

Tryptophan-Serotonin- Melatonin-System

10 Serotonin-Defizit-Syndrom – eine praxisrelevante Entität

Alexander Römmler

10.1 Einführung

10.1.1 Serotonin

Der Begriff „**Serotonin**“ (5-Hydroxy-Tryptamin = 5-HT) wird häufig mit 2 speziellen Erkrankungen in Verbindung gebracht, mit einem neuroendokrinen Darmtumor (enterales Karzinoid) im Falle einer Überproduktion und mit Depressionen bei funktionellem Mangel. Bei psychischen Störungen hat sich seit den 1980er-Jahren die Ansicht durchgesetzt, dass sie biochemisch durch Ungleichgewichte verschiedener Neurotransmittersysteme, zu denen das Serotonin gehört, beeinflusst werden [80,97,122,139]. Hierauf basieren die Wirkungen von modernen Antidepressiva wie „selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern“ (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor). Sie steuern im synaptischen Spalt oder durch Andocken an spezifische Serotoninrezeptoren dessen Funktionalität, was zu klinisch messbaren Behandlungserfolgen führt.

Zielorgan Gehirn: Serotonin beeinflusst zahlreiche weitere Funktionen im zentralen Nervensystem (ZNS). Sie reichen von der Emotionalität und Kognition über die Neurogenese bis zu vielfältigen Regulationsmechanismen im vegetativen Hypothalamus. Hierdurch werden beispielsweise Temperatur, Appetit und Sättigung, Schmerzempfinden und das Schlaf-Wach-Verhalten moduliert.

Peripheres System: Auch in der Peripherie sind klinisch relevante Serotonineffekte bekannt. Eine intestinale Überproduktion kann zu Diarrhö, vasculärem Flush und Herzstörungen (z. B. Tachykardie) sowie zur Fibrose der Herzklappen führen. Bei einem Mangel werden Funktionsstörungen der Thrombozyten und damit der Blutgerinnung und Wundheilung beobachtet, ebenso eine ver-

minderte Organregeneration von Leber und Pankreas sowie Auswirkungen auf das Herz, die Insulinsekretion und das Immunsystem.

10.1.2 Serotonin-Defizit-Syndrom

Die vielfältigen Einflüsse des Serotonins legen nahe, dass auch Serotonindefizite bei einer Fülle von gesundheitlich relevanten Störungen beteiligt sind, was auch im Alter zu beachten ist. Daher spricht man als Kliniker bei einem Serotoninmangel besser von einem **Defizitsyndrom** als neuer klinischer Entität [122,131,132,134,135]. Andere formulieren mit „serotonerge Vulnerabilität“ [73] oder „Monoamine Neurotransmitter Disorder“ [80] ähnliche Oberbegriffe. Wird die serotonerge Ubiquität bedacht, kann die Beteiligung von Serotonin an zahlreichen Beschwerden und Erkrankungen rasch erkannt und einer meist einfachen Therapie zugeführt werden. **In der Alterssprechstunde stehen neben Beschwerden der Wechseljahre (Östrogene, Progesteron) und der Adrenopause (Dehydroepiandrosteron = DHEA) die Auswirkungen eines Serotonindefizits im Mittelpunkt der ärztlichen Betreuung**, was dessen hohe klinische Relevanz unterstreicht [eigene Daten].

10.2 Beachtenswertes aus Physiologie und Biochemie

Die Diagnostik und Therapie von serotoninassoziierten Beschwerden ist relativ einfach, wenn einige Besonderheiten des serotonergen Systems berücksichtigt werden. Daher werden solche mit Relevanz für die klinische Arbeit vorangestellt.

10.2.1 Blut-Hirn-Schranke, Tryptophan-Hydroxylase 1 und 2

Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Es wird daher getrennt im peripheren und zentralen Kompartiment aus den Vorstufen L-Tryptophan (LT) und 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) gebildet (Abb. 10.1), die als Präkursoren rasch an die jeweiligen Produktionsorte gelangen. Diese Dualität der Synthesebereiche ist auch enzymatisch begründet. Denn das für die Umwandlung von Tryptophan zu 5HTP benötigte Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) kommt in 2 Isoformen vor, es wird in der Peripherie durch das TPH1-Gen und im ZNS durch das TPH2-Gen kodiert [155, 156, 157]. Beide Gene können einzeln oder (häufig) gemeinsam gestört sein, was zu unterschiedlichen klinischen Symptomen führt.

Spezialisten mag interessieren, dass diese generelle Aufteilung nicht ohne Ausnahmen ist:

- **TPH1 wird als nicht neuronale Isoform** zwar grundsätzlich in der Peripherie exprimiert, dazu gehört entwicklungs geschichtlich aber auch die Zirbeldrüse mit Melatonin, was zu beachten ist. Ferner wird TPH1 kurzfristig pränatal auch im Gehirn gebildet, wodurch es die fetale Neurogenese und dadurch auch das spätere affektive Verhalten als Erwachsener beeinflussen kann [114, 169]. Dies unterstreicht die Möglichkeit einer auch pränatal geprägten späteren Depression.
- **TPH2 wird als neuronale Isoform** zwar grundsätzlich im ZNS exprimiert, zusätzlich ist es aber auch peripher im myoenterischen Plexus nachweisbar. Ferner wird zentral gebildetes Serotonin neben anderen Botenstoffen auch über autonome sympathische und parasympathische Nervenstränge vom Hypothalamus in die Peripherie transportiert, wo es Organe wie Leber, Pankreas und Herz erreicht. Dadurch stammt ein gewisser Teil des peripheren Serotonins zumindest lokal auch vom ZNS ab [153].

Dualität: Serotonin wirkt also nicht nur als Neurotransmitter, sondern intra- und parakrin auch als gewebespezifisches Hormon, sowohl im Gehirn als auch in der Peripherie. Als Vermittler solcher

unterschiedlichen Funktionen sind schon über 14 verschiedene Subtypen des Serotoninrezeptors beim Menschen identifiziert worden. Damit Serotonin gebildet werden kann, muss stets eine ausreichende Versorgung mit den Präkursoren Tryptophan und 5HTP gewährleistet sein.

Dualität des serotonergen Systems

Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Daher wird es in den 2 Kompartimenten Gehirn (ZNS) und Peripherie separat aus Tryptophan gebildet (Dualität).

Das hierzu benötigte Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) wird entsprechend in 2 Isoformen genetisch kodiert, TPH1 für die Peripherie und TPH2 für das ZNS.

Serotonin moduliert als Neurotransmitter und als Hormon vielfältige Funktionen mit klinischen Auswirkungen im gesamten Organismus.

10.2.2 Metabolismus von Tryptophan

Tryptophan kann auf mehreren Wegen verstoffwechselt werden, was klinische Auswirkungen hat (Abb. 10.2).

Anaboler Weg: LT ist eine essenzielle Aminosäure, die üblicherweise ausreichend aus der Nahrung über den Darm aufgenommen wird. Sie wird größtenteils im Protein- und Peptidstoffwechsel verwendet, z. B. beim Aufbau der Muskulatur.

Katabole Degradierung: Daneben gibt es einen oxidativen Abbau des LT zu Kynurenin und $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$. Beteiligte Enzyme sind beispielsweise die Tryptophan-Pyrrolase und die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO). Einige Metabolite des Kynureninwegs beeinflussen antiinflammatorisch das Immunsystem, andere können neurotoxisch sein [75, 161, 162].

Hydroxylierung zum 5HTP: Etwa 3% des LT werden einfach durch Anlagerung einer OH-Gruppe mittels der begrenzt vorhandenen TPH (TPH1, TPH2) in 5HTP umgewandelt. Als Kofaktoren dienen Vitamin B_6 (Pyridoxin) und Bioppterin. Durch diese nicht mehr proteinogene Ami-

nosäure eröffnet sich ein völlig neuer Stoffwechselweg zum Serotonin-Melatonin-System. Dieser Schritt ist offensichtlich im gesamten tierischen Leben evolutionär konserviert, was seine hohe Bedeutung für den Organismus nahelegt [140, 150].

Die **Weichenstellung** zur Umwandlung von LT in Kynurenin oder 5HTP ist klinisch von Interesse, wenn damit auch ein Serotoninmangel induziert werden kann [75, 92, 123, 162]. So sollen ein verstärktes Angebot von LT, erhöhte Cortisolspiegel, chronischer Stresseinfluss und inflammatorische Prozesse zu weniger 5HTP und vermehrt Kynurenin führen, was bei der Ursachenklärung niedriger Serotoninspiegel im Blut zu beachten ist. Auch Alkohol kann den LT-Katabolismus mit Bildung spezifischer Metabolite fördern, was zu entsprechenden Nebenwirkungen führen und forensisch sogar als „hochsensitive Alkoholtestung“ verwendet werden kann [14, 67, 68].

L-Tryptophan und seine Hydroxylierung zu 5HTP

Diese Metabolisierung liefert den unmittelbaren Präkursor für Serotonin und dann Melatonin.

Durch hohes Angebot von L-Tryptophan, Stresswirkungen, Alkoholexzess und Inflammation wird dieser Weg eingeschränkt, was zu niedrigen Serotoninspiegeln mit entsprechend nachteiliger Klinik führen kann.

10.2.3 Energieregulation – ein Dach für das 5HTP-Serotonin-System

Mit dem 5HTP-Serotonin-System werden sehr unterschiedliche Funktionen aus dem Tryptophan-Stoffwechsel herausgebildet, sodass sie dem ersten Anschein nach kaum miteinander in Verbindung zu bringen sind. Ein gemeinsamer Nenner ließ sich aber unter dem Stichwort „**Orchestrierung der Energiebalance**“ finden, zu dem Prozesse der Energie- bzw. Nahrungsmittelzufuhr sowie deren Verwertung gehören [81, 140, 150].

Mit dem **Komplex „Energiezufuhr“** kann man Aktivitäten der Nahrungssuche erfassen. Dazu

zählen neben der Lokomotion auch kognitive Prozesse (Neurogenese) zum Erinnern (Nahrungsmittelplätze, Wege) und zur Emotionalität (Gier, vorsichtige Zurückhaltung, Angst), Kontrolle bei der Nahrungsauswahl und Sättigung sowie eine notwendige Balance gegenüber anderen Einflüssen, die aus relevanten Neurotransmittersystemen einfließen.

Im **Komplex „Nahrungsmetabolismus“** sind vegetative Prozesse zusammengefasst, die mit der Regulierung von Darmmotilität und Verdauungsenzymen sowie mit der Regeneration und Funktion der beteiligten Organsysteme (Leber, Pankreas inklusive Insulinsystem) und deren antioxidativem Zell- und Gewebeschutz befasst sind.

Krankheitsbilder: Mithilfe der übergeordneten Charakterisierung „Energieregulation“ wird die große Komplexität des Serotoninsystems verständlicher. Auch ist es damit nachvollziehbar, dass bei Dysfunktionen dieses Systems klinische Störungen in einer solchen Fülle von sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern auftreten können.

Orchestrierung der Energiebilanz

Das 5HTP-Serotonin-System orchestriert den Gesamtprozess **Regulation der Energiebilanz**. Unter diesem Dach lassen sich seine vielschichtigen Funktionen subsumieren. Dazu gehören der Komplex „Energiezufuhr“ mit Lokomotion, Kognition, Emotionalität und Sättigungskontrolle sowie der Komplex „Nahrungsverwertung“ mit Regulierung der Verdauung, Sekretion wie Insulinausschüttung und antioxidativer Gewebeschutz.

10.2.4 Resorptionsverhalten von L-Tryptophan und 5-Hydroxy-Tryptophan

Beide Aminosäuren unterscheiden sich bei der intestinalen Resorption und dem Überwinden der Blut-Hirn-Schranke, was klinische Relevanz hat.

Aktiver Carrier für LT: LT benötigt einen nur begrenzt vorhandenen aktiven Carrier zum Transport durch diese Barrieren. Mit dessen Hilfe soll

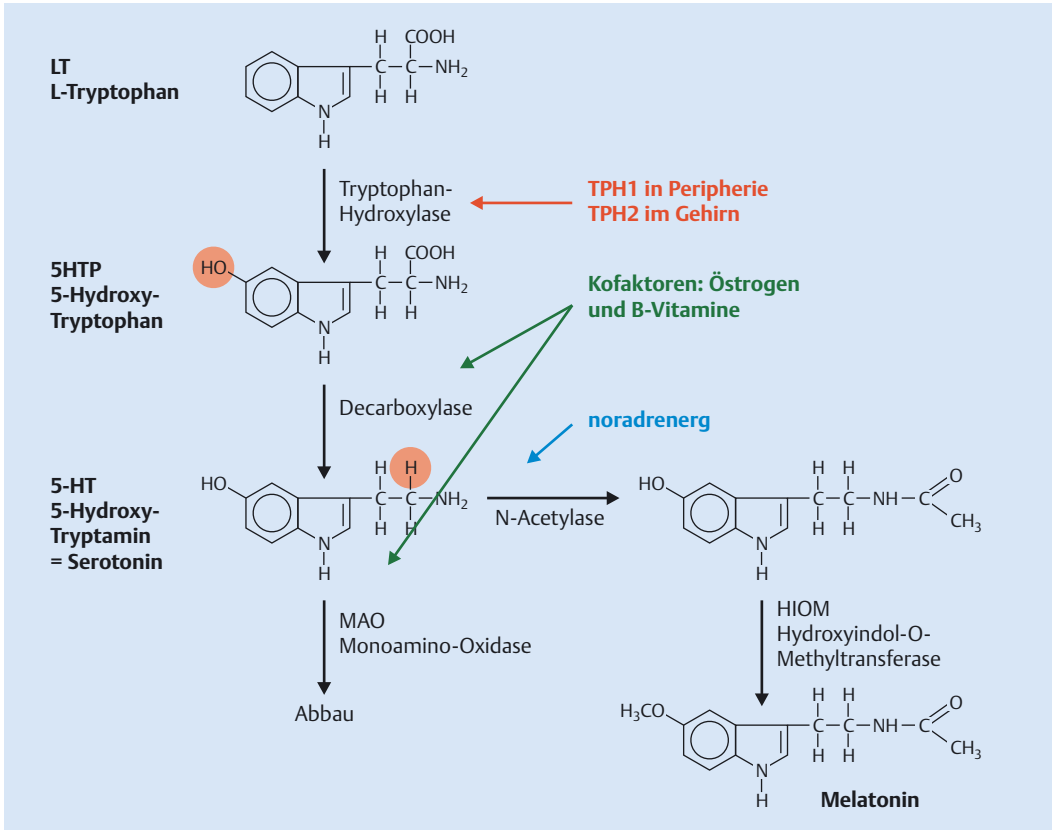


Abb. 10.1 Biochemie von Tryptophan zu 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP), Serotonin und Melatonin (modifiziert nach [126]).

schließlich etwa 1% des aufgenommenen Tryptophans ins Gehirn gelangen [19,75]. Der Carrier wird auch von anderen langkettigen bzw. verzweigten Aminosäuren wie Tyrosin, Phenylalanin, Valin, Leucin und Isoleucin benutzt, wodurch eine kompetitive Verdrängung des LT erfolgen kann. Für die Gehirnaufnahme ist daher die Relation zwischen LT und anderen Aminosäuren im Blut ein entscheidender Faktor.

Tryptophan-Verdrängungstest: Durch einen Trunk aus kompetitiven Aminosäuren (ohne LT) wird das noch vorhandene Tryptophan bei der Aufnahme verdrängt. Innerhalb weniger Stunden fallen die LT-Blutspiegel drastisch ab. Das ist bei prädisponierten Patienten mit einem Anstieg der Depressionssymptomatik und kognitiven Ein-

schränkungen verbunden [104,116,147]. Solche Beobachtungen zeigen, wie rasch nach Eintritt eines peripheren LT-Mangels die zentrale Serotoninsynthese nachlassen und sich dies klinisch nachteilig auswirken kann. Dies erschließt sich auch aus modernen Untersuchungsmethoden wie der Positronenemissionstomografie (PET, funktionelles bildgebendes Verfahren) und anderen Daten bei gesunden Probanden sowie Patienten mit Depression [2,7,30,48,49,117,125,137]. Da Serotonin die biochemische Vorstufe des Melatonins ist (Abb.10.1), wird parallel zum Abfall der LT- und Serotoninspiegel auch der nächtliche Melatoninanstieg im Blut signifikant vermindert, was bei männlichen und weiblichen Probanden gezeigt werden konnte [170].

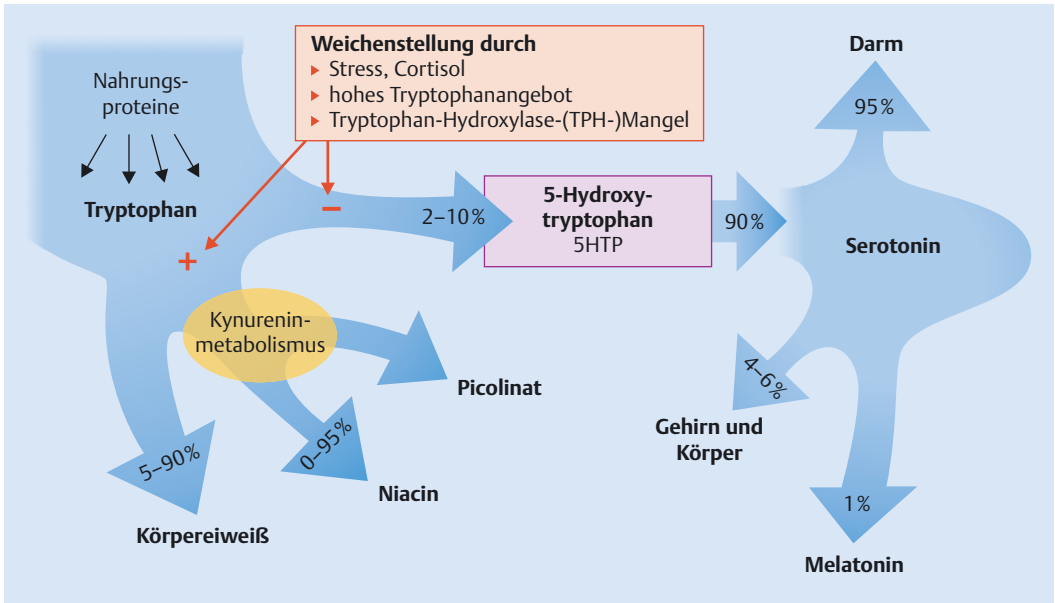


Abb. 10.2 Verschiedene metabolische Wege von Tryptophan: anabol in Körperproteine, katabol in Kynurenin und Hydroxylierung zu 5HTP mit nachfolgend Serotonin und Melatonin (modifiziert nach [75]).

Kein Carrier für 5HTP: 5HTP benötigt keinen solchen Carrier, seine Resorption nach oraler Gabe ist somit weitgehend unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung bzw. von anderen Aminosäuren; etwa 50–70% einer oralen Dosis sollen ins ZNS gelangen [94,95]. Anhand klinischer Symptome und der therapeutischen Effektivität wurden schon lange solche Resorptionsunterschiede zwischen 5HTP und LT vermutet, indem eine Substitutionsdosis von 100 mg 5HTP etwa der von 500–1000 mg LT äquivalent erscheint.

Zufuhr aus der Nahrung: Üblicherweise ist LT reichlich in der Nahrung enthalten und wird entsprechend ausreichend aufgenommen [75]. Dagegen werden die Metabolite 5HTP und Serotonin kaum nennenswert über das Essen zugeführt, sie müssen im Organismus aus LT vor allem bei der Leberpassage sowie im Gehirn selbst gebildet werden [66,124]. Dies setzt ein intaktes TPH1/TPH2-Enzymsystem voraus, was jedoch durch genetische Polymorphismen gestört sein kann. Ebenso kann der Syntheseweg, z. B. durch Stress-

einfluss, in Richtung Kynurenin abgelenkt werden, wie oben dargestellt. Solche Weichenstellungen sowie eine Insuffizienz im TPH-System führen zu weniger 5HTP und in der Folge zu einem funktionellen Serotonindefizit (Abb. 10.2). Somit wären substitutive Gaben von 5HTP eine logische, ursachenbezogene Abhilfe.

Tryptophan versus 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP)

Tryptophan und 5HTP sind unterschiedliche Präkursoren von Serotonin.

Tryptophan ist in mehrere Stoffwechselwege eingebunden: Der anabole Weg führt zu Körperproteinen, der katabole Weg beeinflusst inflammatorische Prozesse, die Hydroxylierung zu 5HTP eröffnet das Serotonin-Melatonin-System.

Damit ist 5HTP der direkte und am wenigsten störanfällige Präkursor für Serotonin.

10.2.5 Von 5-Hydroxy-Tryptophan zu Serotonin und Melatonin

Mittels einfacher **Decarboxylierung** entsteht aus dem Präkursor 5HTP, sofern er ausreichend zur Verfügung steht, das Serotonin (5-HT). Dieser Schritt ist selten gestört, da die Decarboxylase ubiquitär vorhanden ist. Allerdings werden B-Vitamine und Östrogene als Kofaktoren benötigt, ebenso bei der Aktivität der Monoaminoxidase (MAO, vorwiegend Typ A), die Serotonin abbaut. Diese Kofaktoren haben dadurch einen Einfluss auf das serotonerge System (Abb. 10.1).

Inhibitoren: Medikamentös kann durch Inhibitoren wie Carbidopa, das die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet, in der Peripherie die Decarboxylierung vermindert werden [93,96,148]. Dadurch gelangt mehr 5HTP in das ZNS und steht dort zur Serotoninsynthese zur Verfügung. Den gleichen Effekt nutzt man in der Parkinsontherapie aus, indem Carbidopa in der Peripherie auch die Decarboxylierung von L-Dopa zu Dopamin inhibiert und so mehr von dem Präkursor L-Dopa ins Gehirn kommen lässt.

Ubiquitäres Serotonin: Innerhalb der 2 Kompartimente „ZNS“ und „Peripherie“ ist Serotonin als biogenes Monoamin durch zahlreiche lokale Produktionsbereiche weit verbreitet. In 2 weiteren biochemischen Schritten wird Serotonin an verschiedenen Orten zu Melatonin metabolisiert, was auf die Möglichkeit serotoninbedingter Melatoninstörungen hinweist (siehe Kapitel 11).

10.2.6 Besondere Wirkmechanismen des Serotoninsystems

Gehirn: Neurotransmitter und Gewebshormon

Syntheseorte: Im Gehirn wirkt Serotonin vorwiegend als Neurotransmitter in serotonergen Neuronen. Syntheseorte finden sich v.a. in den Kernen des Hirnstammes (speziell in der Raphe), aber auch im Pons, in der Medulla oblongata und im Mesencephalon (TPH2-System). Serotonin beeinflusst v.a. das limbische System und die Formatio reticularis, die eine wichtige Schaltstelle für vegetative Reaktionen darstellt. Rückkopplun-

gen erfolgen zu fast allen Bereichen des ZNS wie Kortex, subkortikale Zentren, Hypothalamus und über vegetative Nervenbahnen auch zur Peripherie.

Sekretion und Rückresorption: Das neuronale Serotonin wird aus Sekretgranula in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und initiiert postsynaptisch die Reizfortleitung mittels diverser Subtypen von Rezeptoren [139]. Neben einer Sekretionskontrolle durch Rückkopplung steuern auch transmembrane Transportersysteme (SERT bzw. 5-HTT = Serotonintransporter bzw. 5-Hydroxytryptamin-Transporter), die ein Recycling des Serotonins vom Spalt zurück in das Neuron bewirken, dessen Aktivitätsstärke und -dauer. Hier greifen bekanntlich die Antidepressiva vom SSRI-Typ ein. Nach Rückresorption kann es neu verwendet oder durch die neuronale MAO abgebaut werden. Zusätzlich bestehen bedeutende Interaktionen mit anderen Neurotransmittern wie Noradrenalin, Dopamin, Glutamat, Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) [80]. Zentralnervöse serotonerge Störungen sowie Polymorphismen im TPH2-, Rezeptor- oder Transportergen sind an mannigfaltigen psychiatrischen Erkrankungen beteiligt [155,157].

Gewebshormon und Neurogenese: Serotonin trägt zur Neuroprotektion und -regeneration bei und stimuliert die Neurogenese auch noch im Alter [10,11,13,149]. Mehrere Subtypen der Serotoninrezeptoren sind hierbei involviert, neue Neuronen können sowohl durch akute als auch chronische Serotoninstimulation entstehen. Auch der günstige Einfluss von Östrogenen auf die Neurogenese im Alter wird zumindest teilweise durch Serotonin vermittelt [12].

Peripherie: Syntheseorte und Transport, Hormonfunktion, Organregeneration

Gewebshormon im Verdauungstrakt: In extraneuronalen Geweben wird Serotonin mittels TPH1 synthetisiert und entfaltet potente intrakrine sowie parakrine Hormonfunktionen (Gewebshormon), beispielsweise auf das Verdauungs-, Herz-Kreislauf- und Immunsystem. Der größte

Teil des Serotonins im Körper wird im Magen-Darm-Trakt gebildet, hier v.a. in den enterochromaffinen Epithelzellen der Mukosa sowie im Darmnervensystem. Von hier aus gelangt es in die Zirkulation.

Periphere Transportersysteme: Die im ZNS beschriebenen Transporterproteine (SERT) können Serotonin auch peripher in die Epithelzellen der Darmschleimhaut zurückholen bzw. nach Aufnahme in das Blut in Lymphozyten oder Thrombozyten schleusen, wo der größte Teil des peripheren Serotonins transportiert und gespeichert wird [20,86,102,138]. Gelöst im Blut würde es sehr schnell abgebaut werden.

Organregeneration: In der Peripherie werden nicht nur die Neurogenese und -regeneration durch Serotonin gefördert, es werden auch Organe wie Leber und Pankreas beträchtlich regeneriert und (antioxidativ) geschützt [45,83,107,119,120,140]. Serotonin ist demnach auch ein bedeutendes reparatives Gewebshormon.

Intrazelluläre „Serotonylierung“ und Exozytose

Serotonin kann sich als Monoamin intrazellulär an Proteine anlagern (Serotonylierung) und dadurch neue Funktionskaskaden begründen [155,158,159]. Dieser vor noch nicht langer Zeit entdeckte Mechanismus lässt sich teilweise mit der Anlagerung von Glukose an Protein, der sogenannten Glykosylierung z.B. beim glykosylierten Hämoglobin, vergleichen.

Solche Serotonin Komplexe sind in den Mechanismus der Ausschleusung bzw. Exozytose von Wirkstoffen aus Thrombozyten oder der oszillierenden Insulinsekretion aus Pankreaszellen involviert. Dysfunktionen können dann zu Gerinnungsstörungen [85,158], Diabetes mellitus [45,120] und mehr beitragen. Ein solcher Mechanismus wurde kürzlich auch bei anderen Monoaminsystemen erkannt („protein-monoaminylatation“; [159]).

Besondere Wirkmechanismen des Serotoninsystems

Als Hormon entfaltet Serotonin reparative Gewebewirkungen (z.B. Neurogenese, Leber-, Pankreasregeneration),

als Neurotransmitter fördert es die Signaltransmission (z.B. affektives Verhalten, Kognition),

durch „Serotonylierung“ wird die Sekretion aus Zellen gefördert (z.B. Exozytose von Gerinnungsfaktoren, Insulin)

und zudem besteht ein „Recyclingsystem“ für Serotonin durch transmembrane Transporter im Gehirn und in der Peripherie.

10.3 Klinische Diagnostik

10.3.1 Häufige Ursachen eines Serotonindefizits

Die Therapie von Serotonindefiziten mit assoziierter klinischer Symptomatik richtet sich zweckmäßigerweise an deren Ursachen aus, die daher differenzialdiagnostisch zu beachten sind (Tab.10.1).

Verminderte Präkursoren LT und 5HTP: Eine tryptophanhaltige Kost ist für ausreichende Serotoninspiegel essenziell, hieran mangelt es auch selten. So enthalten Eiweiß in Milchprodukten, Eier, Walnüsse, Sojabohnen, bestimmte Sorten von Bananen und Ananas sowie Kakao recht viel Tryptophan (LT). Fleischproteine sind nicht gut zur LT-Anreicherung geeignet, da ihre langkettigen Aminosäuren das LT verdrängen können [147]. Dagegen sind Kohlenhydrate eher förderlich, da über einen Insulinanstieg vermehrt Aminosäuren zum Proteinaufbau verwendet werden, wovon Tryptophan ausgenommen bleibt und sich daher relativ gesehen anreichert [53]. Letztlich sind aber bei erheblichen LT-Defiziten durch übliche Ernährungsmaßnahmen nur geringfügige Verbesserungen zu erzielen, sodass dann eine gezielte Substitution erforderlich ist [98,99].

Auch eine Substitution mit 5HTP ist einfach möglich. 5HTP kann durch zu wenig Tryptophan,

Tabelle 10.1 Häufige Ursachen eines funktionellen Serotonindefizits.

Ausgangsstoffe vermindert
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präkursoren LT, 5HTP ▪ Kofaktoren Vitamin B, Östrogen
Einfluss von Genetik/Epigenetik
<ul style="list-style-type: none"> ▪ TPH1/TPH2 insuffizient ▪ Rezeptoren defekt ▪ Transporter/Reuptake defekt
belastender Lebensstil, Erkrankungen, Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronischer Stress ▪ Schicksalsschläge ▪ Inflammation ▪ Medikamente
verminderte Produktion durch
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altern ▪ Mangel an DHEA, Progesteron

DHEA = Dehydroepiandrosteron, 5HTP = 5-Hydroxy-Tryptophan, LT = L-Tryptophan, TPH = Tryptophan-Hydroxylase

durch Insuffizienz der Hydroxylase TPH1/2 sowie durch verstärkte Metabolisierung von LT zu Kynurenin vermindert sein, was auch unter Kortikoidmedikation oder sogar bei zu großer LT-Zufuhr beobachtet wurde [19, 75, 162, 166, 167, 168].

Mangel an Kofaktoren und Hormonen: B-Vitamine wie B₃ und B₆, Hormone wie Östrogen und Progesteron (über seinen Metaboliten Allopregnanolon) sowie DHEA beeinflussen die Synthese und den Abbau von Serotonin und stimulieren teilweise auch die Aktivität der serotonergen Neurone [55, 130].

Lebensstil, Medikamente: Chronischer Stress und Burnout-Syndrom sowie starke emotionale Belastungen (z.B. Schicksalsschläge wie Todesfälle, Scheidung, Insolvenz) können die Serotoninsynthese und die entsprechende neuronale Transmission – meist vorübergehend – mindern [90, 123]. Auch inflammatorische Prozesse können über Zytokine und den Kynureninkatabolismus das serotonerge System herunterfahren [75, 162]. Ferner mindern zahlreiche Medikamente wie β -adrenerge Blocker und einige Antihypertonika sowie manche Drogen und v.a. Alkohol die wirksamen Serotoninspiegel [14, 67, 68].

Genetik, Polymorphismen, Altern: Zu den wichtigsten Störungsursachen zählen genetische Gründe, was schon die klinische Erfahrung nahelegt. Sie zeigt, dass affektive Störungen inklusive beeinträchtigter Suchtkontrolle familiär gehäuft vorkommen können. Dabei kann der Präkursor 5HTP betroffen sein, indem TPH1 und/oder TPH2 vermindert exprimiert werden. Außerdem sind Polymorphismen bei der Prägung der prä- oder postsynaptischen Serotoninrezeptoren sowie der Transportersysteme bekannt und ausgiebig erforscht [84, 142, 143]. Genetisch bedingte Defizite über Punktmutationen führen oft nur zu partiellen Insuffizienzen [154]. Solche zufälligen Ursachen und unterschiedliche Mitbeteiligungen anderer Neurotransmittersysteme (z.B. Noradrenalin, Dopamin, Glutamat, GABA, CRH) können zu klinischen Störungen mit verschiedenen Schweregraden führen [80, 121].

Ferner sind altersbedingte Rückschritte bei Synthese und Metabolismus des Serotonins zu berücksichtigen, die durch Zellinvolution, Atrophie oder Enzyminsuffizienz bedingt sein können [7, 50].

Kombinationen: In der täglichen Sprechstunde lassen sich meist Kombinationen aus verschiedenen Störungsursachen beim Serotonindefizit beobachten [131, 133, 135]. Ist jemand genetisch prädisponiert, beispielsweise zu affektiven Störungen bzw. Depressivität, kann sich die klinische Symptomatik bei größeren Belastungen deutlich verstärken oder auch erstmalig manifestieren. Oft reichen dazu emotionale bzw. berufliche Stressbelastungen oder bei Frauen ein stärkerer Östrogenabfall aus, der gehäuft perimenstruell oder perimenopausal auftritt. Werden dann auch noch manche Antihypertonika eingenommen, kann sich eine serotonerge Defizienz weiter verstärken. Die Interaktionen sind also vielfältig, sie werden durch Genetik, Lebensstil, nachlassende Hormonspiegel aus Altersgründen und mehr moduliert.

10.3.2 ZNS-assozierte klinische Symptomatik

Funktionelle Serotonindefizite im ZNS können sich klinisch anhand zahlreicher „mentaler“ und „hypothalamisch-vegetativer“ Symptome vermuten lassen (Tab. 10.2).

Charakteristische Symptome: Eine Vielzahl affektiver Entgleisungen (Depressivität, Ängste, Panikattacken) sind mit Serotonindefiziten assoziiert, aber auch Störungen der Schlafarchitektur, eine mangelnde Suchtkontrolle (Alkohol-, Nikotinabusus, Autoaggression), eine verminderte Ess-/Sättigungsregulation (vor, während und nach den Mahlzeiten, Mengen- und Kalorienkontrolle, Bevorzugung von Kohlenhydraten und Zuckerhaltigem), eine reduzierte Schmerztoleranz wie oft bei Fibromyalgien zu beobachten, eine beeinträchtigte Temperaturregulation (z.B. Hitze wallungen bei Mann und Frau) und mehr [63, 81, 109, 122, 132, 140, 141, 155, 156]. Trotz der Vielfalt sind die Symptome recht charakteristisch für eine serotonerge Mitbeteiligung. Je mehr von ihnen gleichzeitig registriert werden, desto wahrscheinlicher ist die Verdachtsdiagnose, wie die Erfahrung lehrt [131, 132, 133, 135]. Auch psychiatrische Erkrankungen sollen gehäuft mit serotonergen Störungen assoziiert sein [155], wobei auch Autismus eingeschlossen ist [32, 37, 38].

Multiple Hormoneinflüsse: Zahlreiche Serotonin- und 5HTP-Effekte werden durch Einfluss auf andere neuroendokrine Hormonsysteme vermittelt, etwa auf Prolaktin, Vasopressin, Oxytocin, β -Endorphine, CRH und adrenokortikotropes Hormon (ACTH) sowie in der Peripherie auf das Renin-Angiotensin-System mit Steigerung der Aldosteronproduktion und Beeinflussung des Blutdrucks [31, 43, 74, 91, 146].

Pränatale Prägung: Vielfältig sind die Einflüsse des Serotonins und seiner Präkursoren 5HTP auf die fetale, kindliche und adulte Neurogenese mit Förderung kognitiver und verhaltensbezogener Prozesse, was auch im Alter eine wichtige Rolle spielt [13, 62, 80, 104, 114, 160]. Bereits pränatale Einflüsse des Serotonins haben Konsequenzen für das affektive Verhalten im späteren Leben eines Erwachsenen.

Tabelle 10.2 Klinische Hinweise auf Tryptophan-Serotonin-Defizite im zentralen Nervensystem.

Emotionalität, Schlafverhalten

- Depressionen, Antriebsarmut
- Angststörungen, Panikattacken
- Zwangsstörungen
- Selbstwertgefühl vermindert, Desinteresse
- Insomnie (Ein-/Durchschlafstörungen, Schlafbedürfnis)
- Träumen reduziert

Vegetativum (hypothalamische Kontrolle)

- Ess-/Suchtkontrolle vermindert, Übergewicht
- Bulimie, Anorexia nervosa
- Stressverarbeitung reduziert, Autoaggression, Suizidgefahr
- Sexualinteresse (Libido) vermindert
- Schmerztoleranz vermindert, gehäuft Fibromyalgien
- Temperaturregulation gestört

Psychiatrie und Neurologie

- Schizophrenie, Autismus
- Epilepsie, Migräne

Kognition

- Neurogenese und Plastizität vermindert
- pränatale und adulte Prägung gestört
- Lernen und Erinnern gestört

10.3.3 Peripherieassozierte klinische Symptomatik

Multiple Symptome: Serotonin ist in zahlreiche periphere Funktionsabläufe involviert (Tab. 10.3). Die Serotoninaufnahme in die Thrombozyten, wo es in der Peripherie vorwiegend gespeichert wird, erfolgt in Analogie zum neuronalen Transportsystem des synaptischen Spaltes. Das ist von physiologischem und medikamentösem Interesse, da einige Pharmaka eine solche Aufnahme stark vermindern [20, 132, 135]. Wichtige Funktionen der Thrombozyten für die Blutgerinnung, Gefäßabdichtung und Wundheilung werden durch Serotonin gefördert bzw. sind bei einem Defizit gestört [85, 101, 138, 156].

Intestinale Blutungen: Passend dazu weisen Patienten, die SSRI einnehmen und dadurch auch den thrombozytären Serotoningehalt vermindern, etwa 3-fach höhere gastrointestinale Blu-

Tabelle 10.3 Klinische Hinweise auf Tryptophan-Serotonin-Defizite in der Peripherie.

<p>Vegetativum, Intestinum</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gastrointestinale Dysfunktion (Motilität, sekretorische Aktivität, Reizdarm) ▪ Leberzell-/Pankreaszellregeneration gemindert ▪ Betazellfunktion/Insulinsekretion beeinträchtigt <p>Tonisierungen und Blutgefäßsystem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tonisierung von Blutgefäßen und Myokard vermindert ▪ Thrombozytenfunktion gemindert (Gerinnung, Adhäsion, Koagulation, Wundheilung) ▪ Mitbeteiligung bei Migräne, Fibromyalgien, Skoliose ▪ alveolare Brustdrüsenentwicklung und Laktation dysfunktional (Zusammenspiel mit Prolaktin) ▪ Thermoregulation gestört <p>Immunsystem dysfunktional</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflammation ▪ Immunantwort, T-Zell-Immunität <p>Melatoninsystem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melatoninsynthese vermindert ▪ zirkadiane Rhythmik beeinflusst <p>Entwicklungsprozesse gestört</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pränatale Fehlbildungen, Aborte, Dysfunktionen ▪ Knochenmasse dysreguliert, höhere Frakturraten
--

tungsraten auf [20,41,77]. Solche Inzidenzen können sich bei zusätzlicher antithrombotischer Therapie (z.B. Marcumar, Antiphlogistika) noch potenzieren. Durch die Gabe von LT/5HTP, die zu einer Erhöhung des peripheren Serotoninspiegels und Serotoningehalts in Thrombozyten führt, lässt sich eine solche erhöhte Blutungsneigung vermeiden bzw. wieder normalisieren, andererseits aber auch eine gewollte Marcumarwirkung abschwächen.

Gestörte Exozytose: Serotonin ist in manchen sekretorischen Zellen an der Exozytose von Sekretgranula und Substanzmolekülen beteiligt, z.B. bei Darmepithelien und Reizdarm [1], bei Thrombozyten [158,159] sowie bei der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas [120]. So führt im Tierexperiment ein Serotonindefizit (durch Ausschaltung von TPH1) zu Insulinresistenz und Diabetes mellitus, was durch 5HTP zu vermeiden bzw. wieder zu reparieren ist [120]. Auch die Entwicklung der Brustdrüse und der al-

veolären Milchsekretion wird unter Vermittlung des Prolaktins von Serotonin beeinflusst [103].

Organregeneration: Vor allem Leber und Pankreas haben eine hohe Fähigkeit zur Reparatur und Selbstregeneration, die unter der Kontrolle von Serotonin durch Aktivierung der Progenitorzellen erfolgt. Wurde experimentell die periphere Serotoninsynthese durch TPH1-Defekt ausgeschaltet, konnten die Folgen einer drastisch verminderten Organregeneration durch 5HTP-Gabe wieder ausgeglichen werden [83,107,119]. Hierbei schützen zusätzlich bedeutende antioxidative Mechanismen, die für 5HTP, aber nicht für LT gezeigt wurden. Durch 5HTP können so beispielsweise humane Leberzellen, Fibroblasten und sogar synaptische Membranen dosisabhängig vor Lipidoxidation und Zellerstörung geschützt werden [8,9,106,128]. Dass Serotonin auch neuroprotektiv und neuroregenerativ wirkt, und dies auch im Alter, ist schon länger aus der Peripherie und dem ZNS bekannt [12,13,149].

Tonisierungen: Serotonin wirkt gefäß- und bronchienverengend („tonisierend“), was zu seiner Namensgebung beigetragen hat. Es hat damit auch Einfluss auf den Blutdruck in der Peripherie und in der Lunge, auf den Tonus der Bronchien und teilweise auch auf eine Migräne; ferner tonisiert es direkt die Kardiomyozyten und steuert damit die Herzfunktion inklusive deren Kamertonus [18,34,35,110,111,112]. Durch solche Mechanismen kann ein Serotoninmangel zu erheblichen kardialen Dysfunktionen und pränatal zu kardialen Fehlbildungen und dann erhöhten Abortraten beim Menschen beitragen [15,16]. Auch ein Zuviel von Serotonin ist hierbei ungünstig. So können bei Patienten mit einem Karzinoid oder im Tierexperiment mit extrem hohen Serotoninspiegeln vermehrt Fibrosierungen der Herzklappen und deren Insuffizienz beobachtet werden [60,61]. Auch die Thermoregulation wird durch Serotonin moduliert, offensichtlich über hypothalamische, neuronale Mechanismen. So lassen sich „klimakterische Hitzewallungen“ nicht nur bei Frauen durch die Einnahme von SSRI oder 5HTP bessern, sondern auch bei Männern, die unter hormoneller Suppression wegen eines Prostatakarzinoms stehen [40,87,88].

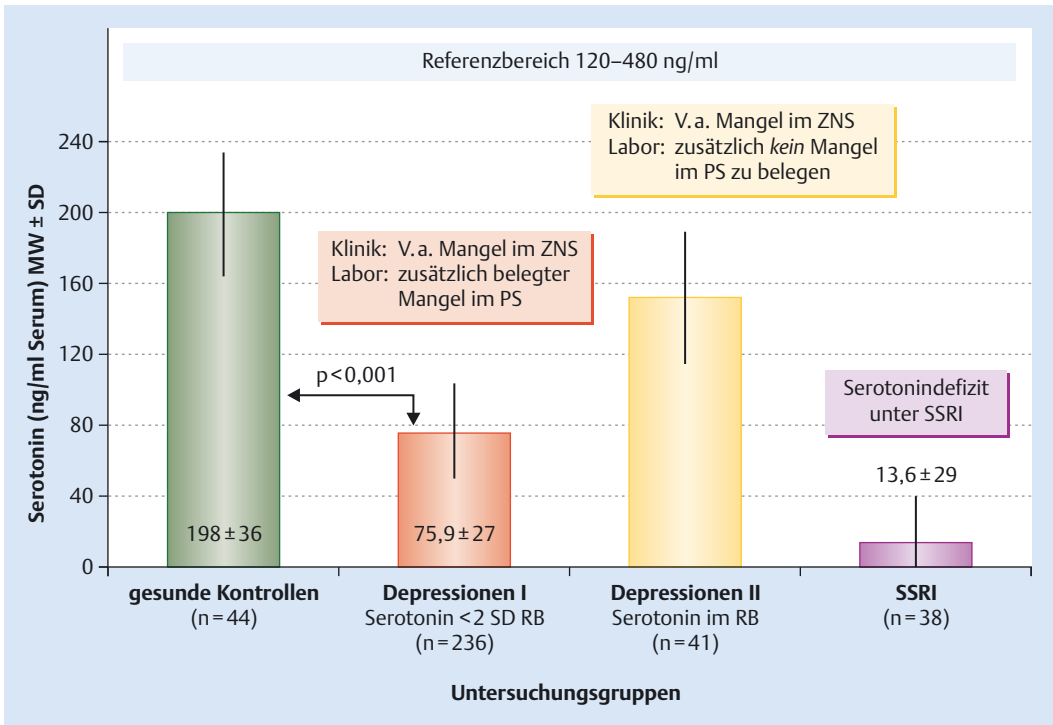


Abb. 10.3 Blutspiegel von Serotonin in verschiedenen Personengruppen: gesunde Erwachsene (Säule 1), Patienten mit Depressionen und gleichzeitig niedrigen (Säule 2) oder normalen (Säule 3) Serotoninspiegeln, Patienten unter SSRI-Antidepressiva (Säule 4). MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PS = „peripheres“ System, RB = Referenzbereich, SSRI = selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, V. a. = Verdacht auf, ZNS = zentrales Nervensystem (modifiziert nach [132]).

Reizdarm, Knochen: Die lokale Serotoninbindung im gastrointestinalen Bereich begründet dessen Einfluss auf Darmfunktionen wie Motilität und Drüsensekretion sowie auf klinische Störungen wie Obstipation, Diarrhö oder das Reizdarmsyndrom, oft im Zusammenspiel mit intestinalem Melatonin [39, 151]. Ebenso soll durch enterales Serotonin die Knochenmasse reguliert werden, wobei die Serotoninrezeptoren im Knochen intakt sein müssen [21, 54]. Passend dazu zeigte kürzlich eine Metaanalyse, dass unter SSRI-Einnahme, die bekanntlich zu sehr niedrigen peripheren Serotoninspiegeln führt, erhöhte Frakturraten auftreten [163].

Melatoninsekretion: Auch die Melatoninproduktion im Darm sowie in der Zirbeldrüse inklusive deren diurnale Sekretion stehen unter sero-

tonergerm Einfluss [23, 25, 29, 70, 78, 109, 127, 170]. Bei Serotoninmangel bzw. bei Patienten mit Depression kann es zu einer Phasenverschiebung des nächtlichen Anstiegs von Melatonin um mehrere Stunden kommen („Delayed Melatonin Syndrome“) [36], was mit Schlafstörungen assoziiert und wiederum durch 5HTP-Gabe zumindest partiell reparabel ist [eigene Daten].

Immunsystem: Serotonin und Melatonin aus dem Darm werden auch in humane Lymphozyten aufgenommen und teilweise dort synthetisiert, sie üben intra- und parakrine Wirkungen auf das Immunsystem aus [3, 27, 28, 82].

Pränatale Fehlbildungen: Serotoninspiegel beeinflussen nicht nur im ZNS neuronale Strukturen und kognitive Prozesse, sondern auch zahlreiche periphere Organentwicklungen, und dies bereits

in der pränatalen Phase [33, 114]. Tryptophanentzug in der Embryonalzeit sowie bei der Aufzucht führt im Tierversuch bei beiden Geschlechtern zu körperlicher Unterentwicklung bei der Geburt, zu Zwergwuchs während der Aufzucht und dann zu hypotropher Sexualreifeung [71]. Auch unter der Einnahme mancher SSRI-Antidepressiva sind Nachteile für die fetale Entwicklung zu erwarten, da hierdurch sehr niedrige Serotoninspiegel im Blut resultieren (Abb. 10.3). So wurden bei Frauen, die im 1. Trimester einer Schwangerschaft ein SSRI einnahmen, dosisabhängig 2–3-fach höhere fetale Fehlbildungsraten größerer Organe angetroffen. Auch traten vermehrt kardiale Missbildungen sowie höhere Abortraten auf [15, 16, 115].

Gemischte Symptomatik: Einige klinische Symptome, zu denen Migräne und Kopfschmerzen, Alkoholismus und Aspekte der Nahrungskontrolle gehören sollen, können auch durch kombinierte zentrale und periphere Serotonineffekte beeinflusst werden [18, 155].

10.3.4 Zusammenfassung: klinische Diagnostik

Die **Verdachtsdiagnose** eines „Serotonin-Defizit-Syndroms“ lässt sich in der Arztpraxis durch typische Symptome rasch stellen, wenn daran gedacht wird (Tab. 10.2 und 10.3).

Das kann durch eine kurze Stichwortliste erleichtert werden, die Hinweise erfasst wie depressive Verstimmungen, Angststörungen, gestörte Essregulation mit Übergewicht und Drang zum Kohlenhydratverzehr, Ein- oder Durchschlafstörungen, seltenes nächtliches Träumen, reduzierte Suchtkontrolle gegenüber Nikotin oder Alkohol, Neigung zu Migräne bzw. Kopfschmerzen, verminderte Merkfähigkeit und mehr. Je mehr serotoninassozierte Symptome bei einem Patienten vorliegen, desto wahrscheinlicher ist die serotonerge Mitbeteiligung an den Beschwerden und Krankheitserscheinungen [131, 132, 133, 135]. Validierte Scores sind fast nur für Partialaspekte eingeführt und erfassen vorwiegend die Depressionsdiagnostik (z.B. Hamilton-Rating-Score, WHO Major Depression Inventory Score, Psychological General Well-

Being Index), was für das hier beschriebene komplexe „Syndrom“ nicht ausreichend ist.

Eine klinische Verdachtsdiagnose sollte dann möglichst durch Befunde objektiviert werden, wozu auch die Laborkontrolle (Blutspiegel von Serotonin und Melatonin) einen wichtigen Beitrag leistet, wie nachfolgend dargelegt wird.

In der ärztlichen Sprechstunde weisen typische Symptome auf einen Serotoninmangel hin:

Depressivität und Angststörungen,
Schlafprobleme und seltenes nächtliches Träumen,
ungenügende Ess-/Appetitkontrolle (Vorliebe für Süßes),
nachlassendes Kurzzeitgedächtnis,
Migräne und Fibromyalgie-ähnliche Schmerzen,
Reizdarm und
Prädiabetes.

10.4 Labordiagnostik

Serotoninspiegel können in verschiedenen Körperflüssigkeiten bestimmt werden, zu denen die Zerebrospinalflüssigkeit, das Blut und der Urin gehören. Alle Möglichkeiten haben Vor- und Nachteile, für die Praxis stehen aber die Praktikabilität und Aussagefähigkeit im Vordergrund. Die Serotoninbestimmung aus dem Blutserum ist einfach und hat sich über viele Jahre in der praktischen Anwendung bewährt [131, 132, 133, 135]. Bei einer üblichen (hormonellen) Blutkontrolle kann somit auch der Serotoninspiegel einfach mitbestimmt werden.

10.4.1 Präanalytik, Analytik, Referenzbereiche

Blutentnahme für Serum: Serotonin kann aus Blutserum mit der HPLC-Methode (HPLC = High Pressure Liquid Chromatography) einfach und verlässlich bestimmt werden. Das Serum wird ca. 30–60 Minuten nach der Blutentnahme und Gerinnung durch Zentrifugieren gewonnen, um das aus den Thrombozyten freigesetzte Serotonin vom Blutkuchen abzutrennen. Dann wird es dekantiert, da das Serotonin nur im freien Serum stabil zu halten ist. Das dekantierte Serum kann ohne Kühlung zum Labor transportiert oder postalisch verschickt werden. Zusätzlich können Tagesspiegel von Melatonin aus diesem Serum analysiert werden.

Referenzbereiche: Für die Fragestellung „Serotonindefizit“, also für niedrige Spiegel, mussten Referenzbereiche im Blutserum für gesunde Probanden (inklusive Jugendliche) erst etabliert werden, da sie für sensible Methoden noch nicht zur Verfügung standen [132, 134]. Als Referenzbereich haben sich bei gesunden Personen Serumspiegel um 200 ng/ml (Bereich 120–480 ng/ml) seit vielen Jahren bewährt, wenn obige Abnahmekriterien beachtet werden (Abb. 10.3) [131, 132, 134, 135]. Die Tagesvariationen sind gering. Werte über 800–1000 ng/ml sind ungewöhnlich selten und dann abklärungsbedürftig.

Karzinoiddiagnostik: Manche Labore führen eine Serotoninbestimmung aus Blutplasma oder Urin durch, die seinerzeit lediglich zur Diagnostik eines seltenen Karzinoids, also eines serotoninproduzierenden Darmtumors, etabliert wurde. Dazu ist der Nachweis sehr hoher Spiegel mit wenig sensitiven Methoden ausreichend. Hierzu reicht auch Blutplasma als Material aus, es werden dann „Normalwerte“ von 50–100 oder 50–200 ng/ml angegeben und darüber liegende Werte als „karzinoidverdächtig“ eingestuft. Manche Labore haben solche Referenzbereiche einfach für die Diagnostik von Serotonindefiziten übernommen, auch wenn sensitivere Serumbestimmungen durchgeführt werden. Andere lehnen die Diagnostik niedriger Serotoninspiegel sogar mit der Begründung ab, „niedrige Serotoninspiegel seien ein Zufallsbefund und hätten keine bio-

logische Bedeutung“. Zur Diagnostik eines Serotonindefizits sind also weder unsensible Methoden geeignet, noch sollten bei heutigen sensiblen Methoden die durch unsensible Verfahren gewonnenen „historischen“ Referenzbereiche kritiklos übernommen werden.

10.4.2 Korrelation zwischen Laborwert und Klinik

Peripheres Defizit: Da Serotonin sowohl in der Peripherie (via TPH1) als auch im Gehirn (via TPH2) unabhängig voneinander gebildet wird [156, 157] und eine Blut-Hirn-Schranke besteht, wird durch die Blutbestimmung nur der periphere Serotoninspiegel erfasst. Damit sind aber wenigstens für periphere Defizite ein objektiver Befund und eine Diagnose zu erhalten, was zu begrüßen ist, zudem liegt ein definierter Ausgangswert zur Therapiekontrolle vor.

Zentrales Defizit: Anders sieht es bei der Abklärung eines zentralen Serotoninmangels aus. Hier wird die Verdachtsdiagnose rein klinisch gestellt, wie es auch in der Psychiatrie und Neurologie meist mit validierten Fragebögen üblich ist [97, 118, 122]. Die Blutdiagnostik gibt dann die Zusatzinformation, ob neben dem vermuteten ZNS-Defizit auch noch ein peripherer Mangel besteht [131, 132, 135]. Das trifft tatsächlich geschätzt in drei Viertel der Fälle zu (Abb. 10.3). Dies ist auch plausibel, da Störungen im TPH1/TPH2-System überwiegend beide Isoformen betreffen [156, 157], was aus Gründen der Genetik, durch Mangel an Präkursoren oder durch metabolische Weichenstellungen wie unter Stresseinfluss bedingt sein kann. Zur Abschätzung des zentralen Gehalts könnten dann, eher theoretisch bzw. aus wissenschaftlichen Gründen, bildgebende funktionelle Verfahren oder die Bestimmung aus der Zerebrospinalflüssigkeit (Liquordiagnostik) herangezogen werden [6, 118].

10.4.3 Laborbeurteilung

Zumindest 3 Konstellationen sind bei der Interpretation der Laborergebnisse besonders zu beachten (Abb. 10.3):

- **Serotonin liegt im Referenzbereich.** Damit ist kein peripherer Mangel zu belegen. Bestehen aber deutliche Symptome eines zentralen Serotonindefizits (Tab. 10.2), ist mit einem isolierten zentralen Defizit zu rechnen, das Folge einer TPH2-Insuffizienz sein kann. Diese Konstellation ist in unseren Kollektiven bei etwa einem Viertel der symptomatischen Patienten anzutreffen [132,135]. Eine Therapie wäre dann nur klinisch zu begründen, wie es in der Psychiatrie/Neurologie üblich ist.
- **Der Serotoninspiegel ist niedrig** (leicht, mäßig, deutlich). Damit ist ein peripherer Serotoninmangel verifiziert, z.B. als Folge einer Insuffizienz von TPH1. Bestehen gleichzeitig Symptome eines zentralen Serotonindefizits, ist zusätzlich auch ein zentraler Mangel anzunehmen. Eine solche Kombination könnte z.B. durch eine TPH1- und TPH2-Insuffizienz, durch Mangel an Präkursoren oder stressbedingte Einflüsse hervorgerufen sein. Eine „gemischte“ Konstellation ist in unseren Kollektiven bei etwa zwei Drittel der depressivsymptomatischen Patienten anzutreffen (Abb. 10.3) [132,135]. Eine Therapie wäre durch die Kombination aus klinischen und laborbezogenen Befunden zu begründen.
- **Der Serotoninspiegel ist extrem niedrig (nicht oder kaum messbar).** Ein Laborfehler sollte ausgeschlossen sein, was bei klinischem Zweifel ggf. durch Wiederholung der Analyse im Labor oder eine erneute Blutprobe geklärt werden kann. Sonst liegt fast stets eine medikamentös bedingte Suppression des Serotonins vor. Viele SSRI-Präparate, aber auch einige Antihypertonika und β -adrenerge Inhibitoren (Betablocker) können zu solchen (potenziell gesundheitlich ungünstigen) Ergebnissen führen. Eine Umstellung der Medikation mit nachfolgender erneuter Blutkontrolle ist hier zu prüfen [131, 132]. Ist auch eine medikamentöse Ursache ausgeschlossen, könnte in solchen seltenen Einzelfällen ein extremer Mangel an

peripherer Serotoninbildung bzw. ein verstärkter peripherer Abbau vorliegen [131, 133, 135]. Wird dann eine Substitution mit dem Präkursor 5HTP versucht, kann es zu einem geringfügigen Anstieg der Blutspiegel kommen, wobei sich aber die serotoninassoziierten zentralen Beschwerden meist deutlicher bessern [eigene Beobachtungen].

10.4.4 Tipps für die Praxis: Labor und Klinik

Niedriger Serotoninspiegel und Klinik: Wird ein niedriger Wert gemessen, ist eine periphere Defizitsituation belegt. Liegen dann zusätzlich zentrale, serotoninassoziierte Symptome vor, zeigt die klinische Erfahrung, dass der Schweregrad dieser zentralen Symptomatik und die Tiefe des Serotoninspiegels gut miteinander korrelieren. Wenn nur grenzwertig niedrige Serotoninspiegel zwischen 110 und 140 ng/ml vorliegen, sind die zentralen Beschwerden meist nur leicht vorhanden oder werden erst „unter Belastungen“ manifest, z.B. unter Stress (Reisevorbereitungen, familiäre bzw. berufliche Spitzenbelastungen) oder bei einem akuten Östrogenabfall (Menstruationsblutung, Klimakterium). Andererseits sind sie besonders stark ausgeprägt, wenn sehr niedrige Blutwerte von 40–80 ng/ml gemessen werden [eigene Beobachtungen]. Die Zusammenhänge korrelieren so gut, dass mit etwas Erfahrung bereits durch das klinische Beschwerdebild vorab die Höhe des Serotoninspiegels bei peripherer Mitbeteiligung prognostiziert werden kann.

Serotoninspiegel im Referenzbereich, Konsequenzen: Bei einem solchen Normalbefund ist kein peripheres Serotonindefizit zu belegen. Dennoch kann bei klinischem Verdacht auf einen zentralen Serotoninmangel substituiert werden. Da sich unter Gabe der Präkursoren LT und 5HTP die Serotoninsynthese in beiden Kompartimenten aktiviert, steigt auch der periphere „Normalwert“ an, was in einem gewissen Umfang unbedenklich erscheint und durch eine Verlaufskontrolle überwacht werden kann.

Verlaufskontrolle, Dosisanpassung: Etwa 4–5 Wochen nach Beginn der oralen Substitution mit LT und/oder 5HTP ist meist die 1. Kontrolle ange-

sagt. Der Serotoninspiegel sollte angestiegen sein, wodurch der Laborwert zusätzlich zur klinischen Symptomatik als Marker für eine passende Dosierung genutzt werden kann. Die Höhe des Anstiegs ist vom Ausgangswert, aber auch von der 5HTP-Dosis und der individuellen Metabolisierung abhängig. Liegen bei einem peripheren Mangel anfangs niedrige Serotoninspiegel vor, ist unter Substitution ein Anstieg in den Referenzbereich hinein zu erwarten. Bei einem nur zentralen Mangel mit normalen peripheren Spiegeln steigen diese unter 5HTP auf höhere Werte an, wobei obere Referenzbereiche durchaus überschritten werden können, was bei klinischen Nutzeffekten tolerabel ist. Wenn hierbei die Serotoninspiegel über 800 ng/ml ansteigen, was bei den üblichen Dosierungen kaum zu erwarten ist, sollte eine Dosisreduktion erfolgen. Auf die zusätzliche Blutbestimmung von Melatonin und deren Interpretation wird im Kapitel 11 näher eingegangen.

Praktische Labordiagnostik bei vermutlichem Serotoninmangel

Blut nach der Entnahme gerinnen lassen, 30–60 Minuten später zentrifugieren und das Serum dekantieren. Das Serum wird ungekühlt zum Labor transportiert oder verschickt.

Referenzwerte von Serotonin liegen bei 200 ng/ml (Bereich 120–480 ng/ml) und sind wenig abhängig von Tagesvariation, Geschlecht oder Alter.

Ein Serotoninmangel liegt meist kombiniert vor, d. h. zentrale Mangelsymptome sind mit peripher niedrigen Blutspiegeln assoziiert. Bei einigen Subpopulationen liegt nur eine zentrale Symptomatik oder nur ein peripher niedriger Serotoninspiegel vor.

Die prätherapeutischen Serotoninspiegel im Blut eignen sich in allen Subpopulationen gut für eine laborbezogene Verlaufskontrolle.

10.5 Therapie beim Serotonin-Defizit-Syndrom

Die therapeutischen Optionen richten sich an dem klinischen Bild, den möglichen Störungsursachen und der Labordiagnostik aus.

10.5.1 Begleitende Maßnahmen

Lebensstil: Leichte Formen zentraler Dysfunktionen lassen sich etwas bessern, wenn Kofaktoren der Serotoninsynthese wie Vitamin B₆ und tryptophanhaltige Kost optimiert werden [98,99,124,147,165]. Hierdurch ist aber in Erkrankungsfällen kaum Wesentliches zu erwarten, da nicht Ernährungsstörungen, sondern meist biochemische Funktionsstörungen zugrunde liegen, die das TPH-System, Rezeptoren und die Transportersysteme betreffen. Diese Systeme können nicht nur anlagebedingt (Genetik), sondern auch durch Akutereignisse (Stressbelastungen, Schicksalsschläge), die den weiteren Metabolismus von Tryptophan beeinträchtigen, gestört werden [90], was dann psychologisch und psychotherapeutisch durchaus erfolgreich angegangen werden kann [123].

Hormone: Östrogene modulieren an mehreren Stellen den Metabolismus von LT/5HTP und Serotonin (z. B. via Decarboxylase, MAO, Katecholaminstoffwechsel), sie können zudem die Aktivität serotoninregulierender Gene direkt stimulieren [17]. Östrogenmangel kann somit auch die Anzahl serotonerger Neurone vermindern, was mit Funktions- und Entwicklungsstörungen assoziiert ist. Bei Östrogenmangel ist daher eine entsprechende Substitution indiziert, besonders bei Frauen mit perimenstruell oder perimenopausal auftretender Symptomatik [135].

Bei niedrigen Spiegeln hat sich auch eine Substitution von DHEA und Progesteron in kontrollierten Studien als signifikant hilfreich erwiesen, sowohl bei emotionalen und affektiven Beschwerden als auch im Alter bei Patienten mit Depressionen und beeinträchtigter Kognition [56,57,130,144]. Beide Hormone wirken hier über verschiedene Mechanismen, zu denen ei-

genständige Effekte auf diese Symptomatik und günstige Wirkungen auf andere endogene Hormone, Peptide und Botenstoffe (inklusive β -Endorphin) gehören, ebenso wird dadurch die Aktivität serotonerger Neurone gesteigert.

10.5.2 Präkursoren LT/5HTP zur Substitution von Serotonin

Serotonin: Die Behebung eines Serotoninmangels durch Zufuhr von Serotonin selbst ist nicht möglich, da es bei oraler Zufuhr kaum resorbiert wird und auch die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Zudem würde es im Blut zu rasch abgebaut werden. Daher greift man auf die Vorstufen LT und 5HTP zurück (Abb. 10.1), die beide in der Lage sind, nicht nur in der Peripherie, sondern auch im Gehirn zu Serotonin umgesetzt zu werden.

L-Tryptophan: Es ist nicht einfach, eine geeignete LT-Dosis festzulegen, da Resorption und Metabolismus durch andere Aminosäuren, den transmembranen Carrier sowie die Weichenstellung zum Kynureninweg beeinflusst werden (Abb. 10.2). Darüber hinaus lässt sich eine LT-Dosis nicht beliebig steigern, da die Tryptophan-Hydroxylase (TPH1/2) nur „begrenzt“ vorhanden und schnell gesättigt ist, wodurch dann LT in andere Stoffwechselbahnen umgelenkt wird. So soll sich unter 3 g LT die zentrale Serotoninsynthese etwa verdoppeln können und damit vermutlich das Maximum erreicht haben [167]. Auch haben sich höhere Dosierungen in diversen humanen Studiendesigns oft als ineffektiv bzw. sogar kontraproduktiv erwiesen [147]. Ferner muss bedacht werden, dass bei einer Insuffizienz des TPH-Systems die Umwandlung von LT zu 5HTP vermindert sein wird, was den möglichen Erfolg einer LT-Anwendung zusätzlich begrenzt.

5-Hydroxy-Tryptophan: Die Substitution mit 5HTP umgeht solche metabolischen Engpässe des LT. Es benötigt keinen Carrier, umgeht den funktionellen Engpass TPH und hat zusätzlich noch eigene, spezielle Eigenschaften. Beispielsweise wirkt es auf viele andere Hormon- und Peptidsysteme ein und entwickelt einen oxidativen Schutz an Zellmembranen [31, 43, 46, 74, 128,

146]. Aus vielen solchen Gründen ist 5HTP die erste Wahl unter den substitutiven Präkursoren.

Studienlage zum LT/5HTP

Zahlreiche **experimentelle Tierstudien** mit LT/5HTP zum Ausgleich eines natürlichen oder artifiziellen Serotonindefizits haben dessen Effektivität und Wirkmechanismen zur Beseitigung oder Vermeidung von Folgen eines Serotoninmangels im ZNS oder in der Peripherie eindrucksvoll belegt [50, 62, 83, 120]. Auch liegen humane **Daten zur Pharmakokinetik** von 5HTP und dessen Wirkungen auf andere endokrine Achsen in begrenztem Umfang vor [31, 43, 59, 74, 146].

Humanuntersuchungen zum therapeutischen (substitutiven) Einsatz von LT und 5HTP sind sehr zahlreich über Jahrzehnte vorhanden, wenn auch Designs unter evidenzbasierten Kriterien und größeren Probandenzahlen noch spärlich sind. In einem älteren Review über 5HTP bei Patienten mit Depressionen wurden bei 15 Studien, von denen 9 verblindet oder placebokontrolliert waren, an meist kleineren Patientenzahlen überwiegend positive Ergebnisse festgestellt, was andere bestätigten [19, 105]. Einer der seinerzeit renommiertesten universitären Psychiater im deutschsprachigen Raum hat unter 5HTP im Vergleich zu einem gängigen SSRI bei diversen serotoninassoziierten Beschwerden wie Depressionen, Angststörungen, Insomnie und Somatik signifikante Verbesserungen bei reduzierter Rate von Nebenwirkungen belegen können [122]. Ähnliche Verbesserungen wurden auch von anderen beschrieben und sind auch bei Kindern zu erzielen [4, 24, 65, 100, 113, 145]. Gerade bei Kindern mit Defiziten im dopaminergen und serotonergen System werden neuerdings Gaben von L-Dopa bzw. 5HTP nahegelegt, um die Gehirnausreifung und dadurch den neurologischen Endstatus zu verbessern [80]. In neueren Arbeiten und Reviews wurde betont, dass v. a. dann günstige Wirkungen von LT/5HTP auf Schlaf, Stimmung und Kognition (v. a. Gedächtnis) zu belegen sind, wenn vorab auch Minderungen zu konstatieren sind [22, 104, 147]. Auch günstige Einflüsse auf Essregulation und Sättigungsgefühl inklusive Kalorien-

zufuhr und Gewichtsveränderungen sind durch kontrollierte Studien belegt [26,63,136], was nicht überrascht, da auch bestimmte SSRI-Präparate (z.B. Sibutramin) schon lange zur Gewichtsabnahme als Medikament zugelassen sind und eingesetzt werden [152].

In einer neuen randomisierten Doppelblindstudie aus der Psychiatrie wurde bei 70 Patienten mit Depression die Wirkung von 5HTP in ansteigenden Dosierungen über 8 Wochen (Tagesdosis 150 mg, 300 mg, 400 mg) gegenüber dem SSRI Fluoxetin (Tagesdosis 20 mg, 30 mg, 40 mg) und Placebo getestet [72]. Ab der 2. und kontinuierlich bis zur 8. Woche verbesserten sich signifikant die verwendeten Scores. Hierbei waren Effektivität und Toleranz in beiden Wirkstoffgruppen sowie bei unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung und ohne nennenswerte Nebenwirkungen gleichermaßen gegeben. Damit sind die wegweisenden Untersuchungsergebnisse zum 5HTP von Pödlinger aus früheren Jahren [122] durch ein ähnliches Studiendesign unter evidenzbasierten Kriterien bestätigt worden.

Schließlich können **Expertenerfahrungen** zum klinischen Einsatz von 5HTP herangezogen werden: In mehreren Hundert klinisch und labormäßig dokumentierten Behandlungsfällen wurden in der hier dargestellten Vorgehensweise sehr zufriedenstellende Verbesserungen bei serotoninasoziierten Beschwerden verifiziert, sowohl nach kurzzeitiger als auch längerfristiger Substitution über viele Jahre [131,132,135]. Im Rahmen einer Praxisklinik sind aber randomisierte und placebo-kontrollierte Studien kaum möglich. Hier stand auch nicht die Therapie von Depressionen im Vordergrund, die von psychiatrisch tätigen Kollegen übernommen wurde, sondern die Substitution hormoneller Serotonindefizienzen, die sich klinisch vielfältig auswirkten. Hierbei waren natürlich auch Depressivitäten als Nebenbefund mit eingeschlossen.

Im Laufe der Jahre sind keine Gewöhnungseffekte oder Entzugssymptome beim 5HTP aufgefallen, sie werden auch andernorts nicht berichtet und sind bei der physiologischen Substanz auch nicht zu erwarten.

Dosierungen von LT/5HTP

Tagesverteilung: Üblicherweise sind die oralen Dosierungen von LT etwa 10-fach höher als die von 5HTP (z.B. 1000 mg versus 100 mg), was durch Unterschiede bei Resorption und Metabolismus bedingt ist. Die Verteilung der Dosis auf morgens und abends hat sich langjährig bewährt [131,135], auch bezüglich der Nebenwirkungsarmut und Compliance. Dagegen wird bei 3-mal täglicher Anwendung öfters als bei uns beobachtet über Nebenwirkungen berichtet [51,122,132,135], die v.a. Kopfschmerzen, Müdigkeit und Darmprobleme betreffen.

Dosis: Je nach Serotoninspiegel im Blutserum und Ausmaß des klinischen Beschwerdebilds kann in leichten Fällen mit einer Tagesdosis von 50–100 mg 5HTP abends, in stärker ausgeprägten Fällen mit 2×100 bis 2×200 mg begonnen bzw. auf diese Dosis gesteigert werden. Eine Adjustierung erfolgt nach etwa 4–6 Wochen, objektiviert durch Klinik und Labor.

Bei Kindern und Jugendlichen reichen oft Dosierungen von 25 mg 1–2-mal täglich aus, wobei die Einnahme vorzugsweise abends begonnen wird und auch „kurmäßig“, d.h. zunächst nur für einige Wochen, angesetzt werden kann.

Bei der Anwendung von 5HTP ist gegenüber LT eine wesentlich niedrigere Belastung mit Aminosäuren verbunden, auch wird eine mögliche kompetitive Störung bei der Resorption oder im TPH1/TPH2-System gezielt umgangen, weshalb sie gegenüber einer LT-Gabe zu bevorzugen ist. Eine gewisse Alternative wäre die fixe Kombination von 5HTP mit LT (z.B. Tryptochron®). Soll mit LT allein behandelt werden, sind Tagesdosen von 2×1000 bis 2×3000 mg üblich.

Paradoxe Effekt: Höhere Tagesdosen als 600 mg 5HTP, die in schweren Fällen mit zentraler Symptomatik angewendet wurden, haben sich kaum als effektiv erwiesen. Möglicherweise liegt das daran, dass noch andere Störungsursachen wie insuffiziente Rezeptoren im Serotoninsystem oder Dysfunktionen anderer Neurotransmitter mitbeteiligt sind, die nicht allein durch LT/5HTP zu beseitigen sind [135]. Auch können sehr hohe Dosierungen zu einem „paradoxen“ Effekt führen, indem die angestiegenen Serotoninspie-

gel trotz weiterer Dosissteigerung wieder abfallen, was dann mit nachlassender klinischer Effektivität verbunden ist [131, 135].

Wirkungseintritt: Bei der zentralen Symptomatik (v.a. Depressivität, Insomnie, gestörte Essregulation) sind die ersten klinischen Verbesserungen nach 14–20 Tagen zu registrieren [132, 135]. Sie betreffen v.a. Stimmungsverbesserungen, nachlassende Kopfschmerzen und Migräne, eine bessere Kontrolle bei ungezügelter Essbedürfnissen sowie einen wieder besseren Schlaf. Eine Objektivierung der beabsichtigten Serotoninanhebung sollte nach 4–6 Wochen durch eine Serotoninbestimmung (und ggf. Melatoninbestimmung) mit Abgleich des Anstiegs zum Ausgangswert erfolgen. So können Klinik und Labor gleichermaßen als Entscheidungshilfe zur Dosisanpassung herangezogen werden.

Je jünger die Patienten sind, desto rascher und deutlicher verbessern sich Klinik und Serotoninspiegel, und das oft schon bei niedriger Dosis.

Partielle versus volle Erfolge: Wegen der Komplexität möglicher Störungsursachen beim Serotonin-Defizit-Syndrom ist mit der alleinigen Substitution von 5HTP nicht in allen Fällen mit einer wesentlichen klinischen Besserung zu rechnen. Es ist einen Versuch wert, der auch neugierig machen soll, was sich von den Funktionsstörungen unter der 5HTP-Substitution alles bessert und wie weit. Restbeschwerden müssen dann anderweitig angegangen werden.

Dosierungen von 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP)

Je nach der Schwere der Symptome, dem Blutspiegel von Serotonin sowie persönlichen Gegebenheiten werden meist

- bei Erwachsenen 100–200 mg 5HTP
- bei Jugendlichen 25–50 mg 5HTP

sowohl morgens als auch abends geeignete Dosierungen sein, am besten einschleichen mit abendlicher Dosis.

Verlaufskontrollen durch Klinik und Blutlabor, anfangs nach 4–6 Wochen, erleichtern eine individuelle Adjustierung.

Nebenwirkungen und Abhilfen

Anwendungsbeding: Die Präkursoren LT und 5HTP sind körpereigene Substanzen und daher innerhalb physiologischer Konzentrationen praktisch ohne Nebenwirkungen bzw. ohne Auffälligkeiten, die höher als unter Placebo zu beobachten sind (Tab. 10.4). Treten dennoch welche auf, sind diese in Einzelfällen durch biochemische Besonderheiten des Individuums oder durch eine suboptimale Art der Anwendung bedingt und entsprechend zu beeinflussen [132, 135]. Dazu kann v.a. auf eine nicht zu hohe Startdosis, eine einschleichende Dosierung sowie auf störende Begleitmedikamente geachtet werden.

Serotoninsyndrom: Gelegentlich werden Sorgen geäußert, durch LT oder 5HTP sehr hohe Serotoninspiegel zu erreichen, sodass ein „Serotoninsyndrom“ auftreten könnte. Hierunter versteht man starke serotonerge Wirkungen im Gehirn und in der Peripherie, die sich durch Durchfall, Zittern, Tachykardie und Verwirrtheit äußern können und manchmal auch lebensbedrohliche Formen annehmen können. Es ist ein seltenes Syndrom, das speziell bei kombinierter Anwendung diverser Antidepressiva, wie eines SSRI und eines MAO-Hemmers, beobachtet wurde.

Das sind unberechtigte Sorgen bei Anwendung der Präkursoren. In unserer Arbeitsgruppe wurde in den vielen Jahren unter Anwendung von LT/5HTP kein einziger solcher Fall bemerkt, auch im Schrifttum ist diesbezüglich nichts berichtet worden. Hinzu kommt, dass eine solche Möglichkeit unter LT/5HTP auch aus biochemischer Sicht kaum abzuleiten ist. Denn ein hohes Anfluten

Tabelle 10.4 Nebenwirkungen unter Tryptophan bzw. 5-Hydroxy-Tryptophan (Auswahl).

Häufigkeit < 10%

- Blähungen
- Müdigkeit

Häufigkeit < 5%

- Übelkeit
- Diarrhöen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Mundtrockenheit
- Magenkrämpfe

von LT bremst die Hydroxylierung zu 5HTP und Serotonin, dazu leitet es seine Metabolisierung vermehrt in den Kynureninweg um (Abb. 10.2). Ferner beobachten wir regelmäßig, dass unter hohen 5HTP-Dosierungen und dadurch bedingten Anstiegen von Serotonin diese Blutspiegel dann „paradoxe“ wieder abfallen, passend zu einer sich verschlechternden klinischen Symptomatik (siehe oben). 5HTP in hoher Dosierung scheint somit als physiologische Substanz seine weitere Metabolisierung zu Serotonin selbstregulatorisch zu bremsen, was von antidepressiven Pharmaka nicht gleichermaßen gesagt werden kann.

Gastrointestinal: Es können lokal gastrointestinale Beschwerden auftreten, zu denen Obstipation, Diarrhö und Blähbauch, aber auch übergeordnet Übelkeit, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen gehören. Möglicherweise wird dies durch das konzentrierte Anfluten bei oraler Gabe und einer dann raschen Umsetzung zu Serotonin bereits im Darm bewirkt. Bei wenig erfahrenen Anwendern kann das in bis zu 10% der Fälle registriert werden, mehr unter LT als bei 5HTP. Durch eine kurzfristige Unterbrechung und/oder zeitweilige Dosisreduktion lassen sich solche Symptome rasch beseitigen, erfahrene Anwender können sie durch eine einschleichende Dosierung fast stets vermeiden.

Wachheit – Müdigkeit: Einige wenige Patienten äußern bei abendlicher Einnahme ein nächtliches Wachheitsgefühl. Diese sollten die abendliche Dosis reduzieren bzw. vorwiegend morgens substituieren. Andere klagen nach morgendlicher Einnahme über Müdigkeit und Dösigkeit am Tag. Solche Patienten sollten die morgendliche Dosis reduzieren bzw. auf eine vorwiegend abendliche Einnahme wechseln.

10.5.3 Spezielle Risikoaspekte

Eosinophilie-Myalgie-Syndrom

Die Gabe von LT wurde 1989 mit einem Eosinophilie-Myalgie-Syndrom (EMS) in Zusammenhang gebracht. Dieses Syndrom war mit einer Erhöhung der Eosinophilen im Blut und Muskelschmerzen sowie einigen Todesfällen verbunden. Hierbei handelte es sich jedoch nicht um Nebenwirkungen von LT, sondern um Folgen einer Verunreinigung bestimmter Chargen von LT eines ausländischen Herstellers mit einem Tryptophan-Dimer [19,42,79]. Nach Änderungen beim Herstellungsverfahren sei kein LT-bezogenes EMS mehr aufgetreten. Bis zur Klärung dieses Sachverhalts war der Verkauf von Tryptophan in verschiedenen Ländern für einige Jahre verboten worden, heute sind die Präparate wieder verfügbar. Durch 5HTP kann das EMS kaum auftreten, wenn die Substanz, wie heute kommerziell üblich, durch Extraktion aus den Samen der afrikanischen Pflanze *Griffonia simplicifolia* gewonnen wird. Manche Hersteller beschriften daher ihre Produkte „werbewirksam“ als „Griffonia 5HTP“.

Kombination mit SSRI und anderen Antidepressiva

Mangels ausreichender Erfahrung und der theoretischen Möglichkeit zu hoher Serotoninspiegel im synaptischen Spalt oder in der Peripherie („Serotoninsyndrom“, siehe oben) sind routinemäßig keine Kombinationen aus SSRI und LT/5HTP zu empfehlen. Positive Berichte zur Addition von 200 mg 5HTP und 20 mg Citalopram (SSRI) liegen aber vor [89]. Bei einem Wechsel von einem SSRI auf LT/5HTP kann über 2–3 Wochen kombiniert aus- bzw. eingeschlichen werden, ohne dass bisher nachteilige Effekte zu beobachten waren [eigene Daten]. Ähnliche Vorbehalte sind auch gegenüber anderen Antidepressiva inklusive MAO-Inhibitoren angezeigt, nicht jedoch bei physiologischen Substanzen, wie beispielsweise Melatonin, Progesteron, Pregnenolon und DHEA.

Kombination mit Carbidopa

In speziellen Situationen kann eine Kombination von 5HTP mit einem peripheren Decarboxylasehemmer wie Carbidopa indiziert sein [59,96,148], wobei jedoch wegen möglicher Nebenwirkungen nur eine enge therapeutische Breite vorliegt. Bestehen beispielsweise unauffällige Serotoninspiegel in der Peripherie und werden gleichzeitig stärkere zentrale Serotonindefizite klinisch vermutet, kann durch eine solche Kombination mehr von der Aminosäure 5HTP intakt ins Gehirn gelangen, ohne peripher in Serotonin umgewandelt bzw. dekarboxyliert zu werden. Damit ließen sich ggf. serotonerge Nebenwirkungen durch zu stark ansteigende periphere Serotoninspiegel vermeiden. Eine ähnliche Vorgehensweise hat sich bei Parkinsonpatienten unter L-Dopa bewährt.

10.5.4 Nachteile einer SSRI-Therapie

Effektivität von SSRI/SNRI: Heutige Antidepressiva wie SSRI oder SNRI (Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) haben sich in großen Metaanalysen bei leichter oder mäßiggradiger Depression als klinisch wirksam, aber als kaum besser im Vergleich mit Placebo erwiesen [76,77,108]. In klinisch schweren Fällen ließ die Placebowirkung nach, sodass sich die Pharmakotherapie vergleichsweise überlegen zeigte. Auch bei Angst- und Zwangsstörungen bewirken SSRI eine gewisse Besserung. Bei schwer leidenden Patienten (zentrale serotonerge Dysfunktionen) sind diese Medikamente also einen Versuch wert, auch wenn Nebenwirkungen und gesundheitliche Nachteile in Kauf zu nehmen sind. Hinzu kommt, dass ein peripheres Serotonindefizit durch solche Pharmaka nicht beseitigt werden kann. Das wissenschaftliche Schrifttum lässt erkennen, dass intensiv an besseren pharmakologischen Therapiestrategien gearbeitet wird.

Wirkmechanismen und nachteilige Folgen: Durch SSRI-Präparate werden im Gegensatz zu älteren Antidepressiva (Trizyklika, MAO-Inhibitoren) vorzugsweise die spezifischen Transportsysteme zur Rückresorption des Serotonins

inhibiert, sei es neuronal am präsynaptischen Spalt oder analog peripher bei der Aufnahme in Thrombozyten [20,139]. Dieser Mechanismus hat erhebliche, meist nachteilige Konsequenzen.

Vorteil: Anreicherung von Serotonin im synaptischen Spalt. Hier könnte sich Serotonin unter SSRI-Anwendung anreichern, was die neuronale Transmission fördert und klinische Besserungen bringen kann [139]. Gleichzeitig wird aber die rückkoppelnde Autoregulation aktiviert, was zur Absenkung der neuronalen Serotoninsynthese führt und vermutlich auch zu dessen belegter Reduktion in nicht neuronalen Geweben beiträgt. Ein gewisser Ausgleich könnte durch Anpassung der Rezeptorsensibilität gegenüber Serotonin erfolgen, was einige Zeit benötigt und die klinisch bekannte Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt erklären würde.

Nachteil: Reduktion von Serotonin im Blut und Gewebe. Neben der Rückresorption aus dem synaptischen Spalt in die Neurone wird aber auch die transportervermittelte Aufnahme in nicht neuronale Zellen und Gewebe durch SSRIs inhibiert. Das führt schon in kurzer Zeit zu einer entsprechenden Verarmung an Serotonin, das in vielen Arealen des ZNS innerhalb von 14 Tagen um 39–69% abgenommen hat [69,164]. Auch in der Peripherie lässt sich ein solcher Serotoninabfall einfach durch eine Blutbestimmung bestätigen, wie lange schon bekannt ist (Abb. 10.3; [132,134,135]) und jeder Arzt bei seinen Patienten leicht überprüfen kann. Auch experimentell wurde bei Patienten unter einem SSRI ein um 66% niedrigerer Serotoningehalt in Thrombozyten verifiziert, verbunden mit einer verminderten Aggregationsfähigkeit der Blutplättchen [20,138]. Dieser SSRI-Effekt kann klinisch sowohl Risiko als auch Nutzen bedeuten, indem er einerseits zu erhöhten Blutungsraten beiträgt und andererseits zur Prävention von Herzinfarkten genutzt werden könnte. Eine Serotoninverarmung in vielen zentralen und peripheren Geweben unter SSRI und ähnlichen Medikamenten ist insgesamt gesehen ein bedenklicher Aspekt, wenn an die vielen gesundheitlich relevanten Serotoninwirkungen gedacht wird.

Bedenkliche Nebenwirkungen: Durch einen SSRI-bedingten Serotoninmangel in vielen Gewe-

ben lassen sich zahlreiche Nebenwirkungen ver- stehen, die auch in den Beipackzetteln solcher Präparate oder in Reviews aufgelistet sind. Dort werden Inzidenzen von 10–20% für Beschwerden wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Verstopfung und Schlaflosigkeit berichtet und von weniger als 10% für Schwindel, Müdigkeit, Leberstörungen, Libidoverlust und Gewichtszunahme [5]. Dazu sind 3-fach erhöhte Raten gastrointestinaler Blutungen bedenklich [41,44], die sich unter kombinierter Anwendung mit nichtsteroidalen Antirheumatika sogar auf das 9-Fache erhöhen. Ferner wird über erhöhte osteoporotische Frakturraten besonders bei älteren Männern und Frauen [47,64,129,163], hepatische und diabetogene Belastungen und vermehrt Suizide aller Altersgruppen berichtet [52].

Resümee: Antidepressiva wie SSRI/SNRI werden vorwiegend zur Therapie von „affektiven Störungen“ bzw. „Depressionen“ eingesetzt. Sie fördern zu diesem Zweck die neuronale, serotonerge Transmission, was zu klinischen Besserungen führen kann. Andererseits bewirken sie eine Serotoninverarmung im ZNS und in vielen Geweben der Peripherie, was mit zahlreichen Nebenwirkungen und nachteiligen gesundheitlichen Aspekten verbunden ist. Eine Substitution mit 5HTP als physiologischem Präkursor des Serotonins kann dagegen zentrale und periphere Serotonindefizite ohne solche Nachteile ausgleichen.

10.5.5 Partielle Serotoninagonisten

Wirkmechanismen: Neuere Serotoninagonisten, zu denen Ergotaminderivate, Triptane und Buspiron gehören, stimulieren aktiv bzw. selektiv unterschiedliche Subtypen der Serotoninrezeptoren, z. B. am prä- oder postsynaptischen Spalt. Dies ist ein vielversprechender Ansatz bei serotonerger Insuffizienz, sofern diese Rezeptoren nicht selbst funktionell gestört sind. Solche Substanzen lassen eine hohe Selektivität und einen schnellen Wirkeintritt erwarten, allerdings auch ein gewisses Suchtpotenzial. Zu Nebenwirkungen liegen noch kaum längerfristige Studien vor.

Partialeffekte: Wegen ihrer Selektivität beeinflussen diese Präparate nur partielle Effekte des Serotonins und seiner Dysfunktionen und beseitigen somit auch nicht alle systemischen Serotonindefizite. Damit sind sie im Wirkprofil nicht mit einer Substitution von Präkursoren des Serotonins wie 5HTP zu vergleichen, die ubiquitär wirken.

10.5.6 Bewertung der Entität „Serotonin-Defizit-Syndrom“

Mit dem „Serotonin-Defizit-Syndrom“ ist eine neue **klinische Entität** beschrieben, die angesichts der vielfältigen Symptomatik und des häufigen Vorkommens von hoher praktischer Relevanz für die ärztliche Sprechstunde ist. Die Diagnose ist durch typische Klinik und eine Serotoninbestimmung aus dem Blut einfach zu stellen, beide Parameter dienen auch der Verlaufskontrolle.

Therapieoptionen sind noch relativ spärlich. Pharmaka wie Antidepressiva vom SSRI/SNRI-Typ sind ungeeignet zur Behebung des systemischen Serotonindefizits, ferner sind sie nebenwirkungsreich und gesundheitlich riskant. Neuere Pharmaka, die selektiv spezielle Serotoninrezeptoren aktivieren können, lösen nur Teilprobleme, wobei die Studienlage noch unbefriedigend ist. Eine logische Alternative zur Behebung von Serotonindefizienzen ist die Substitution mit den Präkursoren Tryptophan und v.a. 5HTP. Obwohl diese Möglichkeiten schon lange bekannt sind und auch unkontrolliert als sogenannte Nahrungsergänzungsmittel umfangreich eingesetzt werden, sind größere kontrollierte Studien zur Anwendung beim Menschen noch spärlich. Dies sollte rasch verbessert werden, was lohnend erscheint.

Serotonin ist nicht nur systemisch weit verbreitet und an einer Fülle von physiologischen Prozessen beteiligt, es ist auch noch der **Präkursor von Melatonin**. Hieraus ergeben sich wichtige Interaktionen, die bei Dysfunktionen im Serotoninsystem auch auf das Melatoninsystem einwirken (siehe Kapitel 11), was allgemein noch wenig beachtet wird.

10.6 Zusammenfassung

Synopsis zum Serotonin-Defizit-Syndrom

Serotonin ist ein Neurotransmitter und Gewebshormon in der Peripherie und im Gehirn. Wegen der Blut-Hirn-Schranke wird seine Synthese in beiden Bereichen getrennt geregelt, viele Möglichkeiten aus Genetik und Lebensführung tragen zu einem Defizit bei.

Häufige zentrale Mangelsymptome sind Depressionen, Angststörungen, Insomnie und eine gestörte Ess-/Suchtkontrolle. Periphere Mangelsymptome können sich als Reizdarm, durch gestörte Leber- und Pankreassekretion, Migräne und Fibromyalgie-ähnliche Schmerzen, Herzinsuffizienz und osteoporotische Frakturen äußern. Wegen seiner Vielschichtigkeit und seines häufigen Vorkommens hat das Serotonin-Defizit-Syndrom eine hohe praktische Relevanz.

Die Diagnostik erfolgt durch typische Klinik und Laboranalyse. Die Serotoninspiegel im dekantierten Blutserum betragen bei Gesunden etwa 200 ng/ml (Bereich 120–480 ng/ml), bei peripherer Mitbeteiligung eines Mangels liegen sie meist zwischen 40 und 100 ng/ml. Bei einigen Patienten, die möglicherweise nur einen isolierten zentralen Serotoninmangel aufweisen, können die Blutwerte im unteren Normalbereich liegen. Sie bieten jeweils die Ausgangsbasis für anschließende Verlaufskontrollen.

Zum Ausgleich eines Serotonindefizits ist die orale Gabe des physiologischen Präkursors 5HTP optimal, alternativ in Kombination mit L-Tryptophan. Die Aminosäure wird bei Erwachsenen je nach Klinik, Laborwert und individuellen Gegebenheiten meist mit 100–200 mg 5HTP, jeweils morgens und abends, eingenommen. Bei Jugendlichen oder geringer Symptomatik reichen häufig 25–50 mg per Dosis aus.

Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden oder Dösigkeit lassen sich fast stets durch einschleichende und anfangs niedrige Dosierung vermeiden.

Kontrollen durch Klinik und Labor sowie ggf. Dosisanpassungen können anfangs nach 4–6 Wochen, später 1–2-mal jährlich durchgeführt werden.

Neurotransmitter und Gewebshormon: Serotonin ist mehr als ein Neurotransmitter, der fachärztlich unter neurologisch-psychiatrischen Aspekten zu berücksichtigen ist (Stichworte „Depressionen“, „affektive Störungen“). Es ist zusätzlich ein ubiquitäres Gewebshormon, das in zahlreiche physiologische Funktionen eingebunden ist, die im Gehirn (ZNS) und in der Peripherie mit wichtigen Lebensfunktionen gekoppelt sind.

Serotonin-Defizit-Syndrom: Eine ganze Reihe alltäglicher Beschwerden und Erkrankungen ist mit einer serotonergen Dysfunktion verbunden, hierbei meist mit einem Mangel an Serotonin (Tab. 10.2 und 10.3). Stichworte sind einerseits Depressivität, Ängste, Insomnie, fehlende Ess- und Suchtkontrolle sowie Gedächtnisstörungen, andererseits Reizdarm, Dysfunktion von Leber und Pankreas, Diabetes mellitus, Migräne, funktionelle Herzinsuffizienz und osteoporotische Frakturen. Dies betrifft Patienten aller Altersgruppen, erst recht solche im Alter. Beachtet man die typischen Symptome und registriert, dass sie häufig miteinander kombiniert vorkommen, erschließt sich bei vielen Patienten die Diagnose eines „Syndroms“, mit dem verschiedenartige Einzelaspekte zu der gemeinsamen Entität „serotoninassoziiert“ verbunden werden können.

Diagnostik: Bei klinischer Verdachtsdiagnose ist eine Objektivierung und Differenzierung durch eine einfache Blutbestimmung von Serotonin ratsam. Diese erfolgt aus Blutserum, gesunde Referenzwerte liegen um 200 ng/ml mit einem Bereich von 120–480 ng/ml. Wegen der Dualität des serotonergen Systems, d.h. der getrennt geregelten Synthese im ZNS und in der Peripherie, ergeben sich unterschiedliche Blutkonstellationen, die jeweils den notwendigen Ausgangswert für die Behandlungskontrolle dokumentieren (Abb. 10.3).

Therapieoptionen mit 5HTP: Zunächst sind korrigierende Maßnahmen der Lebensführung und hormonelle Einflüsse wie Östrogene, Progesteron und DHEA zu berücksichtigen. Dann kann ein genereller Serotoninmangel durch Substitution seines physiologischen Präkursors Tryptophan und besser noch 5HTP gebessert werden (Abb. 10.1 und 10.2). Übliche Tagesdosierungen liegen bei 100–200 mg 5HTP, jeweils morgens und abends, Kontrollen erfolgen durch Klinik

und Laborwert. Damit sind sowohl zentrale als auch periphere Auswirkungen eines Serotonindefizits zu bessern. Nebenwirkungen wie Darmstörungen und Müdigkeit liegen im Häufigkeitsbereich von Placebo und lassen sich durch einschleichende Dosierung fast stets vermeiden.

Selektive Antidepressiva: Andere, eher theoretische Therapieoptionen sind Pharmaka wie SSRI und SNRI, die allerdings kritisch zu hinterfragen sind. Einerseits können sie „zentrale serotonerge Dysfunktionen“ wie Depressionen durch Steigerung der synaptischen Transmission verbessern. Andererseits führen sie in anderen Geweben im Gehirn und in der Peripherie zu einer Abnahme des Serotoningehalts, was gesundheitlich nachteilig ist. Viele der mit solchen Antidepressiva verbundenen Nebenwirkungen und Krankheitsrisiken sind durch einen Serotoninabfall zu erklären. Somit können diese Pharmaka einen systemischen Serotoninmangel nicht beseitigen, sondern verstärken ihn noch, sind also zumindest bei peripherem Serotoninmangel keine Therapieoption.

Resümee: Mit dem Serotonin-Defizit-Syndrom wird eine klinische Entität beschrieben, die wegen ihres häufigen Vorkommens und substitutiver Therapieoptionen von hoher praktischer Relevanz in der täglichen Sprechstunde ist.

Literatur

- 1 Agazzi A, De Ponti F, De Giorgio R et al. Review of the implications of dietary tryptophan intake in patients with irritable bowel syndrome and psychiatric disorders. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 590–595
- 2 Ågren H, Reibring L, Hartvig P et al. Low brain uptake of L-[11C]5-hydroxy tryptophan in major depression: A positron emission tomography study on patients and healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 449–455
- 3 Ahern GP. 5-HT and the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 29–33
- 4 Aparicio S, Garau C, Esteban S et al. Chrononutrition: use of dissociated day/night infant milk formulas to improve the development of the wake-sleep rhythms. Effects of tryptophan. *Nutritional Neuroscience* 2007; 10: 137–143
- 5 Antidepressiva: Lebensgefährliche Placebos? *Arzneimittel-Telegramm* at 2005; 36: 5, 45–46
- 6 Audhya T, Adams JB, Johansen L. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 1496–1501
- 7 Bach-Mizrachi H, Underwood MD, Kassir SA et al. Neuronal tryptophan hydroxylase mRNA expression in the human dorsal and median raphe nuclei: major depression and suicide. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 814–824
- 8 Bae SJ, Lee JS, Kim JM et al. 5-Hydroxytryptophan inhibits tert-butylhydroperoxide (t-BHP)-induced oxidative damage via the suppression of reactive species (RS) and nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation on human fibroblast. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 6387–6394
- 9 Bae SJ, Lee JS, Lee EK et al. The anti-apoptotic action of 5-hydroxyindole: protection of mitochondrial integrity. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 550–555
- 10 Banasr M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 311–320
- 11 Banasr M, Dwyer JM, Duman RS. Cell atrophy and loss in depression: reversal by antidepressant treatment. *Curr Opin Cell Biol* 2011; 23: 730–737
- 12 Banasr M, Hery M, Brezun JM, Daszuta A. Serotonin mediates oestrogen stimulation of cell proliferation in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1417–1424
- 13 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
- 14 Beck O, Helander A. 5-hydroxytryptophol as a marker for recent alcohol intake. *Addiction* 2003; 98(Suppl 2): 63–72
- 15 Bérard A. Paroxetine exposure during pregnancy and the risk of cardiac malformations: what is the evidence? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 171–174
- 16 Bérard A, Ramos E, Rey E et al. 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
- 17 Bethea CL, Smith AW, Centeno ML, Reddy AP. Long-term ovariectomy decreases serotonin neuron number and gene expression in free ranging macaques. *Neuroscience* 2011; 192: 675–688
- 18 Bigal ME, Kurth T, Santanello N et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010; 74: 628–635
- 19 Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev* 1998; 3: 271–280

- 20 Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D et al. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. *J Affect Disord* 2012; 136: 99–103
- 21 Blitotes M. Update in Serotonin and Bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4124–4132
- 22 Booiij L, Swenne CA, Brosschot JF et al. Tryptophan depletion affects heart rate variability and impulsivity in remitted depressed patients with a history of suicidal ideation. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 507–514
- 23 Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 349: 13–19
- 24 Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 402–407
- 25 Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 13–19
- 26 Cangiano C, Ceci F, Cascino A et al. Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 863–867
- 27 Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J* 2004; 18: 537–539
- 28 Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Fernandez-Santos JM et al. Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 992–1000
- 29 Chattoraj A, Liu T, Zhang LS et al. Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 237–243
- 30 Chen Q, Liu W, Li H et al. Molecular imaging in patients with mood disorders: a review of PET findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1367–1380
- 31 Contesse V, Lefebvre H, Lenglet S et al. Role of 5-HT in the regulation of the brain-pituitary-adrenal axis: effects of 5-HT on adrenocortical cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2000; 78: 967–983
- 32 Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 348–354
- 33 Côté F, Fligny C, Bayard E et al. Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 329–334
- 34 Côté F, Fligny C, Fromes Y et al. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function. *Trends Mol Med* 2004; 10: 232–238
- 35 Côté F, Thévenot 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: 13525–13530
- 36 Crasnon M, Kjiri S, Colin A et al. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1–12
- 37 Croonenberghs J, Spaas K, Wauters A et al. Faulty serotonin-DHEA interactions in autism: results of the 5-hydroxytryptophan challenge test. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 385–390
- 38 Croonenberghs J, Wauters A, Deboutte D et al. Central serotonergic hypofunction in autism: results of the 5-hydroxy-tryptophan challenge test. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 449–455
- 39 Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1285–1293
- 40 Curcio JJ, Kim LS, Wollner D, Pockaj BA. The potential of 5-hydroxytryptophan for hot flash reduction: a hypothesis. *Altern Med Rev* 2005; 10: 216–221
- 41 Dalton SO, Johansen C, Møllernkjær L et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59–64
- 42 Das YT, Bagchi M, Bagchi D, Preuss HG. Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan. *Toxicol Lett* 2004; 150: 111–122
- 43 Davies E, Rossiter S, Edwards CR, Williams BC. Serotonergic stimulation of aldosterone secretion in vivo: role of the hypothalamo-pituitary adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 42: 29–36
- 44 De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106–1109
- 45 Deeney JT, Bränström R, Corkey BE et al. 3H-serotonin as a marker of oscillatory insulin secretion in clonal beta-cells (INS-1). *FEBS Lett* 2007; 581: 4080–4084
- 46 Den Boer JA, Westenberg HG. Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res* 1990; 31: 267–278
- 47 Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 476–484
- 48 Diksic M. Labelled alpha-methyl-L-tryptophan as a tracer for the study of the brain serotonergic system. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 293–303
- 49 Eriksson O, Wall A, Marteinsdottir I et al. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res* 2006; 146: 107–116
- 50 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

- 51 Fauteck JD. GSAAM-Kongress 2010, Datenpräsentation
- 52 Fergusson D, Doucette S, Glass KC et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396
- 53 Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science* 1971; 174: 1023–1025
- 54 Ferreira JT, Levy PQ, Marinho CR et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism 5HTTVNTR with osteoporosis. *Acta Reumatol Port* 2011; 36: 14–19
- 55 Fowler CD, Liu Y, Wang Z. Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008; 57: 342–351
- 56 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
- 57 Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male* 2004; 7: 133–143
- 58 Genazzani AR, Pluchino N, Begliuomini S et al. Long-term low-dose oral administration of dehydroepiandrosterone modulates adrenal response to adrenocorticotropic hormone in early and late postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 627–635
- 59 Gijsman HJ, van Gerven JM, de Kam ML et al. Placebo-controlled comparison of three dose-regimens of 5-hydroxytryptophan challenge test in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 183–189
- 60 Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I et al. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 318–324
- 61 Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 2005; 111: 1517–1522
- 62 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
- 63 Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ et al. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs* 2007; 67: 27–55
- 64 Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1246–1251
- 65 Harada T, Hirotani M, Maeda M et al. Correlation between breakfast tryptophan content and morning-evening in Japanese infants and students aged 0–15 years. *J Physiol Anthropol* 2007; 26: 201–207
- 66 Hegnauer R. *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Band 11. Basel: Birkhäuser Verlag; 1994
- 67 Helander A, Some M. Dietary serotonin and alcohol combined may provoke adverse physiological symptoms due to 5-hydroxytryptophol. *Life Sci* 2000; 67: 799–806
- 68 Høiseth G, Bernard JP, Stephanson N et al. Comparison between the urinary alcohol markers EtG, EtS, and GTOL/5-HIAA in a controlled drinking experiment. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 187–191
- 69 Honig G, Jongsma ME, van der Hart MC, Tecott LH. Chronic citalopram administration causes a sustained suppression of serotonin synthesis in the mouse forebrain. *PLoS One* 2009; 4: e6797
- 70 Huang Z, Liu T, Chatteraj A et al. Posttranslational regulation of TPH1 is responsible for the nightly surge of 5-HT output in the rat pineal gland. *J Pineal Res* 2008; 45: 506–514
- 71 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
- 72 Jangid P, Malik P, Singh P et al. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr* 2013; 6: 29–34
- 73 Jans LA, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 522–543
- 74 Jørgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 2007; 54: 266–288
- 75 Juhl JH. Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev* 1998; 3: 367–375
- 76 Kirsch I. Challenging received wisdom: antidepressants and the placebo effect. *McGill J Med* 2008; 11: 219–222
- 77 Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45
- 78 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 139–150
- 79 Körner A, Malinka J. L-Tryptophan. Eine Retrospektive und ihre Konsequenzen für die Rohstoff-Analytik. *Pharm Ztg Wiss* 1992; 137: 45–51
- 80 Kurian MA, Gissen P, Smith M et al. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 721–733
- 81 Lam DD, Heisler LK. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1–24

- 82 Lardone PJ, Rubio A, Cerrillo I et al. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 3163–3172
- 83 Lesurtel M, Graf R, Aleil B et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006; 312: 104–107
- 84 Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 84–92
- 85 Li N, Wallén NH, Ladjevardi M, Hjemdahl P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 517–523
- 86 Lima L, Urbina M. Serotonin transporter modulation in blood lymphocytes from patients with major depression. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 797–804
- 87 Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–2063
- 88 Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2831–2837
- 89 Lowe SL, Yeo KP, Teng L et al. L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 473–484
- 90 Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 1–17
- 91 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
- 92 Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S et al. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002; 71: 1837–1848
- 93 Magnussen I. Effects of carbidopa on the cerebral accumulation of exogenous L-5-hydroxytryptophan in mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984; 55: 199–202
- 94 Magnussen I, Jensen TS, Rand JH, Van Woert MH. Plasma accumulation of metabolism of orally administered single dose L-5-hydroxytryptophan in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1981; 49: 184–189
- 95 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
- 96 Magnussen I, Van Woert MH. Human pharmacokinetics of long term 5-hydroxytryptophan combined with decarboxylase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 81–86
- 97 Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(Suppl 2): S99–S105
- 98 Markus CR, Firk C, Gerhardt C et al. Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201: 107–114
- 99 Markus CR, Verschoor E, Firk C et al. Effect of tryptophan-rich egg protein hydrolysate on brain tryptophan availability, stress and performance. *Clin Nutr* 2010; 29: 610–616
- 100 Maron E, Toru I, Vasar V, Shlik J. The effect of 5-hydroxytryptophan on cholecystokinin-4-induced panic attacks in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 194–199
- 101 Mårtensson B, Wägner A, Beck O et al. Effects of clomipramine treatment on cerebrospinal fluid monoamine metabolites and platelet 3H-imipramine binding and serotonin uptake and concentration in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 125–133
- 102 Matheus N, Mendoza C, Iceta R et al. Melatonin inhibits serotonin transporter activity in intestinal epithelial cells. *J Pineal Res* 2010; 48: 332–339
- 103 Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ et al. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine-paracrine loop. *Dev Cell* 2004; 6: 193–203
- 104 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
- 105 Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev* 2000; 5: 64–71
- 106 Millán-Plano S, Piedrafita E, Miana-Mena FJ et al. Melatonin and structurally-related compounds protect synaptosomal membranes from free radical damage. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 312–328
- 107 Mohanan VV, Khan R, Paulose CS. Hypothalamic 5-HT functional regulation through 5-HT1A and 5-HT2C receptors during pancreatic regeneration. *Life Sci* 2006; 78: 1603–1609
- 108 Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003012
- 109 Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2011; 5: 269–281

- 110 Morecroft I, Dempsey Y, Bader M et al. Effect of tryptophan hydroxylase 1 deficiency on the development of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 232–236
- 111 Nagata E, Hamada J, Shimizu T et al. Altered levels of serotonin in lymphoblasts derived from migraine patients. *Neurosci Res* 2007; 57: 179–183
- 112 Nagata E, Shibata M, Hamada J et al. Plasma 5-hydroxytryptamine (5-HT) in migraine during an attack-free period. *Headache* 2006; 46: 592–596
- 113 Nakade M, Takeuchi H, Taniwaki N et al. An integrated effect of protein intake at breakfast and morning exposure to sunlight on the circadian typology in Japanese infants aged 2–6 years. *J Physiol Anthropol* 2009; 28: 239–245
- 114 Nakamura K, Sugawara Y, Sawabe K et al. Late developmental stage-specific role of tryptophan hydroxylase 1 in brain serotonin levels. *J Neurosci* 2006; 26: 530–534
- 115 Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010; 182: 1031–1037
- 116 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
- 117 Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5308–5313
- 118 Nobler MS, Mann JJ, Sackeim HA. Serotonin, cerebral blood flow, and cerebral metabolic rate in geriatric major depression and normal aging. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30: 250–263
- 119 Papadimas GK, Tzirogiannis KN, Mykoniatis MG et al. The emerging role of serotonin in liver regeneration. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13548
- 120 Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP et al. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. *PLoS Biol* 2009; 7: e1000229
- 121 Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet* 2012; 53: 61–82
- 122 Pödlinger W, Calanchini B, Schwarz W. A functional-dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology* 1991; 24: 53–81
- 123 Rahman S, Khan IA, Thomas P. Tryptophan hydroxylase: a target for neuroendocrine disruption. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011; 14: 473–494
- 124 Ramakrishna A, Giridhar P, Ravishankar GA. Phyto-serotonin: a review. *Plant Signal Behav* 2011; 6: 800–809
- 125 Reibring L, Agren H, Hartvig P et al. Uptake and utilization of [β - ^{11}C]5-hydroxytryptophan in human brain studied by positron emission tomography. *Psychiatry Res* 1992; 45: 215–225
- 126 Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 273–285
- 127 Reiter RJ, Rosales-Corral S, Coto-Montes A et al. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 269–274
- 128 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
- 129 Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD et al.; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188–194
- 130 Robichaud M, Debonnel G. Modulation of the firing activity of female dorsal raphe nucleus serotonergic neurons by neuroactive steroids. *J Endocrinol* 2004; 182: 11–21
- 131 Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom – eine neue Entität. *Biologische Medizin* 2006; 3: 110–114
- 132 Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom: Substitution mit 5-OH-Tryptophan effektiv. *Zs f Orthomol Med* 2005; 3: 15–19
- 133 Römmler A. Serotonin: Neues ganzheitliches Konzept. *Anti-Aging News Spezial* 2010; 1; 2–8; www.antiagingnews.net
- 134 Römmler A. Serotonin-Defizit-Syndrom. Neurotransmitter und mehr als Glückshormon bei Depressionen. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002: 139–152
- 135 Römmler A, Römmler J. 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) – eine hilfreiche Vorstufe des Serotonins. *ZKM* 2010; 4: 52–58
- 136 Rondanelli M, Klersy C, Iadarola P et al. 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
- 137 Rosa-Neto P, Diksic M, Okazawa H et al. Measurement of brain regional alpha-[^{11}C]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 556–563

- 138 Ross SB, Aperia B, Beck-Friis J et al. Inhibition of 5-hydroxytryptamine uptake in human platelets by antidepressant agents in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 67: 1–7
- 139 Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009; 180: 305–313
- 140 Russo S, Kema IP, Bosker F et al. Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 258–268
- 141 Russo S, Kema IP, Fokkema MR et al. Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosom Med* 2003; 65: 665–671
- 142 Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 17–31
- 143 Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 2009; 164: 300–330
- 144 Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 154–162
- 145 Schruers K, van Diest R, Overbeek T, Griez E. Acute L-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients. *Psychiatry Res* 2002; 113: 237–243
- 146 Shenker Y, Gross MD, Grekin RJ. Central serotonergic stimulation of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1985; 76: 1485–1490
- 147 Silber BY, Schmitt JA. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 387–407
- 148 Smarius LJ, Jacobs GE, Hoeberechts-Lefrandt DH et al. Pharmacology of rising oral doses of 5-hydroxytryptophan with carbidopa. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 426–433
- 149 Soumier A, Banasr M, Goff LK, Daszuta A. Region- and phase-dependent effects of 5-HT(1A) and 5-HT(2C) receptor activation on adult neurogenesis. *Eur Neuropharmacol* 2010; 20: 336–345
- 150 Tecott LH. Serotonin and the orchestration of energy balance. *Cell Metab* 2007; 6: 352–361
- 151 Terry PD, Villinger F, Bubenik GA, Sitaraman SV. Melatonin and ulcerative colitis: evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 134–140
- 152 Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 441–452
- 153 Uyama N, Geerts A, Reynaert H. Neural connections between the hypothalamus and the liver. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 808–820
- 154 Varga G, Szekely A, Sasvari-Szekely M. Candidate gene studies of dopaminergic and serotonergic polymorphisms. *Neuropsychopharmacol Hung* 2011; 13: 93–101
- 155 Walther DJ. Protein-Monoaminylierung: Neu erkannte Funktionen monoaminerger Hormone. *Forschungsbericht 2007 – Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin*
- 156 Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1673–1680
- 157 Walther DJ, Peter JU, Bashammakh et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299: 76
- 158 Walther DJ, Peter JU, Winter S et al. Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release. *Cell* 2003; 115: 851–862
- 159 Walther DJ, Stahlberg S, Vowinckel J. Novel roles for biogenic monoamines: From monoamines in transglutaminase-mediated posttranslational protein modification to monoaminylation deregulation diseases. *FEBS J* 2011; 278: 4740–4755
- 160 Whittle N, Sartori SB, Dierssen M et al. Fetal Down syndrome brains exhibit aberrant levels of neurotransmitters critical for normal brain development. *Pediatrics* 2007; 120: e1465–e1471
- 161 Wichers MC, Koek GH, Robaey G et al. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 538–544
- 162 Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 11–17
- 163 Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012; 23: 365–375
- 164 Yamane F, Okazawa H, Blier P, Diksic M. Reduction in serotonin synthesis following acute and chronic treatments with paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, in rat brain: an autoradiographic study with alpha-[14C]methyl-L-tryptophan(2). *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1481–1489
- 165 Young SN. Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: basic and clinical aspects. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20: 313–323
- 166 Young SN. Mechanism of decline in rat brain 5-hydroxytryptamine after induction of liver tryptophan pyrrolase by hydrocortisone: roles of tryptophan catabolism and kynurenine synthesis. *Br J Pharmacol* 1981; 74: 695–700

- 167 Young SN, Gauthier S. Effect of tryptophan administration on tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human lumbar and cisternal cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 323–328
- 168 Young SN, Teff KL. Tryptophan availability, 5HT synthesis and 5HT function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 373–379
- 169 Zill P, Büttner A, Eisenmenger W et al. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 168–173
- 170 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