

## 5. Diskussion

Ausgehend von älteren tierexperimentellen Untersuchungen, die gezeigt haben, dass hohe TRP-Dosen zur Erhöhung des 5-HT- und 5-HIAA-Spiegels im Gehirn führen [Grimes et al., 2000; Leathwood und Fernstrom, 1990; Weld et al., 1998], sollte in der vorliegenden Arbeit der Effekt einer Tryptophan-Belastung auf den thrombozytären Serotonin-Stoffwechsel bei gesunden Probanden untersucht werden. Interessant war auch die Frage, ob die beiden anderen aromatischen Aminosäuren, TYR und PHE, durch die Belastung beeinflusst werden.

### 5.1 Verhalten der aromatischen Aminosäuren unter TRP-Belastung

In zeitlicher Relation zu der oralen Verabreichung des L-Tryptophan konnten erwartungsgemäß hochsignifikante Anstiege der Plasma-TRP-Konzentration bei allen Probanden nachgewiesen werden. Bereits 3 Stunden nach der Belastung waren die Konzentrationen wieder rückläufig, erreichten aber nicht ihre Ausgangswerte (Abb. 4.1 und Tab. 4.1).

Tierversuche zeigten, dass eine Tryptophanbelastung die Proteinbiosynthese in der Leber stimuliert [Sidransky et al., 1968; Jones et al., 1985]. Daraus würde folgen, dass die LNAA durch die Induktion der Proteinbiosynthese vermehrt verbraucht werden, was wiederum zu einem Abfall der Plasmakonzentrationen der LNAA führen würde [Hüther et al., 1992]. In einer Studie mit Anorexiepatienten konnte ein Abfall der LNAA-Konzentrationen, insbesondere von Isoleucin, nach einer Tryptophan-Infusion (100 mg/kg KG) nachgewiesen werden [Goodwin et al., 1989].

In der vorliegenden Arbeit wurde wider Erwarten ein Anstieg der Phenylalaninkonzentration im Plasma 2 h und 3 h nach der TRP-Belastung gefunden (Tab. 4.2).

Im Gegensatz dazu fiel die Tyrosinkonzentration nach TRP-Belastung signifikant ab, was die These der durch TRP induzierten Proteinbiosynthese mit konsekutiven Aminosäureverbrauch bekräftigen würde (Abb. 4.2). Andererseits muss auch der Einfluss der Nahrungskarenz als Ursache für die abfallenden TYR-Konzentrationen in Betracht gezogen werden.

Diese Befunde sind insofern interessant, als es eine Competition der aromatischen Aminosäuren untereinander um den Transport über die Blut-Hirnschranke gibt [Eriksson

und Carlsson, 1988]. Durch den starken TRP-Anstieg nach Belastung können die beiden anderen aromatischen Aminosäuren nur im reduzierten Umfang die Blut-Hirnschranke passieren. Ein Anstieg der PHE-Konzentration um durchschnittlich 25% gegenüber dem Ausgangswert würde jedoch bedeuten, dass zumindest für diese Aminosäure die Konkurrenz mit dem TRP gemindert wird.

## **5.2 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten**

Es wurde erwartet, dass unter der TRP-Belastung die peripheren serotonergen Parameter 5-HT-Konzentration und -Aufnahmeaktivität in Thrombozyten Veränderungen erfahren. Ein deutlicher Anstieg der 5-HT-Konzentration in Thrombozyten konnte nicht beobachtet werden (Abb. 4.3 und 4.4). Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen, dass postprandial keine drastischen Unterschiede in der thrombozytären 5-HT-Konzentration zu messen sind, obwohl die 5-HT-Konzentration im Plasma deutliche Konzentrationsschwankungen nach Nahrungsaufnahme aufweist [Blum et al., 1992; Franke, 2003].

Dafür gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Tryptophan wird größtenteils zu Kynurenin abgebaut. Das hierfür verantwortliche Enzym, die Tryptophanpyrrolase in der Leber, wird durch das Substrat induziert. Dies hat zur Folge, dass mit steigendem Tryptophan ein vermehrter Abbau des Tryptophan zu Kynurenin stattfindet. Für diesen Mechanismus spricht, dass eine hochdosierte TRP-Gabe, 50mg/kg KG (die auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Dosierung) wie in der Arbeit von Green et al., zu einer vielfach höheren Kynureninexkretion im Urin führte, wohingegen jedoch kein signifikanter Anstieg der 5-HIAA-Ausscheidung im Urin beobachtet werden konnte. Ein fehlender Einfluss der TRP-Belastung auf die 5-HIAA-Konzentration im Urin, als Maß für den Serotoninsatz, wird als Folge eines relativen 5-HT-Precursormangels gesehen, der durch die Induktion der Tryptophanpyrrolase und somit durch einen vermehrten Abbau des TRP zu Kynurenin verursacht wird [Green et al., 1980]. Andererseits, konnten Ortiz et al. (1988) nach Nahrungsaufnahme einen deutlichen Anstieg der 5-HIAA-Konzentration als Maß für den 5-HT-Umsatz feststellen. Dies steht aber evtl. mit dem Abbau des in der Nahrung verfügbaren 5-HT in Zusammenhang [Ortiz et al., 1988].

Eine weitere mögliche Erklärung für die ausbleibende Wirkung der TRP-Belastung auf die thrombozytäre 5-HT-Konzentration liefert die Hypothese, dass zur Konstanthaltung

der ohnehin sehr niedrigen 5-HT-Konzentration im Plasma das neu synthetisierte und in den Blutkreislauf abgegebene 5-HT rasch inaktiviert werden muss. Der fehlende Einfluss einer TRP-Belastung auf die thrombozytäre 5-HT-Konzentration könnte somit auf den schnellen Abbau des freien 5-HT zurückgeführt werden [Ortiz et al., 1988]

Der Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität 1 h nach TRP-Belastung (signifikant nur im Winterdurchlauf, Tab. 4.4 und Abb. 4.5) könnte Ausdruck eines peripheren Kompensationsmechanismus zur schnelleren Inaktivierung der nach TRP-Belastung anfallenden höheren 5-HT-Konzentrationen sein. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Studie auch eine Kontrollgruppe einbezogen, in der ohne TRP-Belastung die physiologischen Schwankungen der untersuchten Parameter im gleichen Tageszeitraum gemessen wurden (Tab 4.6 und Abb. 4.10). Danach wurden in den 10-Uhr-Blutproben im Durchschnitt um 21,6% (Sommer) bzw. 11,0% (Winter) höhere 5-HT-Aufnahmeaktivitäten gemessen als in den 8-Uhr-Blutproben. Dieser Befund deckt sich mit Ergebnissen früherer Untersuchungen [Franke, 2003]. Somit kann angenommen werden, dass der Anstieg der 5-HT-Aufnahmeaktivität 1h nach TRP-Belastung (entspricht der Tageszeit 10.00 Uhr) kein Effekt dieser Belastung ist.

### **5.3 Indolessigsäure im Plasma**

Als Maß für den Umsatz des Tryptophan wurde die Konzentration der Indolessigsäure bestimmt. Wie in anderen Studien bereits beobachtet werden konnte, stieg unter TRP-Belastung die IES-Konzentration im Plasma an [Green et al., 1980]. Es konnte ein Trend zur signifikanten Korrelation zwischen den TRP-Konzentrationen und der IES-Konzentration gefunden werden.

Die IES ist auch ein Abbauprodukt des Tryptamins. Tryptamin entsteht durch Dekarboxylierung von TRP, und das endogene Halluzinogen N,N-Dimethyltryptamin kann durch N-Methylierung gebildet werden. Es besteht somit die Möglichkeit, dass es unter der TRP-Belastung kurzzeitig zur vermehrten Bildung von Tryptamin und Halluzinogenen kommt, die jedoch sehr schnell abgebaut werden, kaum nachweisbar sind und somit wahrscheinlich keinen wesentlichen Einfluss auf die Befindlichkeit und das Verhalten der Probanden hatten [Strassman et al., 1996].

## 5.4 Aromatische Aminosäuren im saisonalen Vergleich

Saisonale Schwankungen der TRP-Konzentration im Blut wurden in einigen Arbeiten untersucht. Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich [Maes et al., 1995; Swade und Coppen, 1980; Sarrias et al. 1989; Wirz-Justice und Ritcher, 1979].

Bei depressiven Patienten konnten neben generell niedrigeren TRP-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden auch saisonale Unterschiede gefunden werden [Swade und Coppen, 1980]. Capiello et al.(1996) konnten dagegen in einer Studie an gesunden Probanden keine saisonalen Variationen der TRP-Konzentration feststellen. Maes et al.(1995) berichteten wiederum über signifikant niedrigere TRP-Konzentrationen bei Gesunden im Frühjahr im Vergleich zu anderen Jahreszeiten. [Capiello et al., 1996; Maes et al., 1995]

Aufgrund der großen Variabilität der Nüchternwerte für TRP bei den Probanden dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede im Sommer/Winter-Vergleich gefunden werden (Tab. 4.1), obwohl im Durchschnitt leicht höhere Konzentrationen im Winter beobachtet wurden. Bei der Betrachtung individueller Werte konnte festgestellt werden, dass die Probanden ein heterogenes Muster im Sommer/Winter-Vergleich zeigten. Es traten neben ähnlichen Nüchternwerten im Sommer und im Winter auch höhere TRP-Konzentrationen im Sommer oder im Winter im Vergleich zu der jeweils anderen Jahreszeit auf (Abb. 4.1). Dieses Verhalten der Nüchternwerte kann man sicherlich damit erklären, dass die individuellen Ernährungsgewohnheiten stark variieren und eine standardisierte Diät mehrere Tage vor dem Belastungstest nicht möglich war.

Bemerkenswert erscheint auch die Tatsache, dass der Variationskoeffizient für die freie TRP-Konzentration im Sommer (37,9%) wesentlich größer war als der für die Gesamt-TRP-Konzentration im Sommer (18,2%) und Winter (23,6%) (Tab. 4.1). Dieser Befund erklärt möglicherweise nochmals die Bedeutung der Ernährung, wenn Aminosäuren im Blut untersucht werden sollen.

Die Frage, ob die Jahreszeit Einfluss auf die Höhe des TRP-Anstieges nach der Belastung hat, ist ebenfalls interessant . Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen (Abb. 4.1), gab es bei einem großen Teil der untersuchten Probanden Unterschiede im TRP-Anstieg im Sommer/Winter-Vergleich. So konnten bei 7 von 18 Probanden zum Teil deutlich schwächere TRP-Anstiege 1 h nach Belastung im Winterdurchlauf beobachtet werden. Als Erklärung bietet sich für diese Probanden an, dass deutliche individuelle Unterschiede im Abbau über die TDO und IDO im Sommer

und Winter im bestehen. Da viele Faktoren die Stärke des Abbaus über diese beiden Enzyme beeinflussen, kann als Erklärung für diesen Befund nur ein sehr komplexer Mechanismus angenommen werden. Immunologische Faktoren könnten hierbei eine wesentliche Rolle spielen.

Maes et al. (1995) konnten in einer Untersuchung an 26 gesunden Probanden saisonale Schwankungen sowohl der TRP-Konzentration als auch der Konzentrationen der anderen grossen neutralen Aminosäuren (LNAA) feststellen. Die Konzentrationen von TYR, PHE und LEU waren wie die TRP-Konzentration im Frühjahr signifikant niedriger als in den anderen Jahreszeiten. Lediglich die Plasmaspiegel der um die Bluthirnschranke konkurrierenden Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin beeinflussten nach deren Messungen den TRP/LNAA Quotienten und somit die TRP-Verfügbarkeit im ZNS. Die saisonalen Schwankungen wurden mit saisonalen Veränderungen der Serumproteinspiegel in Verbindung gebracht. Es ist daher zu diskutieren, ob saisonale Unterschiede in der Ernährung und somit auch im Proteinhaushalt die Schwankungen der Aminosäurekonzentrationen erklären [Maes et al., 1995]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben jedoch keine Hinweise auf mögliche Unterschiede im Sommer/Winter-Vergleich der aromatischen Aminosäuren PHE und TYR (Tab. 4.2 und 4.3).

### **5.5. 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten im saisonalen Vergleich**

Die in dieser Studie gefundene deutliche Tendenz zu niedrigeren 5-HT-Konzentrationen in Thrombozyten im Winter (Abb. 4.3 und 4.4) entsprechen nicht den Ergebnissen einiger früherer Studien [Mann et al., 1992; Wirz-Justice und Pühringer, 1978]. In der Literatur werden zum einen niedrige thrombozytäre 5-HT-Konzentrationen im Sommer im Vergleich zum Winter sowohl bei gesunden Probanden als auch bei depressiven Patienten beschrieben, zum anderen wird von Spitzenwerten der thrombozytären 5-HT-Konzentration im Herbst und Frühling berichtet [Mann et al., 1992]. Nach der Studie von Mann et al. (1992) zeichnete sich die Gruppe depressiver Patienten durch eine erheblich höhere Variabilität der 5-HT-Konzentrationen in Thrombozyten als bei gesunden Probanden aus. Die von Wirz-Justice und Pühringer (1978) beschriebenen Verläufe der 5-HT-Konzentration bei gesunden Probanden spiegelten sich zumindest teilweise in den Ergebnissen einer Studie wieder, die post mortem bei psychisch

gesunden Probanden durchgeführt wurde [Carlsson et al., 1980]. Hier zeigte sich ein konstantes Ansteigen der 5-HT-Konzentration im Hypothalamus von einem Minimum im Dezember/Januar bis zu einem Maximum im späten Herbst mit anschließend erneutem rapidem Abfall bis in den Januar. Im allgemeinen scheinen saisonale Unterschiede des 5-HT-Stoffwechsels jedoch bei depressiven Probanden ausgeprägter zu sein als bei gesunden Probanden. Ein Grund für die abweichenden Ergebnisse in dieser Studie könnten die gewählten Zeiträume für die zwei Versuchsreihen sein. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien, die im Monatsrhythmus bzw. alle 2 Monate Testwerte erhoben haben und somit differenzierter saisonale Unterschiede aufzeigen konnten, wurden in dieser Studie nur jeweils 3 Sommermonate und 3 Wintermonate betrachtet.

Die saisonalen Schwankungen in der thrombozytären 5-HT-Aufnahmeaktivität wurden in zahlreichen Studien mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. In vielen Studien wurden die kinetischen Parameter  $V_{max}$  (maximale Aufnahmegeschwindigkeit) und  $K_m$  (Affinitätskonstante) gemessen [Franke et al., 2000]. So konnten Swade und Coppen (1980) saisonale Unterschiede im  $V_{max}$  nur bei depressiven Patienten feststellen, die Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Variationen [Swade und Coppen, 1980].

In der vorliegenden Arbeit wurde die thrombozytäre 5-HT-Aufnahmeaktivität nur bei einer physiologischen Substratkonzentration bestimmt. Unter diesen Bedingungen wird sowohl der Einfluß von  $V_{max}$  als auch von  $K_m$  auf die Aufnahmeaktivität erfasst.

Der Befund einer signifikant niedrigeren mittleren 5-HT-Aufnahmeaktivität in der 8-Uhr-Blutprobe im Winter (Abb. 4.5) korrespondiert mit der ebenfalls im Winter niedrigeren 5-HT-Konzentration in Thrombozyten (Abb. 4.4). Die gleichzeitige Bestimmung beider Parameter in der vorliegenden Arbeit ermöglicht eine bessere Einordnung der erhobenen Daten. So spricht die gefundene Parallelität im Verhalten der 5-HT-Aufnahmeaktivität und der 5-HT-Konzentration in Thrombozyten im saisonalen Vergleich dafür, dass die Aktivität des Transporters die intrazelluläre 5-HT-Konzentration in Thrombozyten mit beeinflusst [Franke et al. 2000].

## **5.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Geschlechtsspezifische Unterschiede einiger serotonerger Parameter sind aus der Literatur bekannt [Martényi et al., 2001]. In der Erforschung biologischer Mechanismen von psychischen Erkrankungen spielen sie zunehmend eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Auswertung der Daten dieser Aspekt besonders beachtet.

So wurden für die TRP-Konzentration im Plasma höhere Werte bei Männern im Vergleich zu Frauen gefunden, wobei lediglich die im Winter gemessenen Werte tendenziell signifikant waren (Tab. 4.1).

Tendenziell zeichnete sich auch ab, dass Frauen und Männer unter der TRP-Belastung unterschiedlich reagieren. Die Tryptophananstiege nach Belastung fielen bei Frauen im Durchschnitt etwas geringer aus als bei Männern (siehe die individuellen Belastungsverläufe in Abb. 4.1). Auch bei den Parametern 5-HT-Konzentration und 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten deuteten sich geschlechtsspezifische Unterschiede an. Limitierend bei der Interpretation dieser Befunde wirkt sich jedoch die Tatsache aus, dass bei der Trennung nach dem Geschlecht Untergruppen mit kleinen Fallzahlen entstehen.

## **5.7 Einfluss der TRP-Belastung auf die Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit der Probanden**

Alternierende Serotoninspiegel im ZNS werden mit Veränderungen der Befindlichkeit, des Verhaltens und der kognitiven Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht [Young und Leyton, 2002].

Um experimentell Einfluss auf die zentralen Serotoninkonzentrationen zu nehmen, werden TRP-Substitutions und –Depletionstechniken angewendet, um so Veränderungen in der Befindlichkeit, Stimmung und Verhalten unter variierenden Serotoninspiegeln erfassen zu können. Hierbei müssen einige limitierende Faktoren berücksichtigt werden. Zum einen gibt es keinen Beweis für einen direkten Einfluss unterschiedlicher TRP-Konzentrationen auf die Serotoninfreisetzung im ZNS beim Menschen. Zum anderen ist insbesondere bezüglich der TRP-Substitution in Betracht zu ziehen, dass neben dem Einfluss auf das serotonerge System auch potentiell psychoaktive Metaboliten (Tryptamine, Quinolinsäure, Kynureninsäure) entstehen. Ein indirekter Hinweis, dass eine Tryptophansubstitution zur Erhöhung der

Serotoninsynthese führt, ist der beobachtete schnelle Anstieg der Melatoninkonzentrationen im Plasma in Abhängigkeit von der verabreichten TRP-Menge [Hüther et al., 1992; Zimmermann et al., 1993; Young und Leyton, 2002]. Um auszuschließen, dass allein Störungen in der Aminosäurebalance für die Veränderung von Stimmung und Verhalten nach TRP-Depletion verantwortlich sind, führten Klaasen et al. (1999) eine Studie durch, in der Effekte einer Lysin-Depletion mit einer TRP-Depletion verglichen wurden. Während die TRP-Depletion einen negativen Einfluss auf die Befindlichkeit der Probanden hatte, konnte unter Lysin-Depletion keine Veränderung der Stimmung festgestellt werden [Klaasen et al., 1999].

Bezüglich der Stimmungsschwankungen konnte in der vorliegenden Arbeit 2 h nach der TRP-Belastung eine geringere „Deprimiertheit“ und „Empfindlichkeit“ im EWL 60 festgestellt werden (Tab. 4.8). In der Literatur gibt es nur wenige Untersuchungen zum Einfluss einer akuten TRP-Belastung auf die Stimmung der getesteten Probanden [Liebermann et al., 1985; Clayton und Hicks, 1994].

In einer älteren Arbeit wurde berichtet, dass in einer Studie mit 115 ambulanten Patienten beim therapeutischen Einsatz von TRP (3g/d) über einen längeren Zeitraum (12 Wochen) das TRP eine bessere Wirksamkeit als Placebo und eine ähnliche Wirksamkeit wie Amitriptylin in der Behandlung leichter depressiver Störungen hatte [Thomson et al., 1982]. Im Gegensatz dazu haben einige andere Arbeiten keine antidepressive Wirkung des TRP zeigen können [D'Elia et al., 1978; Cooper and Datta, 1980]. Die Wirkung der trizyklischen Antidepressiva und vor allem der MAO-Hemmer kann jedoch durch TRP verstärkt werden [Meltzer and Lowy, 1987].

Es ist anzunehmen, dass möglicherweise nur eine kleine Subgruppe depressiver Patienten von Tryptophan profitieren kann.

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit saisonale und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ausprägung der „Deprimiertheit“ untersucht. Es zeigte sich bei allen Probanden eine deutlich stärkere „Deprimiertheit“ im Winterdurchlauf, jedoch besonders ausgeprägt bei den Frauen, die außerdem einen signifikant höheren Saisonalitätsquotienten hatten als Männer (Tab. 4.8).

In einer großangelegten Studie an Patienten mit saisonal abhängigen Depressionen wurden bei Frauen ebenfalls höhere Saisonalitätsquotienten gefunden [Winkler et al.,

2002]. Diese Studie benutzte den gleichen Fragebogen nach SPAQ-D zur Erfassung des Saisonalitätsquotienten wie die vorliegende Arbeit. Die Ergebnisse sprechen für einen generell größeren Einfluss der Jahreszeiten auf die Befindlichkeit bei Frauen (Tab. 4.7). Als Ursache für die Geschlechtsunterschiede werden unter anderem endokrinologische Einflüsse bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter verantwortlich gemacht [Winkler et al., 2002].

Störungen des serotonergen Systems im ZNS wurden häufig mit der Pathogenese von impulsiv-aggressivem Verhalten, Autoaggression und Suizidalität in Verbindung gebracht [Dolan et al., 2001; Markowitz und Coccaro 1995]. Mit den vorliegenden Messungen (Tab. 4.8.) konnte nach TRP-Belastung ein Rückgang der „Erregtheit“ und der „Empfindlichkeit“, beides Parameter der emotionalen Gereiztheit, beobachtet werden. Diese Befunde decken sich mit den Ergebnissen einer Studie von Dawn et al. (2002), die innerhalb von 4 Tagen eine TRP-Depletion mit anschließender Gabe eines Aminosäuregemisches mit 2,3 g TRP durchführten. In einer Gruppe von 12 gesunden weiblichen Probanden konnte dabei 3 h nach TRP-Gabe ein deutlich niedrigeres Aggressionspotential im „Point Subtraction Aggression Paradigm“ festgestellt werden, wobei das Aggressionspotential 5 h nach der TRP-Depletion am höchsten war [Dawn et al., 2002]. Untersuchungen bei pathologisch aggressiven Patienten zeigen ähnliche Ergebnisse. So konnte das unkontrollierte Verhalten in einer Gruppe aggressiver Schizophreniepatienten durch die Gabe von TRP im Vergleich zum Placebo signifikant gesenkt werden [Morand et al., 1983]. Bei aggressiven stationären psychiatrischen Patienten wurde durch die TRP-Gabe zwar nicht das aggressive Verhalten direkt beeinflusst, es musste jedoch signifikant weniger neuroleptische Medikation eingesetzt werden, um die Aggression zu kontrollieren [Volavka et al., 1990].

Serotonerge Neurone im Bereich des Nc. Raphe induzieren den Schlaf. Somit besteht die Annahme, dass eine TRP-Belastung über eine Aktivitätsteigerung im serotonergen System einen sedierenden Effekt hat [Ewert, 1998]. Ein weiterer Mechanismus, über den die schlafanstoßende Wirkung des TRP zu erklären wäre, ist die Bildung von Melatonin, das über einen Acetylierungs- und Methylierungsschritt aus 5-HT synthetisiert werden kann. Melatonin besitzt in Abhängigkeit von der Tageszeit schlaffördernde Wirkung [Lüllmann et al., 1999; Riemann und Vorderholzer, 1998]. Die schlafanstoßende Wirkung des TRP zeigte sich in der vorliegenden Arbeit mit einer

deutlichen Zunahme der allgemeinen Desaktiviertheit (beinhaltet die Subkategorien im EWL 60 „Müdigkeit“, „Desaktiviertheit“ und „Benommenheit“).

Erstaunlicherweise spiegelte sich die in der Selbstbewertungsskala deutlich stärkere allgemeine Desaktiviertheit 2 h nach TRP Belastung nicht in der Flimmerverschmelzungsfrequenz (FVF) wider (Abb. 4.11). Die FVF dient als Indikator für das zentrale Aktivierungsniveau [Brickenkamp, 1986]. In einem Übersichtsartikel berichteten Smith und Misiak (1976), dass in 33 Studien ein deutlicher Zusammenhang zwischen zentral wirksamen Pharmaka und deren Einfluss auf die FVF gefunden wurde. Zentral aktivierende Medikamente führten generell zu einer Erhöhung, wohingegen zentral sedierende Medikamente eine Verminderung der FVF bewirkten [Smith und Misiak, 1976]. Mit diesen Ergebnissen konform geht eine TRP-Depletionsarbeit von Harrison et al. (2004). Im Anschluss an die TRP-Depletion konnte bei den 20 gesunden Probandinnen eine leichte, aber nicht signifikante Erhöhung der FVF festgestellt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die eingeschränkte 5-HT-Aktivität zu einer Verminderung der inhibierenden 5-HT-Effekte führt. [Harrison et al., 2004]. Der fehlende Effekt der TRP-Belastung auf die FVF in der vorliegenden Arbeit lässt sich mit den großen interindividuellen Unterschieden in der FVF erklären.

Beeinträchtigung kognitiver Leistungen wurde bereits häufiger bei depressiven Patienten beobachtet [Den Hartog et al., 2003; Zakzanis et al., 1998; Burt et al., 1995; Austin et al., 2001]. Hinweise für den Einfluss des serotonergen Systems auf die kognitive Leistungsfähigkeit konnten in tierexperimentellen Untersuchungen gefunden werden [Mc Entee und Crook, 1991]. Die Ergebnisse verschiedener Tierstudien zum Einfluss der 5-HT-Aktivität auf Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung waren widersprüchlich [Mc Entee and Crook 1991]. Auch beim Menschen konnten wiederholt selektive Einschränkungen der Gedächtnisleistung und der Lernfähigkeit im Rahmen von TRP-Depletionsversuchen nachgewiesen werden. Dies spricht für einen Einfluss herabgesetzter serotonerger Aktivität auf Gedächtnis und Lernfähigkeit auch beim Menschen [Schmitt et al., 2000; Park et al., 1994; Riedel et al., 1999].

Zur Beurteilung der logischen Denkfähigkeit als einer der höheren kognitiven Funktionen wurde in der vorliegenden Arbeit der Untertest 3 des Leistungsprüfsystems (LPS UT3) ausgewählt [Horn, 1983]. Bei der Auswertung zeigten sich deutlich bessere

Ergebnisse 2 Stunden nach der TRP-Belastung als vor der Belastung. Auch bei nichtbelasteten Probanden konnte bei der Messung im 11-Uhr-Durchgang (entspricht dem 2 h-Wert der TRP-Belastung) eine Leistungssteigerung beobachtet werden (Abb. 4.12). Obwohl angenommen wird, dass durch Verwendung von Parallelförmigen Übungs- und Lerneffekte reduziert werden, war dieser Vergleich von belasteten und nichtbelasteten Probanden wichtig. Das vorliegende Ergebnis spricht eher dafür, dass trotz der verwendeten Parallelförmigen in den 2 Testdurchläufen ein Übungseffekt eingetreten ist. Möglicherweise war der zeitliche Abstand zwischen den beiden Testdurchläufen zu kurz, um Übungseffekte auszuschließen. Aus diesem Grund erscheint es fraglich, ob Verbesserungen in der logischen Denkfähigkeit (LPS UT3) nur mit der TRP-Belastung und deren Einfluss auf die kognitiven Leistungen in Verbindung gebracht werden können.

Kognitive Defizite bei depressiven Patienten können durch serotonerge Medikation positiv beeinflusst werden [Riedel et al., 2002; Schmitt et al., 2000]. So konnten sowohl in Tierstudien als auch beim Menschen zum Teil Verbesserungen der Gedächtnisleistung unter der Gabe von SSRI beobachtet werden. [Riedel et al., 1999]. In einigen TRP-Depletionsversuchen an Gesunden zeigte sich ein selektiver Einfluss der veränderten 5-HT-Stoffwechsellage auf das Langzeitgedächtnis, wobei keine Veränderungen in den Bereichen Kurzzeitgedächtnis, Aufnahmefähigkeit und psychomotorische Funktionen gefunden werden konnten [Riedel et al., 1999; Schmitt et al., 2000]. Da das Kurzzeitgedächtnis nicht beeinträchtigt wurde, wird eine mangelhafte Konsolidierung der gelernten Inhalte infolge der veränderten 5-HT-Aktivität als Erklärung für diese Ergebnisse angeführt [Schmitt et al., 2000].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich wider Erwarten eine deutlich herabgesetzte Leistung im SKT-Bildertest (Testung der unmittelbaren und verzögerten Reproduktion) nach der TRP-Belastung, die sich jedoch auf die verzögerte Reproduktion beschränkte (Tab 4.9). Ein Einfluss auf das Kurzzeitgedächtnis konnte dagegen weder im AVL (15-Wortliste) noch in der sofortigen Reproduktion des SKT-Bildertests gefunden werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich zum Teil mit den Ergebnissen einer Studie, in der Probanden mit und ohne positive Familienanamnese für bipolare Depressionen einer TRP-Belastung mittels einer Infusion von 7g in 60 min unterzogen wurden [Sobczak et al., 2003]. Ähnlich wie bei den TRP-Depletionsversuchen zeigten sich Defizite in der verzögerten Reproduktion nach TRP-Gabe, allerdings nur bei

Probanden mit Verwandten 1. Grades, die unter einer bipolaren Depression des Typs I oder Typs II litten. Anders als in der hier vorliegenden Arbeit wurden jedoch auch tendenziell schlechtere Ergebnisse in der sofortigen Reproduktion beobachtet und legten somit die Erklärung der Autoren nahe, dass die schlechtere Langzeitgedächtnisleistung mit Defiziten des Kurzzeitgedächtnisses in Zusammenhang stand und eine zentrale Vulnerabilität für Manipulationen im 5-HT-System bei diesen familiär vorbelasteten Probanden vorlag [Sobczak et al., 2003]. Die Autoren vermuten, dass eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung nach TRP-Infusion durch Sedierung und Anstieg der Cortisol-Konzentration zu erklären ist. Es konnte eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Sedierung unter TRP und einer eingeschränkten Gedächtnisleistung gefunden werden [Sobczak et al., 2003]. Andererseits konnten in Studien mit gesunden Probanden unter akuter und subchronischer Verabreichung von SSRI Vigilanzminderungen beobachtet werden, die jedoch ohne Einfluss auf kognitive Funktionen inkl. Gedächtnis und Lernen blieben [Riedel et al.2002].

Der Farbe-Wort-Interferenztest gilt als ein allgemeines Maß für geistige Flexibilität, Fähigkeiten des Set-Shifting und des Unterdrückens habituierter Reaktionen [Graf et al., 1995] sowie für die selektive Aufmerksamkeit [Cohen et al., 1990]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine Tendenz zu einer schnelleren Bearbeitungsgeschwindigkeit 2 h nach der TRP-Belastung, allerdings nur im Winterdurchlauf. Die gleichzeitig signifikant höheren Fehlerraten im Winterdurchlauf sowohl vor als auch nach der Belastung (Abb. 4.13) sprechen für Einbußen in der Sorgfältigkeit zugunsten einer kürzeren Bearbeitungsdauer. Es kann vermutet werden, dass dieses Ergebnis mit dem tendenziell höheren TRP-Konzentrationen und gleichzeitig niedrigeren 5-HT-Konzentrationen und niedrigerer 5-HT- Aufnahmeaktivität in Thrombozyten im Winter assoziiert ist. Verschlechterungen der fokussierten Aufmerksamkeit (schlechtere Sorgfalt im FWI) könnten damit erklärt werden, dass die niedrigere 5-HT-Aufnahmeaktivität zu höheren 5-HT-Konzentrationen zentral im synaptischen Spalt führt und damit die dämpfende und inhibierende Wirkung von 5-HT verstärkt wird. Insofern sind die Ergebnisse einer Studie zur Wirkung von Paroxetin auf die Vigilanz und selektive Aufmerksamkeit, in der nur eine Beeinträchtigung der Vigilanz gefunden wurde, interessant (Schmitt et al., 2002).

Wichtig ist möglicherweise auch der Befund, dass die basale Tryptophankonzentration, gemessen im Winter, negativ und signifikant mit der Schlaflänge (Item aus dem Saisonalitätsfragebogen) korrelierte (Tab. 4.11); d.h. Probanden mit einer niedrigeren TRP-Konzentration im Winter als im Sommer hatten einen größeren saisonalen Unterschied im Schlafbedarf. Geht man davon aus, dass bei diesen Probanden der Schlafbedarf im Winter deutlich höher war, so könnte ihre schlechtere Vigilanz das Gesamtergebnis des Tests für die fokussierte Aufmerksamkeit beeinflussen.

Bei Probanden mit einer positiven Familienanamnese für bipolare Störungen zeigte sich nach der i.v. Verabreichung von 7g TRP eine geringere fokussierte Aufmerksamkeit, wobei jedoch in der gesunden Kontrollgruppe keine Veränderung festgestellt werden konnte. In TRP-Depletionsversuchen konnten hingegen bei gesunden Probanden Verbesserungen der fokussierten Aufmerksamkeit nachgewiesen werden [Schmitt et al., 2000]. Dieser Einfluss wird mit einem gesteigerten fronto-corticalen „arousal“ infolge der fehlenden inhibitorischen 5-HT-Effekte auf die anderen Monoamine erklärt [Robbins, 1997; Riedel et al., 2002].

Der d2-Test prüft die Daueraufmerksamkeit, die Belastbarkeit und die selektive Aufmerksamkeit. Das gefundene Ergebnis bezüglich der selektiven Aufmerksamkeit deckt sich mit dem Ergebnis aus dem Farbe-Wort-Interferenztest. Dies spricht für die interne Validität der Testergebnisse in der vorliegenden Arbeit. Lehnert et al. konnten dagegen im Anschluss an eine orale TRP-Gabe in Kombination mit 2 verschiedenen Diäten eine signifikante Steigerung der Konzentrationsleistung bei Patienten mit Hypertonie unabhängig von den Diäten zeigen [Lehnert et al., 1989].

In der vorliegenden Arbeit kann der fehlende Einfluss der TRP-Belastung auf die Testergebnisse des d2-Tests (Sommer/Winter-Vergleich, Aufteilung nach dem Geschlecht) wahrscheinlich teilweise mit den großen interindividuellen Unterschieden bei einer relativ kleinen Gruppengröße erklärt werden (Abb. 4.15). Andererseits, bei der Betrachtung individueller Werte, fällt auf, dass es bei ca. 68% der untersuchten Probanden zumindest in einem Testdurchlauf (Sommer oder Winter) eine Verbesserung in der Geschwindigkeit der Zeichenbearbeitung gegeben hat. Es muss auch diskutiert werden, ob kompensatorische Bemühungen die Sensitivität der Untersuchung beeinflusst haben könnten [Schmitt et al., 2002].