



Die Neuroendokrine Stressachse – wunder Punkt bei Depressionserkrankungen

Kurt E. Müller

Berlin

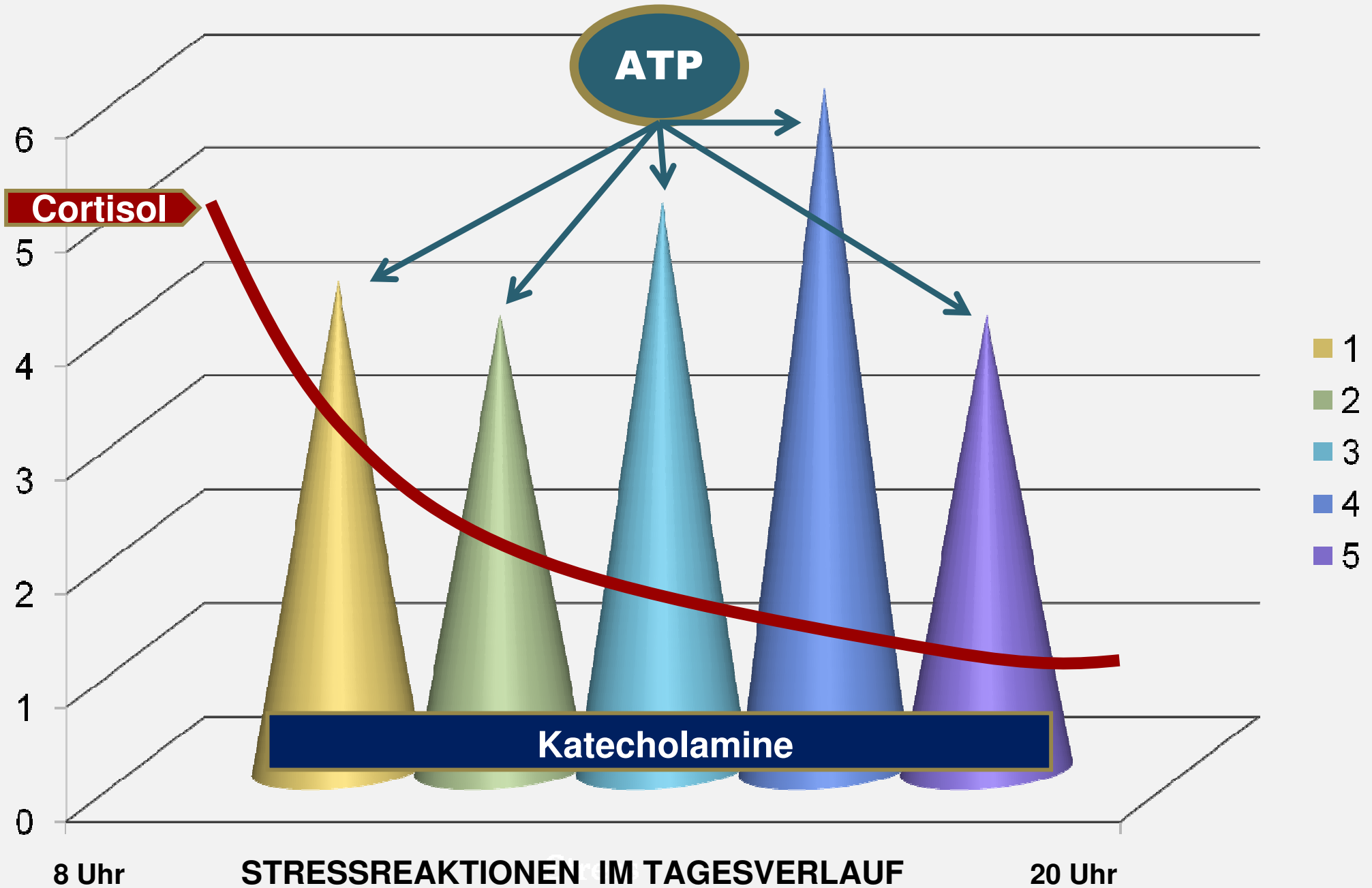
Dr. Kurt E. Müller
Dermatologie – Berufsdermatologie – Umweltmedizin
EUROPAEM, dbu, DDG, DBG
Dresden International University (DIU)
Mozartstraße 16
D 87435 Kempten – Germany
T: +49 (0)831 5126729 – F: +49 (0)831 5409294



Stressreaktion durch Katecholamine

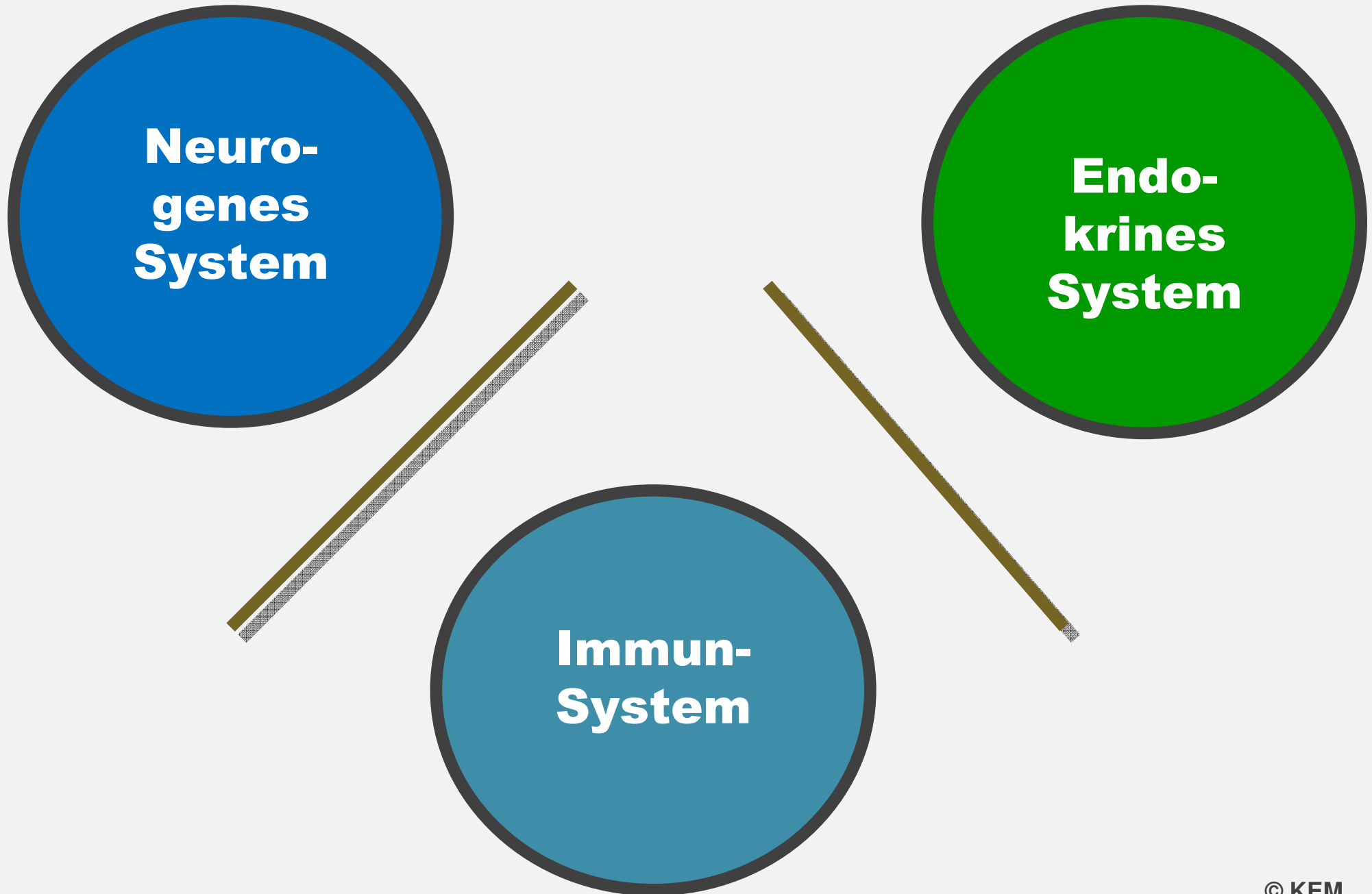
versus

Stressreaktion durch Cortisol

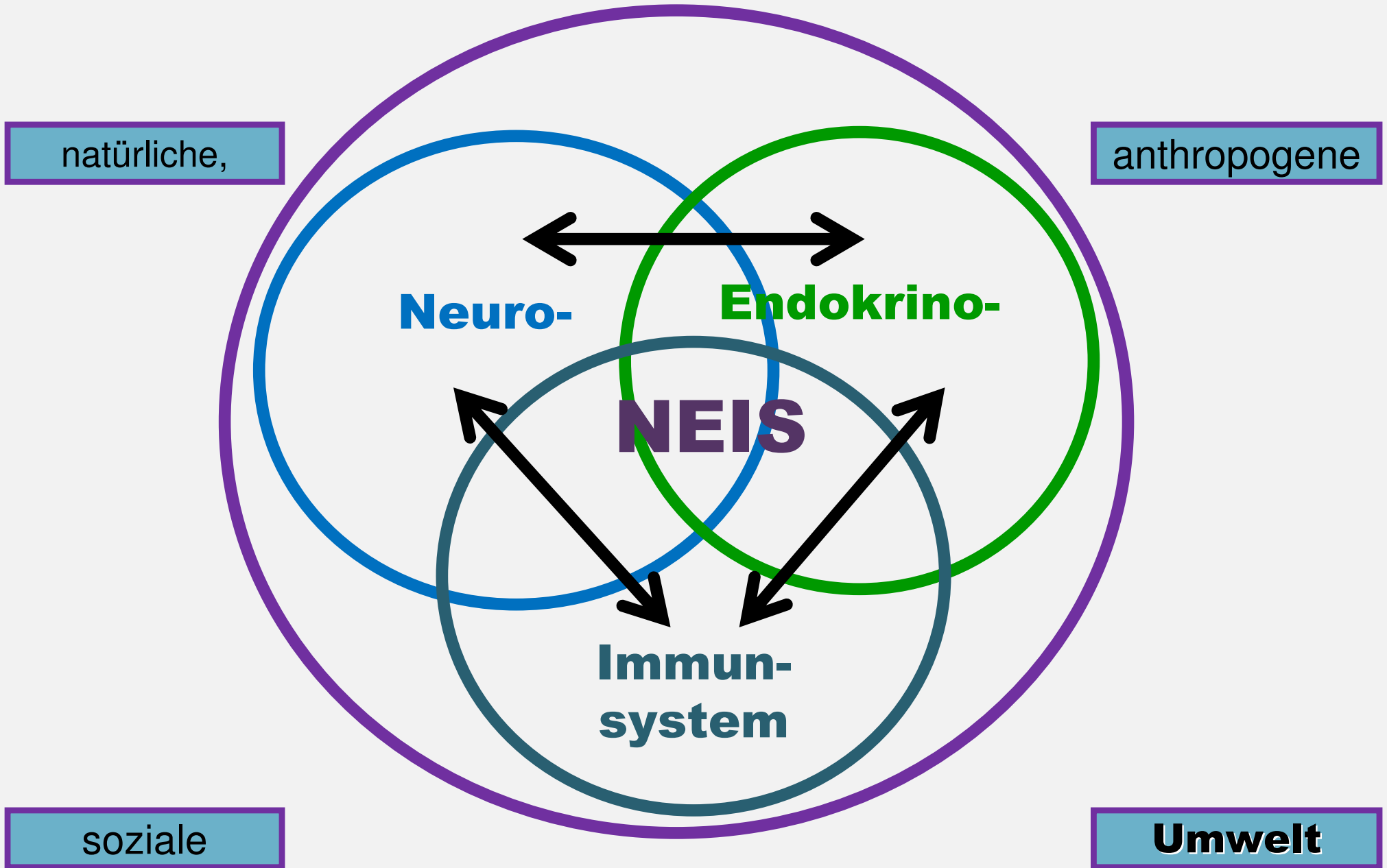


Neurogenes, endokrines und immunes System

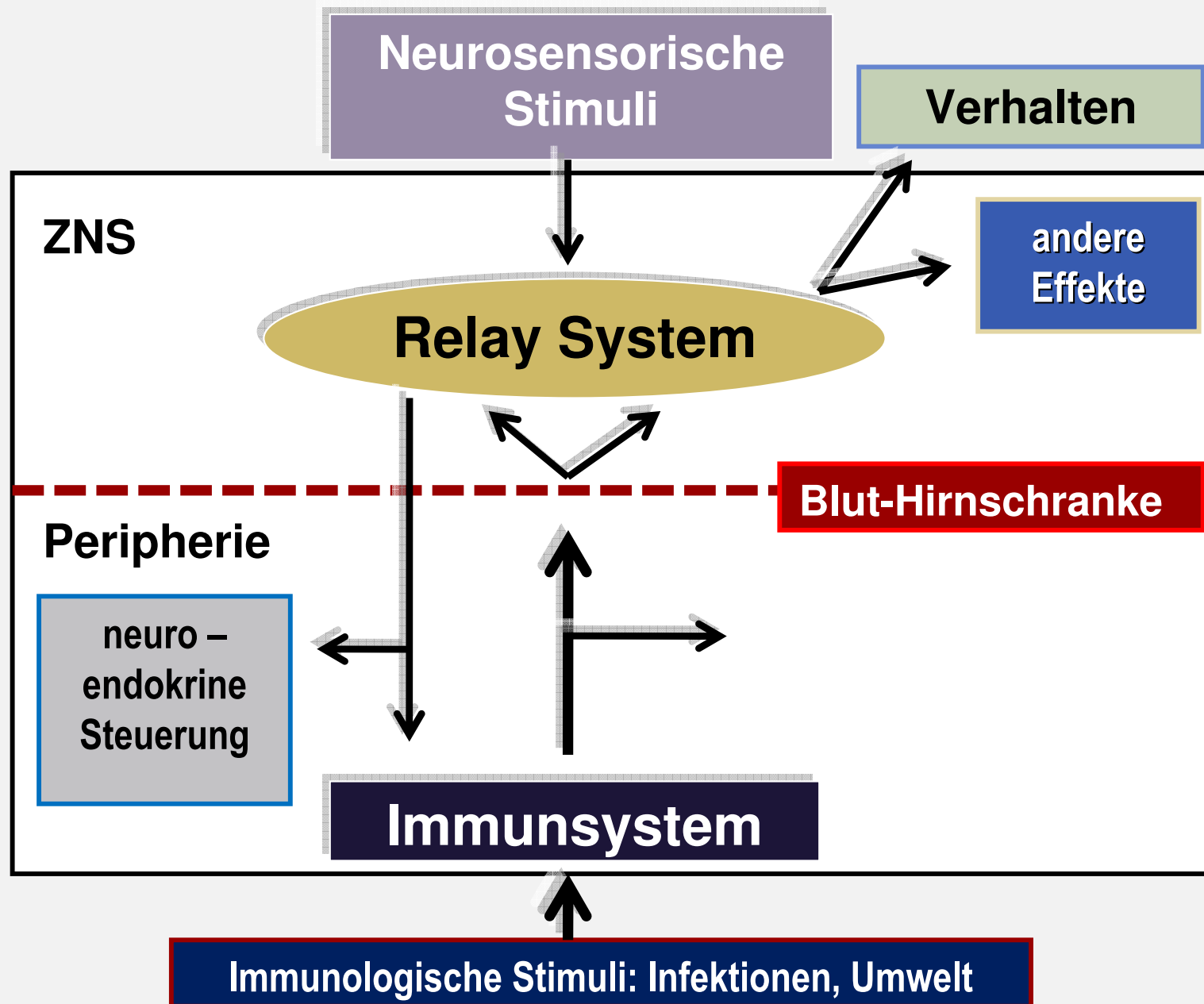
Historisches Verständnis



Neuroendokrinoimmunsystem (NEIS) Funktionelle Interaktion und Kooperation

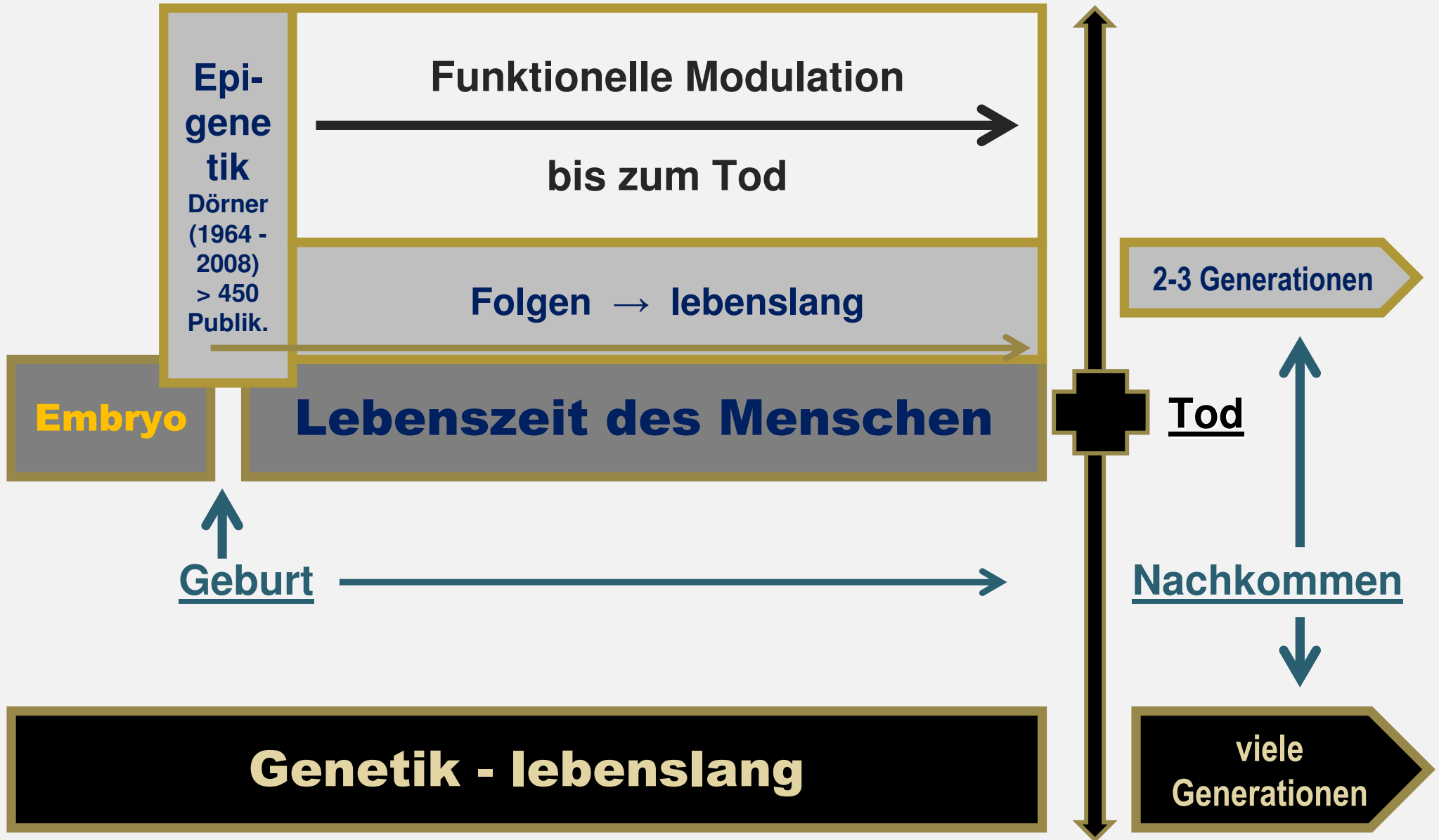


Integration von immunen und neurosensorischen Signalen

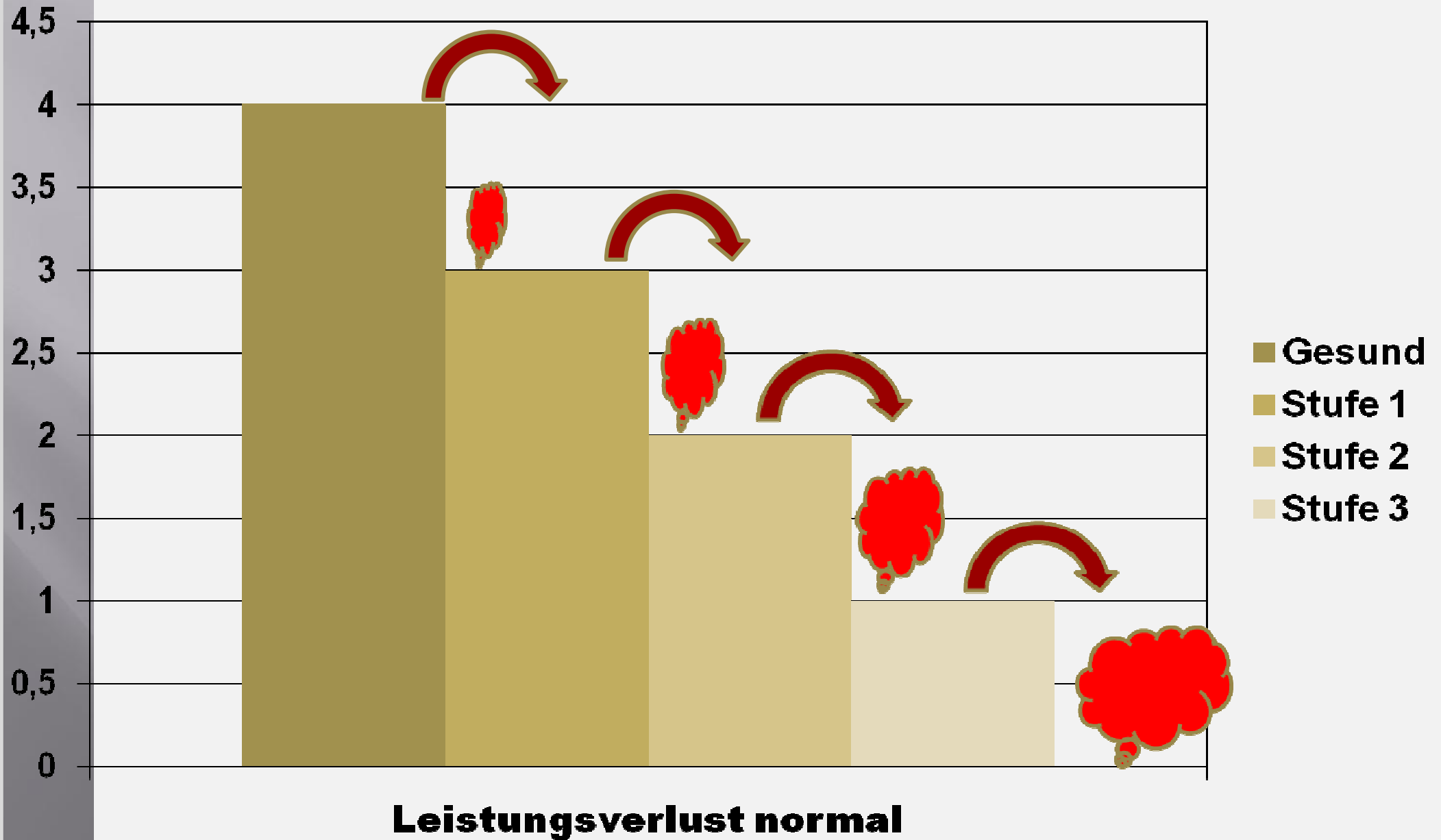


Konditionierung von NEIS

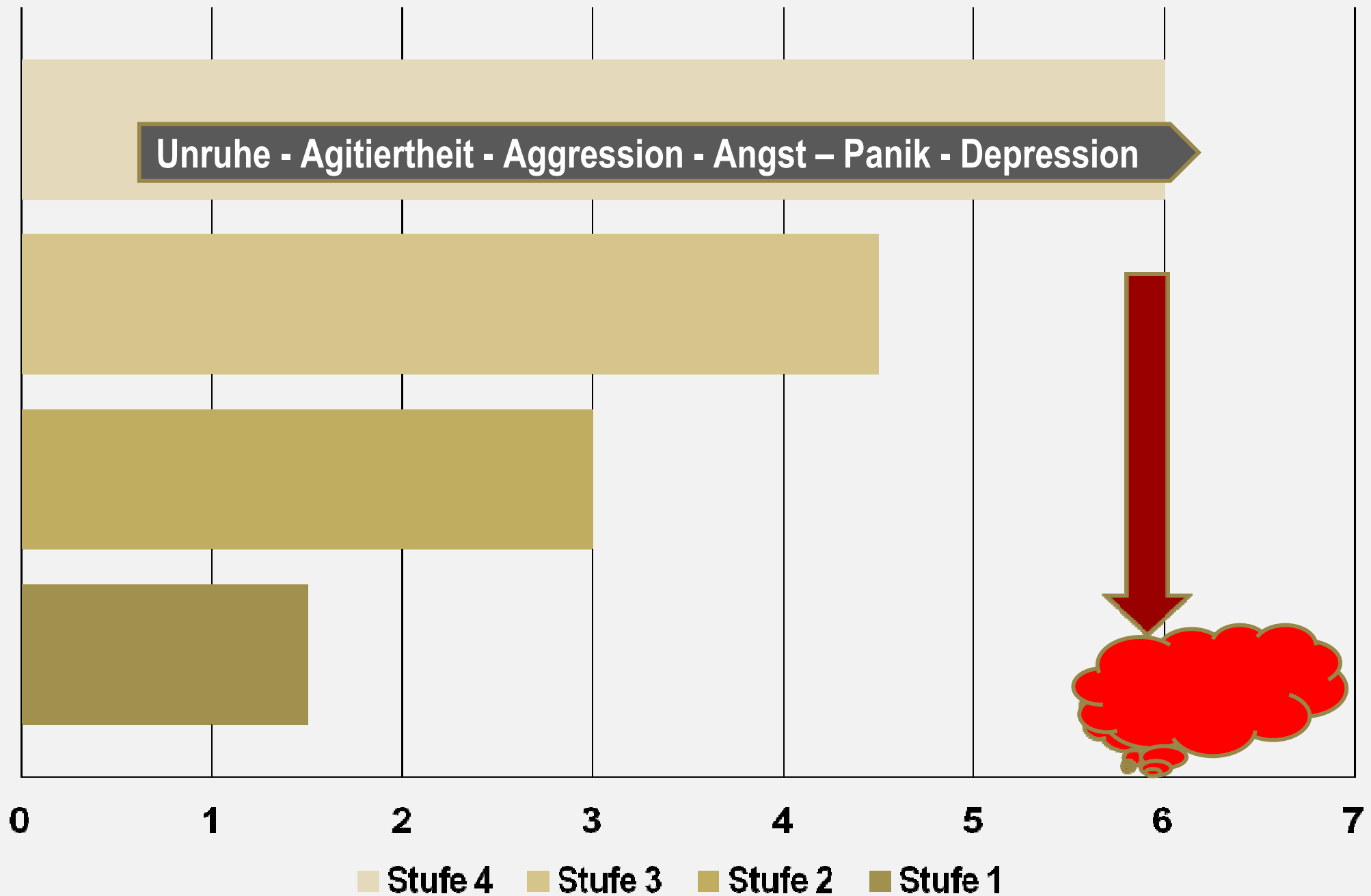
Genetik – Epigenetik – Funktionelle Modulation



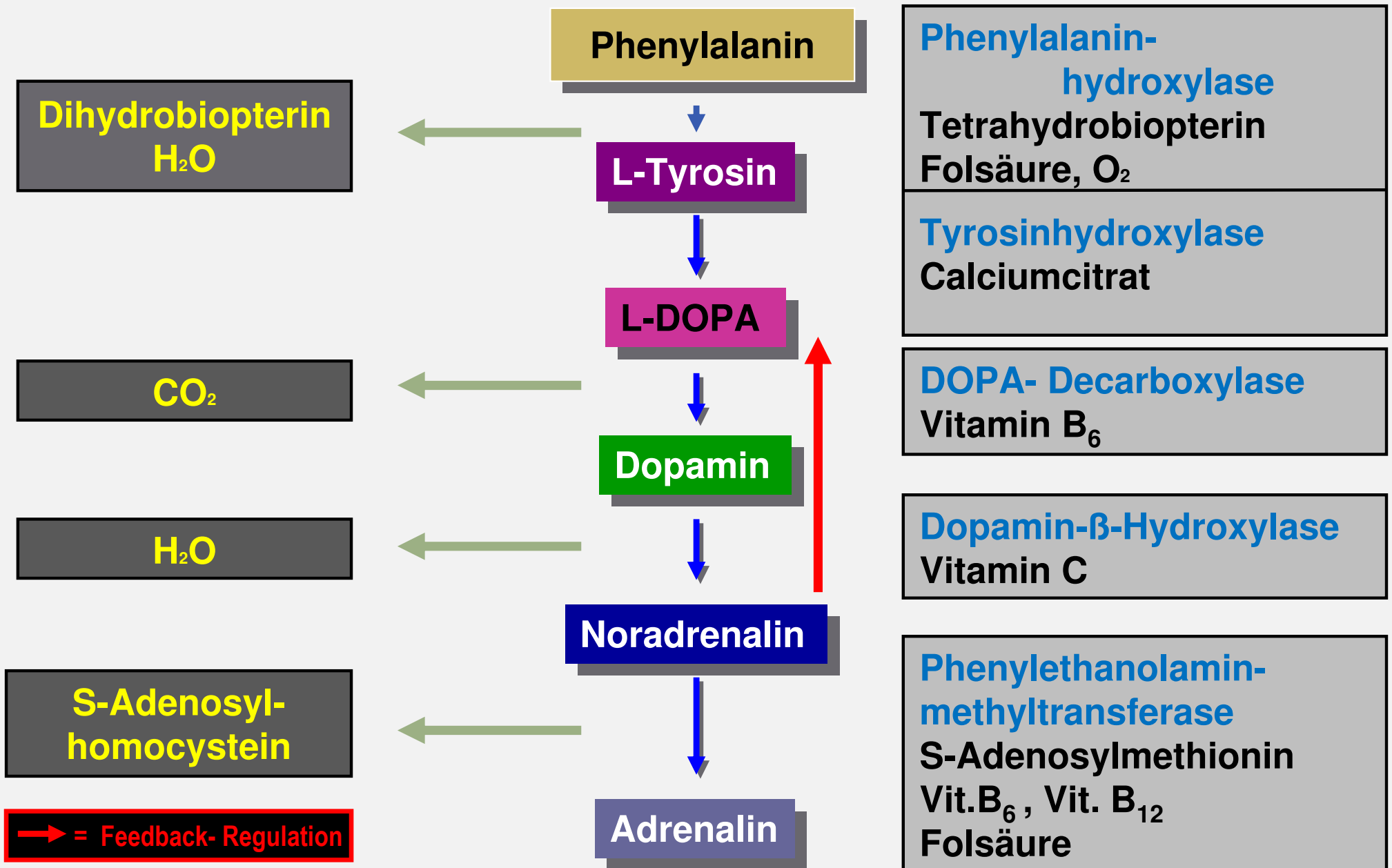
Leistungsverlust bei COMT Val158Val



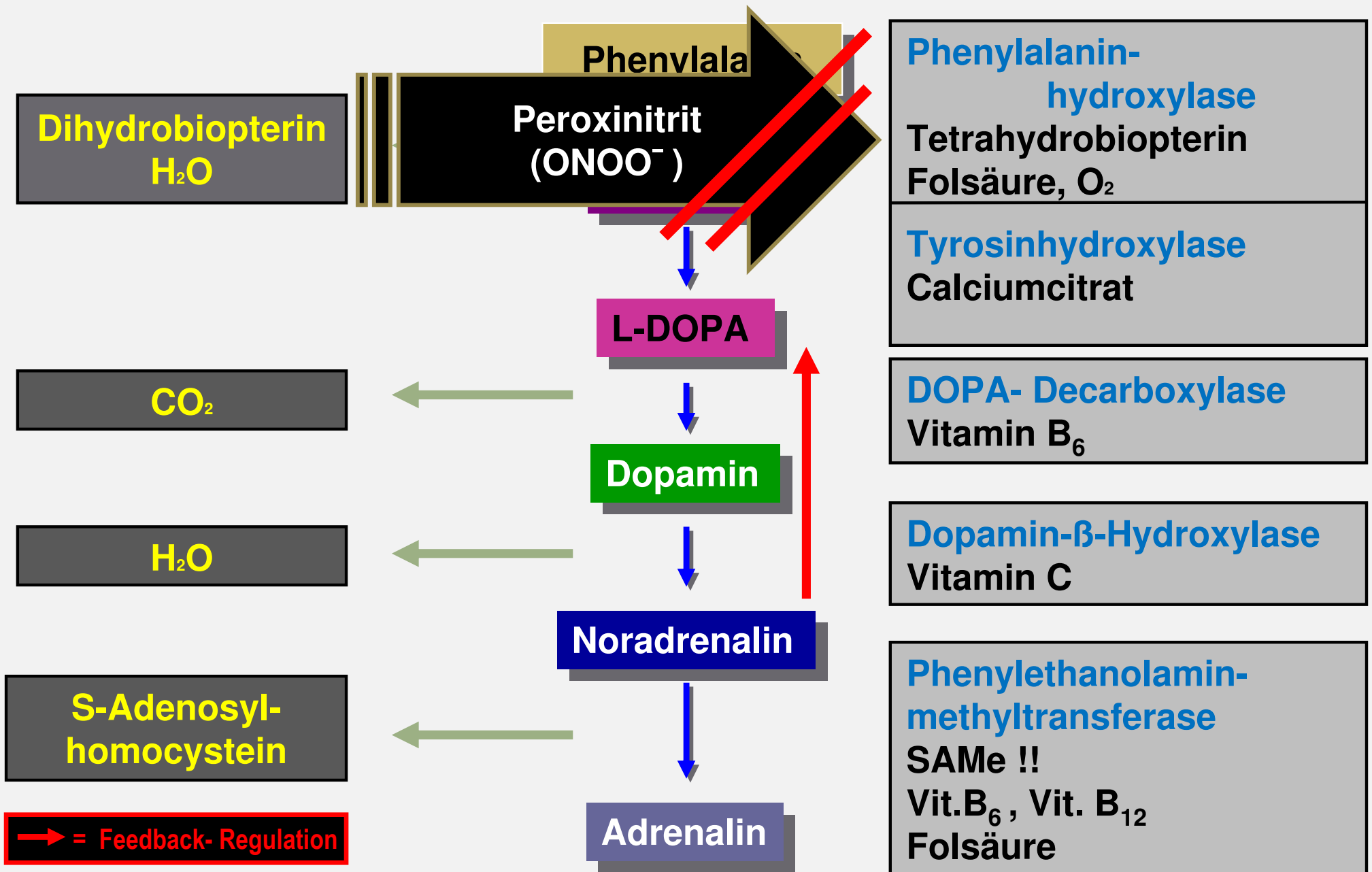
Leistungsverlust bei COMT Val158Met und Met158Met Polymorphismus



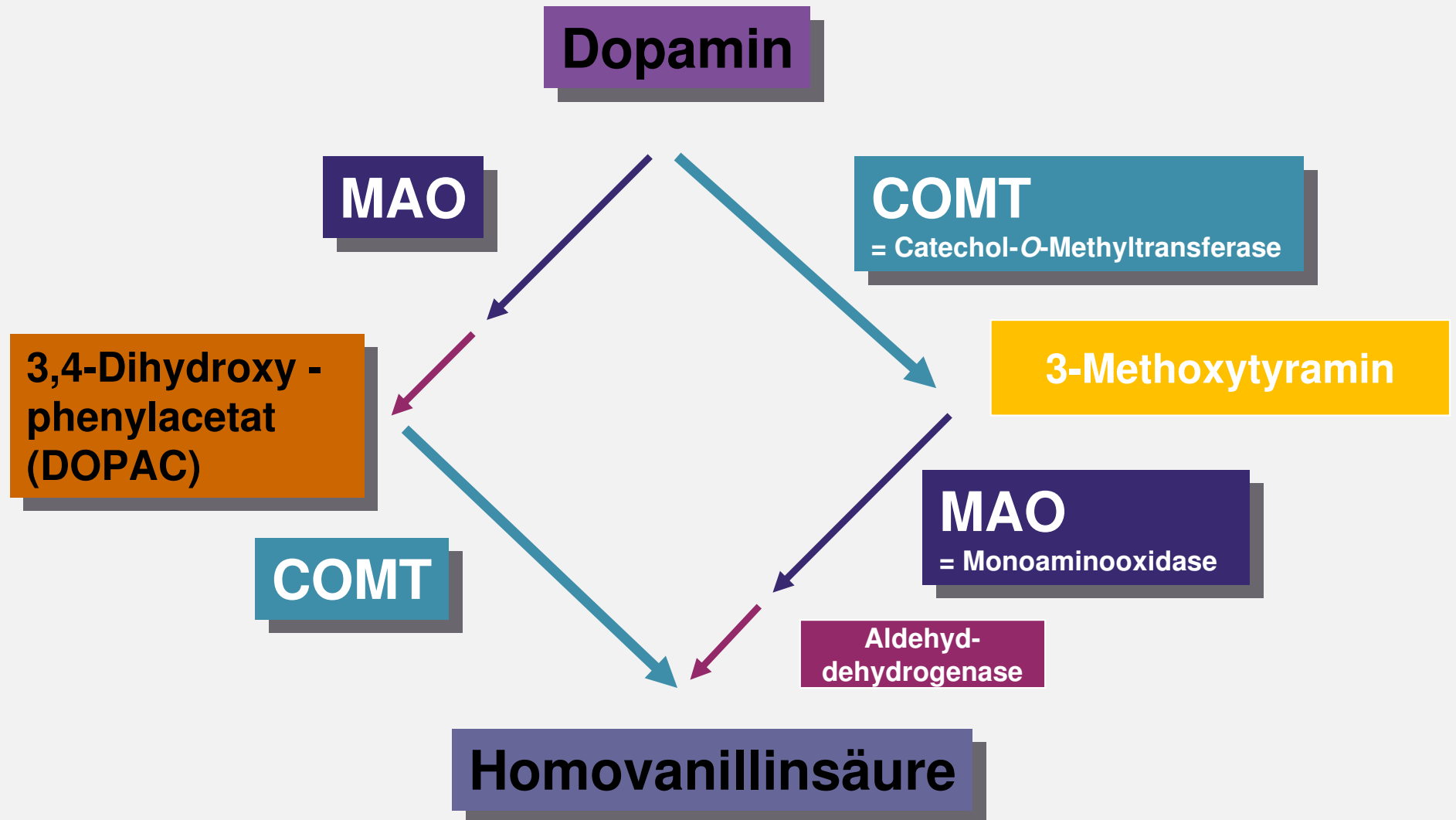
Katecholamine



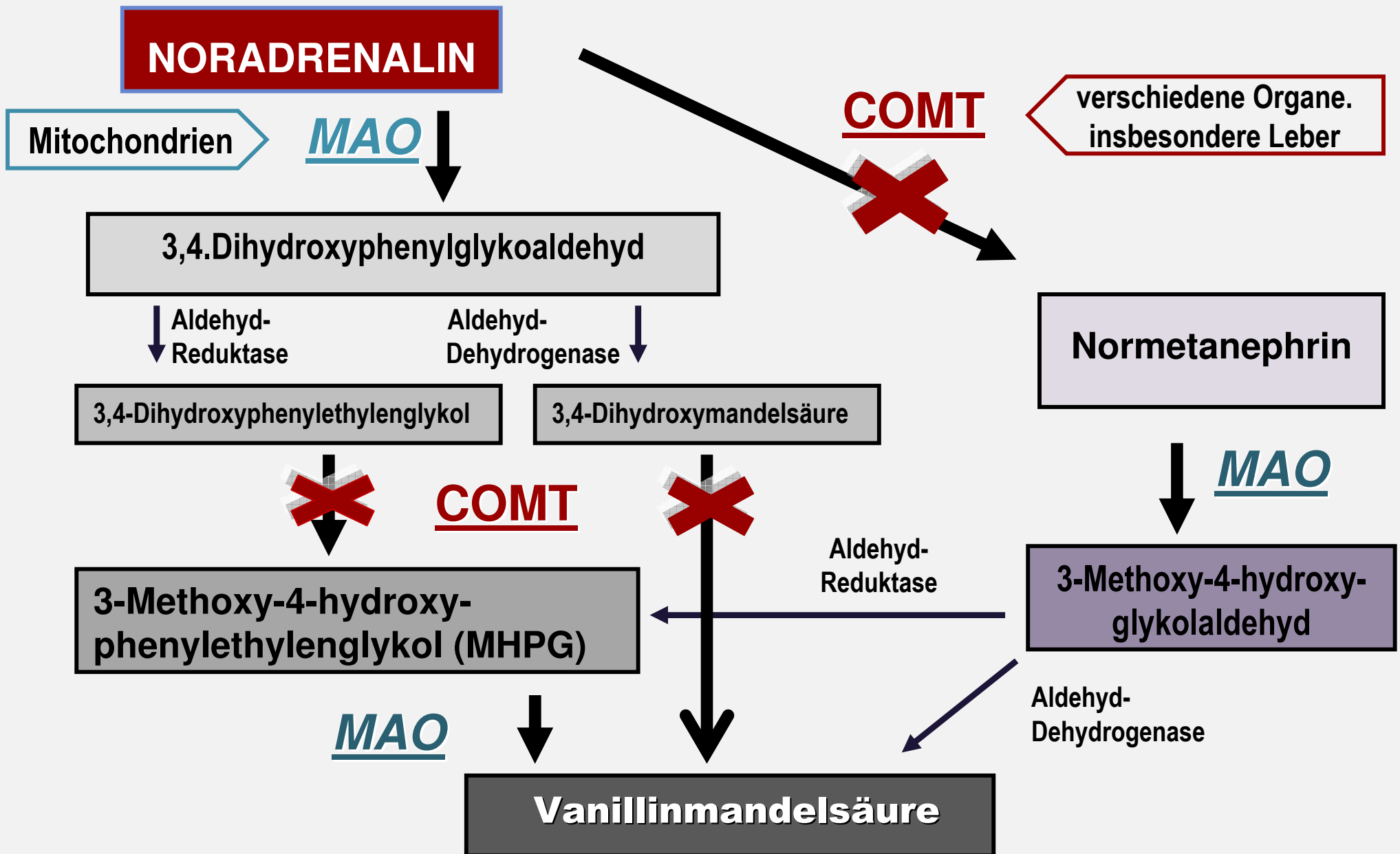
Katecholamine



Katabolisierung von Dopamin



Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) Katabolisierung von Noradrenalin



o Klassische Orte der Synthese

- Gehirn
- chromaffine Zellen der NNR
- sympathisches NS

o Neu erkannte Orte der Synthese

- T-Lymphozyten
- B-Lymphozyten
- NK-Zellen
- dendritische Zellen
- Makrophagen

Was ist COMT? Was macht COMT?

COMT: Catechol - O - Methyltransferase

Funktion : Enzymatischer Abbau der Katecholamine
Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin
„Stresshormone“

Interaktion: mit der Monoaminoxidase (MAO)

Aufgabe der Katecholamine:

Leistungssteigerer

Lebensretter

holen das Letzte aus uns heraus

**Diktatoren aller anderen neuroendokrinen
Funktionen**

Phänotyp der „getuneten Menschen“

Phänomen

positiv

schlank
asketisch
ausdauernd
Siegertyp
interessierte Zuwendung
Vielseitigkeit
hohes Tempo
Redebegabung
Sprachbegabung
schnelles Verstehen komplexer Zusammenhänge

negativ

hager, kachektisch
anorektisch
keine Erkennung von Grenzen
nicht verlieren können
störende Eindringlichkeit
Alleswisserei
Ungeduld
hastiges Sprechen, Redefluss in das Wort fallen
Affektiertheit der Sprache
Entwicklung der Gedanken anderer nicht abwarten können

Phänotyp der „getuneten Menschen“

Phänomen

positiv

negativ

gute Kenntnisse

Besserwisserei

Genauigkeit

Pedanterie

Kampfgeist

(verbale) Aggressivität

Entschlossenheit

Angst/Panik

**Entspannung durch
Aktivität**

***kein Kontemplation
oder Meditation***

Sportlichkeit

Teamgeist gering

Erfolgsorientiertheit

Rücksichtslosigkeit

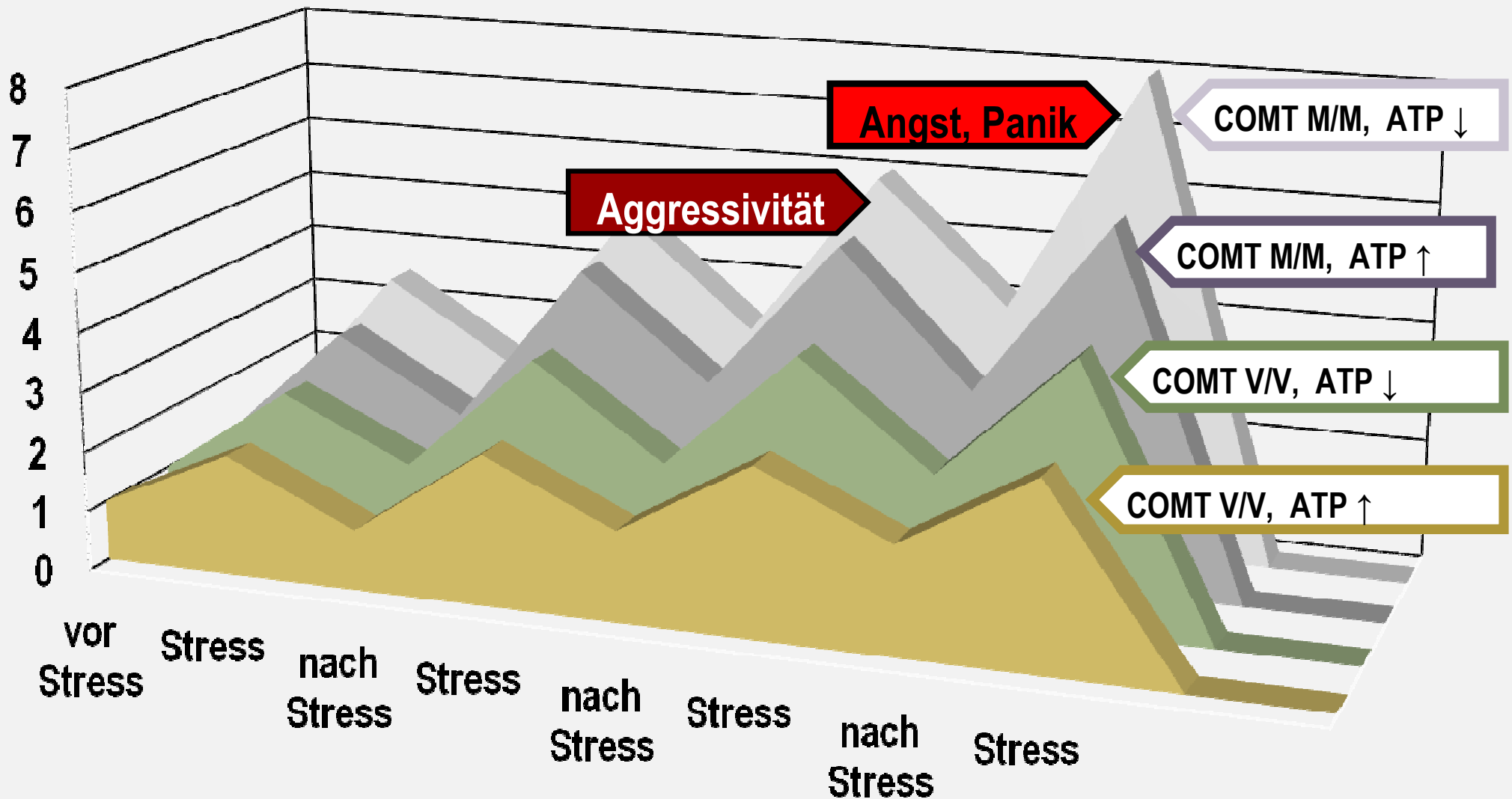
soziale Kompetenz

soziale Frustration

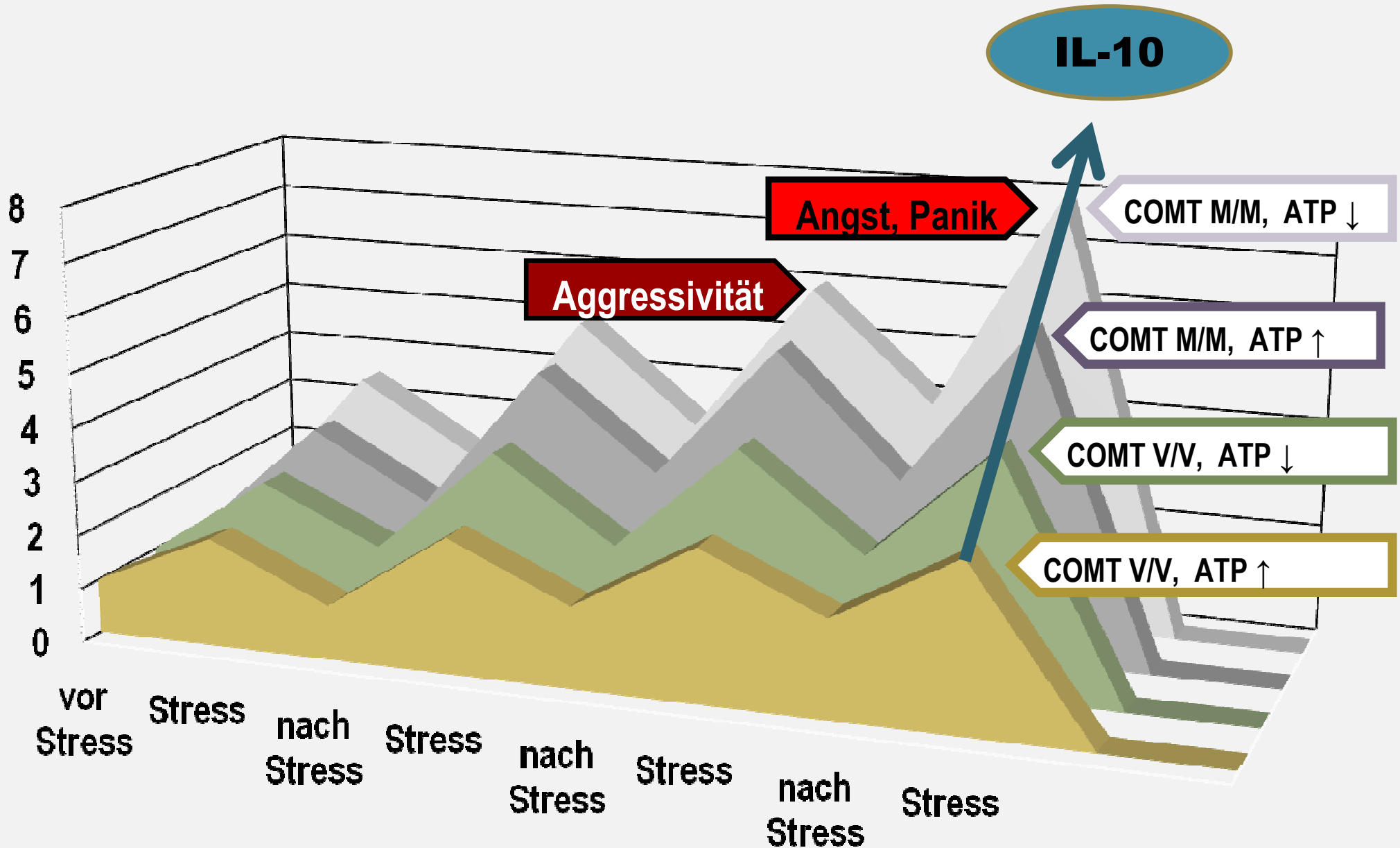
COMT Val158Met und Met158Met Polymorphismen Phänotyp (*prima vista*)



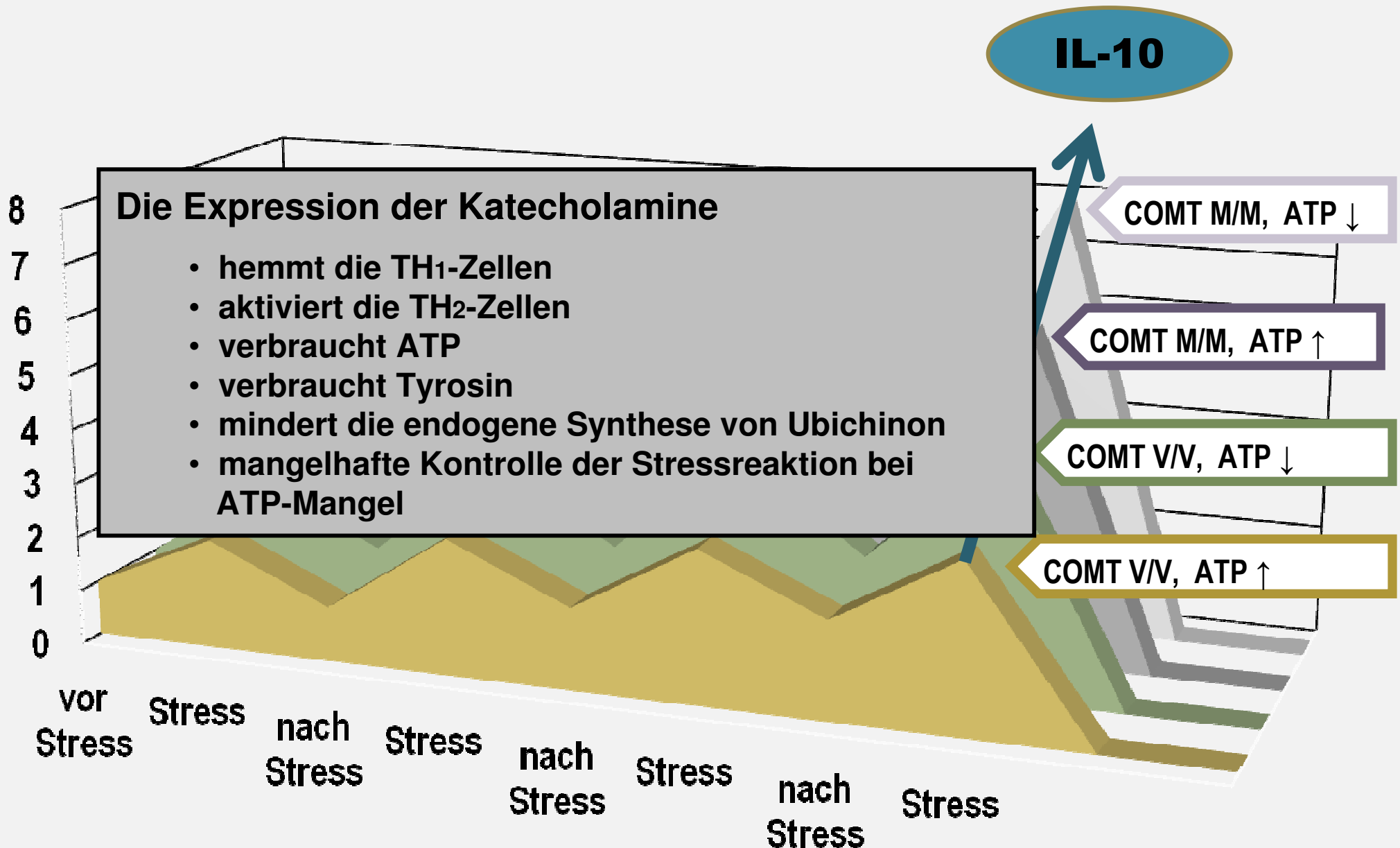
Eskalation der Stressreaktion in Abhängigkeit von ATP und COMT-Polymorphismus



Eskalation der Stressreaktion in Abhängigkeit von ATP und COMT-Polymorphismus



Eskalation der Stressreaktion in Abhängigkeit von ATP und COMT- Polymorphismus



Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Val/Met-Polymorphismus und Geschlecht

Männer

Leistungsfähigkeit

Optimaler

Leistungsbereich

Stress

Dopamin

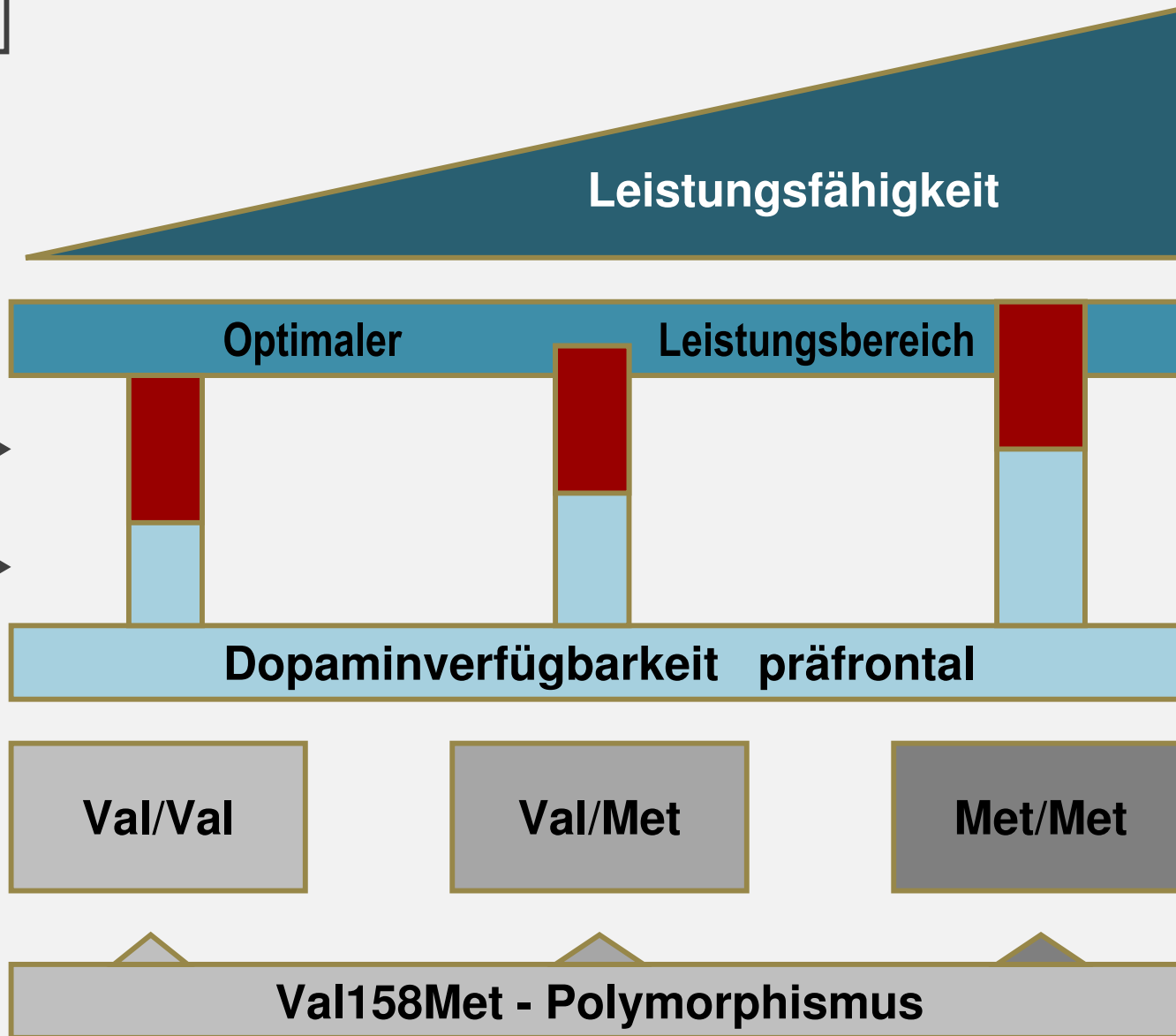
Dopaminverfügbarkeit präfrontal

Val/Val

Val/Met

Met/Met

Val158Met - Polymorphismus

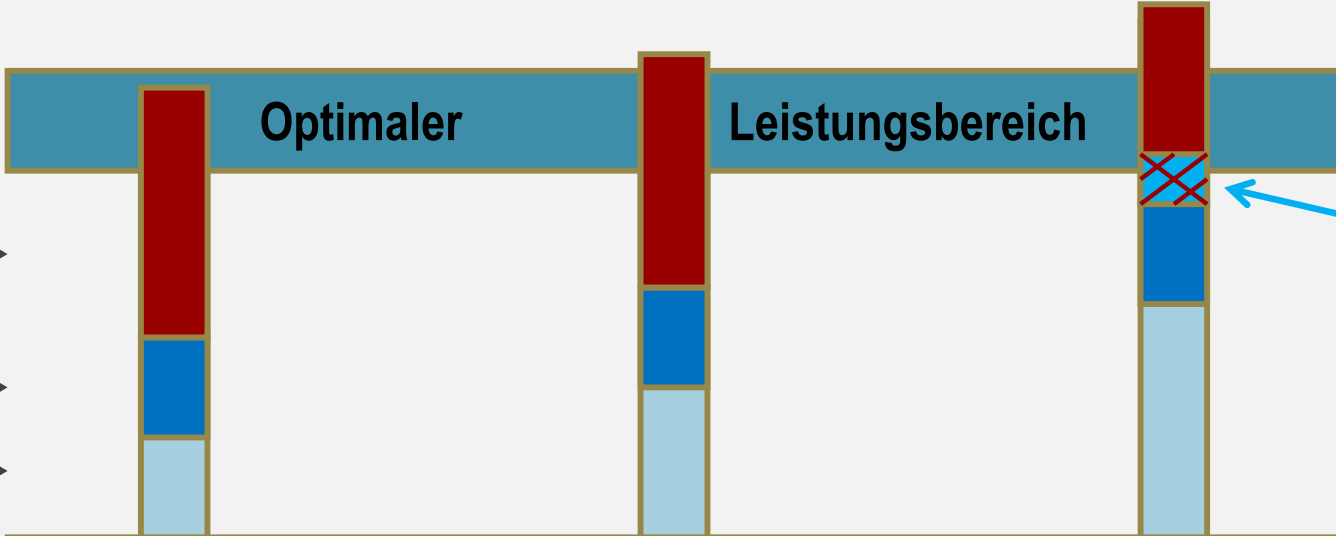


Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von Val/Met-Polymorphismus und Geschlecht

Frauen



Stress
Östrogen-
effekt
Dopamin



Katechol-
östrogene

Dopaminverfügbarkeit präfrontal

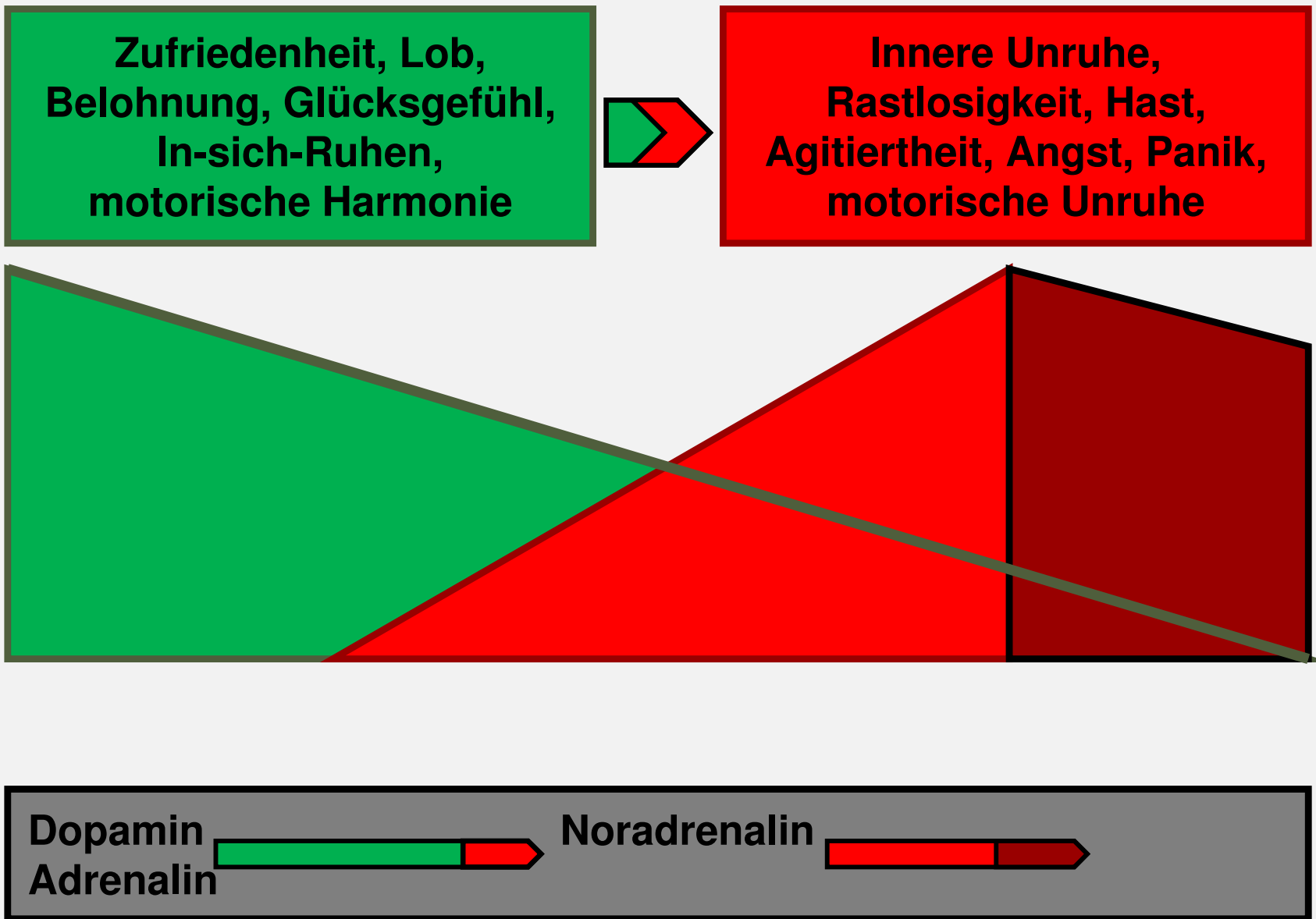
Val/Val

Val/Met

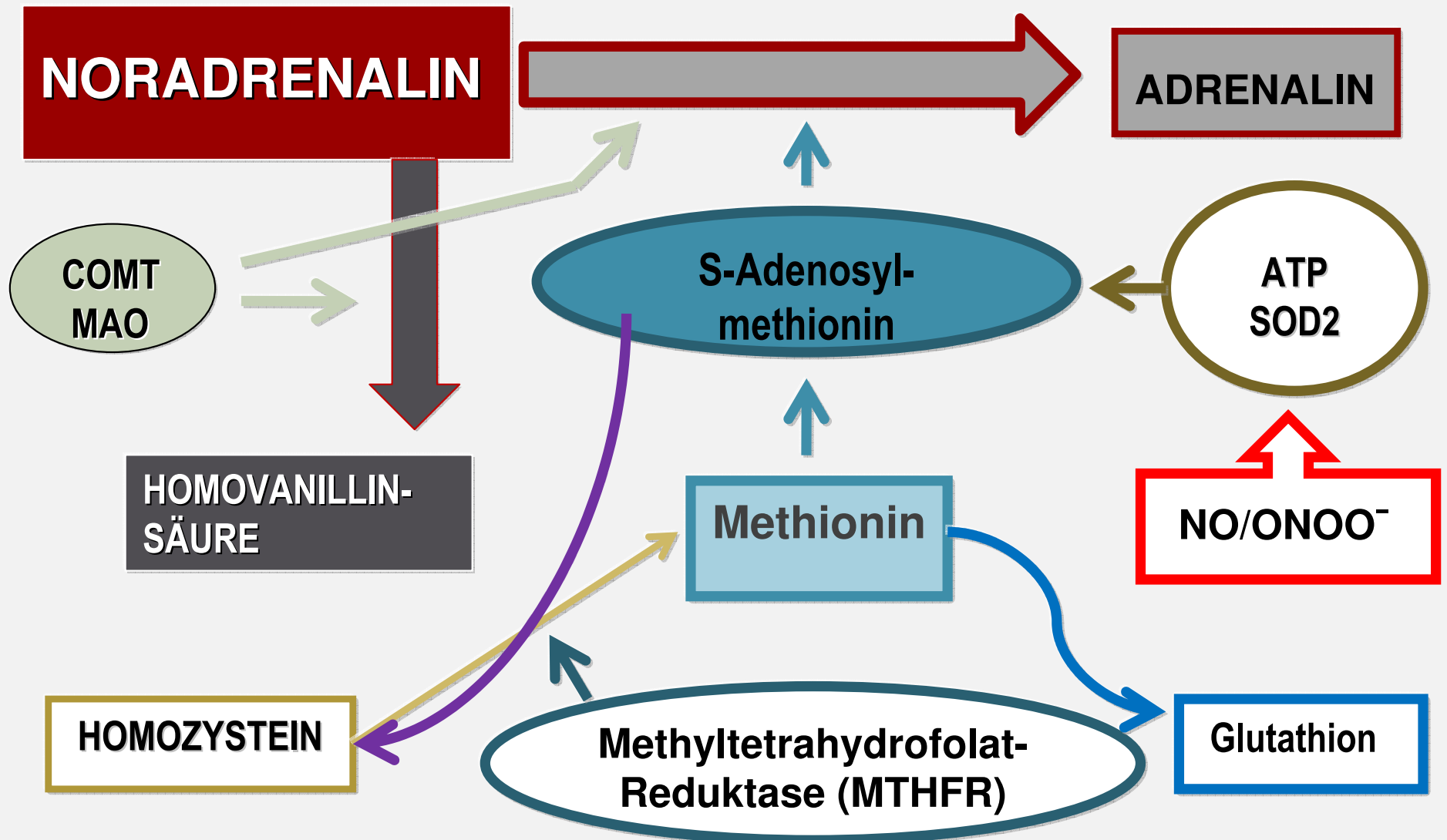
Met/Met

Val158Met-Polymorphismus

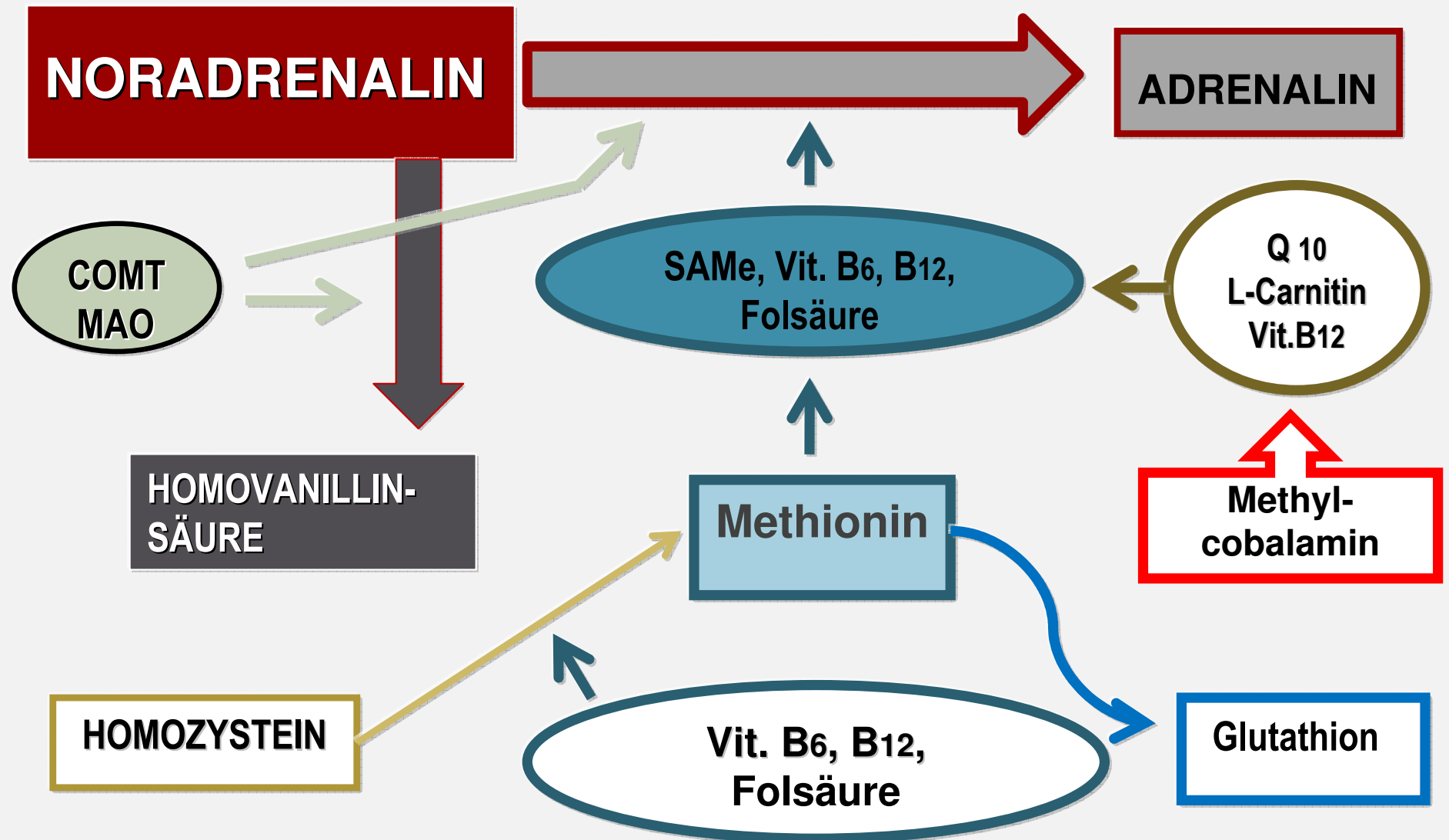
Stress und Ungleichgewicht der Dopamin –, Noradrenalin – und Adrenalin - Achse



Die Rolle von S-Adenosylmethionin (SAME) und nitrosativem Stress



Die Rolle von S-Adenosylmethionin (SAME) und nitrosativem Stress



Immunaktivierung – Energieverlust- Hypoxie

**Energieverlust:
25 – 30 %/Tag**

**Immunaktivierung
NF-kB, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6**

Straub 2010

**Stickoxid +
Superoxid
= Peroxinitrit**

NO/ONOO⁻

BH2* – BH4*

Vasodilation

**Aktivierung des
Glutamat-Rezeptors**

ATP-Defizit

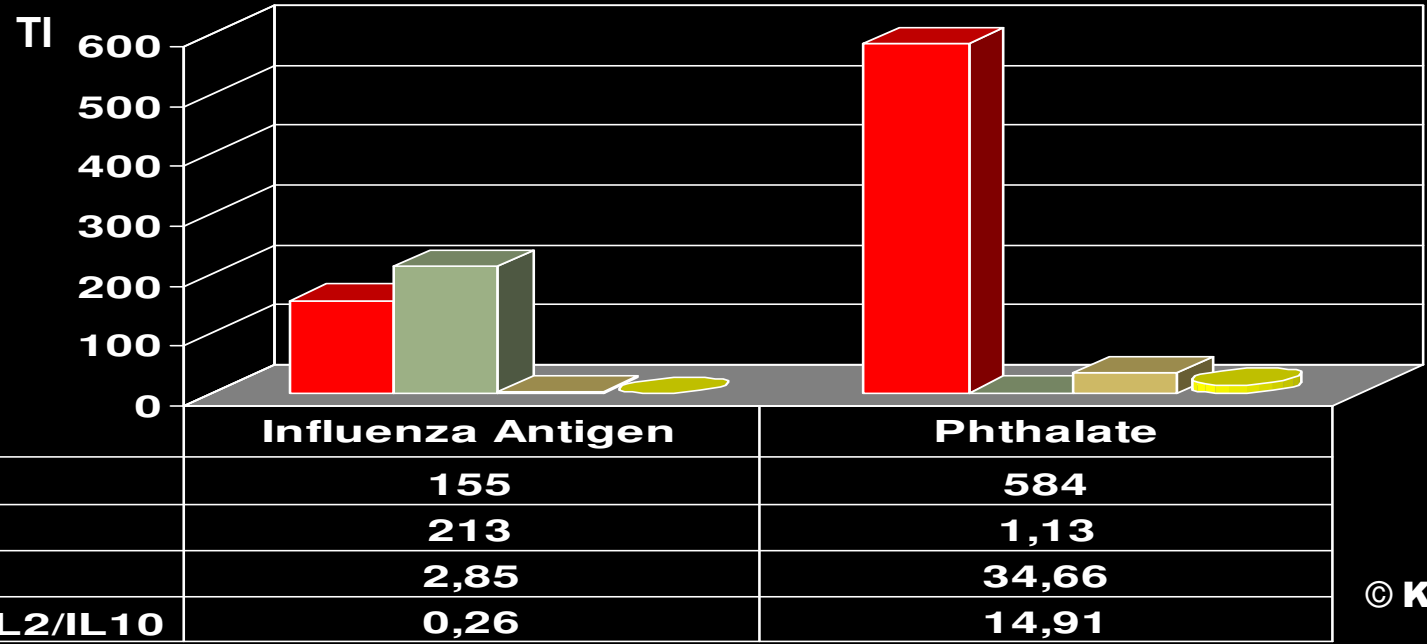
* BH2 = Dihydrobiopterin
* BH4 = Tetrahydrobiopterin
(Pall 2009)

Pall 2007
Kuklinski 2007
Hill 2007+2010
Myhill 2010

**zelluläre
Hypoxie**

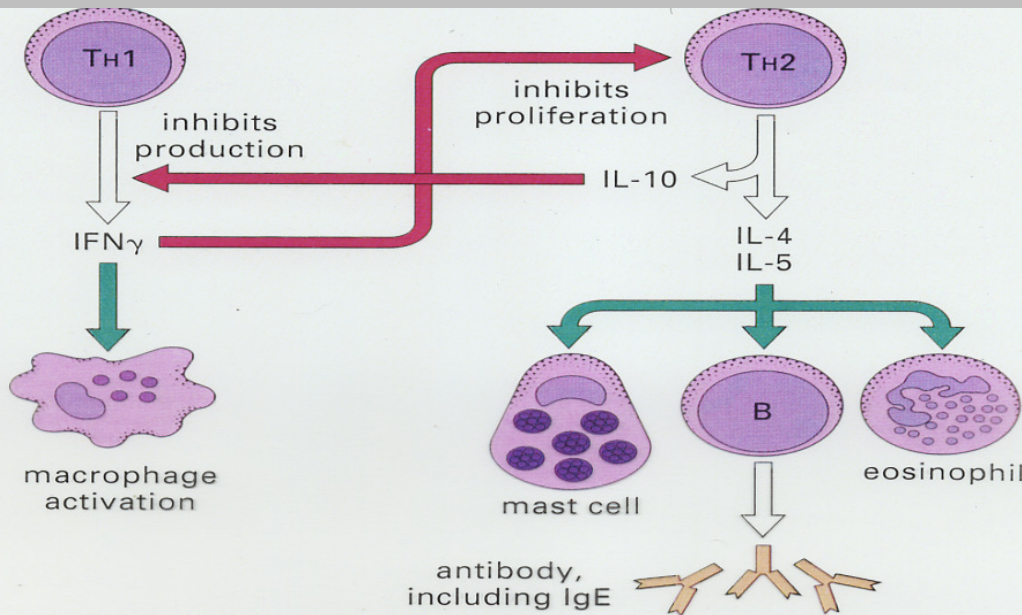
Durch Phthalate induzierte chronische Expression von Interferon- γ (IFN- γ) → silent (smouldering) Inflammation

**Silent
(Smouldering)
Inflammation
durch
Phthalat -
Exposition**

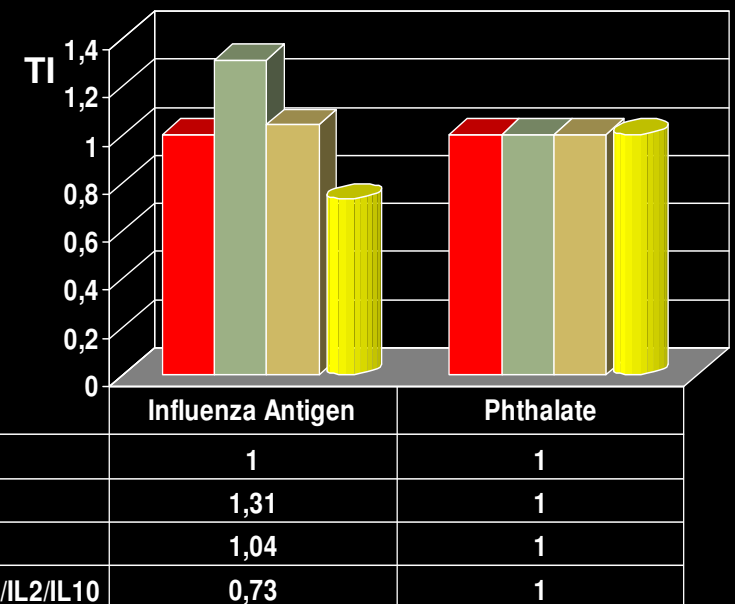


© KEM

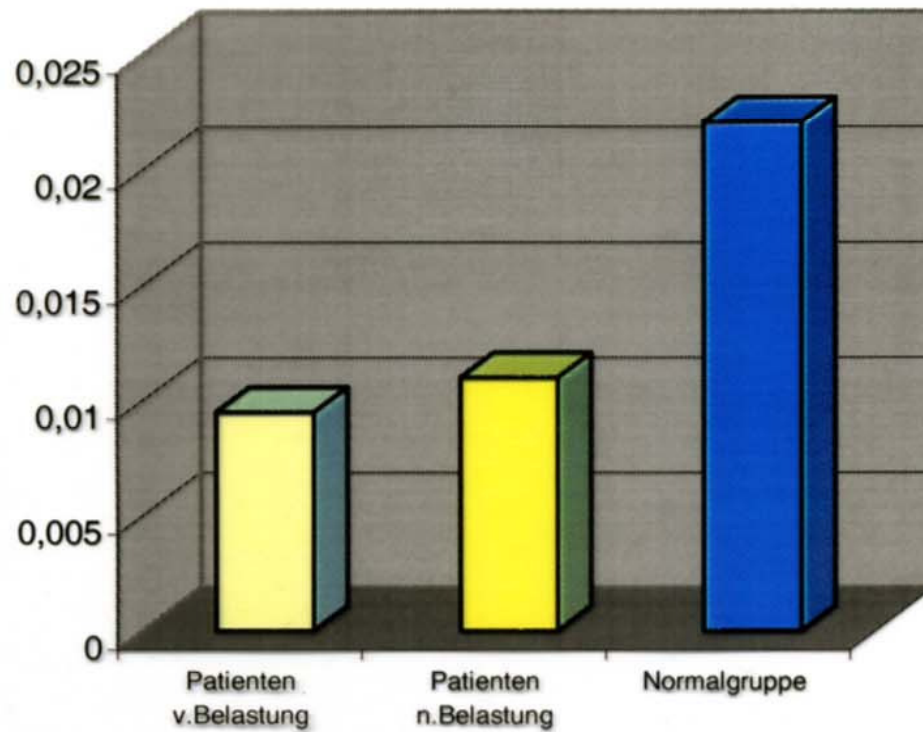
Selektion von Effektor Mechanismen



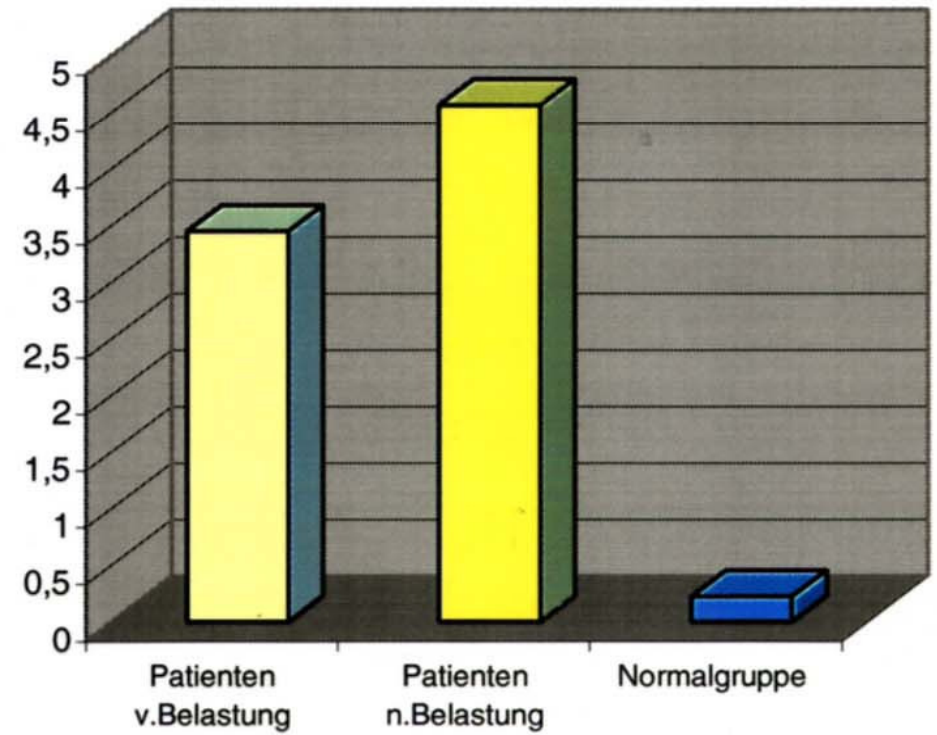
Kontrolle: keine Expression von IFN- γ



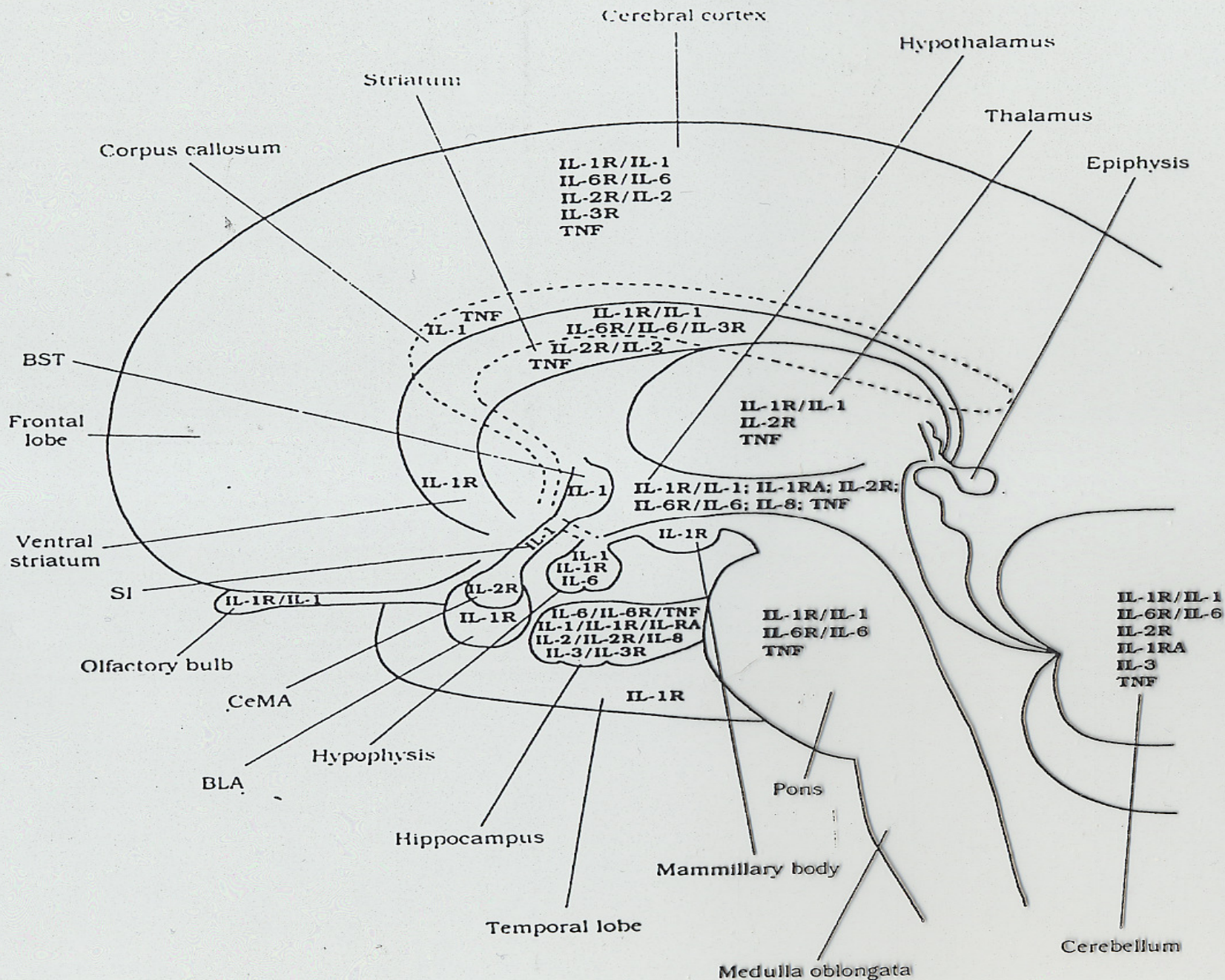
IL10



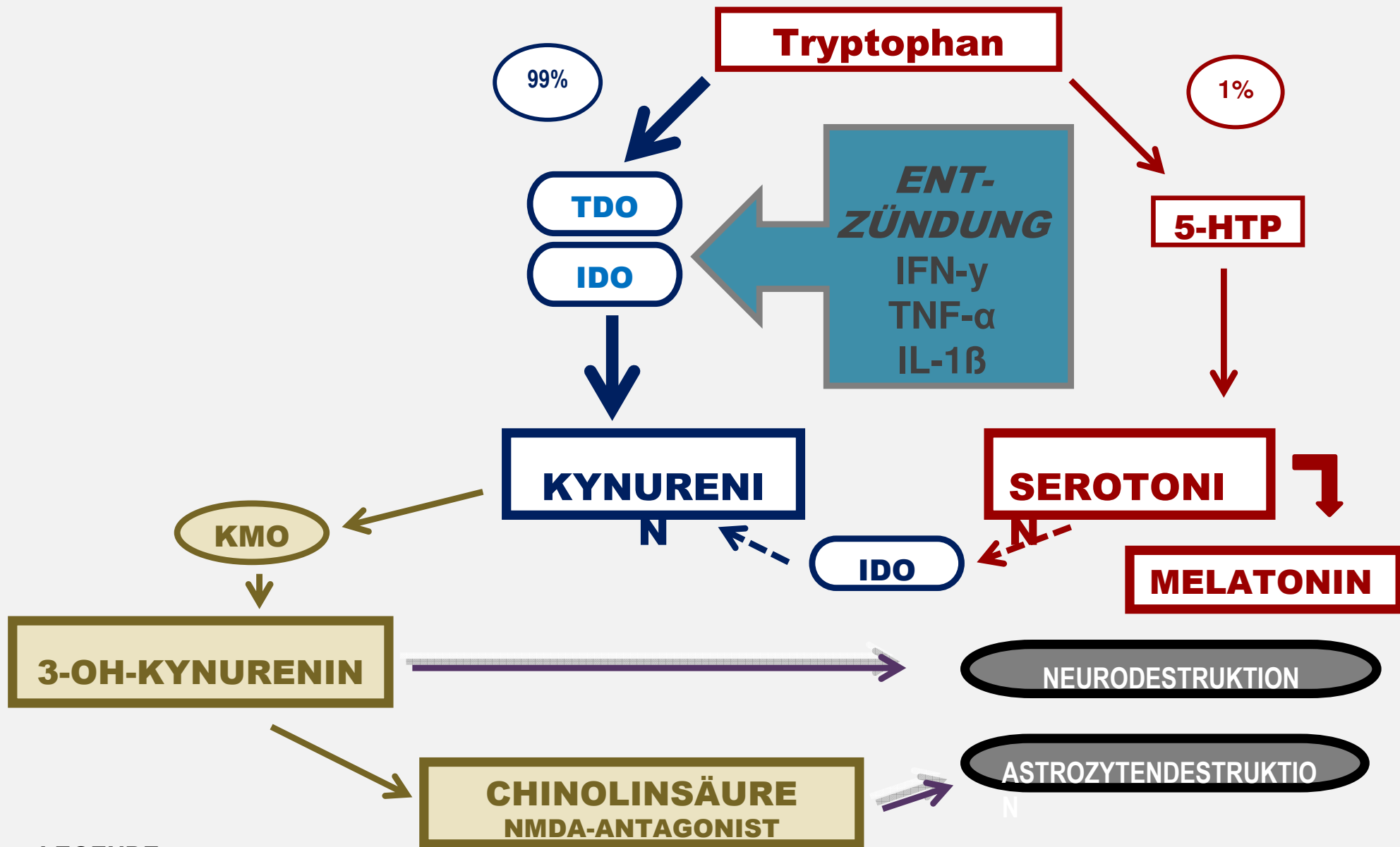
IFN-gamma



Zytokine und ihre Rezeptoren des ZNS



Inflammation – Depression



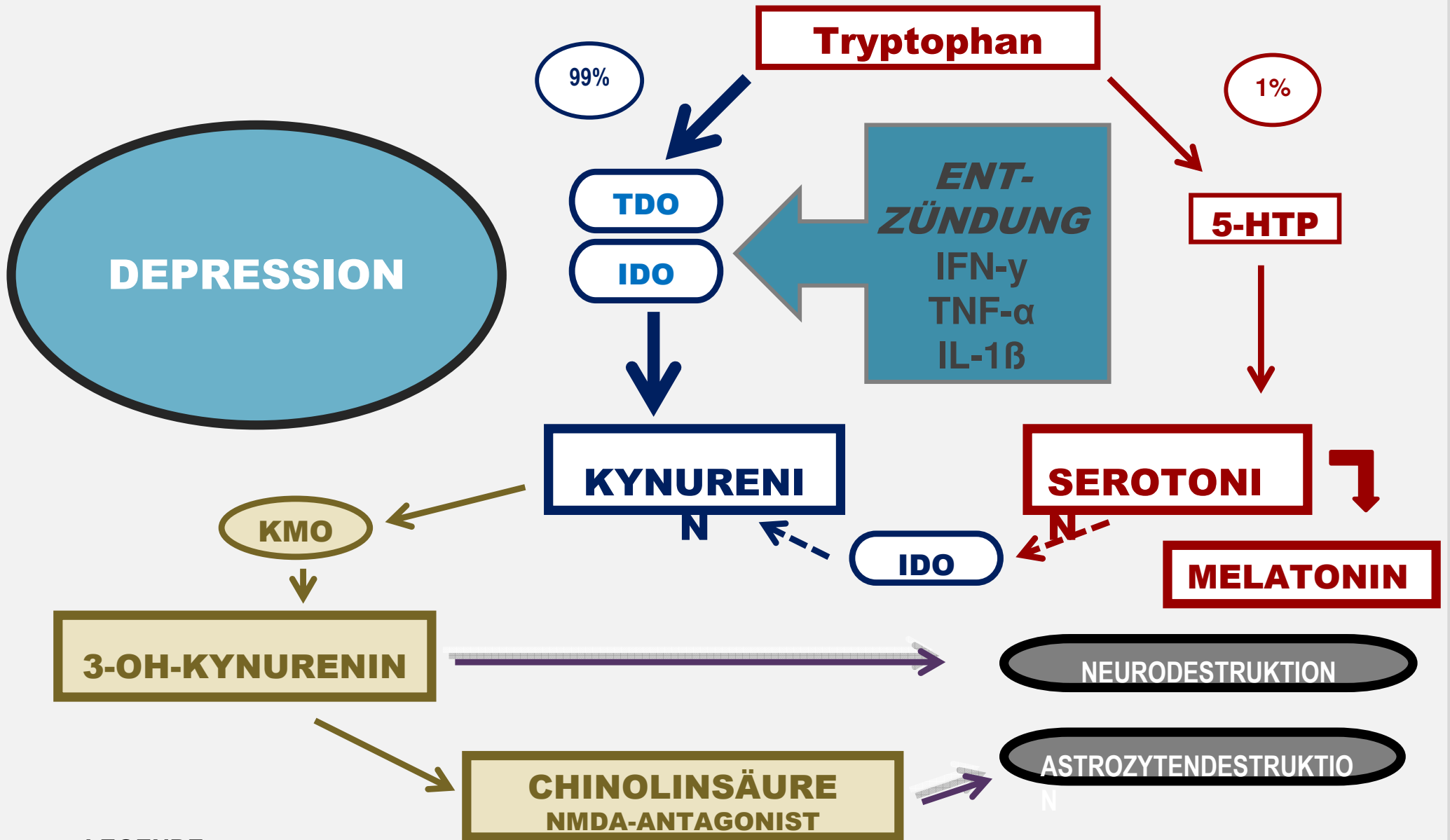
LEGENDE:

3-HK 3-Hydroxy-Kynurenin
IDO Indolamin-Dioxigenase

KAT Kynurenin-Aminotransferase
KMO Kynurenin-Monooxygenase

NMDA N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
TDO Tryptophan-Dioxygenase

Inflammation – Depression

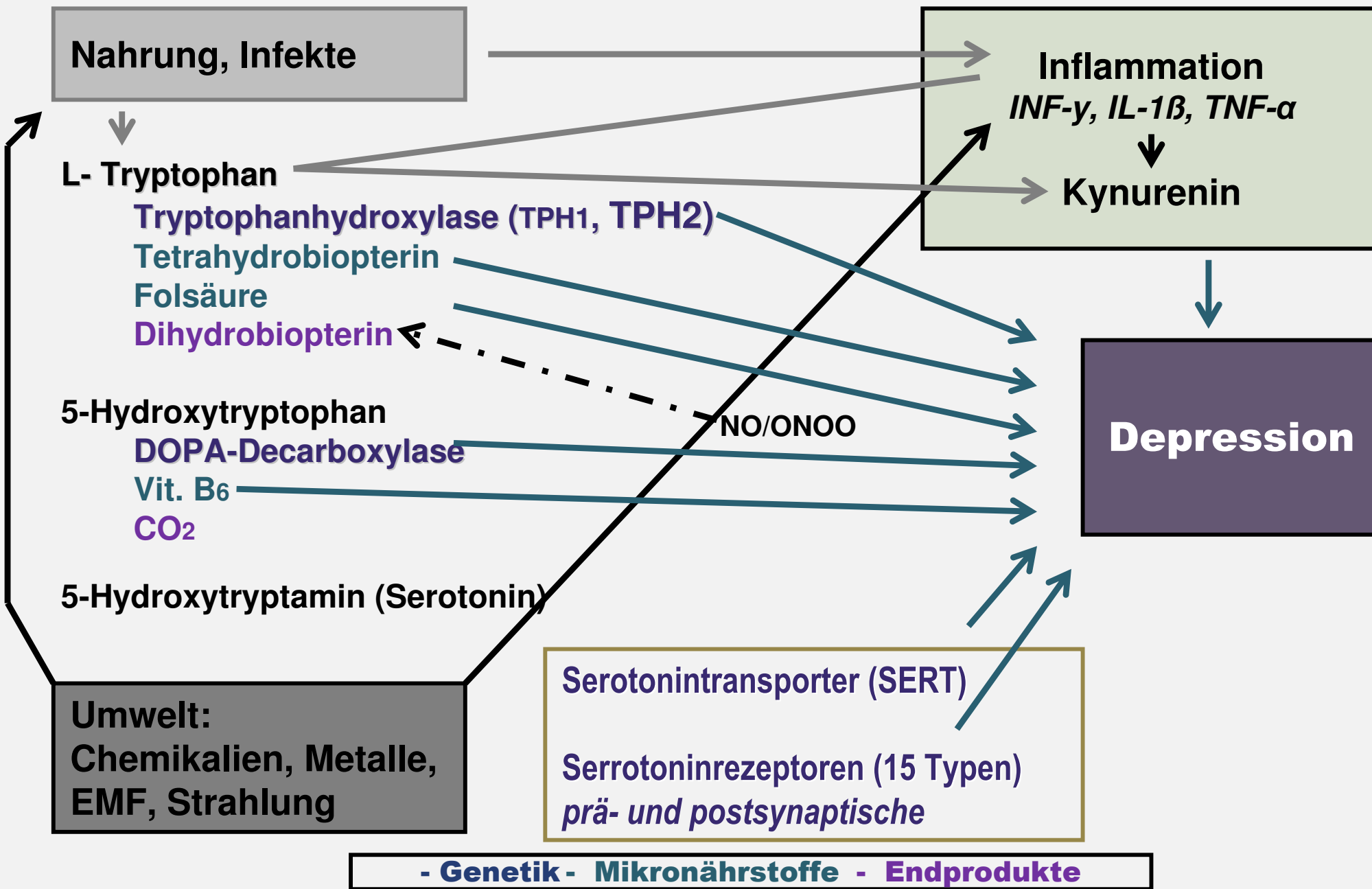


3-HK 3-Hydroxy-Kynurenin
IDO Indolamin-Dioxigenase

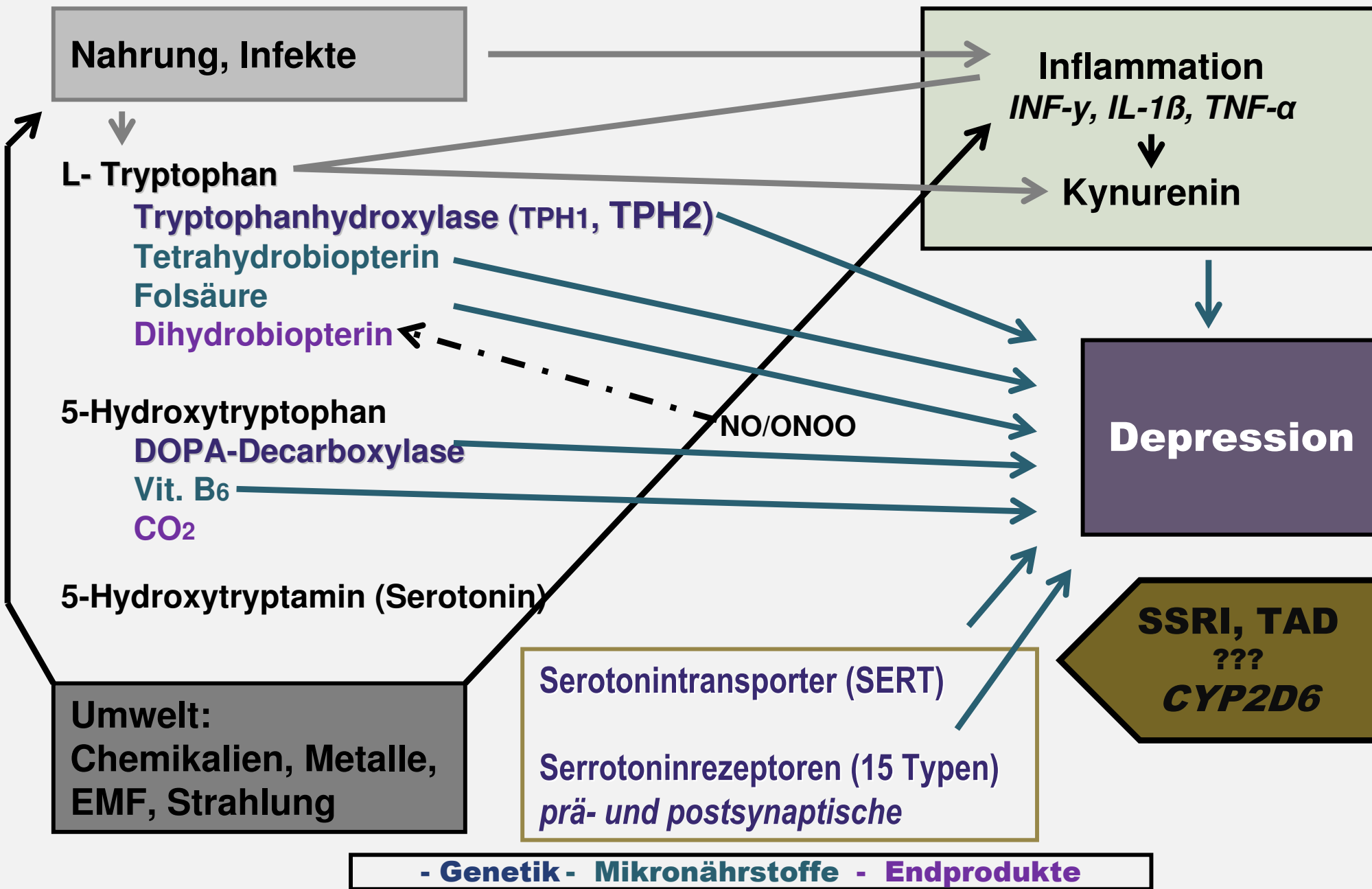
KAT Kynurenin-Aminotransferase
KMO Kynurenin-Monooxygenase

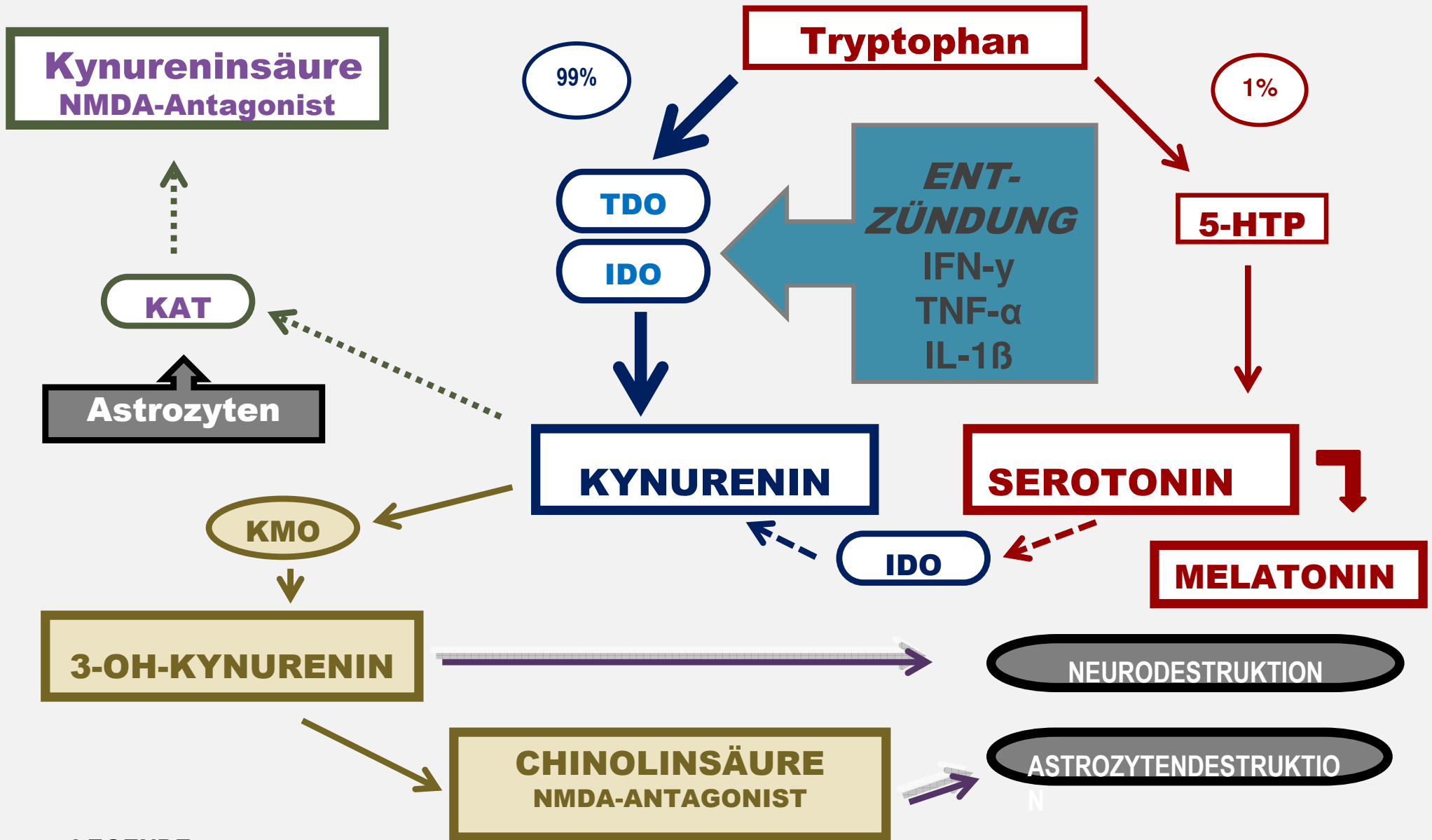
NMDA N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
TDO Tryptophan-Dioxigenase

Modulation der Funktion des serotonergen Systems



Modulation der Funktion des serotonergen Systems





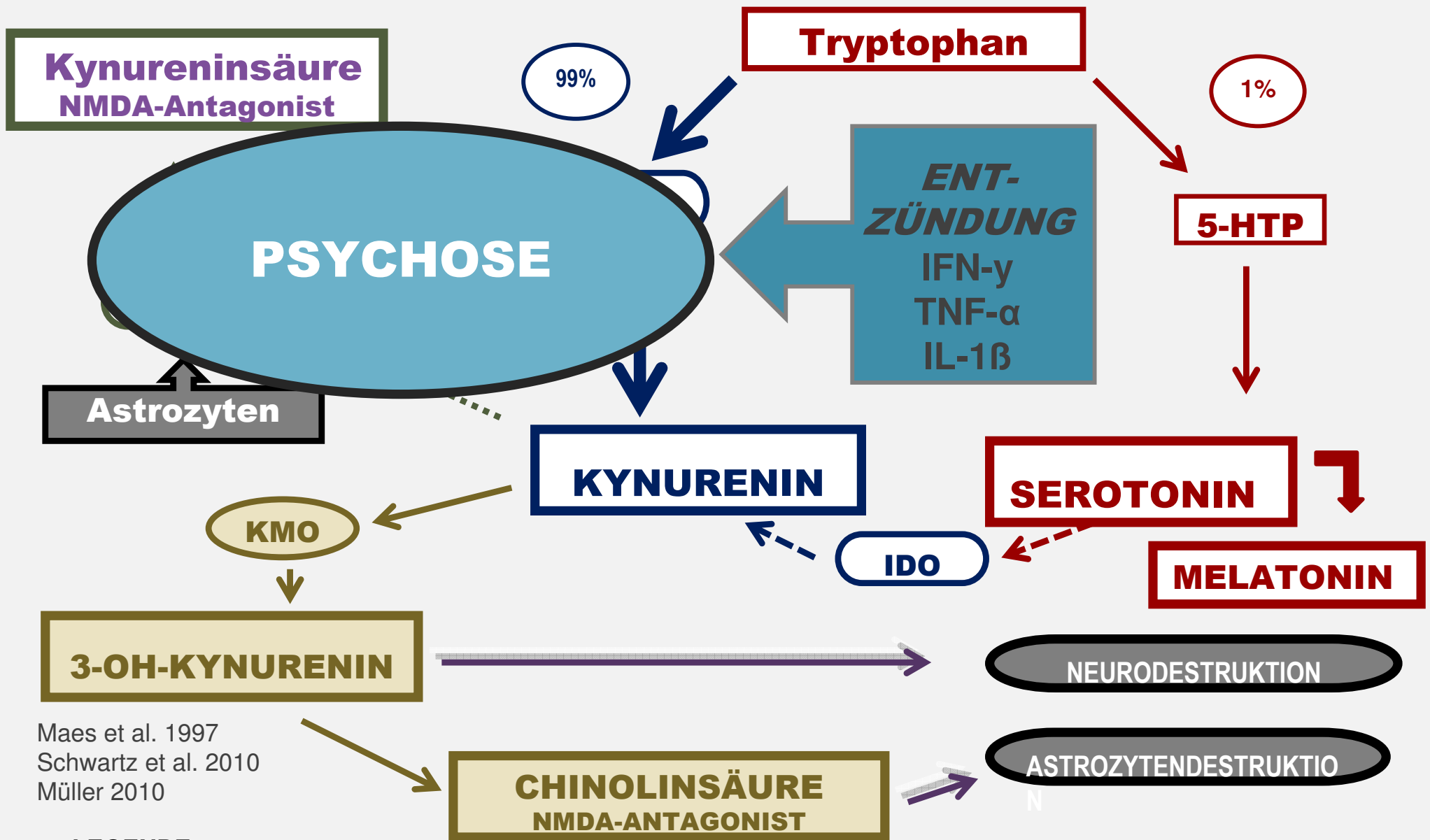
LEGENDE:

3-HK 3-Hydroxy-Kynurenin
IDO Indolamin-Dioxygenase

KAT Kynurenin-Aminotransferase
KMO Kynurenin-Monooxygenase

NMDA N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
TDO Tryptophan-Dioxygenase

Inflammation – Depression und Psychose



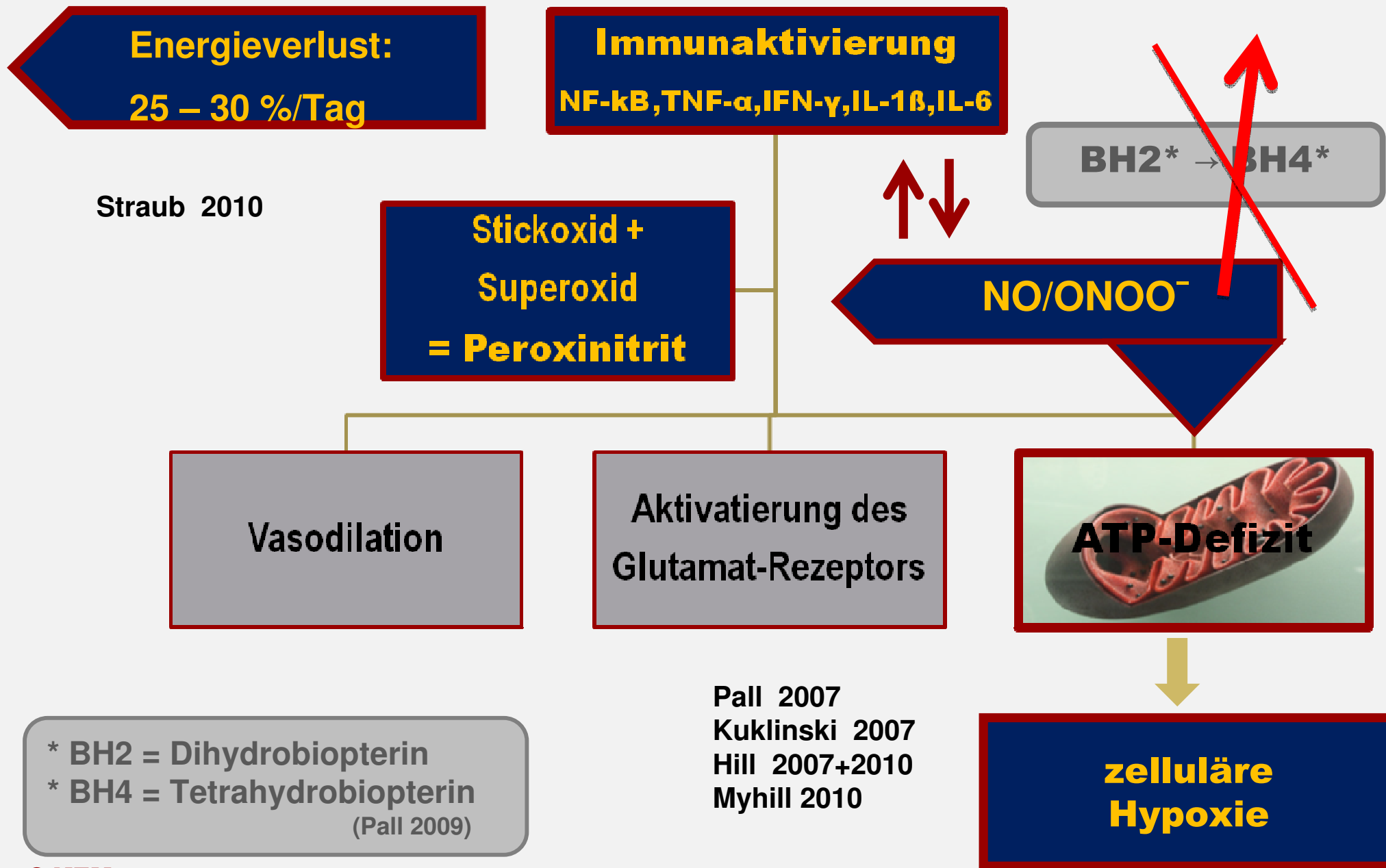
LEGENDE:

3-HK 3-Hydroxy-Kynurenin
IDO Indolamin-Dioxygenase

KAT Kynurenin-Aminotransferase
KMO Kynurenin-Monooxygenase

NMDA N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
TDO Tryptophan-Dioxygenase

Immunaktivierung – Energieverlust- Hypoxie



* BH2 = Dihydrobiopterin
* BH4 = Tetrahydrobiopterin
(Pall 2009)

Inflammation und Energie

Abkürzungen:

rLZ:
ruhender Lymphozyt

aLZ:
aktivierter
Lymphozyt

Ein rLZ benötigt

2.75×10^{-9} kJ/d

Alle rLZ benötigen 1600 kJ/d

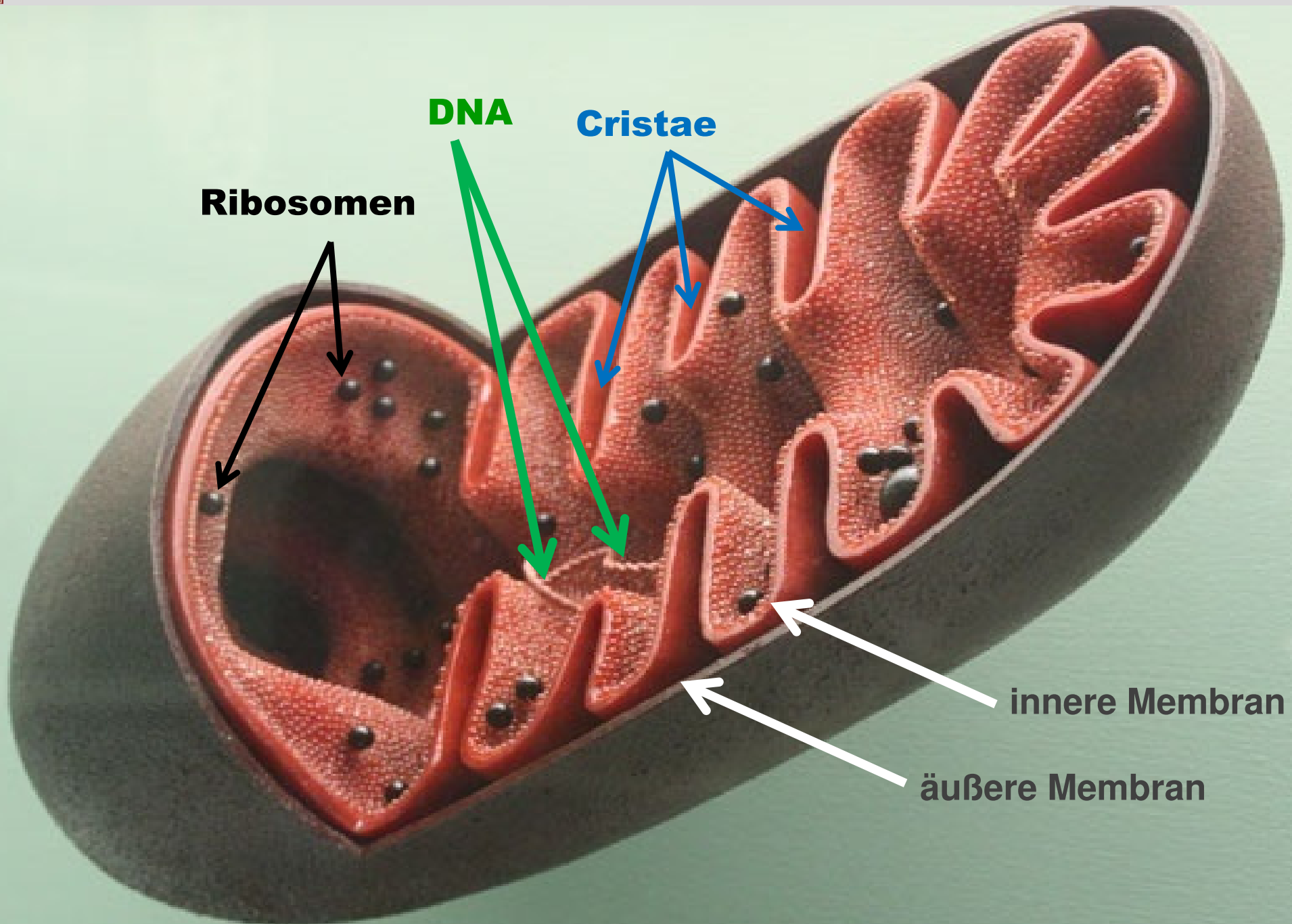


Aktivierung der rLZ zu aLZ
erhöht den Energiebedarf um
den Faktor 1.3 - 1.5

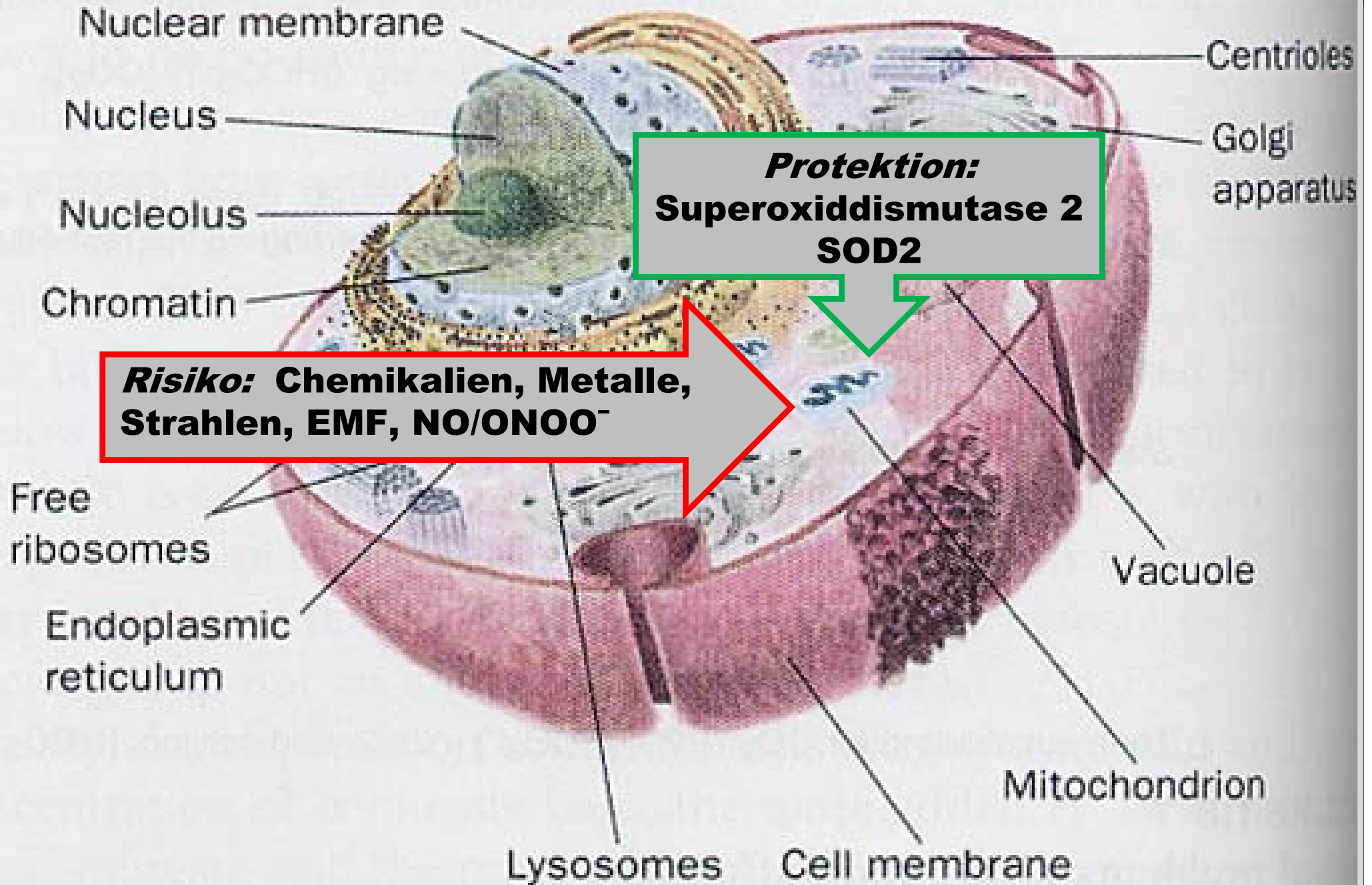


rLZ und aLZ verbrauchen
1750 – 2080 kJ/d
= **25 - 30%**
der gesamten Energie/die.

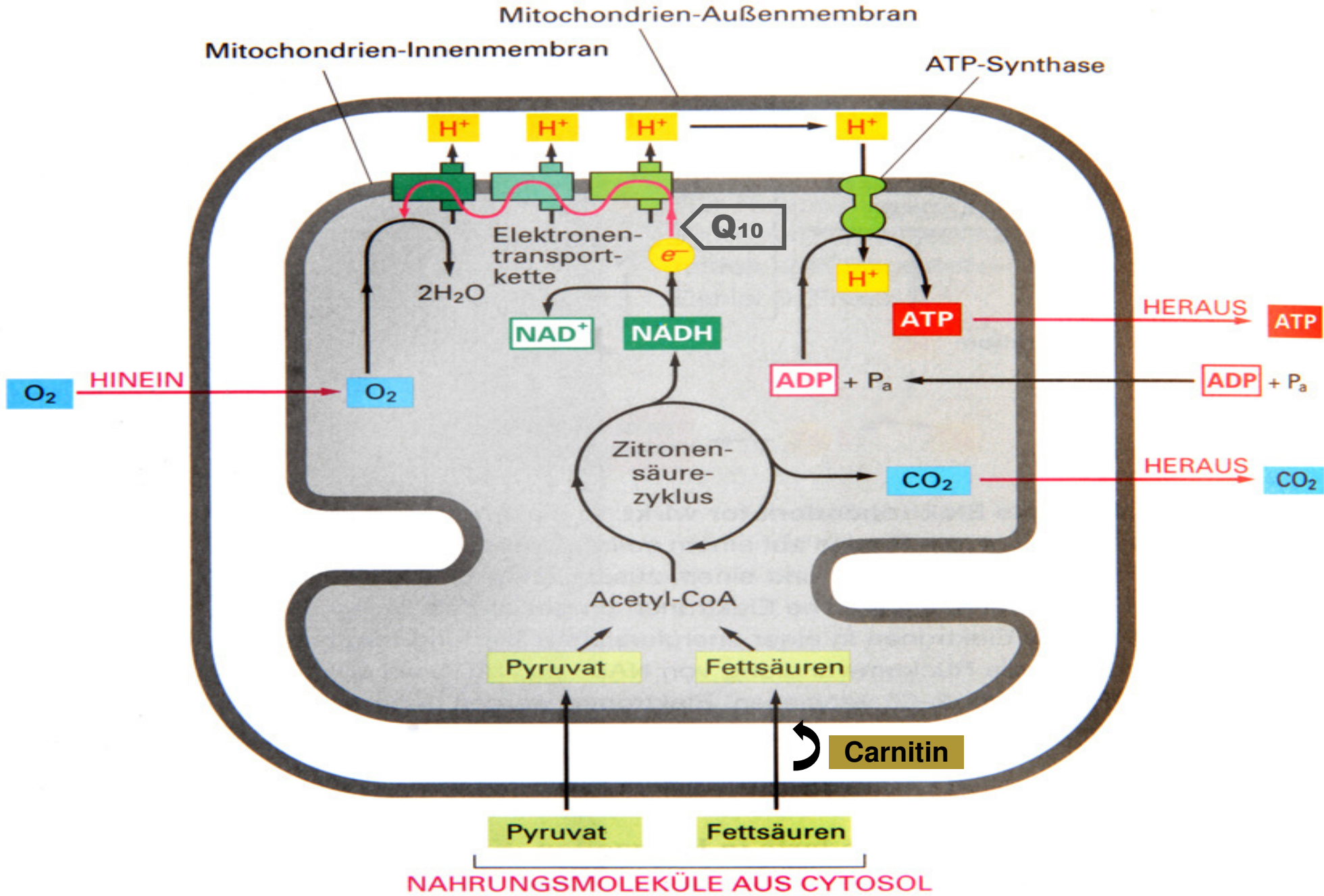
Mitochondrien



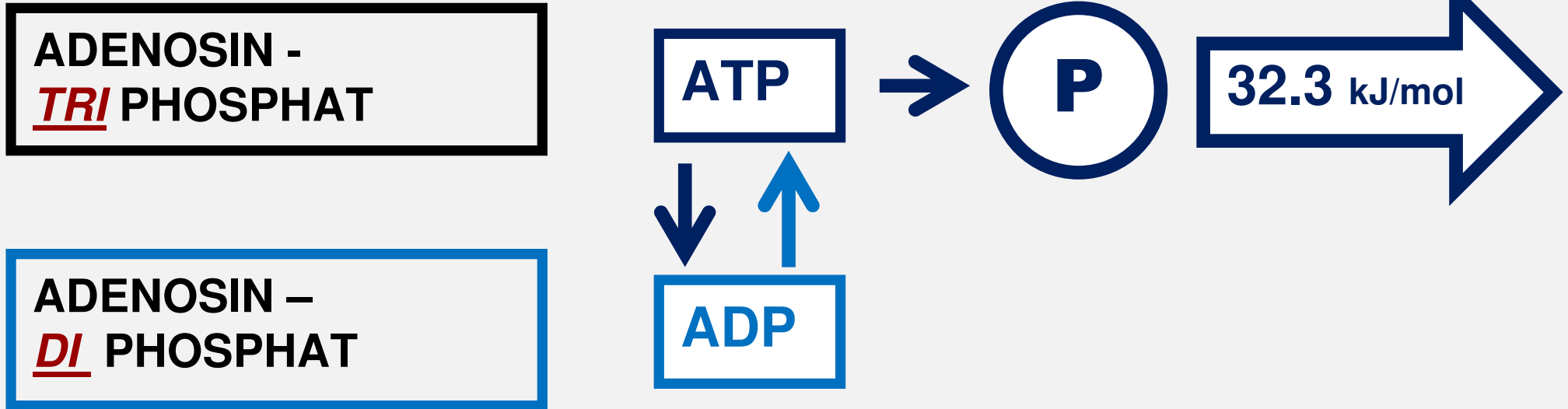
Beeinträchtigung der Energiebereitstellung



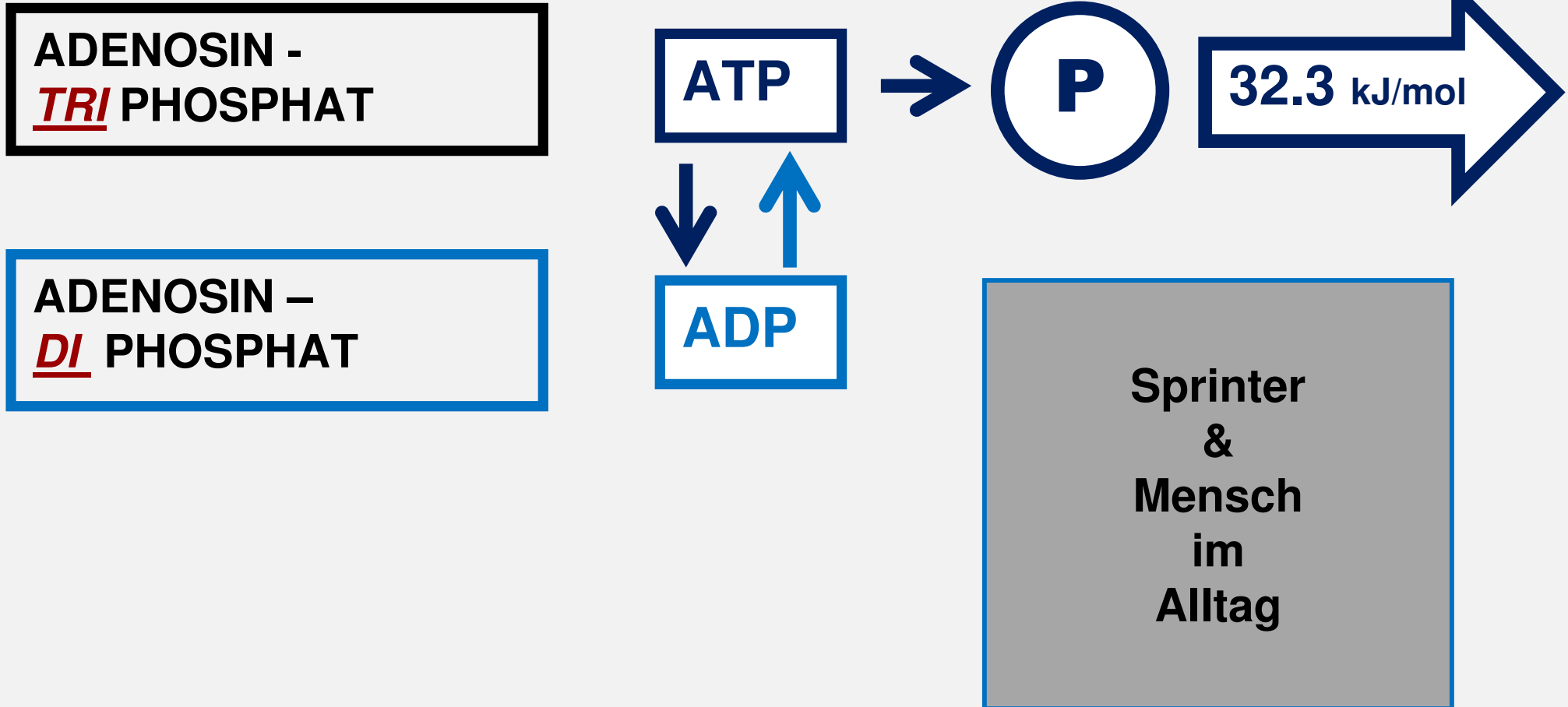
Funktion der Mitochondrien



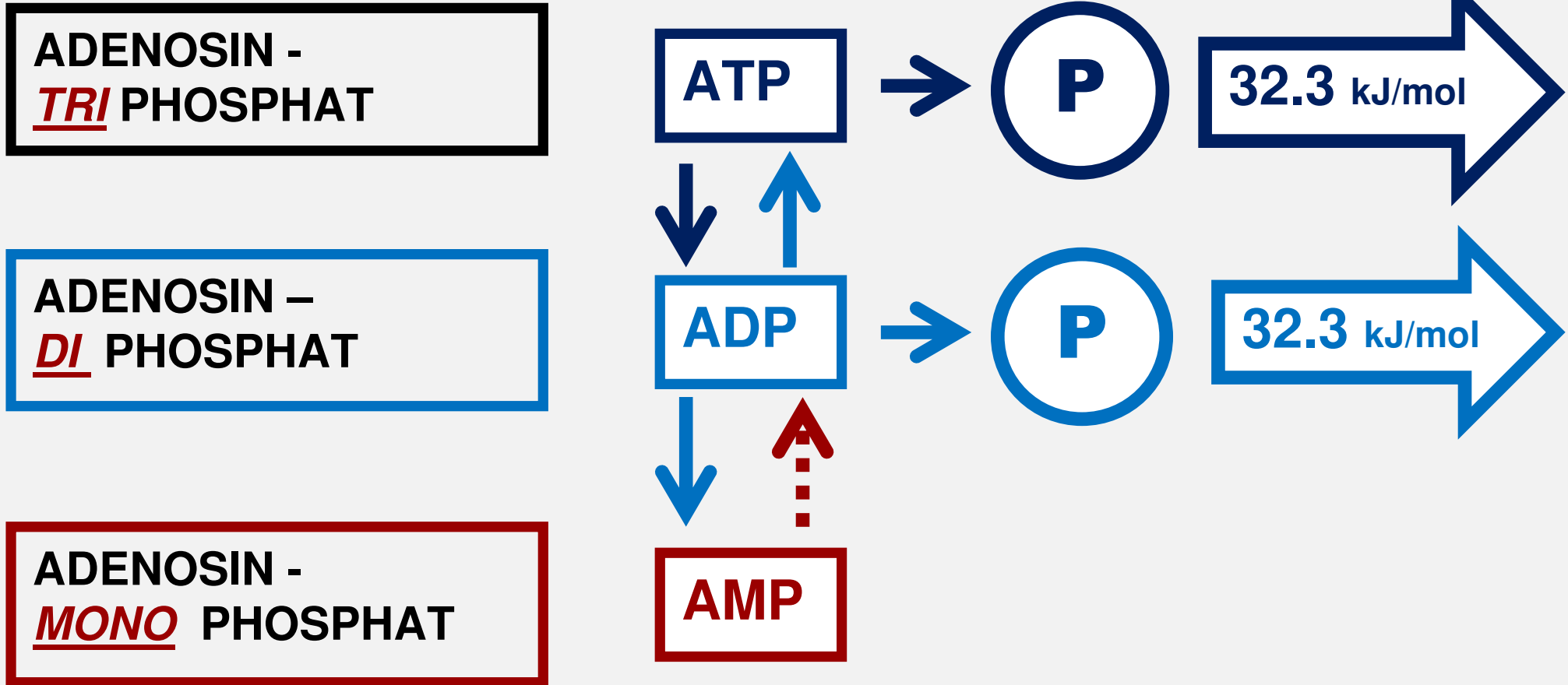
Energiegewinnung aus Adenosintri-phosphat (ATP)



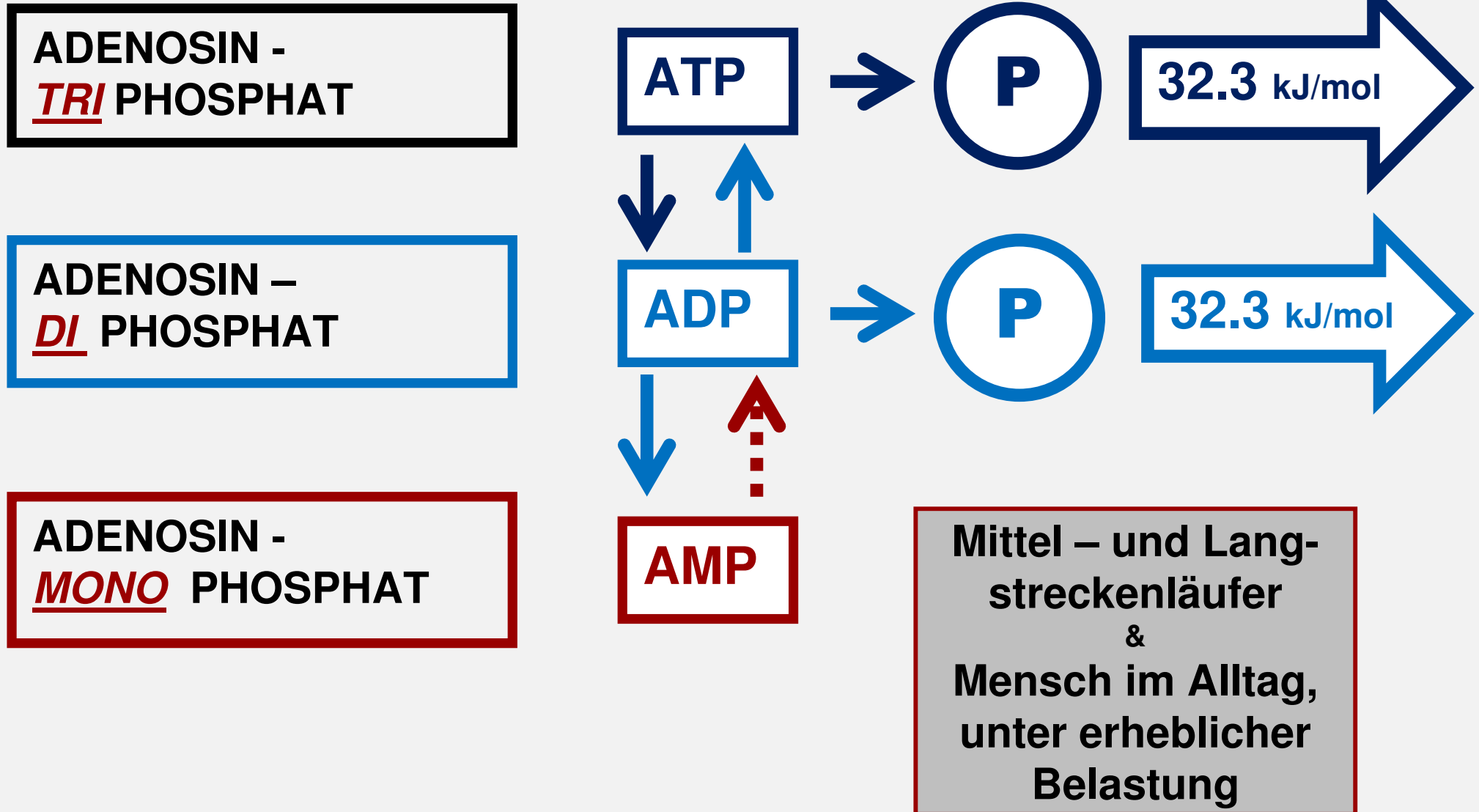
Energiegewinnung aus Adenosinriphosphat (ATP)



Energiegewinnung aus Adenosintriphosphat (ATP)



Energiegewinnung aus Adenosintriphosphat (ATP)



Energiegewinnung aus Adenosintriphosphat (ATP)

ADENOSIN -
TRIPHOSPHAT(E)

ATP



P

32.3 kJ/mol

ADENOSIN -
DIPHOSPHAT(E)

ADP



P

32.3 kJ/mol

ADENOSIN -
MONOPHOSPHAT(E)

AMP



P

32,3 kJ/mol

ADENOSIN

TOTAL 96.9 kJ/mol

Energiegewinnung aus Adenosintriphosphat (ATP)

ADENOSIN -
TRIPHOSPHAT(E)

ATP



P

32.3 kJ/mol

ADENOSIN -
DIPHOSPHAT(E)

ADP



P

32.3 kJ/mol

ADENOSIN -
MONOPHOSPHAT(E)

AMP

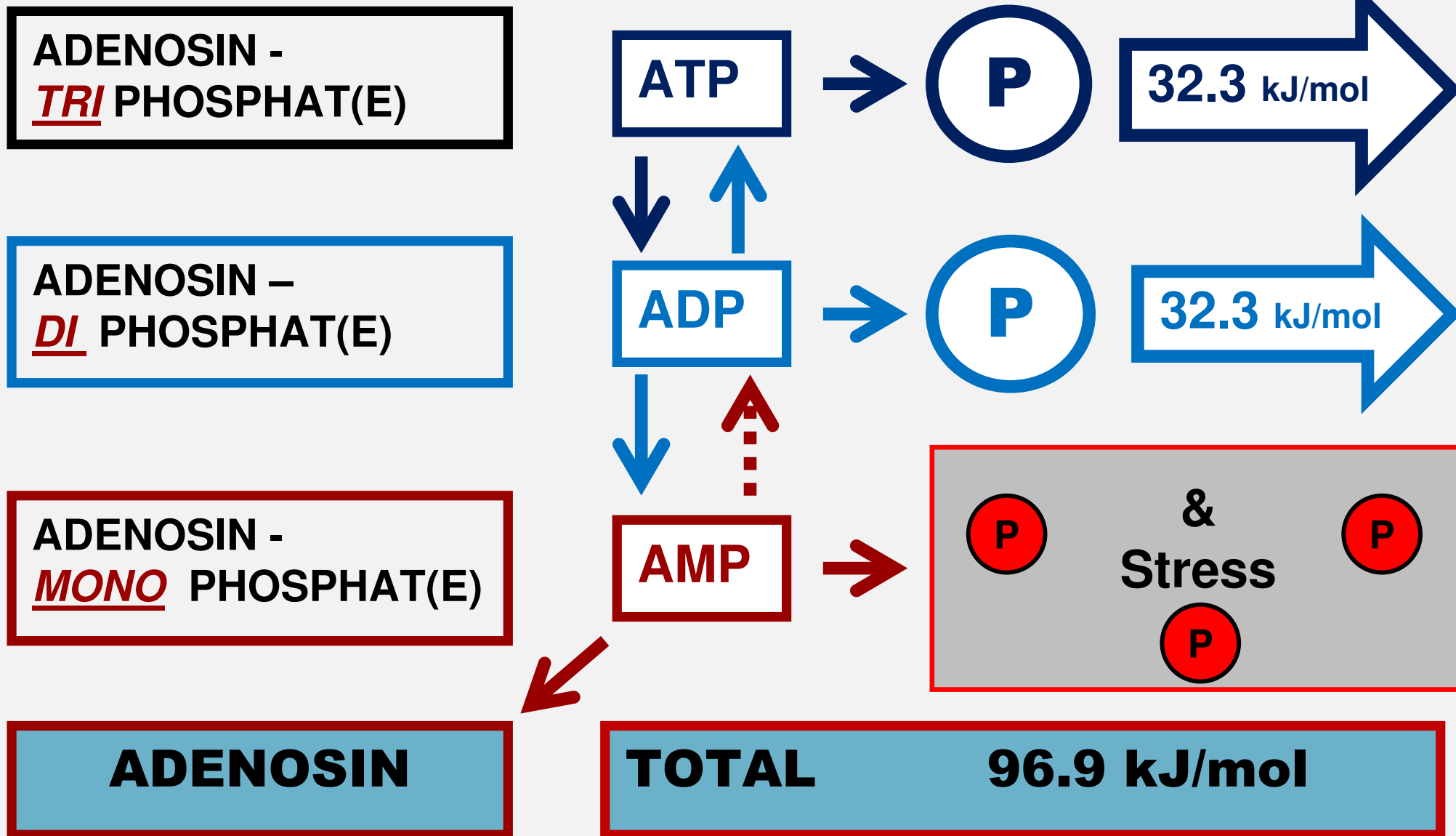


Marathon
&
Triathlon

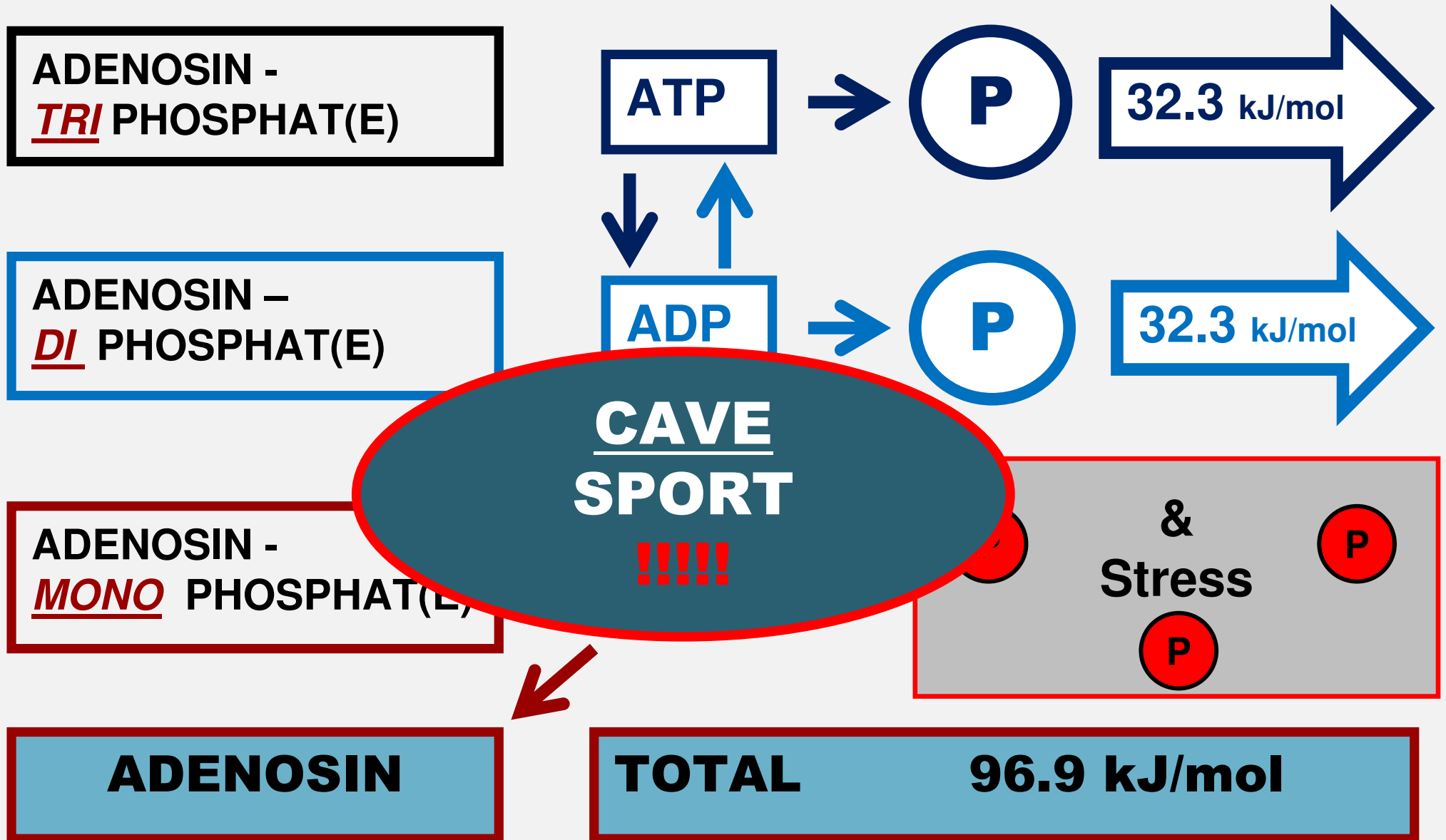
ADENOSIN

TOTAL 96.9 kJ/mol

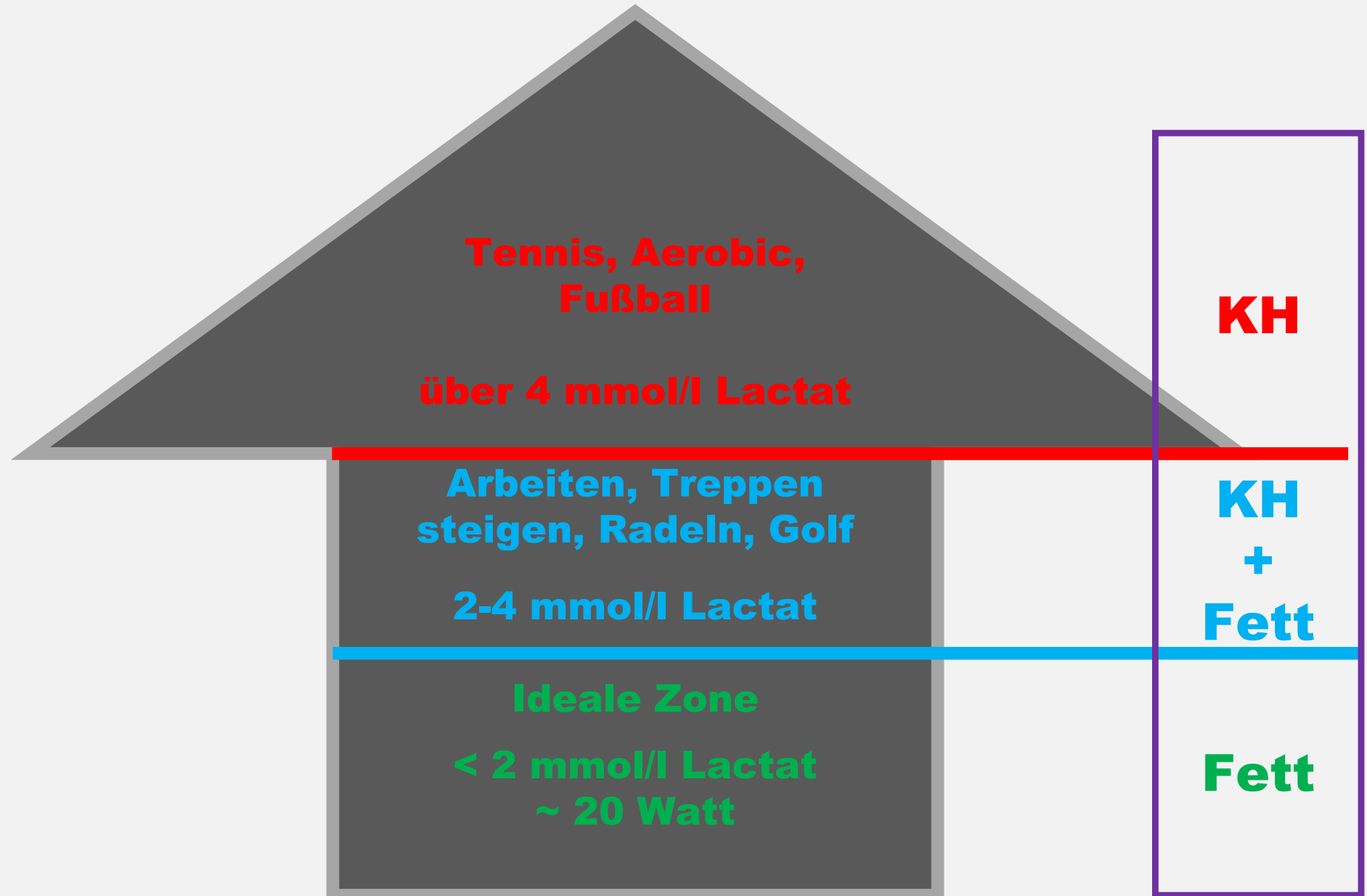
Energiegewinnung aus Adenosintriphosphat (ATP)



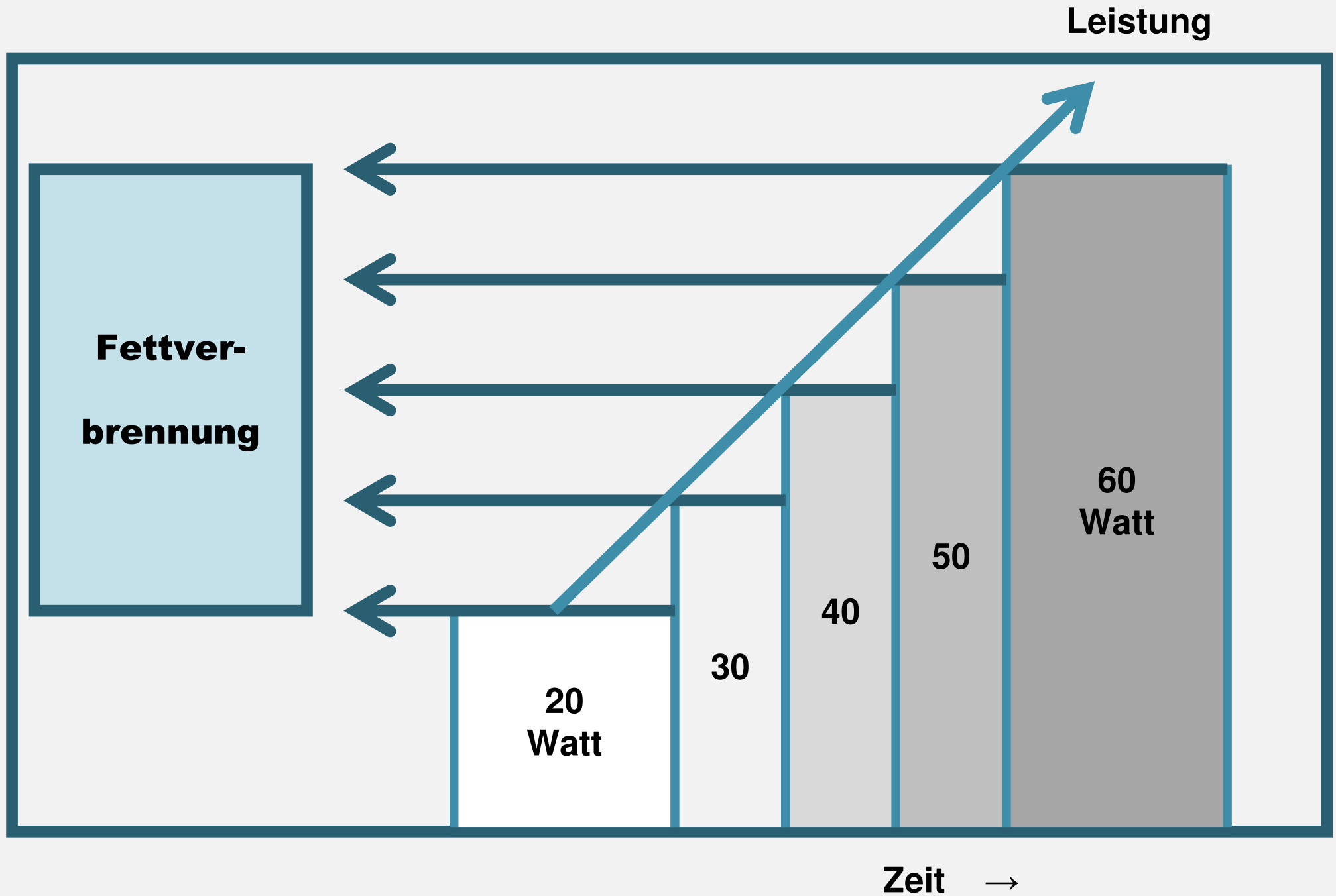
Energiegewinnung aus Adenosintriphosphat (ATP)



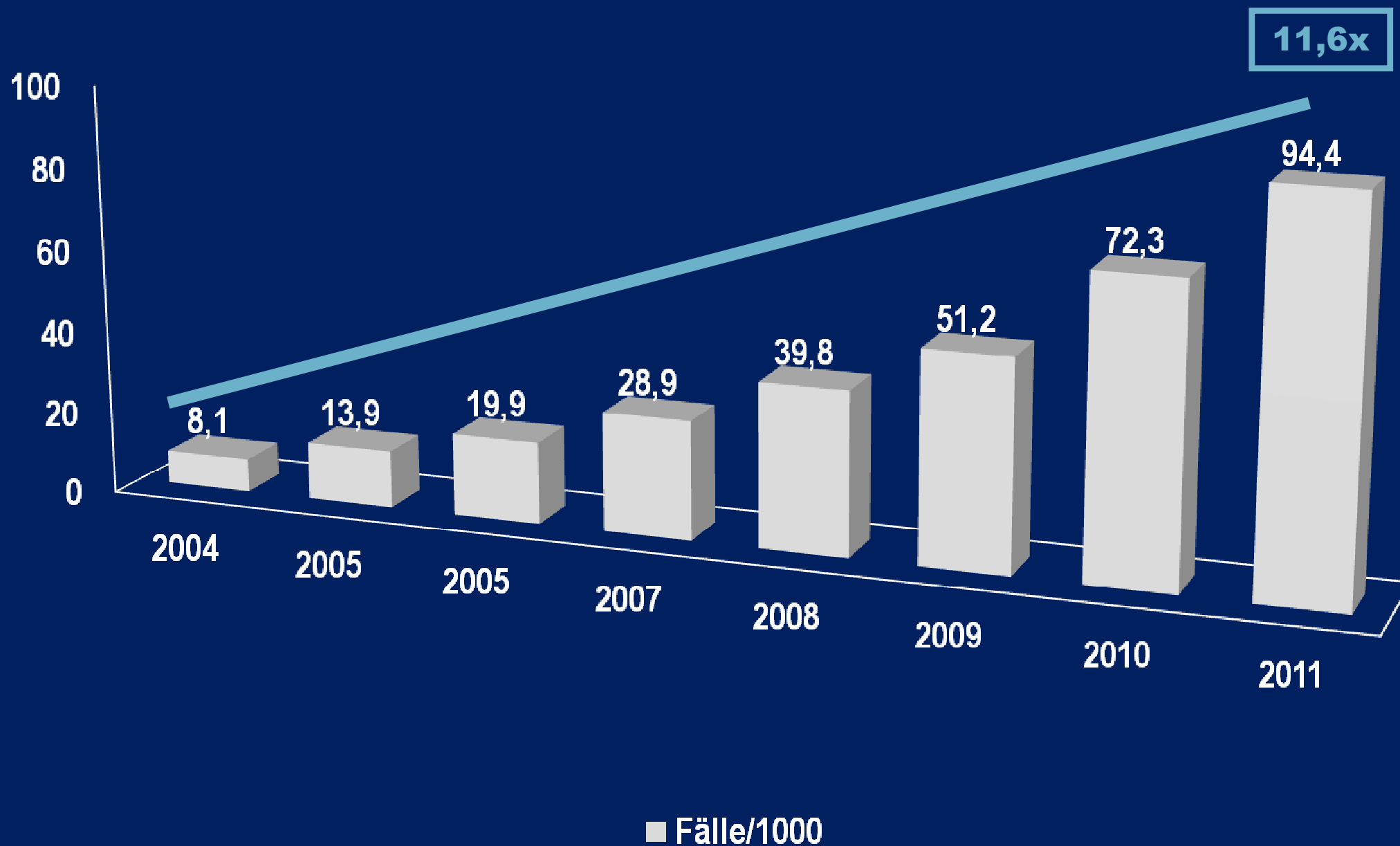
Leistungszonen



Leistung bei Fettverbrennung



Fälle an Burnout/ 1000 Mitglieder der AOK in der BRD



Burnout versus Depression

Prof. Dr. mult. F. Holsboer

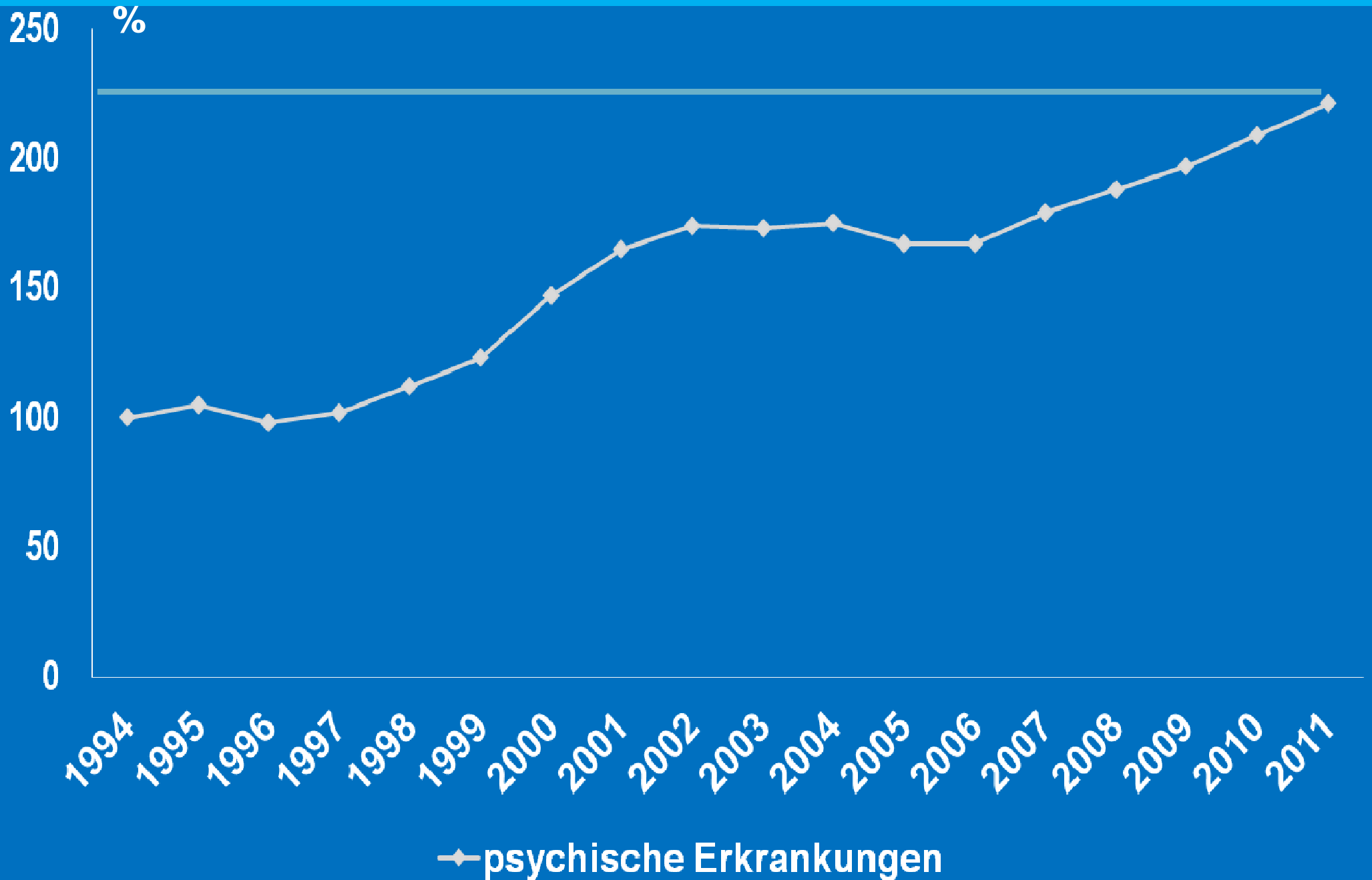
Max Planck Institut - München

**Bei Burnout handelt es sich um eine zeitlich befristete
und reversible Form der Depression.**

ARD: „Bei Beckmann“ 2010

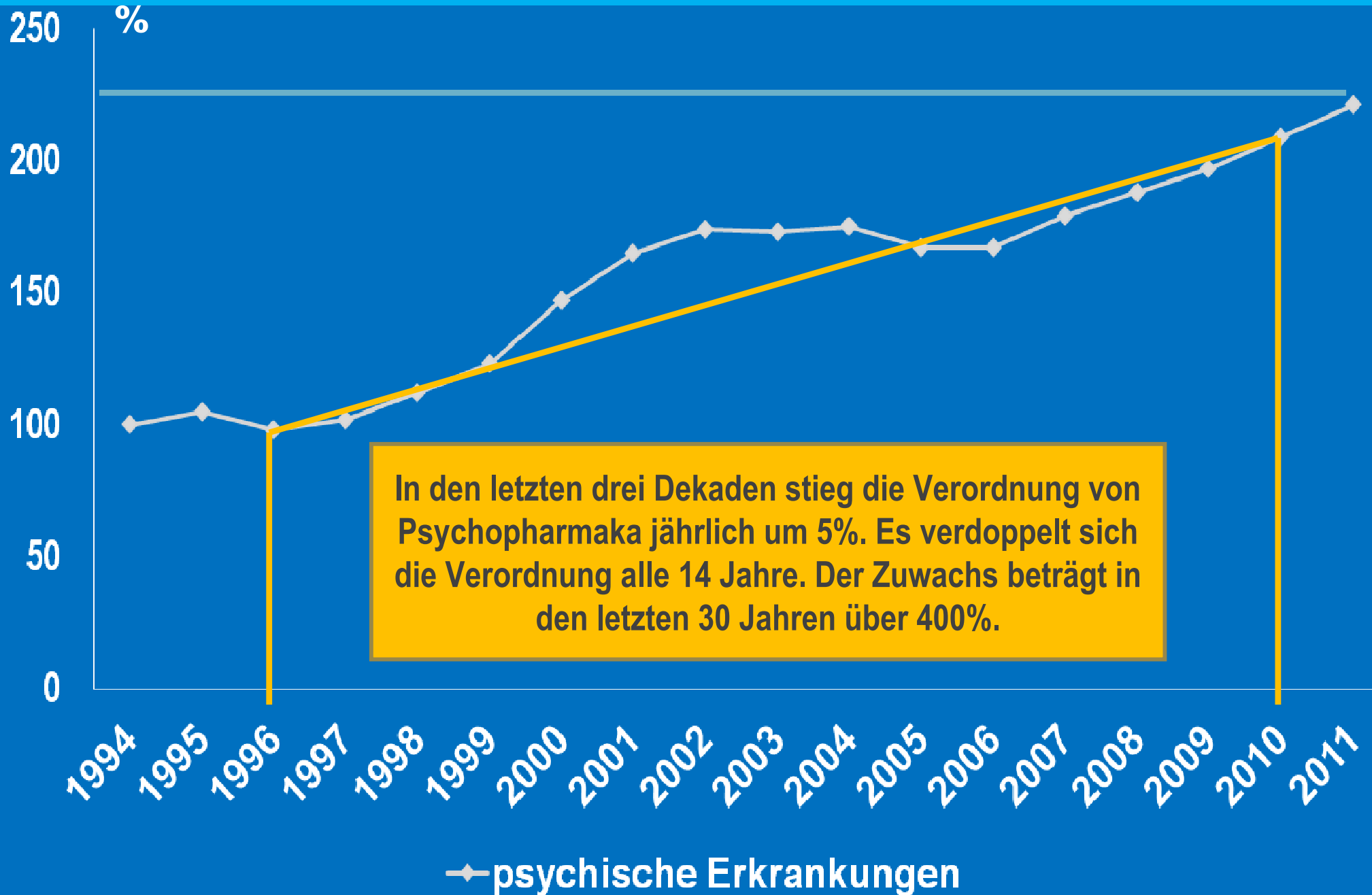
Arbeitsunfähigkeitsfälle der AOK der BRD

1994 = 100%

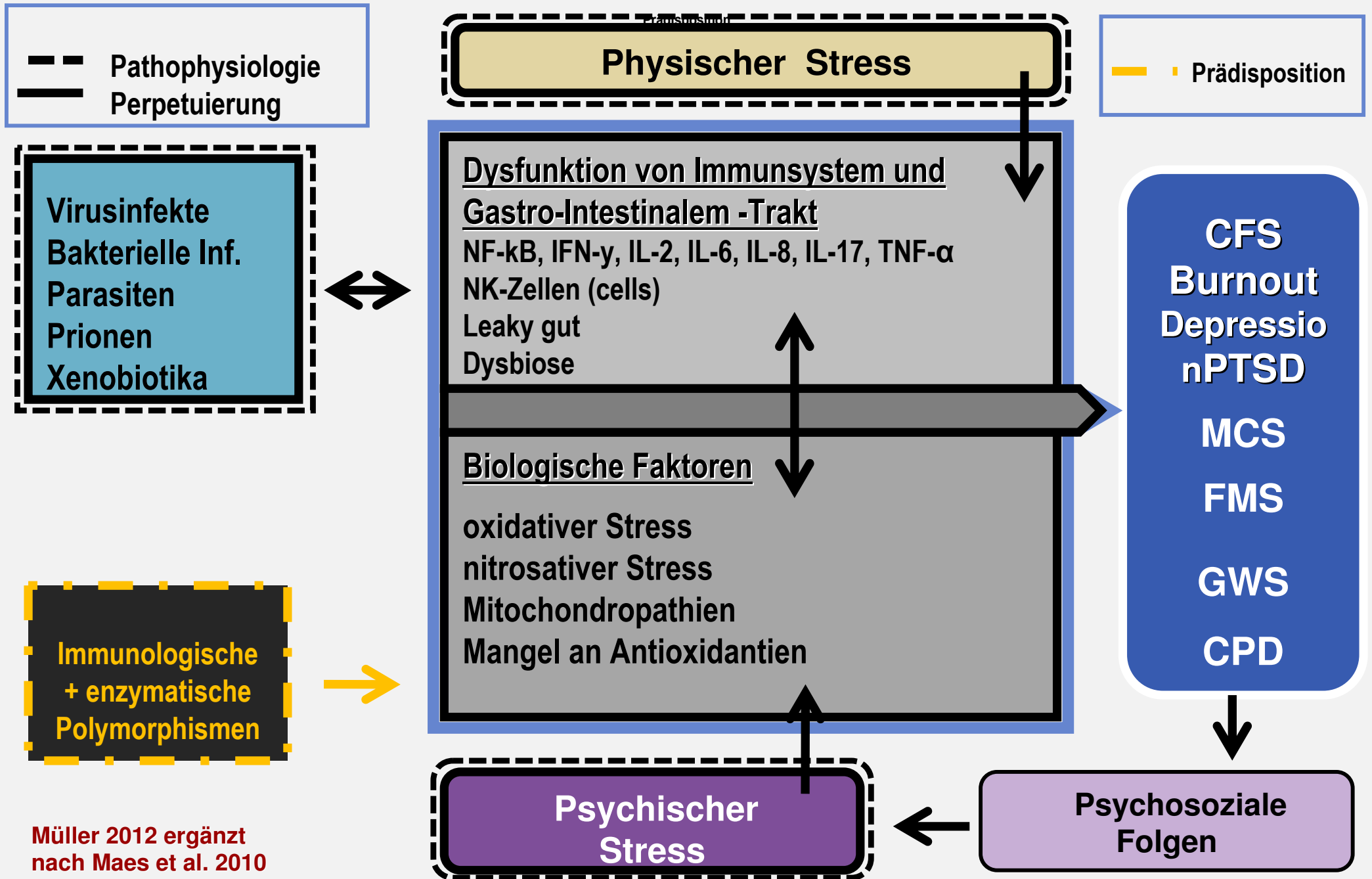


Arbeitsunfähigkeitsfälle der AOK der BRD

1994 = 100%

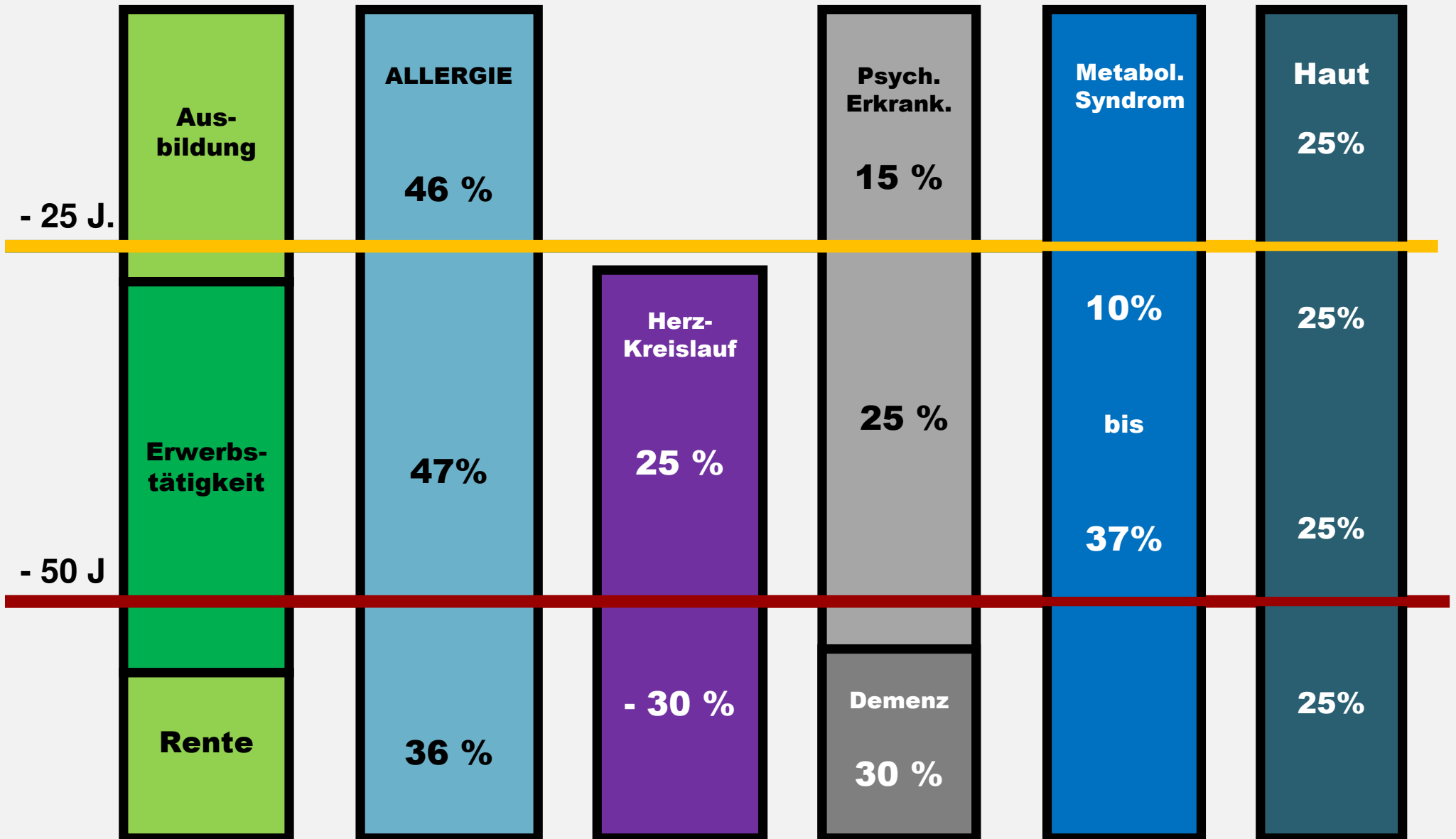


Pathogenese der CMI

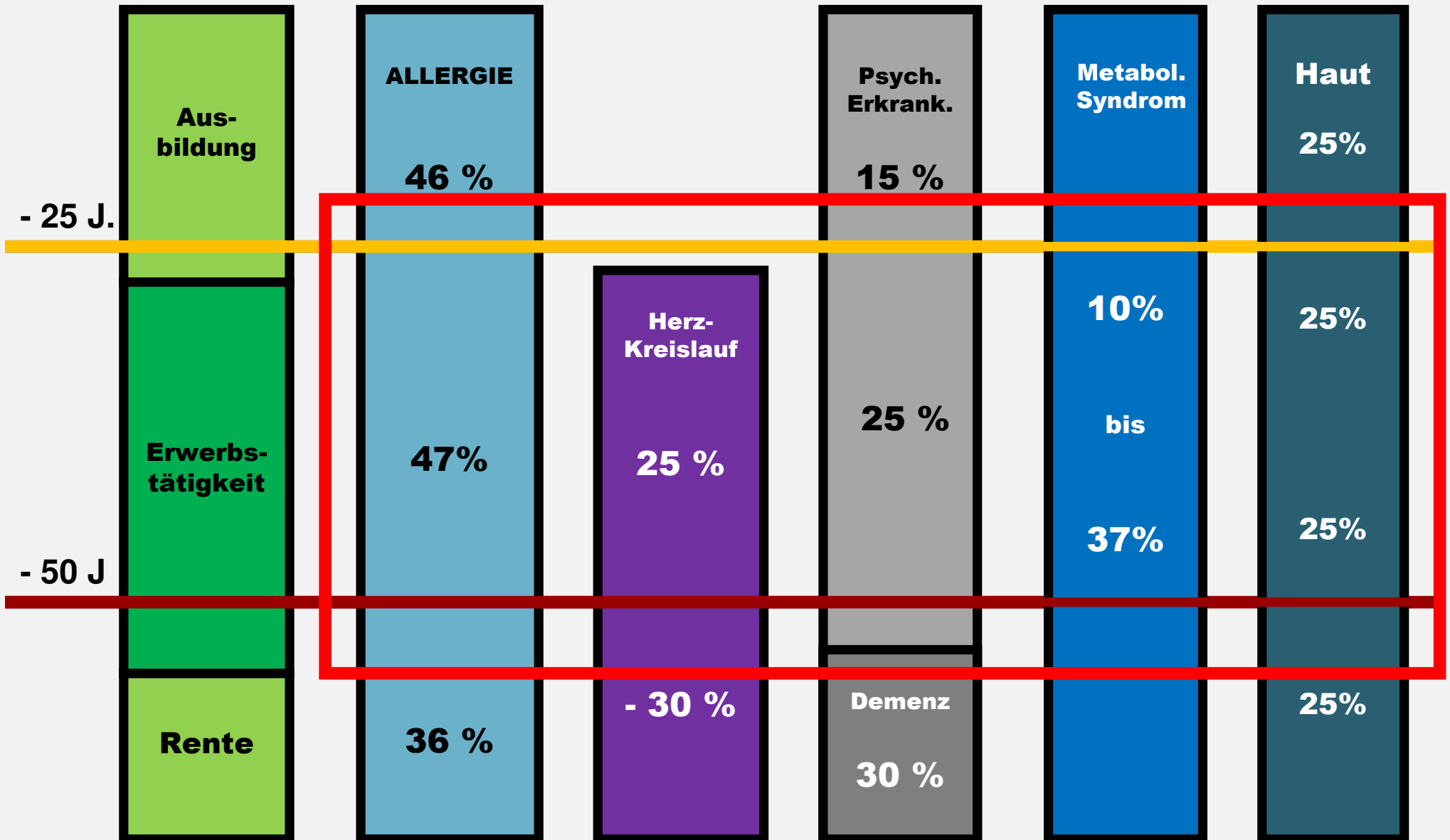


Müller 2012 ergänzt
nach Maes et al. 2010

Wahrscheinlichkeiten eines EU-Bürgers an einer dieser 5 Erkrankungsformen zu erkranken



Wahrscheinlichkeiten eines EU-Bürgers an einer dieser 5 Erkrankungsformen zu erkranken



EUROPEAN



ACADEMY
FOR ENVIRONMENTAL
MEDICINE

ENDE