

2. Einleitung

2.2 Serotoninstoffwechsel

2.2.1 Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) wurde initial als Vasokonstriktor im Rahmen der Thrombozytenaggregation identifiziert [Rapport et al., 1948]. Später konnte es auch in enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts und im ZNS sowohl als lokal wirksames Hormon als auch als Neurotransmitter nachgewiesen werden.

Im Gastrointestinaltrakt finden sich die höchsten Serotoninkonzentrationen (ca. 90% des gesamten Körperbestandes). Das von enterochromaffinen Zellen freigesetzte und ins Kapillarblut gelangte 5-HT wird mit Hilfe eines Transportproteins aktiv in Thrombozyten aufgenommen. Im ZNS wird 5-HT in serotonergen Nerven insbesondere im Hypothalamus, Mesencephalon, Nucleus caudatus und im Boden des 4. Ventrikels sowie im Raphe synthetisiert. Die Blut-Hirnschranke ist für Serotonin nicht passierbar, sodass Tryptophan als Ausgangssubstrat für die Synthese zur Verfügung stehen muss.

2.2.2 Tryptophan

L-Tryptophan (TRP) ist die Vorstufe des 5-HT und wird von 5-HT synthetisierenden Zellen u.a. in Darm, ZNS, Bronchien, Pankreas, Thyroidea und Thymus aus dem Blut aufgenommen [Kema et al., 2000]. Tryptophan ist eine Vorstufe für die Synthese von Proteinen und Nikotinamidadenindinukleotid (NAD⁺), einem essentiellen zellulären Co-Faktor. Die Aminosäure wird zu einem Großteil (ca. 90%) durch die hepatische Tryptophan-Pyrrolase (Tryptophan-2,3-Dioxygenase TDO) und extrahepatisch durch Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) zu Kynurenin (Ausgangsstoff für die Synthese von Nicotinsäure) abgebaut. Nur etwa 1% des aufgenommenen TRP wird zu Serotonin umgewandelt.

Bei einem Mangel an Nikotinsäure (Vitamin B₃) ist Tryptophan die einzige Quelle für die NAD⁺-Synthese. Mangelzustände, die sowohl mit Protein als auch mit Vit.-B₃- Mangel einhergehen, führen zum Krankheitsbild Pellagra, das durch einen Mangel der Co-Enzyme NAD⁺ und NADP gekennzeichnet ist [Vannucchi et al., 1982].

Die TDO in der Leber wird unter anderem durch das Substrat TRP, Insulin und durch das Stresshormon Cortisol induziert [Russo et al. 2003]. Die Indolamin-2,3-Dioxygenase ist ein durch Cytokine (IFN- α , IFN- β , TNF- α , IFN- γ) und andere Immunstimulatoren,

einschließlich Lipopolysacchariden, induzierbares Enzym. Im Verlauf von entzündlichen Reaktionen und der konsekutiven Immunantwort oder auch im Rahmen einer Interferontherapie, z.B. bei Krebspatienten, kann die Enzyminduktion eine TRP-Depletion im Blut bewirken [Capuron et al., 2002; Moffett und Namboodiri, 2003; Wichers und Maes, 2004]. Die immunologische Aktivierung derIDO wird als biostatischer Verteidigungsmechanismus betrachtet [Moffett und Namboodiri, 2003]. Der Mechanismus der TRP-Depletion durch IDO-Induktion wird von einigen Autoren für die Entwicklung depressiver Symptome bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen oder auch unter Interferontherapie verantwortlich gemacht [Capuron et al., 2002; Wichers und Maes, 2004; Widner et al. 2002]

Mögliche Mechanismen, mit denen die verschiedenen TRP-Metaboliten in das Immunsystem eingreifen, sind z.B. die Bereitstellung von Substrat für die extrahepatische NAD^+ -Bildung im Entzündungsgebiet, andererseits wird eine Suppression von T-Zell- und Monozytenproliferation durch eine TRP-Metaboliten-induzierte Apoptose diskutiert. [Moffett und Namboodiri, 2003]

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Abbauprodukte des TRP neben ihren immunmodulatorischen auch neurotoxische Eigenschaften haben [Behan et al., 1999; Schwarcz et al., 1983]. Erhöhte Spiegel der Metaboliten 3-Hydroxy-Kenurenine und/oder Quinolinsäure wurden im Liquor von Patienten mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen wie Chorea Huntington, Parkinson und AIDS-Demenz-Komplex gefunden. Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der kognitiven und motorischen Einschränkungen bei HIV-infizierten Demenzpatienten und der Quinolinsäure-Konzentration im Liquor gefunden werden [Wichers und Maes, 2004].

Für einige neurologische und neurodegenerative Erkrankungen wird ein Serotoninmangel als zusätzlicher pathogenetischer Faktor diskutiert. So konnten Schlafstörungen und Levodopa-induzierte psychotische Symptome bei Parkinsonpatienten zum Teil positiv mittels TRP-Substitution beeinflusst werden [Sandyk, 1992]. Bezüglich der Chorea Huntington sind die Ergebnisse nach TRP-Behandlung widersprüchlich [Sandyk, 1992]. Die Pathogenese des AIDS-Demenz-Komplexes steht vermutlich auch mit einem 5-HT-Mangel in Zusammenhang. Es wurden wiederholt niedrige Tryptophankonzentrationen, wahrscheinlich als Folge der IDO-induzierten Depletion, bei HIV-1-positiven Patienten gefunden [Eriksson und Lidberg, 1996].

Der Kynurenin/Tryptophanquotient wird als Marker für die immunologische Aktivierung und für das Ausmaß der Tryptophandepletion verwendet. Erniedrigte Tryptophankonzentrationen, erhöhte Kynureninwerte im Serum und ein erhöhter Kynurenin/Tryptophanquotient konnten mit HIV-Infektionen, systemischen Lupus erythematodes, malignen Erkrankungen und anderen mit T-Zellaktivierung einhergehenden Zuständen in Verbindung gebracht werden [Widner et al., 2002]. Bei HIV-Infizierten und an adulter T-Zell-Leukämie Erkrankten waren die niedrigen Tryptophankonzentrationen ein prognostisch ungünstiger Faktor für schnellere Krankheitsprogression und früheren Tod [Maloney et al., 2000].

Neben dem bereits erwähnten Metabolismus des TRP durch die Tryptophan-(5)-hydroxylase zu Serotonin und der Synthese von Kynurenin mittels TDO und IDO wird ein Teil des TRP über Indolpyruvat zu Indolessigsäure abgebaut [Hüther und Rüter, 2000].

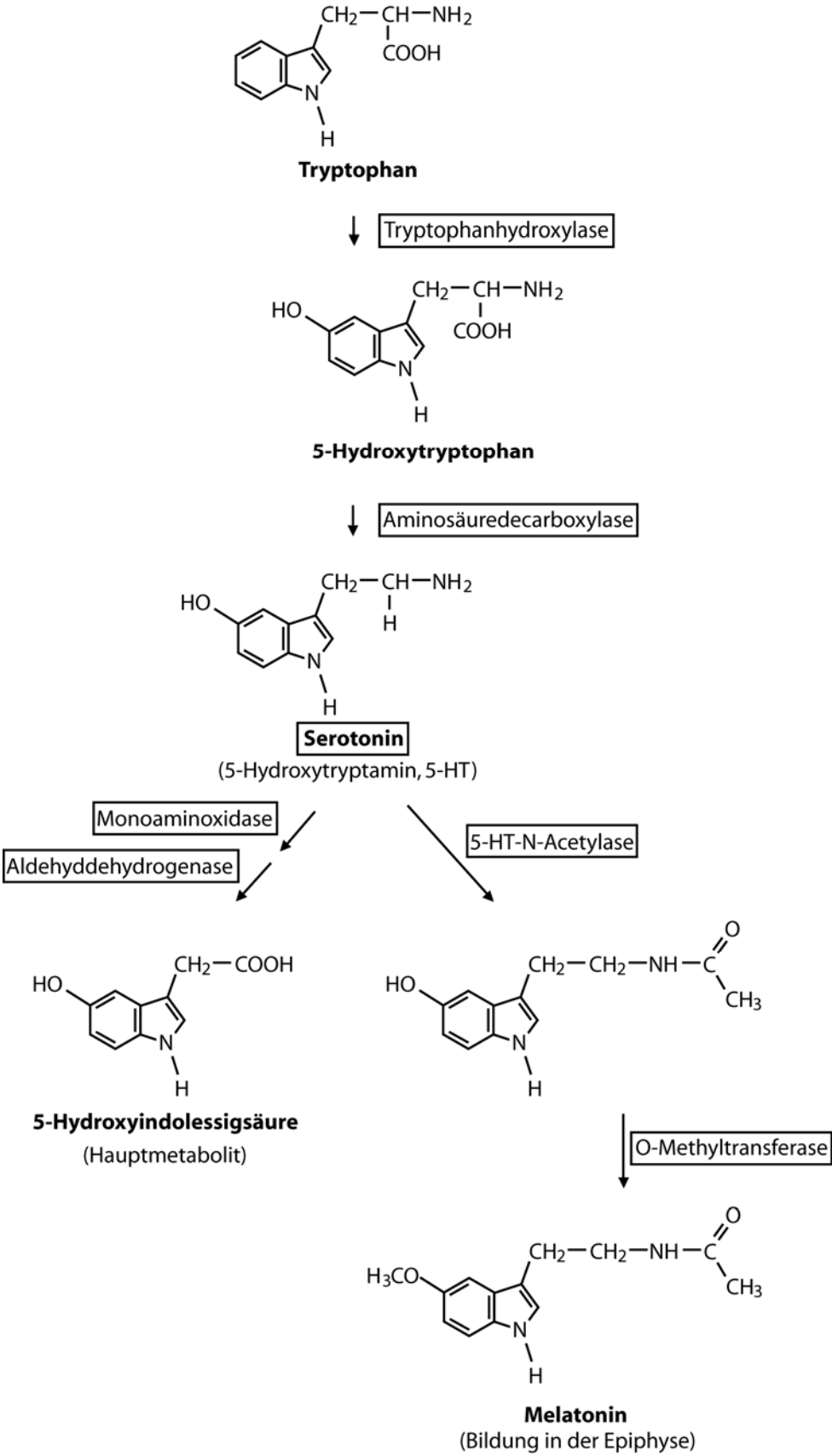
2.2.3 Serotoninmetabolismus

Beim Transport über die Blut-Hirnschranke konkurriert TRP mit anderen Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin, Valin, Leucin und Isoleucin), die ebenfalls Substrate des Transporters für große neutrale Aminosäuren (LNAA) sind. Der Transport jeder dieser LNAA über das normalerweise gesättigte Transportsystem hängt von der Relation der Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren zueinander ab [Eriksson und Carlsson, 1988].

5-HT wird in zwei Schritten aus dem TRP gebildet. Zunächst wird TRP im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt von der Tryptophanhydroxylase in 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) umgewandelt. Die Tryptophanhydroxylase in serotonergen Neuronen ist nicht mit Substrat gesättigt, und somit beeinflusst die Tryptophankonzentration im Gehirn die 5-HT-Syntheserate [Young und Gauthier 1981]. Im nächsten Schritt wird 5-HTP durch die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase, ein zytoplasmatisches Enzym, das auch für die Decarboxylierung von DOPA verantwortlich ist, zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT) decarboxyliert. Das in den Nervenendigungen vesikulär gespeicherte 5-HT wird durch Aktionspotentiale exozytotisch freigesetzt und anschließend zum Teil aus dem synaptischen Spalt durch ein Na⁺-abhängiges Carriersystem, das auch an Thrombozyten lokalisiert ist und die 5-HT-Aufnahme aus dem Blutplasma gewährleistet, wieder aufgenommen. Dieses

Transportprotein ist ein wesentlicher Angriffspunkt von tri- und tetrazyklischen Antidepressiva sowie von selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI). Neben dem oben beschriebenen Reabsorptionsmechanismus mit anschließender erneuter vesikulärer Speicherung besteht noch die enzymatische Inaktivierung unter Mitwirkung der Monoaminoxidase A und einer Aldehyddehydrogenase, die das 5-HT zum Endprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) abbauen. Ein alternativer Abbauweg besteht in einer Reduktion des 5-HT zu 5-Hydroxytryptophol über die Aldehydreduktase. Die 5-HIAA-Konzentration im Liquor oder Urin wird häufig als ein Maß für den 5-HT-turnover angesehen. (Abb.1)

Abb. 2.1 Serotoninmetabolismus



2.3 Serotonin und Depression

Serotonerge Dysregulation scheint in die Pathophysiologie verschiedener psychiatrischer Erkrankungen wie zum Beispiel: Depressionen, Angststörungen Schizophrenie und bipolare Depressionen involviert zu sein [Sobczak et al., 2002]. Die weitgefächerten Projektionen serotonerger Neurone werden als Erklärung für die Abhängigkeit einer Vielfalt von physiologischen Reaktionen und Verhaltensweisen auf Änderungen im Serotoninstoffwechsel gesehen. So wird beispielsweise ein Einfluss des 5-HT auf Schlafrythmus, Nahrungsaufnahme, sexuelle Aktivität sowie Impulskontrolle, Lernfähigkeit und Gedächtnis diskutiert [Shiah und Yatham, 2000].

Eine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit in unterschiedlicher Ausprägung lässt sich sowohl bei depressiven Patienten als auch nach TRP-Depletionsversuchen beobachten [Den Hartog et al., 2003; Murphy et al., 2002]. In Tierversuchen konnte eine deutliche Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung und der Lernfähigkeit mittels 5-HT-Syntheseinhibitors (p-Chlorophenylalanin) oder mit spezifisch gesetzten Läsionen im Bereich der serotonergen Bahnen erreicht werden [Vanderwolf, 1987; Wenk et al., 1987]. Murphy et al. (2002) konnten bei gesunden Probanden nach TRP-Depletion ein ähnliches Muster an kognitiven Einschränkungen wie bei depressiven Patienten nachweisen und bekräftigen so die Annahme, dass der 5-HT-Mangel bei depressiven Patienten für die häufig beobachteten neuropsychologischen Defizite verantwortlich gemacht werden kann [Murphy et al., 2002].

Therapieversuche mit L-Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan zeigten widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit bei der Behandlung depressiver Störungen [Meyers, 2000; Shaw et al., 2002]. Eine Erklärung für ausbleibende Therapieerfolge unter der Gabe von Vorstufen der biogenen Amine könnten die sekundären Effekte der künstlich erhöhten Konzentrationen von Vorstufen im Plasma sein. So ist nach Gabe hoher Dosen von L-Tryptophan zwar ein Konzentrationsanstieg des Serotonin im Gehirn zu vermuten (Vorausgesetzt die Tryptophanhydroxylase ist nicht gestört), aber als Konsequenz des kompetitiven Aufnahmemechanismus an der Blut-Hirnschranke kann es zeitgleich zu einem Abfall der Norepinephrinkonzentration kommen [Hippius und Mattussek, 1986]. Es wird ebenfalls darüber diskutiert, dass eine erhöhte Konzentration des TRP-Metaboliten Quinolinsäure (zum einen durch Induktion der IDO durch Cytokine, zum anderen aber auch durch Induktion der TDO durch das Substrat)

zu einer NMDA-Rezeptor-Überstimulation führt, die eine apoptosebedingte hippocampale Atrophie herbeiführt [Behan et al. 1999].

Um Zusammenhänge zwischen eingeschränkter Funktion des serotonergen Systems und depressiver Symptomatik nachzuweisen, wurden Studien durchgeführt, die aus unterschiedlichen Blickwinkeln den 5-HT-Stoffwechsel und die Konzentration von Serotonin bei depressiven Patienten beurteilten. Tryptophanplasmaspiegel wurden unter dem Gesichtspunkt des möglichen Precursormangels betrachtet. Einige Studien fanden erniedrigte Konzentrationen des freien, nicht an Albumin gebundenen TRP bei depressiven Patienten. Aufgrund der Tatsache, dass nur freies TRP die Blut-Hirnschranke überwinden kann, gilt dies als Hinweis auf einen zentralen TRP-Mangel mit daraus folgend eingeschränkter zerebraler Serotoninfunktion [Coppen, 1988].

Trotz widersprüchlicher Ergebnisse im Rahmen von Untersuchungen der 5-HIAA Konzentration als Ausdruck der Aktivität des serotonergen Systems im Liquor von depressiven Patienten konnten Asberg et al. eine Verbindung zwischen abfallenden 5-HIAA-Konzentrationen und der Schwere depressiver Symptomatik bis hin zu Suizidversuchen nachweisen. Dies konnte wiederum zur Erhärtung der Hypothese der serotonergen Dysregulation bei Depressionen beitragen [Asberg et al., 1976]. In neuroendokrinen Tests konnte eine eingeschränkte Serotoninfunktion bei depressiven Patienten mittels Nachweis verminderter Prolaktinsekretion nach Verabreichung von Fenfluramin nachgewiesen werden [Grahame-Smith, 1989].

Die 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten als peripheres Modell der serotonergen Neurone zeigte vorwiegend niedrigere Werte bei depressiven Patienten. Neuere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die Funktion des Serotonintransporters bei Depressionen nicht generell vermindert ist [Franke, 2003].

Eindrücklich für die Rolle serotonerger Mechanismen in der Pathogenese affektiver Störungen spricht jedoch die klinische Wirksamkeit der SSRI, die verglichen mit weniger selektiven Wiederaufnahmehemmern wie Imipramin und Amitriptylin ähnliche Effektivität zeigen [Murphy et al., 2002].

2.4 TRP-Depletion

Bei den TRP-Depletionsversuchen (ATD) handelt es sich um eine von Young et al. etablierte Methode mittels oraler Verabreichung einer tryptophanfreien Aminosäuremischung den Tryptophanplasmaspiegel maßgeblich zu senken. Es wird angenommen, dass diese Senkung durch einen verstärkten Verbrauch des TRP für die Proteinsynthese, welche durch das Überangebot an anderen AS induziert wird, zustande kommt [Young et al., 1985].

Die Reduktion der 5-HT-Synthese im Gehirn infolge der TRP-Depletion wird durch einen weiteren Faktor bedingt: Durch eine Verschiebung des TRP/LNAA-Quotienten kommt es an der Blut-Hirnschranke zu einer verminderten TRP-Passage, da die TRP-Aufnahme über den Transporter stark von dem Verhältnis zwischen TRP und den anderen großen langkettigen Aminosäuren abhängt [Riedel et al., 2002].

Bei der Verwendung von 100g tryptophanfreier Aminosäuremischung kann eine Reduktion der TRP-Plasmaspiegel von 70-90% innerhalb von 4-7 Stunden nach Einnahme erzielt werden [Booij et al., 2003].

Methodisch gibt es Variationen in der Technik der TRP-Depletion, so wird die Bedeutung einer dem Depletionsversuch vorausgehenden TRP-armen Diät unterschiedlich beurteilt. Tierversuche und Untersuchungen an gesunden Probanden konnten zeigen, dass eine mehrtägige TRP-arme Diät zu einem Absinken der TRP-Konzentration im Plasma führt. In anderen Untersuchungen ergaben sich jedoch keine Hinweise auf eine Veränderung des Ausmaßes der TRP-Depletion mit oder ohne vorherige TRP-arme Diät [Neumeister et al., 1997].

Aufgrund der häufig auftretenden, vor allem gastrointestinalen Nebenwirkungen nach Einnahme der Aminosäuremischung (sowohl der TRP-haltigen Kontrollmischung als auch der TRP-freien Mischung) wurden zwischenzeitlich verschiedene alternative Methoden, u.a. Verabreichung der Aminosäuren in Form von Kapseln oder in Form einer TRP-armen natürlichen Kollagen-Protein-Mischung, entwickelt, die neben einer suffizienten TRP-Depletion zu weniger Nebenwirkungen führten [Booij et al., 2003; Evers et al., 2004].

In Tierversuchen konnte bestätigt werden, dass mit Hilfe der oralen TRP-Depletion ein Absinken der Konzentrationen von TRP, 5-HT und 5-HIAA im Hirngewebe erreicht werden kann [Bel und Artigas, 1996]. Carpenter et al. (1998) und Williams et al. (1999) konnten mittels engmaschiger Liquorgewinnung bei gesunden Probanden nach TRP-Depletion den Einfluss der TRP-Depletion auf den 5-HT-Stoffwechsel im menschlichen

Gehirn nachweisen. Die Ergebnisse dieser Studien ergaben, dass der TRP-Depletionsversuch einen deutlichen Abfall der TRP-Konzentration im Liquor bewirkt, zudem konnte ein im zeitlichen Zusammenhang stehender mäßiger Abfall der 5-HIAA-Konzentration, als Marker für den eingeschränkten 5-HT-turnover, im Liquor bestimmt werden [Carpenter et al., 1998; Williams et al., 1999].

Es wird eine maßgebliche Beteiligung des serotonergen Systems an der Steuerung verschiedener Funktionen wie z.B. Stimmung, Schlaf und kognitiven Funktionen diskutiert. Mittels TRP-Depletion besteht die Möglichkeit, akut eine Senkung der 5-HT-Konzentration herbeizuführen und so den Einfluss des serotonergen Systems auf verschiedene Funktionen zu testen.

Die TRP-Depletion wurde bei gesunden Probanden u.a. unter der Fragestellung durchgeführt, ob bei den Kontrollpersonen ein akutes Absenken der 5-HT-Konzentration zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Befindlichkeit führen würde. Die Ergebnisse waren nicht einheitlich, wobei jedoch eine weitere Differenzierung der gesunden Probanden in eine Gruppe mit positiver Familienanamnese für affektive Störungen eine Befindlichkeitsverschlechterung lediglich bei Probanden mit genetischer Vorbelastung ergab [Neumeister et al., 1997b; Benkelfat et al., 1994].

Neben den Befindlichkeitsveränderungen wurde bei den gesunden Probanden auch mittels neuropsychologischer Tests nach Veränderungen im Bereich der kognitiven Funktionen im Anschluss an die TRP-Depletion gesucht. Nach TRP-Depletion zeigte sich eine Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses einschließlich Defiziten im Lernen und der Gedächtniskonsolidierung. Bezüglich der exekutiven Funktionen und der fokussierten Aufmerksamkeit konnten nach der TRP-Depletion jedoch Verbesserungen verzeichnet werden. Als Ursache für die variierenden Einflüsse alternierender 5-HT-Konzentrationen auf verschiedene kognitive Funktionen wird die unterschiedliche Lokalisation der Verarbeitungsprozesse im Gehirn diskutiert und die zum Teil inhibierende und zum Teil aktivierende Wirkung des Transmitters 5-HT [Riedel, 2004]. Weiter konnte gezeigt werden, dass es sich bei den kognitiven Einschränkungen gesunder Probanden nach akuter TRP-Depletion um ähnliche Muster handelt, wie sie zuvor bereits bei depressiven Patienten beobachtet wurden [Murphy et al., 2002].

Wie an gesunden Probanden wurde die TRP-Depletion auch bei depressiven Patienten durchgeführt. Bei medikationsfreien akut depressiven Patienten bewirkte die ATD reproduzierbar keine Verschlechterung der depressiven Symptomatik [Bell et al., 2001].

Eine mögliche Erklärung ist, dass die Funktion des serotonergen Systems bereits vor der Depletion derart eingeschränkt ist, dass es durch die weitere Einschränkung nicht zu einer weiteren messbaren Verschlechterung der Symptomatik kommen kann [Bell et al., 2001]. Salomon et al. konnten einen Zusammenhang zwischen rasch und stark abfallenden TRP-Liquorkonzentrationen nach TRP-Depletion und dem Auftreten von depressiven Symptomen bei Patienten in Remission herstellen [Salomon et al., 2003].

In einer Studie von Delgado et al. (1994) an 43 unbehandelten depressiven Patienten zeigte sich jedoch eine bimodale Reaktion einiger Patienten (26) auf den Depletionsversuch am Tag nach der Depletion. 37% der Patienten reagierten mit einer Verbesserung und 23 % mit einer Verschlechterung der Symptomatik. Delgado et al. nehmen an, dass der positive Effekt auf die depressive Symptomatik wahrscheinlich mit der durch die TRP-Depletion ausgelösten „up-regulation“ der postsynaptischen Rezeptoren in Zusammenhang steht [Delgado et al., 1994].

Bei bereits anbehandelten depressiven Patienten, die unter der antidepressiven Therapie eine Regredienz der depressiven Symptomatik zeigten, kam es unter ATD zum Teil zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptomatik [Delgado et al., 1990/1999; Aberg-Wistedt et al., 1998; Bemner et al., 1997]. Auffällig war, dass die Rückfallquoten unter ATD bei Patienten, die mit SSRI erfolgreich anbehandelt waren, wesentlich höher lagen als bei Patienten, die mit noradrenerger Medikation behandelt wurden.

Bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse. Zum Teil war die TRP-Depletion mit dem Auftreten von manischen Symptomen assoziiert zum Teil zeigte die TRP-Depletion keinen Effekt bei den zum Zeitpunkt der Studie euthymen Patienten [Cappiello et al., 1997; Benkelfat et al., 1995]. Auch Patienten, die unter der saisonal abhängigen Depression (SAD) leiden, wurden in mehreren Studien einer TRP-Depletion unterzogen. Es zeigte sich, dass bei Patienten, bei denen mittels Lichttherapie eine Remission der depressiven Symptomatik erreicht werden konnte, und auch bei Patienten, die sich im symptomfreien Intervall befanden, ein vorübergehendes Wiederauftreten der Symptome induziert wurde [Neumeister et al., 1997].

Eine Beteiligung des serotonergen Systems wird nicht nur bei depressiven Erkrankungen sondern auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern diskutiert. Untersucht wurden u.a. Patienten mit Zwangsstörungen. Unter der TRP-Depletion kam es in verschiedenen Studien nicht zu der erwarteten Verstärkung der Symptomatik. Es

kam jedoch teilweise zur Beeinträchtigung der Stimmungslage, besonders bei Patienten, die zuvor erfolgreich mit SSRI behandelt wurden [Barr et al., 1994].

Weitere Bereiche, in denen die TRP-Depletion eingesetzt wurde, um eventuelle Zusammenhänge der Pathogenese psychiatrischer Krankheitsbilder mit Funktionsstörungen im serotonergen System aufzudecken, waren u.a. Impulskontrollstörungen, Panikstörungen und Bulimie. Wie bei den Zwangsstörungen konnten keine einheitlichen Ergebnisse erzielt werden. Unabhängig vom untersuchten Krankheitsbild zeigte sich jedoch häufig ein Auftreten depressiver Symptomatik nach Durchführung der TRP-Depletion [Bell et al., 2001].

2.5 Saisonale Schwankungen im 5-HT-Stoffwechsel

Zahlreiche Studien weisen auf saisonale Schwankungen im 5-HT-Stoffwechsel hin [Swade and Copen, 1980; Lambert et al., 2002]. Carlsson et al. (1980) untersuchten post mortem die 5-HT-Konzentration im Hypothalamus bei Patienten ohne psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese und fanden maximale Konzentrationen im Herbst und niedrigste Konzentrationen im Winter. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien, die sich mit der 5-HT-Aufnahmeaktivität in Thrombozyten oder auch mit der Konzentration von 5-HT-Metaboliten im Liquor beschäftigten [Neumeister et al., 2000; Arora et al., 1984; Carlsson et al., 1980; Brewerton et al., 1988].

Maes et al. konnten Zusammenhänge zwischen dem saisonalen Muster des Auftretens von gewalttätigem Suizid und Depressionen in der lokalen Bevölkerung und niedrigen TRP-Plasmaspiegeln aufzeigen. Niedrige TRP-Plasmawerte wurden im Frühjahr beobachtet. Die Verfügbarkeit des TRP im Plasma war zumindest zum Teil mit aktuellen klimatischen Bedingungen assoziiert [Maes et al., 1995].

Saisonale Abhängigkeit depressiver Symptome wurde erstmals von Rosenheim (1984) näher untersucht. Das Syndrom, das durch regelmäßig im Herbst und Winter auftretende Depressionen charakterisiert ist, wird unter dem Begriff saisonal abhängige Depressionen (englisch: SAD) zusammengefasst. Neben den typischen Symptomen einer depressiven Verstimmung mit erhöhter Irritabilität und Angst sowie einer Reduzierung des Energieniveaus kommt es sehr häufig darüber hinaus zu atypischen Symptomen mit vermehrter Schlafdauer, erhöhtem Appetit mit

„Kohlenhydratheißhunger“ und einer daraus folgenden Gewichtszunahme. [Kasper et al., 1988; Rosenthal et al., 1984].

Im Zusammenhang mit der Ätiologie der SAD wird neben anderen Aspekten auch ein Serotoninmangel als möglicher Faktor diskutiert.

Bezüglich der Ätiologie der SAD bestehen verschiedene Hypothesen. Die Melatoninhypothese geht davon aus, dass die Symptomatik der SAD-Patienten in Zusammenhang mit dem Melatoninstoffwechsel steht und dass Maßnahmen, die zur Modifizierung und/oder Senkung des Melatoninspiegels führen, einen antidepressiven Effekt haben [Rosenthal et al., 1986]. Die Phasenverschiebungs-hypothese postuliert hingegen, dass der therapeutische Effekt der Lichttherapie in einer Verschiebung des zircadianen Rhythmus der Melatoninsekretion zu sehen ist [Lewy et al., 1987]. Diese Hypothese konnte jedoch mittlerweile weitestgehend widerlegt werden [Kasper et al., 1988].

Nicht zuletzt die Tryptophan-Depletionsversuche bei SAD-Patienten, die in verschiedenen Studien [Van der Does, 2001; Lam et al., 1996; Neumeister et al., 1997; Neumeister et al., 1998] zu einem Rückfall bezüglich der depressiven Symptomatik bei vor der TRP-Depletion remittierten Patienten führten, deuten zumindest auf eine Mitbeteiligung des serotonergen Systems an der Pathogenese des Krankheitsbildes hin.

Therapeutisch setzt man sowohl Antidepressiva als auch Lichttherapie ein. Die SSRI unter anderem Sertralin, Citalopram und Fluoxetin sind in der Pharmakotherapie der SAD Mittel der ersten Wahl ggf. auch in Kombination mit oder im Anschluss an die Lichttherapie [Ebert, 1996; Moscovitch et al., 2004; Martiny et al., 2004]. Untersuchungen, die die Wirksamkeit von Tryptophan und von Lichttherapie bei SAD Patienten verglichen haben, zeigten keine Unterschiede in der Effektivität der beiden Therapieformen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich in beiden Studien um sehr kleine Fallzahlen handelte [Ghadirian et al., 1998; McGrath et al., 1990].

Für die Lichttherapie wird künstliches weißes Licht aus einer fluoreszierenden Lichtquelle verwendet, welches das gesamte Spektrum beinhaltet [Neumeister et al., 1994]. Die Lichtintensität variiert in den verschiedenen Studien zwischen 2500 Lux [Rosenthal et al., 1984] und 10000 Lux [Pjrek et al., 2004]. Eine messbare klinische Verbesserung der depressiven Symptomatik tritt in der Regel 2-4 Tage nach Beginn der Lichttherapie ein, was einen Vorteil gegenüber der medikamentösen Therapie darstellt, weil es hier in der Regel erst nach 10-14 Tagen zu einem deutlichen therapeutischen

Effekt kommt. Mit eben dieser Latenz von 2-4 Tagen kommt es dann aber auch nach Absetzen der Lichttherapie zu einem erneuten Auftreten der depressiven Symptome im Sinne eines Rückfalls [Ghadirian et al., 1998]. Dem Übersichtsartikel von Lam et al. ist zu entnehmen, dass in 12 Studien mit insg. 150 SAD-Patienten unter Lichttherapie bei 60% der Patienten eine Reduktion des HAMD- Score um mehr als 40% erreicht werden konnte [Lam et al., 1989].