



Von Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler

Serotonin: Neues

Dualität des serotonergen Systems

Serotonin ist im Organismus ein weit verbreitetes Monoamin (5-Hydroxy-Tryptamin; 5-HT) und in viele Funktionen eingebunden. Im zentralen Nervensystem (ZS) wirkt es vorwiegend als Neurotransmitter und in der Peripherie (PS) als Geweshormon. Serotonerge Dysfunktionen können in beiden Bereichen zu klinisch relevanten Störungen führen.

So sind – wie allgemein bekannt - funktionelle Serotonindefizite im ZS mit Depressivität, Angststörungen, Insomnie oder Essstörungen verbunden, dagegen eine periphere Überproduktion wie bei neuroendokrinen Tumoren (z.B. Karzinoid) mit Diarrhö, vaskulärem Flush und Herzfunktionsstörungen. Hier zeichnet sich bereits die Dualität des serotonergen Systems ab: Da Serotonin nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, existieren Produktionsorte sowohl im ZS als auch im PS, die unabhängig voneinander reguliert werden und einzeln oder gemeinsam gestört sein können.

Klinische Relevanz

Experimentelle und kli-

nische Daten aus den letzten Jahren zeigen, dass eine Fülle von zentralen und peripheren Funktionsstörungen mit einem Serotonin-Defizit in Verbindung gebracht werden können. Daher spricht man als Kliniker besser von einem Defizit-„Syndrom“ (Tab.1). Dies hat große Relevanz für die Praxis: Je mehr Serotonin-assoziierte Symptome bei Patienten vorliegen, desto wahrscheinlicher ist die serotonerge Mitbeteiligung an den verschiedenartigsten Krankheitserscheinungen.

Biochemischer Hintergrund und Folgen

Zum Verständnis von Diagnostik und Therapie sollten einige biochemische Grundlagen in Erinnerung gerufen werden (Abb. 1).

1 Die Serotoninvorstufe L-Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure (LT), die ausreichend aus der Nahrung über den Darm aufgenommen wird. Dazu sowie für die Blut-Hirn-Passage benötigt sie einen Carrier, dessen Kapazität begrenzt ist und der auch von anderen langkettigen Aminosäuren (nicht aber von 5HTP) mit benutzt wird. Sind letztere – z.B. experimentell - im Überschuss vorhanden, führt dies rasch zu einer Verdrängung des LT (Tryptophan-Verdrängungstest). Als Folge ist

innerhalb weniger Stunden eine reduzierte Serotoninsynthese im Gehirn zu belegen (z.B. durch bildgebende Verfahren wie PET), was bei belasteten Patienten prompt zur Zunahme von Depressionen oder Ängsten führen kann.

2 LT wird peripher so wie im ZS zu 5-Hydroxy-Tryptophan (5-HTP, 5HTP) hydroxyliert. Das hierzu benötigte und begrenzt vorhandene Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) wird durch zwei Gene kodiert, TPH1-Gen für die Peripherie und TPH2-Gen für das ZS. Damit ist die Dualität des serotonergen Systems auf genetischer Basis belegt, was erst seit 2003 bekannt ist (1). Liegen nun Polymorphismen bei TPH1 und/ oder TPH2 vor, kann die Serotoninsynthese entweder im PS oder im ZS oder in beiden Systemen mehr oder weniger vermin-

dert sein, was mit entsprechenden klinischen Symptomen assoziiert werden kann.

3 Durch einfache Decarboxylierung entsteht aus dem Präkursor 5-HTP das Serotonin (5-HT). Dieser Schritt ist selten gestört, da die Decarboxylase ubiquitär vorhanden ist. B-Vitamine und Östrogene sind hier jedoch positive Kofaktoren und haben damit einen gewissen Einfluss auf das serotonerge System. Medikamentös kann durch Inhibitoren wie Carbidopa, das nicht die Blut-Hirn-Schranke überwindet, in der Peripherie die Decarboxylierung vermindert werden. Dadurch gelangt mehr 5-HTP ins ZS und steht dort zur Serotoninsynthese zur Verfügung. Den gleichen Effekt nutzt man in der Parkinsontherapie aus, indem Carbidopa in der Peripherie die Decarbox-

Abbildung 1: Biochemie Tryptophan-5HTP-Serotonin-Melatonin

L-Tryptophan (LT)	essentielle Aminosäure
TPH1 / TPH2 Tryptophan-Hydroxylase	TPH1 in PS; TPH2 in ZS; Gen-Polymorphismen möglich
↓	
5-OH-Tryptophan (5HTP)	
Decarboxylase	ubiquitär in PS und ZS
↓	
Serotonin (5-HT)	andocken an: spezifischen Rezeptor-Subtypen, Re-Uptake-Transporter, Progenitorzellen
↓	
Melatonin	unter serotonergen und adrenergen Einfluss

ganzheitliches Konzept

ylisierung auch von L-Dopa zu Dopamin inhibiert und so mehr von dem Präkursor L-Dopa ins Gehirn kommen lässt.

4 In zwei weiteren Schritten wird Serotonin zu Melatonin metabolisiert, was den engen Zusammenhang zwischen serotonerg bedingten Melatoninstörungen aufzeigt.

Häufige Störungsursachen eines Serotonindefizits

Eine Therapie von Serotonindefiziten muss sich an deren Ursachen ausrichten, die daher im Folgenden erörtert werden.

► Mangel an Kofaktoren
B-Vitamine, L-Tryptophan, Hormone wie Östrogen und Progesteron (über seinen Metaboliten Allopregnanolon) sowie DHEA beeinflussen die Serotoninsynthese bzw. die Aktivität der serotonergen Neurone. Defizite in diesen Bereichen können folglich zur Klinik eines Serotonindefizits - eher leicht - beitragen und sollten beachtet werden.

► Lebensstil
Chronischer Stress, Burnout-Syndrom sowie emotionale Extremlastungen (Schicksalsschläge wie Todesfälle, Scheidung, Insolvenz) können die Serotoninsynthese und neuronale Transmission - meist vorübergehend - mindern. Auch inflammatorische Prozesse können über Zytokine und Bevorzugung des Kynurenin-Katabolismus das serotonerge System herunterfahren, ebenso zahlreiche Medikamente (z.B. β -adrenerge Blocker, einige

Antihypertonika) und manche Drogen.

► Genetik, Polymorphismen

Zu den wichtigsten Störungsursachen zählen genetische Gründe. Schon die klinische Erfahrung zeigt, dass affektive Störungen inklusive beeinträchtigte Suchtkontrolle familiär gehäuft vorkommen. Dabei kann der Präkursor 5HTP betroffen sein, indem das TPH1 und/oder TPH2 vermindert exprimiert werden. Ebenso sind Polymorphismen bei der Prägung der pre- oder postsynaptischen Serotoninrezeptoren (zahlreiche Subtypen) sowie von Transportersystemen (z.B. für den Serotonin-Reuptake aus dem synaptischen Spalt) bekannt und ausgiebig erforscht. Solche genetisch bedingten Defiziten führen üblicherweise nur zu partiellen Insuffizienzen, was die unterschiedlichen klinischen Schweregrade solcher Störungen erklären kann. Ähnliche Abstufungen treffen auch für einen altersbedingten Rückgang des Serotoninmetabolismus zu.

► Kombinationen

In der täglichen Sprechstunde lassen sich meist Kombinationen aus obigen Störungsursachen beobachten. Ist jemand genetisch prädisponiert zu beispielsweise affektiven Störungen, kann sich die klinische Symptomatik bei

Tabelle 1: Die genetische und klinische Dualität des serotonergen Systems

Tryptophan		
TPH1 Serotonin	kodiert durch separate Gene Blut-Hirn-Schranke	TPH2 Serotonin
↓		
Periphere Effekte	Zentrale Effekte	
<ul style="list-style-type: none"> Primäre Hämostase Immunantwort Insulinsekretion Leberregeneration Entwicklungsprozesse <ul style="list-style-type: none"> Embryo Brustdrüse Reizdarm (IBS-Syndrom) Karzinoidsyndrom Präeklampsie Thrombose 	<ul style="list-style-type: none"> Migräne Alkoholismus Nahrungsaufnahme 	<ul style="list-style-type: none"> Schlaf Kognition Verhalten <ul style="list-style-type: none"> Allgemeine Stimmungslage Sexualverhalten Impulsivität und Aggressivität Angst Thermoregulation Essstörungen <ul style="list-style-type: none"> Bulämie Anorexia nervosa Epilepsie Suchtverhalten Psychiatrische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> Depression (MD, BD) Schizophrenie Suizidverhalten Angststörungen Autismus

Modifiziert nach Walther et al. 2003

größeren Belastungen deutlich verstärken bzw. erst manifestieren. Oft reichen dazu emotionale Stressbelastungen oder bei Frauen ein stärkerer Östrogenabfall aus.

**Serotonin-Defizit:
Klinische
Auswirkungen im ZNS**

Die Dualität des serotonergen Systems legt es nahe, klinische Auswirkungen auf das ZS (Tab.2) und PS (Tab.3) getrennt zu betrachten.

Tabelle 2: Wichtige Tryptophan/ Serotonin-Effekte im ZS	
1. Verhalten	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Depressionen <input type="radio"/> Ängste <input type="radio"/> Schlafstörungen <input type="radio"/> Schmerztoleranz (zB Fibromyalgie) <input type="radio"/> Ess-/Suchtkontrolle
2. Kognition	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Neurogenese, Plastizität (auch im Alter) <input type="radio"/> Lernen/Gedächtnis

► **Stimmungen,
Verhalten, Vegetativum**

Eine Vielzahl affektiver Störungen wie Depressionen, Angststörungen und Panikattacken, aber auch Störungen der Schlafarchitektur, der Suchtkontrolle (Alkohol, Nikotin, Autoaggression), Ess-Sättigungsregulation (pre-, within-, post-meal Sättigung), Schmerztoleranz (z.B. Fibromyalgien), Temperaturregulation (z.B. Hitzeallergien bei Mann und Frau) und mehr sind mit Serotonindefiziten assoziiert (2). Dazu liegen

klinische, tierexperimentelle, molekularbiologische und post-mortem Studien vor, ebenso neuerdings Belege durch bildgebende Verfahren. Umgekehrt lassen sich solche Symptome durch therapeutische Beeinflussung des Serotoninsystems bessern oder beseitigen.

► **Kognition, Lernen
und Gedächtnis, adulte
Neurogenese**

Serotonin hat neben den funktionellen Auswirkungen auch Einfluss auf strukturelle, damit morphologische Veränderungen im ZNS. Lernen und Gedächtnis ist ohne Neurogenese und die neuronale Plastizität inkl. neuer Synapsenbildung nicht möglich, hier greift Serotonin mit ein. Dies geschieht bis ins hohe Alter und kann auch hier noch durch Serotonin bzw. seinen Präkursor 5HTP gefördert werden, wie klinisch und experimentell gezeigt wurde. Umgekehrt wird auch bereits pränatal die neuronale Struktur durch Serotonin mit geprägt, was auf das affektive Verhalten im späteren Erwachsenenleben Einfluss hat.

**Serotonin-Defizit:
Klinische
Auswirkungen in
der Peripherie**

► **Blutgerinnung,
Insulinausschüttung,
Regeneration von
Leber und Pankreas**

Die Serotoninaufnahme in die Thrombozyten, dem vorwiegenden Speicherort in der Peripherie, erfolgt in Analogie zu neuronalen Transporter-

systemen des Re-Uptakes aus dem synaptischen Spalt. Wichtige Thrombozytenfunktionen für Blutgerinnung, Gefäßabdichtung und Wundheilung werden durch Serotonin gefördert, wie schon lange belegt ist. Dadurch lässt sich auch erklären, dass Patienten, die beispielsweise selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erhalten und damit den peripheren und thrombozytären Serotoningehalt vermindern (s. auch Abb.2), etwa 3fach erhöhte gastrointestinale Blutungsraten aufweisen. Das kann sich bei zusätzlicher antithrombotischer Therapie (z.B. Marcumar; Antiphlogistika) noch potenzieren. Stattdessen kann eine Gabe von 5HTP und damit eine Erhöhung des peripheren Serotoninspiegels solche Blutungsneigungen vermeiden, andererseits aber auch eine Marcumarwirkung abschwächen.

Serotonin ist in manchen Drüsen an der Exozytose von Sekretgranula beteiligt. Beispielsweise ist die oszillatorische Insulinsekretion durch Serotonin gesteuert (sog. Serotonylation, d.h. Adhäsion von Serotonin an intrazelluläre Proteine zur Exozytose). An Hand dieses Mechanismus wurde kürzlich experimentell gezeigt (Max Planck Institut Berlin), dass Serotonindefizite zur Insulinresistenz und Diabetes mellitus führen können und eine solche Entwicklung durch 5HTP zu vermeiden bzw. zu reparieren ist (3). Auch die Entwicklung der Brustdrüse und der alveolären

Milchsekretion ist unter Vermittlung des Prolaktins von Serotonin beeinflusst.

Die Organregeneration von Leber und Pankreas aus Progenitorzellen wird ebenfalls durch Serotonin aktiviert. Wurde experimentell die periphere Serotoninsynthese ausgeschaltet, konnte die drastisch verminderte Organregeneration durch 5HTP-Gabe wieder ausgeglichen werden.

Ein Serotoninmangel beeinflusst ferner neben der Gefäßtonisierung (z.B. Migräne) auch direkt die Herzfunktion, indem es zur Herzhypertrophie durch eine starke Kammerdilatation kommen kann. Umgekehrt kann

Tabelle 3: Bedeutsame Tryptophan/ Serotonin-Effekte im PS	
1. Vegetativum, Viszerum	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Inflammation / T-Zell-Immunität <input type="radio"/> Koagulation / Wundheilung <input type="radio"/> Tonisierung Gefäße (inkl. Migräne), Myokard <input type="radio"/> pulmonale Hypertonie <input type="radio"/> Gastrointestinum (Motilität, Sekretion) <input type="radio"/> Leberzell-, Pankreas-Regeneration <input type="radio"/> Brustdrüsenkontrolle (alveolär, mit Prolaktin) <input type="radio"/> β-Zell-Funktion: Insulinsekretion, Sensitivität
2. Pineales Melatonin	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Sekretion, zirkadiane Rhythmik

ein Zuviel von Serotonin wie beim Karzinoid zur Fibrosierung der Herzklappen mit deren Insuffizienz führen, wie schon lange klinisch und experimentell bekannt ist. Sowohl ein Zuwenig als auch ein Zuviel von Serotonin kann also zu erheblichen (hier kardialen) Störungen führen.

Die lokale Serotoninbildung im gastroenterischen Plexus begründet dessen Einfluss auf Darmfunktionen und klinische Störungen wie Obstipation oder Diarrhö.

► **Melatoninsekretion, diurnale Rhythmik**

Die Zirbeldrüse gehört entwicklungs geschichtlich nicht zum ZS-Gewebe, weshalb deren Melatoninproduktion und Sekretion unter den peripheren Effekten des Serotonins gelistet wird.

Die Bildung von Melatonin aus Serotonin steht unter adrenergem Einfluss. Ein mäßiger Reiz fördert somit die Melatoninsekretion, ein zu starker wie unter erheblichem Stress kann dagegen zur funktionellen Downregulation führen, ebenso die Gabe von β -adrenergen Blockern.

Auch die diurnale Sekretion - vom Melatoninrezeptor 1 und 2 im Nucleus suprachiasmaticus sowie durch Lichteinfluss gesteuert - wird durch Serotonin moduliert. So kann es bei Serotoninmangel bzw. bei Patienten mit Depressionen zu einer Phasenverschiebung des nächtlichen Melatoninanstiegs um mehrere Stunden kom-

men („Delayed Melatonsyndrom“), was mit Schlafstörungen assoziiert und wiederum durch 5HTP-Gabe reparabel ist.

Zusammengefasst lässt sich das Konzept eines Serotonin-assoziierten „Defizit-Syndroms“ am Beispiel von Migränepatienten gut veranschaulichen: Durch Reviews und Metaanalysen sowie eine soeben veröffentlichte große Populationsstudie aus den USA (4) gilt als gesichert, dass Migränepatienten ein 1,4-2,7fach erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, Claudicatio intermittens, Diabetes mellitus, Hypertonie und mehr haben. Als gemeinsame Ursache solcher Risiken könnte ein Serotonindefizit mitbeteiligt sein. Eine hier ansetzende Migränebehandlung sollte auf eine mögliche Besserung auch solcher Komorbiditäten achten.

Diagnostik

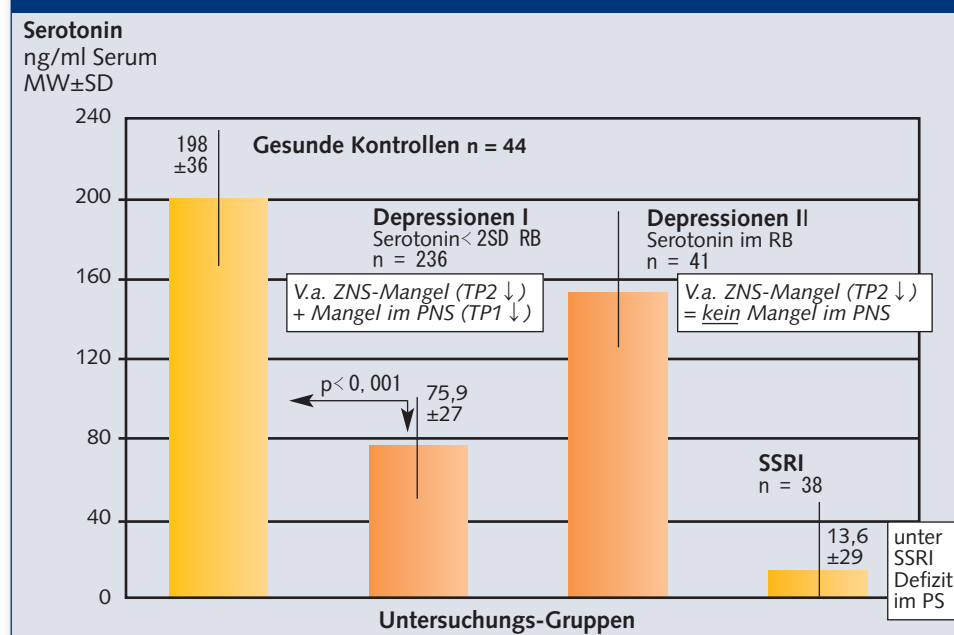
Klinik: Die Verdachtsdiagnose eines Serotonin-Defizit-Syndroms lässt sich durch die typische klinische Symptomatik, wie oben beschrieben, rasch stellen, wozu sich ein kleiner Fragenkatalog zur ersten Orientierung bewährt hat. Validierte Scores sind fast nur für Partialaspekte wie Depressionsdiagnostik eingeführt (z.B. Hamilton-Rating-Score), für die komplexere Fragestellung hier damit nicht ausreichend.

Labor: Die Verdachtsdiagnose kann durch eine Blutanalyse von Serotonin (und Melatonin) objektiviert werden. Serotonin wird aus Blutserum, das ca. 30-60 Minuten nach der Blutentnahme mit Gerinnung durch zentrifugieren und dekantieren gewonnen wird, im Labor mit der HPLC-Methode

einfach und verlässlich bestimmt. Das Serum kann ohne Kühlung zum Labor transportiert oder postalisch verschickt werden. Tages-Melatonin kann ebenso mühelos aus Serum oder Plasma analysiert werden.

Bewertung: Referenzbereiche für Serotonin im Serum bei gesunden Männern und Frauen (inklusive Jugendliche) mussten von unserer Arbeitsgruppe neu etabliert werden, da sie von Labors bisher nur für eine Karzinoiddiagnostik gedacht waren (und dafür meist unspezifischere Methoden inkl. Bestimmungen aus Plasma eingesetzt werden). Für uns haben sich Serotoninspiegel im Mittel um 200 ng/ml, mit einer Range von etwa 120-480 ng/ml, als Referenzbereich bewährt (5). Die Tagesvariationen sind vernachlässigbar gering. Die

Tabelle 2:
Serotoninspiegel im Serum bei Patienten mit Depressionen
I) mit Serotonindefizit im PS; II) ohne Serotonindefizit im PS;
SSRI: unter Therapie mit Antidepressiva (modifiziert nach Römmler A 2005)



Blutbestimmung repräsentiert den peripheren und nicht zentralen Serotoninspiegel. Daraus ergeben sich 3 wichtige Konstellationen (Abb. 2):

1 Liegt Serotonin im Referenzbereich, lässt sich kein peripherer Mangel belegen. Bestehen dabei aber deutliche Symptome eines zentralen Serotonindefizits (z.B. Depressivität, Störungen bei Schlaf- und Essregulation), dann ist mit einem isolierten zentralen Defizit zu rechnen, z.B. Folge einer TPH2-Insuffizienz. Diese Konstellation wird bei etwa 25% der depressiv-symptomatischen Patienten anzutreffen sein.

2 Liegt der Serotoninspiegel niedrig (leicht, mäßig oder deutlich), ist ein peripherer Serotoninmangel zu konstatieren (z.B. Insuffizienz bei TPH1). Bestehen gleichzeitig Symptome eines zentralen Serotonindefizits, dann ist zusätzlich auch ein zentrales Defizit anzunehmen (was wissenschaftlich durch bildgebende Verfahren oder Liquordiagnostik verifiziert werden kann), d.h. es scheint beispielsweise eine Kombination aus TPH1- und TPH2-Insuffizienz zu bestehen. Eine solche Konstellation beobachten wir bei etwa 70% der depressiv-symptomatischen Patienten. Der Schweregrad der zentralen Symptomatik korreliert bei solchen Kombinationen gut mit dem Ausmaß des peripheren Serotoninmangels, genauso wie sein Anstieg unter geeigneter Therapie

mit dem Nachlassen der klinischen Symptomatik korreliert ist.

3 Der Serotoninspiegel ist nicht oder fast nicht mehr messbar, also extrem niedrig.

a) Ein Laborfehler sollte ausgeschlossen sein, was bei klinischem Zweifel ggf. durch Reanalyse im Labor oder erneute Blutprobe geklärt werden kann.

b) Ansonsten liegt fast stets eine medikamentös bedingte Suppression des Serotonins vor. Fast alle SSRI-Präparate, aber auch einige Antihypertonika und β -adrenerge Blocker, können zu solchen (potentiell gesundheitlich ungünstigen) Ergebnissen führen. Umstellungen wären zu prüfen.

c) Ist auch eine medikamentöse Ursache ausgeschlossen, dann kann im Einzelfall ein extremer Mangel an peripherer Serotoninbildung vorliegen, was wir bisher in 5 Fällen beobachtet haben. Wurde hier mit dem Präkursor 5HTP substituiert, dann kam es nur zu einem leichten Anstieg der Spiegel, die weiterhin auf extrem niedrigen Niveau lagen; parallel dazu verbesserten sich aber die Serotonin-assoziierten zentralen Beschwerden.

Der gemessene Blutspiegel wird zur Differentialdiagnostik (obige Punkte 1-3), aber auch als Ausgangswert für die Verlaufs-

kontrolle bei substitutiven therapeutischen Maßnahmen verwendet. Er sollte dann ansteigen, sei es vom niedrigen Bereich in den Referenzbereich hinein (Punkt 2), sei es von der Referenzzone auf höhere Konzentrationen hinauf (Punkt 1). Es kann davon ausgegangen werden, dass sich parallel zum peripheren Serotoninanstieg auch der zentrale Serotoningehalt verändert.

Die Bedeutung der Melatoninbestimmung beim Serotonin-Defizit ist aus Platzgründen in diesem Beitrag ausgespart.

Therapie beim Serotonin-Defizit-Syndrom

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

► **Lebensstil:** Leichte und milde Formen zentraler Dysfunktionen lassen sich günstig beeinflussen, wenn Kofaktoren der Serotoninsynthese wie B-Vitamine und ggf. Östrogenausgleich optimiert werden. Erhebliche Stressbelastungen oder „Schicksalsschläge“ sollten ggf. psychologisch und psychotherapeutisch angegangen werden.

► **Hormone:** Eine Substitution von DHEA und Progesteron oral hat sich in kontrollierten Studien bei zentralen Symptomen sowohl im Alter als auch bei Patienten mit Depressionen als signifikant hilfreich erwiesen (6-8). Durch diese Hormone werden eine Reihe von

endogenen Hormonen, Peptiden und anderen Botenstoffen (inkl. β -Endorphin) günstig beeinflusst, ebenso die Aktivität serotonerger Neurone signifikant gesteigert.

► **Präkursoren:** Durch eine Substitution mit den physiologischen Serotonin-Präkursoren L-Tryptophan oder 5-Hydroxy-Tryptophan hat sich experimentell vielfältig und klinisch in einer Reihe relevanter Studien eine Besserung oder Beseitigung von Auswirkungen eines Serotonindefizits im ZS oder PS zeigen lassen. Üblicherweise sind die oralen Dosierungen von LT 10fach höher als die von 5HTP (z.B. 1000 mg versus 100 mg), bedingt durch deren Unterschiede bei der enteralen bzw. zentralen Resorption. Es hat sich die Verteilung der Dosis auf morgens und abends langjährig bewährt (2,5).

In Abhängigkeit vom Serotoninspiegel im Serum und dem klinischen Beschwerdebild kann mit 5HTP in einer Dosis von 2x 50-100 mg täglich begonnen werden, eine Adjustierung erfolgt nach ca 4-5 Wochen, objektiviert durch Klinik und Labor. Mit der 5HTP-Option wird auch eine mögliche Störung im TPH1/TPH2-System zielgerichtet umgangen, weshalb diese Substitutions-therapie zu bevorzugen ist, ggf. in Kombination mit LT wie beim Thryptochron®. Höhere Tagesdosen als 600 mg 5HTP bei schweren Fällen mit zentraler Symptomatik haben sich kaum als effektiv erwiesen, mögli-

cherweise wegen Mitbeteiligung anderer Störungsursachen wie Rezeptorinsuffizienzen im Serotoninsystem. Somit wird verständlich, dass der Einsatz von Kofaktoren und Präkursoren ursachenbedingt nicht in allen Fällen serotonin-assoziierte Störungen vollständig beseitigen kann.

► **Pharmaka**

a) Die Effektivität herkömmlicher Antidepressiva wie SSRI (selektive Wiederaufnahmehemmer) hat sich in großen und umfangreichen Metaanalysen jüngster Zeit bei leichten und milden Fällen kaum besser als Placebo erwiesen (9). In schwereren Fällen ließ die Placebowirkung nach, so dass hier eine Pharmakotherapie etwas überlegen erschien. Man darf solchen schwer leidenden Patienten einen Versuch zur möglichen Hilfe nicht verwehren, auch wenn sie nicht immer weiterhilft und zahlreiche Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen sind.

Ein großer Nachteil selektiver Wiederaufnahmehemmer ist die belegte Erkenntnis, dass abgesehen vielleicht vom synaptischen Spalt im übrigen zentralen wie peripheren Gewebe der Serotoninmangel nicht beseitigt, ja sogar noch verstärkt werden kann. Angesichts der vielen günstigen Serotonineffekte im Organismus ist das ein bedenklicher Aspekt, der auch für viele der damit verbundenen Nebenwirkungen mitverantwortlich zu machen ist.

b) Neuere Pharmaka stimulieren diverse Serotoninrezeptor-Subtypen, beispielsweise am pre- oder postsynaptischen Spalt (z.B. Ergotamin, Triptane, Buspiron). Dies ist ein vielversprechender Ansatz für serotonerge Störungsursachen, die nicht durch einen vollständigen Rezeptorausfall bedingt sind, und kann eine hohe Selektivität und einen schnellen Wirkeintritt erwarten lassen, allerdings auch ein gewisses Suchtpotential.

c) In speziellen Situationen kann eine Kombination von LT/5HTP mit einem peripheren Decarboxylasehemmer wie Carbidopa indiziert sein. Liegen beispielsweise unauffällige Serotoninspiegel in der Peripherie vor, aber vermutlich stärkere zentrale Serotonindefizite, können durch eine solche Kombination ggf. Nebenwirkungen durch zu viel peripheres Serotonin vermindert werden. Ferner wurde in Einzelfällen ein SSRI mit einer 200 mg Dosis 5HTP kombiniert, um dessen Effektivität zu steigern.

Nebenwirkungen

► Moderne antidepressive Pharmaka wirken selektiv und sind vorwiegend zur Therapie von affektiven Störungen wie Depressionen entwickelt worden, weitere Auswirkungen eines funktionellen Serotonindefizits werden kaum beeinflusst bzw. repariert. Als unphysiologische Substanzen haben sie ein nennenswertes Nebenwirkungsprofil, wie ausführlich in

den Beipackzetteln sowie in Reviews aufgelistet wird. Es schließt erhöhte Raten gastrointestinaler Blutungen, Suizide aller Altersgruppen, osteoporotische Frakturen, vegetative Symptomatiken und Insomnie, Gewichtszunahmen, hepatische und diabetogene Belastungen, Libidoreduktion und mehr ein. Nutzen und Risiken sind also angesichts eines Leidensdrucks abzuwägen.

► Die Präkursoren LT und 5HTP sind physiologische Substanzen, daher innerhalb des physiologischen Konzentrationsbereichs praktisch ohne Nebenwirkungen. Durch die konzentrierte Anflutung bei oraler Gabe können gastrointestinale Beschwerden auftreten, zu denen Obstipation, Diarrhö, Blähbauch und Übelkeit, aber auch Mundtrockenheit und Kopfschmerzen gehören. Eine kurzfristige Unterbrechung und/oder zeitweilige Dosisreduktion lassen solche Symptome rasch beseitigen, eine einschleichende Dosierung wird fast stets vermeiden.

Einige wenige Patienten haben bei abendlicher Einnahme ein Wachheitsgefühl, diese sollten dann vorwiegend morgens substituieren. Andere klagen nach morgentlicher Einnahme über Müdigkeit und Dösigkeit, diese sollten auf vorwiegend abendliche Einnahme wechseln.

► Mangels ausreichender Erfahrungen sind routinemäßig keine Kombinationen aus SSRI mit LT/5HTP

zu empfehlen, obwohl positive Berichte hierüber vorliegen. Bei einem Wechsel von SSRI auf LT/5HTP kann über 2-3 Wochen kombiniert aus- bzw. eingeschlichen werden.

► Die Gabe von L-Tryptophan wurde mit dem Eosinophilie-Myalgie Syndrom (EMS) in Zusammenhang gebracht. Hierbei handelte es sich um Folgen einer Verunreinigung bestimmter Chargen von L-Tryptophan eines ausländischen Herstellers in den 1980er Jahren. Durch Wechsel des Herstellungsverfahrens sei dies seit dem nicht wieder aufgetreten. Bei 5-HTP kann das kaum passieren, wenn es wie kommerziell üblich durch Extraktion aus den Samen der afrikanischen Pflanze *Griffonia simplicifolia* produziert wird.

Zusammenfassung und Ausblick

Serotonin ist schon lange als Neurotransmitter bekannt. Aber erst seit den späteren 1980er Jahren ist etabliert, dass diesen Dysfunktionen bei affektiven Störungen involviert sein können. Heute haben sich eine Fülle weiterer Funktionen im zentralen Nervensystem – vom Verhalten bis zur Kognition – als durch Serotonin beeinflusst herausgestellt.

In den letzten Jahren treten experimentell und klinisch immer stärker auch periphere Serotonineffekte in den Vordergrund. Dazu gehören Thrombozytenfunktion und Blutgerin-

nung, Organregeneration bei Leber und Pankreas, kardiale Auswirkungen und die Insulinsekretion. Die Serotoninsynthese wird in der Peripherie und im ZNS unabhängig voneinander reguliert (Dualität), was die unterschiedlichen klinischen Serotonin-assoziierten Syndrome erklären kann.

Eine Therapie von Serotonindefiziten drängt sich immer stärker auf: Die Vor- und Nachteile therapeutischer Alternativen werden erörtert und der wichtige Unterschied zwischen substitutiven und pharmakologischen Ansatz herausgestellt. Die Beachtung eines Serotonin-Defizit-Syndroms ist wegen seiner Häufigkeit und klinischen Bedeutung aus der täglichen Sprechstunde nicht mehr wegzudenken; hieraus wird sich ein zunehmender Forschungsschwerpunkt ergeben. ■

Literatur

1. Walther DJ et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*. 2003;3:76
2. Pödlinger W et al. A functional-dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology*. 1991;24:53
3. Paulmann N et al. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. *PLoS Biology* 2009;7:e1000229
4. Bigal ME et al. Migraine and cardiovascular disease. A population-based study. *Neurology* 2010;74:628
5. Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom: Substitution mit 5-OH-Tryptophan effektiv. *ZS Orthomol Med* 2005; 3:15
6. Genazzani A 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;80:1495–501.
7. Schmidt PJ et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:154
8. Robichaud M, Debonnel G. Modulation of the firing activity of female dorsal raphe nucleus serotonergic neurons by neuroactive steroids. *J Endocrinol*. 2004;182:11.
9. Kirsch I et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5:e45

Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler, Ehrenpräsident der GSAAM, Siebenbürgener Str. 13 D-81377 München email: aDrRoe@aol.com