

# Tryptophan und Serotonin wichtige Bindeglieder zwischen Nerven-Immun und Stoffwechselsystem

Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT) oder Enteramin, ist ein Gewebshormon und Neurotransmitter. Es kommt unter anderem im Zentralnervensystem (Gehirn) Darmnervensystem, Herz-Kreislauf-System und im Blut vor. Serotonin hat daher viele Funktionen im Körper und wirkt auch bei der Signalübertragung im vegetativen Nervensystem. Es gibt mindestens 14 verschiedene Serotonin Rezeptoren, die sogenannten 5-HT-Rezeptoren. Serotonin ist an der Regulation unterschiedlicher Körpervorgänge beteiligt. Die verschiedenen Wirkungen des Serotoninsystems werden daher z.Zt. noch erforscht. Es mehren sich ständig die Erkenntnisse über diesen wichtigen Neurotransmitter Botenstoff.

Bereits bekannt ist, das Serotonin im Herz-Kreislaufsystem beispielsweise die Kontraktion der Blutgefäße und im Darmnervensystem die Steuerung der Darmperistaltik beeinflusst. Seine bekannteste Wirkung entfaltet das Serotonin wohl aber im Gehirn. Es gehört dort zu den Botenstoffen, die für die Entstehung und Behandlung psychischer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Serotonin wird, neben Dopamin und Noradrenalin, auch häufig als „Glückshormon“ bezeichnet.

Im menschlichen Organismus kommt die größte Menge des Serotonins aber tatsächlich im Magen-Darm-Trakt vor. Hier werden etwa 95 % der gesamten Serotoninmenge des Körpers, die auf 10 mg geschätzt wird, gespeichert. Etwa 90 % des Serotonins des Magen-Darm-Trakts werden in den sogenannten enterochromaffinen Zellen gespeichert, die übrigen 10 % sind in den Nervenzellen (Neuronen) des Darmnervensystems zu finden.

Beim Menschen und bei Tieren wird Serotonin aus der Aminosäure L-Tryptophan in einer Zwei-Schritt-Reaktion unter Beteiligung der Enzyme Tryptophanhydroxylase und Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase aufgebaut. Im ersten Schritt entsteht als Zwischenprodukt die nicht-proteinogene Aminosäure 5-Hydroxytryptophan. Im zweiten Schritt erfolgt eine Decarboxylierung zum Endprodukt Serotonin. Der wichtigste Produktionsort sind daher die enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut. Von hier aus wird das produzierte Serotonin über die Blutplättchen transportiert. Nach oraler Gabe wird Serotonin zu etwa 75 % in den Blutkreislauf aufgenommen und später über den Urin ausgeschieden.

Obschon Serotonin selber nicht die Bluthirnschranke passiert, liegen wissenschaftliche Hinweise vor, dass ein Serotoninspiegel im Körper auch die

Serotoninsynthese im Gehirn beeinflusst. Zu der wichtigsten Funktion des Serotonins zählt die Steuerung oder Beeinflussung der Wahrnehmung, des Schlafs, der Temperaturregulation, der Sensorik, der Schmerzempfindung und Schmerzverarbeitung, des Appetits, des Sexualverhaltens und der Hormonsekretion.

Ein Mangel an Serotonin scheint daher folgerichtig wesentlich an der Entstehung bestimmter Formen der Depression beteiligt zu sein. Ein andauernder Tryptophanmangel führt zwangsläufig zu einer reduzierten Serotoninbildung. Die Empfindlichkeit gegenüber einem Serotonin- bzw. Tryptophanmangel ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt (Richard et al. 2009, Jans et al. 2007) und scheint zum einen genetisch bedingt zu sein (Roiser JP et al. 2006, Firk et Markus 2009 b). Ein Serotoninmangel kann sich aber auch bei chronischem Stress entwickeln. (Jans et al. 2007, Firk et Markus 2009).

Der Serotoninmangel kann nun neuerdings im Spezial-Labor zuverlässig bestimmt werden. Dazu sind die Serotonin-Bestimmung im Blut und Urin neuerdings möglich.

Zeigt die Einnahme von tryptophanhaltigen Supplementen eine positive Wirkung?

Studien haben gezeigt, dass die *regelmäßige* Einnahme von Tryptophan bei depressiv veranlagten Menschen einen positiven Einfluss auf die Stimmungslage haben kann und depressive Symptome bessert (Murphy et al. 2006, Markus et al. 2008). Besonders wirksam scheint diese Aminosäure damit in der Therapie von affektiven Störungen zu sein. Beispielsweise lässt sich eine übermäßige Impulsivität (Aan het Rot et al. 2006), aber auch Irritabilität (Steinberg et al. 1999) mit Tryptophan reduzieren.

Notwendige Voraussetzung für eine ausreichende Serotoninsynthese im Gehirn scheint ein stetiges Angebot von freiem Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke zu sein. Nach der Aufnahme von Tryp über die Blut-Hirn-Schranke ist der erste Schritt die Hydroxylierung durch das Enzym Tryp-Hydroxylase. Diese Reaktion ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt auf dem Weg zur Serotoninsynthese. Dieses Enzym ist unter physiologischen Bedingungen nur halb gesättigt (Young et Gautier 1981) und durch ein hohes Substratangebot in seiner Aktivität weiter stimulierbar (Fernstrom und Wurtman 1972, Heuther et al. 1992), d.h. eine hohe Konzentration an freiem Tryptophan an der BH-Schranke führt zu einer vermehrten Bildung von 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), einer Vorstufe des Serotonins (5-Hydroxytryptamin).

Zu beachten ist, dass sowohl ein Vitamin-B6- (Hvas et al 2004) als auch ein Magnesium-Mangel (Durlach J. et al 2002, Korbitz BC. 1970) die Aktivität des Enzyms hemmt und damit die Serotonin-Synthese reduziert. Gleiches gilt für Coffein, das ebenfalls die Aktivität des Enzyms Tryptophan-Hydroxylase reduziert (Lim et al 2001). Ein regelmäßiger Kaffeegenuss kann sich daher ungünstig auf die Serotoninsynthese auswirken.

Die Umwandlung von Tryptophan in 5-Hydroxytryptophan und schließlich in 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) im ZNS ist durch exogene Zufuhr von Tryptophan stimulierbar.

Tryptophan konkurriert mit anderen Aminosäuren wie Phenylalanin, Tyrosin, Valin, Leucin und Isoleucin um den gleichen Transporter an der Blut-Hirn-Schranke (BH-Schranke). Diese Aminosäuren zählen zu der Gruppe der großen neutralen (LNAA) bzw. verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA). Ein niedriges Verhältnis von Tryptophan zu den konkurrierenden AS wurde wiederholt bei depressiven Patienten beobachtet (Möller 1985, Kaneko et al. 1992). Nur die freie, nicht proteingebundene Form des Tryptophan kann die BH-Schranke passieren.

Voraussetzungen für eine maximale Tryptophan-Aufnahme sind demnach ein hoher Anteil an freiem Tryptophan an der Gesamt-Tryptophanmenge im Blut und eine geringe Konzentration konkurrierender Aminosäuren (LNAA, BCAA). Pharmakokinetische Untersuchungen deuten darauf hin, dass ausreichend hohe Dosen von Tryptophan (mindestens 1 - 1,5 g pro Einzeldosis) verabreicht werden müssen, um die notwendigen hohen Konzentrationen von freiem Tryptophan an der BH-Schranke zu erreichen (Green et al. 1980). In diesen Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, dass die Konzentration an freiem Tryptophan nur innerhalb der ersten 2 bis 3 Std. nach oraler Aufnahme ausreichend hoch sind, um eine effektive Aufnahme ins Gehirn zu gewährleisten.

Um die zentrale Serotoninsynthese zu stimulieren, scheint es zudem notwendig, dass ein Schwellenwert im Verhältnis von Tryptophan zu den konkurrierenden Aminosäuren im Plasma (Tryp/LNAA-Verhältnis) überschritten wird. Demnach wäre

eine Zunahme des Tryp/LNAA-Verhältnisses im Plasma von 40 – 70% im Vergleich zum Ausgangswert erforderlich (Markus et al. 2008).

## Serotonin und Sport

Unter langandauernden körperlichen Ausdauerbelastungen kommt es zu Stoffwechselveränderungen, die sich günstig auf die zentrale Verfügbarkeit von Tryptophan auswirken (Chaouloff 1997). Tierexperimentelle Untersuchungen deuten zudem darauf hin, dass Ausdauerbelastungen zu einer Stimulation der endogenen Serotoninsynthese führen. Die Gabe von Tryptophan vor einer Ausdauerbelastung führt zu einem weiteren Anstieg der Serotoninsynthese im Gehirn (Meeusen et al. 1996).

Unter intensiven Ausdauerbelastungen kommt es physiologischerweise über die erhöhte Noradrenalin/Adrenalin-Ausschüttung ebenfalls zur Aktivierung von Beta-2-Rezeptoren und über diesen Wirkmechanismus wahrscheinlich zu einer erhöhten zentralen Verfügbarkeit von Tryptophan.

Da die Aufnahme von Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke u.a. abhängig ist von der Konzentration der das gleiche Transportsystem nutzenden verzweigtkettigen Aminosäuren (BCAA) , hat die unter körperlicher Belastung vermehrt stattfindende Aufnahme von BCAA (Leucin, Isoleucin, Valin) in die Arbeitsmuskulatur einen günstigen Effekt auf die Tryptophan-Aufnahme ins Gehirn (Blomstrand et al. 1991).

BCAA werden bei langandauernden Ausdauerbelastungen unter Einfluss von Insulin bzw. insulinunabhängig zur Energiebereitstellung in die Muskelzellen aufgenommen. Das Tryp/BCAA Verhältnis im Blut wird im Laufe einer Ausdauerbelastung immer weiter zugunsten des Tryptophans verschoben und damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit der Tryptophan-Aufnahme ins Gehirn.

Zudem konkurriert Tryptophan mit freien Fettsäuren (FFA) um die Bindung an Albumin im Blut. Nur das nicht Albumin-gebundene Tryptophan kann die BH-Schranke passieren. Alle Bedingungen, die den Anteil an FFA im Blut erhöhen, *steigern auch die Konzentration an freiem Tryptophan* (Struder et al. 1996). Aus

diesen Beobachtungen wäre abzuleiten, dass *Belastungen mit niedriger Intensität* besonders geeignet wären, die zentrale Tryptophanaufnahme bzw. die Serotoninsynthese zu steigern.

Verschiedene Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass insbesondere intensive Belastungen die Serotoninsynthese erhöhen (Cuperuto et al. 2009). Ein Kompromiss wäre demnach eine hohe Belastungsintensität, bei der aber trotzdem noch ein wesentlicher Teil der Energiebereitstellung über den Fettstoffwechsel erfolgt (70% - 75% VO<sub>2</sub>max), Auch unter dieser Intensität steigt im Laufe der Belastung die Konzentration an freien Fettsäuren kontinuierlich an (Strüder et al. 1997). Ab einer Belastungsdauer von 40 - 60 Min. nimmt parallel zur FFA-Konzentration auch die Fraktion an freiem Tryptophan zu. Wird die Ausdauerbelastung zudem in einem Nüchtern-Zustand begonnen (letzte Nahrungsaufnahme > 4 Std zurückliegend), liegen die FFA-Spiegel schon zu Belastungsbeginn hoch. Wird unter diesen Bedingungen 30 Min. vor Belastungsbeginn Tryptophan in einer Dosis von 1,5 g zugeführt, werden schon frühzeitig hohe Konzentrationen an freiem Tryptophan im Blut erreicht.

Die Tryptophan-Aufnahme sollte mit mindestens 100 ml Wasser erfolgen (kein Fruchtsaft, da die nachfolgende Insulinfreisetzung die FFA-Spiegel reduziert). Bis zur systemischen Verfügbarkeit von Tryptophan vergehen ca. 30 Min. Über den gesamten Belastungszeitraum bestehen dann optimale Voraussetzungen für die Tryptophan-Aufnahme in ZNS. Da auch nach Belastungsende die Konzentration an FFA noch mindestens für eine Stunde erhöht bleiben (Henderson et al. 2007), sollte die nächste Mahlzeit erst mit zeitlicher Verzögerung aufgenommen werden, damit über einen insgesamt langen Zeitraum optimale Bedingungen für die Tryptophan-Aufnahme ins Gehirn erhalten bleiben. Langandauernde Ausdauerbelastungen führen nur dann zu einer erhöhten Tryptophan-Aufnahme ins ZNS, wenn während der Belastung keine Kohlenhydrate zugeführt werden (Blomstrand et al. 2005).

Die Zugabe von 200 mg 5-HTP (5-Hydroxytryptophan) zum Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Citalopram verstärkt die neuroendokrine Wirkung von 20 mg Citalopram gemessen an der Prolaktin- bzw. Cortisol-Sekretion. Diese Ergebnisse an gesunden Männern können als Hinweis gewertet werden, dass 5-HTP auch klinisch die Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern verstärken

könnte und damit die Ansprechrate auf die antidepressive Behandlung insgesamt verbessert.

5-Hydroxytryptophan kann nach Aufnahme ins Gehirn direkt in Serotonin umgewandelt werden. 5-HTP wird als nicht-verschreibungspflichtiger Wirkstoff in sogenannten Diätischen Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln zur unterstützenden Behandlung eingesetzt.

Nicht nur ein Serotoninmangel, sondern auch ein Überschuss an Serotonin, kann sich aber auch negativ auf Gesundheit und Wohlbefinden auswirken. Kommt es - häufig in Folge von Wechselwirkungen von Medikamenten - zu einem Serotoninüberschuss, spricht man vom „Serotoninsyndrom“.

**Um ein Serotoninsyndrom zu vermeiden, sollten Antidepressiva immer in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt dosiert werden. Weiterhin sind regelmäßige Kontrollen des Serotonins im Labor erforderlich.**

Bei der Einnahme von Antidepressiva und Psychopharmaka (wie z.B. Citalopram, Fluoxetin, Paroexitin, Sertalin, Venlafaxin, Doxepin/Imipramin, Amitryptilin, Mirtazapin, Lithium, Methylphenidat ist besondere Vorsicht geboten und sollte die Einnahme von tryptophanhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln unbedingt mit dem Arzt abgesprochen werden. Nicht angewendet werden sollte 5-HTP und Tryptophan, daher wenn gleichzeitig eine Behandlung mit hohen Dosen einer Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers (SSRI) durchgeführt wird. Es besteht die Gefahr eines Serotonin-Syndroms. Bitte besprechen Sie die Einnahme entsprechender Präparate daher mit Ihrem Arzt!

Übrigens sind auch Wechselwirkungen mit Johanniskrautpräparaten also pflanzlichen Naturmitteln und Tryptophan möglich

**Symptome des Serotoninsyndroms sind:**

- Unruhe und vermehrte Angstzustände
- Erregungszustände
- Erhöhte Muskelspannung
- Muskelzuckungen
- Zittern
- Temperaturerhöhung

Falls Sie persönlich unter der Einnahme von tryptophanhaltigen Ergänzungsmitteln folgende Symptome verstärkt merken setzen Sie bitte die Präparate sofort ab und setzen sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Literaturhinweis: Lowe SL et al. Psychoneuroendocrinology 2006 May; 31(4); 473-84.

Autoren

**Assoc. Prof.Dr.med.Dr.habil.Claus Muss Ph.D / Frau Dr. Zdenka Badal (Neurologin)**