

Fehlregulationen der neuroendokrinen Stressachse: von Einschlafproblemen bis zu Immundefekten

Dr. Bella Roßbach und Christine Lenz

IMD Berlin MVZ

Stress im Alltag



Was ist Stress?

- Stress gehört zum Leben dazu
- Körperliche und psychische Reaktion auf innere oder äußere Anforderungen
- Aktiviert das sogenannte „Kampf-oder-Flucht“-System im Körper
- macht uns leistungsfähig und hilft Herausforderungen zu meistern

Definition im Wörterbuch:

Erhöhte körperliche oder seelische Anspannung, Belastung, die bestimmte Reaktionen hervorruft und zu Schädigungen der Gesundheit führen kann.



Stress wirkt sich je nach Wahrnehmung unterschiedlich aus

Positiver Stress = Eustress

- Motiviert,
- spornt an
- Unterstützt bei Bewältigung von Herausforderungen



Beispiel:

Planung einer Feier; Schwangerschaft



negativer Stress = Distress

- Überforderung
- Belastung
- Unterforderung



Beispiel:

Konkurrenz am Arbeitsplatz, Zeitdruck

Verlust von Bezugspersonen



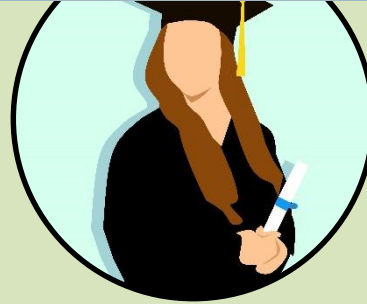
Wechselspiel zwischen Unterforderung, positiver Stresszone und Überforderung



Unterforderung

Müdigkeit
Frustration
Apathie
Langeweile

Leistungsfähigkeit



Positive Stresszone

Leistungsbereitschaft
Hohe Aufmerksamkeit
Fokus
Rationales Denken



Überforderung

Erschöpfung
Ängste
Panik
Blockaden

Akuter versus chronischem Stress

Akuter Stress

- Kurzfristig
- Direkte Ereignisse (Prüfung, Vortrag)
- Umwelteinflüsse (enge Räume, Hitze)

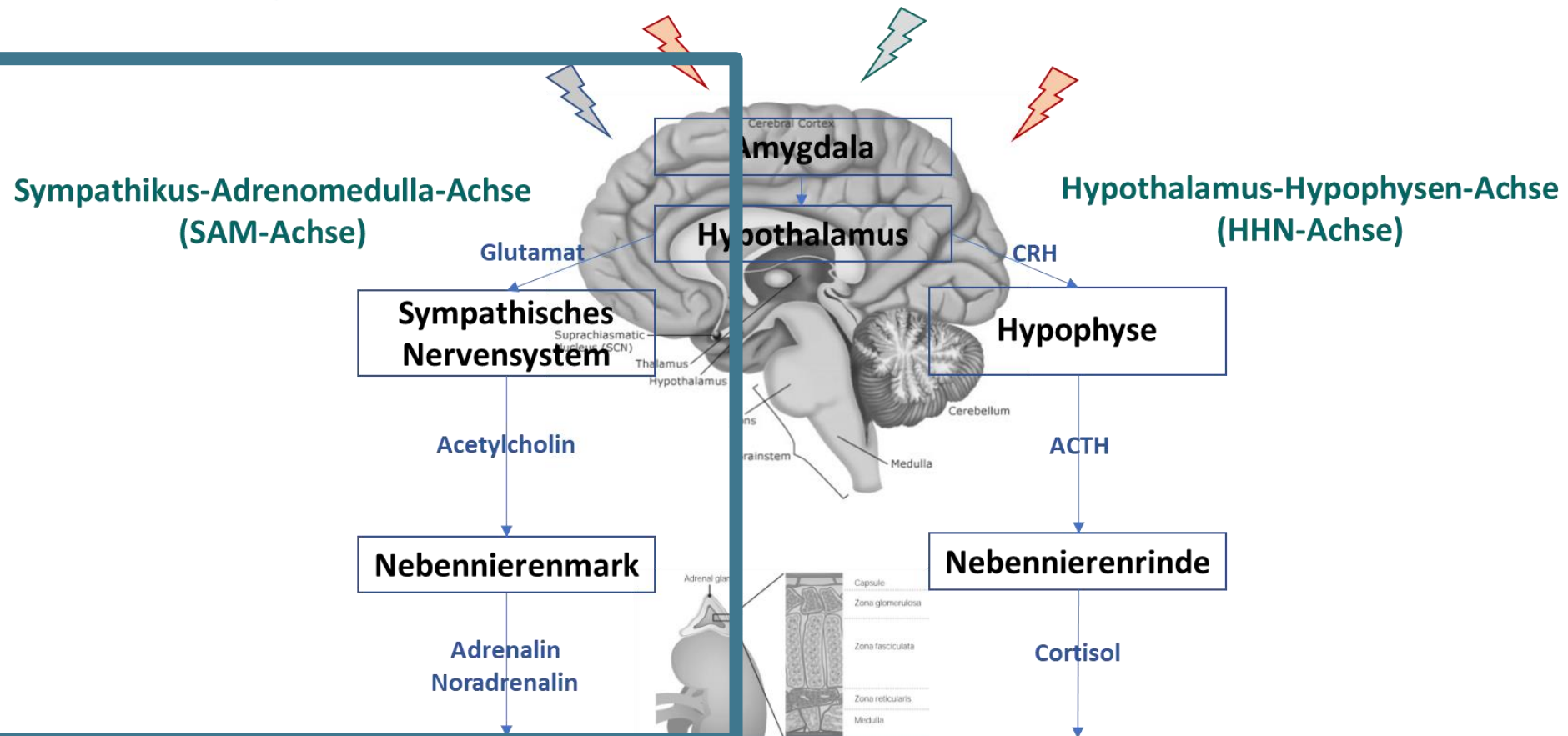


Chronischer Stress

- Langanhaltend
- Fortlaufende Ereignisse
- Krankheiten, dauerhafte hohe Arbeitsbelastung, familiäre Umstände
z.B. Pflege von Angehörigen



Physiologische Mechanismen der Stressreaktion



Marker SAM-Achsen-Aktivität
 Katecholamine
 Alpha-Amylase

Metabolische Effekte:
 Eiweiß-Abbau ↑
 Lipolyse ↑
 Gluconeogenese ↑
 Atmung ↑

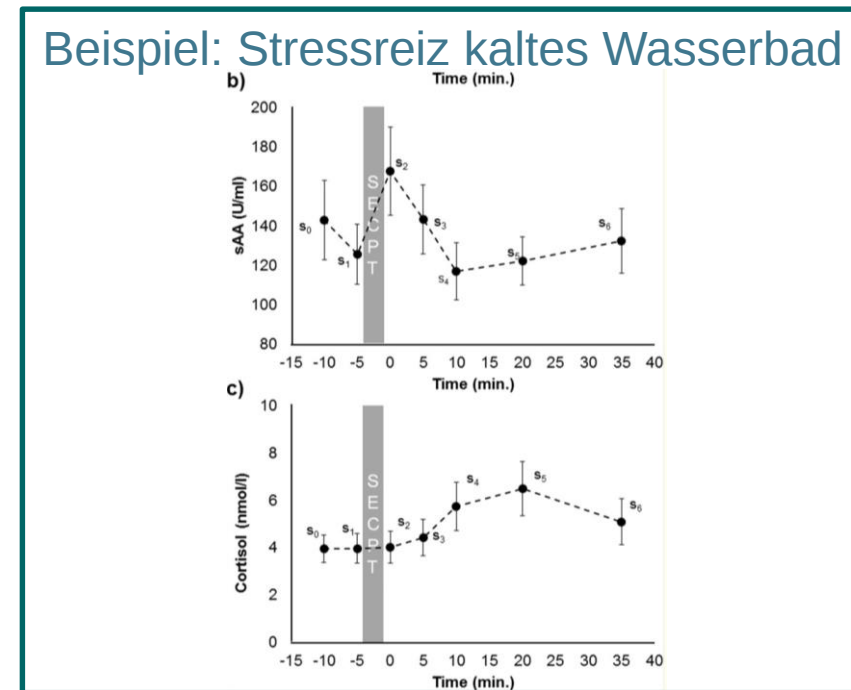
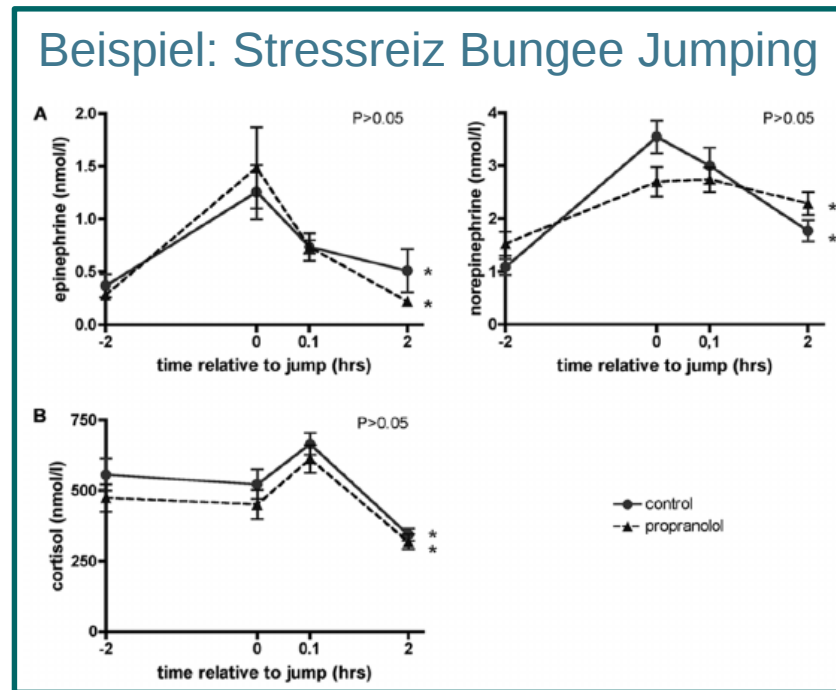
Kardiovaskuläre Effekte:
 Blutdruck ↑
 Herzschlag ↑
 Immunsystem ↑↓
 Verdauung ↓

Kognitive Effekte:
 Aufmerksamkeit ↑
 Tunnelblick ↑
 Nierenaktivität ↓
 Libido ↓

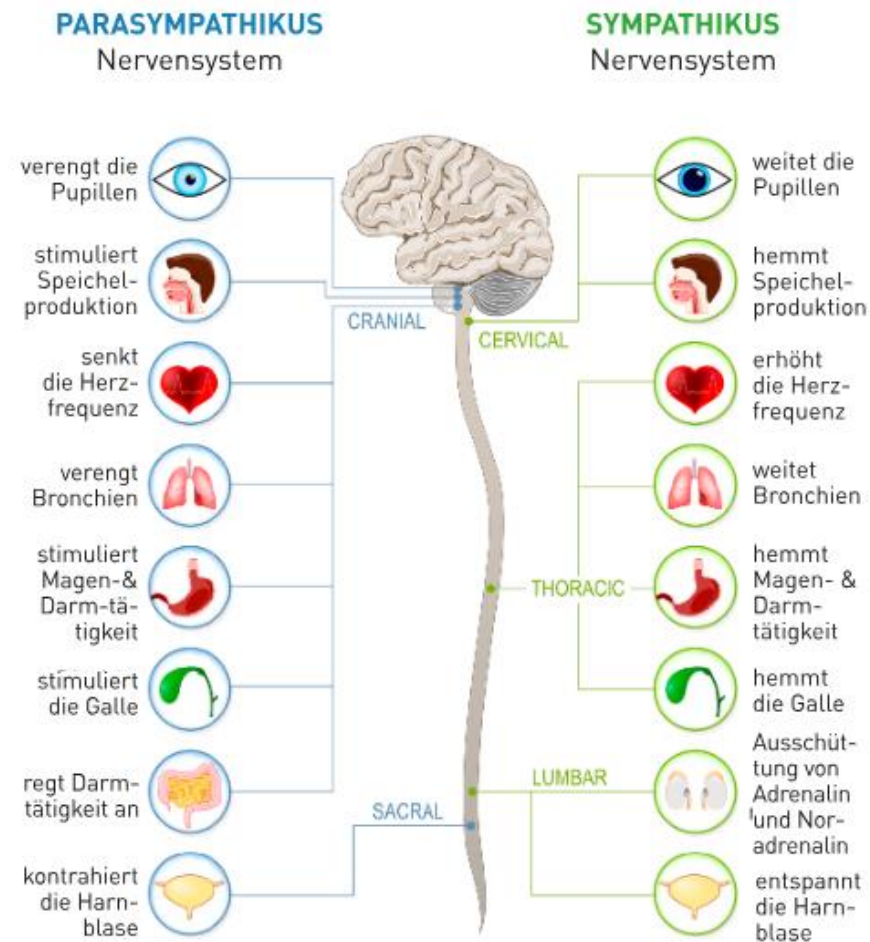
Marker HHN-Achsen-Aktivität
 Cortisol

Kinetik der Stressreaktion

1. Welle: Direkt, primär physiologische Reaktion gesteuert durch Katecholamine: Fight-or-Flight-Reaktion (**Adrenalin, Noradrenalin**)
2. Welle: Zeitverzögert (Peak nach 20min), hält Alarmbereitschaft aufrecht, gesteuert durch **Cortisol**



Vegetatives Nervensystem: Zusammenspiel Sympathikus und Parasympathikus



Elektrophysiologische Methoden zur Messung der Balance von Sympathikus und Parasympathikus

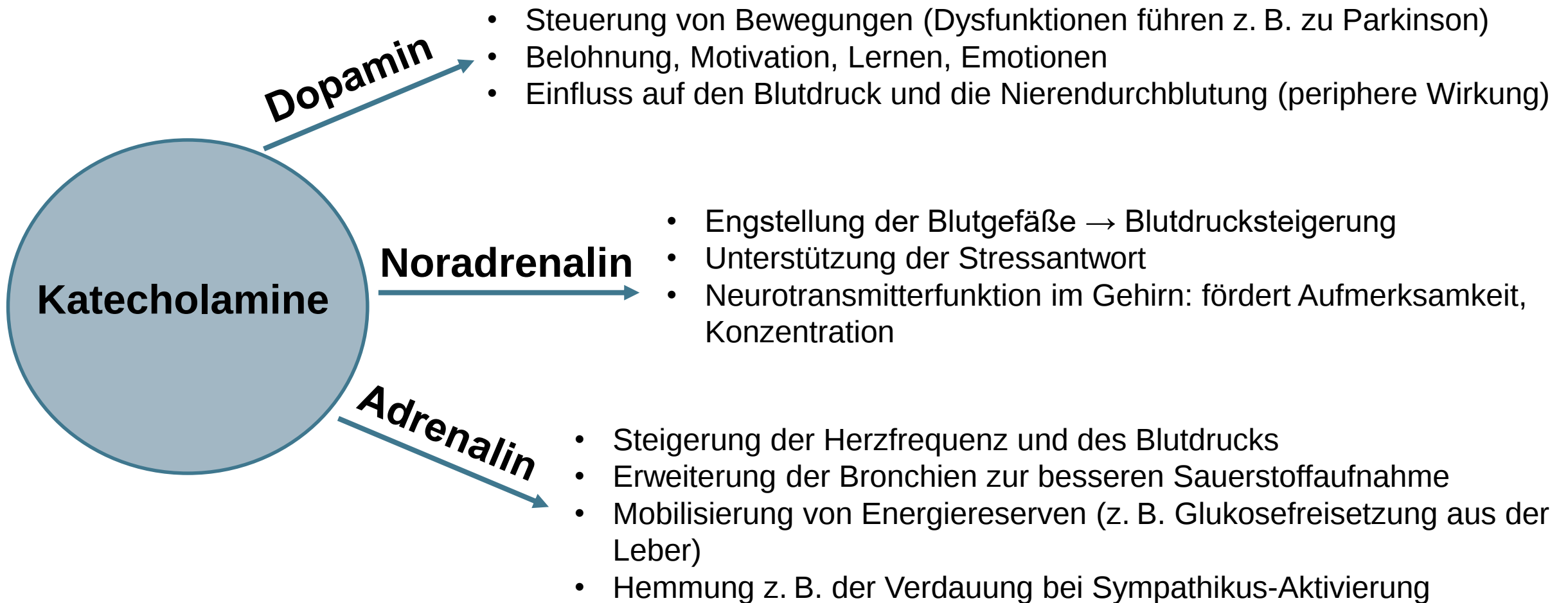
Beispiele für Biofeedbackgeräte

- Smartwatch, Fitness-Tracker
- Apps
- Oura Ring
- Herzratenvariabilität (HRV)
- Elektrokardiogramm (EKG)
- Galvanische Hautreaktion (GSR)
- Muskelspannung (EMG)
- Atmung

Anwendungsbereiche

- Sport
- Entspannung und Achtsamkeit
- Medizinisch-therapeutisch
- Psychologisch

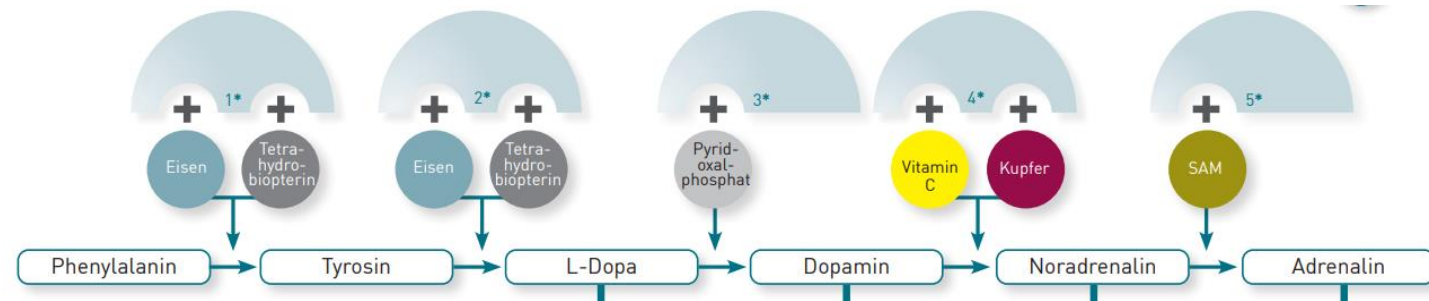
Aufgaben und Effekte der Katecholamine



Messung der Balance von Sympathikus und Parasympathikus im Labor

Messung von

- Dopamin
- Noradrenalin
- Adrenalin



Enzyme*

1* - Phenylalaninhydroxylase

2* - Tyrosinhydroxylase

3* - L-Aminosäuredecarboxylase

4* - Dopamin-β-Hydroxylase

5* - Phenylethanolamin-N-Methyltransferase

Blut: Katecholamine sehr kurze Halbwertszeit

VNS-Stressprofil im 2. Morgenurin

Liefert morgendlich sympathischen Status

Weniger Belastung für den Körper (Angst/ Stress der Blutentnahme entfällt)

Katecholamine im Urin stammen überwiegend aus peripheren Nervensystem und Nebenniere

NICHT aus dem Gehirn!!

Befundbeispiel VNS-Stressprofil im 2. Morgenurin

VNS-Stressprofil im 2. Morgenurin (HPLC)

Analysen	Ergebnis	Referenzbereich
Kreatinin im Urin	62 mg/dl	28 - 217
Dopamin	89,4 µg/l	
Dopamin kreatininbezogen	144 µg/g Krea 	120 - 230
Adrenalin	4,9 µg/l	
Adrenalin kreatininbezogen	7,85 µg/g Krea 	5 - 14
Noradrenalin	23,4 µg/l	
Noradrenalin kreatininbezogen	37,7 µg/g Krea 	30 - 58
Noradrenalin/Adrenalin Quotient	4,8 	3 - 6

Befundinterpretation:

Sympathikus-Adrenomedulla-Achse (SAM)

Noradrenalin/Adrenalin-Quotient:

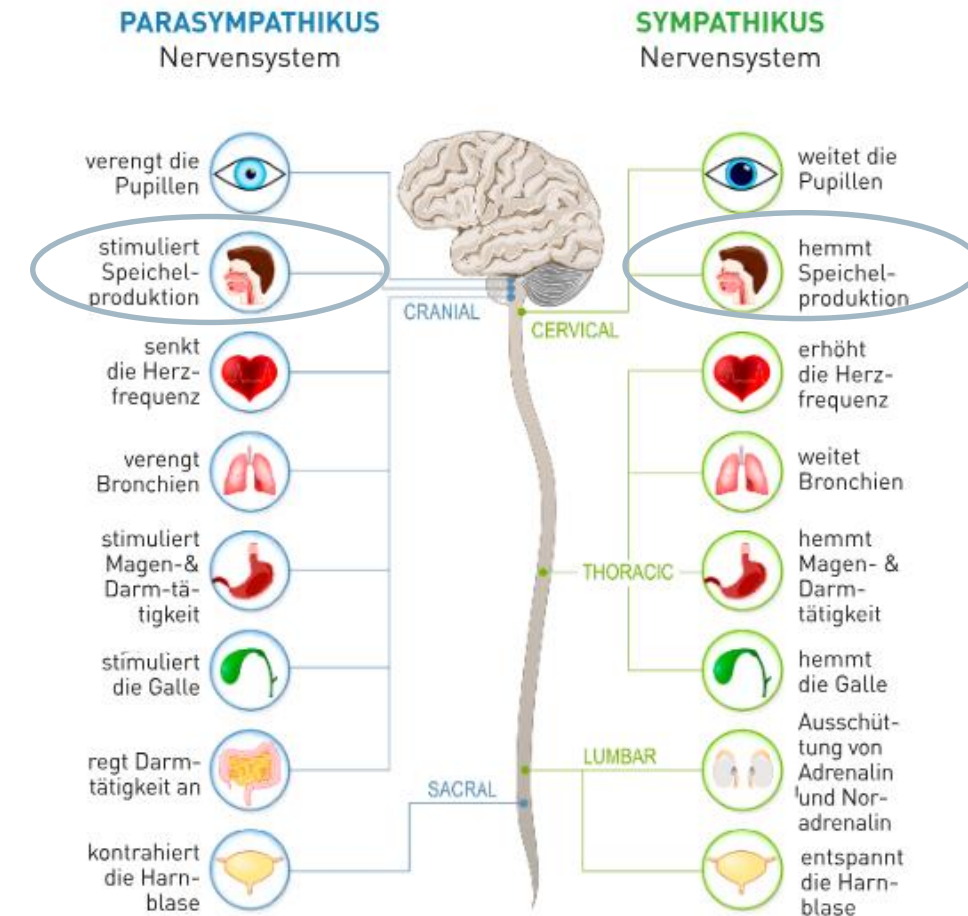
< 3 Noradrenalindefizit

7-12 erhöhte Noradrenalinausschüttung

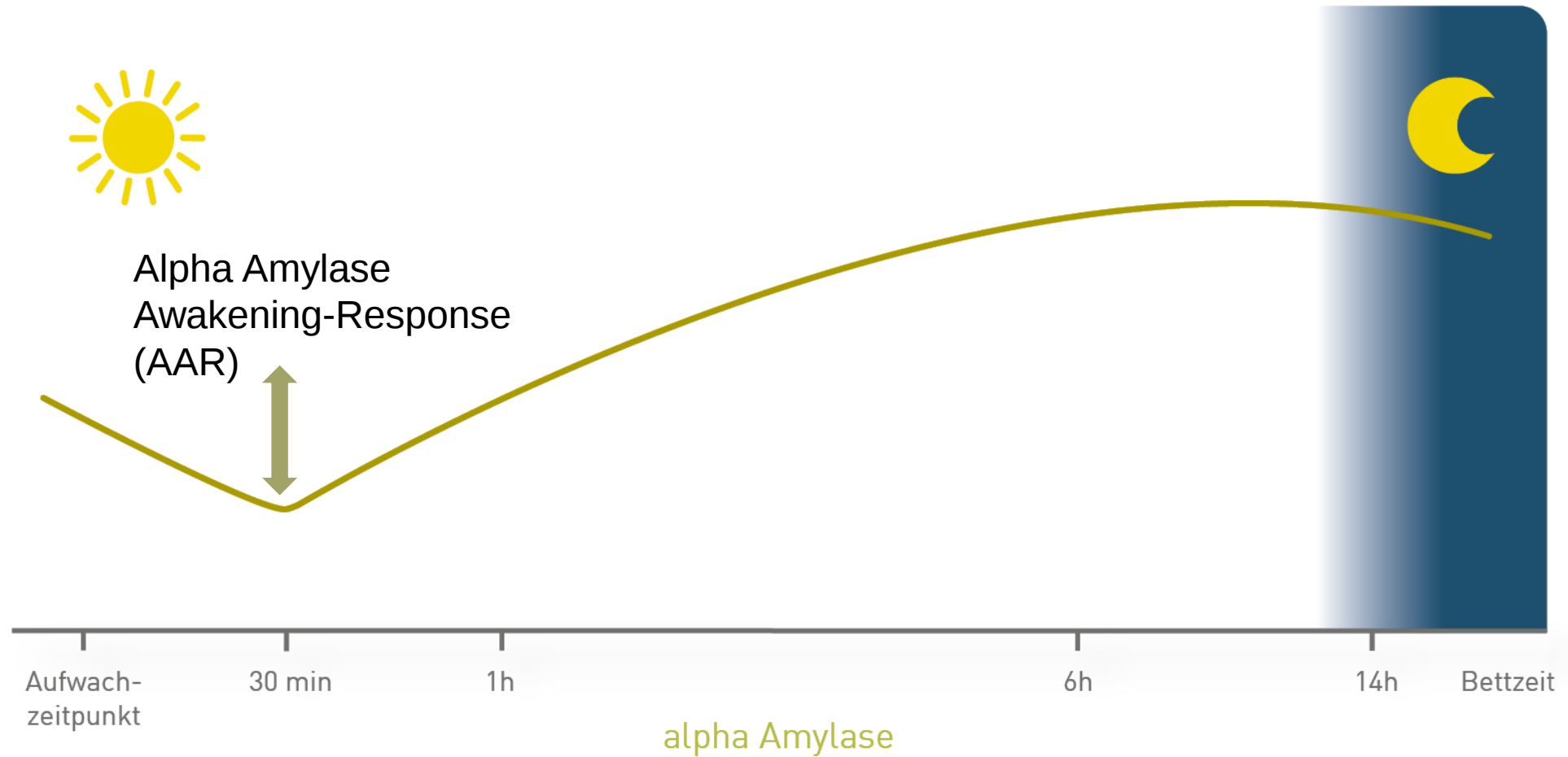
>12 deutlicher Noradrenalinüberschuss

Alpha-Amylase - Biomarker für die Aktivität der SAM-Achse

- Surrogatmarker für Stress
- Sekretion durch Noradrenalin via β_1 -Adrenorezeptoren auf Azinuszellen



Alpha- Amylase Gesamt-Tagesrhythmik Speichel



Befundbeispiel Alpha Amylase Tagesprofil im Speichel

Alpha Amylase Tagesgesamtprofil im Speichel (Photo)

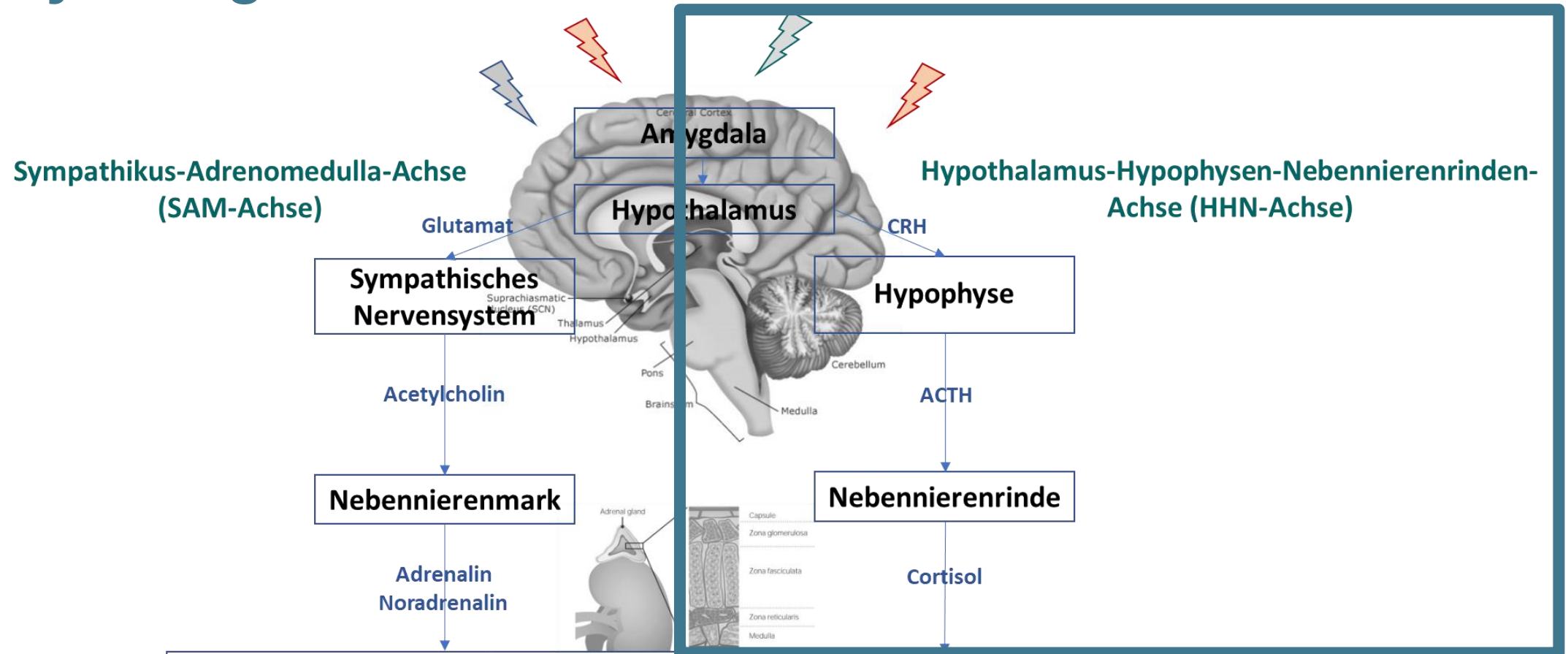
Analysen	Ergebnis		Referenzbereich
Alpha Amylase 0 min	236,0 U/ml		< 101,3
Alpha Amylase 30 min	58,9 U/ml		< 101,3
Alpha Amylase 1 h	46,5 U/ml		< 101,3
Alpha Amylase 6 h	157,0 U/ml		58,4 - 206,0
Alpha Amylase 14 h	168,0 U/ml		36,0 - 208,4
Awakening-Response	-75,0 %		< 30

Befundinterpretation:

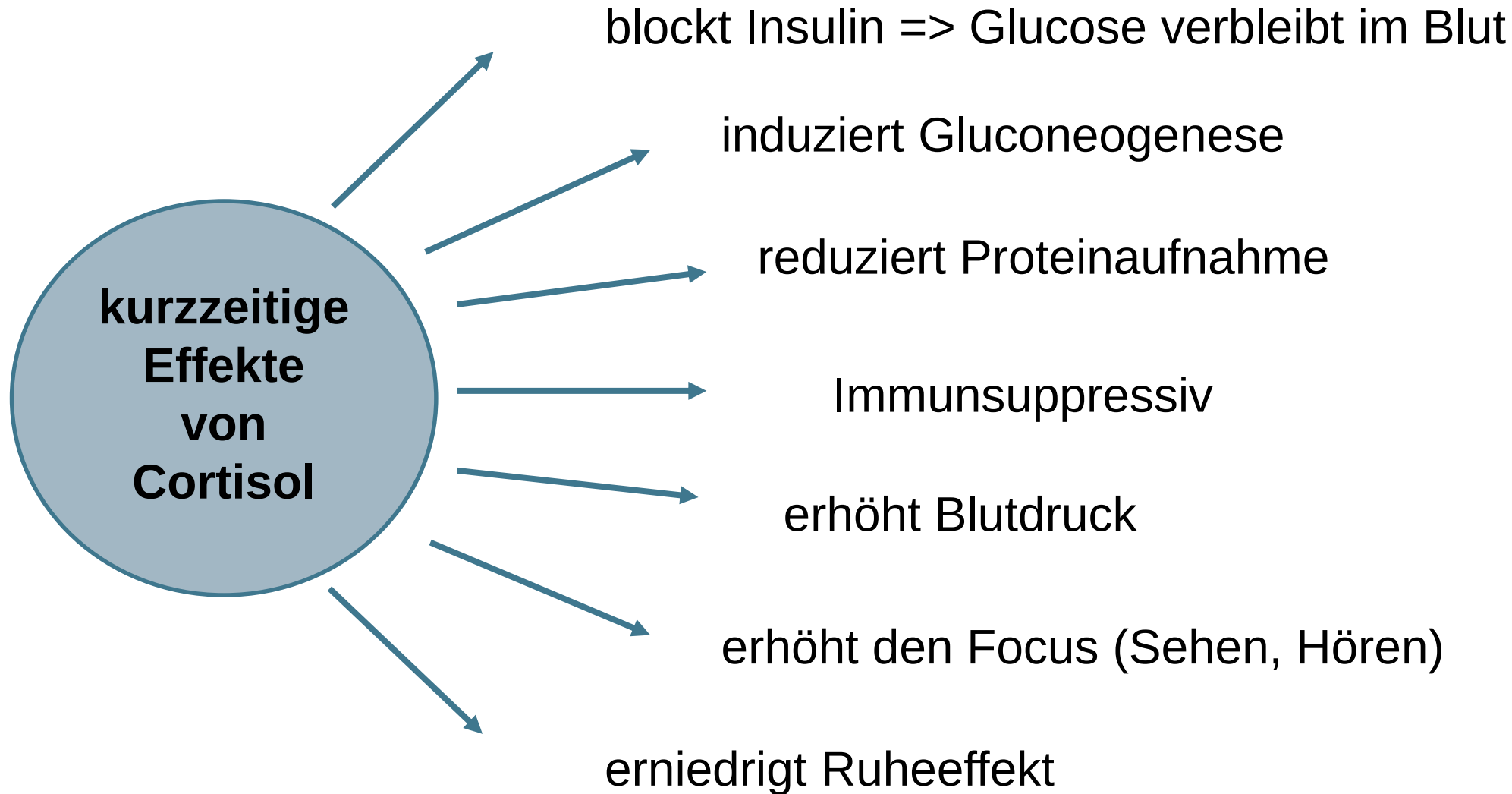
Sympathikus-Adrenomedulla-Achse (SAM)

Alpha-Amylase bei Erwachsenen deutlich erhöht. Bei einer entsprechenden klinischen Symptomatik Hinweis auf eine Fehlregulation der neuroendokrinen Stressachse auf Ebene der SAM-Achse. Unauffällige Aufwachantwort spricht dafür, dass die Regulationsfähigkeit erhalten ist. Weiterer Tagesverlauf im Normbereich.

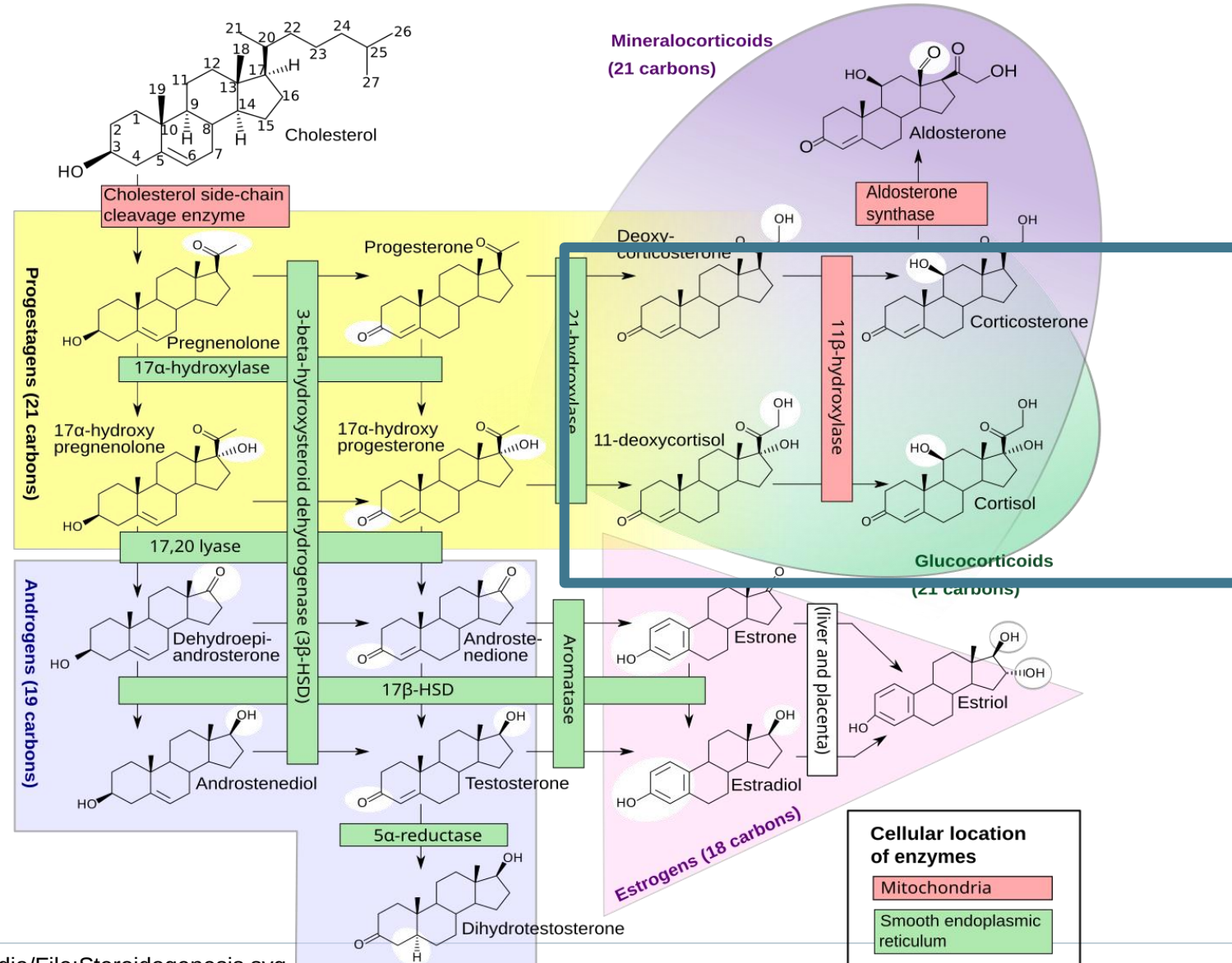
Physiologische Mechanismen der Stressreaktion



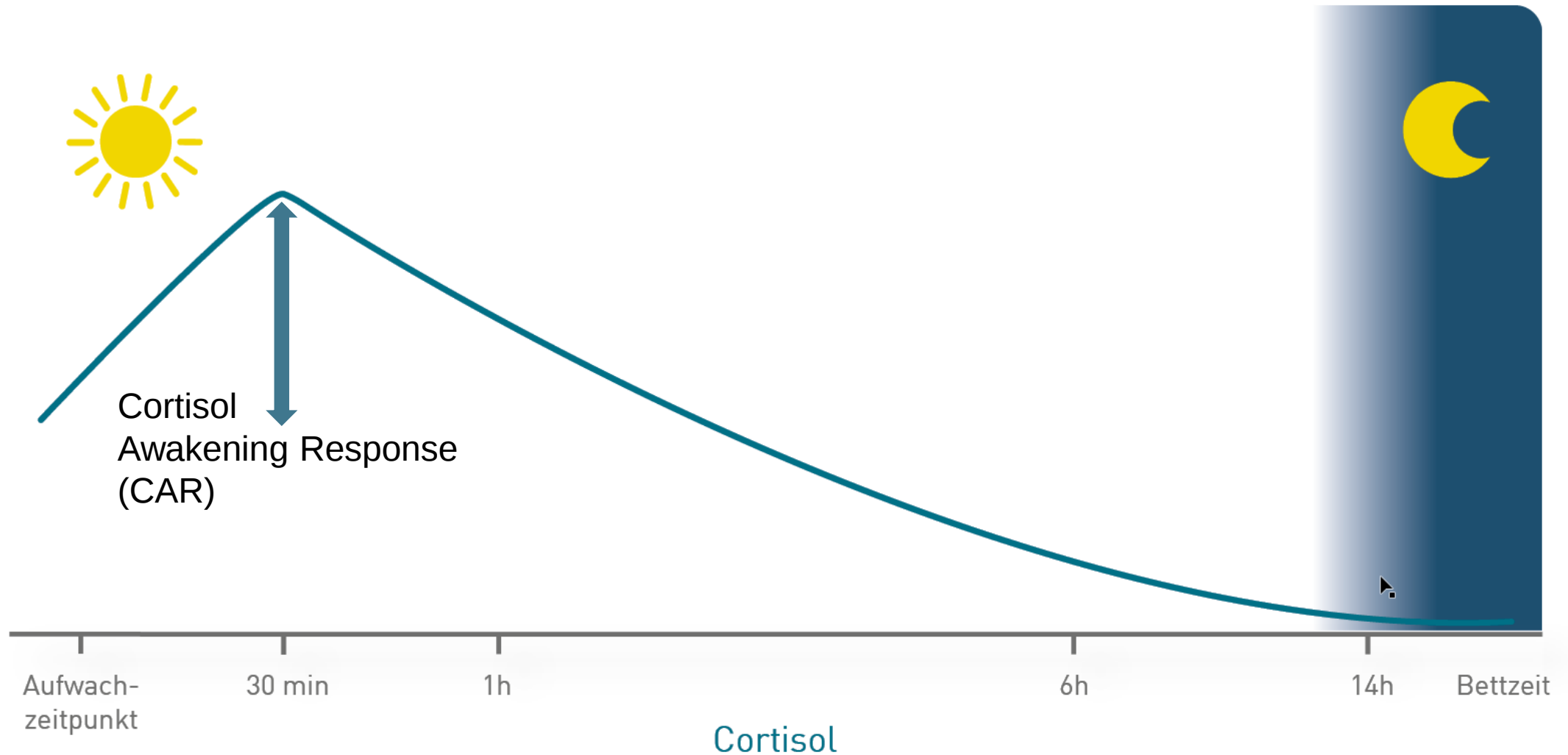
Aufgaben und Effekte von Cortisol



Cortisol – Synthese



Cortisol Gesamt-Tagesrhythmik Speichel



Befundbeispiel Cortisol Gesamt-Tagesrhythmik im Speichel

Cortisol Tagesgesamtprofil im Speichel (LC-MS/MS)

Analysen	Ergebnis	Referenzbereich
Cortisol 0 min	2,81 µg/l 	0,5 - 8,47
Cortisol 30 min	7,87 µg/l 	1,04 - 12,83
Cortisol 1 h	5,43 µg/l 	0,65 - 8,45
Cortisol 6 h	0,71 µg/l 	0,22 - 2,72
Cortisol 14 h	0,4 µg/l 	0,07 - 0,94
Awakening-Response	180 % 	> 60

Befundinterpretation:

Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHN)

Robuste Cortisol-Aufwachantwort sowie im weiteren Verlauf unauffällige Tagesrhythmik. Kein Hinweis auf eine Fehlregulation der neuroendokrinen Stressachse auf Ebene der HHN-Achse.

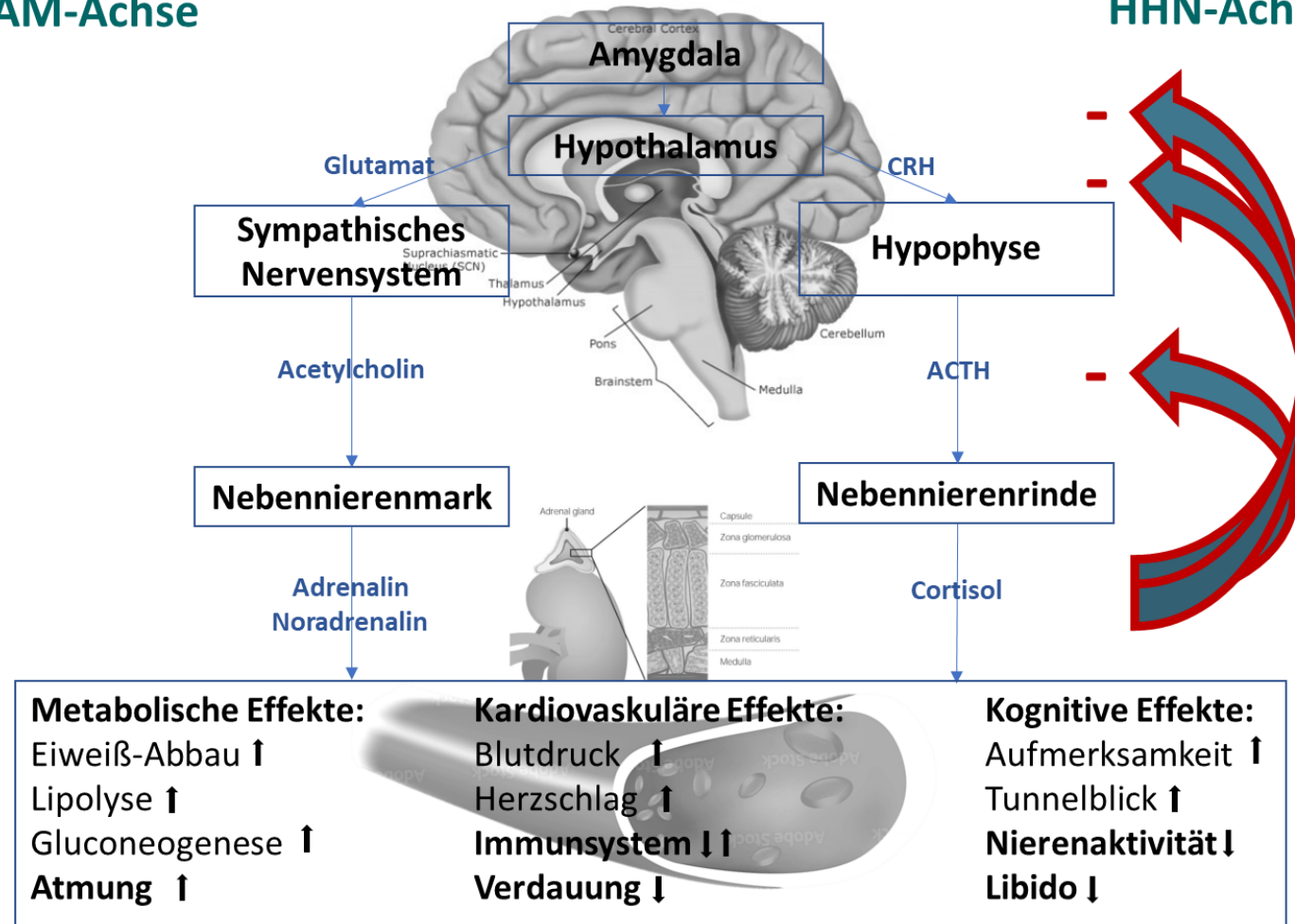
Wechselspiel zwischen Aktivierung und Beruhigung der HHN-Stressachse?



Negative Rückkopplung

SAM-Achse

HHN-Achse



Homöostase



Abschaltung der Stressreaktion

- Abbau der Stresshormone
- Aktivierung des Parasympathikus zur Regeneration und Erholung



Wiederherstellung der Homöostase

- Stabilisierung Kreislauf und Stoffwechsel
- Aufbau von Energiereserven



Langfristiger oder chronischer Stress kann die Gesundheit negativ beeinflussen



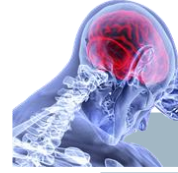
Körperliche Symptome

- häufige Kopfschmerzen
- Schlafstörungen
- erhöhte Infektanfälligkeit
- Magen-Darm-Beschwerden
- Herzrasen
- Schwindel
- hoher Blutdruck



Emotionale Symptome

- Reizbarkeit
- Ungeduld
- Stimmungsschwankung
- Gefühl von Überforderung
- innere Leere /Unruhe
- Antriebslosigkeit
- depressive Verstimmung
- Angst



Kognitive Symptome

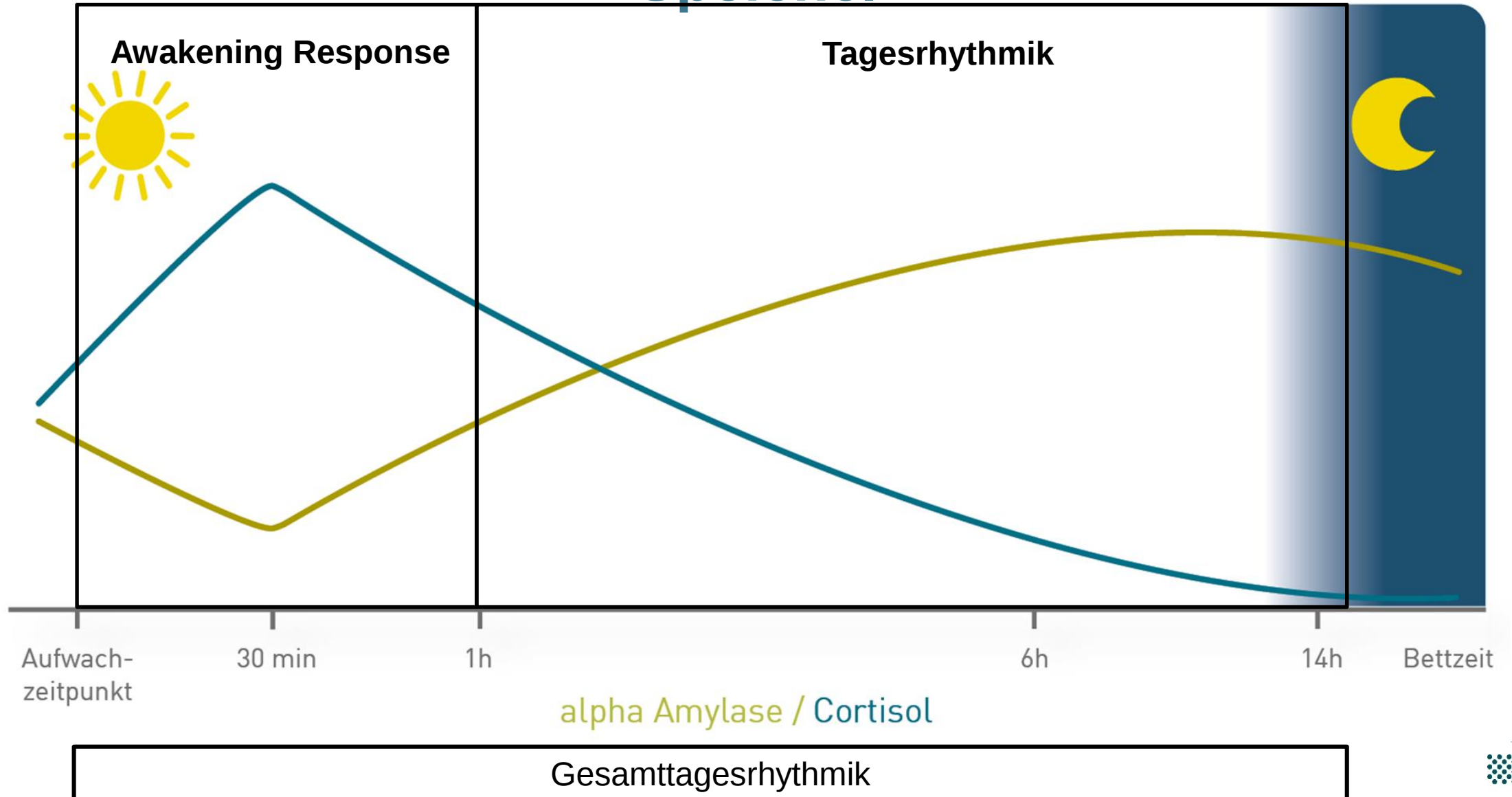
- Konzentrationsprobleme
- Gedächtnisprobleme
- Grübeln
- Ständiges Gedankenkreisen



Verhaltensveränderung

- Rückzug von Freunden / Familie
- Zunahme von Alkohol- Nikotin- und Zuckergenuss
- Arbeitssucht
- Übermäßiger Medienkonsum

Bestimmung von Alpha Amylase und Cortisol im Speichel



Tagesprofile verraten aktuellen Stresszustand

- Alpha Amylase

Erhöhte SAM-Achsen Aktivität
- Regulationsfähigkeit erhalten

Alpha Amylase Tagesgesamtprofil im Speichel (Photometrie)

Analysen	Ergebnis	Referenzbereich
Alpha Amylase 0 min	313 U/ml	< 101,3
Alpha Amylase 30 min	104 U/ml	< 101,3
Alpha Amylase 1 h	88,9 U/ml	< 101,3
Alpha Amylase 6 h	324 U/ml	58,4 - 206,0
Alpha Amylase 14 h	296 U/ml	36,0 - 208,4
Awakening-Response	-66,8 %	< -30

Alpha Amylase Tagesgesamtprofil im Speichel (Photometrie)

Analysen	Ergebnis	Referenzbereich
Alpha Amylase 0 min	117 U/ml	< 101,3
Alpha Amylase 30 min	152 U/ml	< 101,3
Alpha Amylase 1 h	283 U/ml	< 101,3
Alpha Amylase 6 h	222 U/ml	58,4 - 206,0
Alpha Amylase 14 h	260 U/ml	36,0 - 208,4
Awakening-Response	29,9 %	< -30

Erhöhte SAM-Achsen Aktivität
- Regulationsfähigkeit nicht erhalten

Tagesprofile verraten aktuellen Stresszustand - Cortisol

Erhöhte HHN-Achsen Aktivität

Cortisol Tagesgesamtprofil im Speichel (LC-MS/MS)

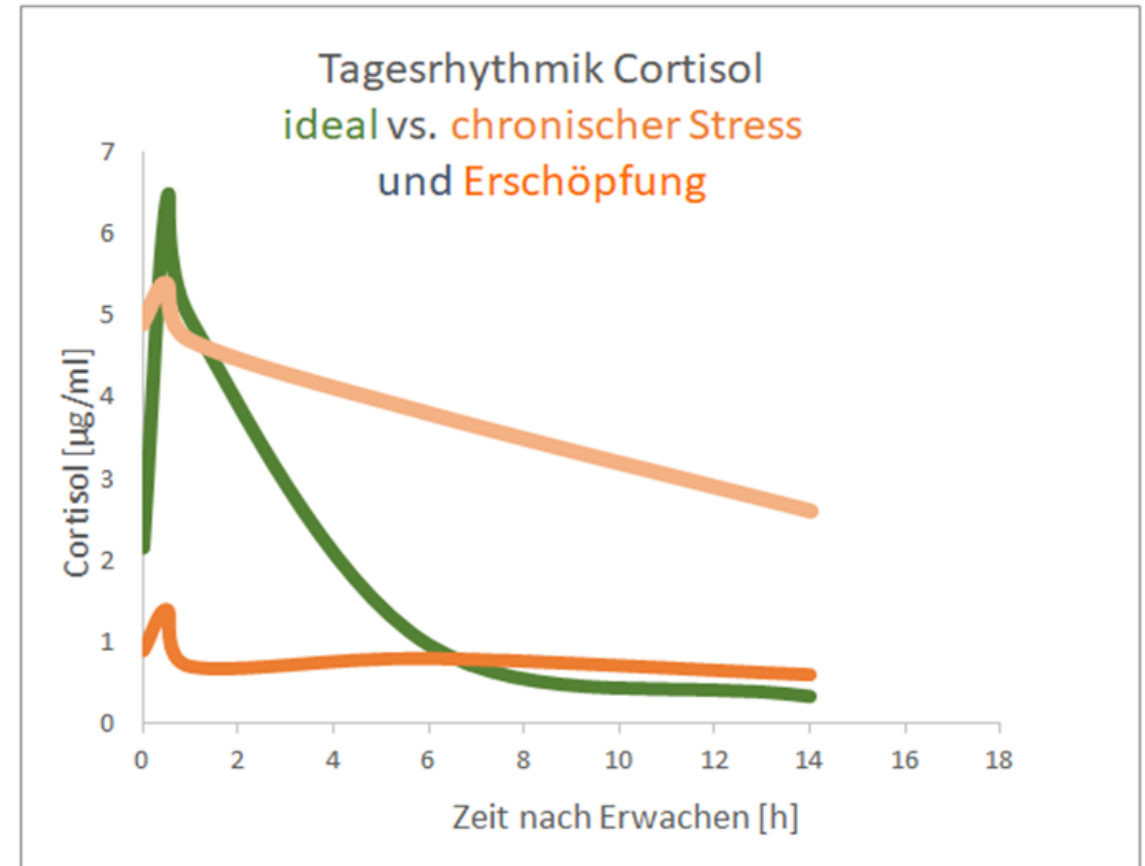
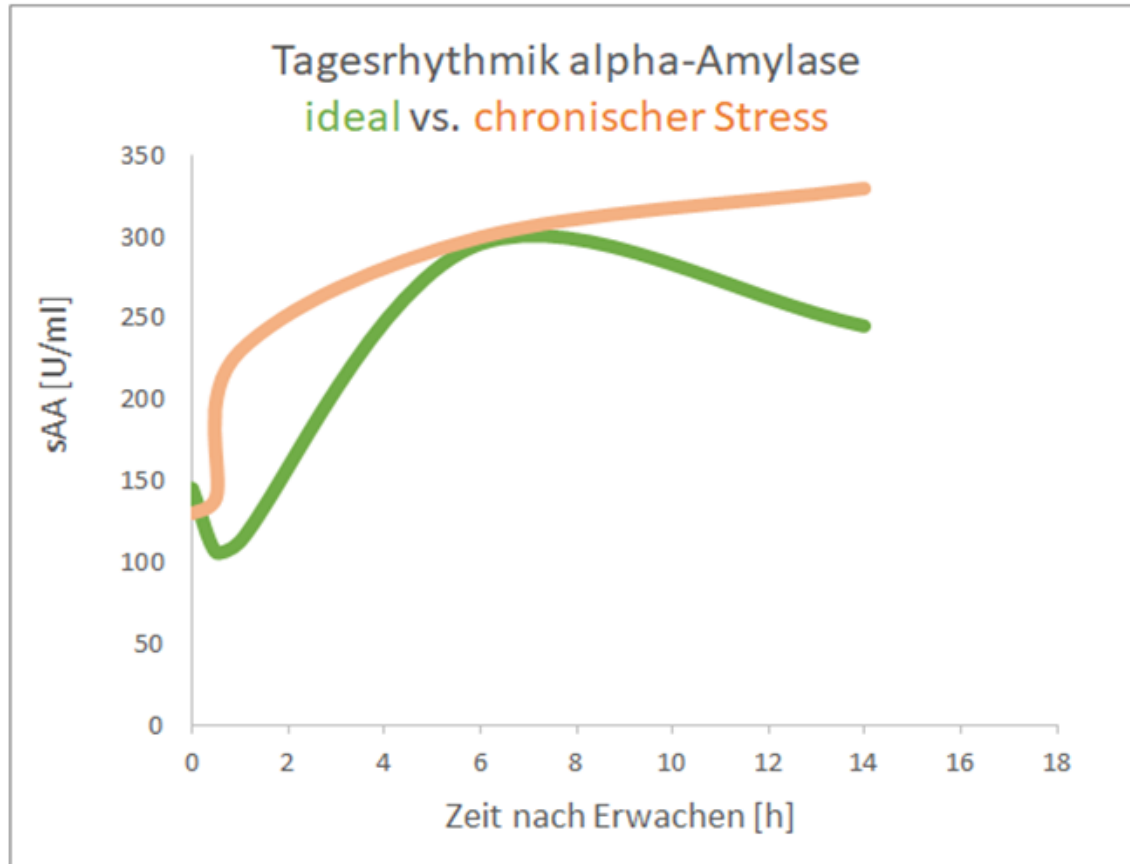
Analysen	Ergebnis	Referenzbereich
Cortisol 0 min	13,3 µg/l	0,5 - 8,47
Cortisol 30 min	20,7 µg/l	1,04 - 12,83
Cortisol 1 h	14,3 µg/l	0,65 - 8,45
Cortisol 6 h	4,2 µg/l	0,22 - 2,72
Cortisol 14 h	1,4 µg/l	0,07 - 0,94
Awakening-Response	56 %	> 60

Cortisol Tagesgesamtprofil im Speichel (LC-MS/MS)

Analysen	Ergebnis	Referenzbereich
Cortisol 0 min	0,1 µg/l	0,5 - 8,47
Cortisol 30 min	0,12 µg/l	1,04 - 12,83
Cortisol 1 h	0,12 µg/l	0,65 - 8,45
Cortisol 6 h	0,82 µg/l	0,22 - 2,72
Cortisol 14 h	0,27 µg/l	0,07 - 0,94
Awakening-Response	20 %	> 60

Erschöpfung HHN-Achsen Aktivität

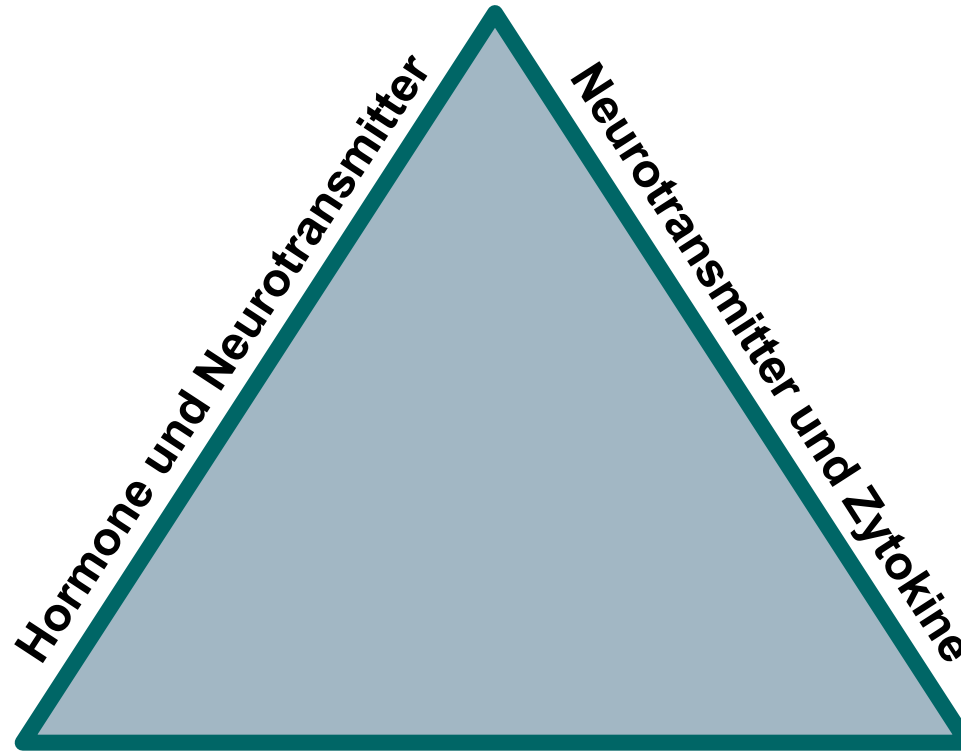
Zusammenfassung



FRAGEN?

Wechselwirkungen

Zentrales Nervensystem

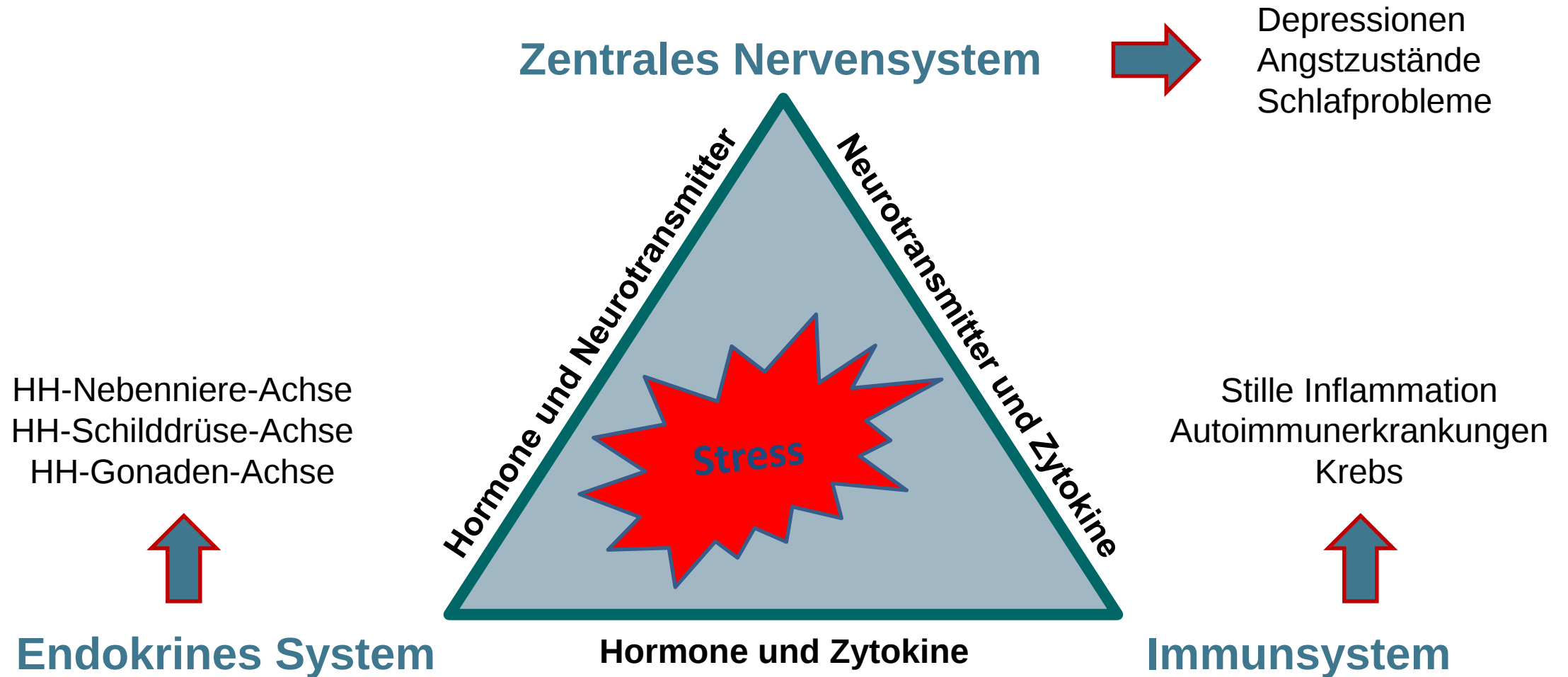


Endokrines System

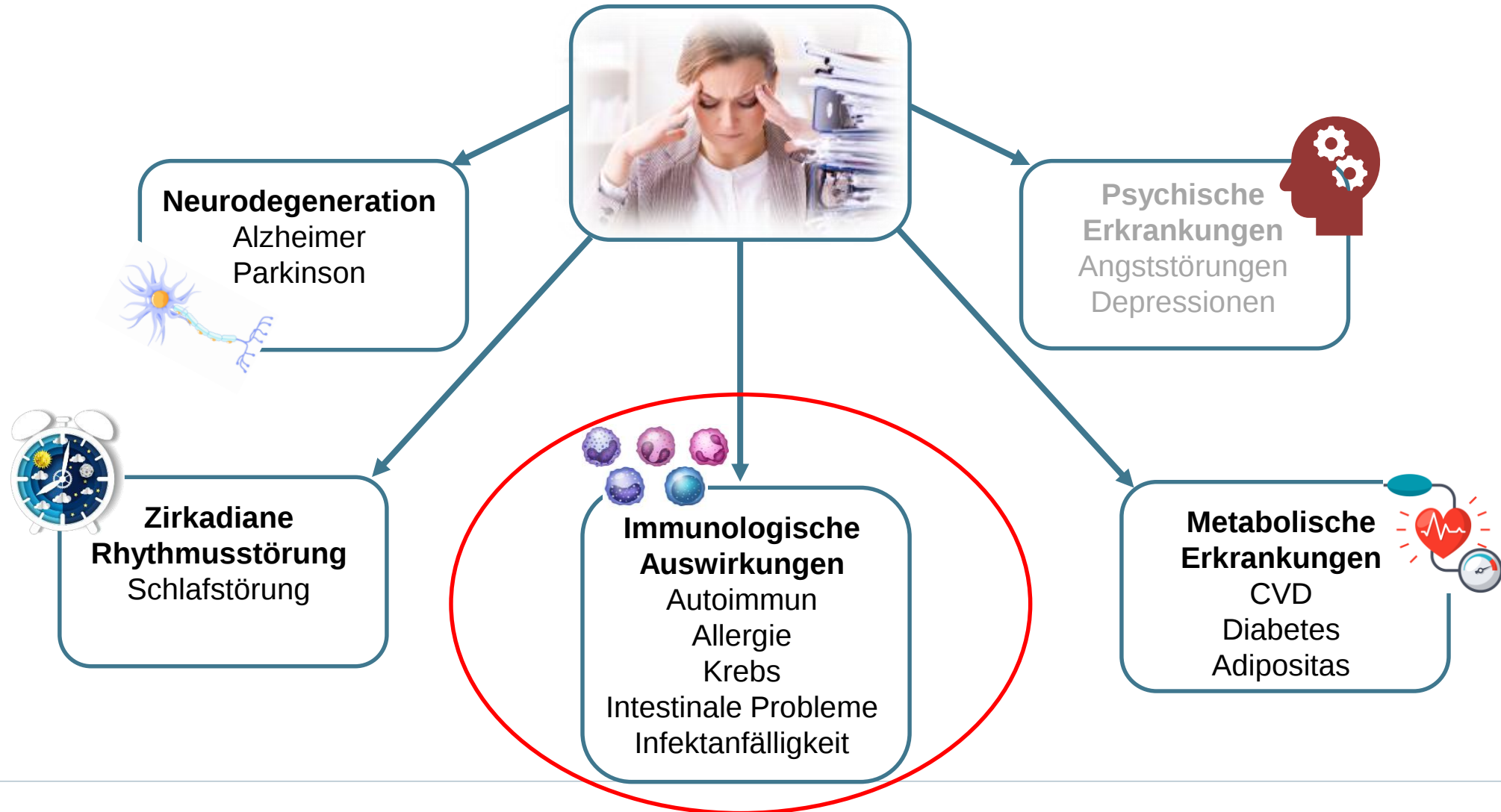
Hormone und Zytokine

Immunsystem

Wechselwirkungen



Auswirkungen von chronischem Stress



Stress und seine Auswirkungen auf das Immunsystem

Akuter Stress

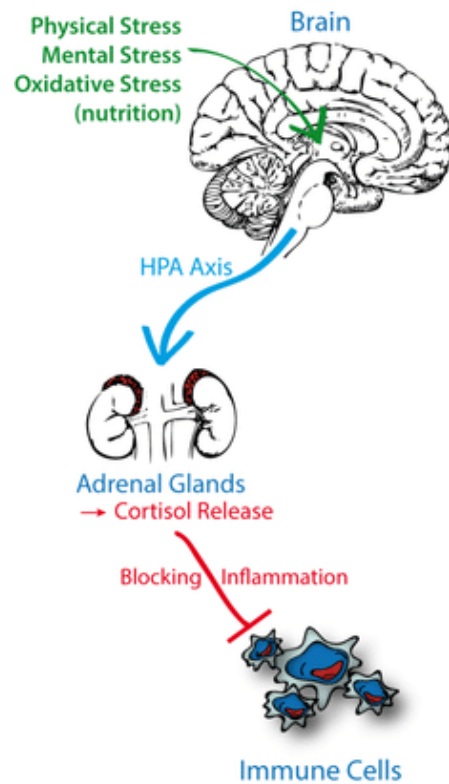
- Schutz vor Verletzungen
- Erhöhte Wundheilung

Chronischer Stress schwächt das Immunsystem

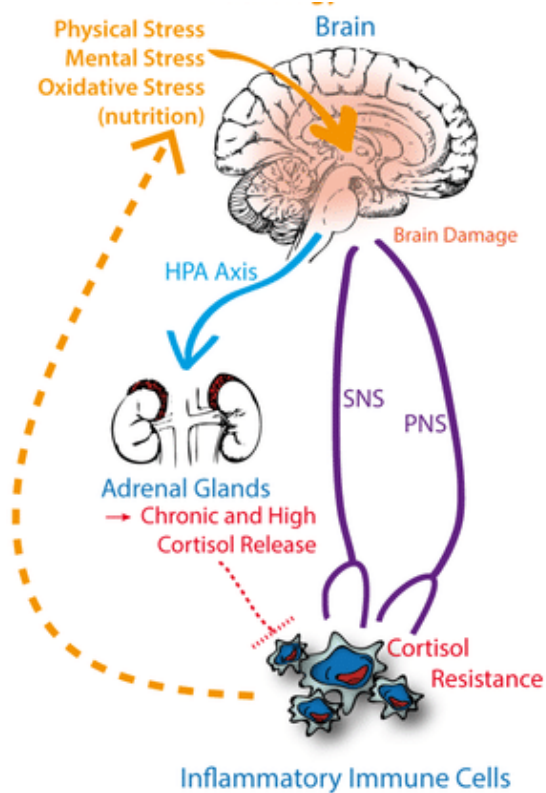
- Infektionskrankheiten: Anfälligkeit für Erkältungen
- Autoimmunerkrankungen
- Erhöhtes Krebsrisiko und –Sterblichkeit
- Dysbalance Mikrobiom und Darmbarrierestörung
- Neuroinflammation

Die 3 Stressphasen

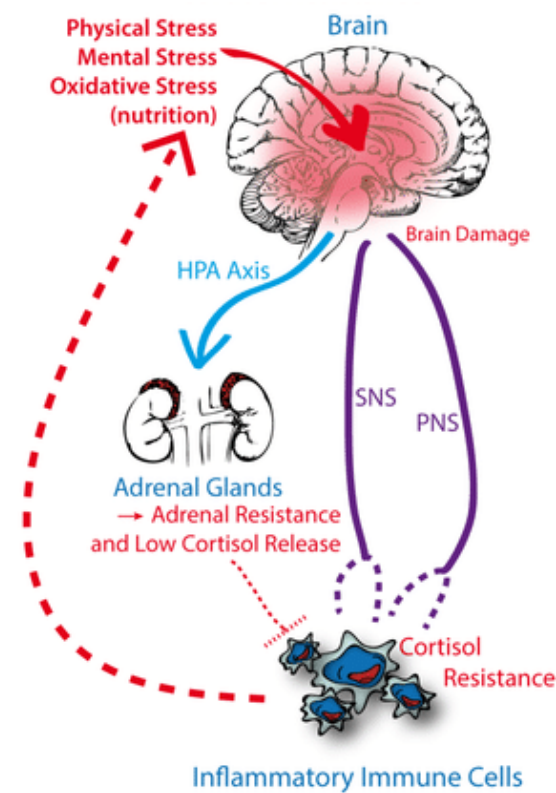
Alarmphase



Widerstandsphase



Erschöpfungsphase



Alarmphase – Akuter Stress

Dauer: Stunden bis Tage

Immunprotektion: Leukozyten-Umverteilung und spez. Aktivierung

Angeborenes Immunsystem erhöht zur Wundheilung und Infektionsresistenz

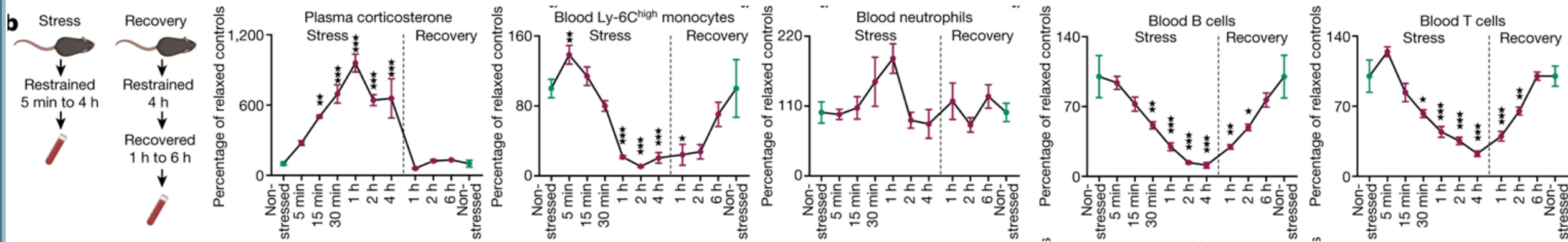
Aktivität Natürliche Killerzellen, Neutrophile und Makrophagen erhöht

Pro-inflammatorische Zytokine IL-6 und TNFalpha

Thrombozytenaktivierung

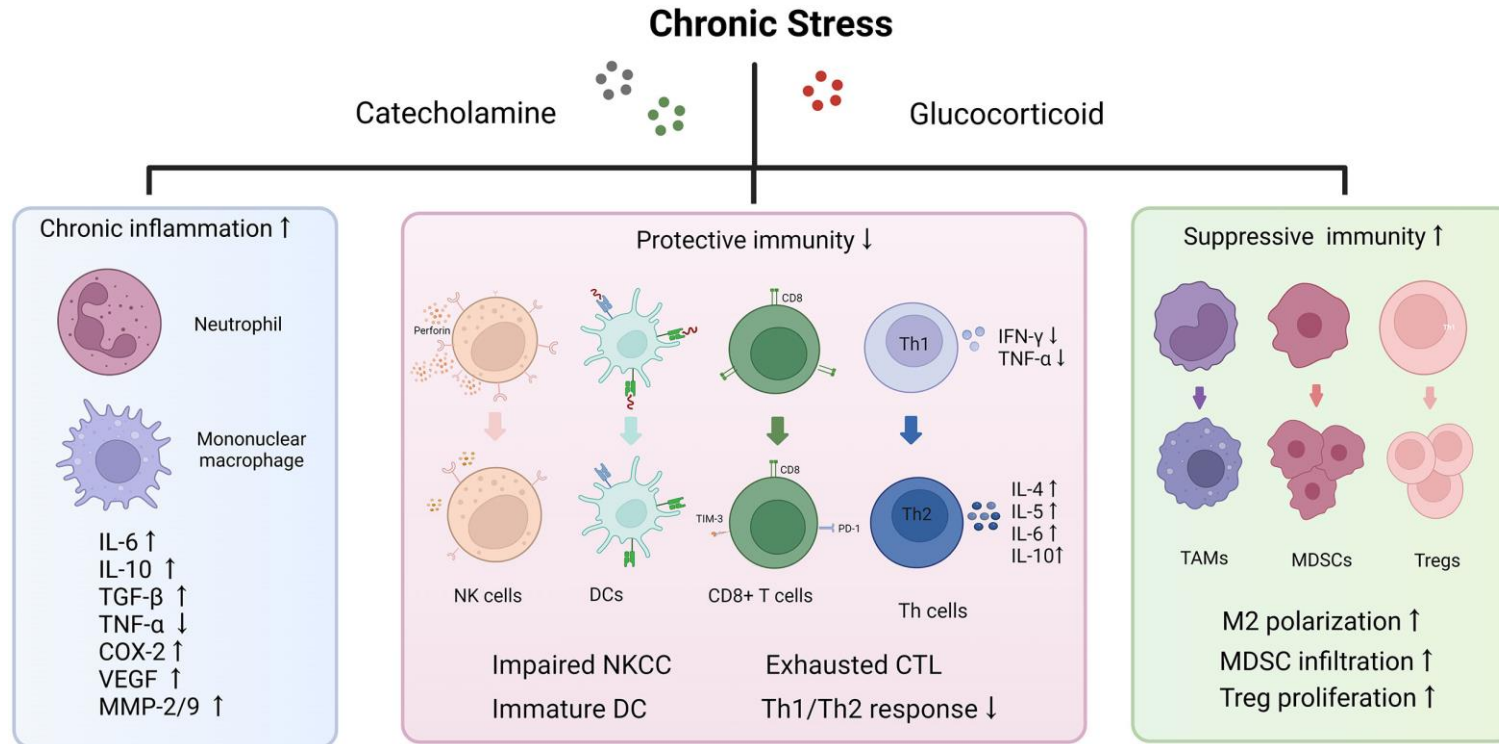
Adaptives Immunsystem unterdrückt

T und B-Zellen werden ins Knochenmark rekrutiert, Aktivität und Proliferation supprimiert



Widerstandsphase - Chronischer Stress

Dauer: Monate bis Jahre



Monozyten und Makrophagen: Hyperreaktiv, unterschwellige Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine

Natürliche Killerzellen: Aktivität und Anzahl vermindert

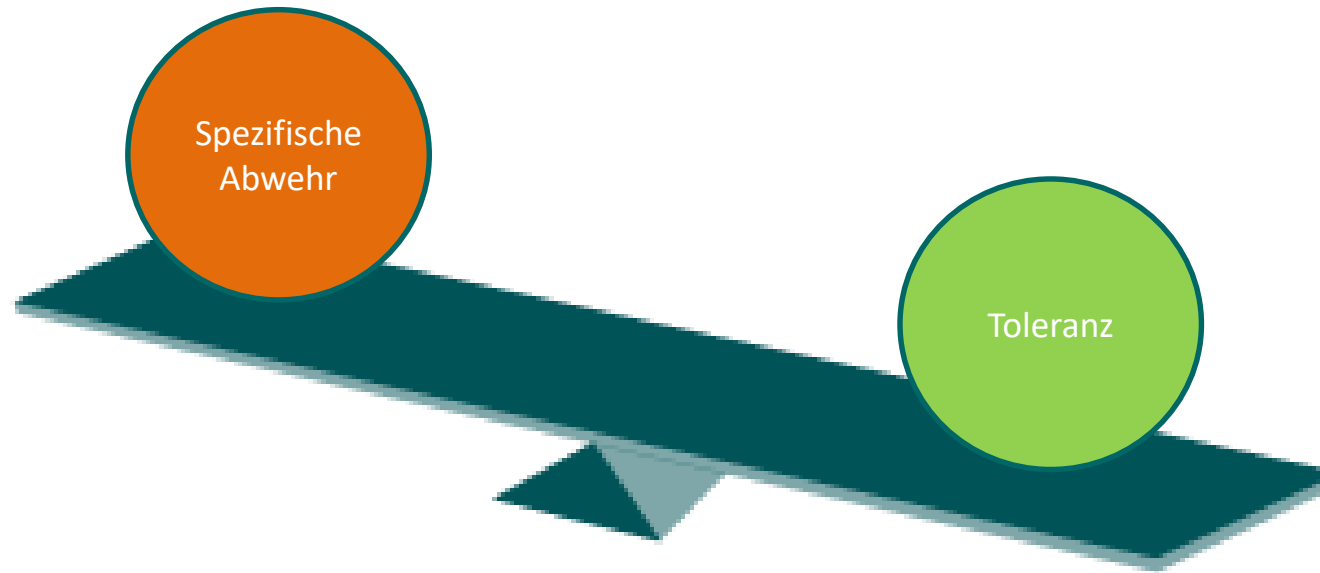
T-Zellen: Verminderung Aktivität und Proliferation, Th1 zu Th2-Shift, erhöhte Anzahl regulatorische T-Zellen

B-Zellen: Reduzierte Proliferation und Antikörperproduktion

Dendritische Zellen: Eingeschränkte Reifung und abgeschwächte Antigenpräsentation

Neutrophile: Funktion und Verteilung eingeschränkt

Immunologische Dysbalance



Erhöhtes Infektionsrisiko
Eingeschränkte Impfantwort
Silent Inflammation
Fördert Autoimmunerkrankungen
Fördert Allergien
Erhöhte Krebsentstehung und Fortschreiten

Dauerhafte Veränderung der Immunfunktion durch chronischen Stress

Untersuchung

Ergebnis Einheit Referenzbereich

T-Helferzellstatus - Zytokinprofil (angegeben sind die Zytokin-Konzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB)

IFN-g (TH1)	235	pg/ml	374 – 1660
IL-4 (TH2)	633	pg/ml	28 – 141
TH1/TH2 Ratio	0,4		6,1 – 21
IL-2 (TH)	397	pg/ml	384 – 960
IL-17	74,0	pg/ml	49 – 446
IL-10 (Treg)	2805	pg/ml	760 – 1900

Interpretation

Die stimulierte Zytokin- Freisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4).
Die TH1- Antwort (IFN-g) ist vermindert.
Die verminderte TH1/TH2-Ratio spricht für einen TH2-Shift.
Die erhöhte IL-10 Freisetzung weist auf erhöhte Zahlen an gegenregulatorischen Treg-Zellen hin.

Chronischer Stress ist relevanter Verstärker und potentieller Auslöser von Autoimmunkrankheiten

ca. 80% der Patienten mit Autoimmunerkrankungen berichten von ungewöhnlichem emotionalem Stress vor Krankheitsausbruch bzw.
Verstärkung der Autoimmunerkrankung durch Stress

Chronischer Stress ist relevanter Verstärker und potentieller Auslöser von Autoimmunkrankheiten

Retrospektive Kohortenstudie (Schweden 1981-2013) Stressbedingte Immundysfunktion hat Einfluss auf Ausprägung von Autoimmunerkrankungen

Teilnehmer:

106.464 Patienten mit stressbedingten Störungen

1.064.640 nicht exponierte Kontrollpersonen

126.625 Vollgeschwistern (= Kontrollgruppe für genetischer Faktoren)

In der Studie war die Exposition gegenüber einer klinischen Diagnose stressbedingter Störungen signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Autoimmunerkrankung verbunden.

- Inzidenzrate 9.1/1000/Jahr in exponierter Gruppe
- 6.0 bzw. 6.5/1000/Jahr in Kontrollgruppen

Autoimmunkrankheiten verursachen Stress

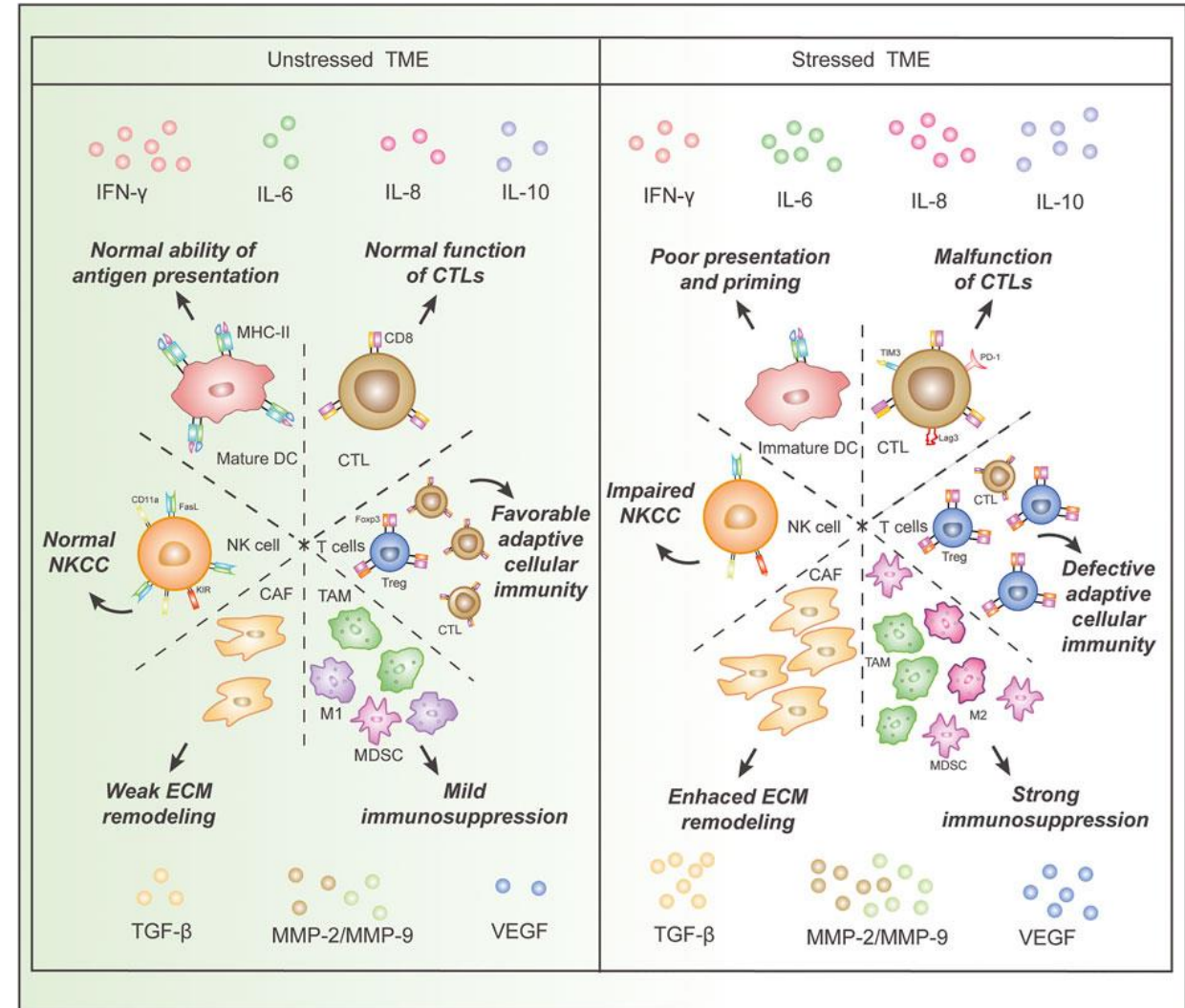
Erkrankung	Typische Symptome	Stressauslöser
Rheumatische Arthritis	Schmerzen Morgensteifigkeit Gelenkschwellungen	chronische Schmerzen führen zu körperlichem und psychischem Stress Finanzielle Ängste bei drohender Arbeitsunfähigkeit
Multiple Sklerose (MS)	Müdigkeit (Fatigue) Sehstörungen Muskelschwäche / Lähmung	Angst vor Krankheitsfortschritt Einschränkungen im Alltag=> Frust Kontrollverlust
Psoriasis	Juckreiz Sichtbare Hautveränderung Gelenkschmerzen	Scham / Selbstwertprobleme Schlafmangel durch Juckreiz Sozialer Rückzug
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	Bauchkrämpfe Durchfall Inkontinenz	Angst vor Schüben Soziale Ängste Schlafstörungen
Hashimoto-Thyreoiditis	Erschöpfung Gewichtsschwankungen Depressive Verstimmungen	Psychisches Leiden wird verstärkt Hormonelle Dysregulation begünstigt Stimmungsschwankungen
Diabetes Typ 1	Blutzuckerschwankungen Insulinabhängigkeit	Ständige Selbstüberwachung Angst vor Komplikationen Soziale Einschränkungen durch strikte Essensplanung
Systemischer Lupus erythematodes	Müdigkeit Gelenkschmerzen Hautausschlag Organschädigungen	Ängste durch unberechenbare Schübe Psychosozialer Stress durch Schmetterlingsexanthem Fatigue, Konzentrationsstörungen

Autoimmunkrankheiten verursachen Stress

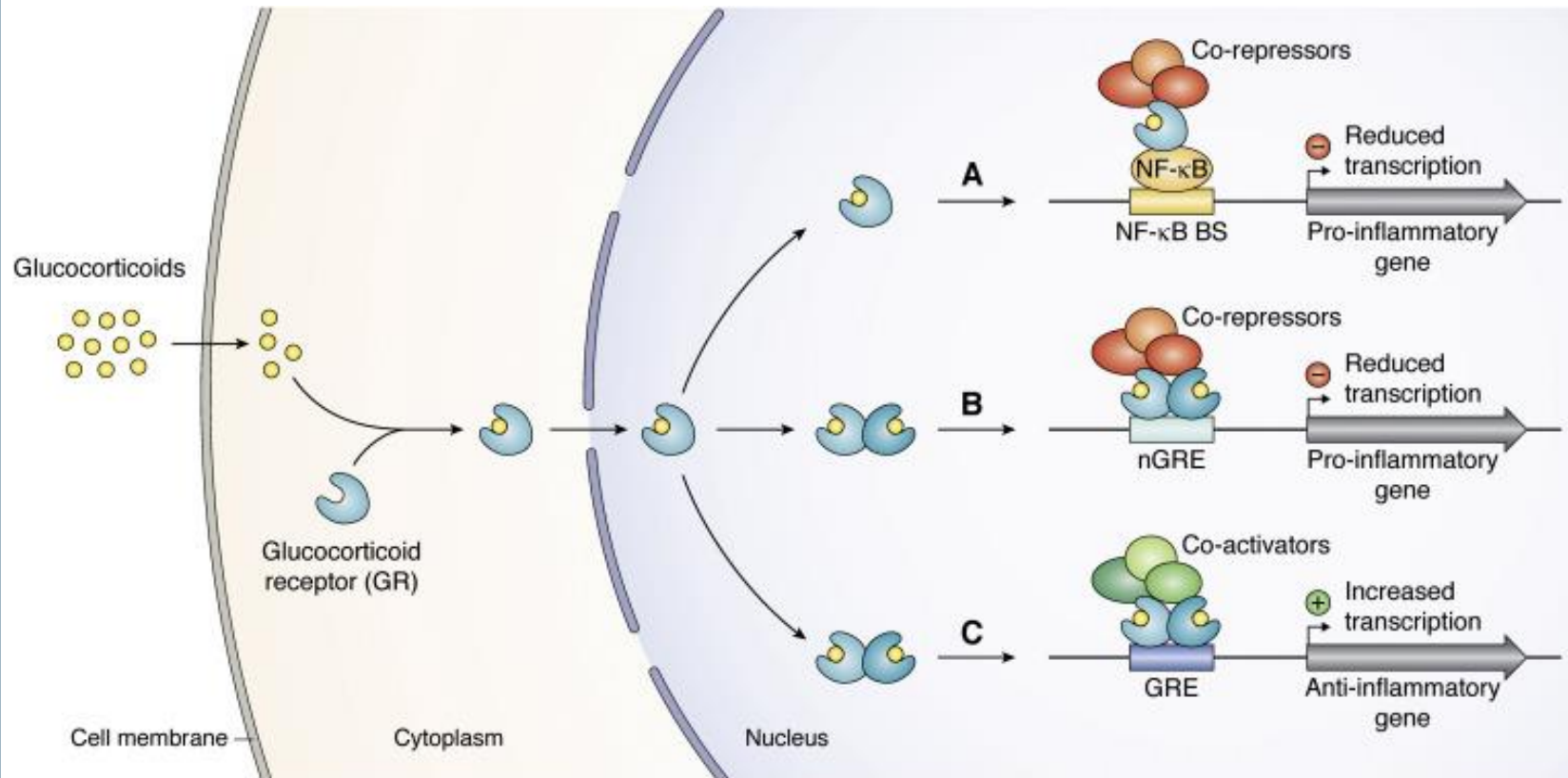
Erkrankung	Typische Symptome	Stressauslöser
Rheumatische Arthritis	Schmerzen Morgensteifigkeit Gelenkschwellungen	chronische Schmerzen führen zu körperlichem und psychischem Stress Finanzielle Ängste bei drohender Arbeitsunfähigkeit
Multiple Sklerose (MS)	Müdigkeit (Fatigue) Sehstörungen Muskelschwäche / Lähmung	Angst vor Krankheitsfortschritt Einschränkungen im Alltag=> Frust Kontrollverlust
Psoriasis	Juckreiz Sichtbare Hautveränderung Gelenkschmerzen	Scham / Selbstwertprobleme Schlafmangel durch Juckreiz Sozialer Rückzug
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	Bauchkrämpfe Durchfall Inkontinenz	Angst vor Schüben Soziale Ängste Schlafstörungen
Hashimoto-Thyreoiditis	Erschöpfung Gewichtsschwankungen Depressive Verstimmungen	Psychisches Leiden wird verstärkt Hormonelle Dysregulation begünstigt Stimmungsschwankungen
Diabetes Typ 1	Blutzuckerschwankungen Insulinabhängigkeit	Ständige Selbstüberwachung Angst vor Komplikationen Soziale Einschränkungen durch strikte Essensplanung
Systemischer Lupus erythematodes	Müdigkeit Gelenkschmerzen Hautausschlag Organschädigungen	Ängste durch unberechenbare Schübe Psychosozialer Stress durch Schmetterlingsexanthem Fatigue, Konzentrationsstörungen

Stress und Krebs

- Meta-Analyse (548 Studien)
 - n=165: Effekt auf Krebsinzidenz
 - n=330: Effekt auf Krebsprognose
 - n=53: Effekt auf Krebssterblichkeit
- Prospektive Studie Japan, 101.708 Teilnehmer
 - Teilnehmer mit konstant hohem Stressempfinden 11% höheres Krebsrisiko
- Mechanismen: Immunsuppression, chronische, Inflammation, Mutationen, erhöhte Angiogenese, ECM-Modelierung



Chronischer Stress mit Cortisol-Resistenz (Erschöpfungsphase) - Dauer: Jahre



Chronisch erhöhte Cortisol-Spiegel können zu einer Cortisol-Resistenz führen

Runterregulierung oder Resistenz der Glukokortikoid- Rezeptoren

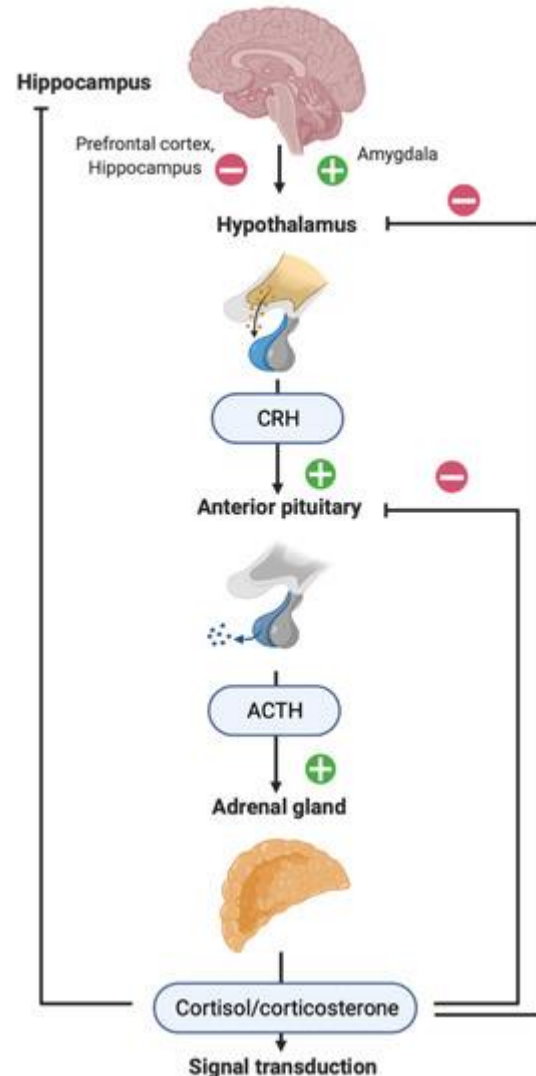
Rückkopplung gestört

Cortisol wird verstärkt ausgeschüttet

(Unterbindung anti-inflammatorischer Wirkung
Erhöhte Neurodegeneration
Metabolische und kardiovaskuläre Effekte)

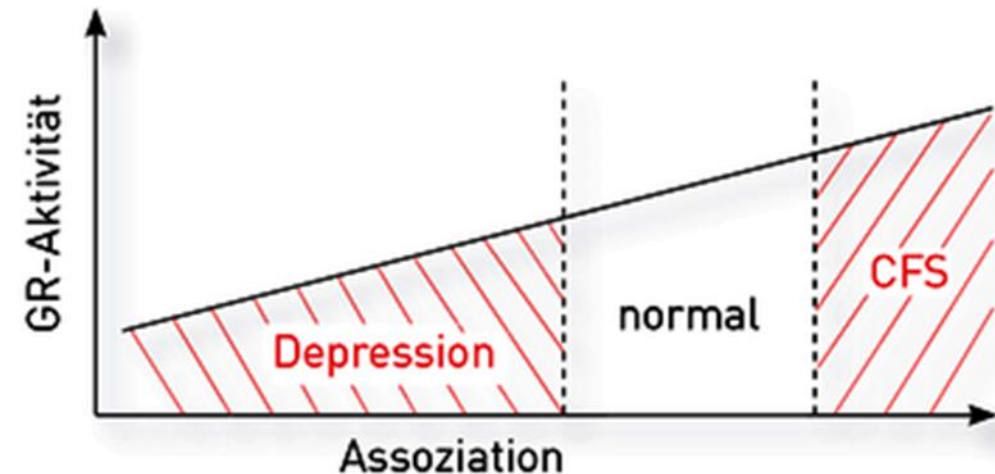
Nebennierenerschöpfung

GR-Aktivität als prognostischer Marker



Sensitivität beeinflusst durch:

- Genetische Polymorphismen
- Umwelteinflüsse
- Aktuelle Krankheitsverläufe



Messung der GR-Aktivität im Labor

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
GR- Aktivität	2,7		1,4-2,4

Der Test misst die Aktivität des Glucokortikoid-Rezeptors anhand der Dexamethason vermittelten Hemmung der Zellproliferation.

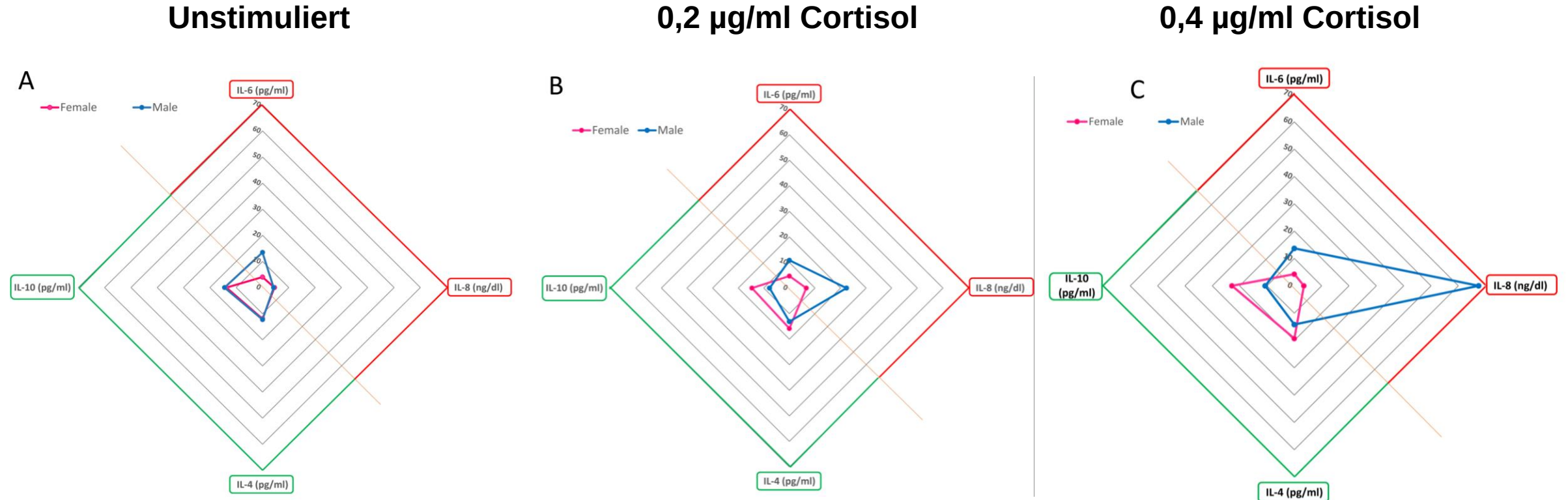
Die GR-Aktivität ist erhöht.

Dies weist darauf hin, dass die Sensitivität der neuroendokrinen Stressachse für Glykokortikoide (z.B. Cortisol) gesteigert ist. In Studien wurde eine gesteigerte GR-Aktivität gehäuft bei chronischem Fatigue- Syndrom (CFS) beobachtet.

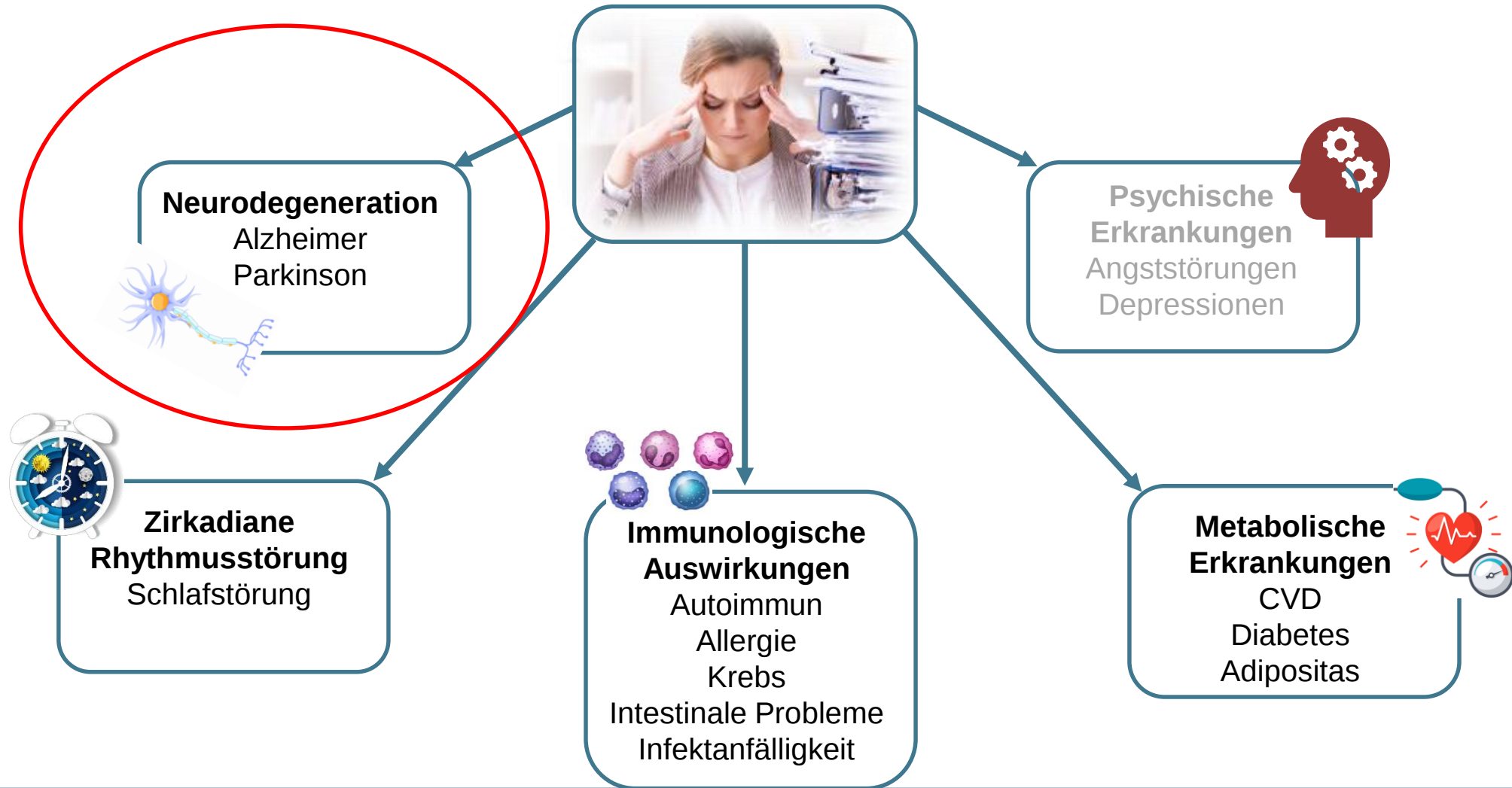
Vor dem Hintergrund einer Fatigue- Symptomatik aus dem depressiven Formenkreis spricht daher die erhöhte GR-Aktivität differentialdiagnostisch eher für das Vorliegen eines CFS als für Depression oder Burnout.

Geschlechtsspezifische akute Stress-Reaktion

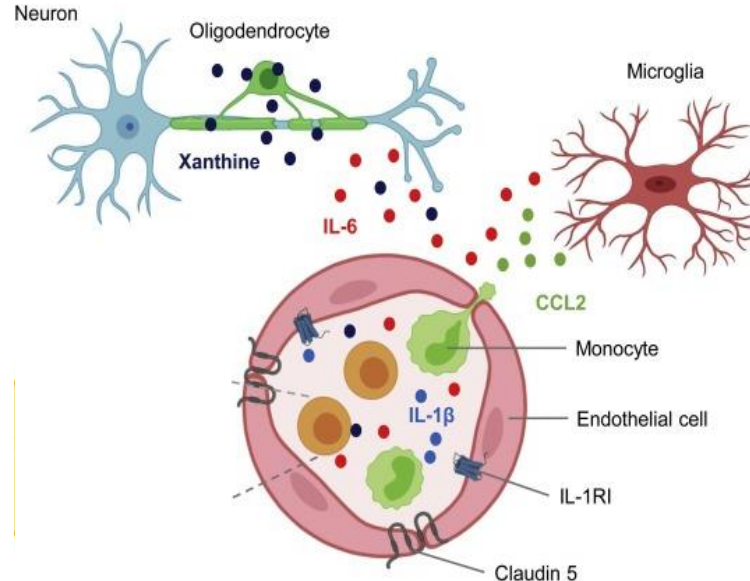
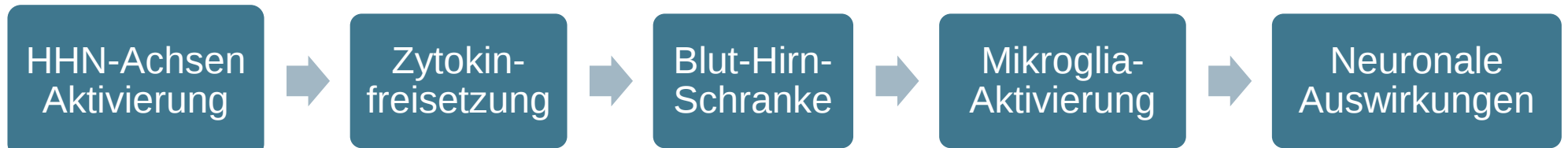
- Ex vivo Stimulation (16h) von peripheren mononukleären Zellen aus dem Blut mit Cortisol
- Rosa: Frauen, Blau: Männer



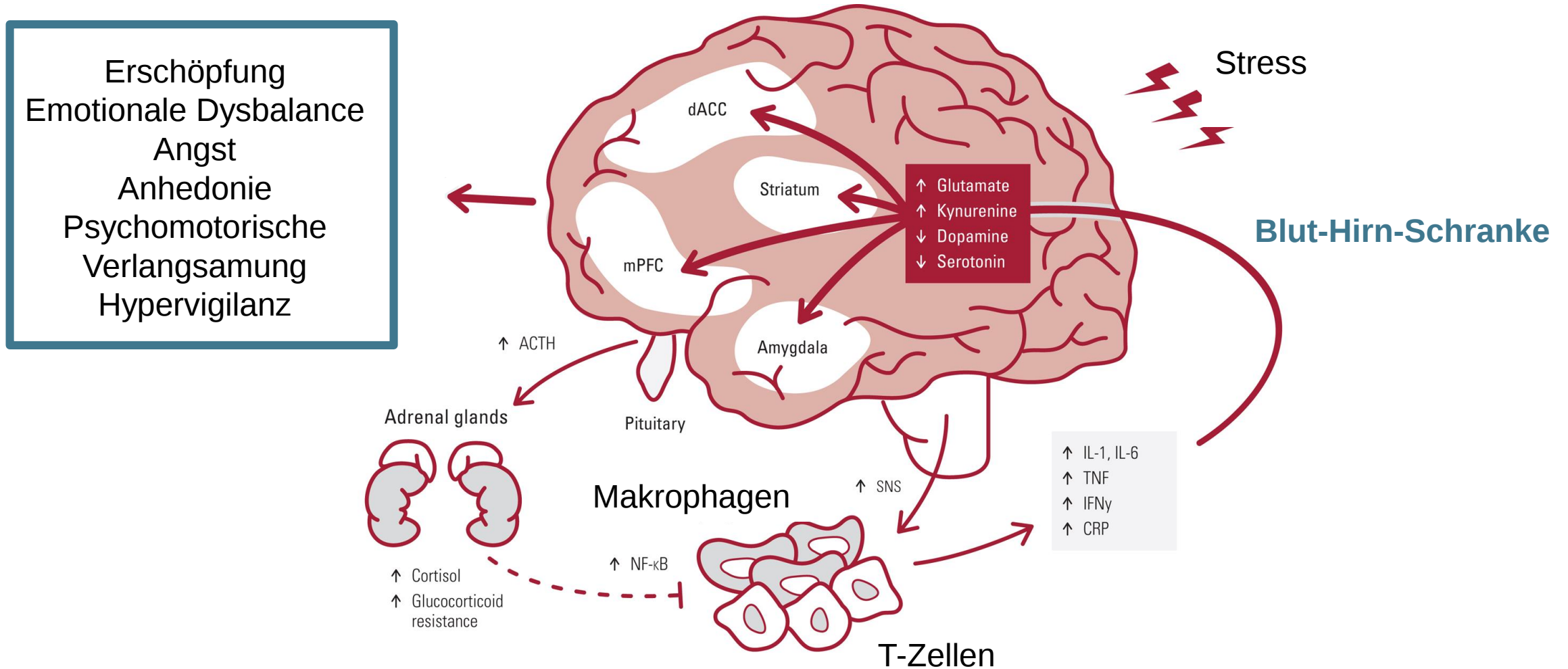
Auswirkungen von chronischem Stress



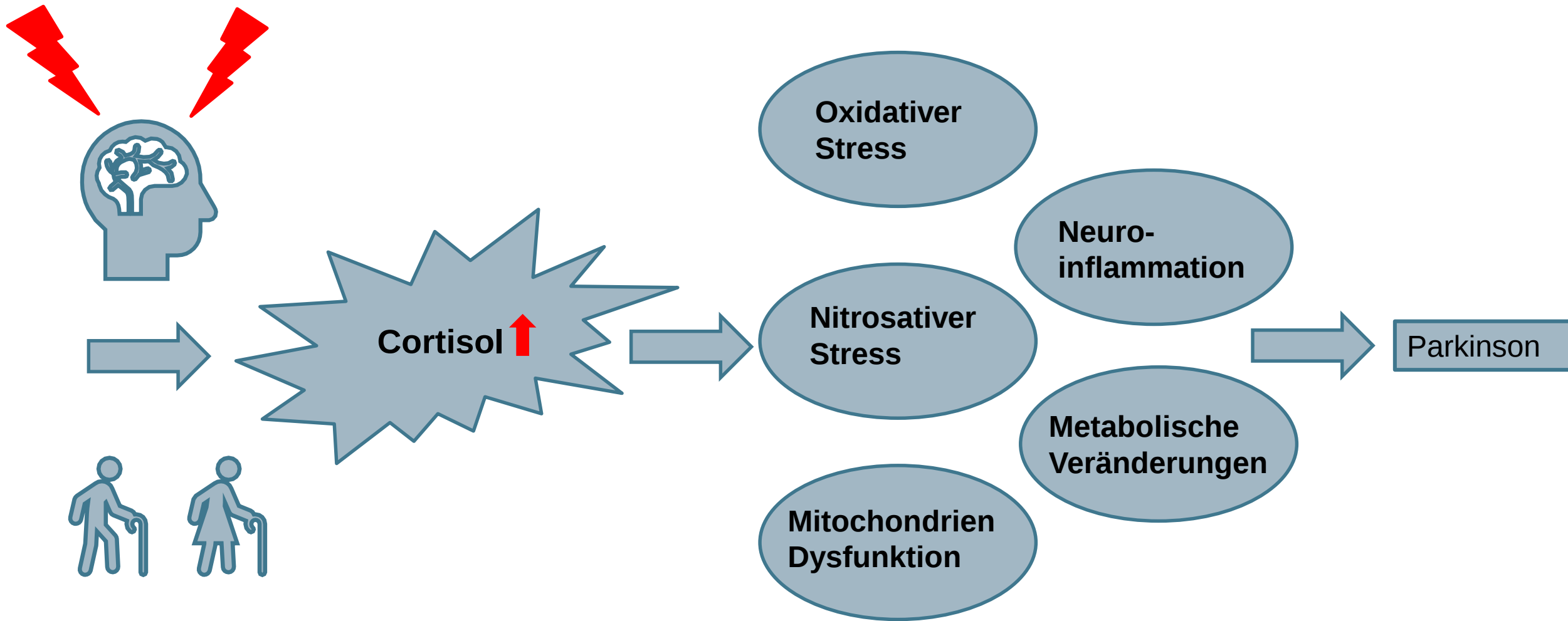
Neuroinflammation - Entzündliche Prozesse im Nervensystem



Neuroinflammation - Entzündliche Prozesse im Nervensystem



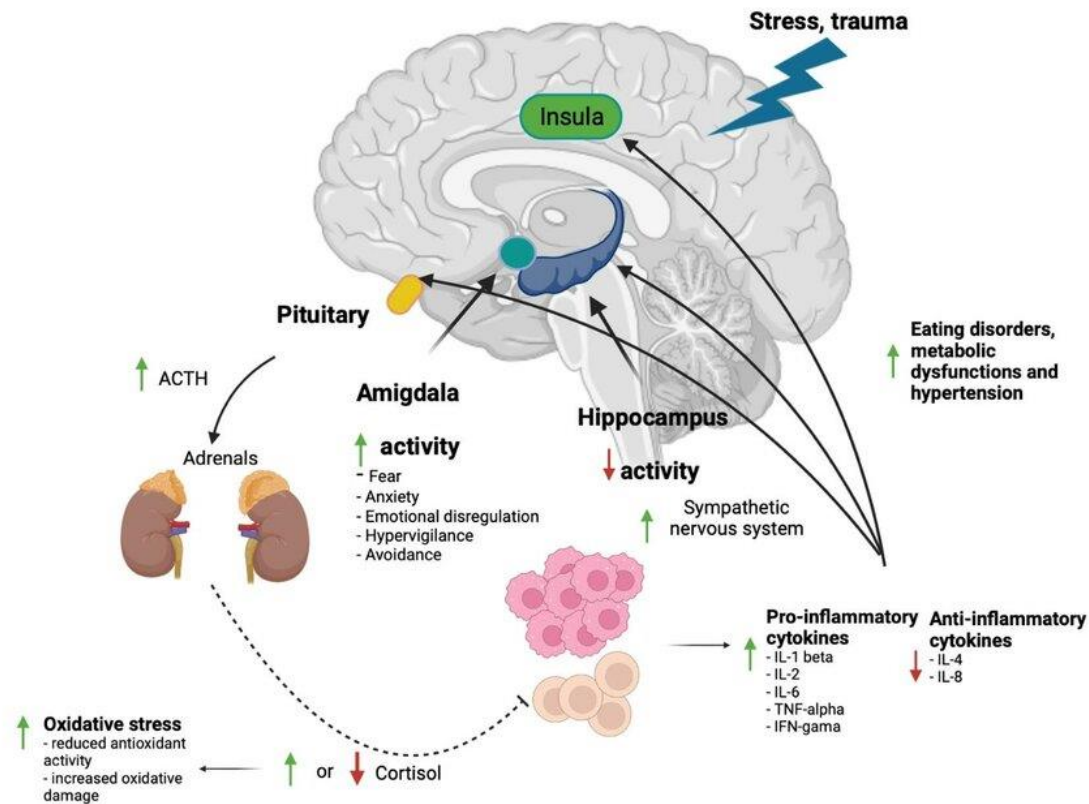
Neuroinflammation als Risikofaktor für Parkinson



Auswirkungen von Stress – Profil Multisystemerkrankungen

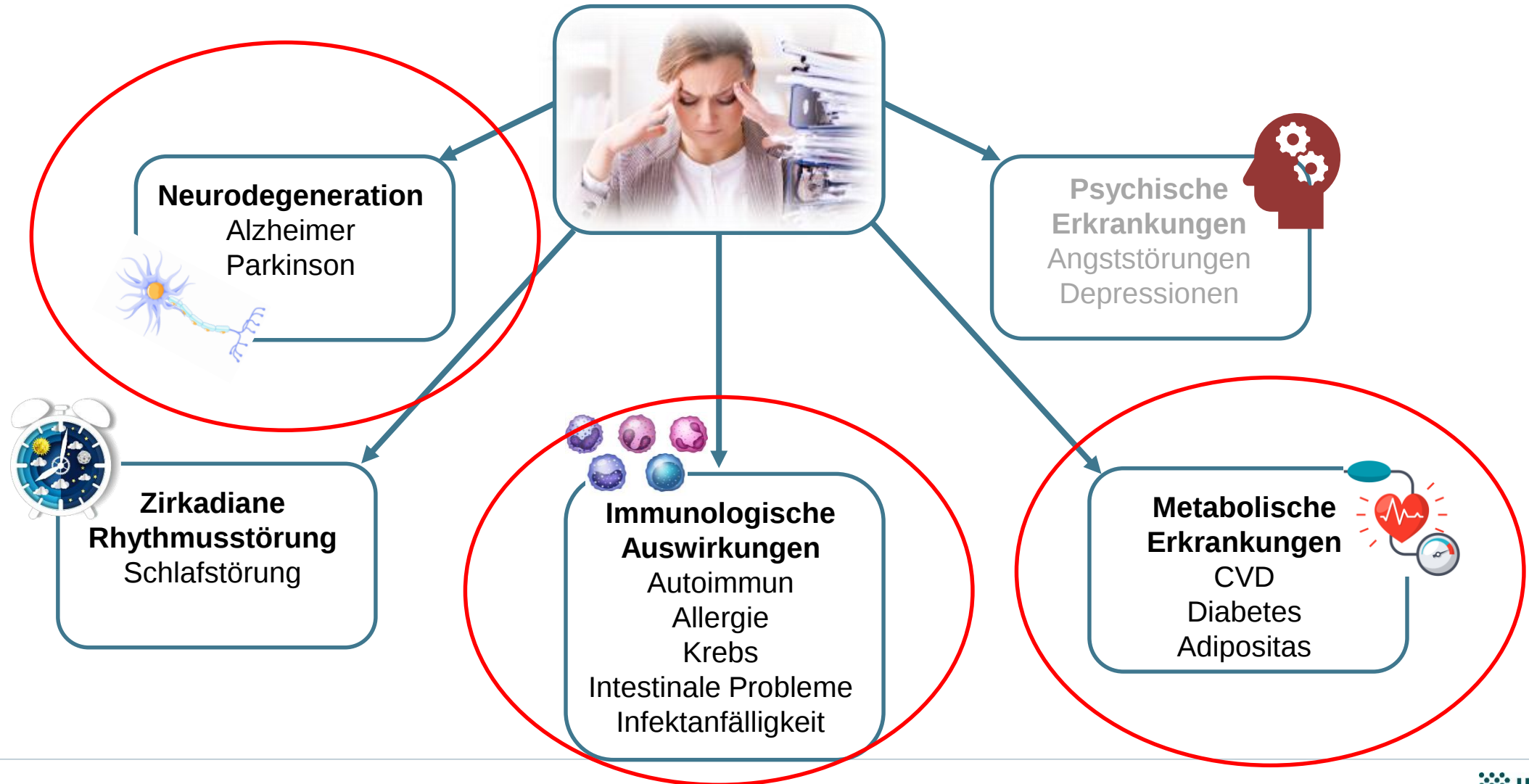
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Profil Multisystemerkrankung			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Nachweis einer deutlichen Mastzell-assoziierten systemischen Entzündung.	77,6	ng/ml	< 65,5
MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf Lipidperoxidation als Folge eines signifikanten oxidativen Stress.	81,5	U/l	< 80
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das erhöhte Nitrotyrosin weist auf eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (= nitrosativer Stress).	1179	nmol/l	< 630
ATP intrazellulär (CLIA) Der Messwert bezieht sich standardisiert auf 2×10^6 PBMC. Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	1,38	μ M	> 2,5
TNF-alpha i.S.(CLIA) Hinweis auf systemische Entzündungsreaktion.	13,6	pg/ml	< 8,1
IP-10 i.S. (PIA) Hinweis auf systemische Entzündung (TNF- α) mit Beteiligung der TH1-Effektorzellen (erhöhtes IP-10).	331	pg/ml	< 300

Posttraumatische Belastungsstörung - neurologische Verbindung zwischen Trauma und Neuroinflammation

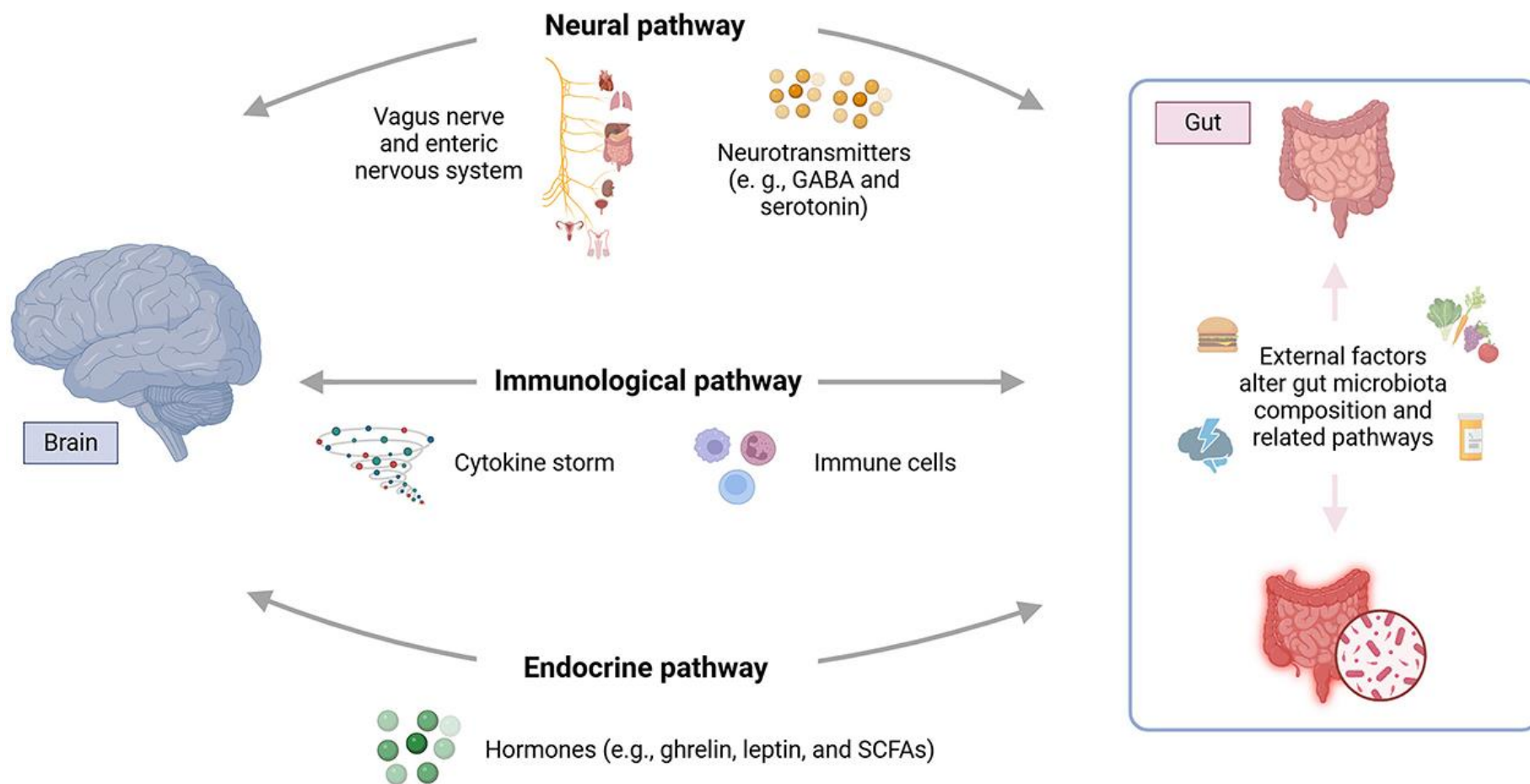


- Dysregulation der HHN Achse => Unzureichende Cortisol-Antwort
- Höhere periphere Entzündungsmarker (z.B. CRP)
- Chronisch aktivierte Mikroglia => IL-6, TNF, IL1 β ↑
- Amygdala - Überaktivität => Angst, Überreaktionen
- Hippocampus - Volumenminderung => Gedächtnisprobleme
- Präfrontaler Kortex – Hypoaktivität => Reduzierte Emotionskontrolle

Auswirkungen von chronischem Stress



Darm-Gehirn-Achse



Stressinduzierte Darmbarrieren-Dysfunktion und Dysbiose

3 Elemente

Mikrobiom

Darmepithelzellen mit Tight Junctions

Darm-assoziierte Immunsystem

Intestinale Permeabilität

= selektiver Eintritt von Luminalstoffen in den Organismen

Stress

Verminderte Durchblutung der Schleimhaut

Verminderte Darmmotilität

Schädigung der Tight Junctions

Infiltration Immunzellen



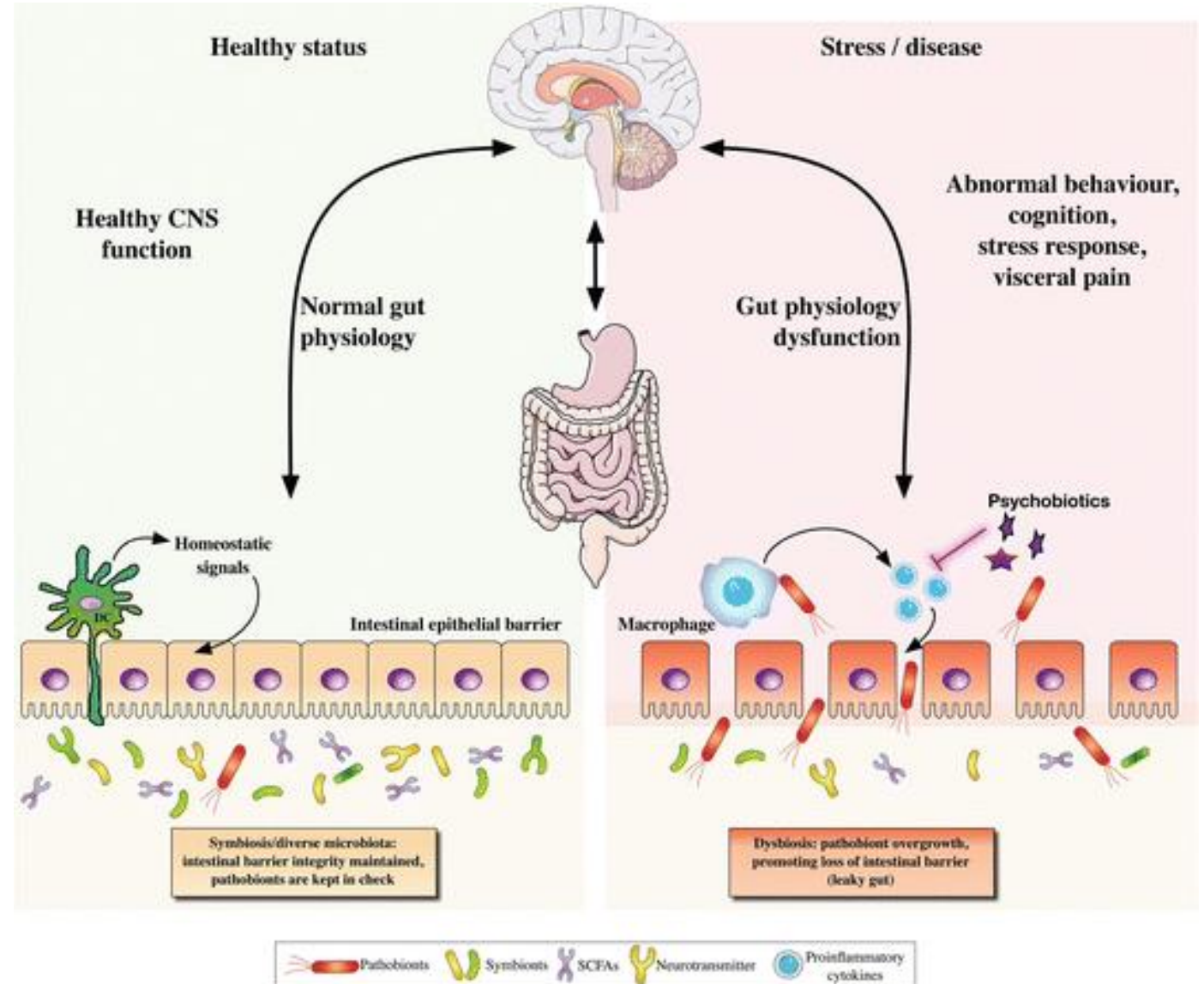
Dysbiose

Leaky gut

Systemische Entzündung



Störung der Darm-Hirn-Achse



Funktionelles Mikrobiotaprofil

➤ **Dysbiose** mit proentzündlichen Bakterien und verminderten Schleimhaut-schützenden Bakterien

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Wert	Referenzbereich	
Funktionelles Mikrobiotaprofil (PCR + Kultur)			
Dysbiose-Index	2	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	1,8	> 2,5	
Butyratbildung	normal	normal	
Mukosaprotektion	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz	vermindert	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	
Histaminbildner	normal	normal	
Candida-Pilze	normal	normal	
pH-Messung	7,5	5,5 - 6,5	erhöht
Butyratbildung (PCR)			
Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Mukosaprotektion (PCR)			
Akkermansia muciniphila	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	
Kolonisationsresistenz (PCR)			
Bacteroides spp.	vermindert	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	vermindert	normal	

Entzündungsparameter und Darmbarrierestörungen

		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Wert		Referenzbereich	
Zytokinprofil im Stuhl (ECLIA)				
IL-1b im Stuhl	81,2	pg/g	< 61	erhöht
IL-6 im Stuhl	111	pg/g	< 67	erhöht
TNF alpha im Stuhl	32,3	pg/g	< 58	normal
IL-8 im Stuhl	217	pg/g	< 162	erhöht
IFN gamma im Stuhl	487	pg/g	< 253	erhöht
IL-4 im Stuhl	4,76	pg/g	< 7	normal
IL-10 im Stuhl	54,1	pg/g	8 - 30	erhöht
Calprotectin im Stuhl (ELISA)	87	µg/g	< 50	erhöht
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	484	µg/g	< 268	erhöht
Zonulin im Stuhl (ELISA)	169	ng/g	< 145	erhöht

Entzündung

leaky gut

- **Entzündung** der Darmschleimhaut
- erhöhte **Permeabilität** der Darmschleimhaut

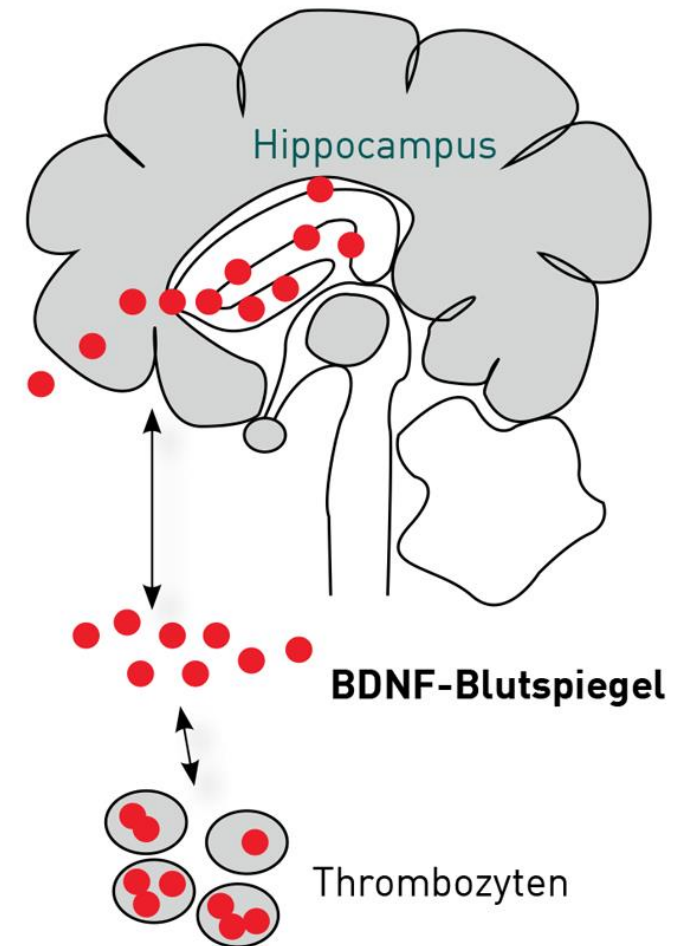
BDNF ist ein sensibler Biomarker für stressbedingte Veränderungen im Gehirn

BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) ist ein Protein

Bildung: Hippocampus und Thrombozyten

Aufgabe: Überleben
Wachstum
Differenzierung von Neuronen

Essenziell für Lernen, Gedächtnisbildung und neuronale Plastizität



BDNF als Biomarker für Stress und Resilienzfaktor

Akuter Stress:

- BDNF-Anstieg Teil der physiologischen Stressantwort
- Schutz des Nervensystems

		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
BDNF i. Serum	42,9	ng/ml	18,3-31,4
Eine erhöhte BDNF-Konzentration weist auf akute Stressbelastung hin. BDNF unterstützt als Neuronaler Wachstumsfaktor die physiologische Adaptation des ZNS auf Stress			

BDNF als Biomarker für Stress und Resilienzfaktor

Chronischer Stress:

BDNF sinkt

Mitursache psychischer und struktureller Veränderungen

starker Rückgang vor allem bei Depressionen, Burnout, Schlafstörungen

⇒ Rückgang auch im Alter

Körperliche Aktivität steigert BDNF-Level

Meditation, ausreichend Schlaf und soziale Unterstützung wirken protektiv



Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
BDNF i. Serum	11,2	ng/ml	18,3-31,4

Niedriges BDNF weist auf chronische Stressbelastung hin und wurde in Studien gehäuft bei Depressionen und Burnout beobachtet. Neben Stressbelastung zählen Schlaf- und Bewegungsmangel, Zufuhr von Zucker und gesättigten Fetten, sowie eine geringe Produktion von Butyrat im Darmmikrobiom zu den Ursachen eines BDNF-Mangels.

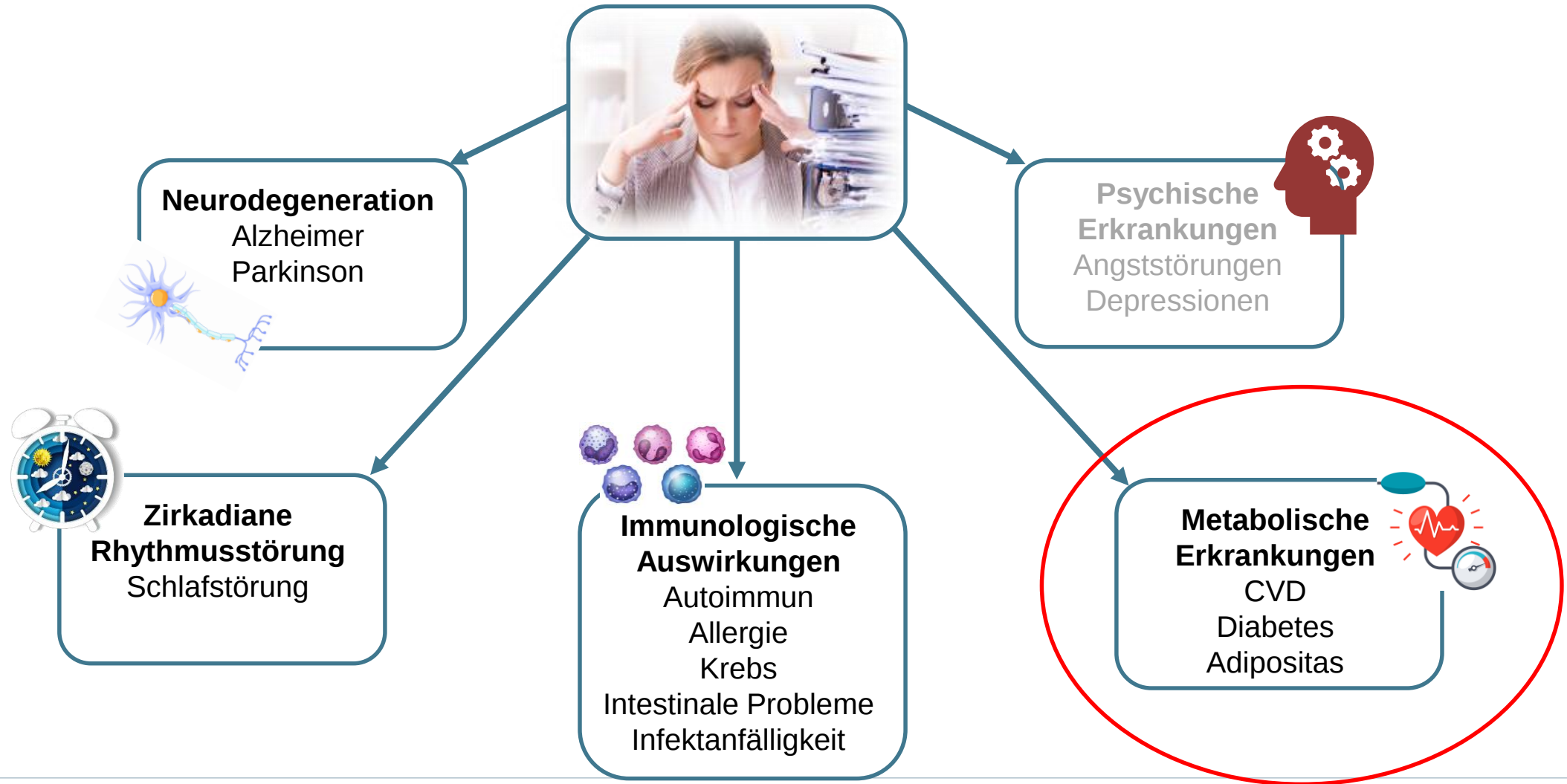
Kurzkettige Fettsäuren werden von Darmmikrobiota produziert

Darm-Hirn-Achse & BDNF:

- Hauptquelle für kurzkettige Fettsäuren: Fermentation von z.B. Ballaststoffen durch Mikrobiom im Dickdarm
- Mikrobiom beeinflusst damit indirekt Stress-Resilienz & depressive Symptome

Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl (GC-MS/MS)				
Acetat	14,5	μmol/g	> 41,4	vermindert
Butyrat	1,43	μmol/g	> 7,0	vermindert
Propionat	3,03	μmol/g	> 10,2	vermindert

Auswirkungen von chronischem Stress



Stress als Risikofaktor für Gewichtszunahme und metabolische Erkrankungen

Cortisol



Leber: Glucosefreisetzung
Fettgewebe: Freie Fettsäuren
Muskelgewebe: Aminosäuren

**Erhöhter
Sympathikoturnus**



Insulinausschüttung --|

**Störung des
Appetits**

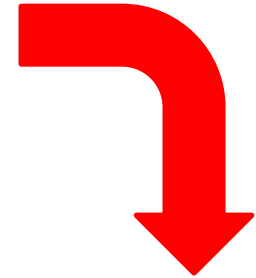


Ghrelin +
Leptin -
Nahrungsaufnahme +++

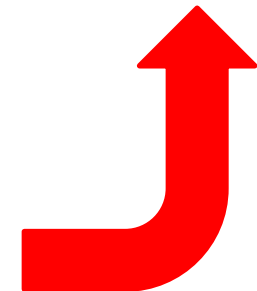
**Müdigkeit
depressive Verstimmungen**



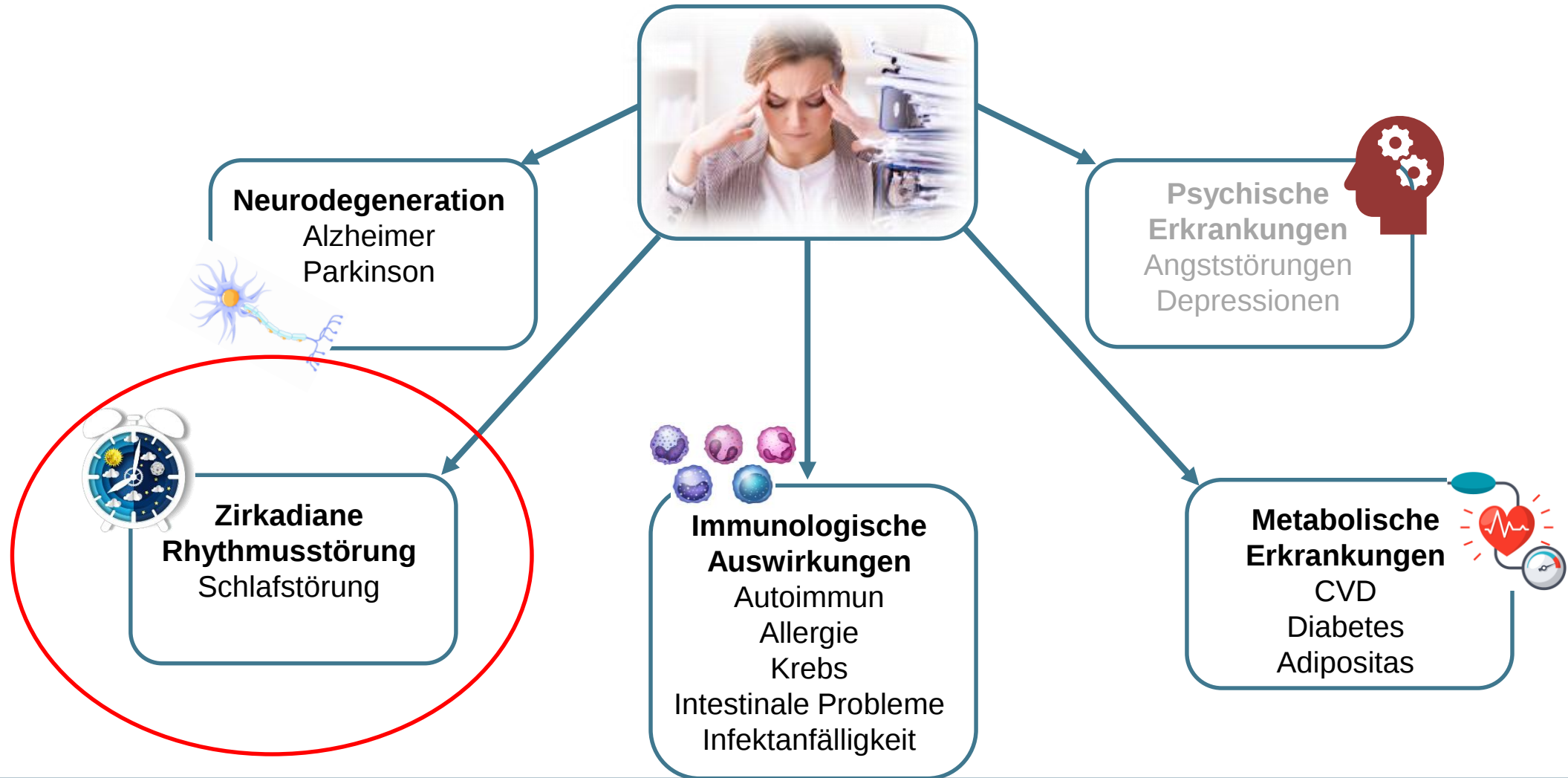
Körperliche Aktivität --
Energieumsatz --
Gewichtszunahme +++



**Adipositas
Insulinresistenz
Typ 2 Diabetes
Hypertonie
Dyslipidämie**



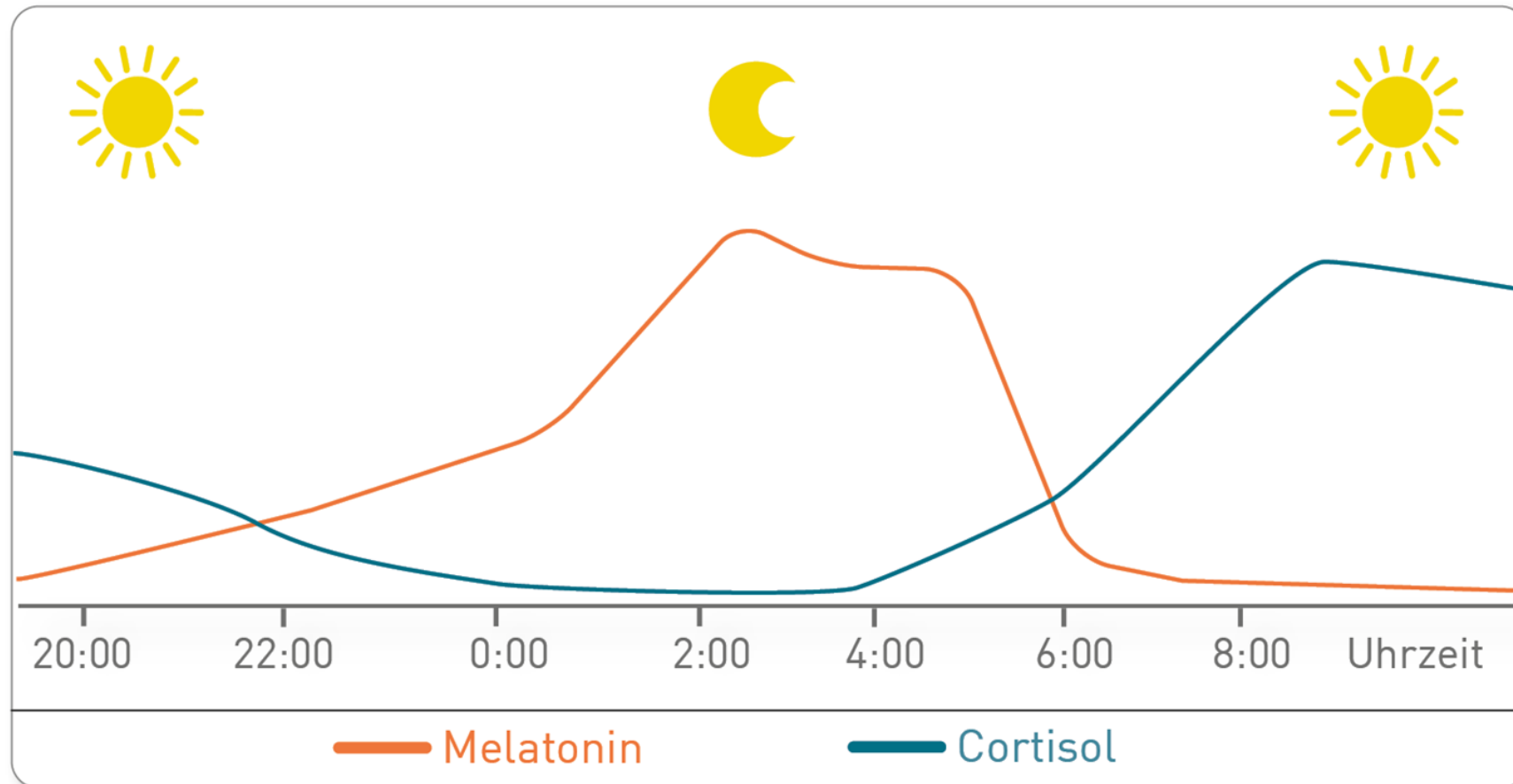
Auswirkungen von chronischem Stress



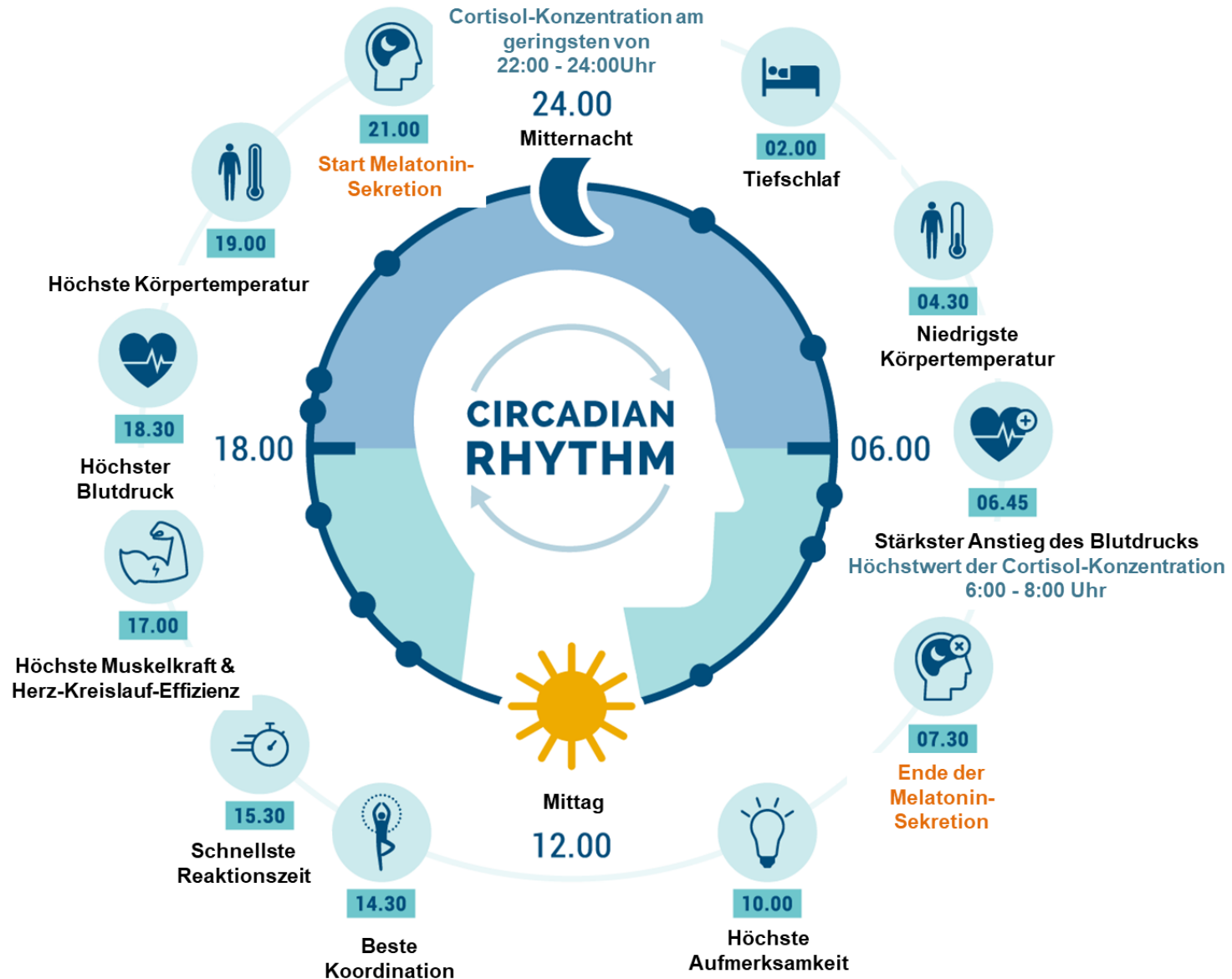
Schlafstörungen

Cortisol – Tageshormon

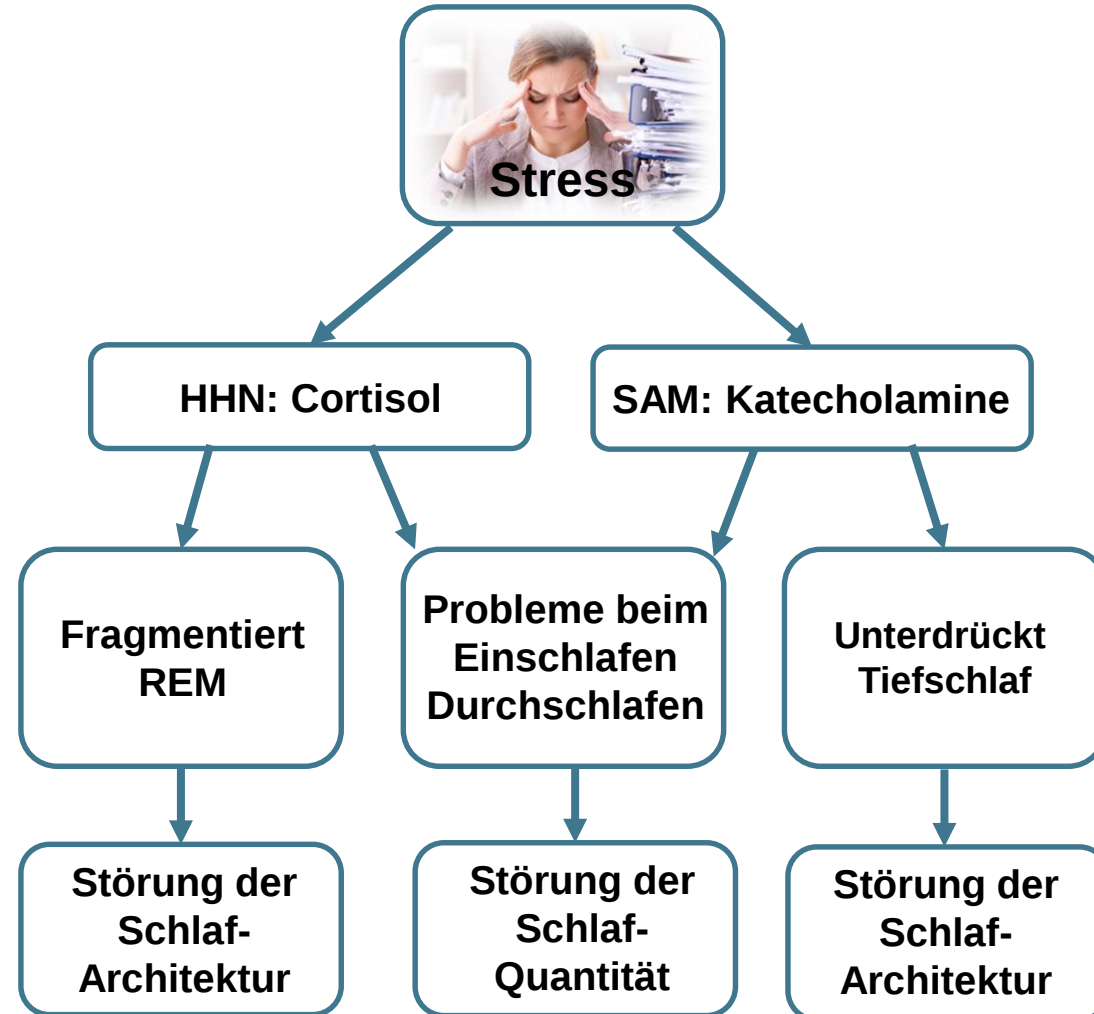
Gegenspieler: Melatonin – Nacht- bzw. Schlafhormon



Zirkadianer Tag-Nacht-Rhythmus



Stress beeinflusst Schlaf und Schlafqualität



Einschlafprobleme: Schlafprofil Bettzeit

Schlafprofil Bettzeit im Speichel

Analysen	Ergebnis	Referenzbereich
Melatonin Bettzeit (ELISA)	7,2 pg/ml	 > 8
Cortisol (LC-MS/MS)	0,18 µg/l	 < 1
Alpha Amylase (Photo)	257 U/ml	 36 - 208

Befundinterpretation:

Schlafregulation

Zur Bettzeit vermindertes Melatonin und eine erhöhte alpha-Amylase-Aktivität als Hinweis auf eine vermehrte Aktivierung der SAM-Achse. Dies könnte Einschlafschwierigkeiten bedingen.

Durchschlafprobleme: Schlafprofil 2 Uhr nachts

Schlafprofil 2 Uhr nachts im Speichel

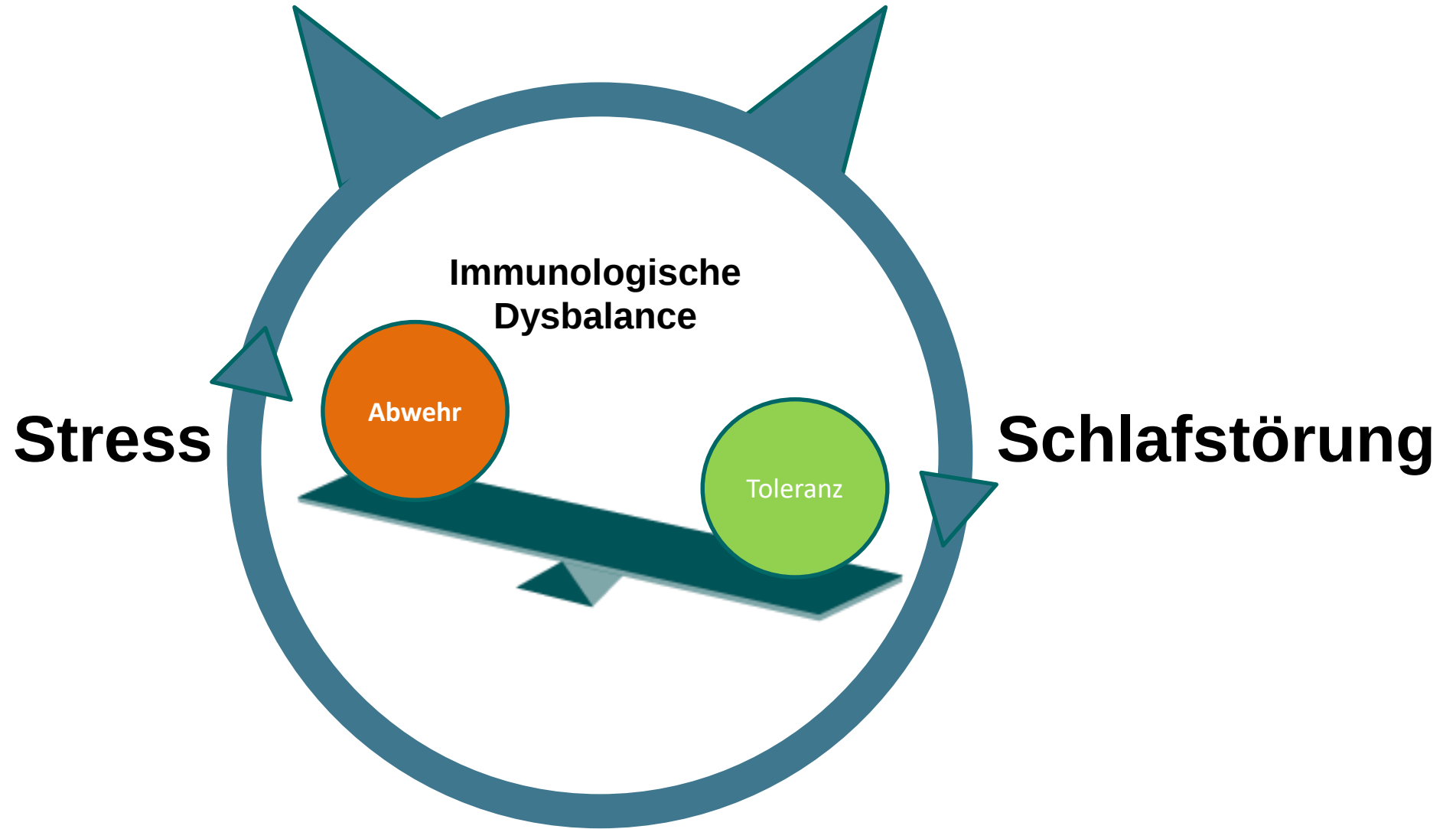
Analysen	Ergebnis	Referenzbereich
Melatonin (ELISA)	11,3 pg/ml	> 16
Cortisol (LC-MS/MS)	1,35 µg/l	< 1
Alpha Amylase (Photo)	176,0 U/ml	2,4 - 145,2

Befundinterpretation:

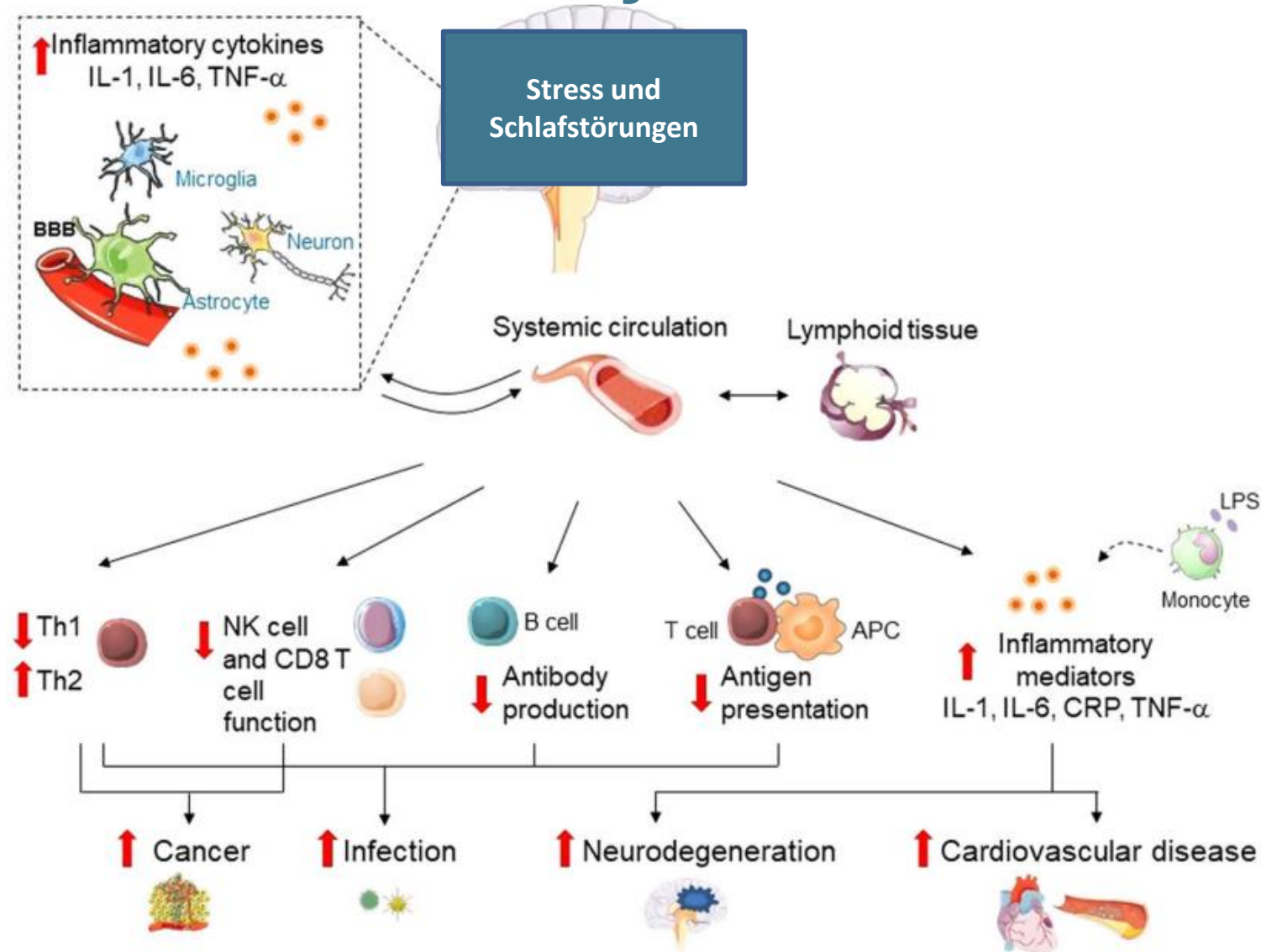
Schlafregulation

Um 2 Uhr nachts vermindertes Melatonin sowie Hinweis auf vermehrte Aktivierung der HHN-Achse (Cortisol erhöht) und SAM-Achse (erhöhte alpha-Amylase-Aktivität). Diese Abweichungen könnten mit Durchschlafschwierigkeiten in Zusammenhang stehen.

Teufelskreis



Auswirkungen von Stress und Schlafstörungen auf das Immunsystem



FRAGEN?

Stress

**Schlaf-
probleme**

**Schlaf-
probleme**

Stress

Mineralstoffe
Vitamine
Aminosäuren
Fettsäuren

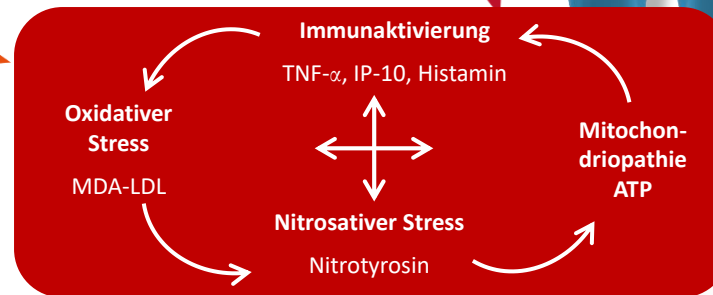


Individuelle
Genetik

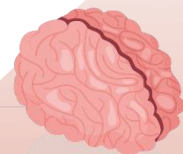
**Darm
leaky gut**

Chronische Entzündung
Autoimmunität
Atopie

gestörte
Immuntoleranz
TH1/TH2 Balance,
Treg-Zellen,
TGF- β



Nervensystem

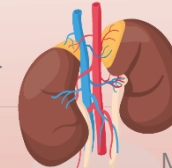


HHN-Achse
Cortisol

SAM-Achse
 α -Amylase, Adrenalin,
Noradrenalin, Dopamin

Schlaf
Melatonin

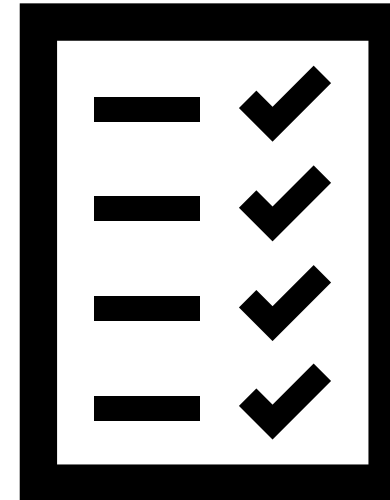
Endokrini-
um



Modifiziert nach M. L. Pall,
Explaining „Unexplained Illnesses“

Therapie - Bewusstsein schaffen

- Wie war mein allgemeines Stresslevel heute?
- Was hat heute Stress ausgelöst?
- Wie habe ich auf diesen Stress reagiert?
- Was hat mir heute gut getan oder geholfen?
- Was kann ich morgen anders oder besser machen?
- Tägliche / wöchentliche Reflexion



Behandlung und Stressbewältigung- Ursachen suchen und beheben

- **Stressmanagement Prävention**

Zeitmanagement, Prioritäten

Bewegung => regelmäßiger Sport reduziert Cortisol und verbessert Schlaf



Yoga



STRESS REDUCTION

Entspannungstechniken

(Progressive Muskelentspannung, Autogenes Training, Meditation, Atmen, Vagustraining)

- **Soziale Unterstützung**



HELPING OTHERS

Behandlung und Stressbewältigung

- Ursachen suchen und beheben

- **Lebensstiloptimierung**

- Schlaf
- Ernährung
- Reduktion Kaffee, Alkohol, Nikotin
- strukturierter Tagesablauf



- **Mikronährstoffe auffüllen**

- Vitamin C, A, D
- B-Vitamine
- CoQ10
- Aminosäuren
- Mineralstoffe (Magnesium, Kalium, Jod, Kupfer, Eisen, Kalzium, Zink)
- Omega 3 Fettsäuren



Behandlung und Stressbewältigung

- Ursachen suchen und beheben

- **Ärztliche Abklärung und Behandlung körperlicher Ursachen**

Schilddrüse

Fettstoffwechselstörungen ursächlich behandeln

Herzkreislauf

- **Psychotherapie**

Kognitive Verhaltenstherapie: Veränderung stressverschärfender Denk- und Verhaltensmuster

Schematherapie, Tiefenpsychologie

Stressbewältigungstrainings

- **Medizinische Behandlung**

ggf. Medikamentös z.B. Antidepressiva

Wann welcher Test?

Symptome	Test
Leistungsabfall	Cortisol- Awakening- Response (CAR)
Nervosität	VNS-Stressprofil, α -Amylase-Awakening-Response (AAR); COMT; MAO-A
Konzentrationschwäche Gedächtnisstörungen	Vitamin B12, <i>Leaky gut</i> - Diagnostik , Cortisol- Awakening-Response (CAR), Profil Multisystemerkrankungen
Häufige Infekte	Cortisol- Awakening- Response (CAR), Zink, Selen, Vitamin D, Aminosäuren, Melatonin, T-Helferzell Status-Immunprofil
Silent inflammation	Profil Multisystemerkrankungen, Cortisol Gesamt-Tagesrhythmik
Schlafstörungen	Melatonin und Schlafprofile (Bettzeit + 2 Uhr)
Motivationsverlust bis zum Burn-out	Cortisol- Awakening- Response (CAR), α -Amylase-Awakening-Response (AAR), VNS-Stressprofil; BDNF
Fatigue	Cortisol und alpha- Amylase Gesamt-Tagesrhythmik, Profil Multisystemerkrankungen, Mikrobiom- + <i>Leaky gut</i> – Diagnostik; GR-Aktivität

Vielen Dank!





Umweltfaktoren & Gesundes Altern



Epigenetische Veränderung

Immunalterung

Oxidativer Stress

Entzündung

Stammzellverluste

Stoffwechselschäden

Mikrobiomveränderung

Unsere Referenten sind u. a.

Dr. Joé Diederich
Dr. Stefan Dietsche
Dr. Keren Grafen
Prof. Dr. Bernd Kleine-Gunk
Peter Hensinger
Dr. Christiane Kupsch
Dr. Hermann Kruse
Dr. Kurt E. Müller
PD Dr. Michael Nehls

Dr. Helena Orfanos-Boeckel
Dr. Sebastian Prochnow
Matthias Salewski
Dr. Anne Schönbrunn
Prof. Dr. Lutz Schomburg
Prof. Dr. Rainer H. Straub
Andrea Thiem
Prof. Dr. Hans-Dieter Volk
Dr. Volker von Baehr

Festvortrag von Dr. Kurt E. Müller:
Rückblick auf über 30 Jahre Klinische Umweltmedizin

Online-Anmeldung:

umjt.de

Die Registrierung zum Kongress erfolgt
über das Online-Formular auf:

www.dbu-online.de/veranstaltungen/kongress-anmeldung

