkennbaren Ursache einher, so dass die Erkrankung als „endogen“ (aus dem Inneren heraus), gleichsam biologisch bedingt, bezeichnet wird. Die endogenen Depressionen sind in einer Übersicht (Tab. 2) zusammengefasst. Von diesen werden Depressionen mit somatogenen Ursachen (Tab. 3) und die nur ungenau unter phänomenologischen Gesichtspunkten (Tab. 4) unterschiedenen Depressionen abgegrenzt (3, 17).

Endogene Depression

- monopolare oder periodische Depression
- bipolare oder zyklische Depression
- Spätdepression oder Altersdepression

Tab. 2: Formen endogener Depression (n. 3)

Somatogene Depression

- organische Depression
- symptomatische Depression

Tab. 3: Formen somatogener Depression (n. 3)

Phänomenologische Klassifikation depressiv Erkrankter

- gehemmt-apatich
- agitiert-ängstlich
- gehemmt-ängstlich
- larviert (maskiert)

Tab. 4: Phänomenologische Klassifizierung depressiv Erkrankter (n. 3)

Klassifizierung der Depression im ICD 10 und DSM-IV

Depression wird den affektiven Störungen zugeordnet und im ICD 10 (18) klassifiziert (Tab. 5) und im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) phänomenologisch beschrieben (19). Beiden Klassifikationen liegen empirisch gewonnene Kriterien zugrunde. Es handelt sich dabei um eine gewisse Anzahl und Schwere von Symptomen, die über eine gewisse Zeit andauern müssen und nicht durch andere Erkrankungen und Umstände erklärbar sind. Es wird nicht aufgeführt, welche Gesundheitsstörungen differenzialdiagnostisch abzuklären sind. Der Versuch einer Klassifizierung unter pathogenetischen Gesichtspunkten, die auch die Entwicklung differenzierter Therapiekonzepte ermöglichen und fördern würden, wurde nicht unternommen. Die Bedeutung genetischer und epigenetischer Deregulation des Neuroendokrinoimmunsystems (NEIS) und die weitere Modulation im Verlauf des Lebens durch exogene Einflüsse ist in dieser Klassifikation nicht berücksichtigt.

Neurobiologische Pathomechanismen der Depression

Die Untersuchung der Physiologie und Pathophysiologie neurobiologischer Funktionen bei Depression hat in den vergangenen zwei Jahrzehnten eine Fülle neuer Erkenntnisse gebracht, aber auch pathogenetische Heterogenität offen gelegt. Der dringend gebotenen Diskussion, welche Symptomatik infolge genetischer Disposition und epigenetischer Effekte auf das (NEIS) während der prä- und früh postnatalen Periode (20-22) oder durch funktionelle Modulation von NEIS während des weiteren Verlauf des Lebens (23) bedingt ist, weicht man aus und geht von zwei Beschreibungsebenen - einer physiologischen und einer psychologischen - aus, die „komplementär, ähnlich den zwei Seiten einer Medaille“ (24) zu sehen seien. Diese Einschätzung muss kritisch gesehen werden, da aus den unterschiedlichen Sichtweisen zwangsläufig auch unterschiedliche therapeutische Strategien mit unterschiedlichem Bezug zu den Ursachen resultieren. Angesichts der erheblichen Prävalenz der Symptomatik ist das probatorische Behandeln auf erfahrungsheilkundlichem Niveau in einer Disziplin, die seit Jahrzehnten eine wissenschaftliche Sicht vorgibt, nicht länger zu akzeptieren. Mit allen derzeit gewählten Maßnahmen konnte weder das Morbiditätsrisiko in der Bevölkerung noch die Suizidalität der Erkrankten gesenkt oder gar Prävention erreicht werden. Im Gegenteil, die Problematik ist progredient. Die Effizienz der derzeitigen Strategien ist angesichts dieser Bilanz berechtigt in Frage zu stellen (24).

Die Erforschung der Effekte der Neuromodulatoren erlaubt eine rationalere Sicht auf die zentralnervösen Regulationen und Dysregulationen und daraus ableitbare individuelle Behandlungskonzepte. Dieses Sachgebiet ist komplex und besitzt erhebliche interindividuelle Variabilität. Da das Immunsystem nicht nur immunmodulatorische sondern auch neuromodulatorische sowie endokrin modulierende Effekte hat, wird die Interpretation der Forschungsergebnisse kompliziert. Angesichts dieser Vielschichtigkeit überrascht es nicht, dass es bisher nicht gelungen ist, praktikable Tiermodelle für die Untersuchung von Depression zu finden. Hinzu kommt, dass man sich der großen Bedeutung des Immunsystems auf dem Gebiet der Neurologie und Psychiatrie kaum bewusst ist und den in anderen Fachbereichen erzielten Resultaten nicht die nötige Aufmerksamkeit schenkt. Auf dem Boden heutiger Kenntnis ist die depressive Symptomatik als ein Teilsymptom Chronischer Multisystemerkrankungen (chronic multisystem illnesses, CMI) zu sehen, zu deren genauerem Verständnis und besserer Erforschung auch andere Disziplinen als die Neurologie und Psychiatrie wichtige Beiträge liefern können (25, 26). So wird Depression als ein Symptom des *sickness behavior* gesehen, das eine Strategie des Körpers darstellt, mit Infekten umzugehen (27). Festzustellen ist, dass grundsätzlich alle genutzten Immunmechanismen des Körpers im Umgang mit Infekten entwickelt und geschult worden sind. Für neuartige Ursachen immunologischer Auseinandersetzung (z.B. Umweltschadstoffe) ist der menschliche Organismus mit seinen entwicklungs geschichtlich alten neurobiologischen, metabolischen, enzymatischen und immunologischen Mechanismen den rasch und vielfältig wechselnden Einflüssen der modernen Umwelt nicht adäquat adaptiert und er nutzt die über lange Zeiträume für Infekte entwickelten Strategien für diese „neuen“

| |
|--|
| Manische Episode |
| Bipolare Störung |
| hypomanische Episode |
| manische Episode |
| mit psychotischen Symptomen |
| ohne psychotische Symptome |
| Depressive Episode |
| ohne somatische Symptome |
| mit somatischen Symptomen |
| ohne psychotische Symptome |
| mit psychotischen Symptomen |
| Rezidivierende depressive Störungen |
| mit/ohne somatische Störungen |
| mit/ohne psychotische Symptome |
| Anhaltende affektive Störungen |
| Zyklothymie |
| Dysthymie |
| Sonstige affektive Störungen |
| Andere affektive Störungen |
| Anpassungsstörung |
| Postpartale Depression |
| Organische affektive Störung |

Tab. 5: Diagnostische Kriterien affektiver Störungen nach ICD 10

Aufgaben (23). Auf dem Gebiet der Umweltmedizin werden seit langem Mechanismen der Regulation und Deregulation komplexer Systeme bei der Wahrnehmung neuer immunologischer Aufgaben erforscht (25, 26, 28).

Ein weiteres Problem liegt darin, dass bisher die Schädlichkeit chronischer Einwirkung von Umwelttoxinen ausschließlich unter dem Paradigma der Toxikologie gewertet wird. Die dabei ermittelten Risiken sind im Wesentlichen in Bezug auf höhere in kurzen Zeiträumen subakut oder akut einwirkende Dosen untersucht. Dabei werden die individuelle Variabilität enzymatischer Detoxifikation, die erhebliche Verstärkung der Wirkung von Schadstoffgemischen und die spezifischen Wirkfenster von Chemikalien mit nicht monotonen Dosis-Wirkungsbeziehungen (29) nicht berücksichtigt. Dies ist bei solchen Chemikalien besonders fatal, die auf das NEIS direkt einwirken, da sie die physiologische Funktion nicht nur vorübergehend sondern zeitlebens verstellen können. Auch wird nicht berücksichtigt, dass bei chronischer Einwirkung von Noxen im Niedrigdosisbereich, die Schädlichkeit des Stoffes nur ein Teil des Risikos darstellt. Die sich entwickelnden pathophysiologischen Mechanismen werden bei CMI entscheidend durch das biologische System selbst ausgelöst, auf das die Noxe einwirkt. Das heißt, dass der Organismus nicht nur betroffen, sondern selbst auch krankheitsgestaltend ist. Die von der Toxikologie und auch der Allergologie geforderte Spezifität der Reaktion spielt dabei keine entscheidende Rolle. Unterschiedliche Noxen können monotone Immunreaktionen mit gleichbleibenden Immunantworten auslösen und „immunologische Engramme“ bedingen, die unabhängig von der Dosis bereits durch geringe Expositionen ausgelöst werden können (30).

Im Vordergrund der Immunreaktionen stehen dabei nicht die allergischen Mechanismen nach Coombs und Gell, sondern die unspezifischen entzündlichen Reaktionen. Diese immunologischen Pathomechanismen der Inflammation sind entwicklungs-geschichtlich früh entstanden. Proinflammatorische Zytokine wie Interferon- γ (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), aber auch Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 6 (IL-6) die löslichen IL-2- und IL-6-Rezeptoren sowie der IL-1 Rezeptor Antagonist spielen dabei eine wichtige Rolle (31-35). IFN- γ erhöht die intrazelluläre Pathogenität von Noxen und bedingt immunologisch eine Abkehr von dem von toxikologischer Seite geforderten Dosis-Wirkungsprinzip (36). Die chronische Freisetzung von IFN- γ und/oder TNF- α senkt die Metabolisierung von Serotonin durch Tryptophan verbrauchende erhöhte Kynureninproduktion erheblich (37-39). Weiter konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit zellulärer Sensibilisierung gegenüber Dentalmetallen, insbesondere gegenüber Quecksilber, eine erhöhte Bereitschaft der Bildung von Autoantikörpern auch gegenüber Serotonin zu finden war (40).

Serotonerges System

Serotonin ist ein Neurotransmitter des ZNS und wird in den Raphekernen (Nucleus raphe dorsalis) des Hirnstamms gebildet. Das dort lokalisierte zentrale Serotoninsystem gehört phylogenetisch und ontogenetisch zu den ältesten neuromodulatorischen Systemen (24). Zudem ist Serotonin ein peripheres Hormon, das

vor allem aus den enterochromaffinen Zellen des Verdauungstrakts sezerniert wird (41). Ausgang der Metabolisierung ist die essentielle Aminosäure L-Tryptophan, auf deren Zufuhr Menschen, Tiere und einige Eubakterien angewiesen sind (42). Der erste Schritt der Metabolisierung wird durch Tryptophan-Hydroxylase (TPH) geregelt. Unter Verbrauch von Folsäure, Umwandlung von Tetrahydrobiopterin zu Dihydrobiopterin und Abspaltung von Wasser (H_2O) entsteht 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), das in Anwesenheit von Vit. B6 durch DOPA-Decarboxylase zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) umgewandelt wird. Dabei wird Kohlendioxid (CO_2) freigesetzt (43, 44). Die Substitution von L-Tryptophan und/oder 5-HTP hat im Vergleich zur Placebogabe depressive Symptomatik signifikant gebessert (45). Bei Abnahme der Lichtintensität wird aus Serotonin in zwei Schritten durch N-Acetyltransferase (NAT) und Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT) Melatonin gebildet, das den Tag-Nacht Rhythmus steuert, als biologische Uhr funktioniert und zudem ein stark wirksames physiologisches Antioxidanz ist.

Tryptophanhydroxylase

Die Tryptophanhydroxylase (TPH) ist ein Enzym, das an der Synthese von Serotonin beteiligt ist. Im corpus pineale kommt es in 3 - 6 fach höherer Konzentration als im Cortex vor (46). Es katalysiert zusammen mit Eisen (Fe^{3+}) als Cofaktor die Reaktion zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP). Man unterscheidet die zwei Isoformen TPH_1 und TPH_2 , die eine Sequenzidentität von 71 % aufweisen. TPH_1 , das physiologisch insbesondere in den Langerhans-Zellen der Haut, den enterochromaffinen Zellen des Intestinums, in Milz, Pankreas und Thymus sowie den Raphe-Kernen des Hirnstamms und der Zirbeldrüse vorkommt, wird beim Menschen auf dem Chromosom 11 (p15.3-P14) exprimiert und erstreckt sich über 10 Exons. TPH_2 ist die entscheidende Isoform des Zentralnervensystems. Es wird auf dem Chromosom 12 (12 q15) exprimiert und umfasst 12 Exons. Die reduzierte Enzymaktivität infolge eines genetischen Polymorphismus von TPH_2 (SNP: single nucleotide Polymorphism) bedingt, dass die Metabolisierung von Tryptophan zu Serotonin an dieser Stelle reduziert oder unterbrochen ist. Die Therapie von Serotoninmangelzuständen mit Tryptophan ist bei diesen Patienten wirkungslos oder in der Wirkung gemindert. Auch scheint das Ansprechen auf Psychopharmaka wie Fluoxetin davon abhängig zu sein (47). Es muss bei ihnen statt dessen 5-HTP therapeutisch eingesetzt werden. Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich, da Tryptophan der Hauptaktivator seines abbauenden Enzyms Tryptophan-2,3-Dioxygenase ist. Genetische Polymorphismen der TPH sind assoziiert mit gesteigerter Reizbarkeit und impulsiver Aggressivität (48) sowie Depression (49).

Serotoninrezeptoren

Das serotonerge System steht in Wechselwirkung mit anderen neuromodulatorischen Systemen und dem Immunsystem. Bisher konnten 15 Serotoninrezeptoren identifiziert werden, deren funktionelle Unterschiede nur zum Teil geklärt sind. So werden die 5-HT_{1A}- und die 5-HT_{1D}-Rezeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch angetroffen. Hingegen findet man 5-HT₂-Rezeptoren nur postsynaptisch und unterteilt sie funktionell in 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren (50).

Inwieweit die Funktion von Serotoninrezeptoren durch Umwelteinflüsse beeinträchtigt werden kann, ist bislang nicht unter-

sucht. Grundsätzlich gilt, dass Membran- und Rezeptorsysteme große strukturelle Übereinstimmungen aufweisen, so dass es überraschend wäre, wenn die beschriebenen Effekte auf andere Rezeptorarten nicht in ähnlicher Weise auftreten können, insbesondere dann, wenn es sich um Rezeptoren handelt, die ebenfalls im Hirnstamm lokalisiert sind. So wurde nachgewiesen, dass Lösemittel, chlorierte Kohlenwasserstoffe (CKW), Formaldehyd und Quecksilber bei chronischer Einwirkung auf die Basalganglien eine Schädigung und Reduktion der Dopamin D2-Rezeptoren verursachen (12, 13).

Klinisch ist dies u.a. mit einer Minderung des prozeduralen Gedächtnisses sowie einer Störung der Feinmotorik und der Koordination verbunden. Die Beeinträchtigung der Koordination ist besonders in Dunkelheit ausgeprägt. Japanische Forscher haben bei Schizophrenie eine Minderung des Dopamin D1-Rezeptors im Frontalhirn nachweisen können (51). Die als Hintergrundbelastung der Bevölkerung unverständlicherweise akzeptierte chronische Exposition gegenüber Chemikalien wie Dioxinen, Furanen, polychlorierten Biphenylen (PCB), Bisphenol-A u.a.m. stellen langfristig ein besonderes Risiko für die Membran- und Rezeptorfunktion dar, da sie strukturell wichtigen Membranbausteinen ähnlich sind und die als Oxidationsschutz in Membranen enthaltenen Ubichinone und Tocopherole verbrauchen und verdrängen. Dieser Effekt wird in den letzten Jahrzehnten noch durch eine Ernährungsweise verstärkt, bei der Kohlenhydrate in zu hohem Maß enthalten waren (40-60 % der Tageskalorien), während die lipophilen Bausteine der Membranen in der Kost nur noch ungenügend berücksichtigt sind.

Serotonintransporter

Bei dem Serotonintransporter (SERT) handelt es sich um ein integrales Membranprotein, das der Monoamin Transporter Familie angehört, die für den Transport von Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Serotonin (SERT) verantwortlich ist. Es befördert Serotonin Natrium abhängig aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron und ist Teil des Natrium abhängigen Symporter Systems. Mit dem Transport durch SERT wird die Wirkung von Serotonin beendet. Störungen des SERT wurden bei Depressionen ebenso assoziiert gefunden wie bei Alkoholismus, Bluthochdruck und sozialen Phobien (52, 53). Das Gen, das SERT kodiert, ist auf Chromosom 17 bei 17q11.1-q12 lokalisiert. Bisher wurden mehr als 50 Phänotypen identifiziert, die durch Variationen der Länge des SERT-Gens, einzelne Nukleotid Polymorphismen (SNP: single nucleotid polymorphisms) sowie Tandem-Wiederholungen in verschiedenen Exonen bedingt sind. Bei homozygoten Trägern der K-Variante des Serotonin-Transporter-Promotor-Gens ist das Risiko an Depression zu erkranken erhöht (54).

Medikamente, die die Bindungsfähigkeit von Serotonin an den Transporter vermindern können, werden als Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors) bezeichnet. Diese Substanzen verlängern hierdurch die Wirkung des Serotonins (55). Obwohl depressive Symptome auf Grund heterogener Mechanismen entstehen, ist die Verwendung der nur auf diesen Effekt abzielenden Arzneimittel gegenwärtig der entscheidende und fast ausschließlich gewählte Weg der pharmakologischen Therapie. Diese pharmakologischen Substanzen

gehören in den zivilisierten Ländern zu den weltweit am meisten, allerdings unkritisch verordneten Medikamenten. Einige von ihnen stehen unter Verdacht, insbesondere bei jüngeren Patienten, das Suizidrisiko zu erhöhen.

Cytochrom P450 2D6 und serotonerges System

Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) ist ein Polypeptid mit 497 Aminosäuren. Es wird in mehreren Arten zentraler Neuronen exprimiert. Es ist seine physiologisch wichtige Funktion, an der Regeneration von Serotonin aus 5-Methoxytryptamin mitzuwirken und damit einen antidepressiven Effekt zu haben. Das CYP2D6 Gen besteht aus neun Exons und ist auf dem Chromosom 22q13.1 lokalisiert. Genetische Varianten führen zum Austausch einer oder mehrerer Aminosäuren, wodurch Rasterverschiebungen bei dem Ableseprozess (splicing defects), Amplifikationen oder Deletionen des Gens und/oder Unterbrechungen der Ablesung (stop codons) entstehen können. Hieraus resultieren individuell unterschiedliche Enzymaktivitäten, deren Phänotyp als *poor metabolizer* (PM), *intermediate metabolizer* (IM), *extensive metabolizer* (EM) oder *ultrarapid metabolizer* (UM) bezeichnet werden (56, 57). Der UM-Phänotyp kommt in Nordeuropa mit 1-2 % selten vor, wird in Westeuropa bei 5,5 % der Bevölkerung angetroffen und fehlt bei Asiaten in der Regel völlig. In der BRD wird von 3,3 Mio UM-Genotypen ausgegangen. Bei der kaukasischen Bevölkerung wird der Genotyp PM bei 5-10 % angetroffen (57). Das bedeutet, dass bei 4-8 Mio. der Deutschen die Regenerationsfähigkeit für Serotonin und die Metabolisierungsleistung von Pharmaka (Tab. 6) vermindert ist. In zwei Studien wurde der Genotyp PM mit psychischen Störungen assoziiert (58, 59).

Daneben sind über 50 pharmakologische Substanzen Substrat von CYP2D6 und es ist bei der Verstoffwechslung von 20-25 % aller bekannten Medikamente das entscheidende Enzym. Es ist an der Metabolisierung von fast 50 % aller Medikamente beteiligt, zu denen viele Antidepressiva, Neuroleptika, Betablocker, Antiarrhythmika, Säureinhibitoren u.a.m. gehören (57). Das bedeutet allerdings auch, dass durch die Einnahme solcher Medikamente, aber auch die Exposition gegenüber Umweltschadstoffen, die

| | PM | IM | EM | UM |
|-----------------------|----|-----|-----|-----|
| Antidepressiva | | | | |
| Imipramin | 30 | 75 | 130 | 180 |
| Doxepin | 35 | 77 | 120 | 170 |
| Trimipramin | 37 | 83 | 125 | 175 |
| Nortriptylin | 48 | 90 | 115 | 155 |
| Paroxet | 65 | 90 | 108 | 143 |
| Amitriptylin | 70 | 90 | 105 | 135 |
| Antipsychotika | | | | |
| Perphenazin | 30 | 80 | 130 | 170 |
| Thioridazin | 37 | 82 | 127 | 165 |
| Olanzapin | 50 | 100 | 120 | 155 |
| Flupentixol | 68 | 80 | 117 | 135 |
| Haloperidol | 67 | 90 | 108 | 126 |

Tab. 6: Dosisäquivalente für ein Auswahl von Antidepressiva und Antipsychotika bei den CYP2D6 Phänotypen PM, IM, EM und UM (n. 57).

dieses Enzym beanspruchen, immer die Enzymleistung für die Regeneration des Serotonins aus 5-Methoxytryptamin gemindert wird. Dies betrifft besonders Personen, die PM sind. Bei gleichzeitigem Gebrauch von Pharmaka, die Substrat und Inhibitoren von CYP2D6 sind, können bei IM-Genotyp gleiche Komplikationen auftreten, wie bei PM-Genotyp. Andererseits besteht bei dem Genotyp UM bei vielen Arzneien das Problem, dass erforderliche Wirkstoffkonzentrationen wegen der zu schnellen Verstoffwechslung nicht erreicht werden. Codein kann eher unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen, da es rascher zu Morphin metabolisiert wird (60, 61).

Immunfunktion und serotonerges System

Chronische entzündliche Prozesse, die mit einer erhöhten Expression der proinflammatorischen Zytokine IFN- γ und/oder TNF- α verbunden sind, haben erhebliche Auswirkungen auf den Serotoninstoffwechsel. Die chronische Inflammation kann vielfältige Ursachen haben, wie Demenz (62), chronisch persistierende oder rezidivierend reaktivierte Infekte (Chlamydien, Mykoplasmen, Yersinien, Borrelien, EBV, Coxsackie-Viren, Campylobacter, Helicobacter u.a.), entzündliche Intoleranzreaktionen auf alltägliche, nicht zu meidende Umweltschadstoffe wie chlorierte oder polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Pestizide, Phthalate, Lösemittel, Harze, Formaldehyd, Flammschutzmittel, Schwermetalle u.a.m. (28), mechanisch ausgelöste Entzündungsprozesse wie spinale Enge, Atlasaffektionen (63) oder Autoimmunerkrankungen. Auch spezifische systemische T-Zell vermittelte Typ IV-Allergien (Dental-)Metalle, Nahrungsmittel, Umweltchemikalien) können Verursacher sein, da es neben der erhöhten Expression von Interleukin 2 (IL 2) auch dabei zu einer erhöhten Expression von IFN- γ kommen kann (64-67). Der pharmakologische Gebrauch von IL-2 und IFN kann als Komplikation Depression auslösen (68). Unter den Virusserregern ist insbesondere Borna-Virus hervorzuheben, der schwere Depressionen mit hohem suizidalen Risiko auslösen kann (69).

Die chronische Präsenz von IFN- γ und/oder TNF- α aktiviert die Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO), wodurch 99% des vorhandenen Tryptophan (TRP) zu Kynurenin (KYN) metabolisiert wird. Letzteres wird zur Regulation des entzündlichen Prozesses benötigt (43, 44). Die hepatische Tryptophan-Pyrrolase (TDO) wandelt 90% von TRP zu Kynureninsäure (KYN-A) um, das bei Schizophrenie im Liquor erhöht gefunden wird (70). Häufig geht damit ein Anstieg von Neopterin einher (38). In der Regel ist die Aktivierung der IDO mit der Induktion der Stickoxid-Synthetase (iNOS) verbunden, die zu einer Verstärkung der Stickoxidbildung (NO) beiträgt und nitrosativen Stress durch die Bildung des sehr starken Oxidanz Peroxynitrit erzeugt. Dieser Mechanismus verstärkt die Expression proinflammatorischer Zytokine zusätzlich und trägt zur Chronifizierung der Inflammation bei (25, 26, 63). Durch die beständige Verwendung von TRP für die Metabolisierung von KYN kommt es zu einer erheblichen Reduktion von Serotonin. Es entwickelt sich eine der Inflammation assoziierte depressive Symptomatik, die nicht Ursache der Beschwerden, sondern Folge der entzündlichen Erkrankung ist. Die gegenwärtig übliche Verordnung von SSRI ist in einer solchen Situation ohne wesentlichen therapeutischen Effekt und erhöht in der Regel unnötig das Maß der Komplikationen. Die Klärung der Ursache der Inflammation und deren Beseitigung sind bei solchen Patienten

die entscheidenden diagnostischen und therapeutischen Schritte und Voraussetzung aller weiteren Maßnahmen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass neben diesen spezifischen entzündlichen Parametern auch unspezifische entzündliche Reaktionen bei depressiver Symptomatik gefunden werden können, wie C-reaktives Protein (CRP), Haptoglobin und akute Phase Protein (64, 66).

Hereditäre Fruktoseintoleranz, Fruktosemalabsorption, Serotoninstoffwechsel

Die hereditäre Fruktoseintoleranz ist durch einen angeborenen Mangel an Fruktose-1-Phosphat-Aldolase (Aldolase B) verursacht. Mit einer Prävalenz von 1: 130.000 kommt sie selten vor. Bei den betroffenen Personen kommt es nur zur Expression der nur langsam wirkenden Aldolase A. Dies führt bei regelmäßiger Fruktosezufuhr zur Akkumulation von Fruktose und Fruktose-1-Phosphat. Es entwickeln sich Leberschäden und Tubulusdefekte der Nieren. Fruktose-1-Phosphat hemmt die Fruktose-1,6-Biphosphatase sowie die Aldolase A, was zu einer Reduktion der Glykolyse und Glukoneogenese mit dem Risiko von Hypoglykämien führt (71, 72).

Für die Entwicklung depressiver Symptomatik ist die davon zu unterscheidende Fruktosemalabsorption von größerer Bedeutung, weil sie häufiger vorkommt. Es handelt sich um eine erworbene Stoffwechselstörung, die mit einer gestörten Resorption des Monosaccharids Fruktose einhergeht. Hierdurch fällt im Dickdarm vermehrt Fruktose an, die dort von Darmbakterien zu kurzkettingen Fettsäuren, Kohlendioxid und Wasserstoff metabolisiert wird. Bei 30-50% der Patienten führt dies zu Tenesmen, Meteorismus und Diarrhöen. Es kommt klinisch häufig zu Colon irritabile, Depression, Folsäure- und Zinkmangel sowie bakteriellen Fehlbesiedlungen des Darms mit häufig begleitender chronischer Stimulation des Darm assoziierten Immunsystems (71-73).

Da die Fruktosemalabsorption wie auch die hereditäre Fruktoseintoleranz eine gestörte Resorption von Tryptophan verursacht, entspricht die daraus resultierende Depression einem typischen Serotoninmangelsymptom. Die Tryptophanspiegel im Serum sind bei diesen Patienten signifikant erniedrigt und primärer Grund des Serotoninmangels (71, 72). Unklar ist bisher, ob die chronische Inflammation des Darms und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Aktivierung der IDO und der den Serotoninmangel und damit die Depression verstärkenden Bildung von Kynurenin aus Tryptophan zusätzlich eine pathogene Rolle spielt. Bisher unveröffentlichte eigene Ergebnisse deuten darauf hin, dass die bislang kaum beachteten T-Zell vermittelten Nahrungsmittelallergien mit erhöhter Expression von IL-2 und IFN- γ ebenfalls an dieser Kaskade beteiligt sein können. Hierdurch würden die zuvor beschriebene Mechanismen zusätzlich verstärkt.

Katecholamine

Zu den Katecholaminen werden Dopamin (DA), Noradrenalin (NA) und Adrenalin (AD) gezählt. Sie sind die Neurotransmitter des sympathischen Nervensystems und haben zentrale und periphere Effekte. Sie können in kürzester Zeit massiv freige-

setzt werden und sind die entscheidenden Hormone der akuten Stressreaktion und Stressanpassung. Es handelt sich dabei um Reaktionen, die zur besonderen Steigerung und Verbesserung physiologischer Leistungen beitragen, entwicklungsgeschichtlich überlebensnotwendig waren und weiterhin sind. Katecholamine bestehen aus einer Katechol- (dehydriertes Benzol) und einer Aminogruppe. Ihre Biosynthese beginnt mit L-Phenylalanin, das mit der Nahrung aufgenommen wird. Durch enzymatische Wirkung der Phenylalaninhydroxylase wird unter Verbrauch von Tetrahydrobiopterin, Folsäure und Sauerstoff L-Tyrosin gebildet. Tyrosinhydroxylase regelt in Anwesenheit von Calciumcitrat die Bildung von Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA). Dieser Schritt ist ebenso wie der nächste irreversibel, in dem L-DOPA durch DOPA-Decarboxylase unter Verbrauch von Pyridoxalphosphat (Vit. B6) zu 3,4-Dihydroxyphenylethanolamin (Dopamin) umgewandelt und CO₂ freigesetzt wird. In Nerven, deren Neurotransmitter DA ist, bricht die Metabolisierung an dieser Stelle ab. Ansonsten wird durch Dopamin-beta-hydroxylase (DBH) und oxidiertes Vitamin C NA erzeugt. Der letzte Schritt wird durch Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNM) katalysiert. Dafür wird das unter hohem Bedarf an Adenosintriphosphat (ATP) erzeugte SAM sowie Pyridoxalphosphat (Vit. B6) und Methylcobalamin (Vit. B12) benötigt (24, 43, 44).

Jüngere Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl das unspezifische als auch das spezifische Immunsystem durch Katecholamine beeinflusst werden (74). So besitzen B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), dendritische Zellen und Makrophagen Rezeptoren für DA, NA und AD. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass Lymphozyten selbst DA und NA synthetisieren und freisetzen können (74). Dies zeigt, dass Katecholamine neben ihrer Funktion als Neurotransmitter auch Regulatoren der Immunfunktion sind. Es bestehen Wechselwirkungen mit dem sympathischen Nervensystem, das ein *integratives Interface* zwischen Gehirn und Immunsystem darstellt (75). Die autonome Innervation von Immunorganen und neuroimmuner Modulation wurde nachgewiesen (76). Die Konsequenz daraus ist, dass chronische Exposition gegenüber Xenobiotika durch die dauerhafte Aktivierung der immunologischen Regulation auch die Funktion der Katecholamine modulieren kann.

Dopaminerges System

Tierexperimentelle Untersuchungen sprechen für eine Bedeutung des dopaminergen Systems für Motivation und Verhaltensverstärkung. Man unterscheidet nigrostriatale, tuberoinfundibuläre und mesokortikolimbische dopaminerge Neurone. Die Funktion des dopaminergen Systems wird mit einem Belohnsystem (Reward-System) in Verbindung gebracht. Es wurden allerdings auch Hinweise auf eine dopaminerge Dysfunktion bei depressiven Erkrankungen (77) und Panikerkrankungen (78) gefunden. Die Bedeutung des zentralen dopaminergen Systems wurde in einer Übersicht dargestellt (79). Die Rezeptordichte kann quantitativ durch Single Photon Emission Computed Tomographie (SPECT) mit Jodobenzamid oder durch Photon Emissions Tomographie (PET) dargestellt werden (80, 81). Durch PET wurde die Reduktion der D1-Rezeptoren der Basalganglien von japanischen Autoren bei Schizophrenie (80) nachgewiesen. In anderen Untersuchungen wurde eine Reduktion der D2-Rezeptoren bei Patienten mit Störungen des prozeduralen Gedächtnis, der Koordination und der Feinabstimmung der

Motorik durch SPECT festgestellt (12,13). In den beiden letzten Studien wurde nachgewiesen, dass chronische Exposition gegenüber Lösemitteln, Pestiziden, Quecksilber und Formaldehyd eine Reduktion der Dopamin D2-Rezeptoren verursachen kann. Eine entsprechende Schädigung der D2-Rezeptoren wurde wenige Wochen nach hoher Belastung mit Pentachlorphenol (PCP) gefunden (82). Andere Autoren konnten Morbus Parkinson infolge einer Minderung der Dopaminproduktion nach Exposition gegenüber PCP in Abhängigkeit von einem genetischen Polymorphismus und dadurch geminderter Enzymaktivität der Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) nachweisen (83).

Da unter einer Therapie mit Neuroleptika Depression und Anhedonie beobachtet werden können, wird die Annahme einer Beteiligung des dopaminergen Systems an der Depression unterstrichen. Zwar werden günstige Effekte des dopaminergen Systems auf die psychomorphe Hemmung beschrieben, die stimmungsaufhellende Wirksamkeit ist allerdings weniger gut belegt. Sowohl dopaminerge als auch noradrenerge Neurotransmission werden durch Amphetamin und Methylphenidat gesteigert. Der euphorisierende Effekt scheint durch die dopaminerge Wirkung verursacht zu sein, da diese durch Blockade der Dopaminrezeptoren, nicht aber der Noradrenalinrezeptoren gehemmt werden kann (35).

Noradrenerges System

Die Einschätzung der Bedeutung des noradrenergen Systems hinsichtlich seiner Bedeutung für depressive Symptomatik ist widersprüchlich (84). Das früher bei der Behandlung des Bluthochdrucks eingesetzte Reserpin verursacht eine Entleerung der noradrenergen Speicher, geht allerdings häufig mit der Entwicklung depressiver Symptomatik einher. Da auch Noradrenalinwiederaufnahmehemmer wie Reboxetin einen antidepressiven Effekt ausüben, ging man davon aus, dass ein Mangel an Noradrenalin Depression, sein Überschuss Manie verursacht. Bei Demenz vom Alzheimer-Typ ist der Neuronenverlust des Nucleus coeruleus mit zusätzlicher depressiver Symptomatik verbunden (85). Möglich ist allerdings, dass ein ausreichender Spiegel an Noradrenalin eine aus anderen Gründen bestehende depressive Symptomatik überdecken kann (Müller: nicht publizierte Ergebnisse). Dies könnte auch der Grund sein, warum durch Hemmung der Tyrosinhydroxylase durch α -Methylparatyrosin eine transiente depressive Symptomatik ausgelöst werden kann (86).

Katecholamine senken die Metabolisierung von Serotonin. Einige Untersucher fanden entsprechend bei depressiven Patienten eine Erhöhung von Noradrenalin. Es gibt Hinweise darauf, dass dies nur bei Patienten zutrifft, die eine genetisch geminderte Enzymleistung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) aufweisen (14). In der frühen Phase der depressiven Symptomatik kann es zu manischen Phasen oder Attacken von Angst und Panik kommen. Bei fortgeschrittener Erkrankung sinkt Noradrenalin zunächst vorübergehend in den physiologischen Bereich, um schließlich pathologisch zu sinken (Müller: nicht publizierte Ergebnisse). Hierdurch wird sowohl die körperliche als auch die geistige Leistungsfähigkeit erheblich gemindert. Dieser Effekt wird häufig durch eine Einschränkung der mitochondrialen Funktion verstärkt, die eine reduzierte Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) bedingt (25).

Adrenerges System

Die Ausschüttung von Adrenalin wird durch den Nervus splanchnicus des Nervus sympathicus gesteuert. Es wirkt mit gleicher Affinität auf die adrenergen Rezeptoren α_1 , α_2 , β_1 , und β_2 . Die Halbwertszeit beträgt bei normaler Funktion der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) nur zwei Minuten. Im Blut zirkulierenden Adrenalin überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht. Inwieweit die durch Umweltchemikalien häufig geschädigte Blut-Hirn-Schranke für Adrenalin durchlässig wird und hierdurch periphere Stressreaktionen sich auf das ZNS auswirken können, ist bislang nicht untersucht.

Catechol-O-Methyltransferase und UDP-Glukuronosyltransferase 1A1

1958 wurde erstmals die Enzym gesteuerte Katabolisierung der Katecholamine beschrieben und das für die O-Methylierung zuständige Enzym COMT dargestellt und charakterisiert (87). Es kommt als wasserlösliches S-COMT (S = soluble) im Zytoplasma und an Membranen gebunden als MB-COMT (MB = membrane bound) vor. Beide Formen werden durch das gleiche Gen codiert, das auf dem Chromosom 22q11.2 lokalisiert ist. Die Genexpression wird durch zwei Promotoren auf Exon 3 kontrolliert. Es existiert eine längere und eine kürzere Transkriptionsform. Die Längere dominiert im ZNS. COMT ist im Zusammenwirken mit Monoaminoxidase (MAO) für die Katabolisierung von L-DOPA zu Vanillinmilchsäure, von Dopamin zu Homovanillinsäure und für Noradrenalin und Adrenalin zu Vanillinmandelsäure erforderlich (14, 87, 88).

Bei der Untersuchung genetischer Varianten ist der Genotyp Val158Met von Interesse. Die homozygote Variante Val/Val ist mit einer hohen Enzymaktivität verbunden. Sie ist reduziert bei der Variante Val/Met und deutlich gesenkt beim Genotyp Met/Met. Mit der geminderten Aktivität des Enzyms geht eine verlangsamte Katabolisierung der Katecholamine einher, die einem Phänotyp zugeordnet werden kann. Vom Körperbau sind es schlanke, mitunter hagere Menschen, die große Mengen verzehren können, ohne Gewichtsprobleme zu entwickeln. Frauen werden häufig zu Unrecht einer Anorexia nervosa verdächtigt. Die Hyperthyreose stellt die wesentliche Differenzialdiagnose dar. Sie besitzen überdurchschnittliches körperliches und geistiges Leistungsvermögen, große Ausdauer, gute Fähigkeit komplexe Sachverhalte zu begreifen und zu erledigen. Agilität bis hin zu Unruhe, Hektik und Rastlosigkeit, Angst und Panik können auftreten. Sie haben keinen Zugang zu Yoga, Kontemplation und Meditation, was auch therapeutisch nicht erwartet werden sollte. Sie erholen sich durch gut abgestimmte körperliche Aktivität am besten. Bei Frauen dominiert verbale Aggressivität, die bei den Männern, verstärkt durch Testosteron, auch mit körperlicher Aggressivität verbunden sein kann. Bei sportlichen Wettkämpfen sind sie in der Regel schlechte Verlierer (86).

Der anhaltende Überschuss an Noradrenalin bedingt einen immer pathologisch erhöhten Quotienten ($> 6,0$) von Noradrenalin zu Adrenalin (physiologisch 3-6). Die Katecholamin abhängige Minderung von Serotonin führt zu initial unterschwelliger Depression, die klinisch erst dann zu Tage tritt, wenn die Katecholaminproduktion zu erschöpfen beginnt. Verstärkt wird sie dann besonders, wenn die ATP-Produktion sinkt und das zur

Kompensation benötigte SAM nicht mehr genügend produziert werden kann (Müller: nicht publizierte Ergebnisse).

Frauen erreichen die Menarche häufig erst um das vierzehnte Lebensjahr oder später und leiden oft an Dysmenorrhoeen. Sie metabolisieren verstärkt Katecholöstrogene, die ihrerseits wie Stresshormone wirken und ebenfalls durch Methylierung katabolisiert werden müssen (89). Weiter entstehen im Organismus verstärkt Chinone aus Semichinonen, die kanzerogenes Potenzial besitzen (14). Diese werden durch Glukuronidierung detoxifiziert, die durch die UDP-Glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) geregelt wird. Bei Patienten mit der relativ häufig vorkommenden hereditären Hyperbilirubinämie vom Typ Arias-Gilbert-Meulengracht ist die Enzymaktivität ebenso gemindert wie beim Crigler-Najjar Syndrom Typ I und Typ II (90). Bei Frauen mit Arias-Gilbert-Meulengracht-Syndrom tritt das klinische Bild in der Regel ausgeprägter auf. Da eine Reihe von Umweltchemikalien wie einfache Phenole, Hydrokarbone, Chlorogensäure, Anthrachinone, Dibenzodioxine und Dibenzofurane ebenfalls hierdurch katabolisiert werden, verstärkt die Exposition gegenüber diesen Chemikalien dieses Problem (90). Welche Bedeutung die chronische Exposition gegenüber diesen Chemikalien für die Manifestation der Schizophrenie haben, ist bislang nicht systematisch untersucht, obwohl die Koinzidenz mit einer geminderten Enzymaktivität von COMT beschrieben wurde (91, 92).

Wirkung der Katecholamine auf die Immunfunktion und das serotonerge System

Sowohl die Zellen des unspezifischen als auch des spezifischen Immunsystems werden durch die peripheren Katecholamine und das sympathische Nervensystem beeinflusst (75). Adrenerge Nervenfasern erreichen durch synapsenartige Verbindungen die Lymphozyten der lymphatischen Organe Thymus, Milz, Lymphknoten und Knochenmark. Die Lymphozyten selbst sind in der Lage Katecholamine zu produzieren und deren Rezeptoren zu exprimieren (76). Katecholamine induzieren ein Ungleichgewicht der Immunfunktion, indem sie die Aktivität der TH_1 -Zellen und der Makrophagen hemmen. Adrenerger Stress reduziert die Zahl der Lymphozyten signifikant. Katecholamine aktivieren die TH_2 -Zellen und die Mastzellen und begünstigen die Freisetzung der Zytokine IL-4, IL-10. Sie haben komplexe Wirkungen auf die Rezirkulation und die Organverteilung immunkompetenter Zellen. Eine gesteigerte Expression von IL-10 kann auch durch chemische Einflüsse und mechanische Traumatisierung insbesondere der Wirbelsäule unterhalten werden (23, 25, 26, 63). Durch das Ungleichgewicht der Immunleistung erhöht sich insbesondere das Risiko der Reaktivierung von Virusinfekten (EBV). Akute Virusinfekte (Coxsackie-Viren) können bei starker körperlicher Belastung (Sport) mitunter auch letal enden. Die Chronifizierung weiterer Infekte mit intrazellulären Erregern (Borna-Virus, Cytomegalie-Virus (CMV), Chlamydia pneumoniae sive trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Borrelia burgdorferi u.a.) wird häufig angetroffen.

Methyltetrahydrofolat-Reduktase

Das Gen der Methyltetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) ist auf dem Chromosom 1p36 lokalisiert. Es ist etwa 3kb groß und besteht aus 11 Exons mit einer Länge von 1980bp (93). MTHFR kataly-

siert irreversibel die Umwandlung von 5,10-Methylentetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat. Letzteres ist Methylgruppen-donor für die Methioninsynthese aus Homocystein und die Voraussetzung der Metabolisierung von SAM. Es kommen zwei genetische Varianten mit Mutationen des Codons 677 (C677T) in Exon 4 und des Codons 1298 (A1298C) vor. Die häufigste Mutation wird in Position 677 angetroffen. Bei homozygoter Mutation wird eine thermolabile Variante des Enzyms gebildet, die einen Aktivitätsverlust des Enzyms von etwa 50 % bedingt. Die Prävalenz der heterozygoten Mutation liegt in der Bevölkerung bei 40 %, die der homozygoten Mutation bei 5-20 %. Die homozygote Mutation an Position A1298C führt zu einem Aktivitätsverlust des Enzyms von etwa 40 % gegenüber der Normalbevölkerung. Heterozygote Mutationen an beiden Stellen bedingen einen Verlust der Enzymaktivität von 50-60 % und werden bei 15 % der Bevölkerung vorgefunden. Die Minderung der Enzymaktivität ist insbesondere bei Defizit an Folsäure und Vitamin B12 mit Hyperhomocysteinämie und einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert (94, 95). Weibliche Träger haben ein erhöhtes Risiko für wiederholte Aborte. Ein erhöhtes Thromboserisiko wurde nicht bestätigt, kann aber bei einem zusätzlichen Faktor V-Leiden oder Prothrombin G20210-Mutation auftreten. Der Methylierung kommt eine wichtige Funktion bei der Aktivierung und Deaktivierung Gen gesteuerter Prozesse zu. Die Hypomethylierung des MB-COMT Promotors ist als begünstigend für Schizophrenie und bipolare Erkrankungen beschrieben (93).

Aus Homocystein wird durch das Enzym Methionin-Synthase in Anwesenheit des Coenzym Vitamin B12 (Cobalamin) durch Remethylierung Methionin katalysiert. Es ist wahrscheinlich, dass in diesem Zusammenhang Methylcobalamin gegenüber dem häufiger verwendeten Cyano- oder Hydroxycobalamin therapeutische Vorteile bietet. Unter hohem Energieaufwand und ATP-Verbrauch wird SAM, der wichtigste Methylgruppendonor, im zellulären Stoffwechsel gebildet (44). Bei einem Mangel an ATP und/oder Methylgruppen ist dieser Schritt limitiert. Homocystein wird in Abhängigkeit von dem Kofaktor Vitamin B6 (Pyridoxin) durch Transsulfurierung abgebaut (43, 44). Da die Methylierung auch ein wichtiger Schritt der Phase II-Detoxifikation darstellt, kann die ständige Beanspruchung dieses metabolischen Schritts durch Xenobiotika (z.B. Phenole, Tetrachlorkohlenstoff) die endogene Methylierung reduzieren und die notwendigen physiologischen metabolischen Schritte erheblich stören. Der Gebrauch physiologisch notwendiger metabolischer und enzymatischer Reaktionen für die Detoxifikation von Xenobiotika schränkt die endogen notwendige Leistungsfähigkeit mit biologischen Folgen immer dann ein, wenn die Einwirkung chronisch über lange Zeiträume erfolgt. Insofern muss die Akzeptanz sogenannter Hintergrundbelastungen äußerst kritisch gesehen werden. Sie ist besonders dann als problematisch zu sehen, wenn solche Einflüsse bereits pränatal beginnen.

Für die Entwicklung depressiver Symptomatik ist die reduzierte ATP abhängige Metabolisierung von SAM durch Methylierung entscheidend. Es wird die Wirkung von Noradrenalin zunächst verlängert und verstärkt. Der Quotient Noradrenalin/Adrenalin ist bei diesen Patienten immer pathologisch erhöht (14). Die erhöhte Präsenz von Katecholaminen senkt Serotonin, erhöht den Verbrauch von ATP auf Grund anhaltender Stressreaktionen,

steigert den nitrosativen Stress und hemmt die Aktivität von TH₁-Zellen und Makrophagen mit erhöhtem Risiko der Chronifizierung von Infekten, insbesondere mit intrazellulären Erregern. Als Folge der chronischen Inflammation und des nitrosativen Stress wird die eingangs beschriebene chronische Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in der Folge unterhalten. Sind IFN- γ und oder TNF- α beteiligt, wird durch Aktivierung der IDO Tryptophan größtenteils zu Kynurenin metabolisiert, wodurch eine zusätzliche Reduktion von Serotonin ausgelöst wird. Aus psychiatrischer Sicht wird dieser circulus vitiosus zumeist dahingehend interpretiert, dass ein unbewältigtes psychisches Trauma in der Chronifizierung von Infekten ausgedrückt wird.

Cholinerges System

Die wichtigsten cholinergen Neurone sind im basalen Vorderhirn lokalisiert. Ihr Vorkommen ist weniger umschrieben als das serotonerger oder noradrenerger Neurone. Da Cholinagonisten depressive Symptome verursachen können, misst man dem cholinergen System eine gewisse Bedeutung bei der Entwicklung depressiver Symptomatik bei. Experimentell konnten an Rattenstämmen mit Überaktivität des cholinergen Systems Hypoaktivität, Lernschwierigkeiten und reduziertes Gewicht beobachtet werden, wie es auch bei depressiven Patienten gesehen wird. Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich der Bedeutung des cholinergen Systems für die Entwicklung depressiver Symptomatik begrenzt (95).

Adenosintriphosphat

Adenosintriphosphat (ATP) wurde 1929 von Biochemiker Karl Lohmann (97) entdeckt. Es ist ein energiereiches Nukleotid und Triphosphat des Nucleosids Adenosin. Alle Lebewesen nutzen ATP für Energie verbrauchende metabolische Prozesse. Die Energiebereitstellung erfolgt durch enzymatische hydrolytische Spaltung. Im ersten Schritt entsteht aus ATP durch Abspaltung von Phosphat Adenosindiphosphat (ADP), im zweiten Schritt Adenosinmonophosphat (AMP). Bei jeder Phosphatabspaltung werden 32,3 kJ/mol, insgesamt 64,6 kJ/mol, Energie freigesetzt, die der Arbeitsleistung der Zellen zur Verfügung gestellt werden. Aus AMP und ADP regeneriert die Zelle ATP in geringerem durch Glykolyse und im Citratzyklus durch Substratkettenphosphorylierung. In überwiegendem Maß wird ATP in der Atmungskette der Mitochondrien durch Elektronentransportphosphorylierung (oxidative Phosphorylierung) durch Aktivierung des Enzymkomplexes der aus mindestens 17 Aminosäureketten bestehenden ATP-Synthase metabolisiert (43, 44, 98).

Zahlreiche Umweltschadstoffe können die Atmungskette unmittelbar funktionell und/oder strukturell beeinträchtigen oder den nur von der Mutter stammenden haploiden Gencode der Mitochondrien dauerhaft schädigen. Dies geschieht besonders dann leicht, wenn die schützende Funktion der Superoxid-dismutase 2 (SOD2) genetisch gemindert leistungsfähig oder funktionell überlastet ist, wie es insbesondere bei chronischer Belastung mit Schwermetallen (z.B. Hg aus Amalgam und anderen Quellen) der Fall ist. Der vermehrte Anfall von Stickoxiden

und deren Reaktion mit Superoxid zu Peroxinitrit (s. nitrosativer Stress) spielt eine entscheidende Rolle. Neben dem Abfall von ATP kommt es zu einem pathologisch erhöhten Laktat/Pyruvat-Quotienten (25, 26, 63, 100). Der durch den geringen ATP-Vorrat bedingte Leistungsverlust, die damit verbundene schnelle Ermüdbarkeit und langsame Erholbarkeit werden in der Regel als Depression diagnostiziert. Von anderen Untersuchern konnte bei entsprechenden Symptomen eine mitochondriale Dysfunktion bei solchen Patienten nachgewiesen werden (100). Die Situation wird bei Personen schneller kritisch, die eine genetische Minderung der Enzymleistung von COMT besitzen. Die dadurch erhöhte und verlängerte Wirkung von Noradrenalin, steigert den unnötigen Energieverbrauch erheblich. Dieser kann durch verstärkte Produktion von SAM wenigstens zum Teil gebremst werden, das für die Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin benötigt wird. Da auch für die Produktion von SAM ATP (44) benötigt wird, unterbleibt dieser metabolische Schritt, der die Problematik begrenzen könnte. Das klinische Bild ist geprägt durch Erschöpfung, Müdigkeit, schlechte und langsame Erholbarkeit gepaart mit innerer Unruhe und Angetriebenheit bis hin zur Rastlosigkeit. Die Patienten klagen über „Luftnot“ oder „Sauerstoffnot“. Obwohl sie nicht von „Atemnot“ sprechen, ist diese Symptomatik in der Regel Anlass zu nicht zielführender pneumologischer Diagnostik. Da die üblichen Parameter wie Vitalkapazität und Sauerstoffsättigung des Bluts unauffällig sind und eine Obstruktion nicht nachweisbar ist, führt dies fast immer zu einer psychogenen Einschätzung der Symptomatik. In der Regel wird in solchen Fällen von einer Depression mit Angst- und Panikattacken ausgegangen.

———— Hypophysär-hypothalamisch-adrenales System

Das hypophysär-hypothalamisch-adrenale System (HHA) ist das wichtigste System zur Anpassung an chronischen physischen und psychischen Stress. Der im Nucleus paraventricularis (PVN) und Hypothalamus (HPT) ausgeschüttete Corticotropin Releasing Factor (CRF) stimuliert im Hypophysenvorderlappen zusammen mit Vasopressin die Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen (HHVL), das die Ausschüttung von Cortisol der Nebennierenrinde bedingt. In einem negativen Feedback-Regelkreis hemmt Cortisol CRF und ACTH (24). IL 1 kann das HHA-System stärker aktivieren als CRF. Die Hypophyse ist auf Grund ihrer exponierten Lage ein Zielorgan vieler Umweltschadstoffe. Quecksilber wurde in den Hypophysen von Zahnärzten deutlich höher gefunden als in der übrigen Bevölkerung (101). Bei akutem Stress aktivieren Katecholamine CRF und somit die HHA-Achse. Bei depressiven Patienten wurde eine Aktivierung von CRF, ACTH und Cortisol gefunden (102). Die Störungen weisen Ähnlichkeiten mit dem Cushing-Syndrom auf (103). Während beim Cushing-Syndrom die Aktivierung dieses Systems in der Regel durch einen Tumor der Hypophyse oder der NNR bedingt ist, spielt bei Depression die Hypersekretion von CRF des HPT die entscheidende Rolle (104).

Cortisol (Hydrocortisol) ist ein aktives Steroidhormon, das in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde (NNR) gebildet wird. Es gehört zu den Glucocorticoiden. Cortison ist die inaktive Form

des Cortisols. Es wird nach Stimulation der NNR durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) der Hypophyse ausgeschüttet. Eine Überfunktion führt zum Morbus Cushing, die Unterfunktion zum Morbus Addison. Die angeborene Störung der Bildung von Cortisol aus Progesteron ist mit der Entwicklung des adrenogenitalen Syndroms verbunden.

Das Ausgangsmolekül seiner Synthese ist Cholesterin, aus dem in den Mitochondrien der NNR Pregnenolon metabolisiert wird. Es ist eine Vorstufe der Gluco- und Mineralcorticoide, der Androgene und Östrogene. Pregnenolon wird aus den Mitochondrien in das endoplasmatische Reticulum transferiert und über 17α -Hydroxyprogesteron in 11-Desoxycortisol umgewandelt, aus dem in den Mitochondrien Cortisol gebildet wird. Bei allen für diese Schritte benötigten Katalysatoren handelt es sich um eisenhaltige Cytochrom P450-Enzyme (105).

HPT und HVL regeln die Cortisolausschüttung pulsatil. Sie erfolgt in der NNR zirkadian und hat morgens nach dem Aufwachen den höchsten Wert. Die Prüfung im 24 Stunden Sammelurin ist deshalb wenig sinnvoll. Analysen im Speichel geben die physiologische oder pathophysiologische Situation zuverlässig wieder (106).

Cortisol wirkt auf den Kohlenhydrathaushalt und fördert die Glukoneogenese der Leber. Es stimuliert die lipolytische Aktivität von Adrenalin und Noradrenalin und wirkt katabol auf den Proteinumsatz. Neben den Katecholaminen ist es ein wichtiges Stresshormon. Es reagiert allerdings träger als die Katecholamine, da die Wirkung über die Regulation der Genexpression erfolgt. Cortisol bindet hierbei an den nukleären Glucocorticoidrezeptor, der in den Zielorganen verschiedene Mechanismen aktiviert. Aus umweltmedizinischer Sicht ist insbesondere die Aktivierung von NF- κ B von Bedeutung. Hierdurch wird die nicht mit einer Zellproliferation einhergehende inflammatorische Reaktion auf Chemikalien durch erhöhte Expression von IFN- γ in Gang gesetzt (28). Die chronische Expression von IFN- γ führt zu einer Aktivierung von IDO, einer gesteigerten Produktion von Kynurenin und einem Abfall von Serotonin wie es bereits dargestellt wurde.

———— Stickstoffmonoxid und nitrosativer Stress

Stickstoffmonoxid (NO) wird im Organismus als mitochondrialer Stoffwechselregulator (mNO), neuronaler (nNO) und endothelialer Transmitter (eNO) und von Immunzellen gebildeter induzierbarer Immunregulator (iNO) freigesetzt (25, 26, 100, 107). Die Produktion von iNO wird durch die Stickoxidsynthetase reguliert (108). NO hat Funktionen der Weitstellung der Gefäße, der neurogenen Steuerung als Neurotransmitter und der Lenkung des Stoffwechsels für Synthese, Proliferation und Apoptose. Bei parasitären, bakteriellen und viralen Infekten wird es verstärkt synthetisiert. Es hat auch die Aufgabe die Zellatmung von Erregern bzw. von ihnen befallene eigene Zellen zu hemmen (100, 109, 110). Proinflammatorische Zytokine wie IFN- γ und TNF- α induzieren seine Bildung. Die verstärkte Expression erhöht und chronifiziert die weitere Bildung proinflammatorischer Zytokine wie IL 1, IL 12, IFN- γ , TNF- α (25, 26). Die Auslösung des Prozesses erfolgt

durch ROS, die NF- κ B aktivieren und dessen DNA-Bindungsstellen freigeben. Umweltchemikalien können diesen Prozess ebenfalls aktivieren (111-113). Diese besitzen Bindungsfähigkeit an DNA und können durch deren Aktivierung die Metabolisierung proinflammatorischer Zytokine in Gang setzen. Bei akuten Infekten tritt dieser Prozess zeitlich begrenzt auf und ist selbstlimitierend. Umweltchemikalien können diesen Prozess in gleicher Weise aktivieren (110-112). Die dauerhafte Exposition gegenüber Chemikalien führt zu einer chronischen Stimulation des gleichen Vorgangs.

Dieser Mechanismus wird durch die Reaktion von NO mit Superoxid ($O^{\cdot-}$) zu Peroxynitrit ($ONOO^{\cdot-}$) verstärkt und wird als NO/ $ONOO^{\cdot-}$ -Zyklus bezeichnet (25, 26, 111, 112). Die erhöhte Bildung von Stickoxid- und Peroxynitrit-Radikalen hat vielfältige Konsequenzen:

- Sekundärer ATP-Mangel infolge Blockade Fe- und FeS-haltiger Enzyme der Atmungskette der Mitochondrien
- Erhöhung des intrazellulären Laktat und pathologisch erhöhter Laktat/Pyruvat Quotient
- Aktivierung der Cyclooxygenase-Enzyme (COX) und der dadurch gelenkten Entzündungskaskade
- Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (IL 1, IL8, IFN- γ , TNF- α)
- Induktion von Autoimmunität
- Mangel an NADH infolge Blockade des Zitratzyklus und der Fettsäureoxidation
- Blockade des mitochondrialen Elektronentransports durch Schädigung ihrer DNS
- Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) und Vanilloid-Rezeptoren
- Erhöhung des Calciumeinstroms in die Zelle durch Aktivierung der NMDA-Rezeptoren und Auslösung von Apoptose
- Mangel an Schilddrüsenhormonen infolge Nitrosierung von Thyrosin sowie Blockade der Katecholaminproduktion
- Nitrosierung von aromatischen Aminosäuren und Oxidation von SH-Gruppen
- Störung des Melanin-, Tryptophan-, Serotonin- und Melatoninstoffwechsels
- Hemmung der 7 α -Hydroxylase der Leber und Auslösung einer Hypercholesterinämie. Die Behandlung mit Statinen kann in solchen Fällen zu schwerer Erschöpfung und irreversiblen Mitochondriopathien führen.

Diese Mechanismen sind mit teils erheblichem Energieverlust, rascher Erschöpfbarkeit, langsamer Erholbarkeit, Sauerstoffnot, Niedergeschlagenheit, Antriebsarmut, Lustlosigkeit, Muskel- und Gelenksbeschwerden, blassem Hautkolorit, Minderung kognitiver Hirnleistung sowie Einschränkung des prozeduralen Gedächtnis und der Koordination verbunden. Symptome, die häufig Grundlage der Diagnose Depression sind. Wesentliche Auslöser sind akute und chronische bakterielle und virale Infekte, chronische Expositionen gegenüber vielen Umweltchemikalien (u.a. Lösemittel, Pestizide, Insektizide, Schwermetalle, Nitrat, Farbstoffe und Konservierungsmittel), zahlreiche Medikamente (u.a. Statine, Antibiotika, Betablocker, Potenzmittel, Arginin), nicht kompensierter Stress (Polymorphismus von COMT), kohlenhydratreiche Kost, Nahrungsmittelintoleranzen sowie traumatische Schäden insbesondere der Schädelbasis und der HWS (25, 26, 63, 112-114).

Schlussfolgerungen

Die unter dem Begriff Depression zusammengefassten Symptome kommen bei vielen somatischen Erkrankungen unterschiedlicher Genese vor. Da es sich um Störungen handelt, die in besonderem Maß das menschliche Befinden betreffen und die bei schwerem Krankheitsverlauf trotz aller derzeit gebräuchlichen Maßnahmen weiterhin häufig und unvermindert mit dem Suizid enden, wird das Symptom Depression den psychischen Erkrankungen zugeordnet und einer Diagnose gleichgesetzt. Damit unterstellt man a priori eine psychische oder psychiatrische Verursachung der Symptome und unterlässt in der Regel die Abklärung genetischer und somatischer neurobiologischer, immunologischer und metabolischer Ursachen. Diese Strategie wird dadurch bestärkt, dass es in den zurückliegenden Dekaden weder in Tierversuchen noch durch Untersuchung von erkrankten Menschen gelungen ist, einen durchgängigen pathophysiologischen Weg zu finden. Diese Sicht impliziert, dass es nur einen oder wenige pathophysiologische Wege gibt bzw. dass die früher eingesetzten Methoden ausgereicht hätten, den Sachverhalt zu beweisen oder zu widerlegen. Dies trifft nicht zu. Erst die moderne Methodik der Untersuchung des neuroimmunoendokrinen Systems (NEIS) hat ein besseres Verständnis möglich gemacht. Dennoch bleibt es auch trotz der Nutzung moderner wissenschaftlicher neurobiologischer Methoden weiterhin schwierig, die individuellen kausalen Ursachen angesichts der möglichen Vielfalt zu klären. Diese Problematik wird in einem sich fortschreitend restriktiv entwickelnden Gesundheitswesen verschärft, in dem die Korrektur wissenschaftlicher und strategischer Fehler immer unwahrscheinlicher wird. Die Beschränkung auf die psychiatrische Sicht und damit verbundene angenommene pathogenetische Ursache des Symptoms stellt die Kapitulation vor diesen Schwierigkeiten dar. Neben der besseren Berücksichtigung der wissenschaftlichen Ergebnisse zahlreicher, nicht psychiatrischer Disziplinen muss insbesondere auch die Methodik der Erforschung komplexer Zusammenhänge verbessert werden. Alle CMI werden im Verlauf ihrer Entwicklung durch eine Vielfalt endogener und exogener Einflüsse verursacht, die teilweise nicht beeinflusst (z.B. genetische und epigenetische Faktoren), teilweise schlecht (Hintergrundbelastung mit Xenobiotika, Infekte), teilweise auch gut beeinflusst werden können (Genussmittel, Gebrauchsgegenstände, Zahnmaterialien). Ziel muss es sein, die individuell relevanten Faktoren der Beschwerden zu ermitteln, um das eine vom anderen trennen zu können und um ein optimale therapeutische Konzepte für die einzelne erkrankte Person zu entwickeln. Leitlinien einer einzelnen Disziplin für diese komplexen multidisziplinären Störungen von Regelkreissystemen werden dieser Notwendigkeit nicht gerecht.

Aus umweltmedizinischer Sicht ergeben sich mehrere diagnostische Schwerpunkte. Insbesondere bei positiver Familienanamnese hinsichtlich des Auftretens depressiver Symptomatik müssen die im Zusammenhang damit berichteten genetischen Faktoren untersucht werden. Hierzu gehört die humangenetische Untersuchung von CYP2D6, MTHFR, TPH, COMT und UGT1A1. In diesem Zusammenhang sind Medikamente und/oder Expositionen gegenüber Umweltschadstoffen zu beachten, die genetisch bedingte Minderleistungen von Enzymsystemen klinisch relevant werden lassen.

Deutlich schwieriger ist es, funktionell teratogene Effekte im Erwachsenenalter zu objektivieren, da sie in der pränatalen und frühen postnatalen Phase auf das sich entwickelnde menschliche Leben einwirken, dann aber als epigenetische Effekte über zwei bis drei Generationen weiter gegeben werden können. Sie können zu erheblichen Dysregulationen von NEIS führen. Auch diese Effekte können durch Xenobiotika und Schwermetalle ausgelöst werden. Sie sind insbesondere dann zu bedenken, wenn Depression bereits in jungem Lebensalter auftritt, was inzwischen bei 15 % der Fall sein soll. Es genügt nicht, bei Schwangeren den Konsum von Alkohol, Nikotin und anderen Drogen zu berücksichtigen. Es muss ebenso auf die Gegebenheiten von Beruf, Arbeitsplatz, privatem Wohnen und Wohnumfeld, Hobbies sowie die Ernährung geachtet werden. Die von toxikologischer Seite als unproblematisch erachtete Hintergrundbelastung der Bevölkerung mit funktionell teratogenen Stoffen, die vom Ungeborenen bis zum Greis alle gleichermaßen aber mit unterschiedlichen Risiken belastet, ist hinsichtlich solcher Effekte nicht in ausreichendem Umfang untersucht. Verfolgt man die Risikoeinschätzung vieler Xenobiotika über einen längeren Zeitraum, so wurden Richt- und Grenzwerte immer nach unten korrigiert. Dies gilt umso mehr, wenn es sich um Schadstoffgemische oder Stoffe mit nicht monotoner Dosis-Wirkungskurve handelt. Experimentell konnten solche Wirkungen mit weitreichenden Folgen für den weiteren Lebensverlauf nachgewiesen werden.

Da sich bei den meisten Patienten Depression unterschiedlich früh erst im Verlauf des Lebens entwickelt, trifft es häufig zu, dass exogene Einwirkungen für die Auslösung des Krankheitsbeginns eine zentrale Rolle spielen. Aus psychiatrischer Sicht werden psychisch traumatisierende Ereignisse als wesentlicher Grund angenommen. Aus umweltmedizinischer Sicht ist diese mit nur geringer Evidenz belegte Annahme von eher untergeordneter Bedeutung. Wahrscheinlicher ist, dass die Beeinträchtigung neurobiologischer Funktionen es nur noch ungenügend erlaubt, psychisch belastende Ereignisse adäquat zu kompensieren. Als sehr viel wichtigerer deregulierender Faktor hat sich in der Umweltmedizin die Induktion chronischer Inflammation herausgestellt, die sich bei chronischer Exposition gegenüber Schadstoffen unabhängig von toxikologischen Richt- oder Grenzwerten einstellen kann, da sie die individuelle immunologische Reaktion eines Organismus auf eine immunologisch als fremdartig erkannte Substanz darstellt. Wenn es sich dann noch um Stoffe mit hoher Halbwertszeit handelt, werden solche Reaktionen chronisch. Die Mechanismen der Beeinträchtigung des Serotoninstoffwechsel und der chronifizierenden Wirkung des in Gang gesetzten nitrosativen Stress wurden dargestellt. Vergleichbare Effekte können auch chronische Infektionen insbesondere durch intrazelluläre Erreger verursachen. Methodisch schwierig zu gestaltende umweltmedizinische Untersuchungen (es gibt keine unbelasteten Kontrollgruppen) deuten darauf hin, dass auch elektrische und elektromagnetische Felder bei chronischer Einwirkung die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (v.a. IFN- γ und TNF- α) und die damit verknüpfte Kaskade immunologischer und neurobiologischer Deregulationen durch Aktivierung derIDO, verstärkte Bildung von Kynurenin und dadurch verursachte Minderung von Serotonin in Gang setzen können (Müller: nicht publizierte Ergebnisse).

Der zweite, durch äußere Einwirkung deregulierte Weg betrifft den Energiestoffwechsel und die Kapazität freie Radikale zu

kompensieren. Hierdurch sind die Mitochondrienfunktion, der ATP- und NADH-Stoffwechsel, die Möglichkeit freie Radikale abzufangen und Stressreaktionen zu kompensieren und die Funktion der Neurotransmitter und des Endokrinium unmittelbar betroffen. Xenobiotika beanspruchen die funktionell schützenden Systeme bei langer Einwirkung erheblich. Es wird wenig beachtet, dass die detoxifizierenden, schützenden und regenerierenden Mechanismen nicht gegenüber exogenen Noxen entwickelt worden sind. Vielmehr dienen sie der Kompensation toxischer Zwischenprodukte und freier Radikale, die im endogenen Stoffwechsel auch physiologisch unvermeidbar entstehen. Bei der Exposition gegenüber Umweltschadstoffen werden zu deren Detoxifikation diese physiologischen Mechanismen für unphysiologische Aufgaben eingesetzt. Wenn dieser biologisch nicht vorgesehene Gebrauch chronisch erfolgt, kommt es zwangsläufig zu komplexen Störungen physiologischer Regulationen, die nicht mehr in notwendigem und angemessenem Maß erfolgen können. Diese Prozesse der Deregulation erstrecken sich häufig über Jahre, mitunter Jahrzehnte, so dass die pathophysiologischen Zusammenhänge nicht erkannt werden. Hinzu kommt, dass die dabei auftretenden Symptome unspezifisch sind und zunächst auch von den Betroffenen selbst nicht mit Krankheit in Verbindung gebracht werden. Auch der Laie versucht, scheinbar auf der Hand liegende Erklärungen zu finden, so dass beispielsweise Probleme des Berufs, der Partnerschaft oder der Kindererziehung als Erklärung herhalten müssen. Es wird auf diese Weise wertvolle Zeit der Diagnostik und Therapie vertan und die Chance der Primärprävention erst gar nicht genutzt. Die Tatsache, dass mit der üblichen orientierenden ärztlichen Untersuchung und der Routinelabordiagnostik in der Regel keine pathologischen somatischen Befunde zu erheben sind, lässt den Umkehrschluss nicht zu, dass ein somatischer Zusammenhang nicht gegeben ist.

Die nicht pathophysiologisch und kausal sondern auf biographische vermeintlich psychopathologische Ereignisse und Symptom ausgerichtete Sicht verhindert, dass tatsächliche Ursachen erkannt werden. Stattdessen wird das Problem individualisiert. Hierdurch unterbleiben die Suche nach Risikofaktoren und die aus deren Erkennen ableitbaren Präventionsmaßnahmen. Dies erklärt, warum die epidemiologischen Daten und die Prävalenz des Symptomenkomplexes Depression trotz hohen Aufwands keinen Rückgang erkennen lassen. Will man diese Situation verbessern, wird es unausweichlich sein, die Leitlinien für die Diagnostik und Behandlung des depressiven Symptoms fachübergreifend zu erstellen und schneller den modernen Erkenntnissen anzupassen. Der Umweltmedizin kommt dabei neben der Immunologie, Endokrinologie, Neurologie und Infektiologie eine große Bedeutung zu.

Kontakt:

Dr. med. Kurt Müller
Mozartstraße 16
D-87435 Kempten
Tel.: 0831/ 5126729
Fax: 0831/ 5409294
E-Mail: kurt.mueller@preventamed.de

Nachweise

- (1) KESSLER, R. C. (2002): Epidemiology of depression. In: GOTLIB, I. H., HAMMEN, C. L. (eds): Handbook of depression. Guilford, New York: 23-42.
- (2) KESSLER, R. C. et al. (2003): The epidemiology of major depression disorder. Results from the NCS-R. *J Am Med Ass* 289: 3095-3105.
- (3) FAUST, V. (1995): Depressionsfibel. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York.
- (4) JACOBI, F. et al. (2004): Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: Results from the German Health Interview and Examination Survey. *Psychol Med* 34: 597-611.
- (5) BOLAND, R. J. et al. (2002): Course of outcome of depression. In: GOTLIB, I. H., HAMMEN, C. L. (eds): Handbook of depression. Guilford, New York: 23-42.
- (6) VAILLANT, G.E. (1998): Natural history of male psychological health. Relationship of mood disorders vulnerability to physical health. *Am J Psychiatry* 155: 929-931.
- (7) WULSIN, L. W. et al. (1999): A systemic review of mortality of depression. *Psychosom Med* 61: 6-17.
- (8) ARIYO, A. A. et al. (2000): Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation* 102: 1773-1779.
- (9) KINDER, L. S. et al. (2004): Depression and metabolic syndrome in young adults. Findings from the 3rd national health and nutrition examination survey. *Psychosom Med* 66: 316-322.
- (10) PENNINX, B. et al. (1999): Minor et major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 56: b889-898.
- (11) PASIC, J. et al. (2003): Cytokines in Depression and Heart Failure. *Psychosomatic Medicine* 65: 181-193.
- (12) MÜLLER, K. E. et al. (1997): Szintigraphie der dopaminergen D2-Rezeptoren bei Belastung durch Xenobiotika. *Arzt und Umwelt* 10(1): 28-31.
- (13) MÜLLER, K. E. et al. (2008): Umweltbedingte Schäden an postsynaptischen Membranen von Dopamin-D2-Rezeptoren. *umwelt medizin gesellschaft* 21(1): 15-19.
- (14) MÜLLER, K. E. et al. (2007): Genetische Polymorphismen der Catechol-O-Methyltransferase (COMT). *umwelt medizin gesellschaft* 20(4): 282-288.
- (15) WOLFERDORF, M. et al. (1982): Zur Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen. In: BRICKENSTEIN, H. et al.: Depressionen. Hippokrates, Stuttgart: 111-125.
- (16) FAUST, V., FAUST, E. (1994): Seelische Störungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- (17) ANGST, J. (1998): Klassifikation der Depression aus historischer Perspektive. *Jatros* 14 (3/Suppl): 6-11.
- (18) WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION: International Classification of Diseases and related Health Problems 10th Revision (ICD 10).
- (19) AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994): DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.).
- (20) DÖRNER, G. (1973): Zur Bedeutung prä- oder postnataler Regelung neuroendokriner Systeme. *Endokrinologie* 61: 107-124.
- (21) DÖRNER, G. (1974): Environment dependent brain differentiation and neuroendocrine function. In: SCHWAB, D. F., SCHADE, J. P. (eds): Progress in Brain Research 4: 221-237.
- (22) MÜLLER, K. E. (2009): Epigenetik und funktionelle Teratologie. *umwelt medizin gesellschaft* (22)4: 305-311.
- (23) MÜLLER, K. E. (2008): Störung der immuno-neurogenen Kommunikation. *OM - Z f Ortomol Med* 3: 9-13.
- (24) HEGERL, U., RUPPRECHT, R. (2006): Affektive Störungen. In: FÖRSTL, H., HAUTZINGER, M., ROTH, G. (Hrsg): Neurobiologie psychischer Störungen. Springer, Heidelberg: 424-447.
- (25) PALL, M. (2007): Explaining Unexplained Illnesses. Harrington Park Press, New York.
- (26) HILL, H. U. et al. (2010): Multiple Chemikalien Sensitivität. Ein Krankheitsbild der chronischen Multisystemerkrankungen (CMI). Shaker Verlag, Aachen.
- (27) CHANG, Q. et al. (2009): Cytokine-Induced Sickness Behavior and Depression. In: SIEGEL, A., ZALCMAN, S. (eds): The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders, Springer, New York.
- (28) PRANG, M. et al. (2003): MCS - ein NF- β -getriggelter Entzündungsprozess. *Zeitschr Umweltmed* 11(2): 80-86.
- (29) GIES, A. (2010): Hormonwirksame Chemikalien. Internationales Symposium der Luxemburgischen Gesellschaft für Andropause und Menopause. Luxemburg 25.-26. Juni 2010.
- (30) MÜLLER, K. E. (2009): Vorlesung Umweltmedizin im Master-Studiengang für postgraduierte ärztliche Weiterbildung in Präventionsmedizin. Dresden International University (DIU).
- (31) MENKES, D. B. et al. (2000): Interferons, serotonin and neurotoxicity. *Psychol Med* 30 (2): 259-268.
- (32) MONTKOWSKI, A. et al. (1997): Verhaltenseffekte von Interleukin-1. In: SCHULZ, K. H., KUGLER, J., SCHEDLOWSKI, M.: Psychoneuroimmunologie. Huber, Bern, Göttingen.
- (33) MAES, M. et al. (1991): Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatr Scand* 84: 379-386.
- (34) LANQUILLON, S. et al. (2000): Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Neuropharmacology* 22(4): 370-379.
- (35) ANISMAN, H. et al. (2002): Further evidence for the depressive effect of cytokines: Anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav Immun* 16(5): 544-548.
- (36) ROITT, I., BROSTOFF, J., MALE, D. (2001): Immunology. Mosby; London, New York.
- (37) WICHERS, M. et al. (2002): The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropharmacol* 5(4): 375-388.
- (38) WIDNER, B. et al. (2002): Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression - what is the link? *Brain Behav Immun* 16(5): 590-595.
- (39) FUJIGAKI, S. et al. (2002): Accelerated by Toxoplasma gondii Infection Is Abolished in Gamma Interferon-Gene-Deficient Mice: Cross-Regulation between Inducible Nitric Oxide Synthase and Indolamine-2,3-Dioxygenase. *Infect Immun* 70(2): 779-786.
- (40) FRANK, I. et al. (1997): Autoimmunität bei Patienten mit zellulärer Sensibilisierung gegenüber Dentalmetallen. *Immun Inf* 2: 70-76.
- (41) WALTHER, D. J. et al. (2003): A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 66(9): 1673-1680.
- (42) RADWANSKI, E. R. et al. (1995): Tryptophan Biosynthesis and Metabolism: Biochemical and Molecular Genetics. *Plant Cell* 7: 921-934
- (43) DEVLIN, T. M. (2002): Textbook of Biochemistry. Fifth edition. Wiley-Liss & Sons, New York.
- (44) ROSKOSKI, R. (1996): Biochemistry. Saunders, Philadelphia.
- (45) SHAW, K. et al. (2002): Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD003198.
- (46) STUDNITZ, W. (2005): Tryptophanhydroxylase im Corpus pineale beim Menschen. *Cell Mol Life Sci* 23(9): 711.
- (47) PETERS, E. J. et al. (2004): Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response. *Mol Psychiatry* 9(9): 879-889.
- (48) RUJESCU, D. et al. (2002): Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Mol Psychiatry* 7(9): 1023-1029.
- (49) ZILL, P. et al. (2004): SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. *Mol Psychiatry* 9(11): 1030-1036.
- (50) JACOBS, B. L. et al. (2000): Adult brain neurogenesis and psychiatry: A novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 5: 262-269.
- (51) YASHUHIKO, S. et al. (1997): Decreased prefrontal dopamin D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385: 634-636.
- (52) OZAKI, N. et al. (2003): Serotonin transporter missense mutation associated with complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psych* 8: 933-936.
- (53) UENO, S. (2003): Genetic polymorphisms of serotonin and dopamine transporters in mental disorders. *J Med Invest* 50(1-2): 25-31.
- (54) CERVILLA, J. A. et al. (2007): The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5 HTTLPR genotype: evidence from Spanish PREDICT-Gene cohort. *Mol Psychiatry* 12: 748-755.
- (55) SCHLOSS, P. et al. (1998): The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol* 12(2): 115-121.
- (56) SCHNAKENBERG, E. (2006): Der Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Wirksamkeit von Medikamenten. *Dt Zschr Onkol* 38: 16-21.
- (57) INGELMAN-SUNDBERG, M. (2004): Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics* 5: 6-13.
- (58) LLERNA, A. et al. (1993): Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of the cytochrome P450 2D6. *Acta Psychiatr Scand* 87: 23-28.

- (59) ROBERTS, R. L. et al. (2004): Association between cytochrome P450 2D6 genotype and harm avoidance. *Am J Med Part*; 127B: 90-93.
- (60) FONNE-PFISTER, R. et al. (1988): Xenobiotic and endobiotic inhibitors of cytochrome P-450d1 function, the target of the debrisoquine/sparteine type polymorphism. *Biochem Pharmacol* 37: 3829-3835.
- (61) YU, A. M. et al. (2003): Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetics* 13: 173-181.
- (62) LEONARD, B. E. (2007): Inflammation, Depression and Dementia. Are they connected? *Neurochem Res* 32: 1749-1756.
- (63) KUKLINSKI, B. (2006): *Das HWS-Trauma*. Auum Verlag, Bielefeld.
- (64) MAES, M. et al. (1992): Evidence for systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjugation with monoclonal antibody staining. *Psychol Med* 22: 45-53.
- (65) MAES, M. et al. (1995): The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 20: 111-116.
- (66) WEST VAN, D. et al. (1999): Activation of inflammatory response system: A new look at the ethiopathogenesis of major depression. *Neuroendocrin Lett* 20(1-2): 11-17.
- (67) O'BRIEN, S. M. et al. (2004): Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 19(6): 397-403.
- (68) CAPURON, L. et al. (2000): Early Depressive Symptoms in Cancer Patients Receiving Interleukin 2 and/or Interferon Alpha-2b Therapy. *J Clin Oncol* 18(10): 2143-2151.
- (69) BODE, L. et al. (2003): Borna Disease Virus Infection, a Human Mental-Health Risk. *Clin Microbiol Rev* 16(3): 534-545.
- (70) ERHARDT, S. et al. (2001): Kynuric acid is elevated in cerebrospinal fluid in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 313: 96-98.
- (71) LEDOCHOWSKI, M. et al. (1999): Fructose malabsorption and the decrease of serum tryptophan concentration. In: HUETHER, G., KOCHEN, W., SIMAT, T. J., STEINHART, H. (eds): *ISTRY '98 Proceedings: Tryptophan, Serotonin, Melatonin - Basic Aspects of Applications*. Plenum Press New York, London.
- (72) LEDOCHOWSKI, M. et al. (2000): Fruktosemalabsorption. *J Ernährungsmed* 3: 10-14.
- (73) CHOI, Y. K. et al. (2003): Fructose Intolerance: An Under-Recognized Problem. *Am J Gastroenterol* 6: 1348-1353.
- (74) SCHAUENSTEIN, K. et al. (2006): Regulation von Immunfunktionen durch Katecholamine. In: STRAUB, R. (Hrg): *Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen*. Bd. 1, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen: 91-102.
- (75) ELENKOV, I. J. et al. (2000): The sympatic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52: 595-638.
- (76) MIGNINI, F. et al. (2003): Autonomic innervations of immune organs and neuroimmune modulation. *Auton Autacoid Pharmacol* 23:1-25.
- (77) PICHOT, W. et al. (2001): Reduced dopaminergic activity in depressed suicides. *Psychoneuroendocrinology* 26: 331-335.
- (78) PICHOT, W. et al. (2004): Dopaminergic function in panic disorder: comparison with major and minor depression. *Biol Psychiatr* 32: 1004-1011.
- (79) EBERT, D. et al. (1997): Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Nervenarzt* 68: 545-555.
- (80) TATSCH, K. (1997): Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) bei Erkrankungen der Basalganglien. *Nuklearmedizin* 20(1): 45-53.
- (81) OKUBA, Y. et al. (1997): Decreased prefrontal dopamin D1-receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385: 634-636.
- (82) MÜLLER, K. E. (2000): Toxisches Parkinson-Syndrom nach Pentachlorphenol-Exposition. *Z f Umweltmed* 8(4): 225-227.
- (83) MENEGON, A. (1998): Parkinson's disease, pesticides and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* 352: 1344-1346.
- (84) GARLOW, S. J. et al. (1999): The neurochemistry of mood disorders: clinical studies. In: CHARNEY, D. S., NESTLER, E. J., BUNNY, B. S. (eds): *Neurobiology of mental illnesses*. Oxford University Press, Oxford: 510-540.
- (85) FÖRSTL, H. et al. (1992): Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 22(4): 877-884.
- (86) BERMANN, R. M. et al. (1999): Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *Arch Gen Psychiatry* 56: 395-473.
- (87) AXELROD, J. et al. (1958): Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem* 233: 702-705.
- (88) PEKKA, T. et al. (1999): Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the New Selective COMT Inhibitors. *Pharmacol Rev* 51(4): 593-622.
- (89) GOODMAN, J. E. et al. (2002): Characterization of human soluble high and low activity Catechol-O-Methyltransferase catalyzed catechol estrogen methylation. *Pharmacogenetics* 12(7): 517-528.
- (90) MÜLLER, K. E. et al. (2008): Die Bedeutung der Glukuronidierung bei umweltmedizinischen Erkrankungen am Beispiel der UDP-Glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1). *umwelt medizin gesellschaft* 21(4): 295-300.
- (91) BRAY, N. et al. (2003): A Haplotype Implicated in Schizophrenia Susceptibility Is Associated with Reduced COMT Expression in Human Brain. *Am J Hum Genet* 73: 152-161.
- (92) ABDOMALEKY, H. M. et al. (2006): Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 15(21): 3132-3145.
- (93) GOYETTE, P. et al. (1998): Gene structure of human mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genom* 9: 652-656.
- (94) FROSST, P. et al. (1995): A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 10: 111-113.
- (95) KANG, S. et al. (1991): Intermediate hyperhomocysteinemia resulting from compound heterozygosity of methylenetetrahydrofolate reductase mutations. *Am J Hum Genet* 48: 546-551.
- (96) JANOWSKI, D. S. et al. (1995): The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. In: BLOOM, F. E., KUPFER, D. J. (eds): *Psychopharmacology: The fourth generation of Progress*. Raven Press, New York: 141-166.
- (97) LOHMANN, K. (1929): Über die Pyrophosphatfraktion im Muskel. *Naturwissenschaften* 17 (31): 624-625.
- (98) GARRETT, R., GRISHAM, C. M. (2009): *Biochemistry 4th Ed*. Cengage Learning Services: 849.
- (99) KUKLINSKI, B. (2005): Zur Praxisrelevanz von nitrosativem Stress. *umweltmedizin-gesellschaft* 18(2): 95-105.
- (100) MYHILL, S. et al. (2009): Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Exp Med* 2: 1-16.
- (101) NYLANDER, M. (1989): Mercury in pituitary glands of dentists. *Lancet* 1: 442.
- (102) HOLLSBOER, F. et al. (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 17: 187-205.
- (103) STARKMANN, M. M. et al. (1981): Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Arch Internat Med* 141: 215-219.
- (104) NEMEROFF, C. B. et al. (1984): Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing-factor like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226: 1342-1343.
- (105) PETERSENN, S., SCHULTE, H. M. (1997): Nebennierenrinde. In: MENG, W., ZIEGLER, R.: *Endokrinologie*. Gustav Fischer, Jena.
- (106) BIGERT, C. et al. (2005): Salvia cortisol - a new approach in noise research to study stress effects. *Int J Hyg Environ-Health* 208: 227-230.
- (107) Nathan, C. (1992): Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 6: 3051-3064.
- (108) NATHAN, C. et al. (1994): Nitric oxide synthase: roles, tolls and controls. *Cell* 78: 915-918.
- (109) BREDD, D. S. et al. (1994): Nitric oxide: a physiological messenger molecule. *Ann Rev Biochem* 63: 175-195.
- (110) BECKMANN, J. S. et al. (1996): Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 27: C1424-C1437.
- (111) PALL, M. et al. (2001): Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanisms for common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 933: 323-329.
- (112) PALL, M. (2002): NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB* 16: 1407-1417.
- (113) BARTRAM, F. (2005): Immuninduzierte Entzündungsprozesse durch chronische Chemikalienbelastung. *umweltmedizin-gesellschaft* 18(3): 202-208.
- (114) KUKLINSKI, B. (2005): Zur Praxisrelevanz von nitrosativem Stress. *umweltmedizin-gesellschaft* 18(2): 95-105.