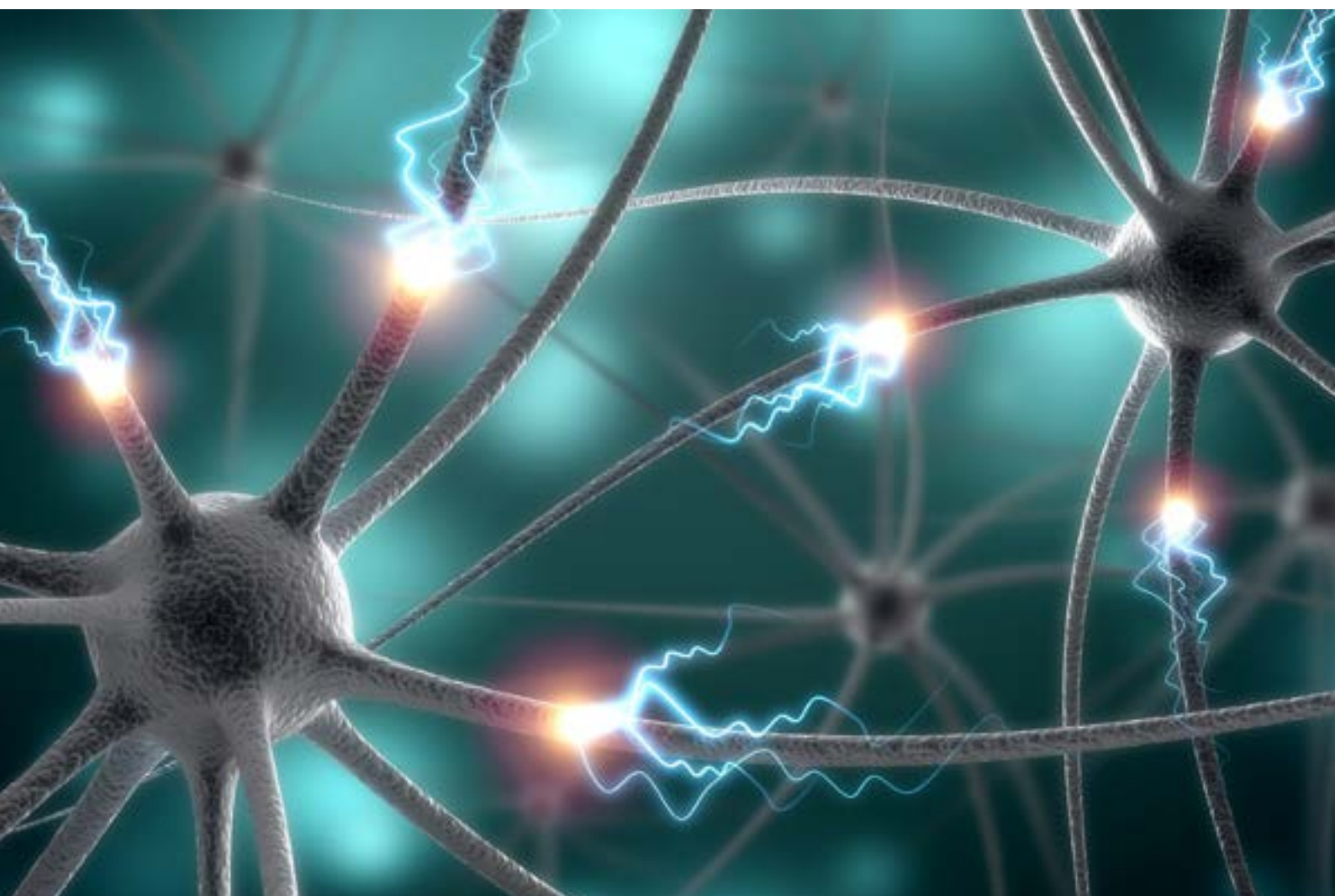


Metaboolom diagnostiek

Angst- en stressstoornissen na pandemieën
of wereldwijde crises




Prof. Dr. med. Burkhard Schütz en Michelle Passarge, M.Sc.



Metabool diagnostiek

Angst- en stressstoornissen na pandemieën
of wereldwijde crises

- 
- Meer dan andere infectieziekten die wereldwijd voorkomen, roept COVID-19, dat door het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 veroorzaakt wordt, **angst, stress** en een **groeïende bezorgdheid** op bij mensen.



Stress-geïnduceerde ziekten

Pandemieën zijn niet alleen een medisch fenomeen; ze beïnvloeden het individu en de samenleving op vele niveaus. Ze veroorzaken psychische stoornissen. Angst en stress zijn in verband gebracht met ziekte-uitbraken. Naarmate de bezorgdheid over de waargenomen bedreiging toeneemt, beginnen mensen meel, pasta, toiletpapier, maskers en andere medische benodigdheden te hamsteren. Dit wordt vaak gevolgd door angst-gerelateerd gedrag, slaapproblemen en een slechtere algehele gezondheid. Mensen met een psychische aandoening kunnen bijzonder kwetsbaar zijn voor de gevolgen van de wijdverbreide angst en dreiging.

Chronische ziekten worden vaak geassocieerd met psychische stoornissen [1, 2]. Ook na infecties stijgt het aantal mensen met depressies aanzienlijk [3, 4]. Hoewel de impact van de coronaviruspandemie op de geestelijke gezondheid niet systematisch is onderzocht, wordt verwacht dat COVID-19 maandenlang gevolgen zal hebben, niet in het minst vanwege de sterke aanwezigheid ervan in de media. COVID-19 wakkert angst aan op maatschappelijk niveau. Op individueel niveau kan het de **angst** verergeren, leiden tot **stress, depressie** of niet-specifieke psychische gezondheidsproblemen, stemmingsproblemen, slaapproblemen

en fobie- of paniekachtige symptomen worden vaak waargenomen, wat leidt tot een toename van **handeczeem, huideczeem** en **allergieën** [5, 6].

Naast de gezondheidsproblemen als gevolg van de pandemie zal ook de sterke terugval in de wereldeconomie met stijgende werkloosheidscijfers en talrijke bedrijfsinsolventies de gezondheid van de mensen onder druk zetten. Een studie van Ioannis Laliotis et al. [7] gepubliceerd in "The Lancet Public Health" onderzocht de gezondheidsgevolgen van de staatsschuldcrisis in Griekenland. Naast een toename van het totale sterftecijfer, werd vooral ook een aanzienlijke stijging van het aantal **zelfmoorden** vastgesteld. Mensen meldden hogere stressniveaus als gevolg van angst voor ontslag, loonverlies of veranderingen in de werkomgeving [8]. **Angst** en veranderingen in de arbeidsomstandigheden leiden vaak tot **slapeloosheid** [9], **burnout**-symptomen [10] en een hogere incidentie van **depressie** [11].

Psychologische stress is een belangrijke factor in de ontwikkeling van het **prikkelbare darmsyndroom (PDS)**. Uit klinisch en experimenteel onderzoek blijkt dat stress duidelijke effecten heeft op de motiliteit van de darmen, de secretie en de permeabiliteit van de darmwand. Stress-geïnduceerde invloeden beïnvloeden de darm-hersenas en veroorzaken vaak een toename van de symptomen [12]. De invloed van crisissituaties en de daaruit voortvloeiende stress hebben niet alleen invloed op patiënten met PDS, maar ook op het verloop van chronische complexe ziekten, zoals bijvoorbeeld de **ziekte van Crohn** of **colitis ulcerosa** [13].

Als we in een crisis terechtkomen, hetzij als gevolg van de COVID 19-pandemie, hetzij als gevolg van een ernstige financiële of economische crisis die daaruit voortvloeit, heeft dat consequenties voor onze gezondheid. Als we bang en gestrest zijn, wordt het gevoelige evenwicht van de psyche, het zenuwstelsel en het immuunsysteem verstoord. Mensen worden vatbaar voor infecties, ontstekingen en allergieën. Emotionele belasting en stress zetten niet alleen de geest onder druk, maar belasten ook het immuunsysteem extra [14]. Er is een aanhoudend verhoogde afgifte van cortisol en catecholamines met negatieve effecten op het organisme. Stress, burn-out en ook depressie gaan gepaard met chronische subklinische ontstekingen, wat leidt tot een verandering van belangrijke metabole paden [15]. De daaruit voortvloeiende gevolgen kunnen de ontwikkeling en het verloop van ziektes aanzienlijk beïnvloeden.

Invloed van angst en stress

Stress kan worden veroorzaakt door verschillende factoren: Angst voor besmetting, partnerschaps- of familieproblemen als gevolg van contactverboden, evenals existentiële angsten in een economische crisis als gevolg van dreigend verlies van werk, salarisverlies of negatieve veranderingen in het dagelijkse werklevens.

Dit alles veroorzaakt stress en activeert de neuro-endocriene as, wat leidt tot een verhoogde afgifte van cortisol en catecholamines.

Cortisol is ongetwijfeld ons belangrijkste stresshormoon. Het wordt gevormd uit cholesterol en leidt tot reacties in het lichaam die het mogelijk moeten maken om met acute stress-situaties om te gaan. In ruil daarvoor zorgt cortisol ervoor dat de bloedsuikerspiegel en het triglyceridegehalte in het bloed stijgen om het lichaam snel van grote hoeveelheden energie te voorzien. Evolutionair gezien was een snelle toevoer van energie belangrijk om te kunnen vechten of te vluchten voor gevaar. De huidige stresstriggers kunnen echter nauwelijks worden aangepakt door middel van een gevecht of een vlucht. Aanhoudende angsten leiden tot stress en dus tot het vrijkomen van cortisol, waardoor het lichaam wordt belast [16]. Het lichaam kan de plotselinge toevoer van energie niet aanwenden, maar moet deze anders verwerken, bijvoorbeeld door een hogere insulinesecretie. Onder langdurige stress veroorzaken ook andere cortisol-effecten problemen. Stijgende bloeddruk en verhoogde bloedsuikerspiegel zijn daar voorbeelden van. Een verminderde bloedtoevoer naar de huid en de darmen leidt vaak tot spijsverteringsstoornissen. Bovendien remt cortisol de cellulaire immuunrespons af: zowel de Natural Killer cellen als de T-helper cellen worden onderdrukt [17]. Dit maakt mensen onder stress vatbaar voor infecties en kan tumorprogressie bevorderen.

Als chronische stress gedurende een lange periode aanhoudt, kan de productie van het stresshormoon in de bijnierschors uitgeput raken [18]: de getroffen persoon wordt moe, lusteloos, heeft allerlei lichamelijke klachten en de dagelijkse taken vormen een overmatige inspanning.

De catecholamines adrenaline, noradrenaline en dopamine komen binnen enkele seconden na een stressvolle gebeurtenis vrij. Het in het bijniermerg geproduceerde adrenaline leidt tot een verhoging van de polsslag, de hartslag, de bloeddruk en de mentale activiteit. Tegelijkertijd remt het de cellulaire immuunafweer af [19]. Noradrenaline verhoogt ook de bloeddruk en bevordert de concentratie, motivatie en motorische activiteit.



Naast adrenaline heeft noradrenaline ook een remmende werking op de cellulaire immuunrespons. Tot slot is dopamine een belangrijke stimulerende neurotransmitter. Net als noradrenaline heeft het een positief effect op de motorische activiteit, de concentratie, de drive, de motivatie en de cognitieve prestaties [20]. Alle drie de catecholamines worden gesynthetiseerd uit tyrosine, een niet-essentieel aminozuur, dat op zijn beurt kan worden geproduceerd uit het essentiële aminozuur fenylalanine. Catecholaminen worden, in tegenstelling tot cortisol, zeer snel door het lichaam afgebroken. Hun halfwaardetijd is slechts enkele minuten. Onder stress zijn de catecholamine niveaus verhoogd [21]. Als de patiënt lijdt aan langdurige stress, burnout syndroom of CVS (chronisch vermoeidheidssyndroom), liggen de meetresultaten vaak onder het normbereik. Zowel de bijnieren als de neuronen hebben zich dan gedurende de lange periode van stress uitgeput in de productie van de neurotransmitters.

Serotonine is een belangrijke remmende neurotransmitter en voorloper van het slaaphormoon melatonine. Voor de productie van serotonine is het lichaam afhankelijk van een voldoende toevoer van tryptofaan, dat voorkomt in eiwitrijk voedsel [22]. Belangrijke cofactoren voor de serotoninesynthese zijn de vitamines van het B-complex, met name vitamine B6 en foliumzuur. Niacine heeft ook een invloed. Tot slot zorgt serotonine voor het verminderen van stress, het reguleren van de bloeddruk en de darmperistaltiek, heeft een ontspannende werking, verlicht de stemming, reguleert de slaap, werkt tegen angst, is anti-depressief en heeft een positieve invloed op veel hersenfuncties [23, 24].

Langdurige stress, hevige pijn of chronische ontstekingen leiden tot een verhoogde omzetting van tryptofaan in L-kynurenine, dat dan niet meer beschikbaar is voor de productie van serotonine. Beperkingen van het gevoelsleven tot en met een depressie kunnen het gevolg zijn [25].

GABA, γ -aminoboterzuur, is een andere belangrijke remmende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel, samen met serotonine. Het gaat de stimulerende catecholamines tegen en dempt ook de door cortisol gemedieerde stressrespons [26]. GABA stabiliseert de bloeddruk, reguleert de eetlust, verlicht angst en bevordert de slaap. GABA wordt gevormd uit glutaminezuur, een niet-essentieel aminozuur dat functioneert als een prikkelende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel dat kan worden beschouwd als een antagonist van GABA. **Glutaminezuur** bevordert de motorische activiteit, het leren en het geheugen [27].

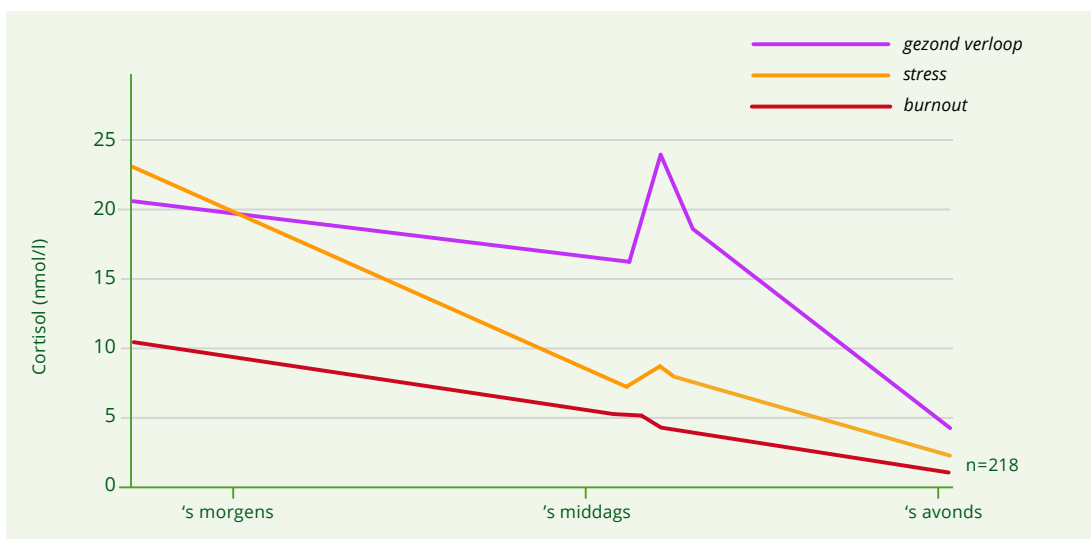
Klassieke en nieuwe analysemethoden

Naast de klassieke diagnostische benaderingen voor de analyse van acute of chronische stress op basis van cortisolbepalingen in speeksel of neurotransmitters in de urine, presenteren we daarnaast nieuwe analysemethoden: de zogenaamde **metabooloanalyses**. Ze zijn gebaseerd op zeer moderne technologieën en bieden volledig nieuwe inzichten in de complexe maar zeer interessante wereld van **stress- of angstgerelateerde ziekten**.

Klassieke methoden voor het opsporen van acute en chronische stressbelastingen

Cortisol dagprofiel

Eenvoudige speekseltests geven u aanwijzingen voor een acute of chronische stressbelasting bij uw patiënten. In een **cortisol dagprofiel** worden de cortisol niveaus 's morgens, 's middags en 's avonds gemeten in speekselmonsters. Het normale verloop van een cortisol dagprofiel toont een maximum in de ochtend, ongeveer één tot twee uur na het ontwaken. Daarna nemen de waarden in de loop van de dag voortdurend af. In de vroege namiddag kan er een kleine verhoging zijn tot het laagste niveau in de avond wordt bereikt (zie afb. 1).



Afb. 1

Dagprofiel –Cortisolwaarden in speeksel

De grafiek laat zien hoe de cortisol-dagprofielen verschillen tussen gezonde mensen, patiënten met acute stress en burnout-patiënten. (Bron: biovis)

Onder acute stress stijgt het cortisolniveau tijdelijk. Dit kan invloed hebben op één, twee of alle drie de meetwaarden in het dagprofiel.

Bij langdurige, chronische stresssituaties wordt een fase van verhoogde cortisolspiegels gevolgd door een daling van de speekselhormonenconcentratie [18]. De gemeten waarden vallen onder het normbereik. Aanvankelijk worden vaak alleen 's morgens verlaagde waarden gezien, later vallen ook de andere dagwaarden onder de norm. Verlaagde cortisolniveaus worden vaak bij patiënten met CVS of burnout syndroom gezien.

➔ **Profiel: O200 Cortisol dagprofiel in speeksel** **Testset Bio1**

Cortisol-DHEA dagprofiel

Een belangrijke antagonist van cortisol is DHEA, dat in staat is om negatieve cortisol gemedeerde stresseffecten te compenseren [28]. Het heeft een positief effect op het vetgehalte in het bloed (LDL-reductie en HDL-verhoging), stimuleert de cellulaire immuunrespons, heeft een ontstekingsremmend effect en verhoogt de insulinegevoeligheid [29]. Indien men de balancerende effecten van DHEA wil meten, is dit mogelijk in een uitgebreid profiel, het cortisol-DHEA dagprofiel. Ook hiervoor zijn speekselmonsters nodig. Het bijbehorende testmateriaal is de testset Bio1.

➔ **Profiel: O220 Cortisol-DHEA dagprofiel** **Testset Bio1**

Neurostressprofiel

De catecholamines **adrenaline**, **noradrenaline** en **dopamine** komen binnen enkele seconden na een stressvolle gebeurtenis vrij. Hun halfwaardetijd is slechts enkele minuten.

Voor de diagnostiek van catecholaminen en **serotonine** is de **tweede ochtendurine** nodig. Catecholamine niveaus worden verhoogd onder acute stress. Als de patiënt echter langdurig aan veel stress lijdt of mogelijk al een CVS of burn-out syndroom heeft, dan liggen de meetwaarden vaak onder het normbereik.

Langdurige stress leidt ook tot afnemende serotonineniveaus. Tryptofaan wordt steeds meer omgezet in L-kynurenine en is niet meer beschikbaar voor de serotoninesynthese. Emotionele problemen tot en met depressies kunnen het gevolg zijn. Afb. 2 is een voorbeelduitslag van het profiel F500.

→ **Profiel: F500 Neurotransmitter Basis** **Testset 908**
Catecholamines (adrenaline, noradrenaline, dopamine), serotonine

Test	Uitslag	Eenheid	Normbereik	Vorig onderzoek
Endocrinologie				
Neurotransmitters Basis				
Serotonine	108,40	µg/g Crea	80 - 190	U A) ELISA
Catecholamines				
Adrenaline	1,86	µg/g Crea	2,0 - 5,5	U A) ELISA
Noradrenaline	41,15	µg/g Crea	15 - 36	U A) ELISA
Dopamine	256,64	µg/g Crea	130 - 240	U A) ELISA
Noradrenaline/adrenaline quotiënt	22,16	quotiënt	3 - 6	NA) RECHN
Creatinine enzym. (urine)	1254	mg/l	400 - 2780	1815 U A) ENZYM

Afb. 2

Voorbeelduitslag profiel F500

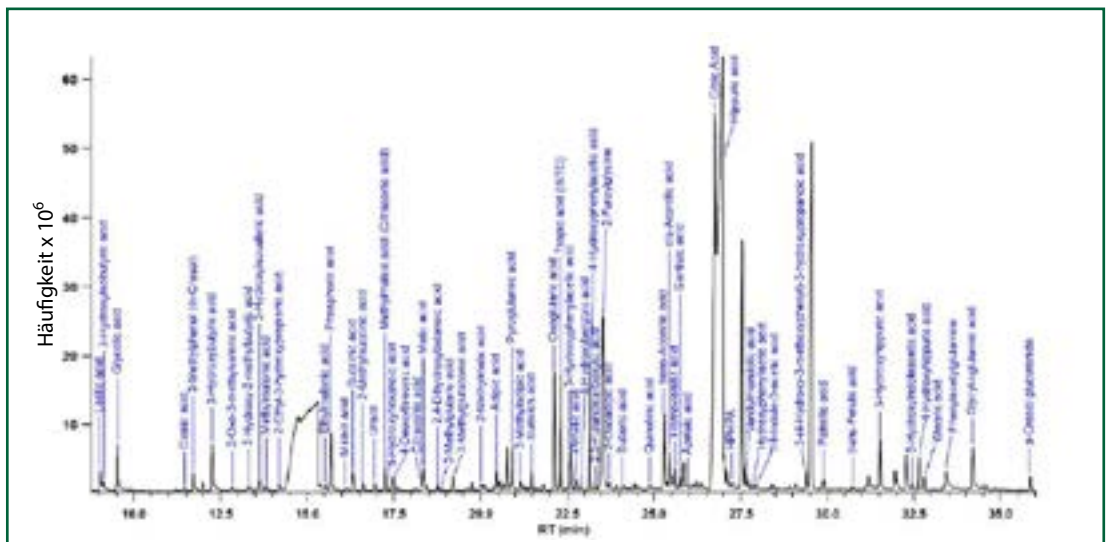
Noradrenaline en dopamine zijn verhoogd, adrenaline is verminderd. Serotonine is onopvallend. Indicatie van ernstige stress en verstoring in de catecholaminesynthese.

(Bron: biovis)

Metabooloanalyses - Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van toekomstgerichte laboratoriumdiagnostiek

Naast de hierboven beschreven profielen, die Biovis al enkele jaren aanbiedt, zijn er in het kader van een metaboolooproject nog veel uitgebreidere profielen ontwikkeld. Ze houden niet alleen rekening met cortisol in de loop van de dag of met sommige neurotransmitters, maar omvatten ook de volledige stofwisselingsroutes, inclusief belangrijke metabolieten, enzymen en cofactoren. Hierdoor kunnen stoornissen veel nauwkeuriger worden gelokaliseerd en kunnen therapeutische benaderingen gericht en efficiënter worden toegepast.

Metaboolanalyse (zie afb. 3) stellen nieuwe, toekomstgerichte benaderingen voor in de laboratoriumdiagnostiek. Ze vereisen state-of-the-art analysemethoden en zijn meestal gebaseerd op LC-MS/MS technologie (LC tandem massaspectrometrie). In tegenstelling tot vroeger worden geen afzonderlijke parameters geanalyseerd en vervolgens gecombineerd tot kleinere profielen. Metaboolanalyse maken het mogelijk om **tot 70 metabolieten** of laagmoleculaire analyten gelijktijdig te onderzoeken, ongeacht of het gaat om aminozuren, peptiden, lipiden, suikers of organische zuren. Gerichte combinaties van analyten maken het mogelijk om **volledige stofwisselingstrajecten** in kaart te brengen. Beginnend met bijvoorbeeld aminozuren kunnen alle **biologisch actieve metabolieten** die betrokken zijn bij de regulatie van immuunreacties, neuronale functies of ontstekingsprocessen in kaart worden gebracht. Door het kwantitatief meten van afhankelijke metabolieten kunnen **enzymactiviteiten** of invloeden van belangrijke **cofactoren** worden afgeleid. Op basis van drie of vier gemeten metabolieten hoeft niet meer te worden gespeculeerd over de gevolgen zoals in het verleden.



Afb. 3

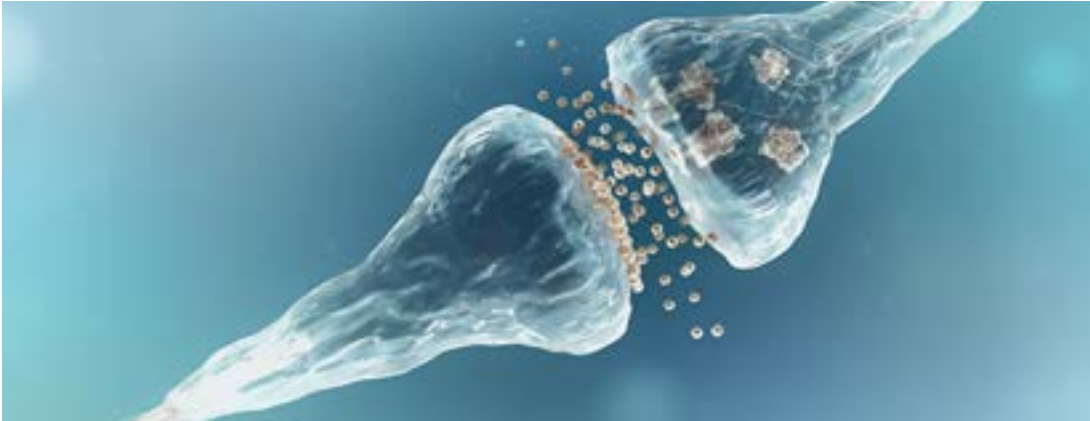
Metaboolanalyse: Complexe stofwisselingsanalyse in plaats van enkelvoudige parameters.

Voorbeeld van een metaboolanalyse in urine via massaspectrometrie: Meer dan 100 chromatografische pieken zijn detecteerbaar en meer dan 70 organische verbindingen kunnen worden geïdentificeerd.

(Bron: Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. Physiol Rev. 2019;99(4):1819-1875. doi:10.1152/physrev.00035.2018)

Met behulp van metaboolanalyse worden de eindproducten van de relevante stofwisselingsroutes als analyten geregistreerd, waardoor **feiten** in de plaats komen van aannames.

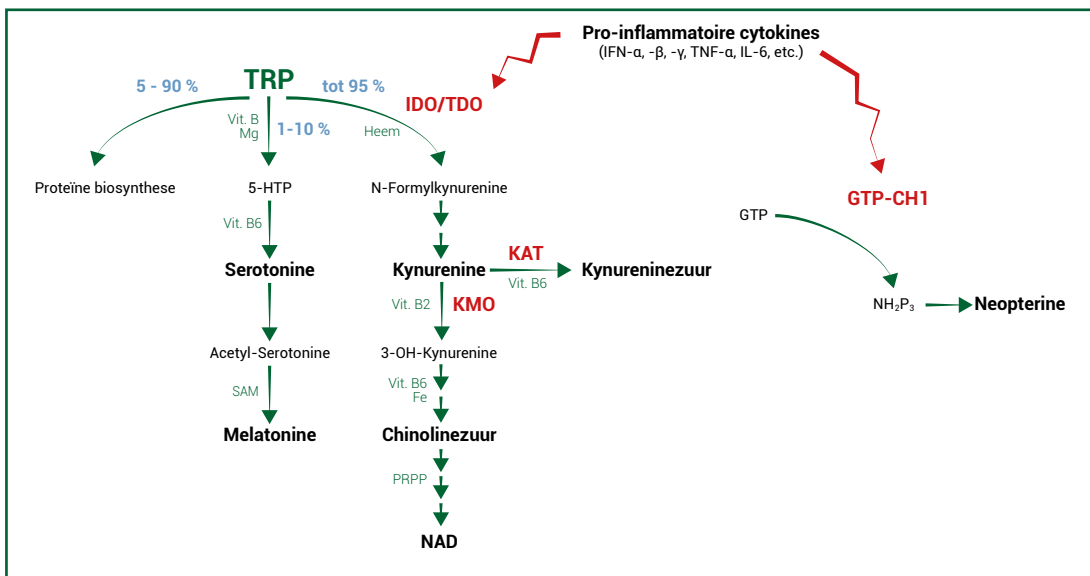
Nieuwe diagnostische benaderingen hoeven, dankzij de meest moderne meetmethoden, niet altijd tot prijsstijgingen te leiden. Dit geldt ook voor de nieuwe metabool diagnostiek. Profielen bestaande uit 25, 30 of meer analyten kunnen met de nieuwe methoden **veel voordeliger** worden uitgevoerd dan met conventionele individuele testen.



NT-TRP-metabolisme

Het NT-TRP stofwisselingsprofiel omvat niet alleen het onderzoek van catecholaminen en serotonine, maar geeft ook een volledig inzicht in de tryptofaanstofwisseling (zie afb. 4) met alle belangrijke metabolieten en enzymactiviteiten.

Het tryptofaanmetabolisme is van cruciaal belang voor de gezondheid van de mens. Het reguleert belangrijke neurochemische functies en delen van het immuunsysteem [30].



Afb. 4

Tryptofaanmetabolisme

Toelichting: **TRP** = Tryptofaan; **TDO** = Tryptofaan-2,3-dioxygenase (vooral lever, hart, long, hersenen);

IDO = Indolamine-2,3-dioxygenase (overig weefsel); **5-HTP** = 5-Hydroxy-Tryptofaan; **KMO** = Kynurenine-monooxygenase; **KAT** = Kynurenine-oxoglutaraat-transaminase; **NAD** = Nicotinamide-adenine-dinucleotide (reductie-equivalent, cofactor); **SAM** = S-Adenosylmethionine; **PRPP** = α-5'-fosforibosyl-1'-pyrofosfaat

(Bron: biovis)

Verschuivingen binnen het tryptofaanmetabolisme als gevolg van angst en stress of hierdoor veroorzaakte subklinische ontstekingsreacties kunnen het verloop van ziekte en genezingskansen negatief beïnvloeden.

Het NT-TRP metabolisme bevat naast de parameters van catecholaminen en serotonine een volledige analyse van het tryptofaanmetabolisme met alle belangrijke bioactieve metabolieten en relevante enzymen. Inbegrepen zijn in totaal **13 parameters**:

- **Basis stof:** *Tryptofaan*
- **Serotonine synthese:** *Serotonine*
- **Kynurenine synthese:** *L-Kynurenine*
Kynureninezuur
3-OH-Kynurenine
Chinolinezuur
NAD (nicotinamide-adenine-dinucleotide)
- **Relevante enzymen:** *IDO (indolamine-2,3-dioxigenase)*
KMO (kynurenine-mono-oxigenase)
- **Belangrijke cofactoren:** *Vitamine B3 (als NAD)*
- **Immuun activatie:** *Neopterine (activering door pro-inflammatoire cytokines)*

Tryptofaan (TRP) staat al lang bekend als een voorloper van **serotonine**. In feite wordt echter onder normale omstandigheden iets meer dan 2 - 4% van TRP omgezet in serotonine. Verreweg het grootste deel volgt de kynurenine synthese. **L- kynurenine** is een metaboliet die voornamelijk in de lever verder wordt omgezet in 3-OH-kynurenine en **chinolinezuur** [31]. Quinolinezuur produceert NAD, dat nodig is voor effectieve energieproductie in de mitochondriën. Meer dan 90% van het tryptofaan wordt omgezet in **NAD**, en ongeveer 4% wordt ook omgezet in **kynureninezuur**, een andere belangrijke metaboliet die een ontstekingsremmende werking heeft, tegen oxidatieve stress beschermt en vooral neuro-protectieve eigenschappen heeft [32].

Angst leidt tot **stress**, wat de oorzaak is van een verhoogde afgifte van **pro-inflammatoire cytokines** (bijv. IFN- α , - β , - γ , TNF- α , IL-6), die via enzymactivatie in de immuuncellen een aanzienlijk invloed hebben op het tryptofaanmetabolisme [33]. Met name de enzymen **IDO** en **KMO** worden geactiveerd en dat heeft gevolgen. Ze zetten aanzienlijk meer tryptofaan om via L-kynurenine in chinolinezuur, dat echter in de immuuncellen niet verder kan worden omgezet in NAD zoals in de lever.

Het hoopt zich op in de bloedsomloop en wordt via de nieren uitgescheiden [34]. Het stijgende chinolinezuurgehalte heeft een negatief effect, omdat **chinolinezuur** neurotoxische, pro-inflammatoire en pro-oxidatieve effecten heeft [35]. Aangezien het niet kan worden omgezet in NAD in immuuncellen, dalen de **NAD-niveaus** drastisch met meer dan 90%. Dit is niet zonder gevolgen voor de mitochondriën. Een belangrijke cofactor voor de energie aanmaak ontbreekt, waardoor er uiteindelijk minder energie beschikbaar is in de mitochondriën!

Door de ontstekingsgeïnduceerde verschuiving in het tryptofaanmetabolisme is er niet alleen een gebrek aan NAD, maar wordt er ook beduidend minder tryptofaan omgezet in **serotonine** en **kynureninezuur**. De hoeveelheden dalen met 50 - 70%, met negatieve gevolgen voor de getroffen persoon [36].

De gevolgen van angst en langdurige stress op het tryptofaanmetabolisme

Wat gebeurt er bij angst, chronische stress, een door stress veroorzaakte burn-out of depressie? Welke effecten en gevolgen voor de getroffen persoon kunnen worden afgeleid uit een veranderd TRP-metabolisme? Wat is aangetoond in studies?

Het TRP-metabolisme kan de fysiologie van het lichaam op verschillende niveaus beïnvloeden en diep ingrijpen in functionele processen. Verstoringen en disbalansen worden in verband gebracht met talrijke ziekten. De regulering vormt de basis voor een effectieve therapeutische aanpak.

Stress induceert via verhoogde expressie van pro-inflammatoire cytokines (voornamelijk IFN- γ , IL-1 β en IL-6) de activering van IDO [37]. Chronische stress in crises leidt dus tot uitputting van de beschikbare TRP via de kynurenine pathway waardoor de serotoninesynthese wordt beperkt. De accumulatie van chinolinezuur bevordert de neuronale disfunctie en tast de bloed-hersenbarrière aan. Belasting door stressvolle situaties kan dus via het TRP-metabolisme psychische stoornissen veroorzaken [38]. Een ernstige depressie kan ook gepaard gaan met verschuivingen in het TRP-metabolisme [39]. Een disbalans van **neurotoxische** en **neuroprotectieve kynureninemetabolieten** is kenmerkend voor dergelijke gevallen [40]. Zo worden verhoogde niveaus van kynurenine, 3-OH- kynurenine en chinolinezuur vaak gevonden bij patiënten met zware depressies, evenals verlaagde niveaus van kynureninezuur en vooral lage niveaus van NAD [25]. Het is niet verwonderlijk dat, als gevolg van NAD-deficiëntie, er vaak een significante vermindering van de celademhaling wordt waargenomen [41].



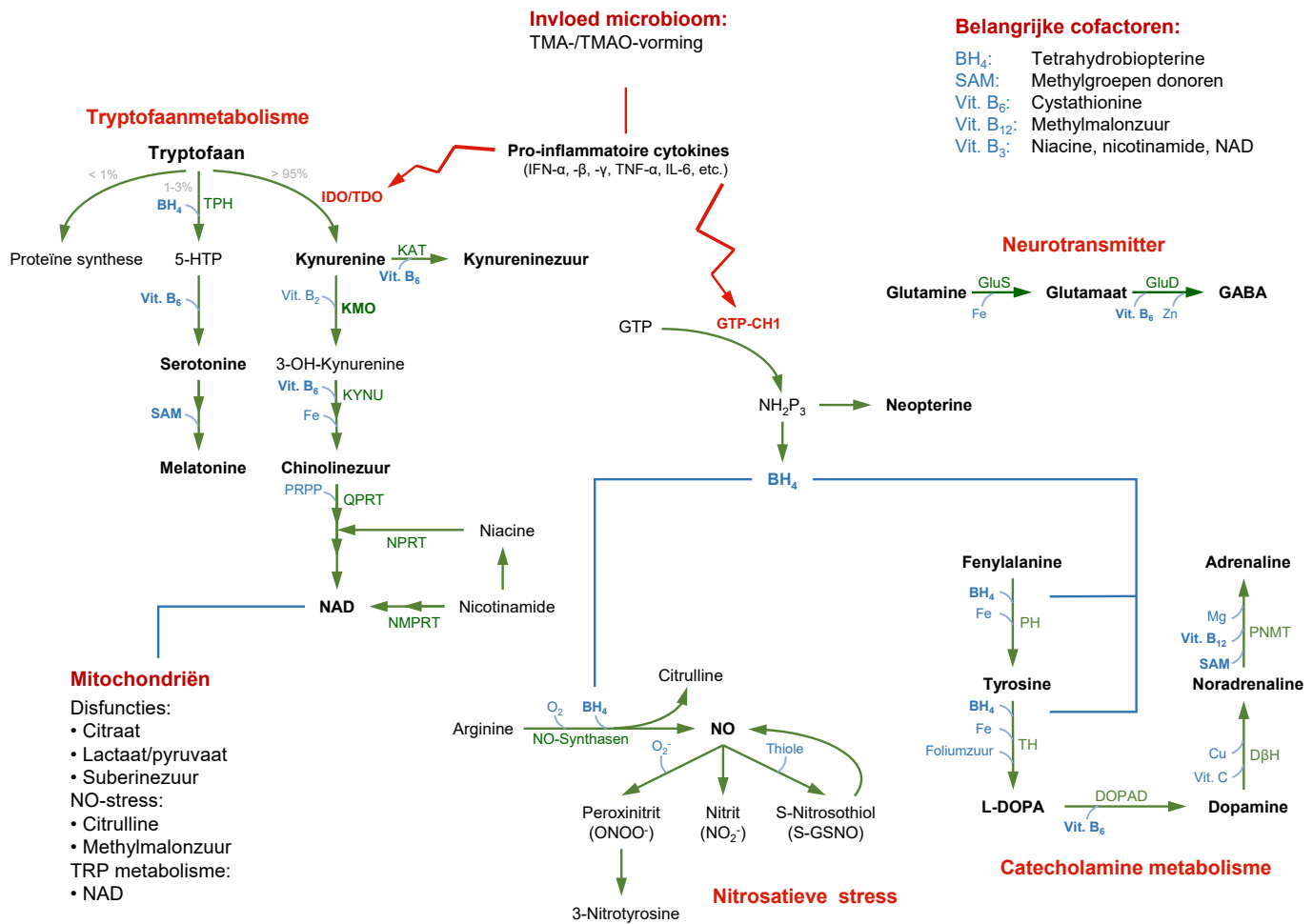
Bij de BHI-meting (**BHI: Bio-energetische Gezondheids Index**) is dit te zien in de vorm van een afnemende maximale celademhaling (=> Mitochondriale Diagnostiek => BHI). Het is dan dus niet langer mogelijk om een toenemende energievraag te compenseren door de celademhaling te verhogen. Getroffenen worden **krachteloos** en hebben een **gebrek aan energie**. Stress-geïnduceerde veranderingen in het tryptofaan metabolisme hebben grote gevolgen. Een daling van de serotoninevorming in het CZS heeft een negatief effect op de **stemming** van mensen. Het vermogen om te leren en zich te concentreren neemt ook af [23]. Aangezien er minder melatonine wordt geproduceerd bij een dalend serotoninegehalte, zijn slaapstoornissen het gevolg [42]. Het slaap-waakritme wordt steeds meer verstoord met alle gevolgen van dien. Serotonine en kynureninezuur zijn ook van groot belang voor de regulatie van de darmfuncties [24]. Angst- en stress-geïnduceerde veranderingen in het TRP-metabolisme gaan daarom regelmatig gepaard met een significante toename van **het prikkelbare darm syndroom**, dat wordt gekenmerkt door **diarree, obstipatie** of begeleidende **pijnklachten** [43, 44]. Om deze uiteenlopende klachten met succes te kunnen behandelen, moet men de oorzaken begrijpen en het tryptofaan metabolisme kennen.



NT-TRP-metabolisme Plus

Het meest uitgebreide profiel dat Biovis nu aanbiedt is het NT-TRP metabolisme Plus profiel (kortweg NT-TRP Plus). Het is zeer geschikt voor patiënten met chronische stress, burn-out symptomen, CVS of depressies. Het bevat **34 parameters**. Naast de **catecholaminen** en een volledige analyse van het **tryptofaan metabolisme** wordt rekening gehouden met **vele essentiële factoren** die direct of indirect van invloed zijn op de metabole processen die plaatsvinden (zie ook afb. 5):

- **Verdere aminozuren:** *Tyrosine*
Fenylalanine
- **Verdere neurotransmitters:** *GABA*
Glutamaat
- **Verdere cofactoren:** *Vitamine B6 (cystathionine)*
Vitamine B12 (methylmalonzuur)
Vitamine B3 (nicotinezuur, NAD, nicotinamide)
Tetrahydrobiopterine (BH4) - indirect
- **Methylgroep donoren:** *SAM*
Betaine
Choline
- **NO-stress/mitochondriën:** *Citrulline*
Methylmalonzuur
Suberinezuur
Citraat
Lactaat/pyruvaat
- **Vetzuur metabolisme:** *L-Carnitine*
- **Arteriosclerose/ontsteking:** *TMAO, TMA*



Afb. 5

Relatie tussen tryptofaan- en catecholaminemetabolisme en andere stofwisselingsprocessen. De afbeelding illustreert de extra parameters van het NT-TRP metabolisme Plus profiel (vergelijk met afb.3).
(Bron: biovis)

NT-TRP-Plus, waarom?

Waarom zijn de aanvullende parameters belangrijk en waarom is het zinvol om deze gelijktijdig op te nemen als onderdeel van een metaboolanalyse? **Metaboolanalyse** maken het mogelijk om **gelijktijdig** inzicht te krijgen in alle relevante niveaus van de stofwisseling. De stap-voor-stap-diagnostiek wordt daarentegen in verschillende stappen uitgevoerd, wat dagen of weken kan duren. Bij stapsgewijze diagnostiek bestaat altijd het risico dat belangrijke beïnvloedende factoren met betrekking tot epigenetica, orgaanfysiologie of externe effecten (bijv. voedsel) ten tijde van het vervolgonderzoek zijn veranderd, zodat voorheen opvallende constellaties vervaagd of niet meer waarneembaar zijn. Metaboolanalyses vormen een zinvolle momentopname, waarbij rekening wordt gehouden met alle **actueel relevante invloedsfactoren**. Ze geven een veel beter inzicht in de oorzakelijke factoren dan ooit mogelijk zou zijn met behulp van individuele parameteranalyses of stap-voor-stap-concepten.

Met name **kostenargumenten** leiden tot het werken met enkelvoudige parameteranalyses of stap-voor-stap concepten. De selectie van geschikte enkelvoudige parameters voor de registratie van complexe processen is echter vaak moeilijk, soms zelfs bijna onmogelijk. Ook stap-voor-stap concepten werken vaak niet om de hierboven genoemde redenen. Hoe zit het met het kostenargument? De nieuwe metaboolanalyses zijn gebaseerd op de modernste analysemethoden. In het geval van het NT-TRP-Plus-profiel worden **34 parameters** uit de urine gemeten tegen een prijs die nauwelijks 50% bedraagt van de gebruikelijke kosten op basis van GOÄ (tariefschema voor artsen). Misschien is dit een van de redenen waarom metaboolanalyses voor veel mensen een alternatief zijn.

Invloedsfactoren in het NT-TRP-Plus profiel

→ Verdere aminozuren

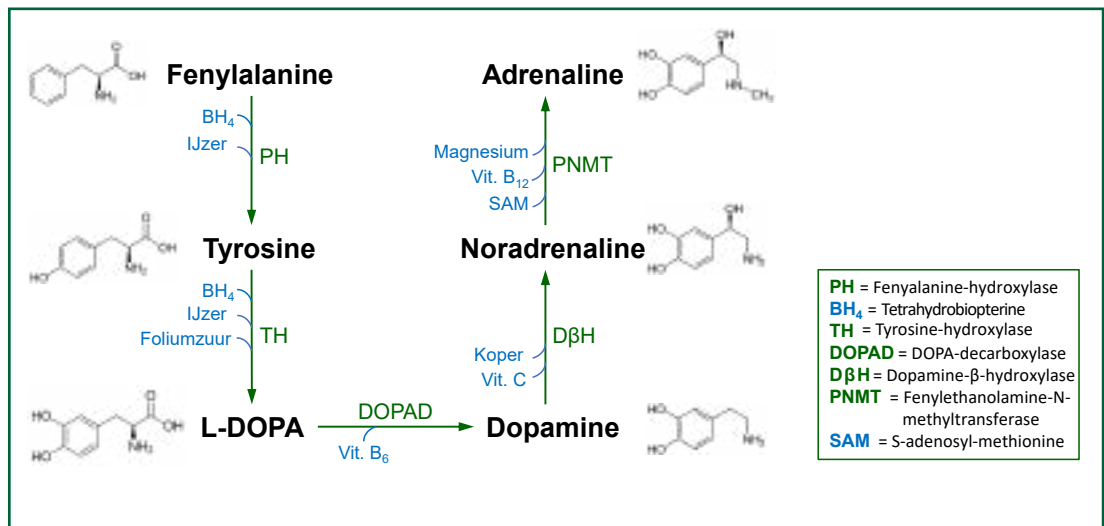
Tyrosine en **fenylalanine**: Het essentiële aminozuur fenylalanine is het uitgangspunt van de catecholaminesynthese. Onder invloed van de cofactoren tetrahydrobiopterine (BH4) en ijzer wordt fenylalanine door hydroxylering omgezet in tyrosine, dat via L-dopa verder wordt gemetaboliseerd tot dopamine (zie afb. 6). Hieruit blijkt dat het aminozuur tyrosine ook gebruikt kan worden voor de vorming van catecholamines. Fenylalanine kan dus gedeeltelijk, maar niet volledig, vervangen worden door tyrosine. Fenylalanine kan ook worden gedecarboxyleerd tot fenylethylamine, dat een stemmingsverhogende, analgetische en aandacht verhogende werking heeft.

→ Verdere neurotransmitters

γ-aminoboterzuur (GABA) is qua hoeveelheid de grootste en belangrijkste remmende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel [26]. De endogene synthese van GABA gebeurt met behulp van het enzym glutamaat-decarboxylase uit de exciterende neurotransmitter **glutamaat**. De concentraties van de transmitters glutamaat en GABA zijn ongeveer 1000-voudig hoger dan die van noradrenaline of dopamine. Glutamaat is onder andere belangrijk voor het leren, het geheugen en de motoriek [27].

→ Verdere cofactoren

Vitamine B6 is een belangrijke cofactor in de neurotransmittersynthese en het tryptofaan-metabolisme. Als de vitamine ontbreekt, kan L-dopa niet worden omgezet in dopamine en dus ook niet in adrenaline. In de tryptofaanstofwisseling is voor de metabolisatiestappen van 5-HTP naar serotonine, van kynurenine naar kynureninezuur en van 3-OH-kynurenine naar chinolinezuur vitamine B6 als cofactor nodig [45]. Het profiel bevat geen vitamine B6 maar **cystathionine**, een functionele marker voor de aanvoer van **bio-actieve vitamine B6** [46].



Afb. 6

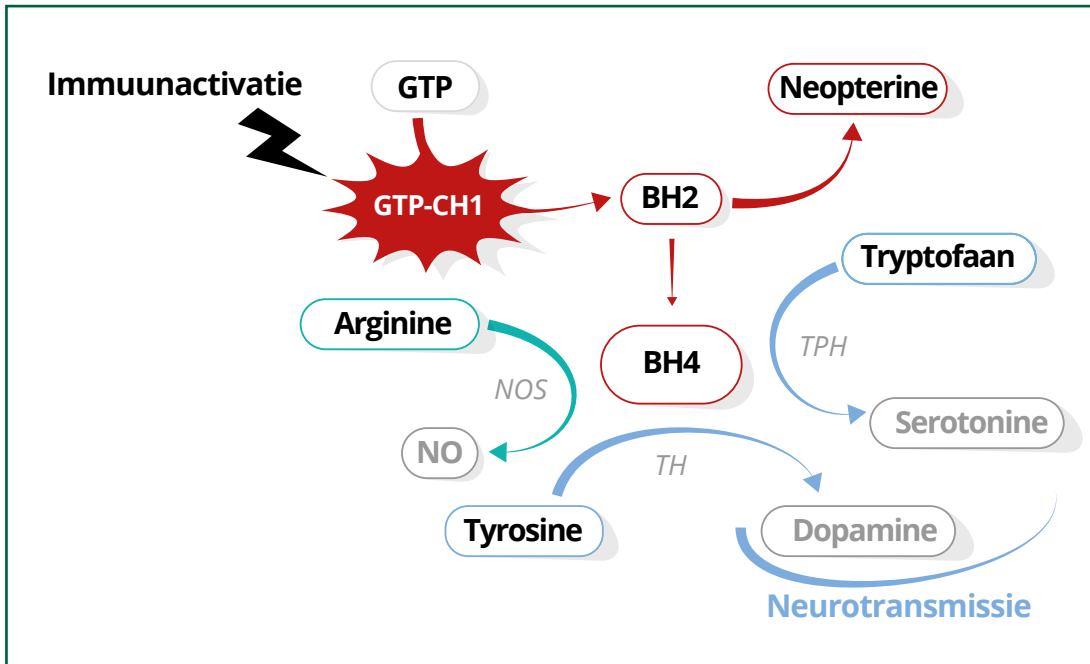
Catecholamine metabolisme met relevante cofactoren
(Bron: biovis)

Vitamine B12 is een cofactor van methyltransferase, die verantwoordelijk is voor de omzetting van noradrenaline in adrenaline. Vitamine B12 wordt ook niet direct gemeten, maar **methylmalonzuur**, een van de meest gevoelige markers voor een preklinisch vitamine B12 tekort [47].

Vitamine B3 heeft een invloed op de kynurenine stofwisseling. Een goede aanvoer van niacine leidt tot een downregulering van de L-kynurenine synthese [48]. Het profiel omvat echter niet alleen de bepaling van **niacine**, maar ook van **nicotinamide** en **NAD**. Nicotinamide wordt voornamelijk geleverd door de voeding. NAD daarentegen, dat gevormd wordt uit chinolinezuur, komt voort uit het tryptofaanmetabolisme en is onmisbaar voor voldoende ATP-productie in de mitochondriën [41].

Tetrahydrobiopterine (BH4) is een belangrijke cofactor in de stofwisseling. In tegenstelling tot riboflavine of foliumzuur, die soortgelijke elektronen overdrachtsreacties als BH4 uitvoeren, kan biopterine door het lichaam zelf worden gesynthetiseerd. Biopterine (BH2) zelf is niet biologisch actief, maar de tetrahydrovorm (**BH4**) kan als cofactor fungeren bij redoxreacties. De belangrijkste stofwisselingsreacties waarbij BH4 als een cofactor van de elektronen overdracht optreedt, worden in afb. 7 gegeven. De stofwisselingsreacties omvatten **de catecholamine- en serotoninesynthese** en de omzetting van arginine in **stikstofmonoxide (NO)** en citrulline. Als BH4 ontbreekt, remt dit de enzymatische processen.

- Omzetting van **Fenylalanine** → **Tyrosine** (Enzym: *Fenylalaninehydroxylase*)
- Omzetting van **Tyrosine** → **L-Dopa** (Enzym: *Tyrosinehydroxylase, TH*)
- Omzetting van **Arginine** → **NO + citrulline** (Enzym: *NO-Synthase, NOS*)
- Oxidatie van **Tryptofaan** → **5-HTP** (Enzym: *Tryptofaanhydroxylase, TPH*)



Afb. 7

De invloed van immuunactivering op de beschikbaarheid van BH4

In het geval van immuunactivatie wordt meer neopterine geproduceerd in plaats van BH4, wat belangrijke stofwisselingsreacties zoals de serotonine-, dopamine- en NO-synthese vermindert.

GTP-CH1: guanosinetrifosfaat-cyclohydrolase 1; **BH4**: Tetrahydrobiopterine; **BH2**: Dibiopterine

(Bron gemod.: Castanon N et al. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci.* 2015;9:229. doi:10.3389/fnins.2015.00229)

→ Methylgroep donoren

Methylering is de overdracht van methylgroepen van het ene molecuul naar het andere binnen een chemische reactie. **S-adenosylmethionine** (SAM) is een van de belangrijkste methylgroepdonoren in ontgiftings- en synthesesereacties. Zo zijn bijvoorbeeld de methylgroepen van **adrenaline** voornamelijk afkomstig van SAM. Andere belangrijke methyl-donoren zijn **betaïne** en **choline**. Als methyl-donoren niet in voldoende hoeveelheden aanwezig zijn, zijn er gevolgen voor de adrenalinesynthese. De niveaus dalen.

Wetenswaardigheden:

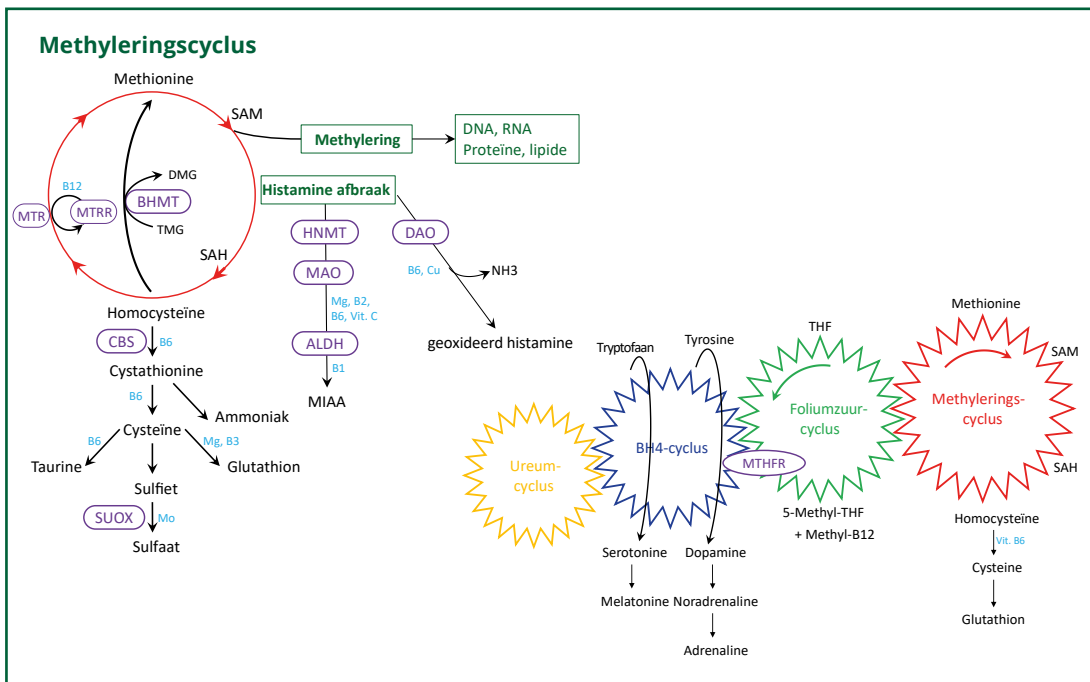
Methylaties hebben ook invloed op DNA, RNA, eiwitten en lipiden. DNA-methylaties hebben belangrijke biologische functies. Ze maken deel uit van de epigenetische code en vormen de belangrijkste factor die **epigenetische veranderingen** beïnvloedt. Het belang van methylaties in het kader van de ontgiftingsreacties is reeds benadrukt. De omzetting van toxische **homocysteïne** in methionine of de **histaminemethylering** door het enzym HNMT (histamine N-methyltransferase) zijn hiervan bekende voorbeelden (zie afb. 8).

→ NO-stress / mitochondriën

Ontsteking als gevolg van angst of chronische stress beïnvloedt de synthese van serotonine en catecholamine via een verkeerde aansturing van het tryptofaanmetabolisme en de BH4-cyclus. Verhoogd verbruik van neurotransmitters onder invloed van chronische stress en verminderde synthese resulteert in toenemende uitputting van de neuronen. Mensen voelen zich opgebrand, moe en krachteloos.

Maar niet alleen de beschreven **neurostress** kan de oorzaak zijn van deze symptomen. Gebrek aan energie kan ook te wijten zijn aan **mitochondriale oorzaken**, zoals een gebrek aan NAD als gevolg van activering of afbraak van het kynurenine pathway. Dit resulteert in een verminderde ATP-synthese. Mitochondriale disfunctie kan ook het gevolg zijn van **oxidatieve of nitrosatieve stress**, wat leidt tot een afname van de koppelingsefficiëntie via schade aan de binnenste mitochondriale membranen (protonenlek). Dit leidt ook tot een aanzienlijke daling van de mitochondriale ATP-productie.

Als men de impact van chronische stress en een daaruit voortvloeiende laaggradige ontsteking op de menselijke gezondheid wil begrijpen en gerichte maatregelen wil nemen om patiënten te helpen, is het niet voldoende om het catecholamine- en tryptofaanmetabolisme te bestuderen. Daarnaast moeten de initiële **mitochondriale markers** worden opgenomen om aanvullende informatie over de mitochondriale functie te verkrijgen.



Afb. 8

Methyleringscyclus en de koppeling met foliumzuur, BH4 en ureumcyclus

(Bronnen: All Natural Advantage. Methylation. URL: <http://www.allnaturaladvantage.com.au/home/wp-content/uploads/2014/10/Methylation.pdf>. [Abruf am: 10.09.2020.]

VidaAid Professional Therapeutics. 2016. Methyl-Cycle & Its Collateral Pathways - Addressing the Whole Picture. URL: https://www.vitaaid.com/main/FTF_info.asp?ID=70. [Abruf am: 10.09.2020.]

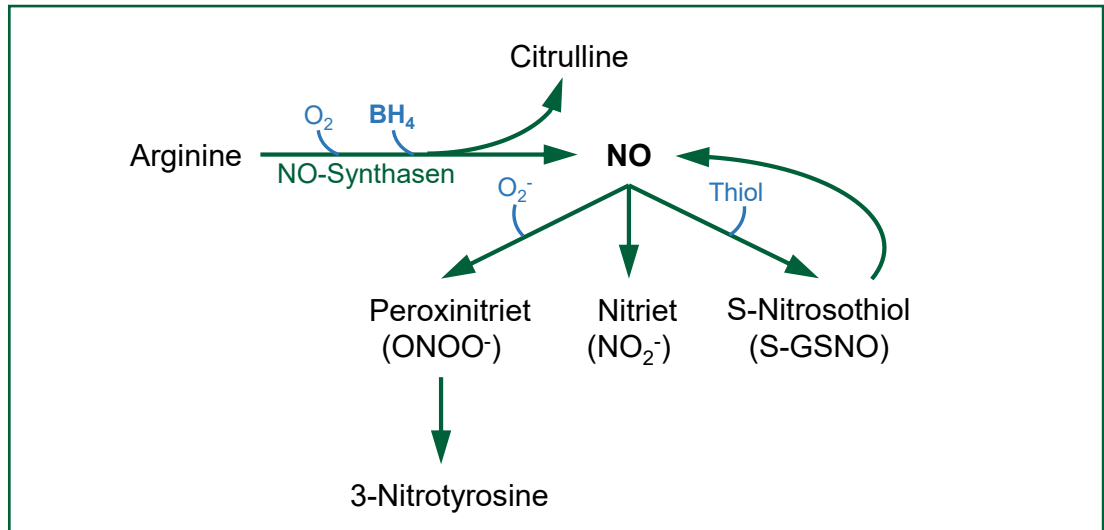
Nitrosatieve stress en oriënterende mitochondriale markers

Citrulline en citraat maken het mogelijk om een uitspraak te doen over **nitrosatieve stress**.

Een toename van citrulline duidt op een verhoogde NO-synthese van arginine (zie afb. 9), terwijl toenemende citraatwaarden duiden op een mitochondriale disfunctie. De affiniteit van NO voor Fe-bevattende enzymen remt aconitase in de citraatcyclus. De verdere omzetting van citraat in isocitraat wordt zo belemmerd. **Methylmalonzuur** is een functionele marker voor een tekort aan vitamine B12, die als NO-antagonist in staat is om Fe-bevattende enzymen door NO te deblokken.

Ook de in het profiel opgenomen organische zuren lactaat en pyruvaat zijn een indicatie voor mitochondriale stoornissen. Als er daarbij een tekort aan L-carnitine is als gevolg van voedingsfactoren, kunnen lange-keten vetzuren uit β -oxidatie niet meer worden geleverd aan de mitochondriale energieproductie. L-carnitine voorziet de mitochondriën van brandstof door vetzuren van het cytosol naar de mitochondriën te transporteren. Een tekort aan L-carnitine kan dus het energietekort en de bijbehorende symptomen verergeren.

Bij een verstoring van de β -oxidatie of een tekort aan L-carnitine worden de vetzuren door ω -oxidatie afgebroken tot middellange keten dicarbonsuren, die in de urine worden uitgescheiden. Dit omvat bijvoorbeeld **suberinezuur**. Een verhoging van deze marker in het profiel wijst daarom op de bovengenoemde verstoringen.



Afb. 9

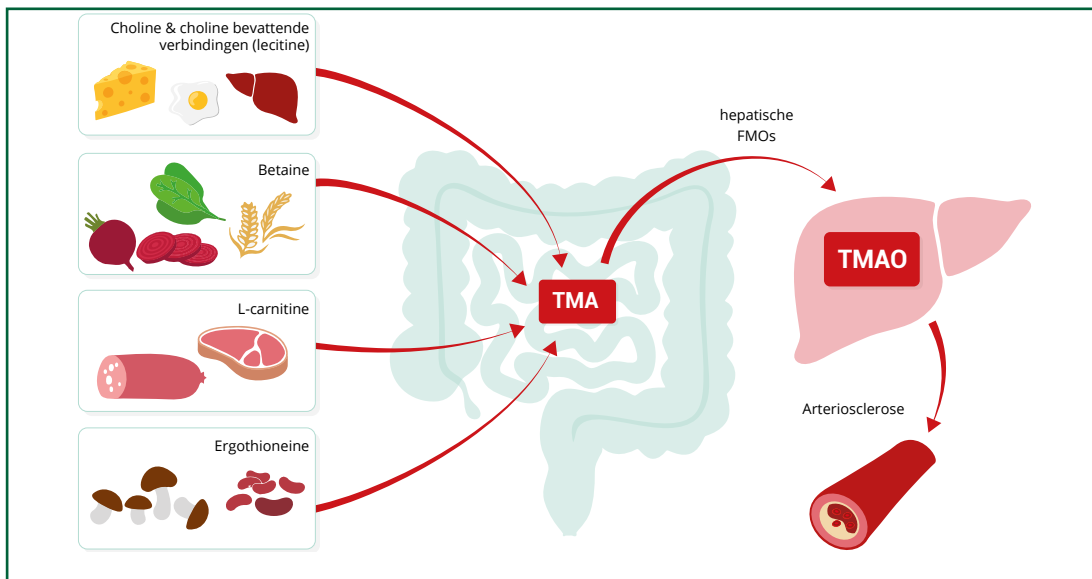
Omzetting van arginine en O_2 via NO-synthasen in stikstofmonoxide (NO) en citrulline. Verdere metabolisering tot onder andere peroxynitriet en 3-nitrotyrosine, oftewel 3-nitrofenylazijnzuur (NPE).

(Bron: biovis)

→ TMAO (Trimethylamine-N-oxide)

Bepaalde darmbacteriën zijn in staat om choline, betaine of L-carnitine te metaboliseren tot TMA (trimethylamine), dat in de lever verder wordt afgebroken tot TMAO [4, 5]. TMAO is in verband gebracht met **ontstekingen**, arteriosclerose en, in het algemeen, met cardiovasculaire aandoeningen [1, 2]. In het profiel is TMAO voornamelijk opgenomen vanwege de **pro-inflammatoire eigenschappen**, die het tryptofaanmetabolisme beïnvloeden via verhoogde afgifte van pro-inflammatoire cytokines. **Serotonine** en **NAD-synthese** worden verminderd. Tegelijkertijd wordt de catecholaminevorming via beperking van de BH_4 -cyclus ook verstoord.

Angst- en stress-geïnduceerde subklinische ontstekingen kunnen worden versterkt door bijkomende factoren. **Veranderingen in het darmmicrobioom** vormen hier een belangrijke en vooral frequente factor.



Afb. 10

Aanmaak van TMA: choline, betaïne en L-carnitine uit verschillende voedingsmiddelen worden in de darm door enzymen van bepaalde bacteriën tot TMA en vervolgens in de lever tot TMAO omgezet. TMAO wordt in verband gebracht met ontstekingen, arteriosclerose en cardiovasculaire aandoeningen. (aangepast naar M.H. Janeiro et al., 2018) (Bron: biovis)

De hoeveelheid is bepalend

Choline, betaïne en **L-carnitine** worden via de voeding opgenomen als **semi-essentiële micronutriënten**. Ze hebben beschermende eigenschappen, ze vormen methyldonoren (betaïne en choline) of zijn nodig voor het transport van vetzuren naar de mitochondriën (L-carnitine). Choline of choline bevattende verbindingen stabiliseren de celmembranen of houden de acetylcholine spiegel (neurotransmitter) op peil [5]. Te veel choline, betaïne of L-carnitine kan leiden tot ontsteking of arteriosclerose bij mensen met TMAO-vormende bacteriën; te weinig kan ertoe leiden dat de hierboven beschreven positieve en beschermende eigenschappen onvoldoende aanwezig zijn (zie afb. 10).

Een **concentratiemeting** voor het onderscheid tussen beschermende en potentieel schadelijke effecten is daarom onontbeerlijk. Dit wordt ook gedaan in het nieuwe stofwisselingsprofiel.

Stress, een veel voorkomende oorzaak van het prikkelbare darm syndroom

Stress heeft een negatief effect op de darm-hersenas, die een bidirectionele neurologische verbinding vormt tussen de hersenen en het spijsverteringsstelsel. Stressfactoren hebben een aanzienlijke invloed op de ontwikkeling van PDS [49]. Chronische stress kan de **motiliteit** en de **permeabiliteit** in het hele maag-darmkanaal verstoren [50].

Als er stressgerelateerde stoornissen aanwezig zijn, zoals angst of depressie, neemt het risico op het ontwikkelen van PDS twee keer zo sterk toe [51, 52].

Patiënten met angst en depressie moeten daarom worden onderzocht op het prikkelbare darm syndroom. Studies hebben aangetoond dat de behandeling van maag-darmstoornissen een zeer positief effect kan hebben op psychiatrische klachten [53, 54].

Als u meer wilt weten over het verband tussen stress en het prikkelbare darm syndroom, lees dan onze informatiebrochure over dit onderwerp.

Bronvermelding:

- [1] L. Van Den Heuvel et al., "Frequency and correlates of anxiety and mood disorders among TB- and HIV-infected Zambians," *AIDS Care - Psychol. Socio-Medical Asp. AIDS/HIV*, vol. 25, no. 12, pp. 1527–1535, May 2013, doi: 10.1080/09540121.2013.793263.
- [2] V. Kuan et al., "A chronological map of 308 physical and mental health conditions from 4 million individuals in the English National Health Service," *Artic. Lancet Digit. Heal.*, vol. 1, pp. 63–77, 2019, doi: 10.1016/S2589-7500(19)30012-3.
- [3] S. D. Gale, A. N. Berrett, L. D. Erickson, B. L. Brown, and D. W. Hedges, "Association between virus exposure and depression in US adults," *Psychiatry Res.*, vol. 261, pp. 73–79, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.037.
- [4] B. W. Mason, "Acute psychological effects of suspected bioterrorism," *J Epidemiol Community Heal.*, vol. 57, pp. 353–354, 2003, doi: 10.1136/jech.57.5.353.
- [5] M. A. Gupta and A. K. Gupta, "Self-induced dermatoses: A great imitator," *Clin. Dermatol.*, vol. 37, no. 3, pp. 268–277, May 2019, doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.006.
- [6] U. Gieler et al., "Self-inflicted lesions in dermatology: Terminology and classification - A position paper from the European Society for dermatology and psychiatry (ESDaP)," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 93, no. 1, pp. 4–12, 2013, doi: 10.2340/00015555-1506.
- [7] I. Laliotis, J. P. A. Ioannidis, and C. Stavropoulou, "Total and cause-specific mortality before and after the onset of the Greek economic crisis: an interrupted time-series analysis," *Lancet Public Heal.*, vol. 1, no. 2, pp. e56–e65, Dec. 2016, doi: 10.1016/S2468-2667(16)30018-4.
- [8] F. J. Tsai and C. C. Chan, "The impact of the 2008 financial crisis on psychological work stress among financial workers and lawyers," *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 84, no. 4, pp. 445–452, Apr. 2011, doi: 10.1007/s00420-010-0609-0.
- [9] E. Nena, P. Steiropoulos, N. Papanas, D. Kougkas, P. Zarogoulidis, and T. Constantinidis, "Greek financial crisis: From loss of money to loss of sleep?," *Hippokratia*, vol. 18, no. 2, p. 135, 2014.
- [10] J. Wray, "The impact of the financial crisis on nurses and nursing," *J. Adv. Nurs.*, vol. 69, no. 3, pp. 497–499, Mar. 2013, doi: 10.1111/jan.12031.
- [11] A. Belke, "Depression and grief as a result of economic and financial crises: the example of Greece and some generalizations," *Econ. Chang. Restruct.*, vol. 53, no. 1, pp. 139–149, Feb. 2020, doi: 10.1007/s10644-019-09249-5.
- [12] H. Y. Qin, C. W. Cheng, X. D. Tang, and Z. X. Bian, "Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 39, WJG Press, pp. 14126–14131, Oct. 21, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
- [13] E. M. Szigethy et al., "White Paper AGA: The Impact of Mental and Psychosocial Factors on the Care of Patients With Inflammatory Bowel Disease," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no. 7, pp. 986–997, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.037.

- [14] J. N. Morey, I. A. Boggero, A. B. Scott, and S. C. Segerstrom, "Current directions in stress and human immune function," *Current Opinion in Psychology*, vol. 5. Elsevier, pp. 13–17, Oct. 01, 2015, doi: 10.1016/j.copsyc.2015.03.007.
- [15] R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, and K. W. Kelley, "From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, no. 1. Nature Publishing Group, pp. 46–56, Jan. 2008, doi: 10.1038/nrn2297.
- [16] J. Gaab, N. Rohleder, U. M. Nater, and U. Ehlert, "Psychological determinants of the cortisol stress response: The role of anticipatory cognitive appraisal," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 30, no. 6, pp. 599–610, Jul. 2005, doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.02.001.
- [17] E. Tonnesen, N. J. Christensen, and M. M. Brinklov, "Natural killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 17, no. 6, pp. 497–503, Dec. 1987, doi: 10.1111/j.1365-2362.1987.tb01148.x.
- [18] K. E. Hannibal and M. D. Bishop, "Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation," *Phys. Ther.*, vol. 94, no. 12, pp. 1816–1825, Dec. 2014, doi: 10.2522/ptj.20130597.
- [19] C. Pellicano, F. E. Pontieri, A. Fanciulli, and F. R. Buttarelli, "The Dopaminergic System in Peripheral Blood Lymphocytes: From Physiology to Pharmacology and Potential Applications to Neuropsychiatric Disorders," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 9, no. 2, pp. 278–288, Jun. 2011, doi: 10.2174/157015911795596612.
- [20] M. O. Klein, D. S. Battagello, A. R. Cardoso, D. N. Hauser, J. C. Bittencourt, and R. G. Correa, "Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases," *Cell. Mol. Neurobiol.*, vol. 39, no. 1, pp. 31–59, Jan. 2019, doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
- [21] D. J. Lodge and A. A. Grace, "Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia," *Int. J. Dev. Neurosci.*, vol. 29, no. 3, pp. 207–213, May 2011, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.08.002.
- [22] N. Le Floch, W. Otten, and E. Merlot, "Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications," *Amino Acids*, vol. 41, no. 5, pp. 1195–1205, Nov. 2010, doi: 10.1007/s00726-010-0752-7.
- [23] D. Š. Štrac, N. Pivac, and D. Mück-Šeler, "The serotonergic system and cognitive function," *Translational Neuroscience*, vol. 7, no. 1. De Gruyter Open Ltd, pp. 35–49, Jan. 01, 2016, doi: 10.1515/tnsci-2016-0007.
- [24] J. M. Gostner, S. Geisler, M. Stonig, L. Mair, B. Sperner-Unterweger, and D. Fuchs, "Tryptophan Metabolism and Related Pathways in Psychoneuroimmunology: The Impact of Nutrition and Lifestyle," *Neuropsychobiology*, pp. 1–11, Feb. 2019, doi: 10.1159/000496293.
- [25] A. M. Myint, "Kynurenines: From the perspective of major psychiatric disorders," *FEBS Journal*, vol. 279, no. 8, pp. 1375–1385, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08551.x.
- [26] R. B. Lydiard, "The role of GABA in anxiety disorders," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 64, no. SUPPL. 3, pp. 21–27, 2003.
- [27] G. Daoudal and D. Debanne, "Long-Term Plasticity of Intrinsic Excitability: Learning Rules and Mechanisms," *Learn. Mem.*, vol. 10, no. 6, pp. 456–465, Nov. 2003, doi: 10.1101/lm.64103.
- [28] H. S. Kamin and D. A. Kertes, "Cortisol and DHEA in development and psychopathology," *Hormones and Behavior*, vol. 89. Academic Press Inc., pp. 69–85, Mar. 01, 2017, doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018.
- [29] E. P. Weiss, D. T. Villareal, L. Fontana, D. H. Han Dong-Ho, and J. O. Holloszy, "Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans," *Aging (Albany, NY)*, vol. 3, no. 5, pp. 533–542, 2011, doi: 10.18632/aging.100327.
- [30] R. Schwarcz and T. W. Stone, "The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises," *Neuropharmacology*, vol. 112, pp. 237–247, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.003.
- [31] L. Palego, L. Betti, A. Rossi, and G. Giannaccini, "Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans," *J. Amino Acids*, vol. 2016, pp. 1–13, Jan. 2016, doi: 10.1155/2016/8952520.
- [32] Y. Chen and G. J. Guillemin, "Kynurenine Pathway Metabolites in Humans: Disease and Healthy States," *Int. J. Tryptophan Res.*, vol. 2, p. 1, 2009, Accessed: Sep. 23, 2019. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195227/>.
- [33] I. Cervenka, L. Z. Agudelo, and J. L. Ruas, "Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health," *Science (80-.)*, vol. 357, no. 6349, Jul. 2017, doi: 10.1126/science.aaf9794.
- [34] G. J. Guillemin, "Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin," *FEBS Journal*, vol. 279, no. 8, pp. 1356–1365, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x.
- [35] V. P.-D. La Cruz, P. Carrillo-Mora, and A. Santamaria, "Quinolinic Acid, an Endogenous Molecule Combining Excitotoxicity, Oxidative Stress and Other Toxic Mechanisms," *Int. J. Tryptophan Res.*, vol. 5, p. IJTR.S8158, Jan. 2012, doi: 10.4137/IJTR.S8158.
- [36] Q. Wang, D. Liu, P. Song, and M.-H. Zou, "Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation," *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, vol. 20, pp. 1116–43, Jun. 2015, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961549>.
- [37] K. O'Farrell and A. Harkin, "Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders," *Neuropharmacology*, vol. 112, pp. 307–323, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.004.
- [38] E. Höglund, O. Overli, and S. Winberg, "Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 10, p. 158, Apr. 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00158.

- [39] M. C. Wichers and M. Maes, "The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression," *J. Psychiatry Neurosci.*, vol. 29, no. 1, pp. 11–17, Jan. 2004.
- [40] E. Won and Y.-K. Kim, "Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 14, no. 7, pp. 665–673, Sep. 2016, doi: 10.2174/1570159x14666151208113006.
- [41] L. R. Stein and S. I. Imai, "The dynamic regulation of NAD metabolism in mitochondria," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 9, pp. 420–428, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.tem.2012.06.005.
- [42] R. Hardeland, "Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction," *Sci. World J.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1100/2012/640389.
- [43] T. O. C. Kilkens, A. Honig, M. A. Van Nieuwenhoven, W. J. Riedel, and R. J. M. Brummer, "Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls," *Gut*, vol. 53, no. 12, pp. 1794–1800, Dec. 2004, doi: 10.1136/gut.2004.041657.
- [44] P. Fitzgerald et al., "Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon- γ , severity of symptoms and psychiatric co-morbidity," *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 20, no. 12, pp. 1291–1297, Dec. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01195.x.
- [45] M. Majewski, A. Kozłowska, E. Lepiarczyk, and W. Grzegorzewski, "Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and diseases," *Artic. J. Physiol. Pharmacol. an Off. J. Polish Physiol. Soc.*, 2016, Accessed: Jan. 17, 2020. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/284717312>.
- [46] S. Singh, P. Madzellan, and R. Banerjee, "Properties of an unusual heme cofactor in PLP-dependent cystathionine β -synthase," *Nat. Prod. Rep.*, vol. 24, no. 3, pp. 631–639, May 2007, doi: 10.1039/b604182p.
- [47] P. Vashi, P. Edwin, B. Popiel, C. Lammersfeld, and D. Gupta, "Methylmalonic acid and homocysteine as indicators of Vitamin B-12 deficiency in cancer," *PLoS One*, vol. 11, no. 1, Jan. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0147843.
- [48] A. A.-B. Badawy, "Tryptophan Metabolism: A Versatile Area Providing Multiple Targets for Pharmacological Intervention," *Egypt. J. Basic Clin. Pharmacol.*, vol. 9, 2019, doi: 10.32527/2019/101415.
- [49] H. Y. Qin, C. W. Cheng, X. D. Tang, and Z. X. Bian, "Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 39, pp. 14126–14131, Oct. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
- [50] R. D. Moloney, A. C. Johnson, S. M. O'Mahony, T. G. Dinan, B. Greenwood-Van Meerveld, and J. F. Cryan, "Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome," *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 22, no. 2, pp. 102–117, Feb. 2016, doi: 10.1111/cns.12490.
- [51] A. Sibelli, T. Chalder, H. Everitt, P. Workman, S. Windgassen, and R. Moss-Morris, "A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset," *Psychol. Med.*, vol. 46, no. 15, pp. 3065–3080, Nov. 2016, doi: 10.1017/S0033291716001987.
- [52] S. M. O'Mahony, G. Clarke, T. G. Dinan, and J. F. Cryan, "Irritable bowel syndrome and stress-related psychiatric co-morbidities: Focus on early life stress," *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 239, pp. 219–246, Jan. 2017, doi: 10.1007/164_2016_128.
- [53] M. Zamani, S. Alizadeh-Tabari, and V. Zamani, "Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 50, no. 2, pp. 132–143, Jul. 2019, doi: 10.1111/apt.15325.
- [54] A. C. Ford, B. E. Lacy, L. A. Harris, E. M. M. Quigley, and P. Moayyedi, "Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 114, no. 1. Wolters Kluwer Health, pp. 21–39, Jan. 01, 2019, doi: 10.1038/s41395-018-0222-5.

Heeft u nog vragen?

Bel gerust, we staan u graag te woord!

Tel. NL: 088 - 10 10 880

info@biovis.de

Illustratieverantwoording:

- © adimas - stock.adobe.com
- © BillionPhotos.com - stock.adobe.com
- © Fokussiert - stock.adobe.com
- © Goffkein - stock.adobe.com
- © Rawpixel.com - stock.adobe.com
- © taa22 - stock.adobe.com
- © Thomas Reimer - stock.adobe.com
- © vchalup - stock.adobe.com
- © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de