



Aussagekräftige Labordiagnostik beim Burnout-Syndrom und anderen Stresserkrankungen

Standard Labor bei 98% der Patienten o.B.! Also psychisch krank oder gar eine Depression? Diese Fehldiagnose stellen 95% der Psychosomatiker und Psychiater, denen solche Patienten von den ebenso ratlosen Hausärzten überwiesen werden.

Dies führt in der Regel zu einer schier unglaublichen Kaskade von Arztkontakten, wobei im Schnitt 10-15 Ärzte oder Ärztinnen aufgesucht werden. Die Patienten bleiben ratlos und resigniert zurück.

Die Ursache liegt in völlig fehlender Kenntnis jener komplexen Veränderungen, die der Organismus unter chronischer Stressbelastung durchmacht. Oder noch deutlicher: Chronischer Stress wird in der schulmedizinischen Betrachtung trotz einer Unzahl wissenschaftlicher Arbeiten über die dadurch erhöhte Morbidität und Mortalität (Whitehall I (1) und II (2) Studie aus den 80er und 90er Jahren!) nicht ernst genommen. Wie kann es dann sein, dass die WHO Stress als „die größte Gesundheitsgefahr unseres Jahrhunderts“ bezeichnet hat?

Hinzu kommt, dass weder der Begriff „Stress“ noch der Begriff „Burnout-Syndrom“ eindeutig und allgemein anerkannt definiert sind.

Machen wir uns zunächst einmal klar, dass eine Burnout-Syndrom und auch andere Stresserkrankungen nicht primär laborchemisch diagnostiziert werden.

Die eigentliche Diagnose wird nämlich durch eine spezifische und sehr **ausführliche Stress-Anamnese** gestellt!

Weiterhin sind folgende ergänzenden diagnostischen Maßnahmen erforderlich:

- **AVEM Test** der Universität Jena zur Detektion krankheitsfördernder Verhaltens-und Erlebnismuster.
- **Untersuchung des Autonomen Nervensystems** mittels Herzratenvariabilität (HRV) im Kurztest, RSA-Test und Liegen/Stehen Test und zwingend auch im 24 Stunden -Test zum Nachweis eines in der Regel schwer erschöpften Parasympathischen Regulationssystems.
- **Indirekte Kalorimetrie** zur Bestimmung des Ruheumsatzes und Sicherung einer in nahezu allen Fällen vorliegenden, gravierenden Sauerstoffauswertungs-Störung.
- **Lungenfunktion** zum Nachweis einer in 80% der Fälle vorliegenden funktionellen Minderung der Vitalkapazität wegen Zwerchfellspasmus.
- **Ruhe-EKG** zum Ausschluss von Überleitungs- oder Erregungsausbreitungsstörungen, koronarer Minderdurchblutung und Herzrhythmusstörungen.
- **Oberflächen EMG** zum Nachweis der in nahezu allen Fällen vorzufindenden Erhöhung des Ruhe-Muskeltonus.
- **Laktatstufentest** zur Bestimmung der individuellen aeroben Schwelle, die bei Erschöpften wegen zunehmenden Laktatanstiegs im Alltag nicht überschritten werden sollte.
- **Spiroergometrie** zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit, dem Nachweis einer Hyperventilation, einer deutlich überhöhten Herzfrequenz und einer in der Regel massiven Hypokapnie.
- **Blutgasanalyse** zum Nachweis einer hyperventilatorisch bedingten pCO₂-Erniedrigung, einer eventuellen respiratorischen Alkalose und einer Verminderung des Standardbikarbonats.

- **Quantitatives EEG** mit rechnerischem Vergleich mit einer Norm-Datenbank und Darstellung von Brain-Maps, die stresstypische Hyperaktivitäten oder Minderaktivitäten des ZNS nachweisen.
- **Stressspezifische Genanalytik** - da in der Mehrzahl der Fälle hoch relevante, krankheitsfördernde Polymorphismen nachgewiesen werden können.

Stress-spezifische Labordiagnostik:

Hierbei können in der Regel sehr viele pathologische Parameter nachgewiesen werden. Sie untermauern eindeutig die Diagnose einer chronischen Stresskonstellation.

Für die betroffenen Patienten stellen Sie eine **große Erleichterung** dar, weil jetzt endlich erkannt wurde, dass sie eben nicht unter einer abnormen Psyche oder gar einer Depression leiden. Die im Endstadium des Burnout Syndroms auftretende, resignativ bedingte Stress-Depression ist eine Folge des pathologischen Kynurenin-Stoffwechsels und hat mit der Standarddiagnose der Psychiater nichts zu tun!

Die stressspezifische Labordiagnostik umfasst endokrinologische, immunologische, oxidative, stoffwechselspezifische, Neurotransmitterbedingte, mitochondriale und andere Parameter.

Die Endokrinologische Diagnostik

bei Stresserkrankungen umfasst folgende Parameter:

- Neurobalancetest - mit Cortisol-Tagesprofil (3 -7) inkl. CAR (Cortisol Awakening Response (8,9)) im Speichel zur Untersuchung der Nebennierenrinden-Funktion, angesäuerter 24-h-Urin auf Katecholamine zur Untersuchung der Funktion des Nebennierenmarks, weiterhin werden das Prohormon DHEA (10,11) sowie der Serotonin- und Dopamin- Stoffwechsel untersucht.

Ich empfehle ausdrücklich, diese Parameter im angesäuerten 24 Stunden Urin untersuchen zu lassen. Werte aus dem zweiten Morgenurin sind sehr unzuverlässig und irreführend und können, da sie nur einen kurzen

Ausschnitt des Tages widerspiegeln, genau das Gegenteil von den Befunden im 24 Stunden Urin ergeben.

- freies Testosteron (12)
- Östradiol/Progesteron-Ratio (13)
- ACTH (14,15)
- FSH und LH
- TSH, fT3 und fT4
- Schilddrüsen-Auto-AK

Die schon im Frühstadium erkennbare Abflachung der **Cortisol-tages Kurve** im Speichel beruht auf einer hypothalamischen Dysfunktion in der Folge einer zunehmenden Blockade der CRH- Ausschüttung im Para-Ventrikulären Nucleus (PVN) des Hypothalamus. Sie ist Endocannabinoid bedingter Natur (17) und entspricht einer Adaptation des ZNS an jahrelange Stress-bedingte Überforderung. In der Regel finden sich hier erniedrigte oder niedrig normale **ACTH Spiegel**. Es liegt also keine primäre, sondern eine tertiäre Nebennierenrinden-Unterfunktion vor. Man kann dies sowohl durch ACTH-Test oder auch CRH Test nachweisen. Die klinische Erfahrung zeigt allerdings, dass diese Testverfahren bei anamnestisch charakteristischen Patienten nicht erforderlich sind.

Der ergänzende **CAR-Test** ist deswegen unbedingt erforderlich, weil es eine große Zahl von Patienten gibt, die hier aufgrund der oben schon beschriebenen CRH Blockade keinerlei Reaktion aufweisen! Es sind typischerweise jene, die eindrucksvoll beschreiben, dass sie am Morgen erst einmal gar nicht in die Gänge kommen. CAR Test und Cortisol-tageskurve im Speichel sind nicht gegeneinander austauschbar!

In den frühen Stadien chronischer Stresserkrankungen führt die erhöhte CRH Ausschüttung zur Blockade des Gonadotropen Releasing-Hormons und damit zu einem **Abfall von FSH, LH** (16) und in der Folge von **Testosteron** (12), Östradiol und Progesteron (13). Dies kann zu erektiler Impotenz und bei Frauen zu gravierenden Menstruationsstörungen, bei beiden Geschlechtern bis hin zur Infertilität führen.

Die **Schilddrüsendiagnostik** ist natürlich zum Ausschluss einer Hypothyreose von essenzieller Bedeutung. Dabei sollten immer auch die **Autoantikörper** bestimmt werden, denn gerade in dieser Patientengruppe finden sich aufgrund

der immunologischen Veränderungen unter chronischem Stress (Th1-Th2 switch) gehäuft Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis.

Bei schweren Stresszuständen finden sich nicht selten deutlich **erhöhte Serotoninspiegel** im 24 Stunden Urin, deren Quelle aber der Darm ist! Das im Urin bestimmte Serotonin hat nichts mit dem Serotoningehalt im Gehirn zu tun, da Serotonin die Bluthirnschranke nicht überwinden kann. (18)

DHEA hat antidepressive, angstlösende und stress-antagonisierende Effekte und vermindert „klimakterische“ Beschwerden bei älteren Männern und postmenopausalen Frauen. (10,11)

Die Untersuchung **Oxidativer Parameter**,

die in enger Korrelation zu chronischen Stressbelastungen stehen, ist von zentraler Bedeutung. Dazu gehören:

- Lipidperoxide (19-22)
- oxidiertes LDL-Cholesterin (23-27)
- DNS - Oxidation (44,45)
- Glutathion gesamt, reduziertes und oxidiertes Glutathion, Glutathion red./ges. Ratio (46,47)
- Antioxidative Kapazität (48)
- Nitrotyrosin (28-38)
- Nitrotyrosin-Tyrosin-Index (38-43)
- Citrullin (49,50)
- Hydroperoxide (nur im Praxis-Labor) (66)

Lipidperoxide (19-22), oxidiertes LDL-Cholesterin (23-27) und DNS Oxidation (44,45) sollten immer zusammen bestimmt werden! Einzelbestimmungen haben eine unzureichende Aussagekraft zur Klärung der Frage, ob Oxidativer Stress vorliegt. Unter chronischem Stress kommt es zu massiv überhöhter Noradrenalin-Ausschüttung über das Sympathische Nervensystem, dessen Neurotransmitter Noradrenalin ist! Erhöhte Noradrenalinausschüttung führt zur vermehrten Sauerstoff- und Stickstoff - Radikalproduktion und in extremen Fällen zum Zelluntergang mittels Zellapoptose.

Sind alle 3 hier genannten oxidativen Parameter negativ, ist Oxidativer Stress damit nicht ausgeschlossen. Dazu bedarf es der Bestimmung der **Hydroperoxide (66)**, die nur im Praxislabor möglich ist. **Nitrotyrosin (28-38)**, im

Blut bestimmt, ist neben dem **Nitrotyrosin-Tyrosin-Index** (39-43) der einzige verlässliche Parameter zum Nachweis von Nitrosativem Stress und ist Folge einer erhöhten Peroxinitritbildung. Die 4-Hydroxy-Nitrophenyllessigsäure, einerseits ein Abbauprodukt des Nitrotyrosins, kann aber auch aus ganz anderer Quelle stammen und ist deshalb kein verlässlicher Parameter zum Nachweis von Nitrosativem Stress.

Citrullin (49,50) ist ein Parameter, der eine erhöhte Stickstoffmonoxid-Bildung anzeigen kann. Bei erhöhtem Citrullin oder erhöhtem Nitrotyrosin sollte man von einer Arginin-Therapie absehen. Hohe NO-Spiegel können zu einer funktionellen Blockade der Atmungskette führen. Sie können durch hochdosiertes Vitamin-B12 (Adenosylcobalamin) neutralisiert werden. Eine hochnormale **Antioxidative Kapazität** (48) schließt oxidativen Stress nicht aus! Eine erniedrigte Antioxidative Kapazität weist in der Regel auf eine schlechte Ernährung hin!

Unter chronischen Stressbedingungen und bei bestimmten, genetischen Variationen kann es zu gravierenden **Verschiebungen von Neurotransmittern** (Dopamin, Serotonin) und Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) und zu Dysregulationen des Tryptophan-Stoffwechsels, eine wesentliche Quelle der Stress-Depression, kommen.

Mit dem **Organix-Neuro** werden die relevanten Parameter im Urin bestimmt:

- Vanillinmandelsäure (Abbauprodukt von Adrenalin und Noradrenalin)
- Homovanillinsäure (Abbauprodukt von Dopamin)
- 4-Hydroxyindolessigsäure (Abbauprodukt von Serotonin)
- Tryptophan
- Xanthurensäure
- L-Kynurenin
- Kynureninsäure (wirkt neuroprotektiv!)
- Chinolinsäure (hoch neurotoxisch)
- Kynureninsäure/L-Kynurenin Ratio
- L-Kynurenin/Tryptophan Ratio

Der Nachweis neurotoxischer Kynurenine (51) (besonders der Chinolinsäure) ist von außerordentlicher Bedeutung, da Chinolinsäure zu einer weiteren Steigerung der stressbedingten NMDA-Rezeptor-Überaktivierung durch

Glutamat führt, was durch erhöhten Kalzium Einstrom nicht nur zu vermehrter Sauerstoff- und Stickstoff-Radikalbildung, sondern auch zum Zelluntergang durch Zellapoptose führen kann!

Die vermehrte Bildung von Kynureninen (51) beruht auf einer sympathikoton bedingten Stimulation von Makrophagen, Gliazellen und Astrozyten zur vermehrten Ausschüttung von Zytokinen. Diese wiederum aktivieren die 2,3-Indolamin-Dioxygenase (IDO), die dafür sorgt, dass bis zu 95% des Tryptophans nicht in Serotonin und Melatonin, sondern in Kynurenine umgewandelt werden. Der dabei entstehende Serotoninmangel kann zur Entwicklung einer Stress-Depression führen!

Erhöhte **Vanillinmandelsäure** Ausscheidung deutet auf überhöhte Katecholaminspiegel (Adrenalin und Noradrenalin) hin, wie sie typisch für chronische Stress Erkrankungen sind, denn sie gehen in der Regel mit einer chronischen Sympathikotonie einher. Erhöhte **Hormonvanillinsäure** weist auf einen erhöhte Dopaminspiegel hin. In beiden Fällen können genetische Polymorphismen (COMT-Polymorphismus, MAO-A und MAO-B Polymorphismen) eine zentrale Rolle spielen.

Erhöhungen der **4- Hydroxyindolessigsäure** sind meist Folge einer fehlenden Berücksichtigung der notwendigen Nahrungsmittelkarenz vor der Untersuchung und sollten deswegen nicht überbewertet werden. Nur bei einer suspekten klinischen Symptomatik (Flush, Durchfälle, kolikartige Bauchschmerzen) sollte die Bestimmung des 24 Stunden Urins auf 4-Hydroxy-indolessigsäure unter strenger Nahrungskarenz 3 Tage vor der Untersuchung (Alkohol, Nikotin, Kaffee, Tee, Schokolade, Bananen, Nüsse, Tomaten, Ananas, Auberginen, Avocados, Melonen, Mirabellen, Pflaumen, Johannisbeeren, Stachelbeeren und Kiwis) erfolgen.

Die Erhöhung des Kynurenins **Xanthurensäure** kann auf einen Vitamin B6 Mangel hinweisen.

Stressbedingte **Veränderungen des Immunsystems**

werden mittels Bestimmung der

- NK-Zell-Grundaktivität inkl. Proleukin-Stimulation (52-54) und der
- Bestimmung des IgA-Spiegels im Speichel (57,58) und im Stuhl (56) erfasst.

NK-Zellen haben die höchste Zahl von Adrenorezeptoren auf ihrer Membran (ca.4000), T-Lymphozyten haben nur 750-1250 Adrenorezeptoren (55). Deswegen reagieren NK-Zellen besonders deutlich mit einer in nahezu 95% aller Fälle starken Reduktion der NK-Zellgrundaktivität (52-54) mit häufig nur minimaler Aktivierung durch Proleukin (Interleukin2). Diese Minderung der NK-Zell-Grundaktivität, die in der Regel mit einer **Absenkung des IgA-Spiegels** im Hals-Nasen-Rachenraum (57,58) und im Darm (56) einhergeht, ist der wesentliche Grund für die bei Stresspatienten vorzufindende Infektanfälligkeit. Die Absenkung der Immunaktivität ist ein physiologischer Bestandteil der Stressreaktion!

Stressbedingte **Stoffwechselstörungen** werden durch folgende Parameter untersucht:

- Blutzucker
- HOMA-Score (59)
- HbA1c
- Omega 3 - Index

Der **Homa-Score**, der die rechnerische Korrelation zwischen Insulin- und Blutzuckerspiegel wiedergibt, sollte bei jedem Stresspatienten bestimmt werden. Viele dieser Stresspatienten entwickeln eine Insulinresistenz! (Homa-Score Werte > 3) Insofern ist ein relativ erhöhter Insulinspiegel (Selfish-Brain-Forschung) ein typischer Stressparameter. (59) Geht es den Patienten besser, bildet sich diese Insulinresistenz wieder zurück. Nur 1/3 der Patienten entwickeln später einen Diabetes mellitus Typ II.

Nachdem chronischer Stress auch Ursache **chronischer Entzündungsprozesse** (silent inflammation) sein kann, sind folgende Parameter wichtig:

- Proinflammatorische Zytokine
- wCRP

Eine isolierte, stimulative Erhöhung des **Interleukin 6** - manchmal auch des **Interleukin-1 beta**, ist ein klassischer Stressparameter! Grundsätzlich können rein stressbedingt alle Interleukine erhöht sein, ohne dass ein bakterieller oder viraler Infekt vorliegen muss! Eine massive Erhöhung des Interleukin 6 ist ein

charakteristischer Parameter für eine schwere chronische Stressbelastung. Geht es den Patienten besser, normalisiert sich der Befund.

Mineralstoffe, Spurenelemente und andere Cofaktoren

sind für die Zell- und Organfunktion von zentraler Bedeutung und finden sich unter chronischen Stressbedingungen häufig vermindert. Folgende Parameter sollten deshalb stets bestimmt werden:

- Mineralstoffe im Vollblut
(Na,K,Ca,Mg,Se,Zi,Molybdän,Mangan,Kupfer,Eisen)
- Methylmalonsäure im Urin zur Erfassung eines intrazellulären Vitamin-B12-Mangels (61)
- Folsäure
- 25 (OH) Vitamin D (Calcidiol). 1,25(OH)₂ Vitamin D (Calcitriol)

Die **Methylmalonsäure**, bestimmbar im Blut und Urin, ist für mich der wesentliche Parameter bei der Untersuchung des Vitamin B12 Spiegels, da ihre Erhöhung ein Hinweis auf einen intrazellulären Vitamin-B12-Mangel ist! (61) Selbst ein normaler Serum Vitamin B12 Spiegel muss als unzureichend bezeichnet werden, da besonders bei erhöhter Stickstoff-Radikalbildung das Vitamin B12 von Stickstoffradikalen zerstört wird. Ein intrazellulärer Vitamin-B12-Mangel geht zu Lasten der Aktivität des Citratzyklus und kann somit zu einer unzureichenden Energieproduktion führen. Vitamin B12 hat weiterhin eine große Bedeutung für den Methylierungs-Zyklus und damit für die Synthese von Neurotransmittern und Proteinen.

Die Bestimmung anderer, wichtiger Kofaktoren wie **Vitamin B1, B2, B3, B5 und B6** wäre unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten sinnvoll, kann aber eingespart werden, weil alle Patienten mit chronischen Stressbelastungen ohnehin ein höher dosiertes Vitamin B Komplexpräparat nehmen sollten, was potenzielle Mangelzustände ausgleicht.

Wegen des in der Bevölkerung weitverbreiteten **Vitamin D** Mangels und besonders wegen seiner herausragenden immunstimulierenden Wirkung sollte der Vitamin-D-Spiegel bei jedem Stresspatienten bestimmt werden. Vitamin D in hoher Dosierung kann die reduzierte NK-Zellgrundaktivität wesentlich verbessern.

Die **Mitochondriale Funktion**,

die besonders stark durch chronische Stressfaktoren und die damit verbundene Sauerstoffauswertungstörung beeinträchtigt werden kann, erfordert die Untersuchung von:

- ATP-Spiegel in Granulozyten inkl. Thiomersal-Hemmtest
- Coenzym Q10 Spiegel
- α -Liponsäure
- Pregnenolonsulfat (62)

Die Bestimmung des ATP Spiegels in Granulozyten erlaubt nicht die Diagnose einer generalisierten Mitochondriopathie, da die Werte nicht auf die Mitochondrien des Gehirns oder der Muskulatur oder anderer Organe übertragen werden können.

Wesentlich aussagekräftiger ist hier eine Verminderung des **Pregnenolonsulfat**-Spiegels. Pregnenolonsulfat, Ausgangsstufe für die meisten Steroidhormone und besonders für alle gonadotropen Hormone fungiert auch als körpereigener Botenstoff im Gehirn! Es wird **in den Mitochondrien** der Nebennierenrinde, des Gehirns, der Leber, der Haut, des Hodens, der Eierstöcke und der Netzhaut des Auges produziert. Eine Verminderung von Pregnenolonsulfat hat somit eine wesentlich höhere Aussagekraft bezüglich der mitochondrialen Funktion des Gesamtorganismus als die Bestimmung des ATP Spiegels in Granulozyten!

Coenzym Q 10 spielt in der Atmungskette eine zentrale Rolle. Ein Coenzym Q 10 Mangel kann deshalb das energetische Niveau des Organismus reduzieren.

Alpha-Liponsäure ist ein wichtiger Kofaktor für den Citratzyklus. Ein Mangel an Alpha-Liponsäure kann deswegen die Funktion des Citratzyklus und damit die Energieproduktion beeinträchtigen

Hinweis auf **strukturelle Veränderungen des ZNS**

- BDNF (Brain-Derived-Neurotrophic-Factor), (63,64,65)

Der für den Hippocampus und andere Hirnabschnitte wichtige Ernährungs-Faktor **BDNF**, der für die tägliche Zellerneuerung im Hypothalamus von großer Bedeutung ist, wird durch hohe Cortisolspiegel supprimiert. In der Folge kann

es zu einer Hippocampusatrophie (65) mit gravierenden Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und der Entspannungsfähigkeit des ZNS kommen. Ein erhöhter BDNF-Spiegel erhöht das Depressions-Risiko.

Chronischer Stress führt zur **Hyperkoagulabilität** und erhöhter Thrombose- und Emboliegefahr:

- Fibrinogen

Die Erhöhung des **Fibrinogens** kann die unter chronischen Stressbedingungen feststellbare Erhöhung von Thrombosen und Thromboembolien erklären.

Besonders charakteristische und markante Stressparameter,

die sich sehr häufig bei Stress-Patienten finden, sind:

- Erhöhtes Interleukin 6 oder Interleukin 1 β
- Reduzierte NK-Zellgrundaktivität
- Abgeflachte oder im Frühstadium überhöhte Cortisoltageskurve im Speichel.
- Pathologische CAR (Cortisol-Awakening-Response)
- Verminderter Adrenalin-Spiegel, später auch Noradrenalin-Spiegel, pathologische Noradrenalin/Adrenalin Ratio im 24h Urin
- Erhöhte Serotoninspiegel im 24h-Urin
- Verminderter DHEA-Spiegel
- Verminderter Pregnenolonsulfat-Spiegel
- Pathologischer Homa-Score Index
- Erhöhte Lipidperoxide
- Erhöhtes Oxidiertes LDL-Cholesterin
- Erhöhte DNA Oxidation
- Erhöhte Hydroperoxid-Spiegel (Nur im Praxis-Labor bestimmbar)
- Erhöhte Nitrotyrosin oder Citrullin-Spiegel
- Erhöhte Methylmalonsäure (Zeichen für intrazellulären Vitamin-B12-Mangel)
- Verminderte ACTH, FSH und LH-Spiegel
- Testosteron-Mangel oder pathologische Östradiol/Progesteron Ratio
- Pathologischer Omega-3-Index

- 25 (OH) Vitamin-D (Calcidiol)-und 1,25 (Calcitriol) Mangel
- Mangel an Magnesium, Natrium, Kalium, Zink, Selen, Kupfer, Molybdän oder Mangan
- Mangel an Vitamin-B 1, B2, B3, B5 und B6
- Erniedrigter BDNF (Brain-Derived-Neurotrophic-Faktor)
- Störungen des Tryptophan-Stoffwechsels mit Bildung von toxischen Abbauprodukten des L-Kynurenin Stoffwechsels.
- Erhöhte Vanillinmandelsäure- und Homovanillinsäure-Spiegel
- Erhöhtes Fibrinogen

Zusammenfassend gibt es eine Unzahl von höchst aussagekräftigen, therapeutisch relevanten Laborparametern bei Patienten mit Burnout-Syndrom oder anderen chronischen Stresserkrankungen. Dass dies dem überwiegenden Teil der Ärzteschaft nicht bekannt ist, untermauert die Äußerung von Max Plank, der darauf hinwies, dass nicht nur die aktuellen Professoren, sondern auch ihre Schüler verstorben sein müssen, bis die aktuellen, also heute schon zur Verfügung stehenden Forschungsergebnisse im klinischen Alltag ankommen.

Diesem unerträglichen Schnecken-Tempo in der Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in den Praxisalltag, der natürlich auch ideologische und ökonomische Hintergründe hat, sollten wir uns mit Vehemenz widersetzen. Es wäre für viele der betroffenen Patienten ein großer Gewinn, wenn sie nicht erst eine Odyssee von Arztkontakten hinter sich bringen müssten, bis eine korrekte Diagnose gestellt wird.

Dr. Wolfram Kersten
 Facharzt für Innere Medizin
 Ärztlicher Leiter der
 McMind GmbH & Co.KG
www.mcmind.de

Literatur

1. Marmot, M.G. et al. (1984). Inequalities in death – specific explanations of a general pattern? *Lancet* 8384, 1003-1006.
2. Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, White I, Brunner E, Feeney A. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet* 1991 Jun 8;337(8754):1387-93. doi: 10.1016/0140-6736(91)93068-k.
3. Aardal E, Holm AC. Cortisol in saliva-reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33(12): 927-932.
4. Aardal-Eriksson E et al. Salivary cortisol - an alternative to serum cortisol determinations in dynamic function tests. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(4): 215-222.
5. Henzen C. Glukokortikoide in Stresssituationen. *Schweiz Med Forum* 2004; 4:1187–1191.
6. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathology of stress-related bodily disorders. *Psycho- neuroendocrinology* 2000; 25(1):1–35.
7. Van den Eede F, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2007; 55(2):112-120.
8. Law R, Clow A. Stress, the cortisol awakening response and cognitive function. *Int Rev Neurobiol.* 2020;150:187-217. doi: 10.1016/bs.irn.2020.01.001. Epub 2020 Mar 11.
9. Oosterholt BG, et al. Burnout and cortisol: evidence for a lower cortisol awakening response in both clinical and non-clinical burnout. *J Psychosom Res.* 2015.
10. Davis GR, Gallien GJ, Moody KM, LeBlanc NR, Smoak PR and Bellar D. Cognitive Function and Salivary DHEA Levels in Physically Active Elderly African American Women. *Int J Endocrinol* 2015; 219046.
11. A.Römmler: Hormone- DHEA und Adrenopause. S.19-33. Geotg Thieme Verlag 2014
12. *Obstet Gynecol* 1983; 147(5): 557-562. Khan-Dawood FS et al. Salivary and plasma bound and “free” testosterone in men and women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(4): 441-445. Lo MS et al. Clinical applications of salivary cortisol measurements. *Singapore Med J* 1992; 33(2): 170-173.
13. Choe JK et al. Progesterone and estradiol in the saliva and plasma during the menstrual cycle. *Am J*
14. van der Pompe G, Antoni MH, Heijnen CJ. Elevated basal cortisol levels and attenuated ACTH and cortisol responses to a behavioral challenge in women with metastatic breast cancer. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21(4):361–374.
15. D.Mason, A Hassan, S Chacko, P Thompson: Acute and chronic regulation of pituitary receptors for vasopressin and corticotropin releasing hormone *Arch Physiol Biochem.* 2002 Apr;110(1-2): 74-89. doi: 10.1076/apab.110.1.74.905.
16. Takahashi A, et al. [Stress and neuroendocrinology--the effect of stress on serum LH, FSH and Prl levels]. *Nihon Rinsho.* 1983.
17. John A. Russel & Michael j. Shipston: *Neuroendocrinology of Stress.* 53-55 and 159. University of Edinburgh, UK-WILEY Blackwell 2015

18. A.Römmler. Hormone-Das Serotonin-Defizit-Syndrom -eine praxisrelevante Entität. Georg Thieme Verlag 2014
19. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr.* 57 (5 Suppl). 1993; 715S- 724S.
20. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *The FASEB Journal.* 2005; 18, 1791- 1800.
21. Sampson MJ, Gopaul N, Davies IR, Hughes DA, Carrier MJ. Plasma F2 Isoprostanes. Direct evidence of increased free radical damage during acute hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25:537-541.
22. Oxidativer Stress und Möglichkeiten seiner Messung aus umweltmedizinischer Sicht, Mitteilung der Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2008; 51:1464-1482.
23. Itabe H. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis. *J Clin Biochem Nutr.* 2012; 51(1): 1-8.
24. Leiva E, Wehinger S, Guzman L, Orrego R. Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis. DOI: 10.5772/59375. 2015; 56-78.
25. Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 13(1):39-75.
26. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis – an update. *J. of Lipid Research.* 2009; 376-381.
27. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB. Oxidized Phospholipids, Lp(a), Lipo- protein, and Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:46-57.
28. Warnke U. Nitrosativer Stress – eine neue Volkskrankheit? Verein zur Hilfe umweltbedingt Erkrankter e.V. 2006.
29. Donghui Y, Benno A et al. Quantification of 3-Nitrotyrosine in biological tissues and fluids: generating valid results by elimination artifactual formation. *American Society for Mass Spectrometry* 2000; 578-586.
30. Kuklinski B. Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses; *Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin* 2008; Nr. 124.
31. Kuklinski B. Zur Praxisrelevanz von nitrosativem Stress. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 2005; 18(2): 95-106.
32. Landino LM, Crews BC, Timmons MD et al. Peroxynitrate, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 15069-15074.
33. Skatchkov M, Larina LL et al. Urinary nitrotyrosine content as a marker of peroxynitrite-induced tolerance to organic nitrates. *J Cardiovas Pharmacol Therapeut* 1997; 2(2): 85-96.
34. Schmandke H. 3-Nitro-L-tyrosin – Biomarker für nitrosativen Stress? *Ernährungs-Umschau* 2002; 49(4): 133.
35. Pryor, W. A., Squadrito, G. L.: The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *American Journal of Physiology*, 1995, 268: L699–722
36. Safinowski, M., Wilhelm, B., Reimer, T. et al.: Determination of nitrotyrosine concentrations in plasma samples of diabetes mellitus patients by four different immunoassays leads to contradictive results and disqualifies the majority of the tests. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2009, 47 (4): 483–488
37. Schwedhelm, E.: Isoprostane und 3-Nitrotyrosin als neue Indexparameter des oxidativen Stresses in vivo: Analytik, Bildung, Metabolismus und biologische Bedeutung (Dissertation)
38. Tohgi, H., Abe, T., Yamazaki, K.: Alterations of 3-nitrotyrosine concentration in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 1999, 269 (1): 52–54

39. Bo, L., Dawson, T. M., Wesselingh, S. et al.: Induction of nitric oxide synthase in demyelinating regions of multiple sclerosis brains. *Annals of Neurology*, 1994, 36 (5): 778–786
40. K Hensley¹, M L Mairdt, Z Yu, H Sang, W R Markesbery, R A Floyd Electrochemical analysis of protein nitrotyrosine and dityrosine in the Alzheimer brain indicates regionspecific accumulation. *The Journal of Neuroscience*, 1998, 18 (20): 8126–8132
41. Ischiropoulos, H.: Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1998, 356: 1–11
42. Kharitonov, S. A., Barnes, P. J.: Nitric oxide, nitrotyrosine, and nitric oxide modulators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2003, 2: 121–129
43. Mohiuddin, I. et al.: Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system. *Journal of Surgical Research*, 2006, 133: 143–149
44. Liu ZQ, Krizkova S, Skalickova S, Kopel P, Babula P, Adam V, Kizek R. Electrochemical study of DNA damaged by oxidation stress. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2013 Feb;16(2):130-141.
45. Wu J, Sturla SJ, Burrows CJ, Fleming AM Impact of DANN Oxidation on Toxicology: From Quantification to Genomics. *Chem Res Toxicol*. 2019 Mar 18;32(3):345-347. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00046. Epub 2019 Feb 26.
46. Diaz-Vivancos P, de Simone A, Kiddle G, Foyer CH. Glutathione-linking cell proliferation to oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2015 Dec; 89:1154-64. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.023. Epub 2015 Nov 3.
47. Teskey G, Abraham R, Cao R, Gyurjian K, Islamoglu H, Lucero M, Martinez A, Paredes E, Salaiz O, Robinson B, Glutathione as a marker für human disease. Venketaraman V. *Adv Clin Chem*. 2018;87:141-159. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.004. Epub 2018 Aug 23
48. Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Agric Food Chem*. 2005 Mar 23;53(6):1841-56. doi: 10.1021/jf030723c.
49. Shen LJ, Guan YY, Wu XP, Wang Q, Wang L, Xiao T, Wu HR, Wang JG Serum citrulline as a diagnostic marker of sepsis-induced intestinal dysfunction. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Apr;39(2):230-6. doi: 10.1016/j.clinre.2014.10.002. Epub 2014 Nov 11
50. Elkhatib I, Buchman AL Plasma citrulline concentration as a marker for disease activity in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Apr;46(4):308-10. doi: 10.1097/MCG.0b013e31822b80e0.
51. Huang YS, Ogbechi J, Clanchy FI, Williams RO, Stone TW. IDO and Kynurenine metabolites in periph and CNS Disorders *Front Immunol*. 2020 Mar 5;11:388. doi: 10.3389/fimmu.2020.00388. eCollection 2020.
52. Nederby L, Jakobsen A, Hokland M, Hansen TF. Quantification of NK cell activity using whole blood: Methodological aspects of a new test. *J Immunol Methods*. 2018 Jul; 458:21-25. doi: 10.1016/j.jim.2018.04.002. Epub 2018 Apr 12.
53. Traba J, Waldmann TA, Anton OM. Analysis of Human Natural Killer Cell Metabolism. *J Vis Exp*. 2020 Jun 22;(160):10.3791/61466. doi: 10.3791/61466.
54. Capellino S, Claus M, Watzl C. Regulation of natural killer cell activity by glucocorticoids, serotonin, dopamine, and epinephrine. *Cell Mol Immunol*. 2020 Jul;17(7):705-711. doi: 10.1038/s41423-020-0477-9. Epub 2020 Jun 5.
55. I J Elenkov¹, R L Wilder, G P Chrousos, E S Vizi The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000 Dec;52(4):595-638.
56. Cruz-Hernández TR, Gómez-Jiménez DC, Campos-Rodríguez R, Godínez-Victoria M, Drago-Serrano ME. Analysis of the intestinal IgA response in mice exposed to chronic stress and treated with bovine lactoferrin. *Mol Med Rep*. 2021 Feb;23(2):126. doi: 10.3892/mmr.2020.11765. Epub 2020 Dec 8.

57. S A Khaustova¹, M U Shkurnikov, A G Tonevitsky Short highly intense exercise causes changes in salivary concentrations of hydrocortisone and secretory IgA Bull Exp Biol Med 2010 Oct;149(5):635-9. doi: 10.1007/s10517-010-1012-2.
58. Jonathan M. Peake^{1,2}, Oliver Neubauer³, Neil P Walsh⁴, Richard J Simpson⁵ Recovery of the immune system after exercise. Review J Appl Physiol (1985). 2017 May 1;122(5):1077-1087. doi: 10.1152/jappphysiol.00622.2016. Epub 2016 Dec 1.
59. Olive LS, Telford RM, Byrne DG, Abhayaratna WP, Telford RD. Symptoms of stress and depression effect percentage of body fat and insulin resistance in healthy youth: LOOK longitudinal study. Health Psychol. 2017 Aug;36(8):749-759. doi: 10.1037/hea0000496. Epub 2017 May 25.
60. John A. Russel & Michael J. Shipston: Neuroendocrinology of Stress S.131 Wiley Blackwell 2015
61. Norman EJ. Urinary methylmalonic acid/creatinine ratio: a gold standard test for tissue vitamin B12 deficiency. J Am Geriatr Soc. 1999 Sep;47(9):1158-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb05250.x
62. A. Römmler: Hormone- Pregnenolon-die Schlüsselrolle des ersten Steroidhormons S.137-153.
63. Müller H. Die Regulation des „nerve growth factor“ und des „brain-derived neurotrophic factor“ im Hippocampus und im frontalen Kortex in einem Mausmodell der erlernten Hilflosigkeit, Dissertation, Universitätsmedizin Berlin 2010. <http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/synaptische-plastizitaet/12635> [Stand: 08.05.2017]
64. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J, Voshaar RC, Elzinga BM. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. Mol Psychiatry 2011; 16(11):1088-95.
65. Leal G, Bramham CR, Duarte CB. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. Vitam Horm. 2017;104:153-195. doi: 10.1016/bs.vh.2016.10.004. Epub 2016 Nov 29
66. Tulip Mahaseth¹, Andrei Kuzminov²: Potentiation of hydrogen peroxide toxicity: From catalase inhibition to stable DNA-iron complexes. Mutat Res Rev Mutat Re. 2017 Jul; 773:274-281. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.08.006. Epub 2016 Aug 30.