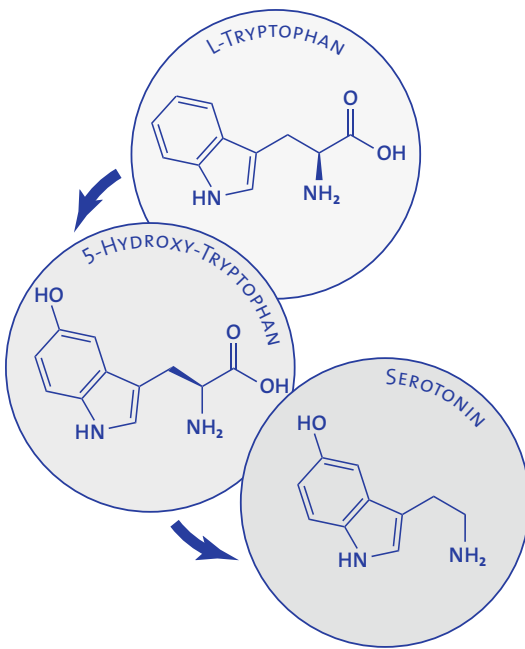


VitaBasix[®]



Medizinische Studiensammlung zu

Serotonin



PD. Dr. Alexander Römmler

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die essentielle Aminosäure L-Tryptophan eröffnet durch seine Hydroxylierung zum 5-OH-Tryptophan (5HTP) und nachfolgend zum Serotonin-/Melatoninsystem einen Stoffwechselweg von hoher evolutionär-konservierter Bedeutung: Er orchestriert alles das, was im übergeordneten Sinn mit der «Energiebalance» zusammenhängt. Das betrifft sowohl die Energiezufuhr (Nahrungssuche, Lokomotion, Kognition inkl. Gedächtnis, Affekte, Verhalten, Kontrolle bei Auswahl und Sättigung, Schlaf-Wachverhalten u.a.) als auch den Nahrungs-metabolismus (Vegetativum wie Verdauungsenzyme, Darmmotilität, Funktion und Regeneration der beteiligten Organsysteme wie Leber, Pankreas und Herz u.a.). Dieses thematische Bindeglied lässt verstehen, dass Störungen im serotonergen System so unterschiedliche mentale und somatische Auswirkungen haben können. Der geläufige Gedankensprung «Serotonindefizit – depressive Verstimmungen» greift also zu kurz, er beinhaltet nur eine kleine Facette im Serotonin-Melatonin-System. In meinen Beiträgen ist daher seit den 1998er Jahren der Begriff «Serotonin-Defizit-Syndrom» eingeführt worden, er wird seitdem zunehmend verwendet.

Zwei weitere Besonderheiten sind zu beachten: Zum einen hat Serotonin eine Doppelfunktion, indem es im neuronalen System als Neurotransmitter (peripher und zentral) und in übrigen Geweben intrakrin und parakrin als Hormon wirksam ist (steuert so z.B. Thrombozytenfunktionen mit Blutgerinnung und Wundheilung, Leberzellregeneration, oszillatorische Insulinausschüttung). Zum anderen kann es wegen seiner chemischen Struktur nicht direkt über den Darmtrakt und nicht über die Blut-Hirnschranke aufgenommen werden. Daher müssen seine Präkursoren Tryptophan und 5-OH-Tryptophan (5HTP) sowohl in der Peripherie als auch im ZNS ausreichend zur Verfügung stehen. Die entsprechenden Enzymsysteme sind jeweils vorhanden, wobei die Tryptophanhydroxylase (TPH1 vorwiegend peripher, TPH2 vorwiegend im ZNS) genetische separat gesteuert wird (serotonerge Dualität).

Funktionelle Serotonindefizite können aus vielen Gründen auftreten und zu klinischen Störungen führen. Mangel an Präkursoren oder hormonellen und vitalstofflichen Ko-Faktoren, Polymorphismen am TPH1-/TPH2-Gen oder an einzelnen Subtypen der Serotoninrezeptor-

oder Transporter-Gene sind solche belegten Ursachen. Daher wird verständlich, dass es nicht einheitliche Therapieansätze geben kann. Ist lediglich geplant, im synaptischen Spalt den Serotonin-Rücktransport zu mindern, um einen höheren Serotoninreiz am postsynaptischen Rezeptor zu bewirken (SSRI – Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor), kann nicht erwartet werden, dass sich Serotonindefizite im übrigen Organismus ausgleichen, was die teilweise Wirkungslosigkeit und hohe Nebenwirkungsrate solcher Medikamente erklären kann. Sind dagegen Präkursoren oder die beteiligten Enzymsysteme defizitär, kann wunderbar durch Gabe von Tryptophan und oft besser noch 5HTP (nur dadurch kann ein TPH1/TPH2-Mangel überbrückt werden) bzw. deren Kombination ein natürlicher Ausgleich bewirkt werden – im gesamten Organismus und nebenwirkungsarm.

Der Gebrauch von Tryptophan haltigen Arzneimitteln ist weltweit zugelassen, der therapeutische Nutzen sowie die Unbedenklichkeit wird klinisch und experimentell zunehmend belegt. Hierzu präsentiert die vorliegende Studiensammlung wissenschaftliche Beiträge aus der Grundlagenforschung sowie der klinischen Anwendung, um Einsatzmöglichkeiten von Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan in der ärztlichen Praxis besser nachvollziehen zu können.

Viel Freude beim Lesen wünscht Ihnen Ihr

PD.Dr. Alexander Römmler
Oktober 2010

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (insbesondere durch elektronisches oder mechanisches Verfahren, Fotokopie, Mikroverfilmung oder Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages vervielfältigt oder verbreitet werden. Ausgenommen davon sind kurze Text-Zitate in Rezensionen.

Haftungsausschluss. Diese Veröffentlichung dient ausschließlich Informations- und Lehrzwecken. Jede Art medizinischer Betreuung oder Behandlung sollte – wenn professionelle Hilfe erforderlich ist – unverzüglich in Anspruch genommen werden. Der Autor, der Verlag, der Vertrieb und alle jene, die in dieser Veröffentlichung namentlich genannt werden, übernehmen keinerlei Haftung oder Verantwortung für Verluste oder Schäden, die durch die Informationen, die in dieser Veröffentlichung vermittelt werden, entstanden oder angeblich entstanden sind.

Wissenschaftliche Betreuung: Dr. Jan-Dirk Fauteck, A3M GmbH & CoKG, Kalletal, Deutschland.
1. Auflage, Stand November 2010 | Published by LHP Inc. | Copyright © 2010, LHP Inc.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort von PD Dr. Alexander Römmler.....	3
5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) – eine hilfreiche Vorstufe des Serotonins.....	6
Behandlung des chronischen Schmerzes mit einem Kombinationsarzneimittel bestehend aus L-Typtophan und Benserazid	14
Nach Einnahme von rezeptfreiem 5-Hydroxytryptophan ist die Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Urin erhöht, die Serumkonzentration von Chromogranin A hingegen nicht.	15
Einfluss der Tryptophanhydroxylase 1 auf die Serotoninkonzentration im Gehirn in der späten Entwicklungsphase.	17
Akute Auswirkungen von serotonergen Antidepressiva auf den Tryptophanstoffwechsel und die Kortikosteronkonzentration bei Ratten.	18
Das «Glückshormon» Serotonin reguliert den Zuckerstoffwechsel	20
Auswirkungen von Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan auf die Rigidität der Leberzellmembran bei oxidativem Stress.	21
Neurochemische Substanzen im Liquor (CSF) während einer Tryptophan-Depletion bei Personen mit remittierter Depression und gesunden Vergleichspersonen.....	22
Serotoninsyntheseraten im menschlichen Gehirn: Unterschiede zwischen Männern und Frauen.	23
Tryptophan bei verzehrenden Krankheiten: Schnittstelle zwischen Immunabwehr und Verhalten.	24
Assoziationsstudien zu Alkoholabhängigkeit und Polymorphismus serotonin-assoziiertes Gene.	25
Sind Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan in der Behandlung von Depressionen wirksam? Eine Metaanalyse.	26
Systematische Untersuchung der Auswirkung einer akuten Tryptophandepletion auf Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen.....	27
Tryptophan als evolutionär konserviertes Signal für Serotonin im Gehirn: molekulare Beweisführung und psychiatrische Auswirkungen.	28
Nahrungsaufnahme, Aminosäuren und Neurotransmitter im Gehirn: Auswirkungen der Proteinzufuhr über die Nahrung auf Serotonin- und Katecholaminsyntheseraten.....	29
L-5-Hydroxytryptophan verstärkt die neuroendokrine Wirkung von SSRI.	30

Abnahme der Serotoninsynthese nach akuter und chronischer Paroxetin-Therapie (einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) im Gehirn von Ratten: eine autoradiographische Studie mit Alpha-[14C]Methyl-L-Tryptophan(2)	31
Tryptophan in der Muttermilch hat antioxidative Eigenschaften.	32
Einfluss von 5-Hydroxytryptophan auf Cholecystokinin-4-induzierte Panikattacken bei gesunden freiwilligen Probanden.	33
L-5-Hydroxytryptophan zur Behandlung von Pavor nocturnus im Kindesalter.....	34
Modulation des Immunsystems bei PatientInnen mit bösartigen und gutartigen Brusterkrankungen: Tryptophanabbau und Neopterin-Serumkonzentration.....	35
Serotonin aus Thrombozyten vermittelt Leberregeneration.....	36
Aktivierung der Tryptophanpyrrolase in der Leber vermittelt die Abnahme des für das Gehirn verfügbaren Tryptophans nach akutem Alkoholkonsum bei Normalprobanden.....	37
Wirksamkeit von 5-Hydroxytryptophan und Carbidopa bei neuartiger neurologischer Entwicklungsstörung.....	38
Eine einzigartige Isoforme der zentralen Tryptophan-Hydroxylase.	39
Störungen im serotonergen System durch Beeinträchtigung der Tryptophan-Hydroxylierung: eine Ursache des Hypothalamus-Syndroms?.....	40
Störung des nicht neuronalen TPH1-Gens belegt den entscheidenden Einfluss von peripherem Serotonin auf die Herzfunktion.....	41
Tryptophandepletion verstärkt Übelkeit, Kopfschmerz und Lichtempfindlichkeit bei Migräne-Patienten.	42
Wirkungsweise von Serotonin auf die Thrombozytenaktivierung im Gesamtblut.	43
Schmerzmittel mit verzögerter Wirkstofffreigabe bei Patienten mit Fibromyalgie: L-Tryptophan in Kombination mit Benserazid	44
Arzneimittel mit kontrollierter Freisetzung der Wirksubstanzen Tryptophan und/oder 5-Hydroxytryptophan	45
Diabetische Ketoazidose führt zur Depletion von Plasma-Tryptophan.	46
Serotonin-assoziiertes Tryptophan bei Kindern mit insulinabhängiger Diabetes.....	47
Neues Pharmazeutisches Präparat zur Migräneprophylaxe bestehend aus Tryptophan, 5-OH-Tryptophan und Vitaminen (PP und B6): Offene Klinische Studie.....	48
Synthese, Bildung und Auftreten von Verunreinigungen in biotechnologisch hergestelltem L-Tryptophan.....	50
Sicherheit von 5-Hydroxy-L-Tryptophan.	51

5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) – eine hilfreiche Vorstufe des Serotonins

Alexander Römmler, Josefine Römmler

Seit den 1980er-Jahren ist etabliert, dass Dysfunktionen im serotonergen System bei affektiven Störungen involviert sein können. Heute hat sich eine Fülle weiterer Funktionen im zentralen Nervensystem – vom Verhalten bis zur Kognition – als durch Serotonin beeinflusst herausgestellt. Neuerdings treten klinisch und wissenschaftlich auch periphere Serotonineffekte in den Vordergrund. Dazu gehören Thrombozytenfunktionen und Blutgerinnung, Organregeneration von Leber und Pankreas sowie Auswirkungen auf das Herz und die Insulinsekretion.

Die Synthese von Serotonin wird in der Peripherie und im ZNS unabhängig voneinander reguliert (Dualität), was unterschiedliche klinische Symptome erklären kann. Somit erscheint eine Therapie von Serotonindefiziten sinnvoll: Die Vor- und Nachteile therapeutischer Alternativen werden hier erörtert, wichtige Unterschiede zwischen substitutivem (5HTP) und pharmakologischem (SSRI) Ansatz herausgestellt. Die Beachtung eines Serotonin-Defizit-Syndroms wird wegen seiner Häufigkeit und klinischen Bedeutung in der Sprechstunde immer wichtiger werden.

Klassische Antidepressiva – kritisch bezüglich Therapieerfolg und Risiken

An der Volkskrankheit «depressive Verstimmungen» sind Ungleichgewichte zwischen diversen Neurotransmittern beteiligt, zu denen auch ein funktioneller Serotoninmangel gehört. Der Leidensdruck vieler Patienten ist hoch, sodass psychotherapeutische Interventionen und seit vielen Jahren Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) angezeigt und oft auch hilfreich sind. Der Prozentsatz unbefriedigender Therapieergebnisse sowie krankheits- und medikationsbedingter Nebenwirkungen ist jedoch beträchtlich. Dies mag teilweise daran liegen, dass solche Medikationen zwar den Serotoninspiegel im synaptischen Spalt anheben können, gleichzeitig aber dessen Synthese und Konzentration in vielen anderen Bereichen des zentralen Nervensystems (ZNS) und der Peripherie (PS) nicht verbessern, sondern sogar dezimieren. Daher sind alternative Behandlungskonzepte wünschenswert, wozu der Einsatz der Serotoninvorstufen L-Trypto-

phan und 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) dienen kann.

Klinische Relevanz eines Serotoninmangels – «serotonerge Dualität»

Ein weiterer Grund für alternative Therapiekonzepte ist darin zu sehen, dass Patienten mit Depressionen meist noch eine Fülle weiterer Beschwerdekompexe aufweisen, die mit einem generellen Serotoninmangel in Verbindung gebracht werden können. In den letzten Jahren wurde klinisch und experimentell gezeigt, dass Serotonin einerseits als Neurotransmitter im ZNS, andererseits als Hormon im peripheren System (PS) in viele physiologische Abläufe eingebunden ist. Angesichts einer solchen Doppelfunktion spricht man auch von der „Dualität“ des serotonergen Systems mit hoher klinischer Relevanz.

So können bei Patienten mit einem Serotoninmangel sowohl mentale (affektive, kognitive, hypothalamisch-vegetative) als auch somatische Manifestationen beobachtet werden (Tab. 1

und 2). Je mehr solche typischen Symptome vorliegen, desto sicherer ist die Verdachtsdiagnose eines mit beteiligten «generellen» Serotonin-Defizit-Syndroms. Eine Serotoninbestimmung im Blut kann dann zur Objektivierung herangezogen werden. Konsequenterweise sollte das Therapieziel nicht lediglich in der Förderung der synaptischen Transmission und damit der Besserung des Symptoms «Depressionen» liegen, wie dies mit SSRI der Fall ist, sondern in der Beseitigung eines generellen Serotoninmangels mit seinen vielfältigen klinischen Auswirkungen. Hierzu können Tryptophan und 5HTP besonders hilfreich sein. Denn beide Substanzen sind die direkten natürlichen Vorstufen des Serotonins, ihre Zufuhr bzw. Entzug führen zu verbesserten bzw. verminderten Serotoninspiegeln im ZNS und der Peripherie. Dies konnte auch im fortgeschrittenen Alter gezeigt werden und ist mit entsprechender Klinik assoziiert. Serotonin spielt bei vielen lebenswichtigen Funktionen des Organismus eine wichtige Rolle (Tab. 1) – nicht nur beim Menschen, sondern bei praktisch allem tierischen Leben. Damit scheint auch dessen Vorstufe Tryptophan eine «besondere» Aminosäure zu sein:

Sie ist zumindest in 3 unterschiedliche Stoffwechselwege involviert:

- ▶ anabol in den Proteinstoffwechsel (z. B. Muskelaufbau),
- ▶ katabol durch oxidative Degradierung in den Kynureninweg (Inflammation, antioxidative Metabolite),
- ▶ durch Hydroxylierung zum 5HTP in das Serotonin-Melatonin-System.

Der letztere Weg scheint für die Regulation der Energiebalance einen hohen Stellenwert zu haben und deshalb offensichtlich evolutionär konserviert zu sein. Denn er umfasst die Bereiche von der Energiezufuhr (Nahrungssuche, Lokomotion, Kognition, Verhalten, Kontrolle bei Auswahl und Sättigung, Balance diverser Neu-



Serotoninmangel kann Ursache einer Depression sein. Die Zufuhr geeigneter Vorstufen kann Abhilfe schaffen. (Nachgestellte Situation)

rotransmittersysteme) bis zum Nahrungsmittelmetabolismus (Verdauungsenzyme, Darmmotilität, Regeneration und Funktion der beteiligten Organsysteme und mehr), was lebenswichtige Funktionen repräsentiert.

Darmresorption und Blut-Hirn-Schranke: der Serotonin-Synthese-Weg

Die Serotoninvorstufe L-Tryptophan (LT) ist eine essenzielle Aminosäure, die ausreichend aus der Nahrung über den Darm aufgenommen wird und dann über die Blut-Hirn-Schranke auch ins ZNS gelangt. Für beide Passagen benötigt sie einen Carrier, dessen Kapazität begrenzt ist und der auch von anderen langkettigen Aminosäuren – nicht aber von 5HTP – mitbenutzt wird. Sind letztere – z. B. experimentell – im Überschuss vorhanden, führt dies rasch zu einer Verdrängung des LT (Tryptophan-Verdrängungstest). Als Folge ist innerhalb weniger Stunden eine reduzierte Serotoninsynthese im Gehirn zu belegen, z. B. durch bildgebende Verfahren wie PET, was bei prädisponierten Patienten innerhalb weniger Stunden zur Zunahme von Depressionen oder

Angststörungen sowie Störungen der Kognition führen kann.

LT wird peripher im Blut sowie im ZNS zu 5-Hydroxy-Tryptophan (5-HTP, 5HTP) hydroxyliert. Das hierzu benötigte und begrenzt vorhandene Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) wird durch 2 Gene kodiert, das TPH1-Gen in der Peripherie und das TPH2-Gen im ZNS. Damit ist die Dualität des serotonergen Systems auch auf genetischer Basis belegt.

Liegen nun genetische Polymorphismen oder stress- bzw. inflammationsbedingte Unterfunktionen bei TPH1 und/oder TPH2 vor, kann die Serotoninsynthese in den Systemen mehr oder weniger vermindert sein, was entsprechende klinische Symptome nach sich zieht. Dies ist vermutlich eine der wichtigsten Ursachen für Serotoninmangel und Depressionen.

Weitere genetische Störungen können im serotonergen Transportersystem oder bei den diversen Subtypen der Serotoninrezeptoren liegen.

Aus dem Präkursor 5HTP entsteht dann durch einfache Decarboxylierung das Serotonin (5-HT). Dieser Schritt ist selten gestört, da die Decarboxylase ubiquitär vorhanden ist. B-Vitamine und Östrogene sind hier jedoch positive Kofaktoren und haben damit einen gewissen Einfluss auf das serotonerge System.

In 2 weiteren Schritten wird Serotonin zu Melatonin metabolisiert, was den engen Zusammenhang zwischen serotonerg bedingten Melatoninstörungen aufzeigt.

Diagnostik durch typische Klinik und Blutbestimmung von Serotonin

Klinik

Die Verdachtsdiagnose eines Serotonin-Defizit-Syndroms lässt sich durch die typische klinische Symptomatik rasch stellen, wie oben beschrieben wurde (Tab. 1 und 2). Dies kann durch einen

Verhalten, Affekte, Vegetativum

Depressionen
Angststörungen, Panikattacken
Schlafstörungen
Schmerztoleranz vermindert/Fibromyalgien
Ess-/Suchtkontrolle vermindert:
Kohlenhydrate, Alkohol, Nikotin,
Autoaggression

Temperaturregulation gestört

Sexualverhalten vermindert

psychiatrische Erkrankungen

Kognition

Neurogenese, neuronale Plastizität vermindert

pränatal und adult

Lernen/Gedächtnis vermindert

Tab. 1 Klinik von Tryptophan/Serotonin-Defiziten im ZNS.

darauf aufbauenden kurzen Fragenkatalog vereinfacht werden. Validierte Scores sind fast nur für Partialaspekte eingeführt, beispielsweise der Hamilton-Rating-Score zur Depressionsdiagnostik, was für das hier beschriebene komplexe «Syndrom» nicht ausreichend ist.

Labor

Die Verdachtsdiagnose kann durch eine Blutanalyse von Serotonin (und Melatonin) objektiviert werden. Serotonin wird aus Blutserum, das 30–60 min nach der Blutentnahme mit Gerinnung durch Zentrifugieren und Dekantieren gewonnen wird, im Labor mit der HPLC-Methode einfach und verlässlich bestimmt. Das Serum kann ohne Kühlung zum Labor transportiert oder verschickt werden. Tages-Melatonin kann ebenso mühelos aus Serum oder Plasma analysiert werden.

Vegetativum, Viszerum

Inflammation/T-Zell-Immunität vermindert

Koagulation/Wundheilung gestört

Thrombozytenfunktionen vermindert

Tonisieren von Gefäßen und Myokard dysreguliert

Migräne, Skoliose gehäuft

pulmonale Hypertonie

gastrointestinale Dysfunktion (Motilität, Sekretion)

Leberzell-, Pankreaszell-Regeneration vermindert

β-Zell-Funktion: Insulinsekretion gestört

pineales Melatonin

Melatoninsynthese beeinflusst

zirkadiane Rhythmik verschoben

Tab. 1 Klinik von Tryptophan/Serotonin-Defiziten im PS.

Laborbewertung

Referenzbereiche für Serotonin im Serum bei gesunden Männern, Frauen und Jugendlichen mussten im Hormonzentrum München etabliert werden, da sie von vielen Labors nur für eine Karzinoiddiagnostik zum Nachweis sehr hoher Spiegel gedacht waren. Hierbei haben sich – basierend auf größeren Fallzahlen – im Mittel um 200 ng/ml (Range ca. 120–480 ng/ml) als Referenzbereich bewährt. Die Tagesvariationen sind vernachlässigbar gering. Die Blutbestimmung repräsentiert den peripheren und nicht zentralen Serotoninspiegel. Daraus ergeben sich 3 wichtige Konstellationen.

1. Hinweis auf einen isolierten zentralen Serotoninmangel: Liegt Serotonin im Referenzbereich, lässt sich zumindest kein

peripherer Mangel belegen. Bestehen dabei aber deutliche Symptome eines zentralen Serotonindefizits (z.B. Depressivität, Störungen bei Schlaf und Essregulation), dann ist mit einem isolierten zentralen Defizit zu rechnen, z.B. Folge einer TPH2-Insuffizienz. Diese Konstellation ist bei etwa 25 % der depressiv-symptomatischen Patienten anzutreffen, die Verdachtsdiagnose «zentraler Serotoninmangel» wird hier also nur klinisch gestellt.

2. Hinweis auf peripheren und zentralen Serotoninmangel: Liegt der Serotoninspiegel niedrig (leicht, mäßig oder deutlich), ist ein peripherer Serotoninmangel zu belegen (z.B. TPH1-Insuffizienz). Bestehen gleichzeitig Symptome eines zentralen Serotonindefizits, dann ist zusätzlich auch ein zentrales Defizit anzunehmen (was wissenschaftlich durch bildgebende Verfahren oder Liquordiagnostik verifiziert werden kann), d.h. es scheint beispielsweise eine Kombination aus TPH1- und TPH2-Insuffizienz zu bestehen. Eine solche Konstellation beobachten wir bei etwa 70 % der depressiv-symptomatischen Patienten. Der Schweregrad der zentralen Symptomatik korreliert hierbei gut mit dem Ausmaß des peripheren Serotoninmangels, genauso wie sein Anstieg unter geeigneter Therapie mit dem Nachlassen der klinischen Symptomatik gut assoziiert ist.

3. Hinweis auf medikamentös-bedingten Serotoninmangel: Der Serotoninspiegel ist nicht oder fast nicht mehr messbar, also extrem niedrig.

a. Ein Laborfehler sollte ausgeschlossen sein, was bei klinischem Zweifel ggf. durch Reanalyse im Labor oder erneuter Blutprobe geklärt werden kann.

b. Ansonsten liegt fast stets eine medikamentös bedingte Suppression des Serotonins vor. Fast alle SSRI-Präparate, aber auch einige Antihypertonika und adrenerge

Blocker, können zu solchen (potenziell gesundheitlich ungünstigen) Ergebnissen führen. Pharmakologische Umstellungen wären zu prüfen.

- c. Ist auch eine medikamentöse Ursache ausgeschlossen, dann kann im Einzelfall ein extremer Mangel an peripherer Serotoninbildung bzw. stark beschleunigter Degradierung vorliegen, was wir bisher in 5 Fällen beobachtet haben. Wurde dann mit dem Präkursor 5HTP substituiert, kam es nur zu einem leichten Anstieg der Spiegel, die weiterhin auf sehr niedrigem Niveau lagen; parallel dazu verbesserten sich aber die Serotonin-assoziierten zentralen Beschwerden. Der gemessene Blutspiegel wird zum einem zur Differenzialdiagnostik verwendet, siehe obige Punkte 1–3. Zum anderen ist er als Ausgangswert für die Verlaufskontrolle bei substitutiven therapeutischen Maßnahmen wie der Gabe von LT oder 5HTP unverzichtbar, denn hormonelle Maßnahmen sollten stets individuell dosiert und kontrolliert werden. Serotonin steigt entweder vom niedrigen Bereich in den Referenzbereich (Punkt 2), oder von der Referenzzone auf höhere Konzentrationen (Punkt 1), was zu objektivieren und ggf. dosismäßig anzupassen ist. Es kann angenommen werden, dass sich parallel zum peripheren Serotoninanstieg auch der zentrale Serotoningehalt verändert.

Therapie beim Serotonin-Defizit-Syndrom

Die Behebung eines Serotoninmangels durch Zufuhr von Serotonin selbst ist nicht möglich, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann und zudem im Blut rasch abgebaut wird, bevor es seine Wirkung entfalten kann. Daher greift man auf die Vorstufen L-Tryptophan und 5HTP zurück. Beide Substanzen finden sich zwar in der Nahrung, oft aber nicht in ausreichender Menge, zumindest im Hinblick auf die Behebung eines nicht ernährungsbe-

dingten Serotoninmangels. L-Tryptophan und 5HTP sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und werden somit nicht nur in der Peripherie, sondern auch im Gehirn zu Serotonin umgesetzt. Die therapeutischen Optionen richten sich an dem klinischen Bild, den Störungsursachen und der Labordiagnostik aus. Speziell bei leichten und milden Formen serotonerger Dysfunktionen sind vorab folgende Aspekte zu beachten:

- ▶ Lebensstil (Stressbelastungen, Schicksalsschläge) – hierdurch wird LT statt zu 5HTP und Serotonin vermehrt in andere Stoffwechselwege wie in die Degradierung zum Kynurenin abgebaut.
- ▶ Kofaktoren wie B-Vitamine und Aminosäuren – Defizite oder Ungleichgewichte vermindern die Serotoninsynthese.
- ▶ Hormone (Östrogen, Progesteron oral, DHEA) – eine Substitution dieser Hormone hat sich in kontrollierten Studien bei zentralen affektiven Symptomen sowohl im Alter als auch bei Patienten mit Depressionen als signifikant hilfreich erwiesen; hierdurch wird eine Reihe von endogenen Hormonen, Peptiden und anderen Botenstoffen wie β -Endorphin günstig beeinflusst, ebenso die Aktivität serotonerger Neurone signifikant gesteigert.

Präkursoren LT und 5HTP

Durch eine Substitution mit den physiologischen Serotonin-Präkursoren L-Tryptophan (L-Tryptophan ratiopharm®; Kalma® u. a.) oder 5-Hydroxy-Tryptophan (Generika wie 5HTP, HTP-5-Griffonia, Oxitriptan, Tript-OH®) hat sich experimentell und klinisch in relevanten Studien eine Besserung oder Beseitigung von Auswirkungen eines Serotonindefizits im ZNS oder PS zeigen lassen.

Von den umfangreichen Tierexperimenten sind neuere Daten des Berliner Max-Planck-Instituts

Pflanzliches 5HTP – Griffonia simplicifolia – als natürliche Serotonin-Vorstufe

In einigen afrikanischen Pflanzen- und Fruchtarten sind kleinste Spuren von 5HTP und Serotonin enthalten. In der Gattung «Griffonia» (Schwarzbohne) sowie in einigen Bananensorten sind LT, 5HTP und Serotonin bis zu Konzentrationen von 6–14% nachgewiesen – vermutlich als Abwehr gegenüber Fressfeinden. Die Samen der Heilpflanze Griffonia simplicifolia dienen als Ausgangsstoff zur schonenden Extraktion von 5HTP als Heilmittel beim Menschen. Griffonia simplicifolia ist eine verholzende Schlingpflanze aus der Familie der Hülsenfrüchtler (Fabaceae), die im Regenwald Westafrikas wächst. Sie wird 3–4m hoch und hat unauffällige



grüne Blüten. Später bilden sich schotenförmige Früchte, die zur Reife explodieren und dabei die schwarzen Samen in die Umgebung schleudern.

besonders herausragend: Nach Ausschalten des peripheren TPH1 und damit der peripheren Serotoninsynthese kommt es zu einer fast vollständigen Aufhebung der Leberzellregeneration sowie der pankreatischen Insulinsekretion mit Entwicklung eines Prädiabetes, was nach Gabe von 5HTP kurzfristig wieder repariert werden konnte, nicht aber durch LT. Ferner sind der Einfluss von LT/Serotonin auf die pränatale Neurogenese und spätere Depressionsrate sowie eines pränatalen LT-Mangels auf die körperliche Minderausreifung gut belegt. Dazu passen auch humane Daten über höhere Abort- und Fehlbildungsraten bei Neugeborenen, deren Mütter im ersten Trimester dosisbezogen bestimmte SSRI eingenommen hatten. Ebenso gilt heute als gesichert, dass LT/Serotonin einen wesentlichen Einfluss auf die weitere Neo-Neurogenese und damit Kognition auch im Alter hat, und sich über diese Verknüpfung auch beim Menschen dann Stress, Insomnie, Inflammation, physische Aktivitäten sowie Depressionen kognitiv, vegetativ und emotional nachteilig auswirken können. Dass durch 5HTP und Serotonin viele endokrine Achsen in der Peripherie sowie dem ZNS kontrolliert

werden (z.B. Prolaktin, Vasopressin, Oxytocin, ACTH, Corticosteron, Aldosteron, Renin-Angiotensin-System, β -Endorphin) ist lange bei Tieren und Menschen bekannt und immer wieder mit neuen Ansätzen in Reviews bestätigt. Auch eine funktionelle Herzinsuffizienz sowie Störungen der Thrombozytenfunktion mit Auswirkungen auf die Blutgerinnung können durch Serotoninmangel bedingt sein. Gut kontrollierte Humanstudien zu LT, 5HTP und Serotonin sind spärlich. In einem Review 1998 über ältere Studien mit 5HTP bei Depressionen wurden bei 15 Studien, von denen 9 verblindet oder placebokontrolliert waren, an meist kleineren Patientenzahlen überwiegend positive Ergebnisse gefunden. Prof. Pöldinger, eine über viele Jahre führende psychiatrisch-neurologische Kapazität im deutschsprachigen Raum, hat unter 5HTP im Vergleich zu einem SSRI bei diversen serotoninassoziierten Beschwerden wie Depressionen, Ängstlichkeit, Insomnie und Somatik signifikante Verbesserungen bei reduzierten Nebenwirkungsraten belegen können. Einflüsse auf die Essregulation und das Sättigungsgefühl sind belegt, ebenso auf endokrine Achsen oder gar auf Schlafstörungen bei Kin-

dem. Im Hormonzentrum München wurden bei mehreren hundert inklusive Labor gut dokumentierten Behandlungsfällen die derzeitigen Anwendungsmodalitäten erarbeitet und sehr zufriedenstellende Verbesserungen serotonerg assoziierter Beschwerden verifiziert. Im Rahmen einer Praxisklinik sind aber placebokontrollierte Studien kaum möglich, dies ist dringend nachzuholen.

Üblicherweise sind die oralen Dosierungen von LT 10-fach höher als die von 5HTP (z. B. 1000 vs. 100 mg), bedingt durch deren Unterschiede bei der enteralen und zentralen Passage. Da 5HTP keinen aktiven Carrier für die Blut-Hirn-Schranke benötigt, ist es nach oraler Aufnahme zu etwa 70 % im ZNS nachweisbar; bei LT beträgt die Resorptionsrate dagegen nur etwa 1 %. Mit der 5HTP-Option wird auch eine mögliche Störung im TPH1 / TPH2-System zielgerichtet umgangen, weshalb diese Art einer Substitutionstherapie zu bevorzugen ist, ggf. in Kombination mit LT wie beim Tryptochron®. Außerdem wird durch 5HTP in üblicher Dosierung weder der zentrale noch periphere Serotoninspiegel weiter abgesenkt, sondern meist sogar in gesunde Normalbereiche angehoben, wodurch zumindest eine partielle Reparatur erfolgt. Dies macht sich auch an der Besserung diverser klinischer Beschwerden bemerkbar, die mit einem Serotonin-Defizit-Syndrom zu assoziieren waren.

Anwendung

Die Verteilung der Dosis auf morgens und abends hat sich langjährig bewährt, während ein zu kurzes Intervall wie morgens und mittags gegenüber Placebo vermehrt zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel und Darmproblemen führen kann. In Abhängigkeit vom Serotoninspiegel im Serum und dem klinischen Beschwerdebild kann mit 5HTP in einer Dosis von 2×50–100 mg täglich begonnen werden, eine Adjustierung erfolgt nach 4–5 Wochen, objektiviert durch Klinik und Labor.

Höhere Tagesdosen als 600–800 mg 5HTP bei schwereren Fällen mit zentraler Symptomatik haben sich kaum als effektiv erwiesen, möglicherweise wegen Mitbeteiligung anderer Neurotransmitter oder Störungsursachen wie Dysfunktionen von Rezeptoren im Serotoninsystem. Der Einsatz von Kofaktoren und Präkursoren kann ursachenbedingt also auch nicht in allen Fällen Serotonin-assoziierte Störungen vollständig beseitigen.

Pharmaka

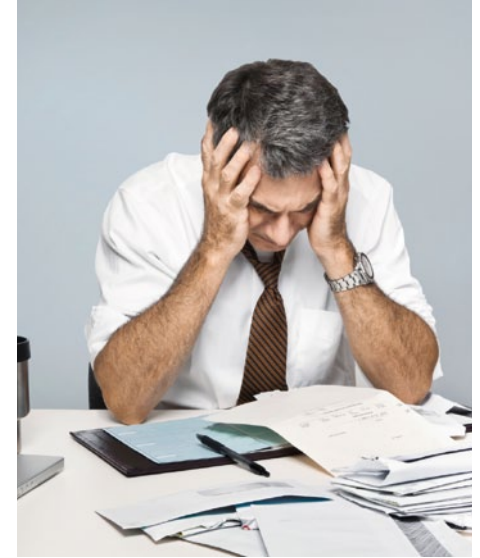
- ▶ Die Effektivität herkömmlicher Antidepressiva wie SSRI hat sich in großen Metaanalysen jüngster Zeit bei leichten und milden Fällen kaum besser als Placebo erwiesen. In schwereren Fällen erschien eine solche Pharmakotherapie gegenüber Placebo aber überlegen, sodass diese Option hier weiterhin offen bleibt. Ggf. müssen Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Allerdings wird in vielen zentralen und peripheren Geweben der Serotoninmangel damit nicht beseitigt, was angesichts der vielen günstigen Serotonineffekte im Organismus ein bedenklicher Aspekt bleibt.
- ▶ Neuere Pharmaka stimulieren gezielt einzelne Subtypen der Rezeptorfamilie des Serotonins, beispielsweise am präoder postsynaptischen Spalt (z. B. Triptane, Buspiron und weitere sehr selektive Rezeptoragonisten). Dies kann bei serotonergen Störungsursachen, die nicht durch einen vollständigen Rezeptorausfall bedingt sind, hilfreich sein. Diese Stimulatoren lassen einen schnellen Wirkeintritt erwarten, allerdings auch ein gewisses Suchtpotenzial. Wegen der hohen Selektivität werden aber vorhandene Serotonindefizite in anderen Geweben kaum beseitigt.
- ▶ Mangels ausreichender Erfahrungen und der Gefahr eines überstimulierten Serotoninsyndroms sind routinemäßig keine

Kombinationen von 5HTP und SSRI zu empfehlen, obwohl Berichte hierüber positiv waren. Bei einem Wechsel von SSRI auf LT/5HTP kann unseren Beobachtungen nach nebenwirkungsarm über 2–3 Wochen kombiniert aus- bzw. eingeschlichen werden.

Nebenwirkungen

Moderne antidepressive Pharmaka wirken selektiv und sind vorwiegend zur Therapie von affektiven Störungen wie Depressionen entwickelt worden, weitere Auswirkungen eines funktionellen Serotonindefizits werden kaum repariert. Als unphysiologische Substanzen haben sie ein nennenswertes Nebenwirkungsprofil, wie ausführlich in den Beipackzetteln sowie in Reviews aufgelistet wird. Es schließt erhöhte Raten gastrointestinaler Blutungen, Suizide in allen Altersgruppen, osteoporotische Frakturen, vegetative Symptomatiken und Insomnie, Gewichtszunahmen, hepatische und diabetogene Belastungen, Libidoreduktion und mehr ein. Nutzen und Risiken sind also angesichts eines Leidensdrucks abzuwägen.

Die Präkursoren LT und 5HTP sind physiologische Substanzen, daher innerhalb des physiologischen Konzentrationsbereichs praktisch ohne Nebenwirkungen. Durch die konzentrierte Anflutung bei oraler Gabe können gastrointestinale Beschwerden auftreten, zu denen Obstipation, Diarrhö, Blähbauch und Übelkeit, aber auch Mundtrockenheit und Kopfschmerzen gehören. Eine kurzfristige Unterbrechung und/oder zeitweilige Dosisreduktion lassen solche Symptome rasch beseitigen, eine einschleichende Dosierung bei nicht zu kurzen Einnahmepausen am Tag sie fast stets vermeiden. Einige wenige Patienten haben bei abendlicher Einnahme ein Wachheitsgefühl, diese sollten dann vorwiegend morgens substituieren. Andere klagen nach morgendlicher Einnahme über Müdigkeit und Dösigkeit, diese sollten auf vorwiegend abendliche Einnahme wechseln.



Stressbelastungen können auch zu einem funktionellen Serotoninmangel führen. (Nachgestellte Situation)

Die Gabe von L-Tryptophan wurde mit dem Eosinophilie-Myalgie-Syndrom (EMS) in Zusammenhang gebracht. Hierbei handelte es sich in den 1980er-Jahren um Folgen einer Verunreinigung bestimmter Chargen von L-Tryptophan eines ausländischen Herstellers. Durch Wechsel des Herstellungsverfahrens ist dies seitdem nicht wieder aufgetreten. Bei 5-HTP kann das kaum passieren, wenn es – wie kommerziell üblich – durch Extraktion aus den Samen der afrikanischen Heilpflanze *Griffonia simplicifolia* produziert wird.

Der Originalartikel inklusive Literatur ist verfügbar unter www.alexanderroemmler.com ZKM 2010; 4: 52–58

Behandlung des chronischen Schmerzes mit einem Kombinationsarzneimittel bestehend aus L-Tryptophan und Benserazid

Literaturhinweis

Pilotstudie, die im Zeitraum von Frühjahr 1999 bis Frühjahr 2000 in der Schmerzambulanz des Jakobi Krankenhauses Rheine durchgeführt wurde.

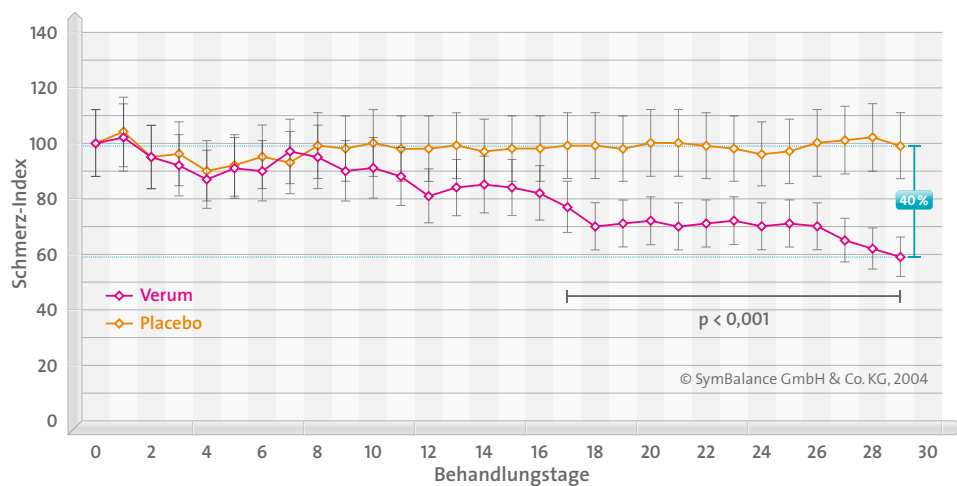
Menad M.

Dissertation, Schmerzambulanz Jakobi Krankenhaus Rheine, 2001

Die vorliegende Pilotstudie umfasste 36 Patienten mit chronischen Schmerzen. Jeweils die Hälfte der Patienten war der Verum- und Placebogruppe zufällig zugeteilt. Die Patienten der Verumgruppe erhielten L-Tryptophan in Kombination mit dem peripheren Abbauehemmer Benserazid. Diese Kombination wurde erstmalig getestet. Die zuvor bestehende Schmerzmedikation wurde beibehalten.

Die Patienten der Verum- bzw. Placebogruppe waren in Bezug auf Alter ($55,6 \pm 9,2$ (SD) bzw. $53,1 \pm 9,7$ (SD) Jahren) und Schmerzdauer ($9,8 \pm 5,7$ (SD) bzw. $7,1 \pm 3,6$ (SD) Jahren) vergleichbar.

Das Schmerzempfinden nahm bei der Verumgruppe sowohl morgens als auch abends im zeitlichen Verlauf ab. Nach ca. 2–3 Wochen war das Schmerzempfinden der Verumgruppe gegenüber dem Ausgangswert und auch gegenüber der Placebogruppe signifikant verringert. Dagegen kam es bei der Placebogruppe zu keinen signifikanten Veränderungen. Innerhalb der Verumgruppe war der Abfall des Schmerzempfindens bei den Patienten mit Postdiskotomiesyndrom und bei den Patienten, die mit



Schmerzreduzierung nach 4-wöchiger Behandlung (Verum vs. Placebo; N = 36)

Morphin behandelt wurden, besonders deutlich. Die zeitliche Entwicklung der Schmerzstärke verlief parallel mit der Tryptophankonzentration im Blutplasma. Die Patienten (unter)gruppen mit stärkerer Schmerzminde- rung wiesen eine höhere Tryptophankonzentration im Plasma auf.

Die körperliche Belastbarkeit nahm bei der Verumgruppe im zeitlichen Verlauf zu. Der Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert und auch zur Placebogruppe war nach ca. 2–3 Wochen signifikant. In der Placebogruppe blieb die Belastbarkeit dagegen nahezu konstant. Müdigkeit war das einzige Symptom, dass bei der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant häufiger auftrat. Es kam bei keinem der Patienten zu schweren unerwünschten Ereignissen. Die Behandlung mit L-Tryptophan in Kombination mit Benserazid erwies sich damit trotz einer begrenzten Anzahl von Probanden als sehr zufriedenstellend, besonders da es sich um bisher therapie-refraktäre Patienten handelte.

Nach Einnahme von rezeptfreiem 5-Hydroxytryptophan ist die Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Urin erhöht, die Serumkonzentration von Chromogranin A hingegen nicht.

Hintergrund

Die Messung der Exkretion von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) dient häufig zum biochemischen Nachweis krebsartiger Tumoren. Eine 77 Jahre alte Frau wurde aufgrund einer erhöhten Ausscheidung von 5-HIAA über 24 Stunden (510 Mikromol/Tag; Normalwert unter 45 Mikromol/Tag) und eines erhöhten Chromogranin A (CgA)-Werts im Serum (72,1 U/l; Normalwert unter 18 U/l) zugewiesen. Beide Werte normalisierten sich nach Absetzen von 5-Hydroxytryptophan (5-HTP). 5-HTP, ein Vorläufer von Serotonin, wird für gewöhnlich nicht mit einer erhöhten 5-HIAA-Ausscheidung über den Harn in Verbindung gebracht. Die Wirkung von 5-HTP auf CgA wurde zuvor noch nicht beschrieben.

Zielsetzung

Es sollte untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß oral verabreichtes 5-HTP die Urinausscheidung von 5-HIAA und die CgA-Serumkonzentration bei gesunden freiwilligen Probanden erhöht.

Literaturhinweis

Can J Gastroenterol, Januar 2008; 22(1):49-53 (ISSN: 0835-7900)

Joy T; Walsh G; Tokmakejian S; Van Uum SH

Division of Endocrinology and Metabolism, University of Western Ontario, London, Kanada.

Patienten und Methodik

Es wurde eine randomisierte, prospektive, doppelblinde, plazebokontrollierte Crossover-Studie mit einer Auswaschphase von vier Tagen an normalen Bürgern durchgeführt. Acht gesunde Probanden im Alter zwischen 22 und 58 Jahren wurden über Werbemaßnahmen rekrutiert. Es wurde die Einnahme einer Tagesdosis von 100 mg 5-HTP vor dem Schlafengehen mit der Einnahme eines Placebos über 10 Tage verglichen. Die Ausscheidung von 5-HIAA im 24-Stunden-Urin und die CgA-Serumkonzentration waren die wichtigsten Zielparameter.

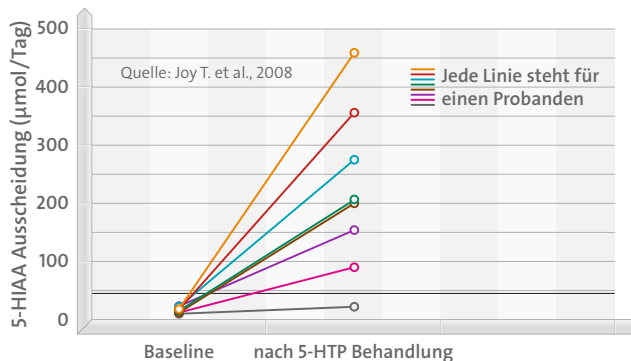
Resultate

Nach Einnahme von 5-HTP lag die durchschnittliche Urinausscheidung von 5-HIAA bei 204 Mikromol pro Tag (22–459 Mikromol täglich), während nach Einnahme des Placebos ($P = 0,017$) die Ausscheidung 18 Mikromol pro Tag (12–36 Mikromol täglich) betrug. 5-HTP hatte keinen Einfluß auf die klinischen Symptome oder die CgA-Serumkonzentration.

Schlussfolgerungen

Bei oraler Einnahme von 5-HTP ist die Urinausscheidung von 5-HIAA erhöht, wobei es hier zu beträchtlichen individuellen Schwankungen kommt. Bei einer kleinen Gruppe von Probanden hatte die orale Einnahme von 5-HTP keine Wirkung auf die CgA-Serumkonzentration. Es ist daher anzunehmen, dass bei erhöhten 5-HIAA-Werten und normalen CgA-Werten eine Einnahme von 5-HTP vorliegt. Bevor diagnostische Tests zur Abklärung eines Karzinoids durchgeführt werden, ist die Einnahme von rezeptfreien 5-HTP-Präparaten als Ursache für eine erhöhte Urinausscheidung von 5-HIAA auszuschließen. 5-HTP sollte als möglicher Auslöser einer erhöhten 5-HIAA-Exkretion in die gängige Literatur aufgenommen werden.

Effekt einer 10-tägigen 5-Hydroxytryptophanbehandlung (5-HTP; 100 mg) auf die Urinausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) bei 8 gesunden Probanden. (Schwarze Linie gibt den maximalen Normalwert an [45µmol/Tag])



Einfluss der Tryptophanhydroxylase 1 auf die Serotoninkonzentration im Gehirn in der späten Entwicklungsphase.

Serotonin [5-Hydroxytryptamin (5-HT)] ist ein wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt bei psychiatrischen Störungen. Die Tryptophanhydroxylase (TPH) katalysiert die geschwindigkeitsbestimmenden Reaktion in der Biosynthese von 5-HT.

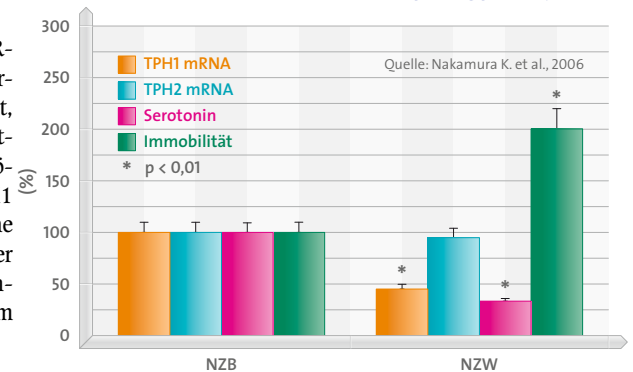
Es wurden zwei Isoformen (TPH1 und TPH2) identifiziert, welche die Hydroxylierung von Tryptophan stimulieren. Assoziationsstudien haben ergeben, dass TPH1 möglicherweise bei psychiatrischen Leiden und Verhaltensmerkmalen eine Rolle spielt. Allerdings wurde die Expression der mRNA von TPH1 in erster Linie in der Zirbeldrüse und im peripheren System beobachtet, während sie im Gehirn kaum nachgewiesen werden kann.

Es ist daher nicht bekannt, inwieweit TPH1 die 5-HT-Konzentration im Gehirn beeinflusst. Die Mechanismen einer möglichen Beteiligung von TPH1 an der Pathogenese psychiatrischer Störungen sind noch ungeklärt. In dieser Studie wird eine unerwartete Funktion von TPH1 in der Gehirnentwicklung aufgezeigt.

Wir fanden heraus, dass TPH1 im Mäusegehirn bevorzugt in der späten Entwicklungsphase exprimiert wird. In einer der Stammhirnentwicklung entsprechenden Situation wies TPH1 eine stärkere Affinität zu Tryptophan und eine ausgeprägtere Enzymaktivität auf als TPH2.

Bei weißen Neuseeland-Mäusen (NZW) und SWR-Mäusen mit einem funktionellen Polymorphismus im TPH1-Gen wurde während der Entwicklung im Raphe-Kern eine geringe 5-HT-Konzentration nachgewiesen. Bei diesen Mäusen nahm die 5-HT-Konzentration im Erwachsenenalter jedoch nicht ab.

Die erwachsenen NZW- und SWR-Mäuse zeigten ein depressives Verhalten. Wenn man davon ausgeht, dass Störungen in der Gehirnentwicklung zu psychiatrischen Störungen beitragen, dann übt TPH1 möglicherweise eine spezifische Wirkung auf die Entwicklung der 5-HT-Nervenzellen aus und beeinflusst so das Verhalten in einem späteren Lebensstadium.



Literaturhinweis

J Neurosci, 11. Januar 2006; 26(2):530-4 (ISSN: 1529-2401)

Nakamura K; Sugawara Y; Sawabe K; Ohashi A; Tsunui H; Xiu Y; Ohtsuji M; Lin QS; Nishimura H; Hasegawa H; Hirose S

Department of Pathology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan.

kaz@med.juntendo.ac.jp.

TPH1/TPH2 mRNA Expression und die Serotonin-Gehirn Spiegel am postnatalen Tag 21 sowie die resultierende Immobilität im Seiltast am postnatalen Tag 40 in Ratten ohne (NZB) bzw. mit (NZW) Polymorphismen im Gen TPH1.

Akute Auswirkungen von serotonergen Antidepressiva auf den Tryptophanstoffwechsel und die Kortikosteronkonzentration bei Ratten.

Literaturhinweis

Pak J Pharm Sci, Juli 2010; 23(3):266-72 (ISSN: 1011-601X)

Bano S; Gitay M; Ara I; Badawy A

Clinical Biochemistry and Psychopharmacology Research Unit, Department of Biochemistry, University of Karachi, Karachi-75270, Pakistan.

saminbpk@yahoo.com

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Auswirkungen von Antidepressiva in Bezug auf den Stoffwechsel und die Disposition von Tryptophan zu betrachten und herauszufinden, ob beiden in dieser Hinsicht ein gemeinsamer Wirkungsmechanismus zueigen ist.

Untersucht wurden dabei ein Monoaminoxidasehemmer (Moclobemid), ein atypisches trizyklisches Antidepressivum (Tianeptin), die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Sertralin und Citalopram und die Heilpflanze Johanniskraut. Nach Verabreichung einer Dosis von 10 mg/kg des jeweiligen Arzneimittels an Albinoratten (Wistar-Ratten) wurden die Aktivität der Tryptophanpyrrolase in der Leber, die Tryptophankonzentration im Serum, der Kortikosteronspiegel und die Indolkonzentration im Gehirn gemessen.

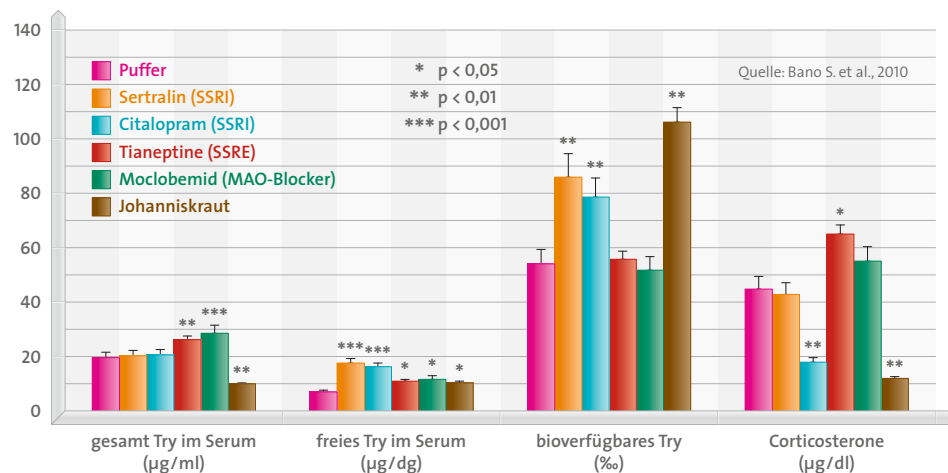
Alle fünf Antidepressiva wirkten inhibitorisch auf die Aktivität der Tryptophanpyrrolase. Die Tryptophan-Gesamtkonzentration im Serum erhöhte

sich nach Verabreichung von Tianeptin und Moclobemid um 19 % bzw. 33 %, sank hingegen nach Einnahme von Johanniskraut um 34 %. Die Menge an freiem Tryptophan erhöhte sich nach Einnahme aller Arzneimittel, wobei die Werte nach Einnahme von Sertralin am höchsten (65 %, $p < 0,001$) und nach Tianeptin am niedrigsten (15 %, $p > 0,05$) waren.

Der Kortikosteronspiegel sank nach Einnahme von Citalopram und Johanniskraut deutlich, und zwar um 52 % bzw. 58 % ($P < 0,01$). Tianeptin hingegen führte zu einem Anstieg um 16 %. Ebenso war zu beobachten, dass sich nach Verabreichung aller Arzneimittel der Tryptophanspiegel im Gehirn um 21–61 % erhöhte.

Ein Anstieg der 5-Hydroxytryptamin-(5-HT)-Konzentration war allerdings nur bei zwei Arzneimitteln – Moclobemid und Johanniskraut – zu verzeichnen. Im direkten Vergleich war der Anstieg nach Einnahme von Johanniskraut größer (68 %). Bei Einnahme aller anderen Arzneimittel (mit Ausnahme von Tianeptin und Moclobemid) war die 5-Hydroxyindolelessigsäure-(5HIAA)-Konzentration um 45–64 % erhöht.

Daraus ist zu schließen, dass die Abschwächung des Tryptophanstoffwechsels im peripheren System und die Erhöhung des Tryptophanspiegels im Gehirn zum Wirkungsmechanismus der untersuchten Antidepressiva verschiedener Klassen und Wirkstoffprofile beiträgt.



Veränderungen der Serumkonzentrationen von Tryptophan (Try), dessen freie Fraktionen sowie von Corticosterone nach Gabe unterschiedlicher serotonerger Antidepressiva

Das «Glückshormon» Serotonin reguliert den Zuckerstoffwechsel

Literaturhinweis

PLoS Biology,
27. Oktober 2009,
doi:10.1371/journal.
pbio.1000229

Max-Planck-Gesellschaft
zur Förderung der
Wissenschaften e.V.
Referat für Presse- und
Öffentlichkeitsarbeit

www.mpg.de

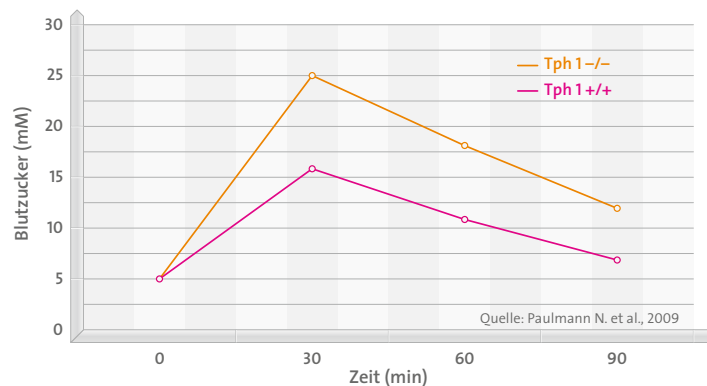
Berliner Wissenschaftler und Kollegen aus Slowenien klären den Wirkmechanismus von Serotonin in der Bauchspeicheldrüse und den Zusammenhang mit der Volkskrankheit Diabetes auf.

In der industrialisierten Welt ist Diabetes die bedeutendste Stoffwechselerkrankung, die neben zahlreichen jährlichen Todesfällen auch zu einer starken finanziellen Belastung des Gesundheitswesens führt. Die erfolgreiche Prävention und Behandlung dieser Krankheit setzt ein genaues Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Zusammenhänge voraus. Wofür beispielsweise das «Glückshormon» Serotonin in der Bauchspeicheldrüse in den Insulin-produzierenden Zellen enthalten ist, blieb über vier Jahrzehnte lang rätselhaft und konnte nun von Wissenschaftlern des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik aufgeklärt werden.

In der aktuellen Online-Ausgabe der Fachzeitschrift PLoS Biology beschreiben die Forscher Diego J. Walther und Niels Paulmann, dass Serotoninmangel in der Bauchspeicheldrüse zu Diabetes führt. Durch die interdisziplinäre Arbeit gelang es, die molekularen und physiologischen Ursachen dafür zu enträtseln.

Besonders fruchtbar war hierbei die enge Zusammenarbeit mit Marjan Rupnik, dem Leiter des Instituts für Physiologie in Marburg, Slowenien – ehemals Gruppenleiter am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie – sowie mit Heidrun Fink, der Geschäftsführenden Direktorin des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin und deren Mitarbeitern.

Blutzuckerspiegel in Ratten mit intakter Tryptophanhydroxylaseaktivität (Tph1 +/+) bzw. in Ratten mit inaktiver Tryptophanhydroxylase (Tph1 -/-) die spontan einen Diabetes ausbilden.



Auswirkungen von Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan auf die Rigidität der Leberzellmembran bei oxidativem Stress.

Es ist ausreichend dokumentiert, dass mehrere Indolamine als freie Radikalfänger wirken. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob 0,01–3 mM Tryptophan (Trp) bzw. 0,1–5 mM 5-Hydroxytryptophan (5-OH-Trp) in der Lage sind, die Leberzellmembran vor einer durch 0,1 mM FeCl₃ + 0,1 mM Ascorbinsäure induzierten Lipidperoxidation zu schützen und die Membranrigidität zu erhöhen.

Die Membranfluidität wurde mit Hilfe der Fluoreszenzspektroskopie gemessen. Die Lipid- und Proteinoxidation wurde anhand der Höhe der Malondialdehyd-(MDA)-Konzentration + 4-Hydroxyalkenal-(4-HDA)-Konzentration bzw. des Gehalts an Carbonylgruppen geschätzt.

Unter Einwirkung von FeCl₃ + Ascorbinsäure waren die Rigidität der Leberzellmembran, die MDA + 4-HDA-Konzentration und der Carbonylgruppengehalt erhöht. Diese Veränderungen traten bei Anwesenheit von 5-OH-Trp (jedoch nicht bei Tryptophan) in abgeschwächter Form auf.

In Abwesenheit von oxidativem Stress wurden die Fluidität, die MDA + 4-HDA-Konzentration bzw. die Carbonylierung von keinem der Indolamine verändert. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Fähigkeit von Tryptophan, die Membranfluidität unter oxidativem Stress zu erhalten, durch die C5-Hydroxylierung bestimmt wird.

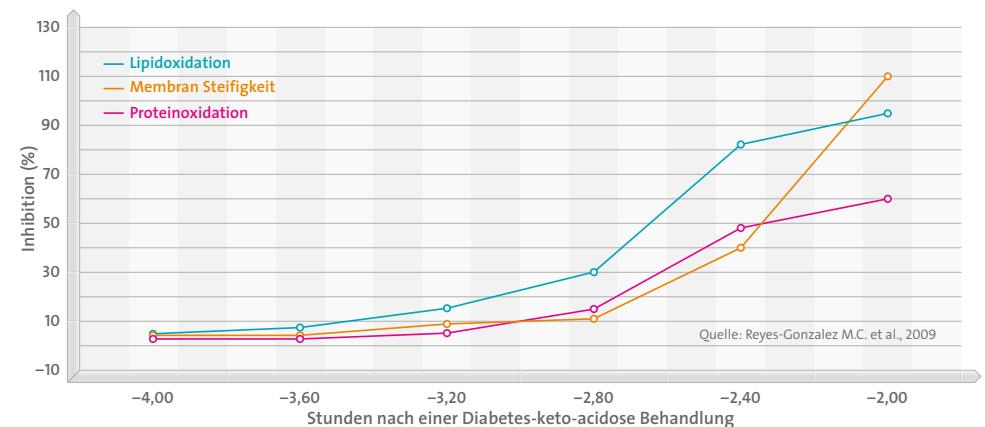
Literaturhinweis

J Membr Biol, Oktober 2009; 231(2-3):93-9 (ISSN: 1432-1424)

Reyes-Gonzales MC;
Fuentes-Broto L;
Martinez-Ballarín E; Miana-Mena FJ; Berzosa C;
García-Gil FA; Aranda M;
García JJ

Institut für Pharmakologie und Physiologie, Medizinische Fakultät, Universität Zaragoza, c/Domingo Miral s/n, 50009, Zaragoza, Spanien.

Kapazität von 5-Hydroxy-Tryptophan die Membransteifigkeit, Lipid- und Proteinoxidation zu unterdrücken.



Neurochemische Substanzen im Liquor (CSF) während einer Tryptophan-Depletion bei Personen mit remittierter Depression und gesunden Vergleichspersonen

Literaturhinweis

Eur Neuropsychopharmacol 2010 Jan;20(1):18-24 (ISSN: 1873-7862)

Moreno FA; Parkinson D; Palmer C; Castro WL; Misiaszek J; El Khoury A; Mathe AA; Wright R; Delgado PL

Department of Psychiatry, College of Medicine, The University of Arizona Health Sciences Center, 1501 N. Campbell Ave. 7-OPC, Tucson, AZ 85724, USA.

fmoreno@u.arizona.edu

Hintergrund

Zweck dieser Studie war die Untersuchung der differenziellen Effekte einer akuten Tryptophan-Depletion (TRP-Depletion) – gegenüber einer Scheinbehandlung (sham condition) – auf Plasma, biochemische Parameter im Liquor (Cerebrospinalflüssigkeit, CSF) und Stimmung in den drei folgenden Probandengruppen:

1. neun Personen mit remittierter Depression, die keine Antidepressiva einnahmen,
2. acht Personen mit kürzlich remittierter Depression, die mit Paroxetin behandelt wurden, und
3. sieben gesunde Vergleichspersonen.

Das Tryptophan im Plasma (Plasma-TRP) nahm während der TRP-Depletion ab und während der Scheinbehandlung zu ($p < 0,01$). Die Werte für das Tryptophan im Liquor cerebrospinalis (CSF-TRP) und für 5-Hydroxyindolessigsäure waren während der TRP-Depletion niedriger als während der Scheinbehandlung (jeweils $p < 0,01$). Während der TRP-Depletion korrelierte das CSF-TRP signifikant mit der Summe der großen neutralen Aminosäuren (sum of large neutral amino acids, SigmaLNAA) im Plasma ($R = -0,52$, $p = 0,01$), korrelierte jedoch nicht signifikant mit dem Plasma-TRP ($R = 0,15$, $p = 0,52$).

Biochemische Parameter	Tryptophan Depletion		Sham Kondition	
	Pearson's R	p- Wert	Pearson's R	p- Wert
TRP vs. CSF TRP	0,15	0,52	0,08	0,74
Σ LNAA vs. CSF TRP	-0,52	0,01	0,37	0,07
TRP/Σ LNAA vs. CSF TRP	0,41	0,06	-0,44	0,04

Korrelation (Pearson's R inkl. P-Werte) von Tryptophan (TRP) der Summe von langkettigen-neutralen Aminosäuren (Σ LNAA), sowie deren Quotient zum Tryptophangehalt im zentralen Nervensystem (CSF-TRP) 5 Stunden nach Tryptophan Depletion bzw. Sham-Konditionen

Die Korrelation zwischen dem CSF-TRP und dem Verhältnis von TRP zu SigmaLNAA betrug $R = 0,41$ und $p = 0,06$ während der TRP-Depletion und $R = -0,44$ und $p = 0,04$ während der Scheinbehandlung. Ein Trend zu negativer Korrelation zwischen den CSF-TRP-Spiegeln und den Spitzenwerten auf der Hamilton Depression Rating Scale wurde während der TRP-Depletion bei von der Depression genesenen Patienten beobachtet ($R = -0,45$, $p = 0,07$), jedoch nicht bei der gesunden Kontrollgruppe ($R = -0,01$, $p = 0,98$). Das Neuropeptid Y im Liquor war während der TRP-Depletion höher als bei der Scheinbehandlung ($t = 1,75$, $p < 0,10$).

Schlussfolgerung

Diese Ergebnisse illustrieren die Bedeutung der Messung des SigmaLNAA im Plasma, wenn das Paradigma der TRP-Depletion verwendet wird. Der Einsatz einer einzigen CSF-Probenahmemethode ist zwar praktisch, kann jedoch zu Beschränkungen hinsichtlich der Datenerfassung führen.

Serotoninsyntheseraten im menschlichen Gehirn: Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Es wurden die Serotoninsyntheseraten im menschlichen Gehirn mittels Positronenemissionstomographie (PET) gemessen.

Die Sensitivität der Methode wird durch die Tatsache untermauert, dass Messungen selbst dann noch möglich sind, wenn es bedingt durch eine akute Tryptophandepletion zu einer deutlichen Abnahme der Serotoninsynthese kommt.

Anders als die Serotonin-Konzentration im menschlichen Gehirn, die in den verschiedenen Gehirnregionen unterschiedlich hoch ist, ist die Syntheserate von Indolamin in allen Gehirnregionen ziemlich gleichmäßig.

Die durchschnittliche Syntheserate war bei gesunden Männern um 52 % gegenüber den gesunden Frauen erhöht. Dieser eklatante Unterschied könnte ein wesentlicher Grund dafür sein, warum bei Männern die Inzidenz einer ausgeprägten unipolaren Depression geringer ist.

Literaturhinweis

Proc Natl Acad Sci U S A, 13. Mai 1997; 94(10):5308-13 (ISSN: 0027-8424)

Nishizawa S; Benkelfat C; Young SN; Leyton M; Mzengeza S; de Montigny C; Blier P; Diksic M

Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Quebec, H3A 2B4 Kanada.

Tryptophan bei verzehrenden Krankheiten: Schnittstelle zwischen Immunabwehr und Verhalten.

Literaturhinweis

Curr Opin Clin Nutr Metab Care, Juli 2009; 12(4):392-7 (ISSN: 1535-3885)

Laviano A; Meguid MM; Cascino A; Molfino A; Rossi Fanelli F

Institut für klinische Medizin, Sapienza-Universität Rom, Rom, Italien.

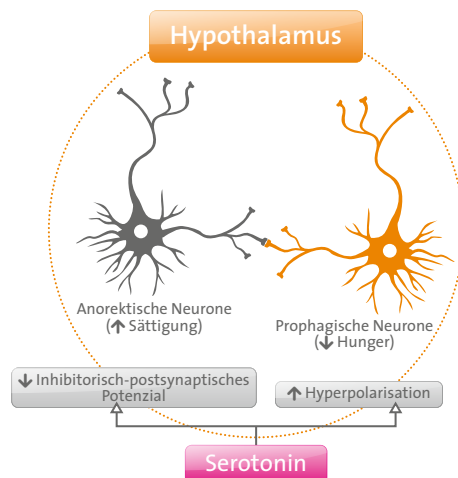
alessandro.laviano@uniroma1.it

Zweck der Untersuchung

Die sogenannten verzehrenden bzw. auszehrenden Krankheiten («Wasting Diseases») zeichnen sich durch eine fortschreitende Verschlechterung des Ernährungszustandes aus, der den Behandlungserfolg bei Patienten negativ beeinflusst. Ein besseres Verständnis der pathogenen Mechanismen, die die Auszehrung bewirken, kann zu wirksamen Behandlungsmethoden führen. Die einzigartigen Merkmale des Tryptophanstoffwechsels lassen darauf schließen, dass dieser sowohl unter normalen als auch unter pathologischen Bedingungen eine wesentliche Rolle im menschlichen Stoffwechsel spielt.

Neueste Erkenntnisse

Im Erkrankungsstadium wird durch eine Entzündungsreaktion der lokale Abbau der essentiellen Aminosäure Tryptophan begünstigt, wodurch die Zellproliferation gehemmt wird. Die Tryptophandepletion kann auch die Immuntoleranz gegenüber fremden Antigenen vermitteln. Im Gegensatz dazu trägt die Anreicherung von Tryptophan im Gehirn durch die Zunahme von oxidativem Stress und die Neurotransmission von Serotonin im Hypothalamus zur Auszehrung bei. Dadurch wird das Krankheitsverhalten und in weiterer Folge auch eine Art von depressivem Verhalten ausgelöst.



Zusammenfassung

Der Tryptophanstoffwechsel spielt bei der Vermittlung einer Reihe wichtiger biologischer Reaktionen eine entscheidende Rolle. Ein Wiederherstellen des Tryptophanstoffwechselgleichgewichts kann durchaus eine raschere Genesung bzw. bessere Heilung von Krankheiten bewirken.

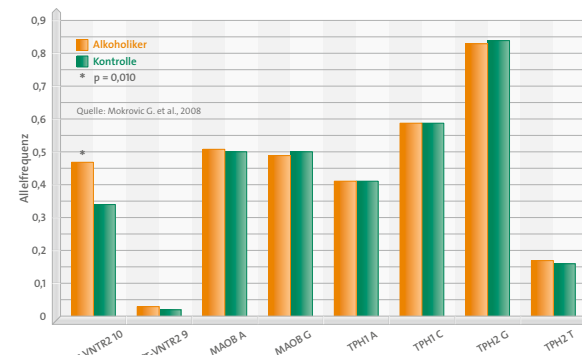
Assoziationsstudien zu Alkoholabhängigkeit und Polymorphismus serotonin-assoziiierter Gene.

Variationen in 5HT-assoziierten Genen tragen zu Veränderungen in der serotonergen Neurotransmission bei, die in einem ätiologischen/pathologischen Bezug zur Alkoholabhängigkeit steht. In dieser Vorstudie wurden Polymorphismen von am Transport und Umsatz von 5HT beteiligten Genen und deren Zusammenhang mit der Alkoholabhängigkeit untersucht.

Eine Fallgruppe bestehend aus Männern mit Alkoholismus vom Typ 2 (N = 59) und eine Kontrollgruppe aus gesunden Männern (N = 282), beide von kroatischer Herkunft, wurden hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung von Polymorphismen im 5HT-Transporter-Gen (5HTT-VNTR2, 5HTT-LPR), im Gen der Monoaminoxidase A (MAOA-uVNTR) und B (MAOB-A/G) und im Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1 A218C)- und 2 (TPH2 G-703T)-Gen untersucht.

Bei den alkoholkranken Patienten kam es zu einer Zunahme der Häufigkeit beim 10-Repeat-Allel ($p = 0,010$; OR = 1,73; 95% KI = 1,14–2,60) und beim 10/10-Genotyp ($p = 0,006$; OR = 2,57; 95% KI = 1,32–5,00) des 5HTT-VNTR2-Polymorphismus. In Bezug auf die übrigen untersuchten Polymorphismen waren keine Unterschiede zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe zu beobachten.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse früherer Studien, die aufgezeigt haben, dass das 5HTT-Gen beim Alkoholismus eine Rolle spielt. Durch die Erweiterung der Probandenzahl (derzeit im Laufen) soll es möglich werden, nach subtileren Unterschieden zu suchen bzw. diese ersten Erkenntnisse neu zu bewerten.



Literaturhinweis

Coll Antropol, Januar 2008; 32 Suppl 1:127-31 (ISSN: 0350-6134)

Mokrovic G; Matosic A; Hranilovic D; Stefulj J; Novokmet M; Oreskovic D; Balija M; Marusic S; Cicin-Sain L

Institut für Molekularbiologie, Rudjer Bošković-Institut, Zagreb, Kroatien.

Allelfrequenz von Polymorphismen des Tryptophantransportergens (5HTT-VNTR2 10 und 9), der Monoaminoxidase B (MAOB A und G), der Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1 A und C) sowie der Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2 G und T) in Alkoholikern im Vergleich zu gesunden Kontrollen. (* $p = 0,010$)

Sind Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan in der Behandlung von Depressionen wirksam? Eine Metaanalyse.

Literaturhinweis

Aust N Z J Psychiatry, August 2002; 36(4):488-91 (ISSN: 0004-8674)

Shaw K; Turner J; Del Mar C

School of Population Health, Department of Public Health, University of Queensland Medical School, Herston 4006, Australien.

k.shaw@sph.uq.edu.au

Zielsetzung

Literaturrecherche zur Wirksamkeit von 5-Hydroxytryptophan (5-HT) und L-Tryptophan bei der Behandlung der unipolaren Depression.

Methodik

Systematische Sichtung der zwischen 1966 und 2000 veröffentlichten Literatur unter Verwendung der Suchbegriffe «Tryptophan», «5-Hydroxytryptophan», «5-HTP», «5-HT» und «Depression». Das Datenmaterial wurde zur Erstellung einer Metaanalyse extrahiert und in Kategorien zusammengefasst; es erfolgte nach Möglichkeit eine Zusammenlegung der Daten nach Odds Ratios (OR) und relativen Risiken.

Resultate

Einhundertacht Studien wurden eruiert, von denen lediglich zwei Studien, eine zu 5-HT und eine zu L-Tryptophan, mit insgesamt 64 Patienten die Qualitätskriterien zur Aufnahme erfüllten. Diesen Studien zufolge sind 5-HT und L-Tryptophan zur Linderung von Depressionssymptomen besser geeignet als ein Placebo (Peto OR = 4,1, 95% KI = 1,3–13,2). Allerdings wirkt die bescheidene Größe der Studien und die große Zahl an nicht zugelassenen Studien mit unzulänglicher Durchführung Zweifel am Resultat mit möglicher Tendenz zur einseitigen Veröffentlichung auf und lässt vermuten, dass diese nicht ausreichend evaluiert wurden, um ihre Wirksamkeit zu bewerten.

Studie	Behandlung	Kontrolle	Peto Odds-Ratio	Gewicht	Peto Odds-Ratio
	n/N	n/N	95% CI	(%)	95% CI
Thomson 1982	13/21	5/15		79,4	3,04 [0,82, 11,22]
Van Praag 1972	3/5	0/5		20,6	13,08 [1,01, 170,31]
Gesamt	26	20		100,0	4,10 [1,28, 13,15]

Gesamtvorkommen:	16 (Behandlung),	5 (Kontrolle)
Test für Heterogenität:	$\chi^2 = 0,99$ df = 1	p = 0,32 I ² = 0,0%
Test für allgemeine Wirkung:	z = 2,38	p = 0,02

Schlussfolgerung

Das umfangreiche Beweismaterial wurde zum Zwecke der Bewertung von Zuverlässigkeit und Validität sehr einfachen Kriterien unterworfen und wurde als Datengrundlage für die klinische Praxis großteils für unzureichend befunden. Studien mit einem ausgereifteren Design sind dringend vonnöten, um die Bewertung einer möglicherweise effektiven Wirkstoffklasse zu ermöglichen.

Systematische Untersuchung der Auswirkung einer akuten Tryptophandepletion auf Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen.

Das serotonerge System ist an der Regulierung der Stimmungslage und der kognitiven Leistung beteiligt. Der akute Tryptophanentzug bzw. die akute Tryptophandepletion (ATD) ist eine experimentelle Methode zur Senkung der Serotoninkonzentration im Zentralnervensystem.

Es werden hier die Auswirkungen von ATD auf die psychomotorischen Verarbeitungsprozesse, das deklarative Gedächtnis, das Arbeitsgedächtnis, die Exekutivfunktionen und die Aufmerksamkeit diskutiert. Das prägnanteste Ergebnis ist, dass ATD die Konsolidierung des episodischen Gedächtnisses für verbale Informationen beeinträchtigt. Obgleich die Wirkung in diesem Bereich nur anhand einer begrenzten Menge an Aufgaben untersucht wurde, scheint das semantische Gedächtnis von ATD nicht beeinflusst zu werden.

Ebenso finden sich Hinweise, dass ATD das verbale, das räumliche und das affektive Arbeitsgedächtnis nicht beeinflusst. Die meisten Studien, in denen die Auswirkung auf die Exekutivfunktionen erforscht wurde, haben unspezifische oder negative Ergebnisse erbracht. Was die Aufmerksamkeit betrifft, so hat ATD darauf entweder keinen Einfluss oder kann möglicherweise sogar den Aufmerksamkeitsfokus verbessern. Es ist auch unwahrscheinlich, dass ATD die Fähigkeit zur dauerhaften und geteilten Aufmerksamkeit oder zum sogenannten «Set-Shifting» (zielgerichtetes Anpassen der Aufmerksamkeit) beeinträchtigt.

Während ATD bei bestimmten prädisponierten Personengruppen bekanntlich die Stimmungslage beeinflusst, stehen die Auswirkungen von ATD auf die kognitiven Fähigkeiten bei Probanden ohne entsprechende Disposition in keinem Zusammenhang mit der Änderung der Stimmungslage. Vorschläge für zukünftige Ausrichtungen und Auswirkungen im Hinblick auf psychiatrische Erkrankungen werden diskutiert.

Literaturhinweis

Neurosci Biobehav Rev, Juni 2009; 33(6):926-52 (ISSN: 1873-7528)

Mendelsohn D; Riedel WJ; Sambeth A

Institut für Neuropsychologie und Psychopharmakologie, Fakultät für Psychologie und Neurowissenschaft, Universität Maastricht, Maastricht, Niederlande.

Tryptophan als evolutionär konserviertes Signal für Serotonin im Gehirn: molekulare Beweisführung und psychiatrische Auswirkungen.

Literaturhinweis

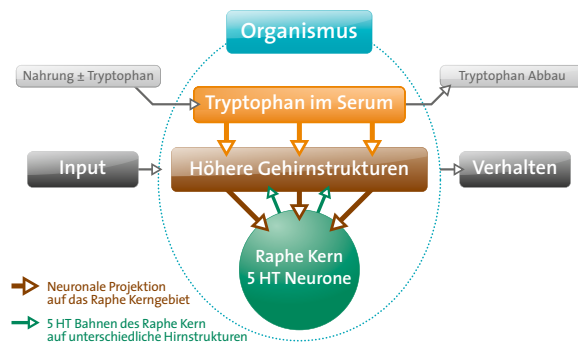
World J Biol Psychiatry 2009; 10(4):258-68 (ISSN: 1814-1412)

Russo S; Kema IP; Bosker F; Haavik J; Korf J

Institut für Psychiatrie, Medizinisches Zentrum der Universität Groningen, 9700 RB Groningen, Niederlande.

Die Bedeutung von Serotonin (5-HT) in der Psychopathologie wird schon seit Jahrzehnten erforscht. So werden unter anderem Symptome von Depression, Panikattacken, Aggression und Suizidalität mit einer serotonergen Dysfunktion in Verbindung gebracht.

Hier wird zusammenfassend der Befund beschrieben, dass eine niedrige 5-HT-Konzentration im Gehirn ein Stoffwechselungleichgewicht signalisiert, das evolutionär konserviert ist und keine spezifische Bedeutung für eine psychiatrische Diagnose hat. Die Synthese und neuronale Freisetzung von 5-HT im Gehirn hängt von der Konzentration an freiem Tryptophan im Blut und Gehirn ab, da sich die Affinitätskonstante der neuronalen Tryptophan-Hydroxylase in diesem Konzentrationsbereich befindet. Diese Beziehung ist evolutionär konserviert.



Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Serotoninsynthese, neuronaler Freisetzung und Bioverfügbarkeit des Tryptophans. Somit moduliert Serotonin Verhaltensänderungen, ist aber nicht der ausschließliche Grund dafür.

signalgebende «Bona-fide»-Aminosäure. Menschen, die an Entzündungen und anderen somatischen Erkrankungen leiden, bei denen die Tryptophankonzentration erniedrigt ist, zeigen keine Depressionssymptome, sondern ein gestörtes Sozialverhalten mit erhöhter Reizbarkeit und mangelhafter Impulskontrolle.

Unter bestimmten Bedingungen kann ein derartiges Verhalten einen Überlebensnutzen haben. Medikamente zur Steigerung der Serotoninkonzentration im Gehirn können somit bei verschiedenen psychiatrischen Störungen und Symptomen, die mit geringer Verfügbarkeit von Tryptophan einhergehen, nützlich sein.

Nahrungsaufnahme, Aminosäuren und Neurotransmitter im Gehirn: Auswirkungen der Proteinzufuhr über die Nahrung auf Serotonin- und Katecholaminsyntheseraten.

Durch die Kohlenhydratzufuhr wird die Aufnahme von Tryptophan und die Serotoninsynthese im Gehirn von Ratten gesteigert. Die Proteinzufuhr hingegen dürfte im allgemeinen nur zu einer Hemmung solcher Steigerungen führen. Allerdings gibt es neuerdings Hinweise dafür, dass sich die Wirkung des über die Nahrung aufgenommenen Eiweißes möglicherweise nicht auf diesen Bereich beschränkt.

In den vorliegenden Studien fütterten wir Ratten einzelne Mahlzeiten, in denen einer von 5 Eiweißstoffen (Zein, Weizengluten, Soja-Protein-Isolat, Casein, Lactalbumin, 17 Gewichtsprozent) bzw. kein Protein enthalten waren. 2 ½ Stunden später wurden die Ratten getötet, 30 Minuten nachdem ihnen m-Hydroxybenzylhydrazin zur Messung der Serotonin- und Katecholaminsyntheserate im Gehirn verabreicht worden war.

Blutproben und Proben aus der Großhirnrinde wurden auf Tryptophan und andere große neutrale Aminosäuren untersucht. 5-Hydroxytryptophan und Dihydroxyphenylalanin wurden im Hypothalamus, im Hippocampus und in der Großhirnrinde jeweils als Indices der Serotonin- und Katecholaminsynthese gemessen.

Das in der Großhirnrinde gemessene Tryptophan zeigte eine achtfache Schwankungsbreite: Nach Zufuhr von Zein kam es zu einer deutlichen Abnahme, nach Casein oder Gluten zu einem moderaten Absinken der Tryptophankonzentration. Ein starker Anstieg der Tryptophankonzentration in der Großhirnrinde war nach der Zufuhr von Lactalbumin bzw. geringere Zunahmen nach dem Verzehr von Sojaprotein oder Kohlenhydrat (kein Protein) zu verzeichnen. In den untersuchten Gehirnregionen kam es kurz nach der Veränderung der Tryptophankonzentration zu einer 4- bis 8-fachen Schwankungsbreite bei der Serotoninsynthese.

Auswirkungen auf die regionalen Katecholaminsyntheseraten konnten nicht beobachtet werden. Der Leukinspiegel im Kortex änderte sich geringfügig. Leukin wird mit dem mTOR- («mammalian target of rapamycin»)-Signalweg in den Regelkreisen im Gehirn in Verbindung gebracht, welche die Nahrungszufuhr steuern.

Die Daten lassen darauf schließen, dass die Tryptophankonzentrationen und die Serotoninsynthese in den Nervenzellen des Gehirns extrem empfindlich darauf reagieren, welcher Eiweißstoff in der Mahlzeit enthalten ist. Es ist durchaus denkbar, dass das Gehirn über diese Verbindung Informationen zur Nährstoffqualität des zugeführten Proteins bezieht.

Literaturhinweis

Physiol Behav, 4. August 2009; 98(1-2):156-62 (ISSN: 1873-507X)

Choi S; Disilvio B; Fernstrom MH; Fernstrom JD

Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh PA 15213, USA.

L-5-Hydroxytryptophan verstärkt die neuroendokrine Wirkung von SSRI.

Literaturhinweis

Psychoneuroendocrinology, Mai 2006; 31(4):473-84 (ISSN: 0306-4530)

Lowe SL; Yeo KP; Teng L; Soon DK; Pan A; Wise SD; Peck RW

Lilly-NUS Centre for Clinical Pharmacology, Level 6, Clinical Research Centre (MD11), Nationale Universität Singapur, 10 Medical Drive, Singapur, Singapur 117597.

lowe-stephen@lilly.com

Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob L-5-Hydroxytryptophan (L-5HTP) die neuroendokrine Wirkung eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (Citalopram) verstärkt. Es wurde eine neuroendokrinologische Challenge-Studie an gesunden männlichen Probanden asiatischer Herkunft durchgeführt.

Es wurde zunächst die neuroendokrine Wirkung von oral verabreichtem Citalopram und L-5HTP anhand des AUC-Werts für Prolaktin und Cortisol gemessen. Die Studie war in 2 Teilstudien gegliedert:

Studie 1. Es wurde eine doppelblinde, randomisierte Dosisbereichsstudie zu L-5HTP (50–200 mg) durchgeführt, um die Dosiswirkung in Bezug auf Prolaktin und/oder Cortisol zu erforschen und eine Dosis zu wählen, bei der eine neuroendokrine Schwellenwirkung eintritt.

Studie 2. In einer randomisierten Studie wurde eine 20mg-Dosis mit einer 40mg-Dosis Citalopram verglichen und hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Prolaktin- und Cortisol-Konzentration bewertet. Auf Basis der Bewertungsergebnisse zur Dosiswirkung in Bezug auf L-5HTP und Cortisol wurde anschließend in Studie 2 eine Dosis von 200mg L-5HTP verabreicht, um zu untersuchen, inwieweit dadurch die neuroendokrine Wirkung von 20mg Citalopram verstärkt wird.

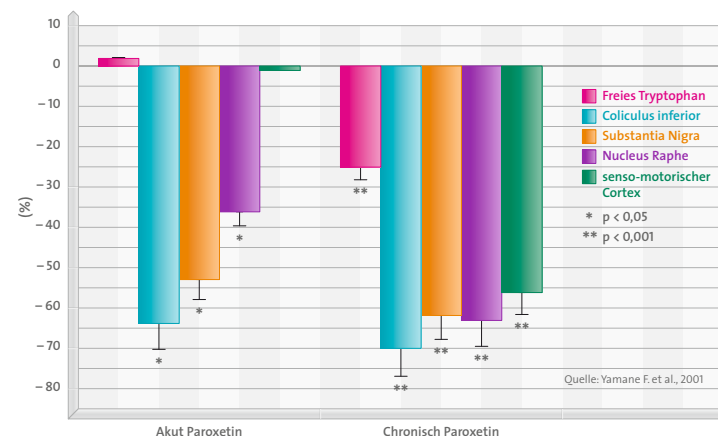
Es zeigte sich, dass sich der AUC-Wert von Prolaktin (0–3h) durch Citalopram, jedoch nicht durch L-5HTP erhöht, während 5HTP und Citalopram zu einer Erhöhung des AUC-Werts von Cortisol (0–3h) führen. In einer Dosierung von 200mg verstärkte L-5HTP die Wirkung von 20mg oral verabreichtem Citalopram auf den AUC-Wert von Prolaktin und Cortisol (0–3h) signifikant. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine Erhöhung der neuroendokrinen Wirkung ein geeigneter Marker sein könnte, um eine stärkere 5-HT-vermittelte Wirkung bei der Erforschung neuer Wirkstoffe zur Herstellung verbesserter SSRI zu zeigen.

Abnahme der Serotoninsynthese nach akuter und chronischer Paroxetin-Therapie (einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) im Gehirn von Ratten: eine autoradiographische Studie mit Alpha-[14C]Methyl-L-Tryptophan(2).

Es erfolgte eine Berechnung der Serotonin (5-HT)-Syntheseraten, wobei angenommen wurde, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem «Trapping» von Alpha-[14C]Methyl-L-Tryptophan (alpha-[14C]MTrp) und der 5-HT-Synthese im Gehirn besteht.

In der ersten Experimentenreihe kam es nach akuter intraperitonealer Injektion von 10mg/kg Paroxetin zu einer deutlichen Abnahme der 5-HT-Synthese in Gehirnstrukturen mit serotonergen Zellkörpern (dorsale und mediane Kerne, Pallidum, Raphe-Kerne) sowie in den meisten Projektionsarealen: dem ventralen Tegmentum, dem medialen Vorderhirnbündel, der CA3-Region des Hippocampus und den nigrostriatalen Strukturen (Substantia nigra, lateraler und medialer Anteil des Nucleus caudatus).

In den Projektionsarealen war die Abnahme stärker ausgeprägt (zwischen 25 und 53%) als in den Arealen mit serotonergen Zellkörpern (zwischen 18 und 23%). Auf die 5-HT-Synthese in der Großhirnrinde hatte die akute Paroxetin-Therapie keinen Einfluss. In einer zweiten Experimentenreihe wurde Ratten 14 Tage lang täglich 10mg/kg Paroxetin über eine osmotische Minipumpe subkutan infundiert. Dabei kam es in allen untersuchten Strukturen zu einer deutlichen Abnahme (39–69%) der 5-HT-Synthese. Die vorliegenden Daten liefern somit den Hinweis, dass sich Paroxetin in der Großhirnrinde anders auf die 5-HT-Synthese auswirkt als in den Zellkörperarealen des Stammhirns.



Literaturhinweis

Biochem Pharmacol, 1. Dezember 2001; 62(11):1481-9 (ISSN: 0006-2952)

Yamane F; Okazawa H; Blier P; Diksic M

Cone Laboratory for Neurosurgical Research, Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute, McGill University, 3801 University St., H3A 2B4, Montreal, Quebec, Kanada.

Reduktion der Serotoninsynthese nach akuter (1 Tag) bzw. chronischer (14 Tage) Behandlung mit Paroxetin, einem SSRI, im Rattenhirn.

Tryptophan in der Muttermilch hat antioxidative Eigenschaften.

Literaturhinweis

Pediatr Res, Dezember 2009; 66(6):614-8 (ISSN: 1530-0447)

Tsopmo A; Diehl-Jones BW; Aluko RE; Kitts DD; Elisia I; Friel JK

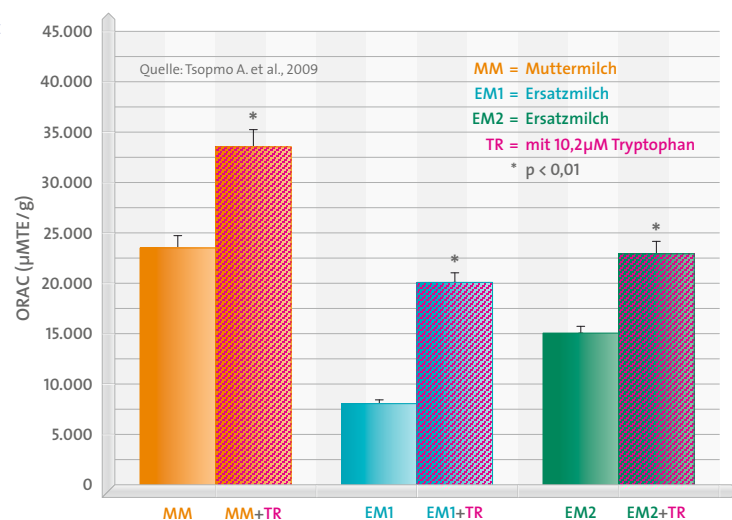
Chemistry Department, Carleton University, Ottawa, Ontario K1S 5B6, Kanada.

Bioaktive Faktoren in der Muttermilch sind für die Gesundheit von Neugeborenen, vor allem von Frühgeborenen, entscheidend. Diese Verbindungen helfen dabei, den oxidativen Stress, der bei künstlicher Sauerstoffzufuhr gepaart mit den physiologischen Abwehrreaktionen bei Frühgeborenen auftreten kann, zu reduzieren.

Um die Bestandteile der Muttermilch, die zu deren größerer Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativem Stress im Vergleich zur Säuglingsnahrung beitragen, zu identifizieren, wurden enzymatische Hydrolysate der Muttermilch aufbereitet, ultrafiltriert, fraktioniert und hinsichtlich ihres antioxidativen Potenzials analysiert.

Die antioxidative Wirkung [Mikromol Trolox-Äquivalent pro Gramm (TE/g)] von unverdauter Milch, vollständig verdauter Milch und den gewonnenen Ultrafiltraten betrug jeweils $80,4 \pm 13,3$, $159,0 \pm 5,6$ und $127,4 \pm 3,1$. Es wurde eine HPLC-Fraktion – mit der Bezeichnung Fraktion 23 (5274 ± 630 Mikromol TE/g) – entnommen.

Anti-oxidative-Kapazität (ORAC) von Muttermilch (MM) bzw. Ersatzmilch (EM1; EM2) ohne und mit $10,2 \mu\text{M}$ Tryptophan (Try) Ergänzung.



Die identifizierten Bestandteile waren Tryptophan (Trp), das Peptid HNPI und das Peptid PLAPQA. Während bei PLAPQA keine antioxidative Wirkung zu beobachten war, erwies sich HNPI als mittelmäßiger Radikalfänger ($144 \pm 10,7$ Mikromol TE/g) und Tryptophan sogar als sehr guter Radikalfänger (7986 ± 468 Mikromol TE/g). Die Zugabe von Tryptophan bewirkte bei der Muttermilch und zwei verschiedenen Säuglingsnahrungen eine deutliche Steigerung der antioxidativen Eigenschaften.

Tryptophan ist offenbar ein starker Fänger von freien Radikalen, der in der Muttermilch natürlich enthalten ist. Seine antioxidative Wirkung und seine mögliche Verwendung in der Säuglingsnahrung, vor allem in der Frühgeborenenahrung, bedarf einer weiterführenden Untersuchung.

Einfluss von 5-Hydroxytryptophan auf Cholecystokin-4-induzierte Panikattacken bei gesunden freiwilligen Probanden.

Frühere Studien legen nahe, dass Serotonin (5-HT) bei Panikattacken, die im Experiment induziert werden, eine modulatorische Funktion erfüllt. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die akute Wirkung des 5-HT-Vorläufers 1-5-Hydroxytryptophan (5-HTP) auf die Reaktion von gesunden Probanden auf die Exposition zu Cholecystokin-4-Tetrapeptid (CCK-4) zur Auslösung von Panikattacken.

Zweiunddreissig Probanden wurden in zwei Gruppen randomisiert, von denen eine 200mg 5-HTP und die andere ein Placebo erhielten. Die CCK-4-Induktion erfolgte 90 Minuten danach im Rahmen eines doppelblinden Parallel Designs. Die Ergebnisse zeigten einen nicht signifikanten Unterschied in der Panikrate zwischen den beiden Gruppen (19% nach 5-HTP-Verabreichung und 44% nach Placeboverabreichung, $p = 0,13$), wobei die Intensität der Symptome nach 5-HTP-Verabreichung tendenziell geringer war ($p = 0,08$).

Eine weitere geschlechtsspezifische Analyse ergab, dass bei den weiblichen Probanden der 5-HTP-Gruppe die Panikrate und Intensität der kognitiven Symptome deutlich geringer war, während sich bei den männlichen Probanden die Wirkung von 5-HTP auf die Abnahme der Intensität somatischer Paniksymptome beschränkte. Eine erhöhte Verfügbarkeit von 5-HT kann somit einen geschlechtsspezifischen Schutz vor CCK-4-induzierten Panikattacken bieten.

Literaturhinweis

J Psychopharmacol, Juni 2004; 18(2):194-9 (ISSN: 0269-8811)

Maron E; Toru I; Vasar V; Shlik J

Institut für Psychiatrie, Universität Tartu, Raja, Estland.

eduard.maron@kliinikum.ee

L-5-Hydroxytryptophan zur Behandlung von Pavor nocturnus im Kindesalter.

Literaturhinweis

Eur J Pediatr, Juli 2004; 163(7):402-7 (ISSN: 0340-6199)

Bruni O; Ferri R; Miano S; Verrillo E

Zentrum für kindliche Schlafstörungen, Institut für Entwicklungsneurologie und -psychiatrie, Sapienza-Universität Rom, Via dei Sabelli 108, 00185 Rom, Italien.

oliviero.bruni@uniroma1.it

Um die Hypothese einer möglichen positiven Wirkung von L-5-Hydroxytryptophan (L-5-HTP) bei Pavor nocturnus zu überprüfen, wurde eine offene pharmakologische Studie durchgeführt, in der zwei Gruppen von Kindern mit Nachtschreck-Attacken mit und ohne L-5-HTP-Therapie miteinander verglichen wurden.

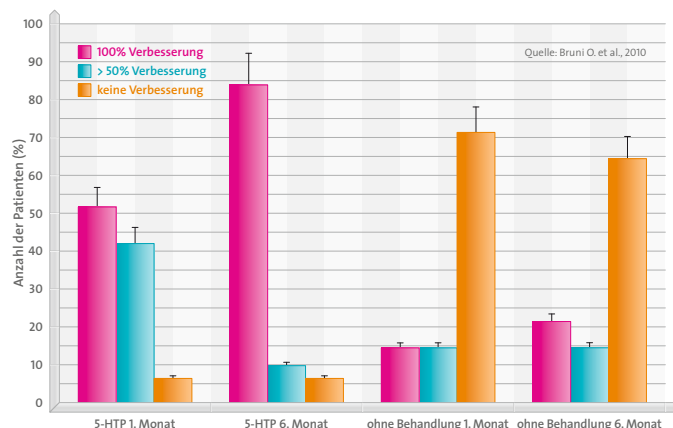
An der Studie nahmen 45 Kinder (34 Jungen und 11 Mädchen im Alter zwischen 3,2 und 10,6 Jahren) mit Pavor nocturnus-Diagnose teil, die dem Schlafzentrum des Instituts für Entwicklungsneurologie und -psychiatrie der Sapienza-Universität Rom zugewiesen wurden.

Bei allen Studienteilnehmern wurden nachfolgende Untersuchungen durchgeführt: **1.** eine vollständige Anamnese und Schlafanamnese; **2.** eine umfassende neurologische Untersuchung sowie Schlaf- und Wach-EEG; **3.** ein strukturiertes Schlafstagebuch über 2 Monate; **4.** nach 1 Monat wurden alle Probanden neuerlich klinisch untersucht und ein EEG durchgeführt; **5.** nach 6 Monaten fand ein strukturiertes Gespräch zur klinischen Befundevaluierung statt.

Nach dem ersten Untersuchungstermin erhielten 31 beliebig ausgewählte Patienten einmalig über einen Zeitraum von 20 aufeinanderfolgenden Tagen eine Tagesdosis von 2 mg/kg L-5-HTP vor dem Schlafengehen.

Einen Monat nach Therapiebeginn sprachen 29 der 31 Patienten (93,5%) positiv auf die Behandlung an. In der Vergleichsgruppe ohne medikamentöse Behandlung hatten die Angstattacken nur bei vier Kin-

Schlafstörungen bei Kindern nach einer 20-tägigen Behandlung mit 2 mg 5-HTP/kg Körpergewicht bzw. ohne Behandlung am Tag 30 und 180.



dern (28,6%) aufgehört, während bei zehn Kindern (71,4%) die Episoden mit gleichbleibender Häufigkeit weiterhin auftraten.

Nach 6 Monaten waren 26 der 31 Kinder mit L-5-HTP-Therapie (83,9%) beschwerdefrei, während bei fünf Kindern (16,1%) die Nachtschreck-Episoden weiterhin auftraten. In der Vergleichsgruppe hatten zehn Kinder (71,4%) bei der Folgeuntersuchung nach 6 Monaten noch immer Nachtschreck-Attacken.

Schlussfolgerung

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, in der die Wirksamkeit einer neuen medikamentösen Therapie zur Behandlung des Pavor nocturnus nachgewiesen wird. Diese Ergebnisse bestätigen unsere ursprüngliche Hypothese und liefern den Nachweis, dass es mit einer L-5-Hydroxytryptophan-Therapie möglich ist, das Erregungsniveau der Kinder positiv zu beeinflussen und eine langfristige Besserung der Pavor nocturnus-Symptomatik zu erreichen.

Modulation des Immunsystems bei PatientInnen mit bösartigen und gutartigen Brusterkrankungen: Tryptophanabbau und Neopterin-Serumkonzentration.

Die Metaboliten des Tryptophanabbaus unterdrücken bekanntlich die Funktion der T-Zellen. Es handelt sich dabei um einen Widerstandmechanismus der Tumorzellen gegenüber der Immunüberwachung. Ziel dieser Studie war es, den Tryptophanabbau zusammen mit der Neopterin-Serumkonzentration bei gutartigen und bösartigen Brusterkrankungen zu evaluieren.

Die Tryptophan- und Kynurenin-Werte bzw. die Neopterin-Konzentration im Serum von 30 PatientInnen mit bösartigen und 27 PatientInnen mit gutartigen Brusterkrankungen wurden jeweils mittels HPLC und ELISA bestimmt. Die geringfügige Steigerung des Tryptophanabbaus in einer Untergruppe von KrebspatientInnen im fortgeschrittenen Tumorstadium war statistisch nicht signifikant, der vermehrte Abbau korrelierte jedoch mit einer höheren Neopterin-Konzentration. Die Neopterin-Werte von PatientInnen mit einer bösartigen Brusterkrankung waren deutlich höher als jene in der Gruppe mit einer gutartigen Brusterkrankung ($p < 0,05$).

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Tryptophanabbau und der Tumoraggressivität, da sich der Abbau nicht mit dem Krankheitsstadium, sondern vielmehr mit dem Tumorstadium ändert.

Literaturhinweis

Int J Biol Markers, Oktober-Dezember 2009; 24(4):265-70 (ISSN: 0393-6155)

Girgin G; Tolga Sahin T; Fuchs D; Kasuya H; Yuksel O; Tekin E; Baydar T

Institut für Toxikologie, pharmazeutische Fakultät, Hacettepe-Universität, Ankara, Türkei.

Serotonin aus Thrombozyten vermittelt Leberregeneration.

Literaturhinweis

Science, 7. April 2006; 312(5770):104-7 (ISSN: 1095-9203)

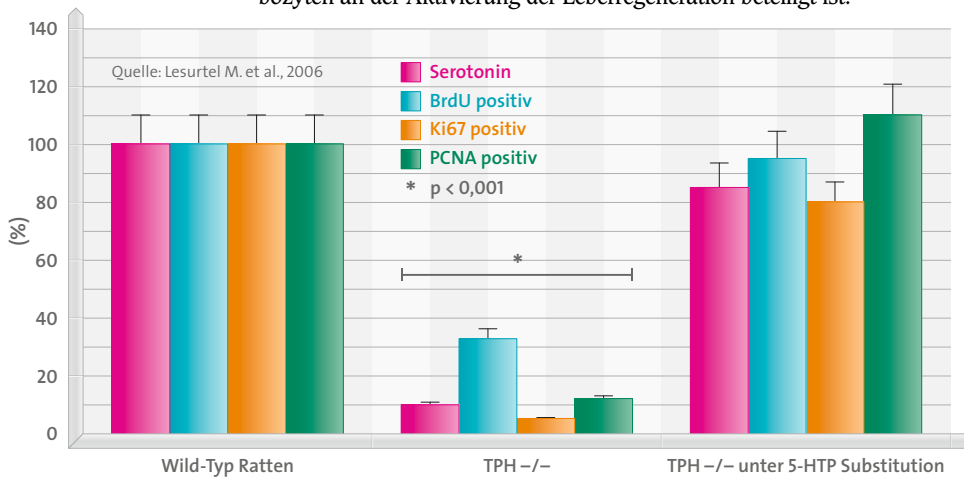
Lesurteil M; Graf R; Aleil B; Walther DJ; Tian Y; Jochum W; Gachet C; Bader M; Clavien PA

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz.

Die Leber ist auch nach einem größeren Gewebsverlust in der Lage, ihr Volumen zu regenerieren. Im Modell der Leberregeneration an der Maus führten die Thrombozytopenie bzw. eine Störung der Thrombozytenaktivierung zur Störung der Aktivierung der zellulären Proliferation in der Leber.

Die Thrombozyten sind wichtige Serotoninspeicher im Blut. Bei Mäusen mit Thrombozytopenie wurde durch einen Serotonin-Agonisten die Zellproliferation in der Leber wiederhergestellt. Die Expression der Subtypen A und B der 5-HT₂-Serotonin-Rezeptoren in der Leber war nach Hepatektomie erhöht. Die Antagonisten der 5-HT_{2A}- und 2B-Rezeptoren führten zu einer Hemmung der Leberregeneration.

Ebenso war die Leberregeneration bei Mäusen beeinträchtigt, denen die Tryptophanhydroxylase 1 (das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Serotoninsynthese im peripheren Gewebe) fehlte. Diese Regenerationsstörung wurde durch das Aufladen von serotoninfreien Thrombozyten mit einem Vorläufermolekül des Serotonins aufgehoben. Die vorliegenden Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das Serotonin aus den Thrombozyten an der Aktivierung der Leberregeneration beteiligt ist.



Serotoninkonzentration in den Blutplättchen sowie die Leberregeneration (gemessen als Zellzahl der BrdU, Ki67 und PCNA positiven Leberzellen, zwei Tage nach einer Leberteileresektion) in Wild-Typ Ratten (WT), Ratten mit einem totalen Gendefekt für die Tryptophan-Hydroxylase 1 (TPH -/-) sowie TPH -/- Ratten unter 5-HTP Substitution, dargestellt in % vs. WT

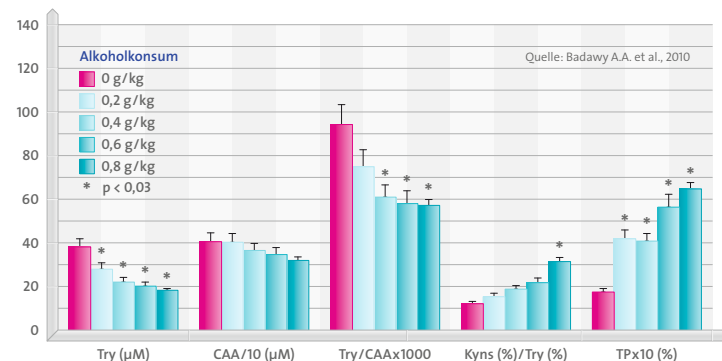
Aktivierung der Tryptophanpyrrolase in der Leber vermittelt die Abnahme des für das Gehirn verfügbaren Tryptophans nach akutem Alkoholkonsum bei Normalprobanden.

Ziele: Es wurde bereits im Vorfeld die Hypothese aufgestellt, dass bei Normalprobanden nach akutem Äthanolkonsum weniger zirkulierendes Tryptophan (Trp) für das Gehirn verfügbar ist. Ursache dafür ist die Aktivierung der Tryptophanpyrrolase in der Leber, die als wichtigstes geschwindigkeitsbestimmendes Enzym des Tryptophanabbaus über Kynurenin (Hauptabbauweg) gilt. Ziel der vorliegenden Studie war es, diese Hypothese durch die Messung der Plasmakonzentration der Kynureninmetaboliten nach Alkoholkonsum genauer zu untersuchen.

Methodik: Nach der Nachtruhe (keine Nahrungsaufnahme) und einem leichten Frühstück erhielt jeder der 10 gesunden Probanden zu fünf unterschiedlichen Gelegenheiten eines von fünf Getränken (Plazebo bzw. 0,2, 0,4, 0,6 und 0,8 g Äthanol pro kg Körpergewicht in Tonic Water). 2 Stunden später wurde eine Blutprobe entnommen und die Konzentration von Tryptophan, kompetitiven Aminosäuren (CAA) und Kynureninmetaboliten im Plasma gemessen.

Resultate: Parallel zur Depletion der Plasmakonzentration von Tryptophan und zur Abnahme seiner Verfügbarkeit für das Gehirn (als Trp/CAA-Verhältnis angegeben) war nach Konsum von 0,2–0,8 g Äthanol pro kg Körpergewicht die Kynurenin-Plasmakonzentration erhöht. Das Verhältnis Kynurenin zu Tryptophan (%), ein Index für die Expression der Tryptophanpyrrolase-Aktivität, war ebenfalls bei jeder Äthanolosis erhöht.

Schlussfolgerungen: Wir schließen daraus, dass bei akutem Äthanolkonsum die Aktivierung der Tryptophanpyrrolase in der Leber den Abbau von Tryptophan im Plasma vermittelt bzw. zu einer geringeren Verfügbarkeit von Tryptophan für das Gehirn führt.



Literaturhinweis

Alcohol Alcohol, Mai – Juni 2009; 44(3):267-71 (ISSN: 1464-3502)

Badawy AA; Doughrty DM; Marsh-Richard DM; Steptoe A

Cardiff School of Health Sciences, University of Wales Institute Cardiff (UWIC), Wales, UK.

ABadawy@uwic.ac.uk

Veränderungen der Serumkonzentrationen von Tryptophan (Try), der kompetitiven Aminosäuren (CAA), des Quotienten aus Try/CAA (= Index für die Try-Bioverfügbarkeit im Gehirn), des Quotienten Try/Kynurenine (= Index für die periphere Verstoffwechslung des Try) sowie die Tryptophan-Pyrrolaseaktivität (TP) nach unterschiedlichem Alkoholkonsum (0–0,8/kg Körpergewicht) in gesunden Probanden.

Wirksamkeit von 5-Hydroxytryptophan und Carbidopa bei neuartiger neurologischer Entwicklungsstörung.

Literaturhinweis

Mol Genet Metab, Juni 2001; 73(2):179-87 (ISSN: 1096-7192)

Ramaekers VT;

Senderek J; Hausler M; Haring M; Abeling N; Zerres K; Bergmann C; Heimann G; Blau N

Abteilung für Kinderneurologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Aachen, 52074 Aachen, Deutschland.

vramaekers@post.klinikum.rwth-aachen.de

Die Tryptophanhydroxylase (TPH; EC 1.14.16.4) katalysiert den ersten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Serotoninbiosynthese durch Umwandlung von L-Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan. Serotonin kontrolliert zahlreiche vegetative Funktionen und moduliert die sensorischen Nervenzellen und alpha-Motoneuronen auf spinaler Ebene.

Wir berichten über fünf Knaben mit Anzeichen von Kraftlosigkeit und Schlappeheit im Kleinkindalter und anschließender retardierter motorischer Entwicklung, sowie der Entwicklung von Hypotonie und Ataxie, Lernschwäche und Aufmerksamkeitsdefiziten (kurze Aufmerksamkeitsspanne). Eine Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) zeigte eine Konzentrationsabnahme des Serotonin-Endmetaboliten, der 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIAA), um 51–65% gegenüber den Durchschnittswerten gleichaltriger Kontrollpersonen.

Bei einem von fünf Patienten war eine niedrige 5-Methylen-Tetrahydrofolat-(MTHF)-Konzentration in der CSF zu beobachten, was vermutlich auf eine verbreitete heterozygote C677T-Mutation des Methylentetrahydrofolatreduktase-(MTHFR)-Gens zurückzuführen ist. Die 5HIAA-Werte im 24-Stunden-Urin waren zu Studienbeginn herabgesetzt. Nach einmaliger oraler Verabreichung von L-Tryptophan (50–70 mg/kg) war keine Veränderung zu erkennen, aber nach Gabe von 5-Hydroxytryptophan (1 mg/kg) kam es zu einer Normalisierung. Bei Behandlung mit 5-Hydroxytryptophan (4–6 mg/kg) und Carbidopa (0,5–1,0 mg/kg) kam es zu einer klinischen Besserung und Normalisierung der 5HIAA-Werte in der CSF und im Urin. Bei dem einen Patienten mit der zusätzlichen MTHFR-Heterozygotie führte eine heterozygote sinnverändernde Mutation («Missense-Mutation») innerhalb von Exon 6 (G529A) des TPH-Gens zu einem Austausch von Valin durch Isoleucin am Codon 177 (V177I). Dies wird als seltene DNA-Variante gewertet, da die Stammbaumanalyse keine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp erbrachte. Bei den anderen vier Patienten war die TPH-Genanalyse normal.

Abschliessend ist zu sagen, dass diese neuartige neurologische Entwicklungsstörung, die auf eine Behandlung mit 5-Hydroxytryptophan und Carbidopa anspricht, aus einer insgesamt reduzierten Fähigkeit der Serotoninproduktion aufgrund eines TPH-Genregulierungsdefekts resultieren könnte. Die Ursache könnten aber auch unbekannte Faktoren sein, die das TPH-Enzym deaktivieren, oder der selektive Verlust serotonerger Nervenzellen.

Eine einzigartige Isoforme der zentralen Tryptophan-Hydroxylase.

Serotonin (5-Hydroxytryptophan, 5-HT) ist ein Neurotransmitter, der in den Raphe-Kernen des Stammhirns synthetisiert wird und an der zentralen Regulation von Nahrungsaufnahme, Schlaf und Stimmungslage beteiligt ist. Eine Dysfunktion des serotonergen Systems wird daher mit der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen in Verbindung gebracht.

Gleichzeitig ist Serotonin ein Hormon, das im peripheren System auftritt und vor allem von den enterochromaffinen Zellen im Dünndarm hergestellt und in den Thrombozyten gespeichert wird, wo es an der Vasokonstriktion (Gefäßverengung), der Hämostase und der Steuerung der Immunreaktionen beteiligt ist. Außerdem ist Serotonin ein Vorläufer von Melatonin und wird somit in größeren Mengen in der Zirbeldrüse gebildet. Die Tryptophanhydroxylase (TPH) katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der 5-HT-Synthese.

Bis vor kurzem wurde nur eine genkodierende TPH für Vertebraten beschrieben. Durch gezielte Genveränderungen wurde dieses Gen im Mausmodell funktionell inaktiviert. Zu unserer Überraschung zeigten die entstehenden Tiere, obgleich sie einen Serotoninmangel im peripheren System und in der Zirbeldrüse aufwiesen, nahezu normale 5-HT-Werte im Stammhirn. Dies führte uns zur Entdeckung eines zweiten TPH-Gens im Genom von Mensch, Maus und Ratte, nämlich dem TPH2-Gen. Dieses Gen wird in erster Linie im Stammhirn exprimiert, während das klassische TPH-Gen, heute auch als TPH1-Gen bekannt, in Darm, Zirbeldrüse, Milz und Thymus exprimiert wird.

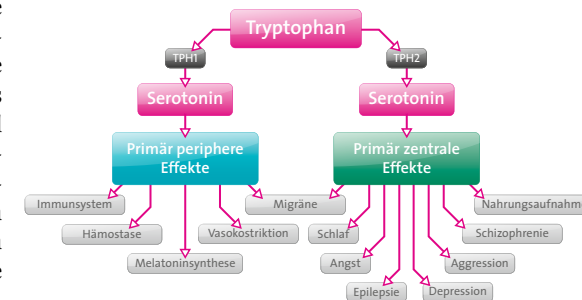
Diese Erkenntnisse bringen Klarheit in das verwirrende Datenmaterial hinsichtlich partiell gereinigter TPH-Proteine mit unterschiedlichen Eigenschaften, das im Laufe der vergangenen Jahrzehnte gesammelt wurde, und rechtfertigen ein neues Konzept des serotonergen Systems. Tatsächlich finden sich bei den Vertebraten zwei Serotonin-Systeme, die beide unabhängig voneinander reguliert werden und unterschiedliche Funktionen haben.

Literaturhinweis

Biochem Pharmacol, 1. November 2003; 66(9):1673-80 (ISSN: 0006-2952)

Walther DJ; Bader M

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Robert-Rossle-Strasse 10, 13092 Berlin-Buch, Deutschland.



Schematische Darstellung des dualen serotonergen Systems. Serotonin wird von zwei unterschiedlichen Tryptophan-Hydroxylasen gebildet: TPH 1 in der Peripherie und TPH 2 im Gehirn. Nur bei der Entstehung von Migräne und Schlafstörungen scheinen beide eine Rolle zu spielen.

Störungen im serotonergen System durch Beeinträchtigung der Tryptophan-Hydroxylierung: eine Ursache des Hypothalamus-Syndroms?

Literaturhinweis

Horm Res Paediatr, 2010; 73(1):68-73 (ISSN: 1663-2826)

Schott DA; Nicolai J; de Vries JE; Keularts IM; Rubio-Gozalbo ME; Gerver WJ

Institut für Kinderheilkunde, Medizinisches Zentrum der Universität Maastricht, Maastricht, Niederlande.

da.schott@mumc.nl

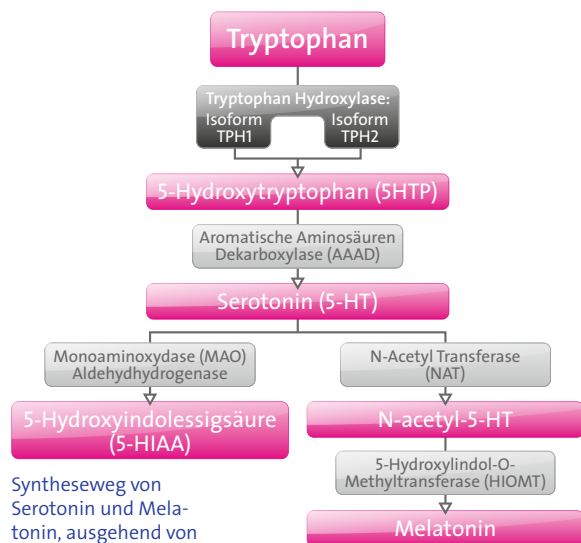
Hintergrund: Der Hypothalamus ist für die Aufrechterhaltung der Homöostase (Appetit, Schlaf-Wach-Rhythmus, vegetative Funktionen, Hypophyse) zuständig. Eine Dysregulation dieser Funktionen führt zum sogenannten Hypothalamus-Syndrom, einer seltenen Störung verschiedenen Ursprungs. Da Serotonin (5-HT) einen Großteil des oben erwähnten homöostatischen Gleichgewichts moduliert, kann ein Defekt im serotonergen System möglicherweise an diesem Syndrom beteiligt sein.

Methodik: Beschrieben wird ein Mädchen mit Hypothalamus-Syndrom mit herabgesetzter 5-Hydroxytryptophan (5-HTP)-Konzentration und normalen Tryptophanwerten in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF), die auf eine funktionelle Störung der Tryptophanhydroxylase (TPH) schließen lassen. TPH ist ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym in der Synthese des Neurotransmitters 5-HT.

Resultate: Eine Kombinationstherapie aus 5-HTP, Carbidopa und einem spezifischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer verbesserten die klinischen Symptome der Patientin signifikant und führten zu einer biochemischen Normalisierung der Neurotransmitter.

Schlussfolgerung: Das beschriebene Mädchen zeigte die typischen Symptome einer Hypothalamus-Erkrankung und einer Störung des Serotoninstoffwechsels; dieser Zusammenhang wurde zuvor noch nicht berichtet. Eine Therapie zur Wiederherstellung des 5-HT-Stoffwechsels resultierte in einer Besserung der klinischen Symptome. Unsere Empfehlung

ist, die Untersuchung des 5-HT-Stoffwechsels in der Cerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit dieser seltenen Erkrankung in der ätiologischen Aufarbeitung zu berücksichtigen.



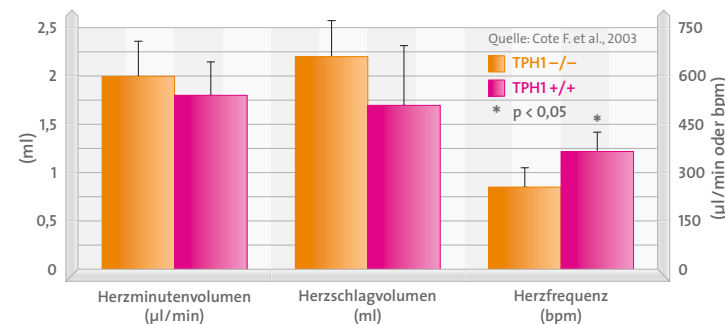
Syntheseweg von Serotonin und Melatonin, ausgehend von Tryptophan. Der dunkle Balken markiert den funktionellen Defekt der Tryptophan-Hydroxylase [1 überwiegend peripher, 2 überwiegend zentral]

Störung des nicht neuronalen TPH1-Gens belegt den entscheidenden Einfluss von peripherem Serotonin auf die Herzfunktion.

Serotonin (5-HT) ist für die Steuerung vielfältiger biologischer Funktionen verantwortlich. Im Gehirn ist seine Rolle als Neurotransmitter und sein Einfluss auf die Verhaltensmerkmale in hohem Ausmaß dokumentiert. Im peripheren System hingegen ist seine Rolle bei der Modulation physiologischer Prozesse, wie z.B. der Herz-Kreislauf-Funktion, noch weitgehend unerforscht.

Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der 5-HT-Synthese, die Tryptophanhydroxylase (TPH), wird durch zwei Gene kodiert: das ausreichend beschriebene Gen TPH1 und das erst in jüngerer Zeit entdeckte Gen TPH2. Dieser Beitrag basiert auf einer Studie, in der bei einer Mausmutante das TPH1-Gen durch Austausch gegen das Beta-Galaktosidase-Gen inaktiviert wurde. Wir stellten fest, dass das neuronale TPH2 in den Nervenzellen der Raphe-Kerne und im Plexus myentericus exprimiert wird, während das nicht neuronale TPH1, wie es im Rahmen der Expression der Beta-Galaktosidase entdeckt wurde, in der Zirbeldrüse und in den enterochromaffinen Zellen exprimiert wird.

Eine anatomische Untersuchung der Mäusemutanten ergab, dass das Herz bei diesen größer war als bei den Wildtyp-Mäusen. Eine histologische Untersuchung wiederum zeigte, dass die Primärstruktur des Herzmuskels nicht beeinflusst wird. In hämodynamischen Analysen ist eine abnorme Herzrhythmickeit zu beobachten, die letztendlich zum Herzversagen bei den Mutanten führt. Dieser Bericht stellt einen Bezug her zwischen dem Verlust der TPH1-Genexpression, und damit auch von 5-HT im peripheren Gewebe, und einem Phänotyp mit kardialer Dysfunktion. Der TPH1 -/- Mutant ist möglicherweise bei der Untersuchung von Herz-Kreislauf-Störungen, wie sie bei Herzversagen beim Menschen zu beobachten sind, von Nutzen.



Literaturhinweis

Proc Natl Acad Sci U S A, 11. November 2003; 100(23):13525-30 (ISSN: 0027-8424)

Cote F; Thevenot E; Fligny C; Fromes Y; Darmon M; Ripoche MA; Bayard E; Hanoun N; Saurini F; Lechat P; Dandolo L; Hamon M; Mallet J; Vojdani G

Laboratoire de Genetique Moleculaire de la Neurotransmission et des Processus Neurodegeneratifs, CNRS, Unite Mixte de Recherche 7091 et Institut Federatif de Recherche 70, Hopital de la Pitie-Salpetriere, Paris, Frankreich.

Herzfunktion von TPH1 knock out Mäusen (TPH1 -/-) im Vergleich zum Wild Typ (TPH1 +/+). HMV = Herzminutenvolumen (µl/min); HSV = Herzschlagvolumen (mL); HF = Herzfrequenz (bpm). (*p < 0,007)

Tryptophandepletion verstärkt Übelkeit, Kopfschmerz und Lichtempfindlichkeit bei Migräne-Patienten.

Literaturhinweis

Cephalalgia, Oktober 2006; 26(10):1225-33 (ISSN: 0333-1024)

Drummond PD

School of Psychology, Murdoch University, Perth, West-Australien, Australien.

p.drummond@murdoch.edu.au

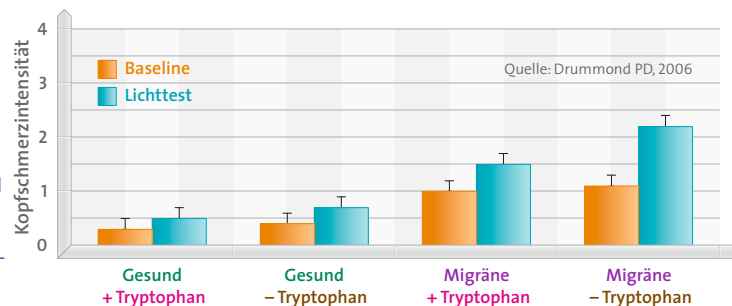
5 und 8 Stunden nach Einnahme eines aminosäurehaltigen Getränks, das entweder L-Tryptophan enthielt (ausgeglichener Aminosäurehaushalt: 19 Kontrollpersonen und 22 Migräne-Patienten) oder kein L-Tryptophan enthielt und so einen kurzzeitigen Abfall der Serotoninsynthese im Gehirn verursachte (Tryptophandepletion: 16 Kontrollpersonen und 16 Migräne-Patienten), wurde die Lichtempfindlichkeit gemessen.

Die Migräne-Patienten berichteten über intensivere Übelkeit, Kopfschmerz und lichtbedingte Schmerzen als die Personen der Kontrollgruppe. Die lichtbedingten Schmerzen waren außerdem bei den Personen mit Tryptophandepletion stärker als in der Gruppe mit ausgeglichenem Aminosäurehaushalt, und zwar sowohl bei den Migräne-Patienten als auch bei den Kontrollpersonen.

Acht Stunden nach Einnahme des aminosäurehaltigen Getränks, und nachdem sich die Probanden den Tests zur Bewertung der Schmerzempfindlichkeit und durch Bewegung hervorgerufenen Übelkeit unterzogen hatten, führte die Tryptophandepletion bei den Migräne-Patienten zu stärkeren Kopfschmerzen und bei den Migräne-Patienten und den Kontrollpersonen zu stärkerer Übelkeit.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, dass ein Abfall der Serotoninsynthese im Gehirn die Lichtempfindlichkeit und andere Migränesymptome verstärkt und so zur Pathogenese der Migräne beitragen könnte.

Veränderungen der Kopfschmerzintensität bei gesunden Probanden und Patienten mit Migräne vor und nach einem Lichttest. Alle Personen durchliefen den Test zweimal: einmal mit ausgewogener Aminosäure-Zufuhr und einmal unter Tryptophan-Mangel.



Wirkungsweise von Serotonin auf die Thrombozytenaktivierung im Gesamtblut.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein schwacher Thrombozyten-Agonist, der in Bezug auf die Wirkungsweise der Thrombozyten im Gesamtblut noch nicht vollständig evaluiert wurde. Wir führten daher anhand von drei Messmethoden – Flußzytometrie, Impedanzaggregometrie und Filtragemetrie – eine Neubewertung der Thrombozytenreaktion auf 5-HT im Gesamtblut durch.

In einer Konzentration bis zu 10^{-5} mol/l, war 5-HT per se nicht in der Lage, eine Thrombozytenaggregation im Gesamtblut zu induzieren bzw. die Fibrinogenbindung der Thrombozyten oder die Expression von P-Selektin zu erhöhen. Allerdings verstärkte 5-HT das Ansprechen der Thrombozyten auf geringe Konzentrationen von Adenosindiphosphat (ADP) oder Thrombin in Abhängigkeit von der Dosis. 5-HT steigerte in einer Konzentration von 10^{-7} , 10^{-6} und 10^{-5} mol/l die durch ADP induzierte Fibrinogenbindung der Thrombozyten um jeweils 40, 59 bzw. 79%, während sich die Expression von P-Selektin um jeweils 45, 64 bzw. 95% ($P < 0,05$; $n = 10$) erhöhte.

Diese potenzierende Wirkung von 5-HT war in den mit Thrombin stimulierten Proben noch stärker ausgeprägt: in einer Konzentration von jeweils 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} und 10^{-5} mol/l steigerte 5-HT die Fibrinogenbindung um jeweils 56, 128, 212 und 260% ($P < 0,05$) und die Expression von P-Selektin um jeweils 31, 56, 89 und 109% ($P < 0,01$; $n = 10$). Das Ansprechen auf 5-HT wurde in Abhängigkeit von der Dosis durch einen hoch selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten (SR 46349) gehemmt, wobei es bei einer Konzentration von 10^{-6} mol/l zu einer fast vollständigen Inhibition kam. Bei der Impedanzaggregometrie führte 5-HT in einer Konzentration von 8×10^{-8} mol/l zu einer signifikanten Steigerung der von 5×10^{-6} mol/l ADP induzierten Thrombozytenaggregation (von $7,58 \pm 2,50$ Omega auf $9,02 \pm 2,43$ Omega, $P < 0,02$, $n = 12$).

Ebenso waren die Messwerte bei der Filtragemetrie – also die Zeit, welche die Thrombozytenaggregate für den Verschluss eines Mikrofilters benötigen – um 27% verkürzt ($P < 0,05$, $n = 9$), was eine höhere Thrombozytenaggregationsrate widerspiegelt. Unsere Daten lassen darauf schließen, dass 5-HT per se die Thrombozyten zwar nicht aktiviert, die durch ADP und vor allem Thrombin stimulierte Thrombozytenaktivierung im Gesamtblut aber in Abhängigkeit von der Dosis verstärkt. Die Hypothese, dass 5-HT als «Helfer-Agonist» fungiert, wird damit untermauert; diese Wirkung wird von 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt.

Literaturhinweis

Blood Coagul Fibrinolysis, November 1997; 8(8):517-23 (ISSN: 0957-5235)

Li N; Wallen NH; Ladjevardi M; Hjemdahl P

Department of Clinical Pharmacology, Karolinska Hospital, Stockholm, Schweden.

Schmerzmittel mit verzögerter Wirkstofffreigabe bei Patienten mit Fibromyalgie: L-Tryptophan in Kombination mit Benserazid

Literaturhinweis

Studie genehmigt am 14.02.1998, AZ: Prof. Toe/Vo, durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen/Lippe

Freudenau M

Dissertation, Weserland-Klinik, Bad Seebbruch 2004

Wöchentliche Zunahme der Widerstandskraft des Körpers

Verum vs. Placebo (N = 22)

In der vorliegenden, randomisierten, doppelblinden Studie wurde die analgetische Wirksamkeit des Kombinationpräparates L-Tryptophan + Benserazid bei 22 Patienten mit Fibromyalgie (Prüfgruppe n = 12, Kontrollgruppe n = 10) über einen Zeitraum von 30 Tagen gegen ein Placebo untersucht.

Die Schmerzmessung erfolgte zweimal täglich mittels numerischer Rating-skala (NRS) und zweimal wöchentlich mittels Schmerzempfindungsskala nach Geissner (SES). Für die statistische Auswertung der Messergebnisse kam der U-Test von Mann-Whitney-Wilcoxon zur Anwendung.

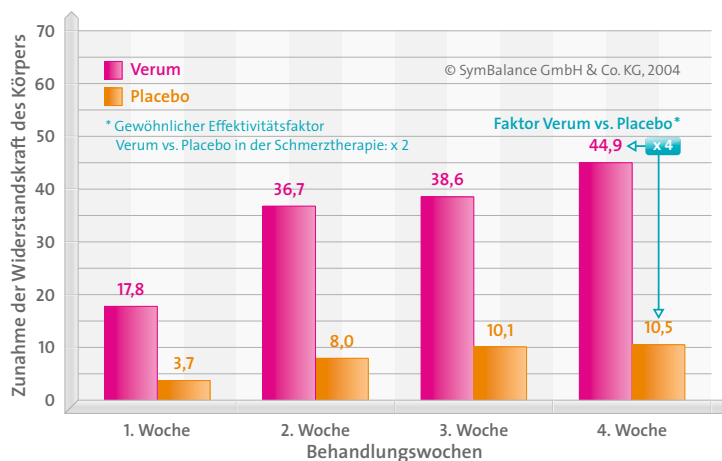
Im Ergebnis kann eine signifikante ($p < 0,05$) analgetische Wirkung der Prüfärzney nachgewiesen werden. Ab dem 18. Tag des Studienprotokolls sind die unterschiedlichen Schmerzangaben zwischen beiden Gruppen im Signifikanzniveau $p < 0,001$ abgesichert.

Bei Fibromyalgie handelt es sich um ein chronisches Schmerzsyndrom der Weichteile («Weichteilrheumatismus»), charakterisiert u.a. durch weitreichenden Skelettmuskelschmerz, druckschmerzhafte «Tenderpoints» bestimmter Lokalisation, Müdigkeit und Schlaflosigkeit, Ätiologisch wird eine Dysfunktion der serotonergen Transmission bzw. ein intrazerebraler Serotoninmangel angenommen.

Die Verabreichung mit dem peripheren Decarboxylasehemmer Benserazid ermöglicht dem Serotoninprecursor L-Tryptophan bei oraler Gabe

eine Passage der Blut-Hirn-Schranke und folgend eine gesteigerte intrazerebrale Serotoninsynthese.

Das Resultat der Studie lässt die Schlussfolgerung zu, dass L-Tryptophan in Kombination mit Benserazid als ein fast naturgemäßes Analgetikum bei der Fibromyalgie wirksam ist.



Arzneimittel mit kontrollierter Freisetzung der Wirksubstanzen Tryptophan und/oder 5-Hydroxytryptophan

Kontrollierte klinische Studie zur leichten bis mittelgradigen Depression

Zusammenfassung

Es werden neue Arzneimittelrezepturen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung von Tryptophan und/oder 5-Hydroxytryptophan in Tablettenform zur oralen Verabreichung beschrieben. Die Tabletten bestehen aus zwei Schichten, wobei eine Schicht 5-Hydroxytryptophan zur raschen Freisetzung («rasche» Phase) und die andere Tryptophan oder 5-Hydroxytryptophan zur verzögerten Freisetzung («retardierte» Phase) enthält. Das Produkt zeichnet sich dadurch aus, dass es unter physiologischen Bedingungen ein optimales differenziertes Freisetzungsprofil aufweist. Im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie erwiesen sich die Rezepturen in der Behandlung einer leichten bis mittelgradigen Depression als wirksam und zeigten sehr wenige Nebenwirkungen, anders als dies bei Arzneimittelrezepturen mit normaler Freisetzung und denselben Inhaltsstoffen der Fall ist.

Schlussfolgerungen

Anhand von Datenmaterial aus der Literatur und insbesondere der hier berichteten Resultate ist darauf zu schließen, dass die Art der Rezeptur, die zur Verabreichung der Serotoninpräkursoren verwendet wird, entscheidend ist, um wesentliche klinische Ergebnisse hinsichtlich eines zufriedenstellenden Therapieansprechens ohne Nebenwirkungen zu erzielen. Dies wird hier durch die Resultate bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Depression veranschaulicht. Das Produkt ist dadurch gekennzeichnet, dass es unter physiologischen Bedingungen ein optimales differenziertes Freisetzungsprofil aufweist. In allen Fällen ist die Freisetzungskinetik in Bezug auf Zeit und Dosis gesteuert, sodass eine zufällige Freisetzung der aktiven Wirksubstanzen verhindert wird.

Literaturhinweis

Int. Congress of Aesthetic and Anti-Aging Medicine, Mailand, 2005

Bojidar M. Stankov^{1,2}, Georgi T. Georgiev³, Marco Gervasoni⁴, Jan-Dirk Fauteck⁵

^{1,4} Universität Mailand, Italien,

² Ambros Pharma, Mailand, Italien

³ Militärische Medizinische Akademie, Sofia, Bulgarien,

⁵ A3M GmbH, Kalletal, Deutschland

Diabetische Ketoazidose führt zur Depletion von Plasma-Tryptophan.

Literaturhinweis

Endocr Res, Februar–Mai 2002; 28(1-2):91-102 (ISSN: 0743-5800)

Carl GF; Hoffman WH; Blankenship PR; Litaker MS; Hoffman MG; Mabe PA

Department of Neurology, Medical College of Georgia, USA.

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine schwerwiegende Stoffwechselstörung, die bei insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) auftritt und in entscheidendem Maße Einfluss auf den Aminosäurestoffwechsel nimmt.

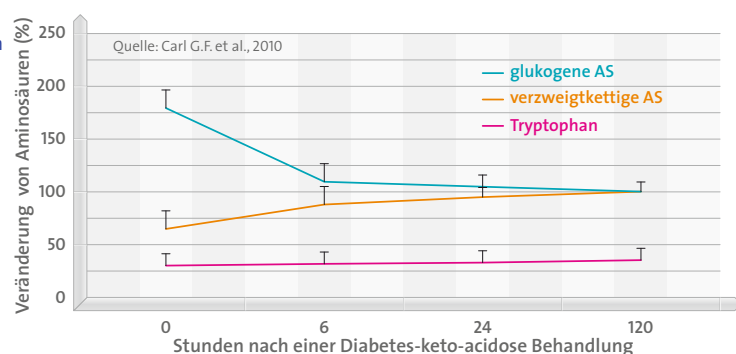
Aminosäuren dienen als Vorstufen für verschiedene Neurotransmitter, die bei affektiven Störungen eine Rolle spielen, und bei IDDM-Patienten ist die Prävalenz von affektiven Störungen bekanntlich erhöht. Wir untersuchten bei sechs jugendlichen Probanden die Plasmakonzentration von 23 Aminosäuren vor der DKA-Behandlung sowie 6, 24 und 120 Stunden nach Therapiebeginn. Das Ansprechen auf die DKA-Therapie erfolgte in wohl-bekannter Weise durch einen Anstieg der Konzentration der glukogenen Aminosäuren und durch die Abnahme der verzweigt-kettigen Aminosäuren.

Vor der DKA-Therapie wurden geringe Tryptophan-Konzentrationen gemessen. Im Zuge der Behandlung kam es zwar zu einem Anstieg der Tryptophan-Konzentration im Plasma, die Durchschnittskonzentration blieb aber während der Gesamtdauer der Probenahmen auf niedrigem Niveau. Die Therapie zeigte nur bei den von Glutamat abgeleiteten Aminosäuren (Glutamat, Prolin und Glutamin) aus dem Krebszyklus (Zitratzyklus) eine signifikante Wirkung. Die Glutamin-Konzentration sank zunächst ab, erholte sich aber dann im Zuge der Normalisierung des Plasma-pH-Werts.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die diabetische Ketoazidose (DKA) eine Tryptophandepletion im Plasma hervorruft. Diese Depletion kann bei einigen IDDM-Patienten dazu führen, dass diese bei einem Ungleichgewicht der Neurotransmitter sekundär zu affektiven Störungen neigen.

Prozentuale Veränderungen von Aminosäuren (AS) vor, 6, 24 und 120 Stunden nach einer Diabetes-keto-acidose Behandlung. Während die glukogenen und verzweigt-kettigen AS in den Normbereich zurückkehren bleiben die Tryptophan Spiegel auf niedrigem Niveau.

(100% = Normwert gesunder Personen)



Serotonin-assoziiertes Tryptophan bei Kindern mit insulinabhängiger Diabetes.

Im Zuge der aktuellen Forschungsaktivitäten zu Schulkindern mit insulinabhängigem Diabetes mellitus konnten wir beobachten, dass die freie L-Tryptophan-Fraktion, das Verhältnis freie L-Tryptophan-Fraktion/L-Tryptophan-Gesamtgehalt, und das Verhältnis freie L-Tryptophan-Fraktion/neutrale Aminosäuren deutlich herabgesetzt sind.

Die Abnahme der freien L-Tryptophan-Fraktion im Plasma bei gleichzeitiger Abnahme des Verhältnisses zwischen der freien L-Tryptophan-Fraktion und den neutralen Aminosäuren lässt, ähnlich wie dies bereits bei diabetischen Tieren beobachtet wurde, auf einen verminderten Transport der Vorläufer-Aminosäure in das Gehirn und eine niedrigere Serotoninsyntheserate schließen.

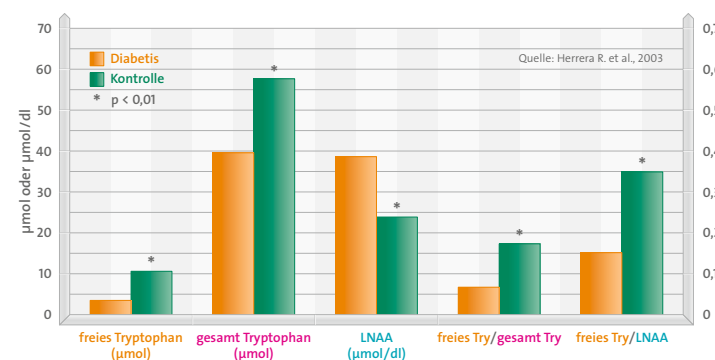
Diese Ergebnisse könnten sich in der Pathophysiologie und in der klinischen Symptomatik als relevant erweisen. Es besteht hier möglicherweise eine Verbindung zur Veränderung des Serotonin-Stoffwechsels und der Neurotransmission im Gehirn und somit ein möglicher Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen bei Schulkindern mit Diabetes. Wir erachten daher die freie L-Tryptophan-Fraktion und das Verhältnis zwischen der freien L-Tryptophan-Fraktion und den neutralen Aminosäuren als klinisch wertvolle Indikatoren der Aktivität des serotonergen Systems im Gehirn dieser Patienten. In unserem Labor werten wir derzeit zusätzliches Datenmaterial zur Funktion des serotonergen Systems im menschlichen Gehirn aus, um weitere Beweise für die Relevanz unserer Ergebnisse zu gewinnen.

Literaturhinweis

Pediatr Neurol, Januar 2003; 28(1):20-3 (ISSN: 0887-8994)

Herrera R; Manjarrez G; Nishimura E; Hernandez J

Laboratory of Neurochemistry, Pediatric Hospital, Mexico City, Mexico.



Serumkonzentrationen von Tryptophan (Try; freies und gesamt) neutralen Aminosäuren (LNAA) sowie deren Verhältnisse in diabetischen Kindern im Vergleich zu gesunden Kontrollen. (*p < 0,01)

Neues Pharmazeutisches Präparat zur Migräneprophylaxe bestehend aus Tryptophan, 5-OH-Tryptophan und Vitaminen (PP und B6): Offene Klinische Studie

Literaturhinweis

Nat. Congress of Physiology, Rom, 2009

Del Bene E; De Cesaris F; Petri U; B. Anselmi

Zentrum für Kopfschmerz, Institut für Interne Medizin, Universität Florenz, Universitätsklinik Careggi

Del Bene A

Institut für Neurologische und Psychiatrische Wissenschaften, Universität Florenz, Italien

f.decesaris@dmi.unifi.it

Einleitung

Migräne ist eine in der allgemeinen Bevölkerung häufig beobachtete Erkrankung (12–14% in den westlichen Ländern), wobei die Prävalenz bei Frauen höher ist. Wenn mindestens 3 Migräneattacken pro Monat auftreten, ist eine prophylaktische Behandlung zu empfehlen. Tryptophan (TP) und 5-OH-Tryptophan (5-HTP) sind Vorläufer von Serotonin und bieten einen bedeutenden Ansatz in der Behandlung von Zustandsbildern, bei denen die Synthese und Freisetzung von Serotonin im Zentralnervensystem (ZNS) eine Rolle spielen. Laut den vor mehreren Jahren veröffentlichten Forschungsberichten zur Pathogenese sind Serotonindefizite im ZNS u.a. mit Krankheitszuständen wie Stimmungsschwankungen, Depression, Fibromyalgie und Migräne-Kopfschmerz assoziiert.

Zielsetzungen

Ziel dieser offenen, nicht randomisierten klinischen Studie war es, die Wirksamkeit eines neuen pharmazeutischen Präparats mit TP bzw. 5-OHTP als Wirksubstanzen mit unterschiedlicher kontrollierter Wirkstofffreisetzung zu bewerten.

Materialien und Methodik

Sechsendvierzig ambulante Patienten (14 Männer, 32 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 33,65 Jahren (Männer: 18–51 Jahre, Durchschnittsalter 32,28; Frauen: 18–58 Jahre, Durchschnittsalter 34,25) wurden in unserem Zentrum für Kopfschmerz zwischen 1. und 31. Dezember 2008 untersucht. Bei jedem Patienten wurde eine episodische Migräne (weniger als 15 Tage Migränesymptome pro Monat) ohne Aura (gemäß IHS 2004-Kriterien) diagnostiziert. Die Patienten wurden gebeten, 2 Monate lang ohne prophylaktische Behandlung ein Kopfschmerztagebuch zu führen und die Anzahl der Kopfschmerzattacken einzutragen. Danach sollten sie zwei Monate lang jeden Morgen eine Tablette mit zwei Phasen der Wirkstofffreisetzung (blau mit rascher Freisetzung von 5-HTP und weiß mit verzögerter Freisetzung von TP) einnehmen. Diese Tabletten enthielten: L-Tryptophan (250mg) und 5-H-Tryptophan (50mg) (beide aus Griffonia simplicifolia-Extrakt); Vitamin PP (Niacin), das alternative Stoffwechselwege der Serotoninsynthese hemmt; und Vitamin B6, das die Aktivität des

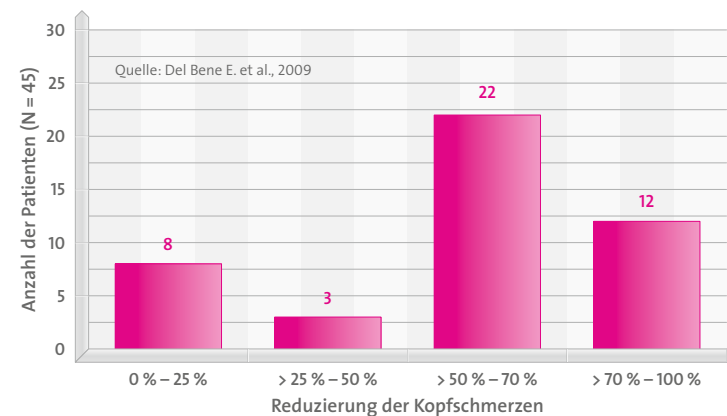
Enzyms, welches 5-OH-Tryptophan in Serotonin umwandelt, optimiert. Der primäre Wirksamkeitsparameter – die Veränderung der Anzahl an Migräneattacken – wurde anhand des Vergleichs der Werte vor und nach dem Prophylaxezeitraum ermittelt.

Resultate

Bei der Folgeuntersuchung nach vier Monaten war bei 8 Probanden (7 Frauen, 1 Mann) keine Besserung, bei 3 Probanden (2 Frauen, 1 Mann) eine geringfügige Besserung (Anfallshäufigkeit war um < 50% reduziert), bei 22 Probanden (13 Frauen, 9 Männer) eine leichte Besserung (> 50–70%) und bei 12 Probanden (10 Frauen, 2 Männer) eine deutliche Besserung (> 70–100%) der Symptome zu beobachten. Lediglich ein Proband berichtete von Nebenwirkungen (Sodbrennen), die wenige Tage nach Absetzen der Behandlung verschwanden, und wurde aus der Studie ausgeschlossen.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Dieses neue pharmazeutische TP/5-HTP-Präparat scheint in der Prophylaxe der episodischen Migräne wirksam zu sein, auch wenn in dieser offenen Studie nur die Anzahl an Migräneattacken pro Monat bewertet wurde. Die Verbindung aus Serotonin-Vorläufersubstanzen und den Vitaminen PP und B6 wird auch gut vertragen, wie anhand der geringen Inzidenz von Nebenwirkungen gezeigt werden konnte.



Anzahl der Patienten mit reduzierten Kopfschmerzen

Synthese, Bildung und Auftreten von Verunreinigungen in biotechnologisch hergestelltem L-Tryptophan.

Literaturhinweis

Adv Exp Med Biol 1999; 467:469-80 (ISSN: 0065-2598)

Simat TJ; Kleeberg KK; Muller B; Sierts A

Institut für Lebensmittelchemie, Universität Hamburg.

thomas_simat@public.uni-hamburg.de

Im Rahmen einer Marktstudie wurde das Kontaminationsmuster von L-Tryptophan (Trp) pharmazeutischer Qualität und Futtermittelqualität an 22 Chargen 6 verschiedener Hersteller wurde untersucht. Bisher konnten in Tryptophan des Hersteller Showa Denko (SD-Trp), das als Auslöser der Autoimmunerkrankung Eosinophilie-Myalgie-Syndrom (EMS-Syndrom) bekannt ist, fünf fallassoziierte Schadstoffe strukturell dargestellt werden.

Dabei ist die 3 α -Hydroxy-1,2,3,3 α ,8,8 α -Hexahydropyrrol-Indol-2-Carbonsäure (PIC), eine Indolin-Verbindung, eine der mengenmäßig am häufigsten auftretenden Abbauprodukte von nicht gebundenem Trp während der oxidativen Behandlung. 2-(3-Indolylmethyl)-L-Tryptophan (IMT) und 2-(2-Hydroxyindolin)-Tryptophan (HIT) sind beide 2-substituierte Trp-Derivate. IMT wurde bei der Reaktion von Trp mit Indol-3-Methanol bzw. Indol-3-Acetaldehyd synthetisiert.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, dass beim Abbau von Trp-Metaboliten in der Übergangsphase mesomeriestabilisierte Kationen gebildet werden können, die mit überschüssigem Trp reagieren und 2-substituierte Trp-Derivate ausbilden. Der Abbau von Trp-Metaboliten könnte durch erhöhte oder geringe pH-Werte induziert werden, die während der nachfolgenden Verarbeitung der Trp-Fermentationsbrühe auftreten. IMT wurde in Tryptophan pharmazeutischer Qualität und Futtermittelqualität in Mengen von < 20–1.400 mg/kg entdeckt.

1,1'-Ethylen-bis-[L-Tryptophan] (EBT) wird unter sauren Bedingungen aus Acetaldehyd und Trp gebildet und dient als Marker für EMS-verdächtiges Trp. 3-Phenylaminoalanin (PAA) ist der einzige fallassoziierte Schadstoff, der nicht von Trp abstammt. Geringe Mengen von PAA (20 mg/kg) konnten in Trp von Futtermittelqualität eines Herstellers gefunden werden. Nicht mit dem EMS-Syndrom korrelierte 1,2,3,4-Tetrahydro-Beta-Carbolin-3-Carbonsäuren von Trp und Formaldehyd, Acetaldehyd und Indol-3-Acetaldehyd konnten im untersuchten Trp-Rohmaterial gefunden werden (< 10–13.500 mg/kg). Um die Sicherheit von Arzneimitteln, in denen Trp enthalten ist, zu garantieren, wird der EBT-Gehalt (< 10 mg/kg Trp) und die Summe der in der Absorptionsmessung bei UV 220 nm auffindbaren Schadstoffe (< 400 mg/kg Trp) von den EU-Behörden mit Grenzwerten belegt.

Sicherheit von 5-Hydroxy-L-Tryptophan.

5-Hydroxy-L-Tryptophan (5-HTP) ist die unmittelbare Vorläufersubstanz in der Biosynthese von 5-Hydroxytryptamin (5-HT; Serotonin) aus der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan (L-Trp).

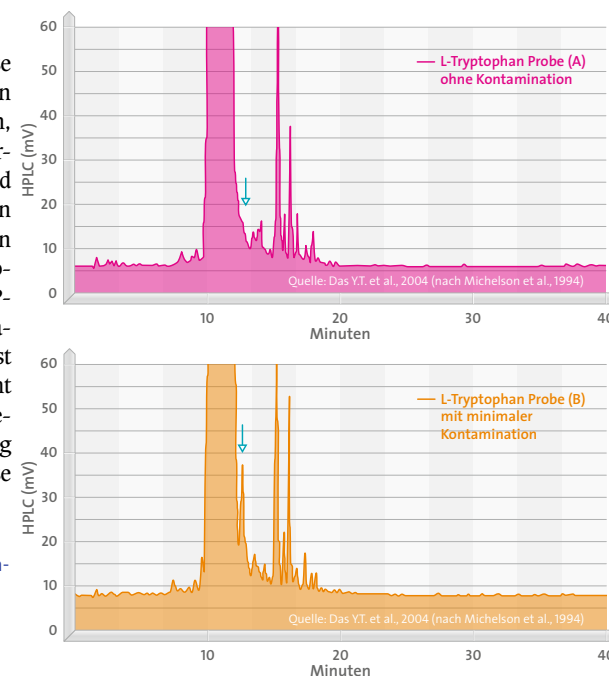
Die Verwendung von L-Trp als Nahrungsergänzungsmittel wurde 1989 wegen des gehäufteten Auftretens des Eosinophilie-Myalgie-Syndroms (EMS) eingestellt, welches auf kontaminiertes synthetisch hergestelltes L-Trp eines einzelnen Herstellers zurückgeführt werden konnte.

5-HTP hat sich seither anstelle des vom Markt genommenen L-Trp zu einem beliebten Nahrungsergänzungsmittel entwickelt. Aufgrund seiner chemischen und biochemischen Verwandtschaft mit L-Trp, steht 5-HTP hinsichtlich seiner sicheren Anwendung unter strenger Überwachung seitens der Konsumenten, der Industrie, der Wissenschaft und der Regierung.

Es sind jedoch in den vergangenen 20 Jahren trotz des weltweiten Einsatzes von 5-HTP keine eindeutigen Toxizitätsfälle (abgesehen von einem nicht geklärten Fall einer Kanadierin) bekannt geworden.

Im Zuge einer gründlichen Analyse mehrerer 5-HTP-Quellen waren keine toxischen Verunreinigungen, die den mit L-Trp assoziierten Verunreinigungen ähnlich sind, und auch keine anderen nennenswerten Verunreinigungen festzustellen. Ein geringgradiger Peak im Chromatogramm (Peak X) einiger 5-HTP-Proben ist aufgrund chromatographischer Artefakte und äußerst geringer Konzentrationen nicht glaubwürdig und hat zu unangemessenen Spekulationen in Bezug auf die chemische Wirkungsweise und Toxizität von 5-HTP geführt.

HPLC Analysen von unterschiedlichen L-Tryptophan Proben ohne Kontamination (A) und mit minimaler Kontamination (B) [peak X] (nach Michelson et al., 1994)

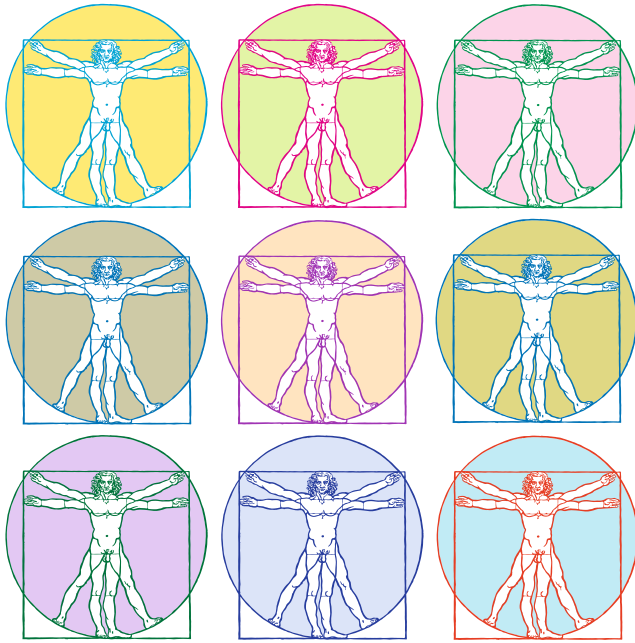


Literaturhinweis

Toxicol Lett, 15. April 2004; 150(1):111-22 (ISSN: 0378-4274)

Das YT; Bagchi M; Bagchi D; Preuss HG

ISSI Laboratories Inc., 515 Blue Ridge Avenue, Piscataway, NJ 08854, USA.



VitaBasix[®]

Stop Aging. Start Living!

LHP Inc., P.O. Box 4237
NL-6202 WB Maastricht

Tel.: 00800-1570 1570
Fax: 00800-1570 1590

oder 0031-43-7999 317
oder 0031-43-7999 335

www.vitabasix.com
info@vitabasix.com