

23. Januar 2013

Der Tryptophan-Haushalt und seine Rolle bei Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis

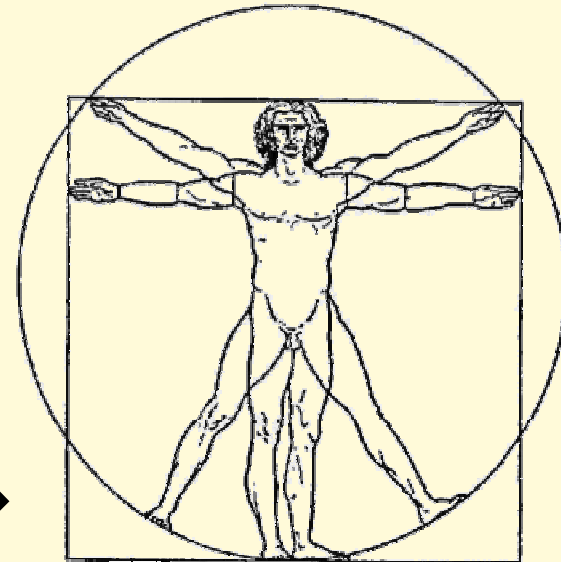
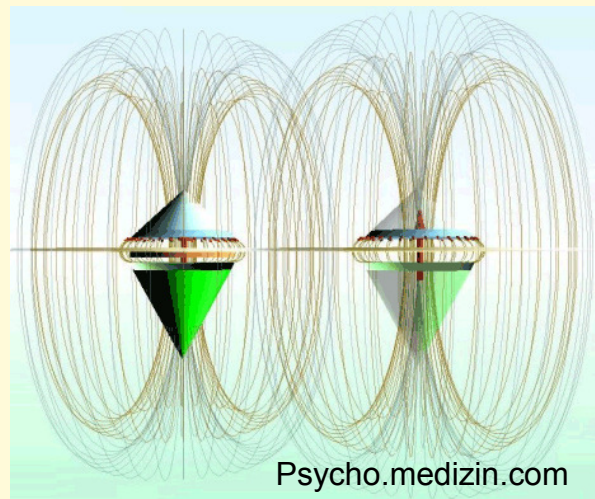
Ernährung, intestinale Resorption und
Blut-Hirn-Schranken-Transport

Dr. rer. nat. Katrin Huesker

Die Biologie spielt eine wichtige Rolle für Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis

Psychologie:
Biographie, Traumata

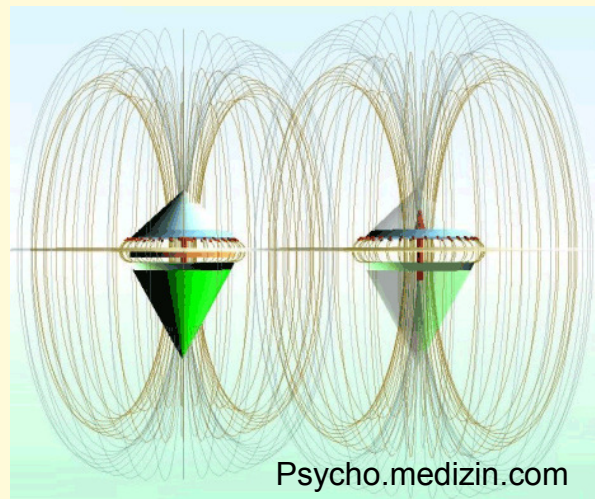
Biologie:
Neuro-Endokrino-Immunologie



Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis

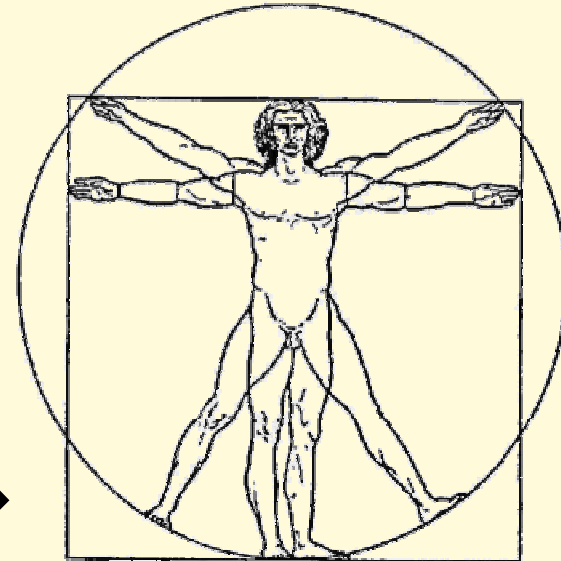
Die Biologie spielt eine wichtige Rolle für Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis

Psychologie:
Biographie, Traumata



Biologie:
Neuro-Endokrino-Immunologie

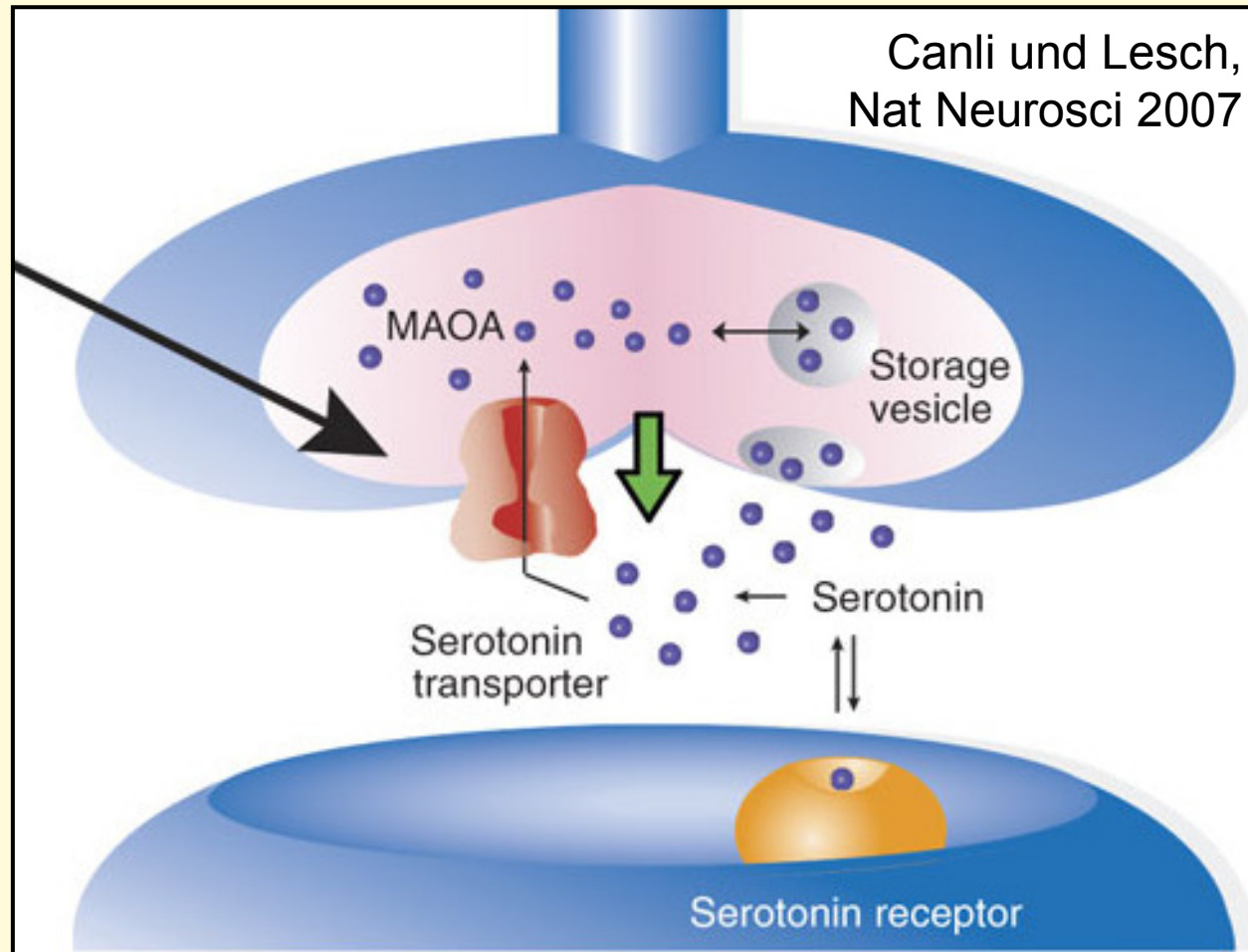
Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel



Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis

“Serotonin-Mangel-Hypothese” der Depression

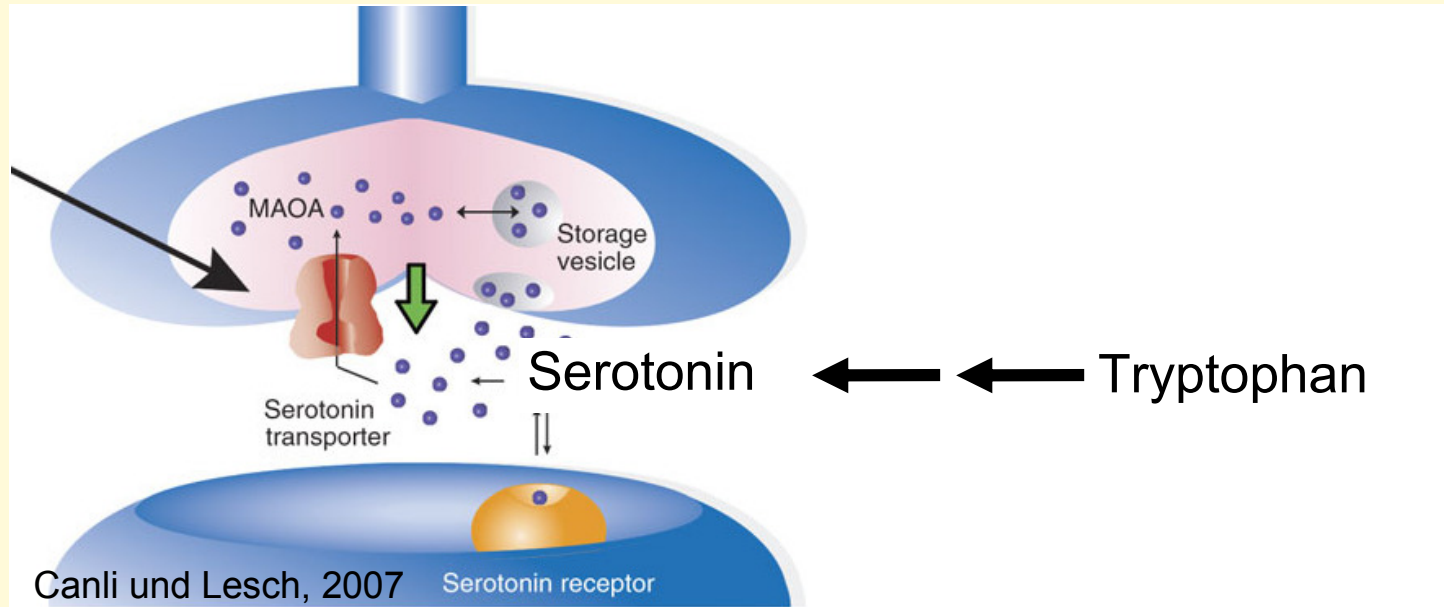
(Coppen, British Journal of Psychiatry 1967; 113: 1237-1264)



Serotonin = wichtiger Neurotransmitter für die Regulation von Stimmung, Appetit, Sexualverhalten u.a.

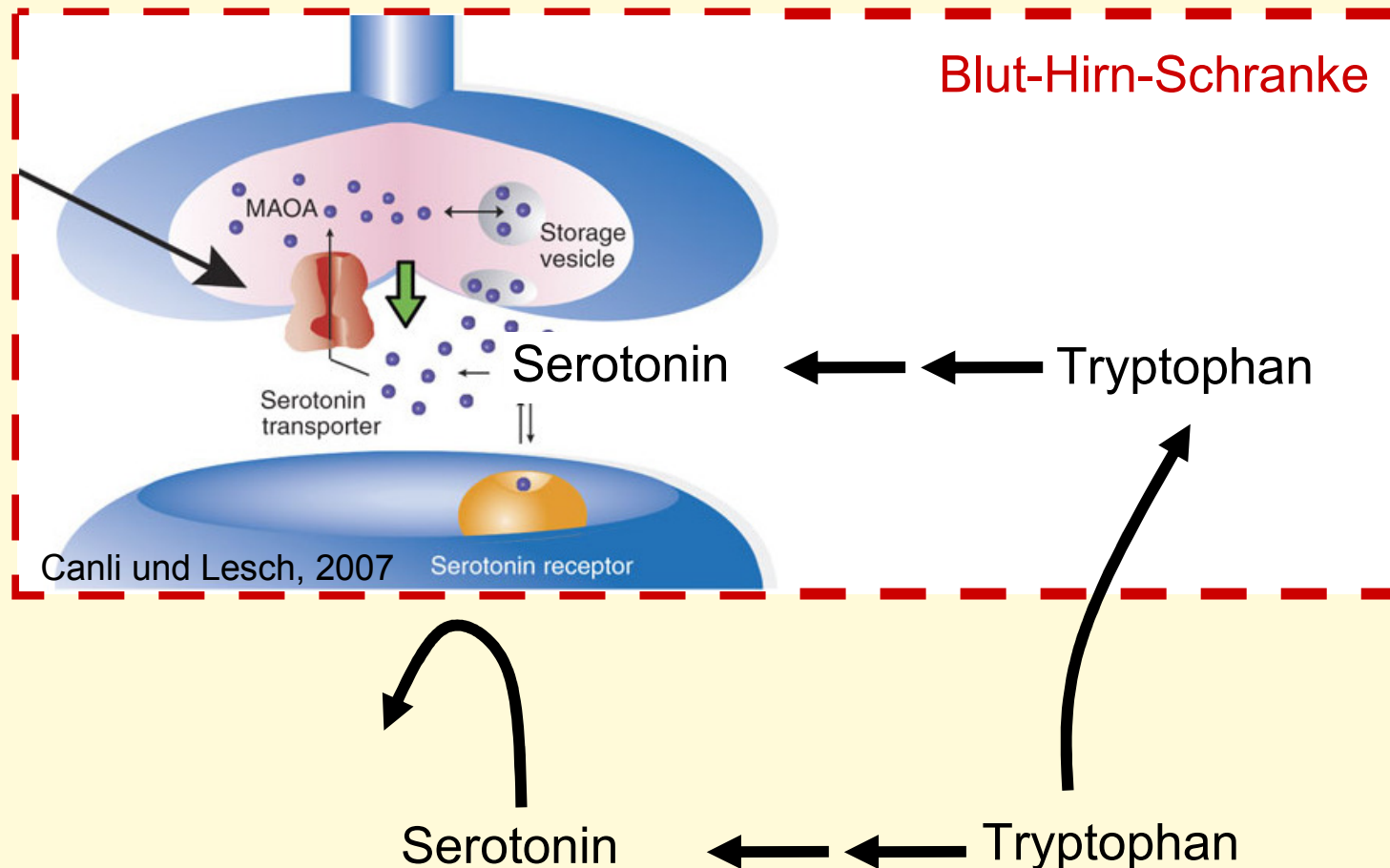
Wichtige Schritte des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels

- Enzymatische Umwandlung von Tryptophan zu Serotonin:



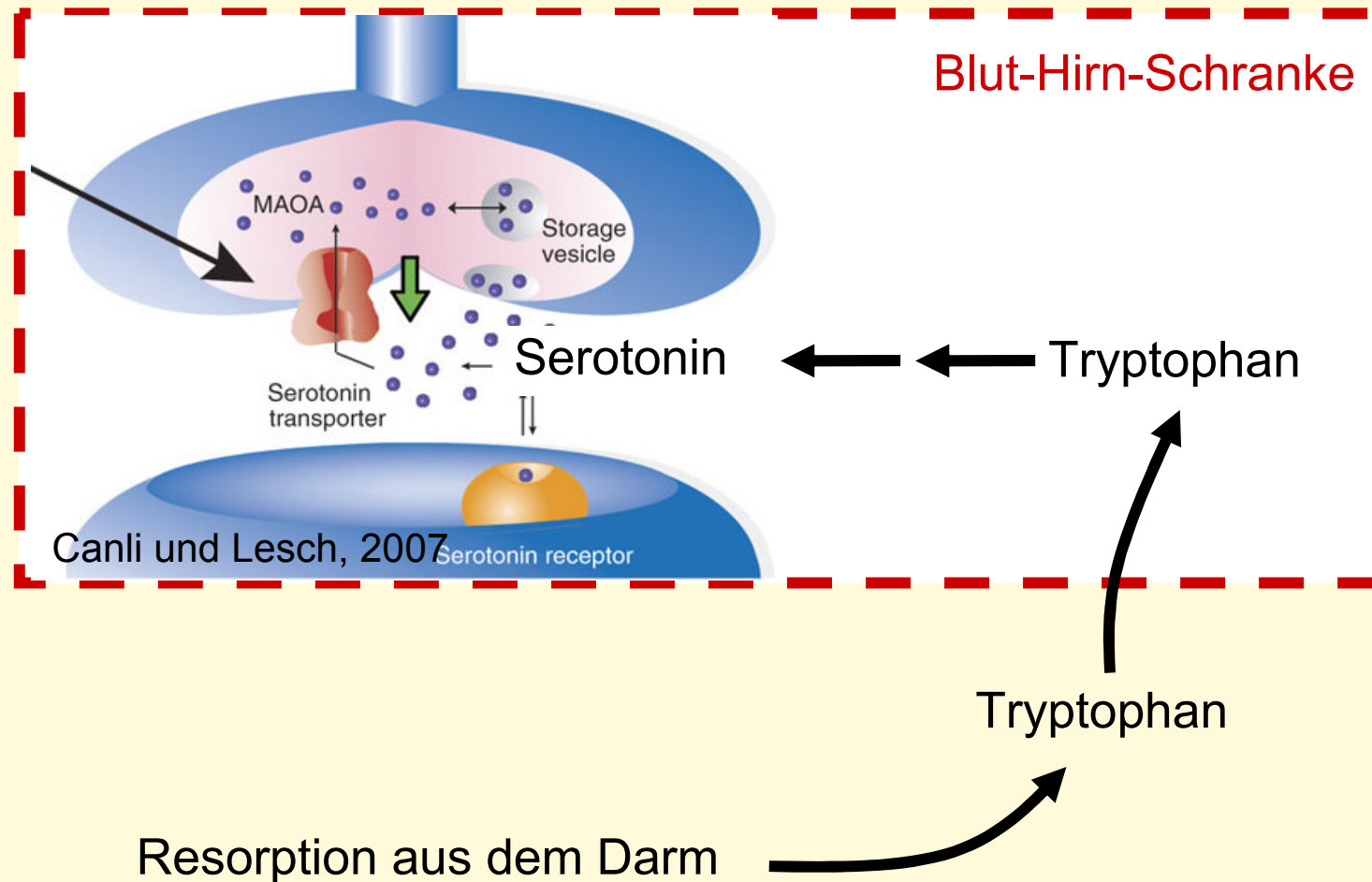
Wichtige Schritte des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels

- Tryptophan-Transport über die Blut-Hirn-Schranke:



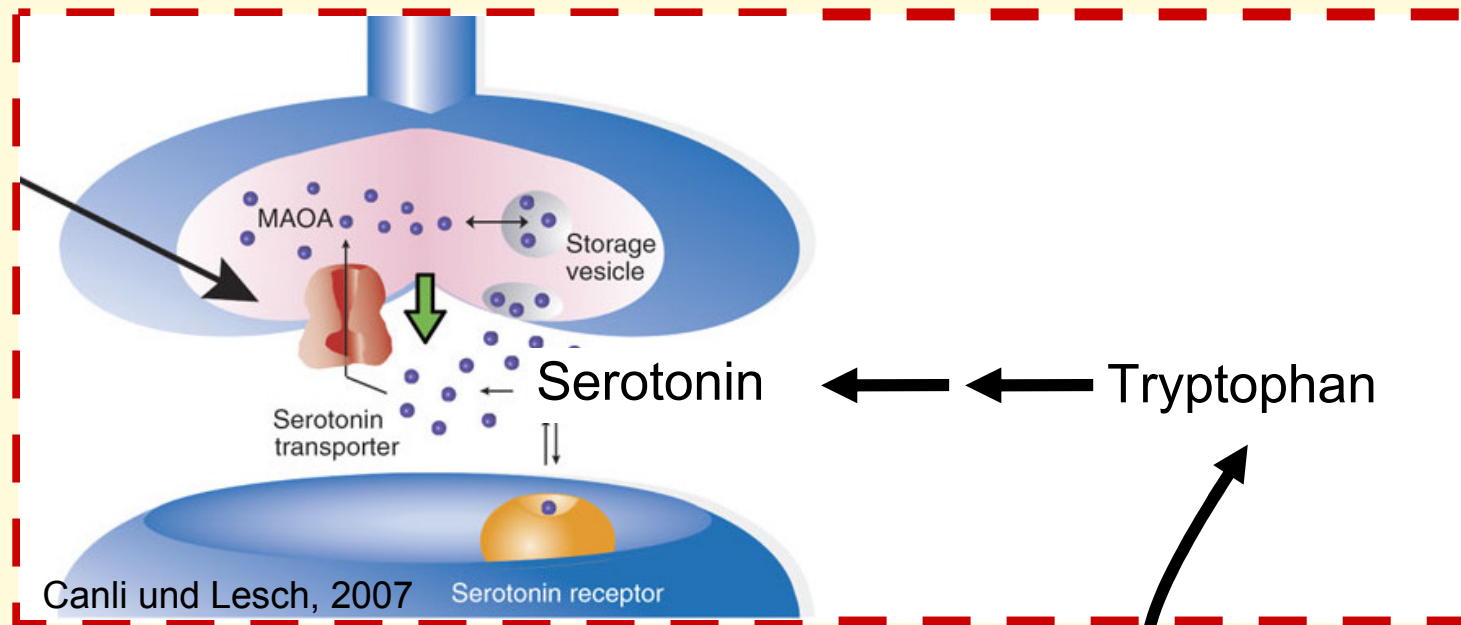
Wichtige Schritte des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels

- Tryptophan-Zufuhr aus der Nahrung:



Wichtige Schritte des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels

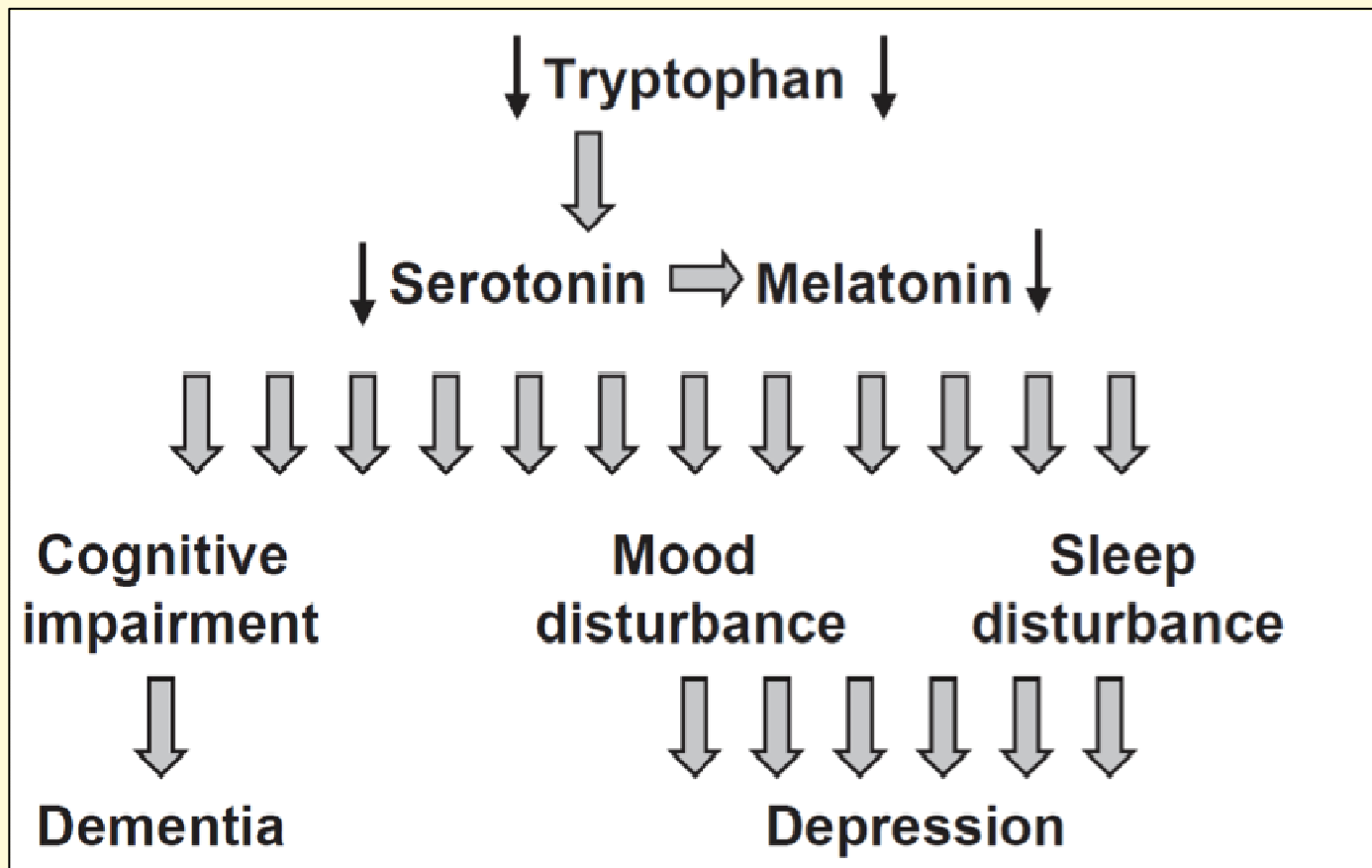
- Abbau von Tryptophan bzw. Serotonin durch IDO:



Tryptophan

Abbau durch IDO

Störungen im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel können die Serotonin-Synthese hemmen und Depressionen fördern



Schröcksnadel et al., Clin Chim Acta 2006

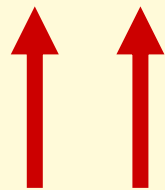
Bell et al., British Journal of Psychiatry 2001; 178: 399-405)

Wichtige Schritte des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels:

1. Aufnahme von Tryptophan mit der Nahrung (Resorption)
2. Transport über die Blut-Hirn-Schranke
3. Enzymatische Umwandlung des Tryptophans zu Serotonin
4. Abbau von Tryptophan bzw Serotonin durch IDO

Wodurch können einzelne Schritte des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels gestört werden?

1. Aufnahme von Tryptophan mit der Nahrung (Resorption)
2. Transport über die Blut-Hirn-Schranke
3. Enzymatische Umwandlung des Tryptophans zu Serotonin
4. Abbau von Tryptophan bzw Serotonin durch IDO



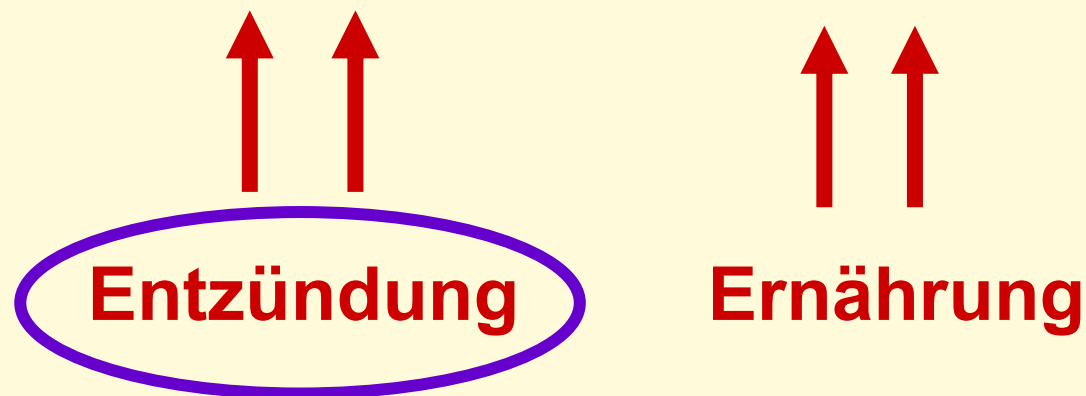
Entzündung



Ernährung

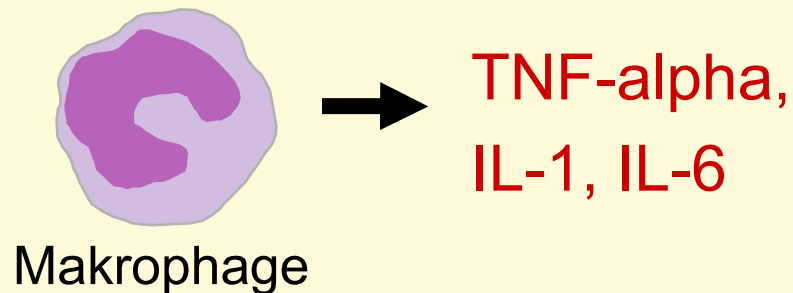
Wodurch können einzelne Schritte des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels gestört werden?

1. Aufnahme von Tryptophan mit der Nahrung (Resorption)
2. Transport über die Blut-Hirn-Schranke
3. Enzymatische Umwandlung des Tryptophans zu Serotonin
4. Abbau von Tryptophan bzw Serotonin durch IDO

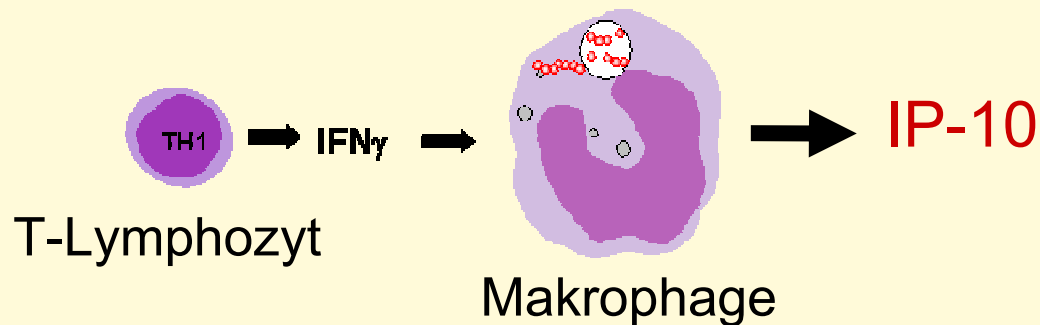


Entzündung geht mit erhöhten Serumspiegeln
proentzündlicher Zytokine einher:

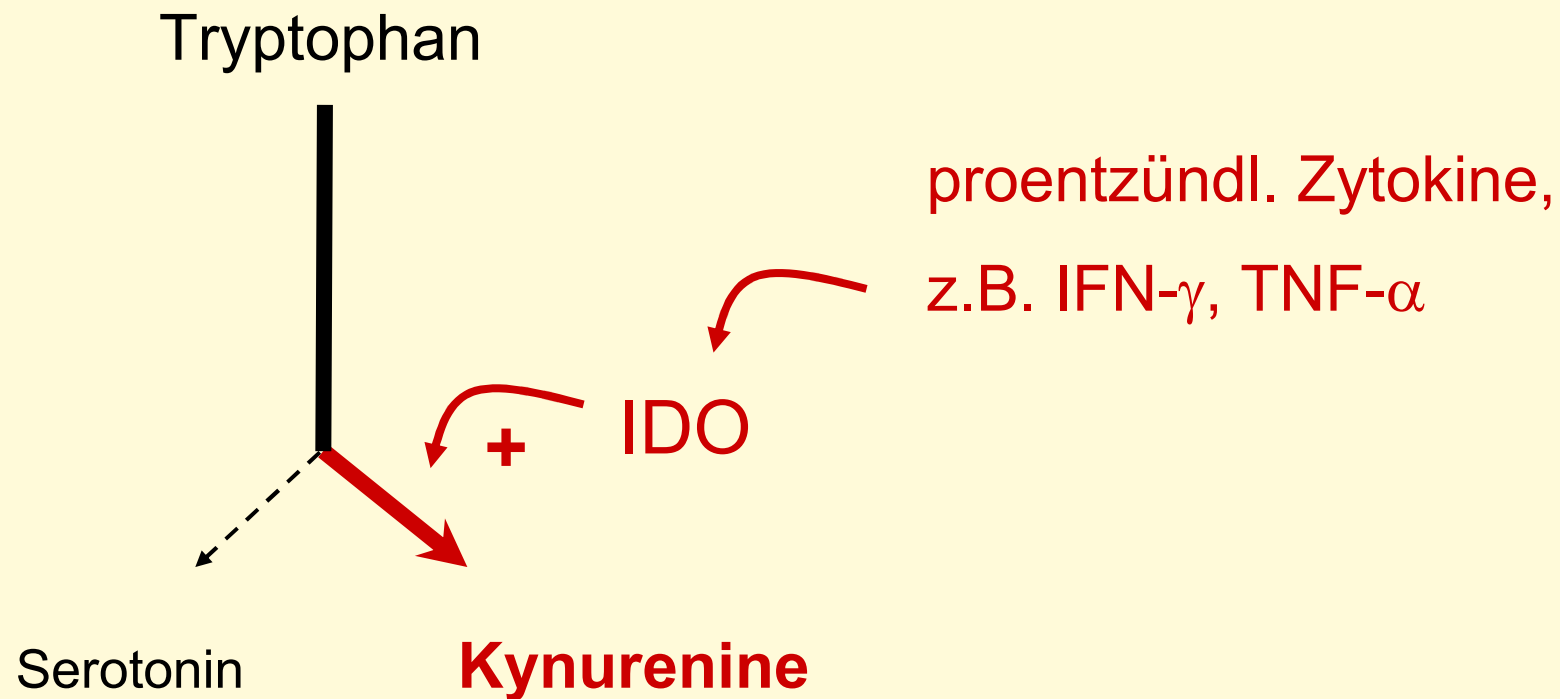
Angeborene Immunantwort (unspezifisches Immunsystem):



Adaptive Immunantwort (spezifisches Immunsystem):



Proentzündliche Zytokine steigern die Aktivität des Enzyms IDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase)



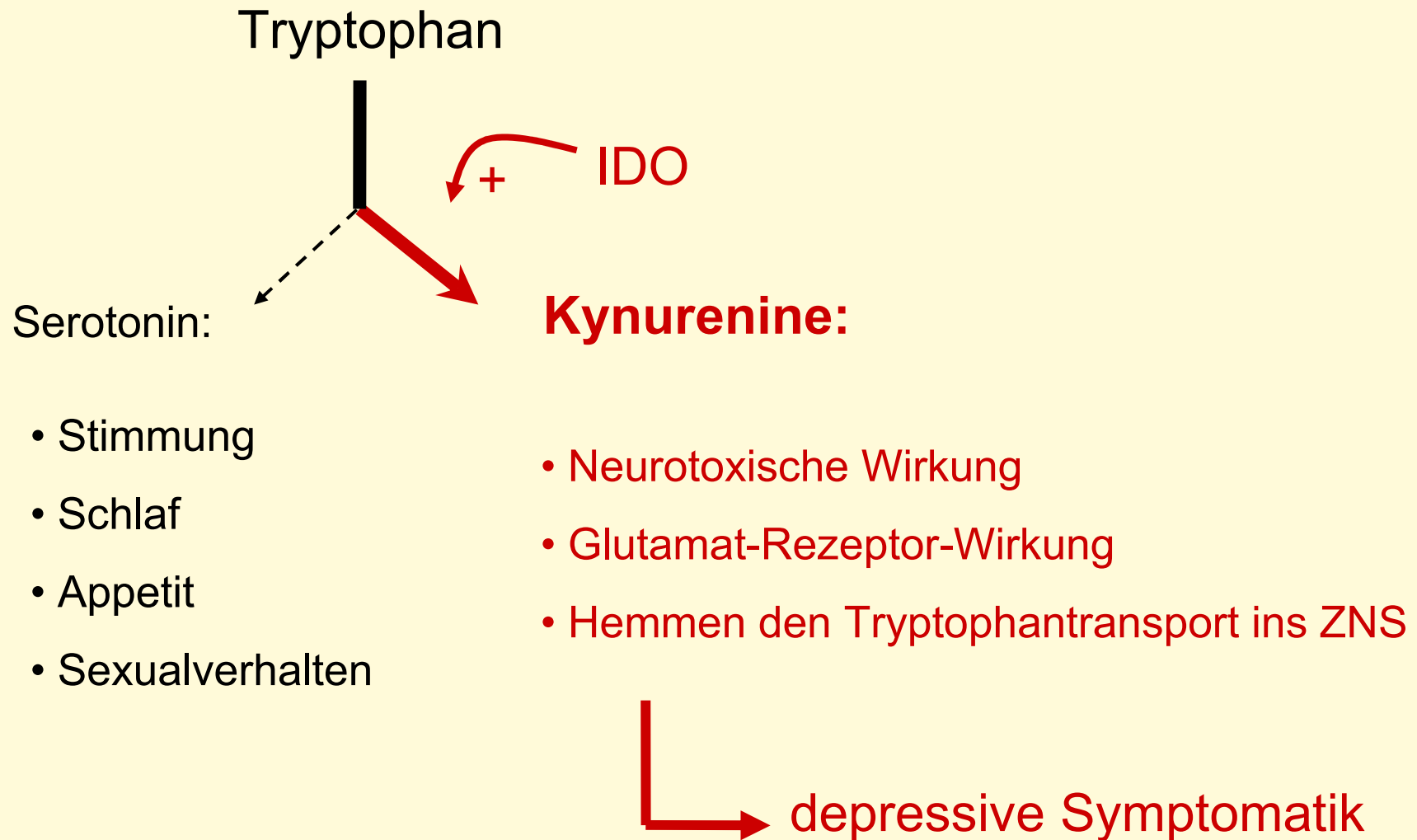
Zwei depressionsfördernde Effekte von hoher IDO-Aktivität:

1. Tryptophan-Verknappung
2. Kynurenin-Überschuss

Ärztlicher Befundbericht

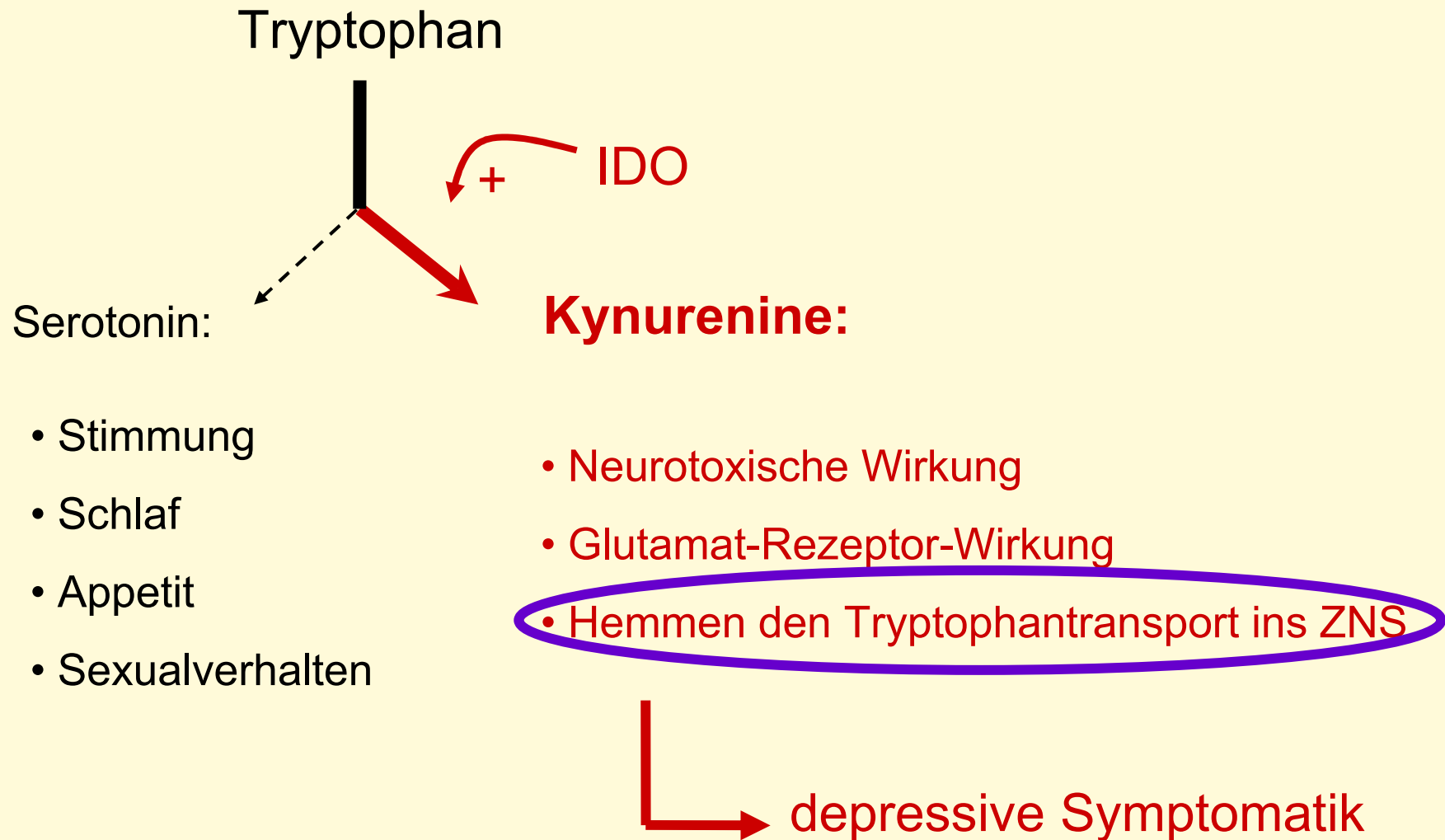
Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	23.11.12	Ausgang	30.11.12		
Untersuchung		Ergebnis		Einheit	Referenzbereich
Serotonin i.S.		121.8		µg/l	80 - 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.		0.52		mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität					
Tryptophan (basal)		4.98		µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)		1.36		µg/ml	
Ratio basal / aktiviert		3.7			1.3 - 3.0

Eine depressive Symptomatik wird sowohl durch Serotonin-Mangel als auch Kynurenin-Überschuss gefördert

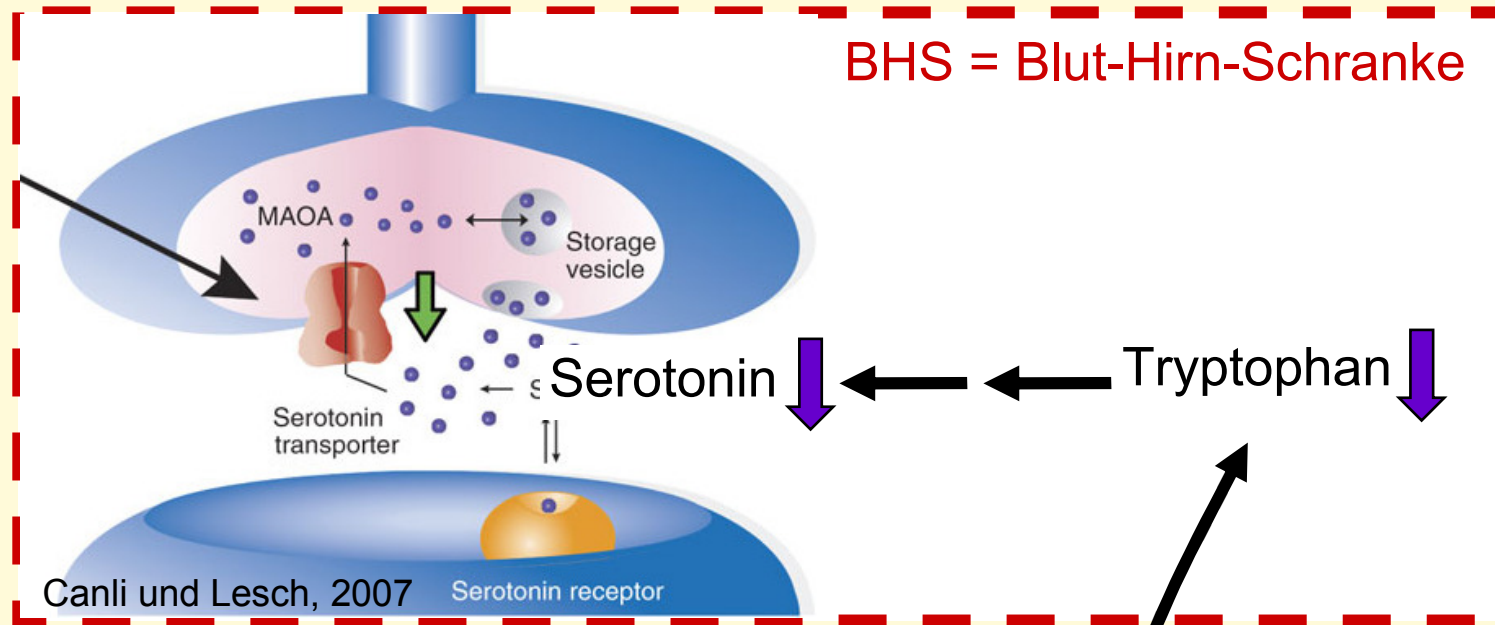


(Oxenkrug, Ann N Y Acad Sci 2010)

Eine depressive Symptomatik wird sowohl durch Serotonin-Mangel als auch Kynurenin-Überschuss gefördert

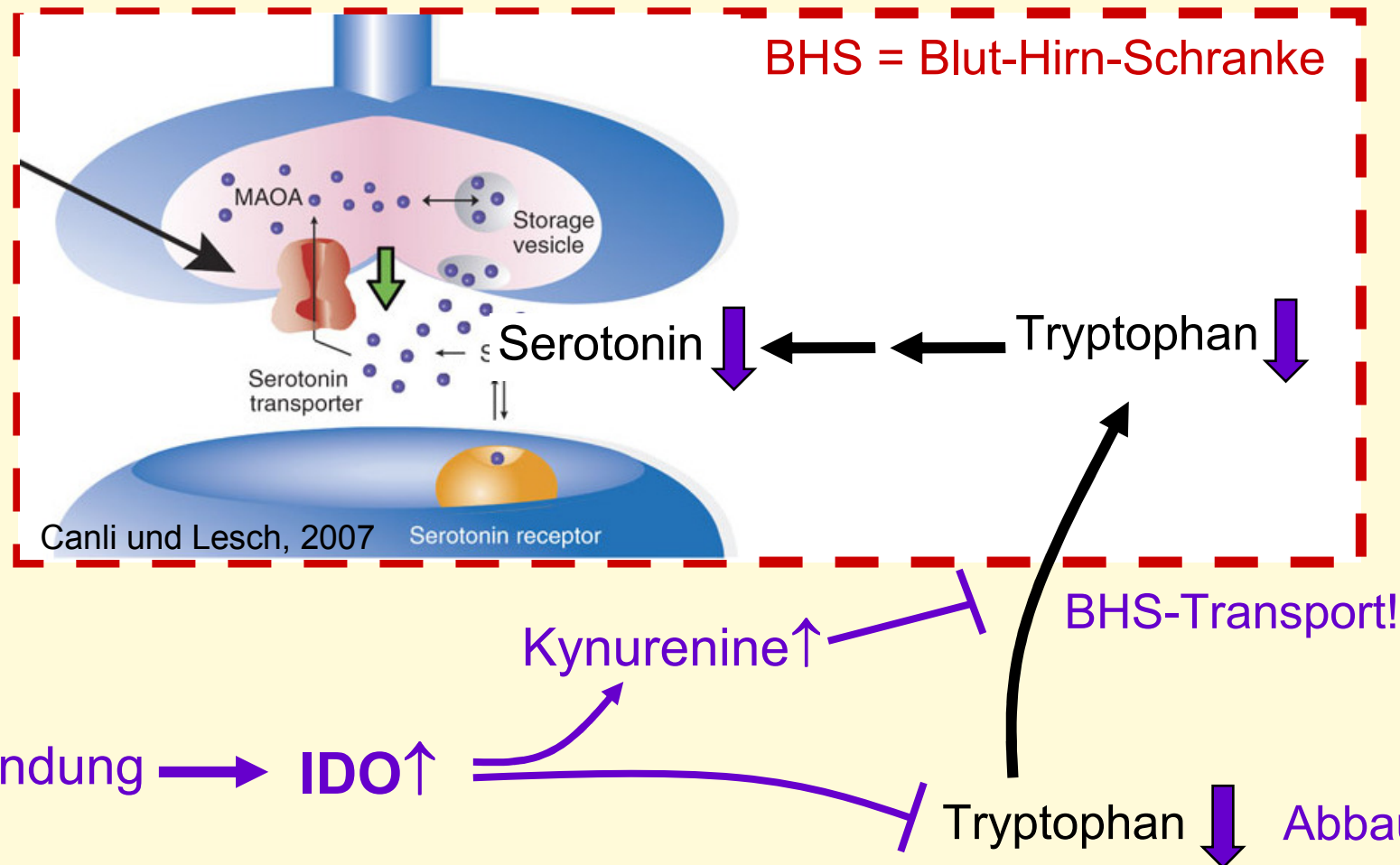


Hohe IDO-Aktivität (Entzündung!) senkt die Serotonin-Synthese durch Tryptophan-Abbau und Hemmung des BHS-Transports



Entzündung → IDO↑ ——— / Tryptophan ↓ Abbau!

Hohe IDO-Aktivität (Entzündung!) senkt die Serotonin-Synthese durch Tryptophan-Abbau und Hemmung des BHS-Transports



Wegen der gesteigerten Kynurenin-Bildung ist eine erhöhte IDO-Aktivität auch bei normalem Tryptophan- und Serotonin-Blutspiegel relevant

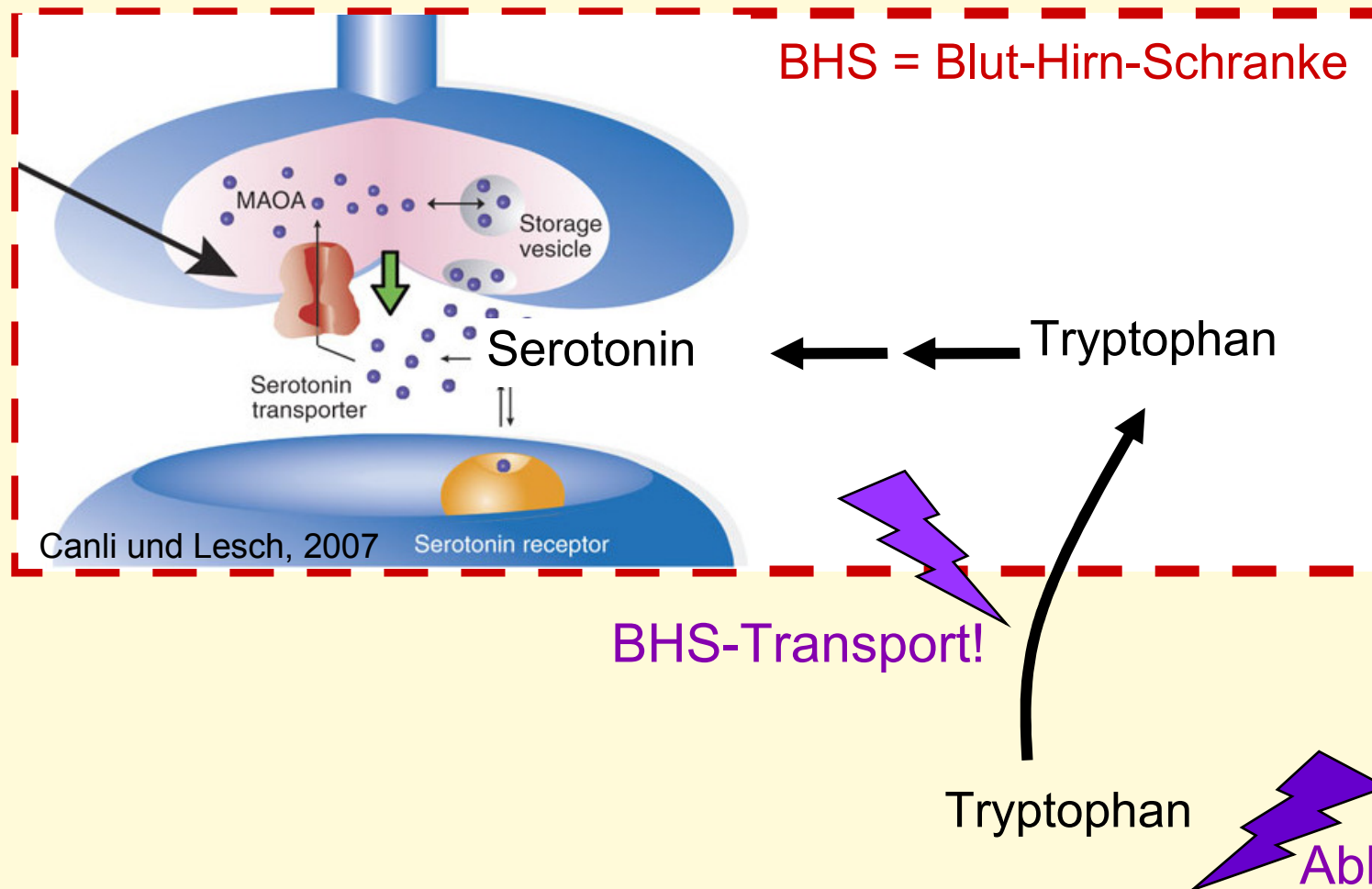
Ärztlicher Befundbericht

Patient		Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	23.11.12	Ausgang	30.11.12		
Untersuchung		Ergebnis		Einheit	Referenzbereich
Serotonin i.S.		121.8		µg/l	80 - 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.		1.56		mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität					
Tryptophan (basal)		4.75		µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)		1.08		µg/ml	
Ratio basal / aktiviert		4.4			1.3 - 3.0



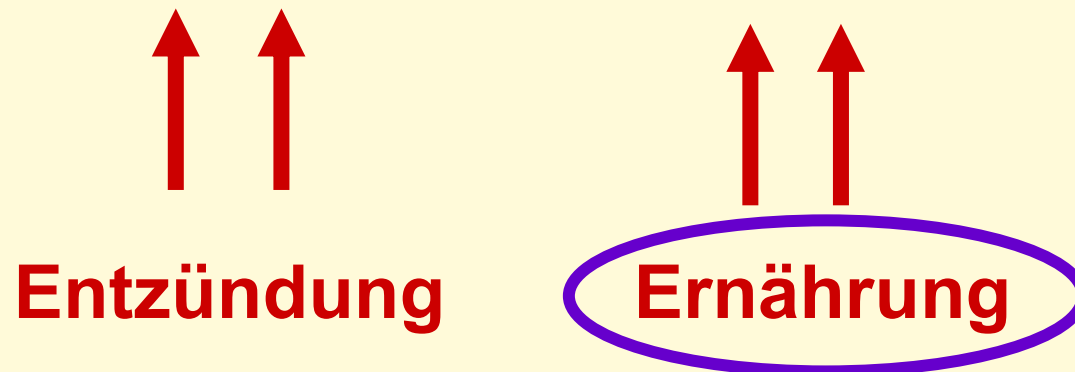
überschießende Kynurenin-Synthese:
eigene depressionsfördernde Wirkung UND
Hemmung des Tryptophan-Transports über Blut-Hirn-Schranke

Entzündung senkt den Tryptophan-Blutspiegel und hemmt den Tryptophan-Transport ins Gehirn



Wichtige Schritte des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels:

1. Aufnahme von Tryptophan mit der Nahrung (Resorption)
2. Transport über die Blut-Hirn-Schranke
3. Enzymatische Umwandlung des Tryptophans zu Serotonin
4. Abbau von Tryptophan bzw Serotonin durch IDO



Erniedrigte Tryptophan-Spiegel ohne Entzündung!!?

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	10.01.13	Ausgang	16.01.13		
Untersuchung		Ergebnis		Einheit	Referenzbereich
Serotonin i.S.		49.8		µg/l	80 - 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.		0.63		mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität					
Tryptophan (basal)		4.71		µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)		1.96		µg/ml	
Ratio basal / aktiviert		2.4			1.3 - 3.0
TNF-alpha i.S.		7.5		pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S.		985		pg/ml	< 1072

Verminderte Versorgung des Organismus mit Tryptophan??

Niedriger Tryptophan-Spiegel durch Mangelernährung kommt nur selten vor

→ Tryptophan ist in allen proteinhaltigen Nahrungsmitteln enthalten

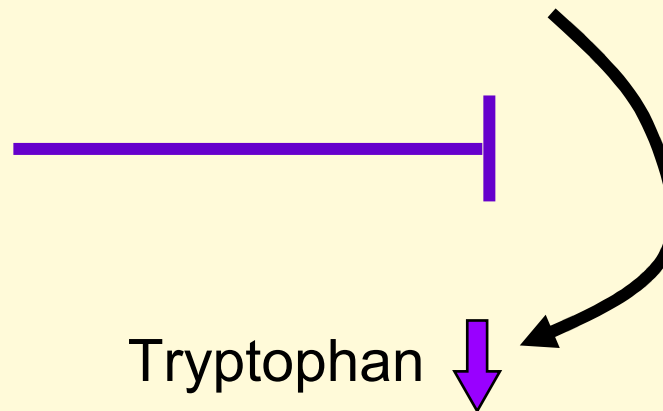
- Sojabohnen
- Hülsenfrüchte
- Nüsse
- Fleisch
- Fisch
- Getreide
- Milchprodukte

Häufiger ist die verminderte Tryptophan-Resorption
aufgrund einer Fruktose-Malabsorption



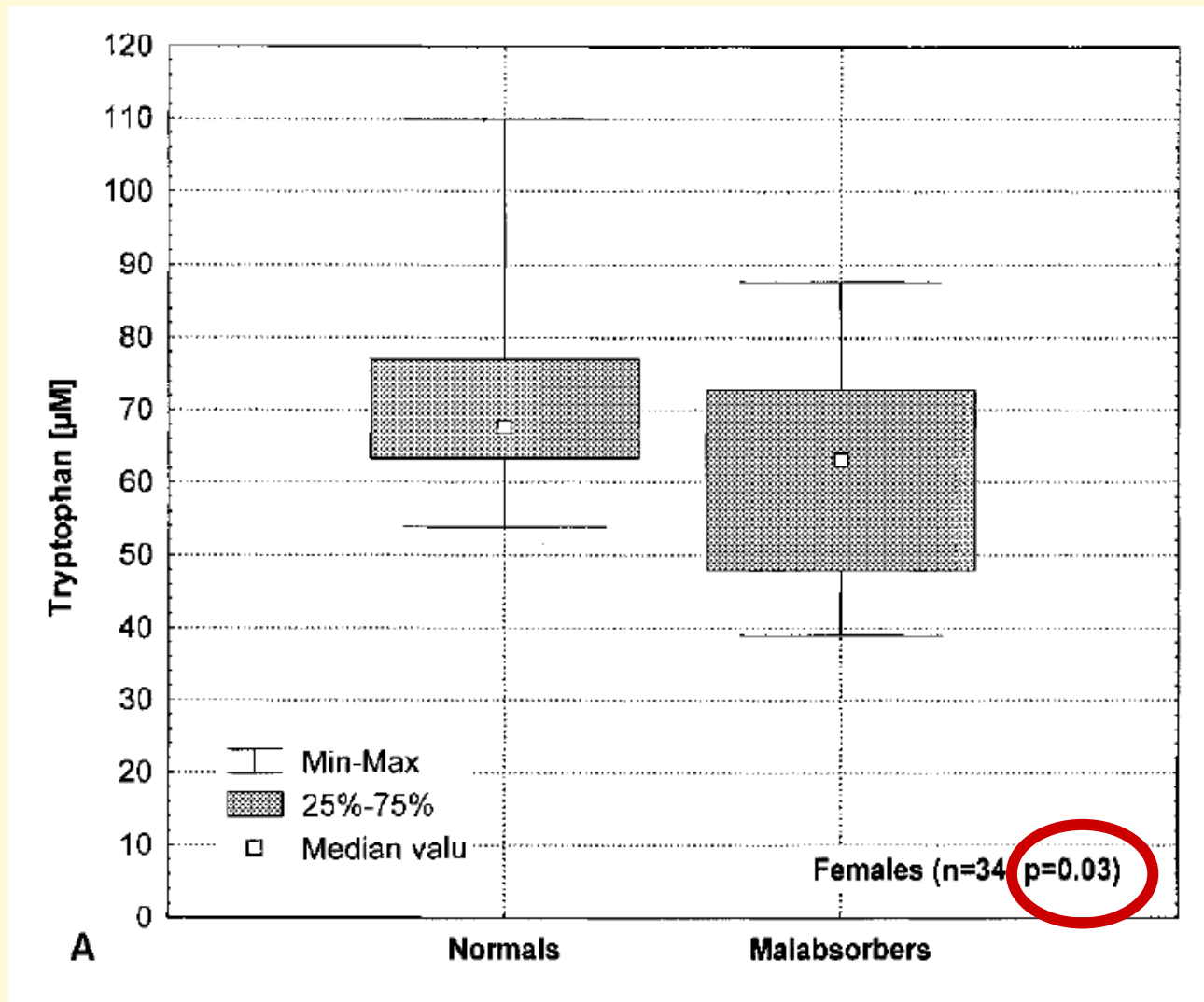
Fotos: Fotolia

Fruktose-
Malabsorption



Ledochowski et al., Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. Scand J Gastroenterology 2001; 36: 367-371.

Fruktose-Malabsorption geht mit niedrigeren Tryptophan-Spiegeln einher



Ledochowski et al., Scand J Gastroenterology 2001; 36: 367-371.

Fruktose bindet Tryptophan im Darm und verhindert
dadurch die Tryptophan-Resorption

Fruktose + Tryptophan

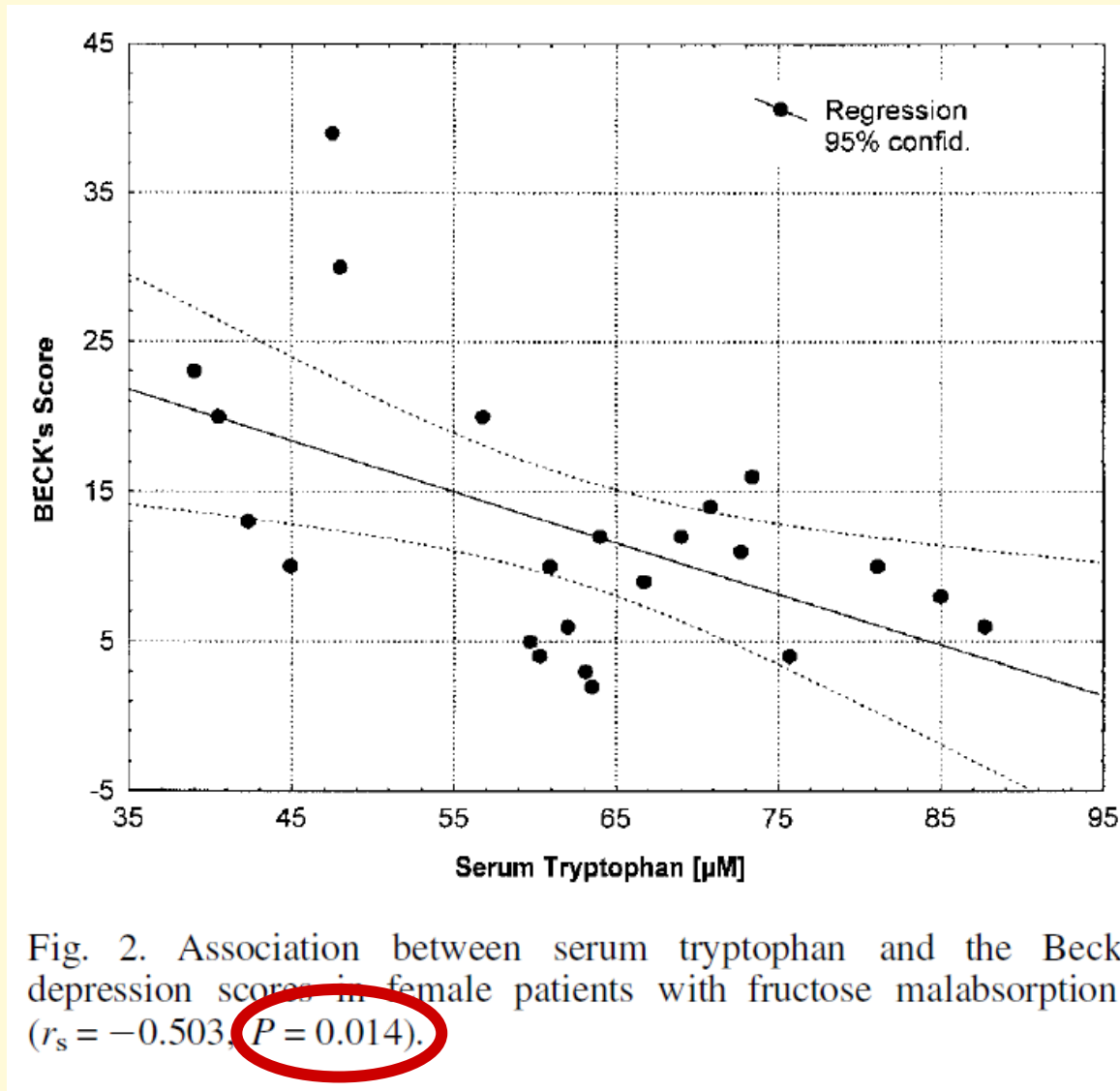


Schiff'sche Basen



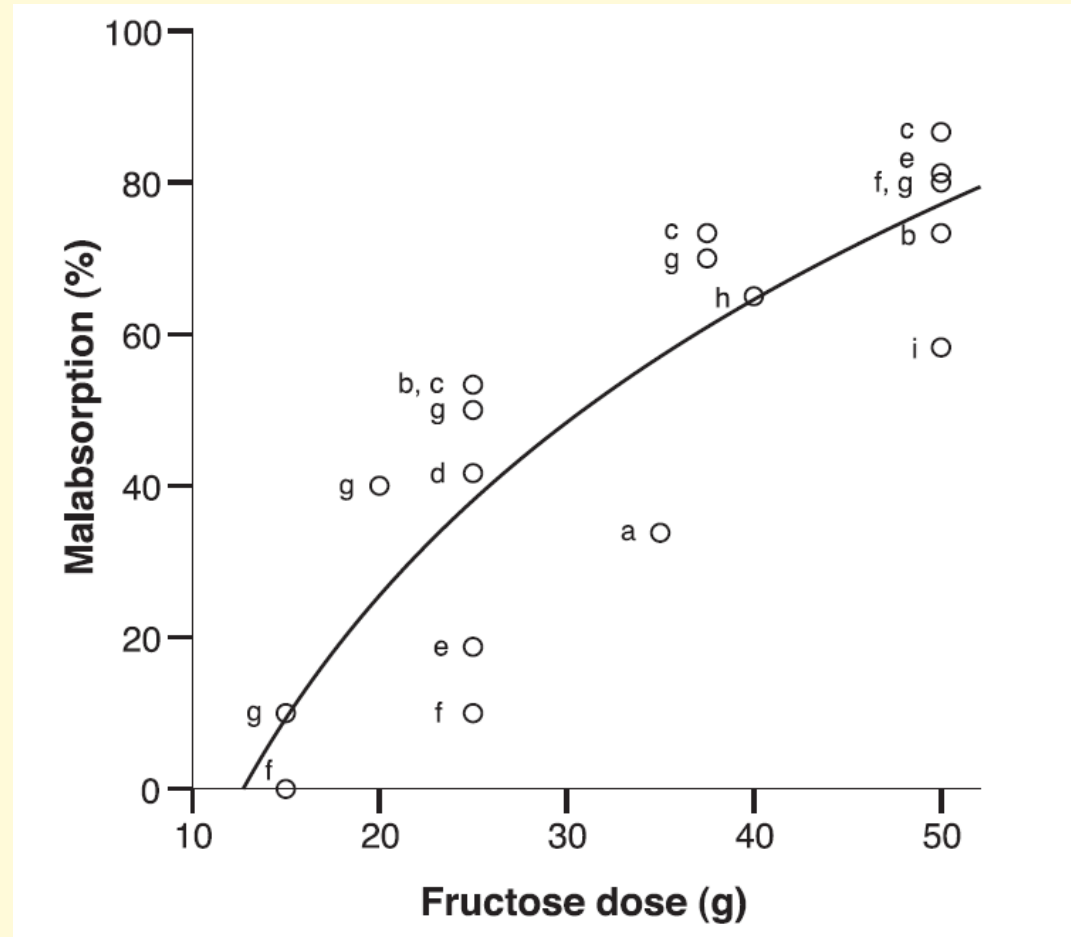
Glycosylamine

Fruktose-Malabsorption ist mit depressiver Symptomatik assoziiert



Ledochowski et al., Scand J Gastroenterology 2001; 36: 367-371.

Fruktose-Malabsorption entsteht auch in Gesunden bei Einnahme größerer Mengen Fruktose!



Jones et al., Am J Physiol
Gastrointest Liver Physiol
2011; 300: G202-G206

-> Übermäßige Aufnahme von Fruktose senkt auch bei Gesunden den Tryptophan-Spiegel!

Die westliche Ernährung enthält Fruktose häufig in Mengen,
die von mehr als 50% der Gesunden nicht resorbiert werden

Current Research

Fructose Intake at Current Levels in the United States May Cause Gastrointestinal Distress in Normal Adults

PETER L. BEYER, MS, RD; ELENA M. CAVIAR, MS, RD; RICHARD W. McCALLUM, MD

J American Diet Association 2005; 105: 1559-1566.

Die westliche Ernährung enthält Fruktose häufig in Mengen, die von mehr als 50% der Gesunden nicht resorbiert werden

Current Research

Fructose Intake at Current Levels in the United States May Cause Gastrointestinal Distress in Normal Adults

PETER L. BEYER, MS, RD; ELENA M. CAVIAR, MS, RD; RICHARD W. McCALLUM, MD

J American Diet Association 2005; 105: 1559-1566.

- Hoher Fruktose-Überschuss: z.B. in Softdrinks, Saft, Obst, Trockenobst
- Haushaltszucker (=Glukose-Fruktose Zweifachzucker) oft unproblematisch
- Sorbit meiden

Mögliche Ursachen erniedrigte Tryptophan-Spiegel ohne Entzündung:

Fruktose-Resorptionsschwäche und/oder
übermäßiger Fruktose-Konsum?

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaisstrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	10.01.13	Ausgang	16.01.13		

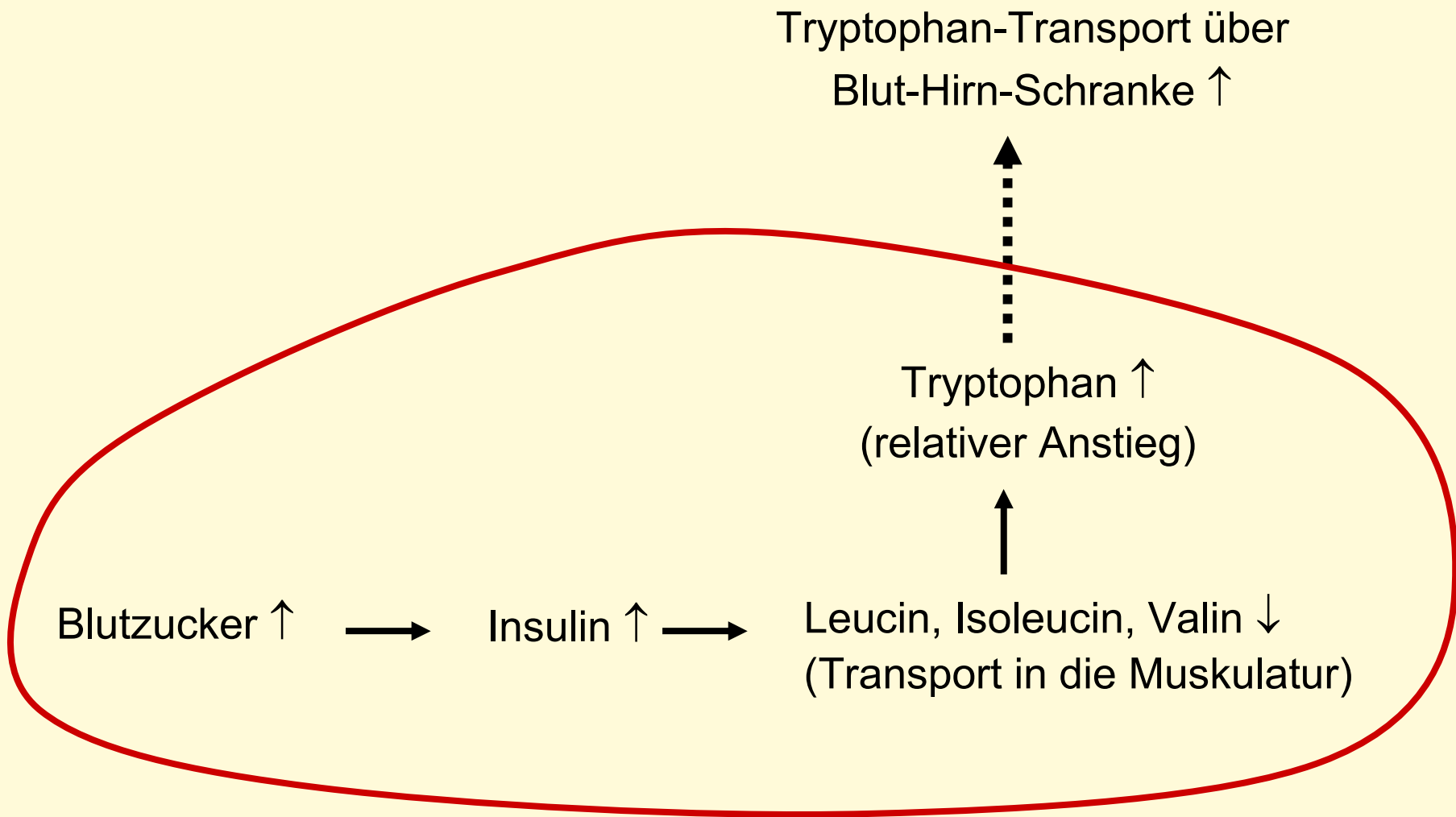
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Serotonin i.S.	49.8	µg/l	80 – 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	0.63	mg/dl	0.93 – 1.70
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	4.71	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	1.96	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	2.4		1.3 – 3.0
TNF-alpha i.S.	7.5	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S.	985	pg/ml	< 1072

Bei niedrigem Tryptophan-Spiegel und Verdacht auf Fruktoseunverträglichkeit:

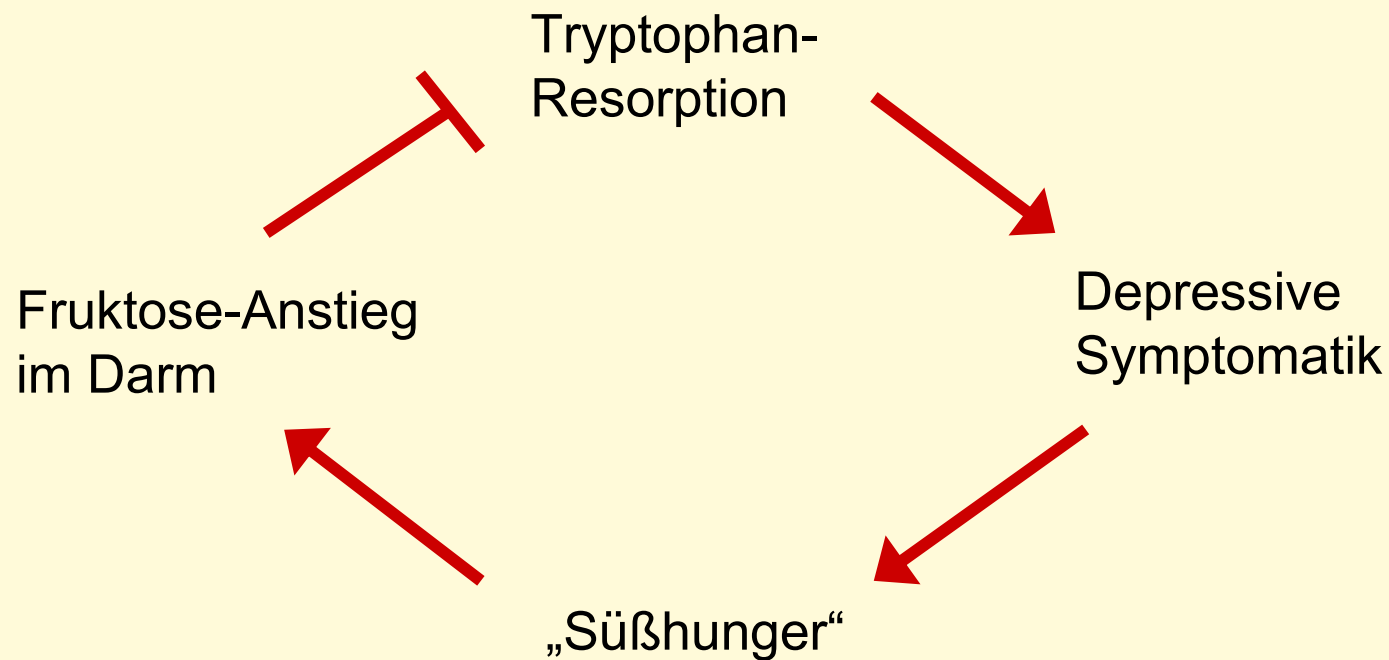
Nicht nur Diagnostik der Fruktose-Resorptionskapazität sondern auch Anamnese der Ernährungsgewohnheiten

- Nachweis der Fruktose-Malabsorption durch H₂-Atemtest, z.B. in Gastroenterologie der Charité oder bei niedergelassenen Gastroenterologen
- Wichtig: Zunächst Ausschluss einer hereditären Fruktose-Intoleranz (HFI), da Belastungstest toxisch für HFI-Patienten

Bei depressiven Erkrankungen steigt oft der Fruktose-Konsum:
„Süßhunger“ steigert den Tryptophan-Transport ins ZNS



Bei Fruktose-Malabsorption jedoch verschlimmert „Süßhunger“
meist die depressive Symptomatik



- > Fruktose-Überschuss vermeiden, aber keine fruktosefreie Diät
- > Traubenzucker (Glukose) steigert die Fruktose-Resorption (durch Steigerung der GLUT5-Expression)

Eine fruktose- und sorbitolreduzierte Diät kann frühe Anzeichen von Depression bei Fruktose-Malabsorbern bessern

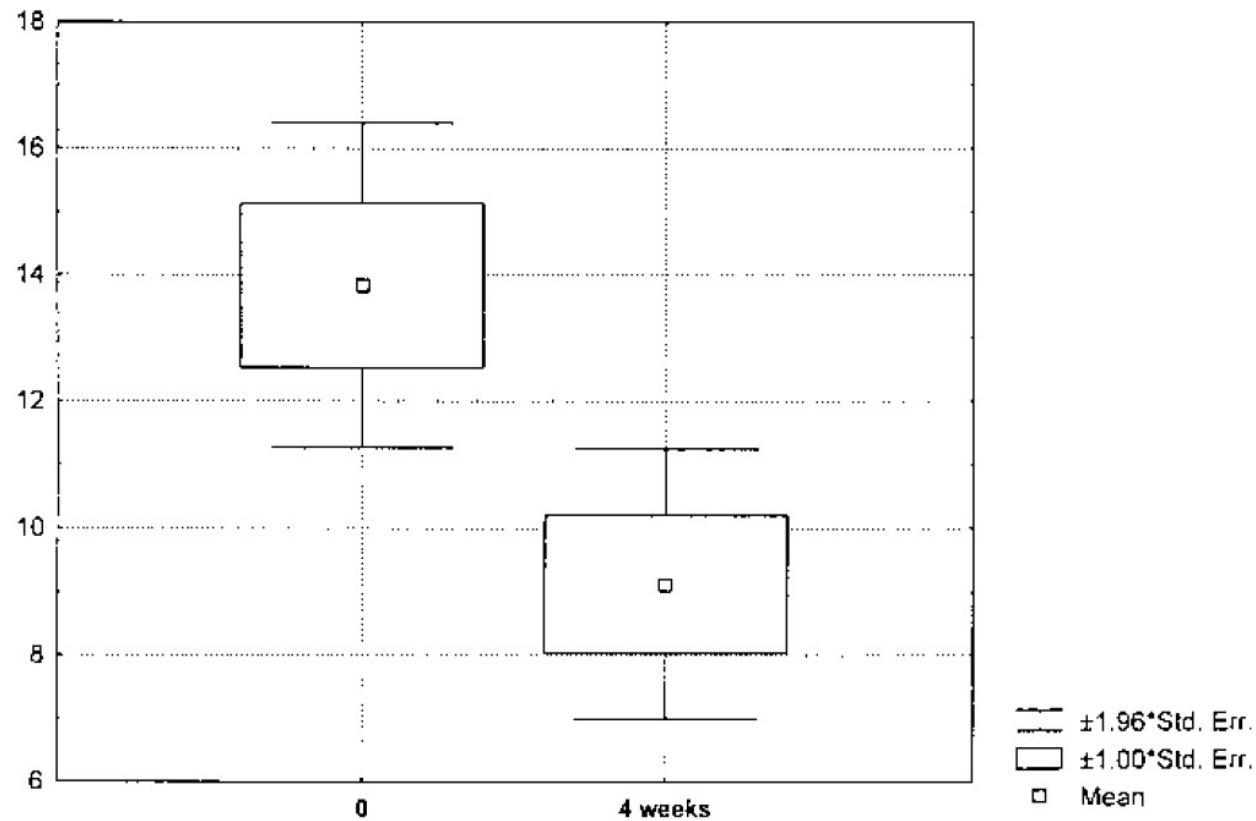


Fig. 3. Beck's depression score before (0) and 4 weeks (4 weeks) after dietary change. The normal range of symptom-free individuals is <11.

Ledochowski et al., Scand J Gastroenterol 2000; 35: 1048-1052.

Supplementierung mit Tryptophan oder 5-OH-Tryptophan bei erniedrigtem Tryptophan-Blutspiegel?

- NICHT bei gleichzeitiger übermäßiger Fruktose-Zufuhr (eventuell mit Traubenzucker ausbalancieren)
- NICHT bei erhöhter IDO-Aktivität

Vor Supplementierung mit Tryptophan oder 5-HTP
sollte die IDO-Aktivität berücksichtigt werden

Ärztlicher Befundbericht

Patient		Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	21.07.11	Ausgang	27.07.11		
Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.		0.39	mg/dl	0.93 - 1.70	
IDO-Aktivität					
Tryptophan (basal)		4.28	µg/ml		
Tryptophan (nach Aktivierung)		1.24	µg/ml		
Ratio basal / aktiviert		3.5		1.3 - 3.0	



Supplementierung würde die Kynurenin-Bildung
weiter steigern!!

Vor Supplementierung mit Tryptophan oder 5-HTP
sollte die IDO-Aktivität berücksichtigt werden

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	27.07.11	Ausgang	02.08.11		
Untersuchung		Ergebnis		Einheit	Referenzbereich
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.		0.34		mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität					
Tryptophan (basal)		4.25		µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)		2.27		µg/ml	
Ratio basal / aktiviert		1.9			1.3 - 3.0



Supplementierung würde die Kynurenin-Bildung
nicht drastisch steigern

normales Tryptophan, keine Hinweise auf Entzündung:
dennoch ist erniedrigtes Serotonin möglich

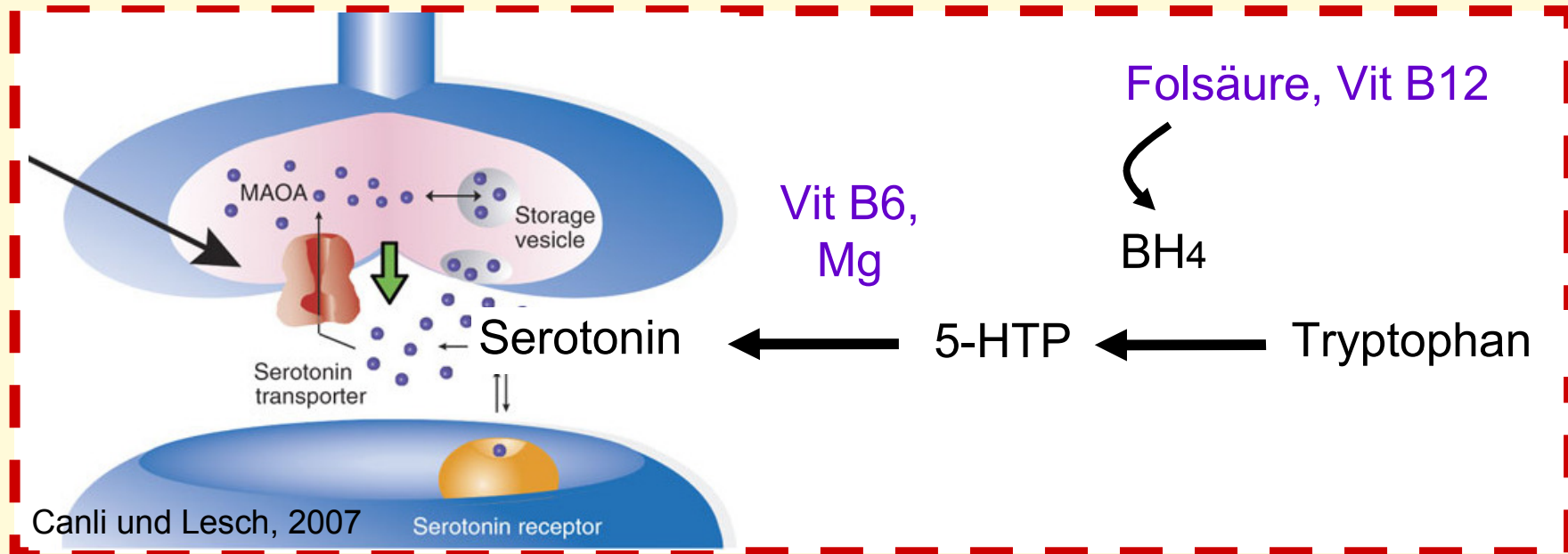
Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
Eingang	21.11.12	Ausgang	26.11.12	

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Serotonin i.S.	74.8	µg/l	80 - 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	1.33	mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	4.11	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	2.73	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	1.5		1.3 - 3.0
TNF-alpha i.S.	7.2	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S.	604	pg/ml	< 1072

-> Besteht ein Kofaktor-Mangel?

Ein Mangel an Magnesium, Folsäure und Vitamin B hemmt die Serotonin-Synthese



← Magnesium und Vitamin B6

← BH4 (Tetrahydrobiopterin) –Mangel durch Folsäure- oder Vit B12-Mangel

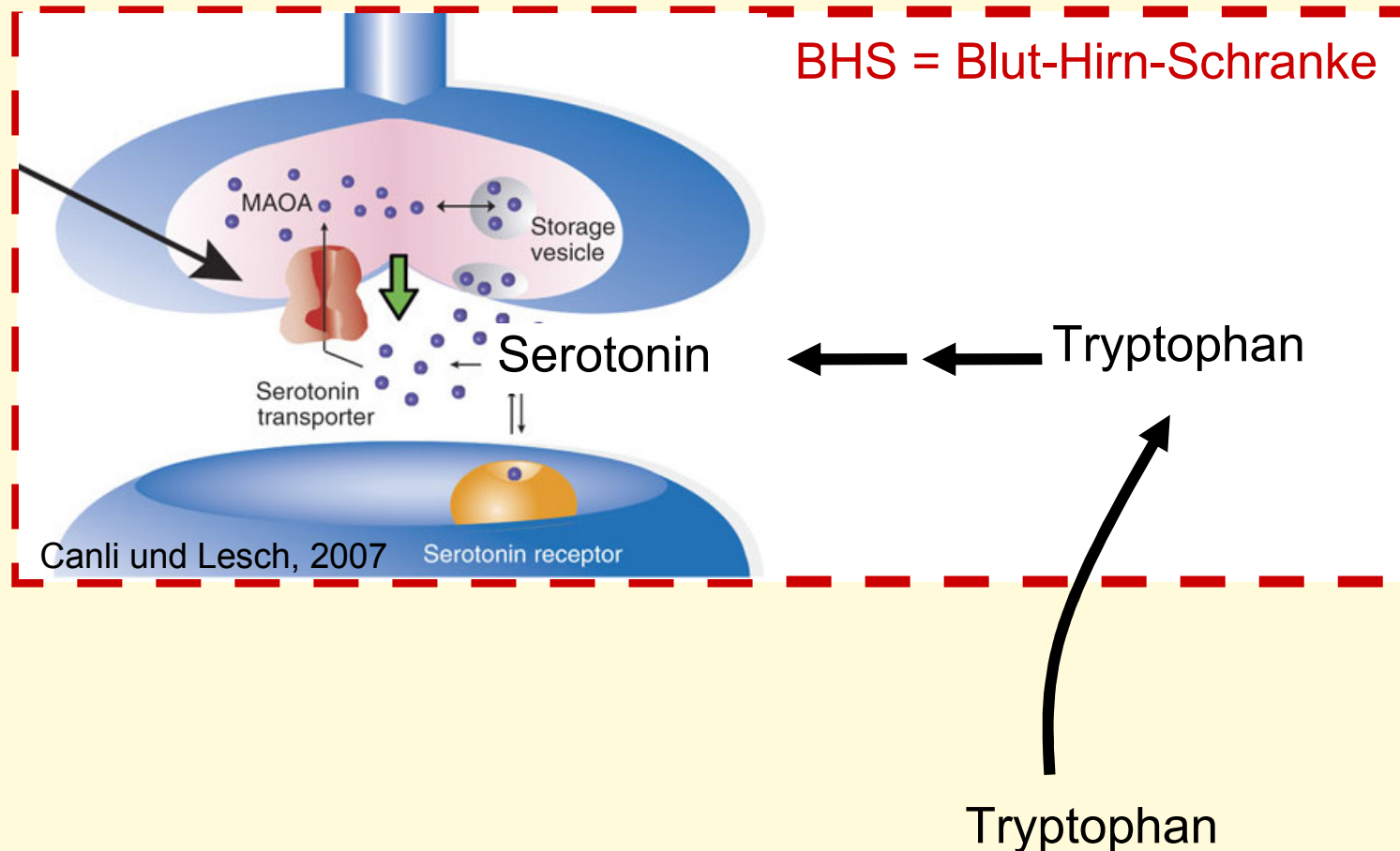
Befund: Serotonin-Mangel (auch zentralnervös?) bei Kofaktor-Mangel (Folsäure, Vitamin B12)

Ärztlicher Befundbericht

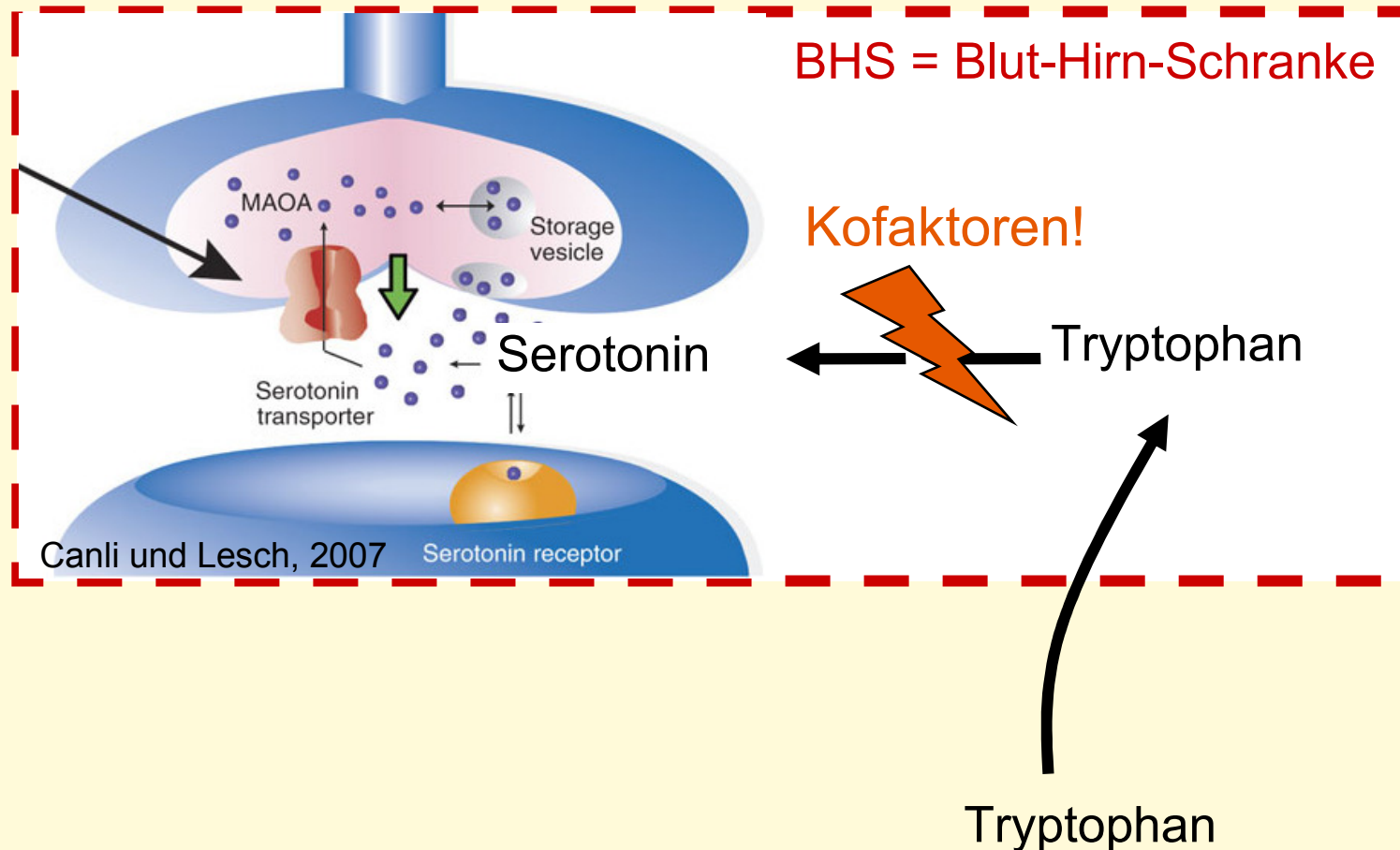
Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	21.11.12	Ausgang	26.11.12		
Untersuchung		Ergebnis		Einheit	Referenzbereich
Serotonin i.S.		51.8		µg/l	80 - 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.		1.35		mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität					
Tryptophan (basal)		4.06		µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)		1.75		µg/ml	
Ratio basal / aktiviert		2.3			1.3 - 3.0
Homocystein i. sauren Citratplasma		9.1		µmol/l	< 7.9
Vitamin B6 i. EDTA-Blut		10.2		µg/l	8.7 - 27.2
Vitamin B12 i.S.		180		pg/ml	191 - 663
Folsäure		2.5		ng/ml	3.1 - 17.5

-> Natürliches Vorkommen von Vitamin B6, B12, Folsäure z.B. in Fisch, Fleisch, Hülsenfrüchten (Deutsches Grünes Kreuz für Gesundheit e.V.)

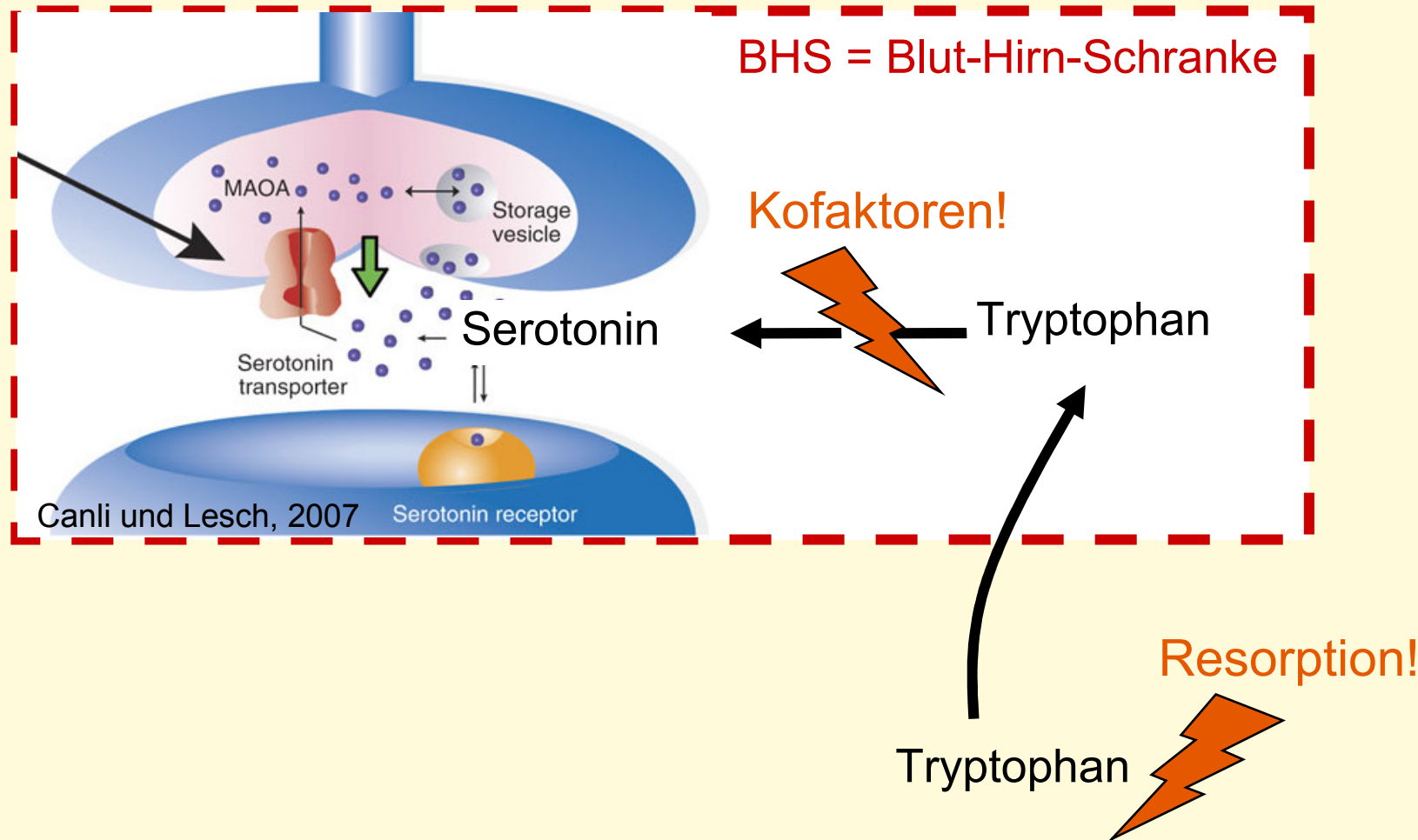
Wichtige Schritte im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel können entzündungs- und ernährungsbedingt gestört werden



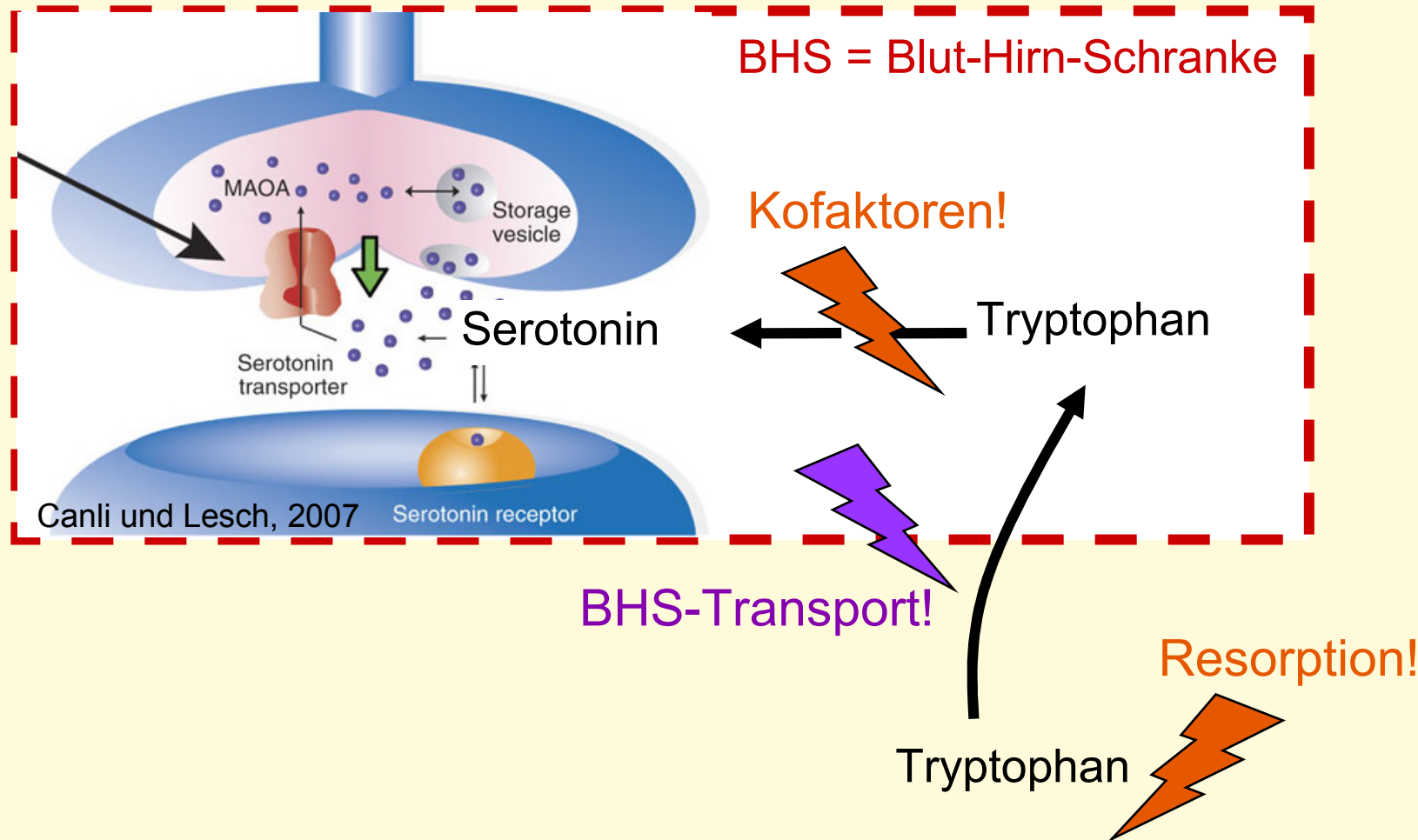
Wichtige Schritte im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel können entzündungs- und ernährungsbedingt gestört werden



Wichtige Schritte im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel können entzündungs- und ernährungsbedingt gestört werden



Wichtige Schritte im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel können entzündungs- und ernährungsbedingt gestört werden



Wichtige Schritte im Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel können entzündungs- und ernährungsbedingt gestört werden

