

Das Serotonin-Defizit-Syndrom: Substitution mit 5-OH-Tryptophan effektiv

Alexander Römmler

Schlüsselworte

Serotonin-Defizit-Syndrom, Serotonin, Melatonin, L-Tryptophan, 5-OH-Tryptophan

Zusammenfassung

Bei vielen affektiven und somatischen Störungen ist an einen funktionellen Serotoninmangel zu denken („Serotonin-Defizit-Syndrom“). Neben der Klinik ist eine Objektivierung durch eine Serotonin- und Melatoninbestimmung im Blut hilfreich. Sie lässt auch Untergruppen erkennen, die lediglich periphere oder zentrale Serotonindefizite vorweisen. Bei leichten und milden Depressionen, Schlafproblemen und ihren assoziierten Störungen ist der Ausgleich eines Serotonindefizits durch Substitution mit dessen Präkursoren L-Tryptophan und 5-OH-Tryptophan möglich und durch kontrollierte Studien sowie eigene Erfahrungen nebenwirkungsarm belegt.

Endogene Depressionen sind heute als Störungen im System der Neurotransmitter erkannt [30, 32, 40–42]. Im Mittelpunkt stehen ein funktioneller Mangel an biogenen Aminen und Katecholaminen wie Serotonin, Melatonin, Dopamin und Noradrenalin. Neben deren Defiziten können auch eine gestörte Balance zueinander (Desynchronisation), Punktmutationen der Rezeptoren oder synaptischen Transportersysteme eine wesentliche Störungsursache darstellen sowie der Einfluss von Stressoren, vermittelt durch Corticotropin-Releasinghormon (CRF) und Cortisol.

Für Dopamin/Noradrenalin ist das L-Phenylalanin bzw. das daraus gebildete Tyrosin und für Serotonin/Melatonin das L-Tryptophan der essenzielle Präkursor, beide Aminosäuren werden durch die Nahrung aufgenommen (**Tab. 1**). Ihre Verfügbarkeit stellt eine der Voraussetzung zur Biosynthese der Botenstoffe in der Peripherie sowie im ZNS dar.

Von Bedeutung ist, dass Serotonin die Blut-Hirnschranke nicht überwinden kann. Daher muss sein Präkursor L-Tryptophan (LT) bzw. 5-OH-Tryptophan (5HTP) ausreichend ins ZNS gelangen. Zusammen mit anderen langkettigen Aminosäuren benötigt LT einen Carrier für den Transport durch die Darmwand sowie die Blut-Hirnschranke. Hierbei können sich diese Aminosäuren gegenseitig bei der Aufnahme behindern, weshalb die Resorption von LT nur in einer Größenordnung von etwa 10% gelingt, im ZNS können nur etwa 1% des zugeführten LT nachgewiesen werden [3]. Dagegen benötigt 5HTP keinen aktiven Transporter, es ist nach oraler Aufnahme zu etwa 70% im ZNS nachweisbar [25]. Daher beträgt auch die therapeutische Substitutionsdosis von 5HTP nur etwa 1/10 der des LT (z. B. 200 mg versus 2000 mg oral).

Zwei Isoformen für das Tryptophan-Hydroxylase-Gen

Serotonin wird sowohl in der Peripherie als auch im ZNS synthetisiert (**Tab. 1**), wofür zwei verschiedene Tryptophan-Hydroxylase-Gene (TPH1, TPH2) verantwortlich sind [43]. Wenn auch bei den meisten Menschen die Genaktivität beider Isoformen gleich ist, kann dennoch

in Einzelfällen entweder die periphere oder die zentrale Enzymaktivität isoliert beeinträchtigt sein, was dann wegen der Bluthirnschranke zu unterschiedlichen, also entweder zu peripheren oder zentralen Symptomen eines Serotonindefizits führen kann (**Tab. 2**).

Klinik eines Serotonin-Defizits

Zu den zentralen Symptomen eines funktionellen Serotoninmangels gehören Störungen der Stimmungslage (Depressionen, Ängste, Panikattacken, Aggressivität), der Essregulation (vermindertes Sättigungsgefühl, Vorlieben für Kohlenhydrate und Süßigkeiten, „Schokoladenattacken“), der Schlafarchitektur (Ein- und Durchschlafstörungen, ausbleibende Erholung) und des Gedächtnisses. Während eine Dysregulation der Gefäße des Kopfes (Kopfschmerzen, Migräne) wohl vom zentralen und peripheren Serotonin gemeinsam beeinflusst wird, zählen andere Tonisierungen wie die der Herzkranzgefäße (Koronarspasmen, Herzinfarkt), Muskulatur (Fibromyalgien, Skoliose) sowie Darmsymptome (Reizdarm) zu den peripheren Symptomen eines Serotoninmangels (**Tab. 2**) [43]. Da Serotonin in großen Mengen in den Thrombozyten transportiert und auch in Lymphozyten produziert wird, lassen sich bei einem Defizit störende Auswirkungen auf die Blutgerinnung und das Immunsystem nachvollziehen [6, 7, 21]. Schließlich kann ein Serotonindefizit als Vorstufe des Melatonins zu dessen Mangel beitragen [33, 34]. Ein Serotoninmangel ist also neben Depressionen mit einer Vielzahl weiterer Störungen assoziiert, weshalb wir

Tab. 1 Die Synthese von Noradrenalin und Adrenalin sowie von Serotonin und nachfolgend Melatonin.

Neurobiologische Transmission	
Noradrenerg	Serotonerg
Phenylalanin ↓①	Tryptophan ↓①
Thyrosin ↓⑧	5-OH-Tryptophan ↓②
DOPA ↓②	Serotonin ⇔⑤,⑥,⑦ ↓③
⑤⑩ ⇔ Dopamin ↓⑨	N-Acetyl-Serotonin ↓④
⑤⑩ ⇔ Noradrenalin ↓⑩	Melatonin ↓ AAA
⑤⑩ ⇔ Adrenalin	5-Methoxytryptamin

Beteiligte Enzyme (↓Umbau; ⇔Abbau):
 ① Hydroxylase: Tryptophan-H, Phenylalanin-H; ② Decarboxylase: L-aromatic-amino-acid-decarboxylase AADC;
 ③ N-Acetyltransferase; ④ Hydroxy-Indol-O-Methyltransferase (HIOMT);
 ⑤ Monoaminoxidase (MAO); ⑥ Nikotinamid-adenin-dinucleotid (NAD),
 ⑦ NADP (NAD-Phosphat); ⑧ Tyrosinhydroxylase; ⑨ Dopaminhydroxylase;
 ⑩ N-Methyltransferase; ⑪ Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT);
 AAA = Aryl-Acylamidase

den Begriff „Serotonin-Defizit-Syndrom“ bevorzugen [33]. Patienten mit schweren affektive Störungen gehören in die Hand spezialisierter Fachärzte. Bei leichten und milden Depressionen und damit zusammenhängenden psychosomatischen Störungen kann der nicht spezialisierte Arzt einen orientierenden Fragenkatalog verwenden, der typische Symptome eines Serotoninmangels erfasst (**Tab. 2**) und die Verdachtsdiagnose festigt. Noch besser ist die Benutzung von validierten Symptomen-Scores (z. B. Hamilton-Rating-Score, Beck-Depression-Inventory-Score, Major Depression Score von der Weltgesundheitsorganisation). Ein weiterer Schritt wäre die Objektivierung der Diagnose durch eine Blut-

bestimmung von Serotonin und Melatonin [33]. Für Serotonin muss Serum verwendet werden, dass innerhalb von 30–60 Minuten nach Blutentnahme und Gerinnung durch Zentrifugieren und Dekantieren gewonnen wird. Eine solche Bestimmung dient der Diagnostik und gleichzeitig auch der objektiven Kontrolle der Dosierung sowie des Behandlungsverlaufs einer Substitution.

Interpretation von Serotonin-Blutspiegeln

Niedrige Blutspiegel, wie sie bei einem Serotonin-Defizit-Syndrom zu erwarten sind, interessierten bisher kaum. Wir mussten daher unter Benutzung der sehr exakten HPLC-Bestimmungsmethode erst Referenzbereiche etablieren.

Niedrige Serotoninspiegel

- Die Serotoninspiegel von Gesunden liegen im Mittel bei etwa 200 ng/ml, wobei wir einen Referenzbereich von etwa 120–380 mg/ml angeben. Patienten mit Depressionen haben – in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome – meist sehr niedrige Spiegel, im Mittel etwa 75 ng/ml (**Abb. 1**).
- Sind die Blutwerte des Serotonins extrem niedrig, dann kann das durch einen Medikamenteneinfluss bedingt sein. Viele der modernen Antidepressiva wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) blockieren auch in der Peripherie die Wiederaufnahme des Serotonins in die Thrombozyten, was sich bei der Gerinnung herausstellt und zu den extrem niedrigen Blutspiegeln im Serum führen kann (**Abb. 1**). Auch einige blutdrucksenkende Pharmaka inklusive β -Rezeptorenblocker können zu niedrigen Serotonin- und nachfolgend auch niedrigen Melatoninspiegeln führen, was die häufig damit verbundenen Schlafstörungen erklären kann.
- Werden niedrige Serotoninspiegel gemessen und fehlen dennoch depressive Beschwerden, kann es sich zum einen lediglich um einen peripheren

und nicht zentralen Serotoninmangel handeln, weshalb gezielt nach peripheren Symptomen gefragt werden sollte (**Tab. 2**). Zum anderen können aber auch manche zentralen Symptome wie Depressivität, wenn sie leicht sind, durch andere antidepressiv wirkende Hormone überspielt, d.h. maskiert werden. So wirken hohe Blutspiegel des DHEA (Dehydroepiandrosteron) oder des Testosterons deutlich antidepressiv. Dennoch besteht ein Serotoninmangel, der sich bei anderen Serotonin-assoziierten Beschwerden klinisch manifestieren kann.

Unauffällige Serotoninspiegel bei Serotonin-Mangelsymptomatik

- Liegen die peripheren Serotoninspiegel gut im Referenzbereich und es bestehen dennoch ausgeprägte „zentrale“ Mangelsymptome wie Depressionen und Schlafstörungen oder Störungen der Essregulation, dann ist an einen nur „zentralen“ Serotoninmangel zu denken (**Abb. 1**, Depressionen II). Ist die klinische Symptomatik recht eindeutig, kann man unter dieser Verdachtsdiagnose dennoch einen Behandlungsver-

Tab. 2 Wichtige klinische Symptome des „Serotonin-Defizit-Syndroms“.

- Zentrale Symptome (ZNS)**
 - Depressionen
 - Angststörungen
 - Autoaggression
 - Schlafstörungen
 - Ess-Störungen (Sättigung)
 - Gedächtnisminderung
- Periphere Symptome (Somatik)**
 - Vasokonstriktion (Koronar-spasmen)
 - Colon irritabile (Reizdarm)
 - Fibromyalgien (Schmerzempfindlichkeit)
 - Skoliose
 - Thromboseneigung (Thrombozytenaggregation)
 - Inflammation (Immun-Dysfunktion)
 - Melatonin-Mangel
- Gemischt zentrale-periphere Symptome**
 - Kopfschmerzen
 - Migräne

such machen (s. u.) und wird dann eine deutliche Besserung der Symptomatik parallel zum weiteren Anstieg der peripheren Serotoninspiegel registrieren.

Substitution mit L-Tryptophan (LT) oder 5-OH-Tryptophan (5HTP)

Depressionen werden heute medikamentös vorwiegend mit Pharmaka wie SSRI behandelt. Dies ist verwunderlich, mehren sich doch die Berichte über nennenswerte Nebenwirkungen einerseits und fragliche Wirksamkeit (Plazeboeffekt von 50–89%) andererseits [2, 27, 29]. So soll die Blutungsrate im oberen Gastrointestinaltrakt unter SSRI im Mittel signifikant um das 3–3,6fache erhöht sein [12, 13], in Kombination mit Acetylsalicylsäure oder modernen Antiphlogistika um das 7–15fache höher. Auch das Suizidrisiko unter SSRI ist nicht nur bei Jugendlichen, sondern in allen Altersgruppen erhöht [17]. Nennenswerte Raten (10–20%) an Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Verstopfung und Schlaflosigkeit sowie öfters (bis 10%) Schwindel, Müdigkeit, Leberstörungen, Libidoverlust oder Gewichtsveränderungen werden berichtet.

Alternativ kann durch Gabe der natürlichen Präkursoren des Serotonins, nämlich durch L-Tryptophan (LT) oder 5-OH-Tryptophan (5HTP), eine „Reparatur“ des Serotonin-Defizits versucht werden. Neuere Reviews wissenschaftlicher Studien aus den letzten Jahren haben dessen Effektivität und geringe Nebenwirkungsrate belegt [3, 19, 28, 39].

Wegen der besseren Resorption bevorzugen wir die Gabe von 5HTP statt LT. Eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Anstieg des Serotoninspiegels und der Dosis von 5HTP lässt sich belegen, parallel dazu verbessert sich die klinische Symptomatik (Abb. 2). Die Effekte treten schon nach etwa 2–3 Wochen ein. Liegen die Ausgangswerte des Serotonins unter 100 ng/ml, kann mit 200 mg 5HTP oral abends begonnen

werden, sonst mit 100 mg. In 100 mg-Schritten kann die Dosis gesteigert werden. Selten werden mehr als 400–600 mg 5HTP täglich benötigt. In Einzelfällen tritt keine ausreichende Wirkung ein, die Blutspiegel belegen dann auch keinen nennenswerten

Anstieg des Serotonins. In solchen Fällen sollte einerseits an die notwendigen Ko-Faktoren der Serotoninsynthese gedacht werden, zu denen ausreichende Spiegel von Östradiol und von B₆-Vitamin gehören. Andererseits gibt es aber Faktoren, die den Abbau von

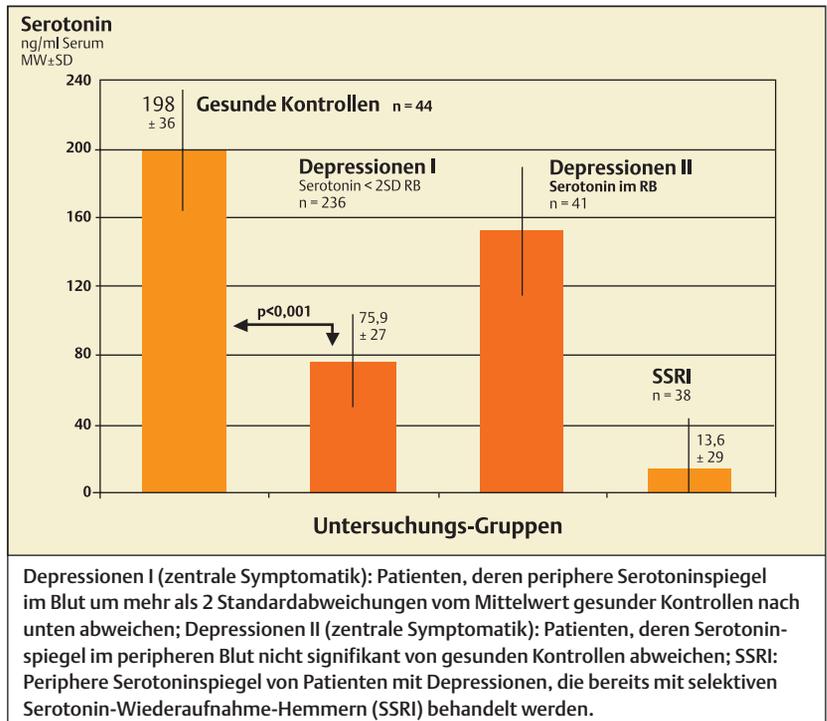


Abb. 1 Serotonin-Defizit-Syndrom: Periphere Blutspiegel von Serotonin in verschiedenen Kollektiven.

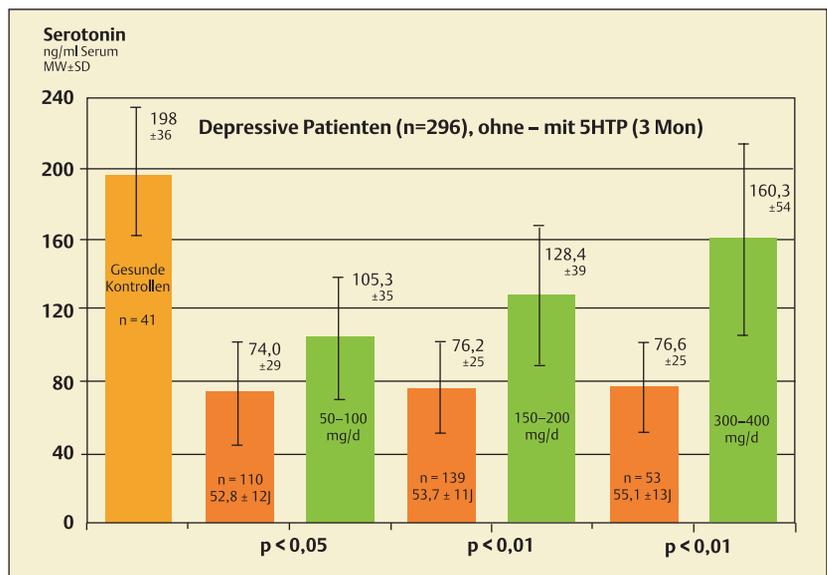


Abb. 2 Patienten mit Depressionen und niedrigen peripheren Serotonin-Blutspiegeln. Veränderungen vor und während Gabe von 5-OH-Tryptophan (5HTP), Dosis-Wirkung.

Tryptophan stimulieren und damit zu einem Fortbestehen des Serotoninmanagements beitragen können. Hierbei stehen Stress, Cortisol und entzündliche Prozesse (Inflammation) an erster Stelle, da sie den Katabolismus von Tryptophan in Kynurenin und seine oft toxischen Folgeprodukte umleiten können [19, 24, 37, 44]. Interessanterweise werden durch Substitution mit LT oder 5HTP nicht nur die Serotoninspiegel in der Peripherie sowie im ZNS angehoben, sondern es können sich auch andere Neurotransmitter und Botenstoffe wie Melatonin, Beta-Endorphin, Dopamin, Noradrenalin und sogar ACTH verbessern, was zur Wirkungseffektivität beitragen mag [11, 16, 18, 22, 23].

Klinische Studien mit 5HTP

Depressionen und Panikattacken

Unter 200 mg 5HTP täglich konnten signifikant in bis zu 44% versus 19% bei Placebo in Tests induzierte Panikattacken verhindert werden [26, 38]. Über die Wirkung bei Depressionen sind mehrere Reviews über bis zu 108 Studien erschienen, die zwar auf oft nennenswerte Studienmängel hinweisen, aber die Wirksamkeit von 5HTP insgesamt belegen [1, 3, 39]. In zwei gut verwertbaren plazebokontrollierten Studien ist der Besserungseffekt (Relatives Risiko; 95% Vertrauensbereich) mit 4,1 (1,3–13,2) eindrucksvoll [39]. Andere haben 5HTP im direkten Vergleich mit einem SSRI (Fluvoxamin) getestet und 5HTP in der antidepressiven Hauptwirkung sowie in sämtlichen Subskalen als nicht nur wirksam, sondern sogar noch als leicht überlegen gefunden, zusätzlich traten seltener Nebenwirkungen auf [32]. Auch durch Auswertung unseres umfangreichen Patientenkollektivs sind solche Behandlungserfolge bei seltenen und dann nur leichten Nebenwirkungen voll zu bestätigen.

Schlafstörungen (Insomnie)

Bei Kindern und Erwachsenen mit Depressionen und Schlafstörungen

konnte durch diverse Parameter die Wirksamkeit von 5HTP gegenüber Placebo oder SSRI auch bei Insomnie belegt werden [4, 15, 20, 32]. Eigene umfangreichen Erhebungen bei Erwachsenen bestätigen solche Daten.

Essregulation, Gewichtsabnahme

Es ist schon lange bekannt, dass SSRI auch das Sättigungsgefühl gegenüber Kohlenhydraten steigern und so zur Gewichtsreduktion beitragen können; der erfolgreiche Einsatz von Sibutramin ist ein geläufiges Beispiel. LT und 5HTP haben ähnliche „anorektische“ Effekte, wie mehrere Studien nahelegen [5, 8, 9, 31]. Auch im eigenen großen Kollektiv konnte beispielsweise die Reduzierung der (abendlichen) Süßigkeitsattacken unter 5HTP regelmäßig beobachtet werden.

Nebenwirkungen

Bei den üblichen Dosierungen von 100–400 mg 5HTP täglich abends werden nur selten (unter 10%) Nebenwirkungen zu beobachten sein. Ein Teil ist durch gastrointestinale Symptome wie Blähungen oder leichten Durchfall gekennzeichnet, was nach einigen Tagen Pause abklingt sowie durch Einschleichen der Substitution meist zu vermeiden ist. Der andere Teil Nebenwirkungen (unter 5%) hat zentrale Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel, was ebenfalls nach Dosisreduktion und erneutem Einschleichen abklingt. Bei zu rascher Dosissteigerung wird gelegentlich als paradoxe Reaktionen über Unruhe, Aufgeregtheit und Wachheit geklagt, die nach Dosisreduktion abklingen.

Melatonin-Blutspiegel

Tagsüber betragen die Blutspiegel des Melatonins bei Gesunden etwa 9–14 ng/ml, nachts steigen sie um das 10–15fache an, also auf etwa 100–200 ng/ml [34]. Die biochemische Vorstufe des Melatonins ist das Serotonin. Ist letzteres niedrig, wie häufig bei Patienten mit Depressionen, wird meist auch weniger

Melatonin produziert, wie nächtliche Messungen zeigen [10]. Auch die Tageswerte können dann erniedrigt sein. Dies ist aber nicht stets der Fall.

Bei depressiven Patienten kann es nämlich zu einer teils mehrstündigen Phasenverschiebung des nächtlichen Melatoninanstiegs kommen, die noch bis in den nächsten Tag hinein anhält [10]. Dies hat mehrere Auswirkungen. Zum einen kann die Kombination aus niedrigen Serotonin- und Melatoninspiegeln nachts zu Störungen der Schlafarchitektur führen, zum anderen können wegen der Verschiebung noch leicht erhöhte Melatoninspiegel am Tag gemessen (z. B. 14–30 ng/ml) und durch Müdigkeit registriert werden. Wird nun mit 5HTP ausreichend substituiert, dann scheint sich die Phasenverschiebung des Melatonins wieder zu reparieren, was aus den dann normalisierten Melatoninspiegeln sowie der verbesserten Schlafqualität zu folgern ist [34, 36].

Viele somatische und psychisch-affektive Störungen lassen also an ein Serotonin-Defizit-Syndrom denken. Neben einer Pharmakotherapie bietet sich die orale Substitution mit den physiologischen Präkursoren des Serotonins an. Bei milden bis moderaten Störungen ist diese Therapieoption als hilfreich, effektiv und nebenwirkungsarm belegt, größere Studienzahlen wären aber wünschenswert. Umfangreiche eigene und günstige Erfahrungen lassen eine individuell dosierte Gabe von 5-HTP empfehlen, die sich an der Klinik und den Serotonin-/Melatoninspiegeln im Blut orientiert.

Literatur beim Autor erhältlich.

Anschrift des Autors

Privatdozent

Dr. med. Alexander Römmler

Hormon Zentrum München

Westendstrasse 193–195

80686 München

E-Mail: info@hormonzentrum.de