

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

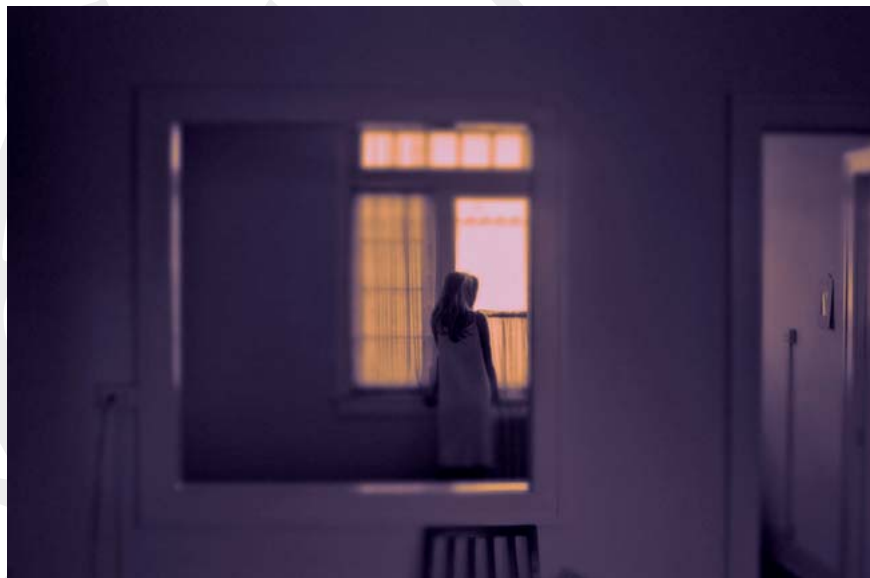
Alexander Römmler, Josefine Römmler

Zusammenfassung

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



Serotoninmangel kann Ursache einer Depression sein. Die Zufuhr geeigneter Vorstufen kann Abhilfe schaffen. © PhotoDisc; nachgestellte Situation.

tive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) angezeigt und oft auch hilfreich sind. Der Prozentsatz unbefriedigender Therapieergebnisse sowie krankheits- und medikationsbedingter Nebenwirkungen ist jedoch beträchtlich [13]. 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 [29, 30, 37]. Daher sind alternative Behandlungskonzepte wünschenswert, wozu der Einsatz der Serotoninvorstufen L-Tryptophan 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 [29]. Angesichts einer solchen Doppelfunktion spricht man auch von der „Dualität“ des serotonergen Systems [36] 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 [9, 20, 23, 24, 30, 32]. Dies konnte auch im fortgeschrittenen Alter gezeigt werden und ist mit entsprechender Klinik assoziiert [6, 30].

Serotonin spielt bei vielen lebenswichtigen Funktionen des Organismus eine wichtige Rolle (🟢 **Tab. 1**) – nicht nur beim Menschen, sondern bei praktisch allem tierischen Leben [33]. 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 [33, 35]. Denn er umfasst die Bereiche von der Energiezufuhr (Nahrungssuche, Lokomotion, Kognition, Verhalten, Kontrolle bei Auswahl und Sättigung, Balance diverser Neurotransmittersysteme) bis zum Nah-

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

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

rungsmittelmetabolismus (Verdauungsenzyme, Darmmotilität, Regeneration und Funktion der beteiligten Organsysteme und mehr), was lebenswichtige Funktionen repräsentiert.

Darmresorption und Blut-Hirn-Schranke: der Serotonin-Syntheseweg

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 (🟢 **Abb. 1** oben). 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 [20, 23, 24, 38].

LT wird peripher im Blut sowie im ZNS zu **5-Hydroxy-Tryptophan (5-HTP, 5HTP)** hydroxyliert (🟢 **Abb. 1** mittig). Das hierzu benötigte und begrenzt vorhandene Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) wird

Tab. 2 Klinik von Tryptophan/Serotonin-Defiziten im PS.

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

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.

🟢 **Merke:** In solchen Fällen kann der funktionelle Engpass durch direkte Gabe von 5HTP überbrückt werden.

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)** (🟢 **Abb. 1** mittig). 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 (🟢 **Abb. 1** unten), 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 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.

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 [29, 30].

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-

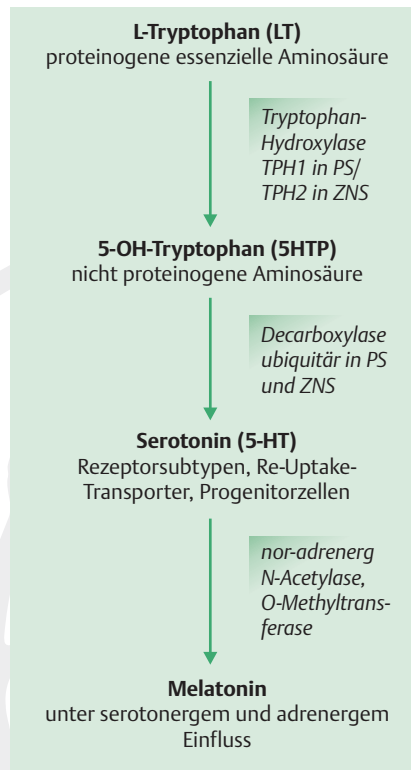


Abb. 1 Biochemie von Tryptophan–5HTP–Serotonin–Melatonin und beteiligte Enzymsysteme (kurziv).

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 periphe-

ren 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 β -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 Serotonanstieg 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 ernährungsbedingten 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 [8, 28, 29, 34]; 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 Besse-



Abb. 2 Stressbelastungen können auch zu einem funktionellen Serotoninmangel führen. © MEV; nachgestellte Situation.

rung oder Beseitigung von Auswirkungen eines Serotonindefizits im ZNS oder PS zeigen lassen.

Von den umfangreichen Tierexperimenten sind neuere Daten des Berliner Max-Planck-Instituts besonders herausragend: Nach Ausschalten des peripheren TPH1 und damit der peripheren Serotonsynthese 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 [14, 25], nicht aber durch LT [27].

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 [11, 21]. Dazu passen auch humane Daten über höhere Abort- und Fehlbildungsraten bei Neugeborenen, deren Mütter im ersten Trimester dosisbezogen bestimmte SSRI eingenommen hatten [2, 22].

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 (Abb. 2), Insomnie, Inflammation, physische Aktivitäten sowie Depressionen kognitiv, vegetativ und emo-

tional nachteilig auswirken können [1, 17]. 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 [12]. Auch eine funktionelle Herzinsuffizienz sowie Störungen der Thrombozytenfunktion mit Auswirkungen auf die Blutgerinnung können durch Serotoninmangel bedingt sein [5, 15].

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 [3]. Prof. Pöldinger, eine über viele Jahre führende psychiatrisch-neurologische Kapazität im deutschsprachigen Raum, hat unter 5HTP im Vergleich zu einem SSRI bei diversen serotoninassozierten Beschwerden wie Depressionen, Ängstlichkeit, Insomnie und Somatik signifikante Verbesserungen bei reduzierten Nebenwirkungsraten belegen können [26]. Einflüsse auf die Essregulation und das Sättigungsgefühl sind belegt [10, 31], ebenso auf endokrine Achsen [18] oder gar auf

Schlafstörungen bei Kindern [4]. Im Hormonzentrum München wurden bei mehreren hundert inklusive Labor gut dokumentierten Behandlungsfällen die derzeitigen Anwendungsmodalitäten erarbeitet und sehr zufriedenstellende Verbesserungen serotonerg assoziierter Beschwerden verifiziert [29,30]. 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% [3,19].

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 [26,29,30], während ein zu kurzes Intervall wie morgens und mittags gegenüber Placebo vermehrt zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel und Darmproblemen führen kann [7]. 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 Mitbe-

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 Konzentratio-



nen von 6–14% nachgewiesen – vermutlich als Abwehr gegenüber Fressfeinden. Die Samen der Heilpflanze Griffonia simplicifolia (● Abb. 3) dienen als Ausgangsstoff zur schonenden Extraktion von 5HTP als Heilmittel beim Menschen.

Griffonia simplicifolia ist eine verholzte Schlingpflanze aus der Familie der Hülsenfrüchtler (Fabaceae), die im Regenwald Westafrikas wächst. Sie wird 3–4 m hoch und hat unauffällige grüne Blüten. Später bilden sich schotenförmige Früchte, die zur Reife explodieren und dabei die schwarzen Samen in die Umgebung schleudern.

teilung 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 [13]. 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 prä- oder postsynaptischen Spalt (z. B. Triptane, Buspiron und weitere sehr selektive Rezeptoragonisten). Dies kann bei serotonergen Störungsursachen, die nicht durch einen vollständigen Rezep-

torausfall 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 [16]. 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 Sympto-

matiken 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 Einnahmeintervallen 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.

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 (🟢 **Kasten**).

Interessenkonflikt: Dr. A. Römmler erklärt, dass mit der Firma Vitabasix (www.vitabasix.com) persönliche Verbindungen bestehen, da sie – wie andere Firmen auch – seit Jahren als Aussteller und Unterstützer bei GSAAM-Kongressen auftreten. Dr. J. Römmler erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Online zu finden unter

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1250140>

Literatur

- [1] **Banasr M, Hery M, Printemps R, Daszuta A.** Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 450–460
- [2] **Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D.** First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80: 18–27
- [3] **Birdsall TC.** 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev* 1998; 3: 271–280
- [4] **Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E.** L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 402–407
- [5] **Cote F, Thevenot E, Fligny C et al.** Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13 525–13 530
- [6] **Esteban S, Garau C, Aparicio S et al.** Chronic melatonin treatment and its precursor L-tryptophan improve the monoaminergic neurotransmission and related behavior in the aged rat brain. *J Pineal Res* 2010; 48: 170–177
- [7] **Fauteck JD.** Datenpräsentation. München: GSAAM-Kongress; 2010
- [8] **Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F et al.** Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 2003; 80: 1495–1501
- [9] **Haider S, Khaliq S, Haleem DJ.** Enhanced serotonergic neurotransmission in the hippocampus following tryptophan administration improves learning acquisition and memory consolidation in rats. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 53–57
- [10] **Halford JC, Harrold JA, Boyland E et al.** Serotonergic drugs. *Drugs* 2007; 67: 27–55
- [11] **Imbesi R, Mazzone V, Castrogiovanni P.** Is tryptophan 'more' essential than other essential aminoacids in development? A morphologic study. *Anat Histol Embryol* 2009; 38: 361–369
- [12] **Jørgensen HS.** Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 2007; 54: 266–288
- [13] **Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al.** Initial severity and antidepressant bene-
- fits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45
- [14] **Lesurtel M, Graf R, Aleil B et al.** Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006; 312: 104–107
- [15] **Li N, Wallén NH, Ladjevardi M, Hjemdahl P.** Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 517–523
- [16] **Lowe SL, Yeo KP, Teng Let al.** L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 473–484
- [17] **Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS et al.** Regulation of neurogenesis by stress, sleep, exercise and inflammation; implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 1–17
- [18] **Maes M, Van Gastel A, Ranjan R et al.** Stimulatory effects of L-5-hydroxytryptophan on postdexamethasone beta-endorphin levels in major depression. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 340–348
- [19] **Magnussen I, Nielsen-Kudsk F.** Bioavailability and related pharmacokinetics in man of orally administered L-5-hydroxytryptophan in steady state. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1980; 46: 257–262
- [20] **Mendelsohn D, Riedel WJ, Sambeth A.** Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 926–952
- [21] **Nakamura K et al.** Late developmental stage-specific role of tryptophan hydroxylase 1 in brain serotonin levels. *J Neurosci* 2006; 26: 530–534
- [22] **Nakhai-Pour HR et al.** Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010; DOI 10.1503/cmaj.091208
- [23] **Neumeister A, Turner EH, Matthews JR et al.** Effects of tryptophan depletion vs. catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 524–530
- [24] **Nishizawa S, Benkelfat C et al.** Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5308–5313
- [25] **Paulmann N, Grohmann M, Voigt J-P et al.** Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic β -cells by protein serotonylation. *PLoS Biology* 2009; 7: e1000229
- [26] **Poldinger W, Calanchini B, Schwarz W.** A functional-dimensional approach to depres-

sion: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology* 1991; 24: 53–81

- [27] **Reyes-Gonzales MC, Fuentes-Broto L, Martínez-Ballarín E et al.** Effects of tryptophan and 5-hydroxytryptophan on the hepatic cell membrane rigidity due to oxidative stress. *J Membr Biol* 2009; 231: 93–99
- [28] **Robichaud M, Debonnel G.** Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats. *J Neuroendocrinol* 2005; 17: 179–185
- [29] **Römmler A.** Anti-Aging News spezial 2010; 01: 2–7. Im Internet: www.antiagingnews.net; Stand: 15.06.2010
- [30] **Römmler A.** Das Serotonin-Defizit-Syndrom: Substitution mit 5-OH-Tryptophan effektiv. *Z Orthomol Med* 2005; 3: 15–18
- [31] **Rondanelli M, Klersy C, Iadarola P, Monteferrario F, Opizzi A.** Satiety and amino acid profile in overweight women after a new treatment using a natural plant extract sublingual spray formulation. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1174–1182
- [32] **Rosa-Neto P, Diksic M, Okazawa H et al.** Measurement of brain regional α -[11C] methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 556–563
- [33] **Russo S, Kema IP, Bosker F, Haavik J, Korf J.** Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 258–268
- [34] **Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M et al.** Dehydroepiandrosterone monotherapy in mid-life-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 154–162

- [35] **Tecott LH.** Serotonin and the orchestration of energy balance. *Cell Metab* 2007; 6: 352–361
- [36] **Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S et al.** Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 3: 76
- [37] **Yamane F, Okazawa H, Blier P, Diksic M.** Reduction in serotonin synthesis following acute and chronic treatments with paroxe-

tine, a selective serotonin reuptake inhibitor, in rat brain: an autoradiographic study with alpha-[14C]methyl-L-tryptophan(2). *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1481–1489

- [38] **Zimmermann RC, McDougle CJ, Schumacher M et al.** Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1160–1164



Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler

Ehrenpräsident Deutsche Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin (GSAAM) München e. V.
Siebenbürgener Str. 13
81377 München
aDrRoe@aol.com

PD Dr. Alexander Römmler arbeitete als Facharzt für Gynäkologie mit den Schwerpunkten Endokrinologie und Reproduktionsmedizin sowie Andrologie. 1981 gründete er das Hormonzentrum München, wo er bis 2009 praktizierte. Als Gründer und langjähriger Präsident der GSAAM e. V. (1998–2009) ist er jetzt deren Ehrenpräsident. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet Endokrinologie, Prävention und Anti-Aging-Medizin, dazu kontinuierlich Vorträge, Uni-Vorlesungen, Seminare, wissenschaftliche Artikel und Buchbeiträge.



Dr. med. Josefine Römmler

Medizinische Klinik Innenstadt,
Endokrinologie
LMU München
Ziemssenstraße 1
80336 München
josefine.roemmler@med.uni-muenchen.de

Dr. Josefine Römmler absolvierte das Studium der Humanmedizin an den Universitäten Budapest und Würzburg und promovierte auf dem Gebiet der Klinischen Neurophysiologie der Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg. Seit Oktober 2005 ist sie als Assistenzärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin an der LMU München beschäftigt. Ihre Forschungsschwerpunkte liegen auf dem Gebiet der Endokrinologie, insbesondere in der Diagnostik und Therapie von Hypophyseninsuffizienz, Akromegalie und Morbus Cushing.