

Diplomarbeit

**AMINOSÄURENSTOFFWECHSEL UND KOGNITIVE FUNKTION
BEI BIPOLAR AFFEKTIVER STÖRUNG**

eingereicht von

Kristijan Filić

Geb.Dat.: 27.11.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Psychiatrie, Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. Eva Reininghaus

Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer

Graz, am 30.09.2014

Kristijan Filić

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.09.2014

Kristijan Filić

Danksagungen

In erster Linie möchte ich Eva Reininghaus danken für ihre professionelle Betreuung und die statistische Auswertung der Daten, welche sie für mich übernommen hat.

Dem Bipolar-Team, Nina Lackner, Armin Birner, Susanne Bengesser und Renate Unterweger möchte ich für die Möglichkeit danken, bei dem Projekt mitarbeiten haben zu dürfen.

Danke an meine Studienkollegen in der Studiengruppe, Fred, Martina und Robert. Ihr habt für den nötigen Spaß gesorgt.

Danke an meine Eltern. Ihr habt mir durch eure finanzielle Unterstützung mein Studium ermöglicht.

Danke an meinen Bruder Antonio, von dessen Einstellung ich mir, obwohl er so viele Jahre jünger ist als ich, etwas abschauen kann.

Danke an meine Freundin, Eva, welche diese Arbeit für mich Korrektur gelesen hat. Deine Ruhe und dein Rat hielten mich immer wieder am Boden und halfen mir, im Großen und Ganzen cool zu bleiben.

Danke an Chris, Denis, Fabi und Bene, dass ihr seit dem ersten Jahr des Studiums meine besten Freunde seid und ich mich jederzeit auf euch verlassen kann.

Zusammenfassung

Die erhöhte Prävalenz von Übergewicht und kognitiver Dysfunktion bei Personen mit bipolar affektiver Störung sind im Rahmen zahlreicher Studien bekannt. Vor allem jedoch die Demenzforschung hat die Zusammenhänge zwischen Aminosäurekonzentrationen und kognitiver Funktion untersucht. So zeigten einige Studien unter bestimmten Bedingungen eine positive Korrelation zwischen den Aminosäurespiegeln von Tyrosin und Tryptophan mit der kognitiven Funktion bei Menschen und bei Tieren. Hingegen beschäftigten sich bis zum heutigen Zeitpunkt noch keine Studien mit den Zusammenhängen entsprechender Aminosäurekonzentrationen mit der Kognition bei Patienten/Patientinnen mit bipolar affektiver Störung.

Tryptophan, Tyrosin, Leucin, Isoleucin und Valin sind Aminosäuren, welche über einen gemeinsamen Transporter, um den sie kompetieren, die Bluthirnschranke überwinden und dort ihre Wirkung entfalten können.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit diesem Thema vor allem durch die Modulation von Tryptophan- und Tyrosin-Konzentrationen im Plasma. So ist zum Beispiel bekannt, dass vor allem in Stresssituationen erhöhte Tyrosinspiegel zu einer gesteigerten Wachheit und Aufmerksamkeit führen. Obwohl Leucin, Isoleucin und Valin das Gehirn über den gleichen Transporter erreichen, haben sie keine direkte Wirkung auf die kognitive Funktion von Individuen.

Diese Arbeit beschäftigt sich nun mit den Zusammenhängen der oben genannten Aminosäuren mit der kognitiven Funktion von bipolar erkrankten Patienten/Patientinnen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren über 150 Patienten/Patientinnen und 100 Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Die Patienten/Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer euthymen Phase und die jeweiligen Aminosäurekonzentrationen wurden im venösen Blut untersucht, am gleichen Tag wurden die Patienten/Patientinnen kognitiv getestet. Die für die Arbeit verwendeten kognitiven Tests beschränkten sich auf CVLT, STROOP, TMTA, TMTB und d2-Test. Abgesehen von den Ergebnissen der genannten Untersuchungen wurden auch Gewicht und Geschlecht der Patienten/Patientinnen in die Berechnungen miteinbezogen.

Die Ergebnisse unterstützten unsere Hypothese nicht. Um genauere Aussagen über die Zusammenhänge zwischen den von uns untersuchten Aminosäurekonzentrationen und der kognitiven Leistung von Individuen machen zu können, bräuchte man größer angelegte Untersuchungen. So hätte man zum Beispiel durch zwei zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfindende Untersuchungen Vergleichswerte, mit denen sich Genaueres über die Korrelationen der Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und BCAA mit der kognitiven Funktion sagen könnte.

Abstract

The increased prevalence of obesity and cognitive dysfunction in bipolar patients is known from numerous studies. Above all, the dementia research has examined the relationships between amino acids levels and cognitive function. For example, some studies have shown a positive correlation between levels of the amino acids tyrosine and tryptophan and cognitive function in humans and in animals under certain conditions. In contrast, according to my knowledge, up to now no studies dealt with the relationship between respective amino acid concentrations and the cognitive function in patients with bipolar disorder.

Tryptophan, Tyrosine, Leucine, Isoleucine and Valine are amino acids that can cross the blood-brain barrier via a common transporter, which they are competing for. It has been proven through studies that especially in times of stress increased tyrosine levels lead to increased alertness and attention. Although they are using the same transporter, in the amino acids Leucine, Isoleucine and Valine, such effects are not known.

This work is about the relationships of respective amino acids with the cognitive function of bipolar patients.

At the time of our investigation 150 patients and 100 healthy controls were included in the study. Examined patients have been in an euthymic phase. The respective amino acid levels were analyzed in the venous blood of the patients, on the same day the cognitive function has been tested. The tests used for the cognitive examination were limited to CVLT, STROOP TMTA, TMTB and d2. Apart from the results of the tests above, the parameters weight and sex were included into the calculations.

Results of the tests didn't support our hypothesis. In order to make precise statements about the relationships between respective amino acid levels and cognitive performance of individuals, larger studies would be useful.

For example, two studies, which take place at different times, could show comparative values, which would make it easier to report something accurate about the relations between tyrosine, tryptophan and BCAA and the cognitive function.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis	x
Vorwort	1
1. Theoretische Hintergründe	2
1.1. DIE BIPOLAR AFFEKTIVE STÖRUNG	2
1.1.1. Definition.....	2
1.1.2. Klassifikation.....	2
1.1.2.1. Begriffsklärung	3
1.1.2.1.1. Hypomanie	3
1.1.2.1.2. Manie.....	3
1.1.2.1.3. Depressive Episode.....	4
1.1.2.1.4. Gemischte Episode	4
1.1.2.1.5. Zylothymia	4
1.1.2.1.6. Rapid Cycling	5
1.1.3. Diagnose	5
1.1.4. Ätiopathogenese	6
1.1.5. Epidemiologie, Verlauf und Prognose	8
1.1.6. Therapie der bipolaren Störung	10
1.1.6.1. Therapie der akuten Depression im Rahmen der bipolaren Störung	10
1.1.6.2. Therapie der akuten Manie/Hypomanie.....	11
1.1.6.3. Phasenprophylaxe	11
1.1.6.4. Präventive Ansätze	12
1.2. LARGE NEUTRAL AMINO ACIDS- LNAA.....	13
1.2.1. Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan- aromatische Aminosäuren.....	13
1.2.1.1. Biosynthese der aromatischen Aminosäuren	13
1.2.1.1.1. Gemeinsamer Verlauf.....	13
1.2.1.1.2. Synthese von Phenylalanin und Tyrosin.....	13
1.2.1.1.3. Synthese von Tryptophan.....	15

1.2.1.2. Abbau der aromatischen Aminosäuren	16
1.2.1.2.1. Abbau von Phenylalanin und Tyrosin	16
1.2.1.2.2. Abbau von Tryptophan.....	16
1.2.1.3. Biologische Bedeutung der aromatischen Aminosäuren	17
1.2.1.3.1. Biologische Bedeutung von Tyrosin	17
1.2.1.3.2. Biologische Bedeutung von Tryptophan	19
1.2.2. Verzweigt-kettige Aminosäuren - BCAA	21
1.2.2.1. Katabolismus	22
1.2.2.2. Biologische Bedeutung der BCAA.....	23
1.2.2.2.1. Zusammenspiel mit Insulin.....	23
1.2.2.2.2. Rolle beim chronischen Nierenversagen.....	23
1.2.2.2.3. Rolle bei Lebererkrankungen	23
1.2.2.2.4. Wirkung am Herzen.....	24
1.2.2.2.5. Verwendung der BCAAs im Sport.....	24
1.3. KOGNITION.....	26
1.3.1. Die bipolar affektive Störung und Kognition	26
1.3.2. LNAAs als Vorläufer von Neurotransmittern im ZNS und ihre Wirkung auf die Kognition	27
1.3.2.1. Tryptophan und kognitive Funktion	29
1.3.2.1.1. Effekte der akuten Tryptophan-Depletion	29
1.3.2.1.2. Effekte der Tryptophan-Gabe.....	30
1.3.2.1.3. Positive Effekte auf Kognition unter Stress.....	31
1.3.2.1.4. Verbesserung des Schlafs und morgendlicher Aufmerksamkeit.....	32
1.3.2.2. Tyrosin als Vorstufe katecholaminerger Neurotransmitter	32
1.3.2.2.1. Dopamin und Kognition.....	32
1.3.2.2.2. Wirkung von Tyrosin unter Stress	32
1.3.2.3. BCAA und die Neurotransmitter im ZNS	34
1.3.2.3.1. BCAA-Gabe bei Manie	34
1.3.2.3.2. BCAA-Gabe bei zentraler Müdigkeit.....	35
1.3.2.3.3. Weitere Wirkungen der BCAA auf Neurotransmitter	36
1.4. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESE.....	36
2. Material und Methoden	38
2.1. Untersuchungsteilnehmer.....	38
2.2. Untersuchungsmaterial	38
2.2.1. Untersuchungsapparatur	39
2.2.2. Fragebögen.....	39

2.2.3. Kognitive Tests.....	39
2.3. Untersuchungsablauf	42
2.4. Statistische Auswertung	43
3. Resultate.....	44
3.1. Unterschiede in Aminosäurensiegeln bei Patienten und Kontrollen.....	44
3.2. Unterschiede in der kognitiven Funktion zwischen Patienten/Patientinnen und Kontrollen	46
3.3. Korrelationen zwischen Aminosäurenwerten und kognitiver Testung.....	46
3.3.1. Überblick über die Korrelationen zwischen Aminosäurenwerten und kognitiver Testung	48
4. Diskussion.....	50
4.1. Wieso wurde unsere Hypothese durch die Resultate nicht unterstützt?	51
5. Konklusion	54
6. Limitationen	55
7. Literaturverzeichnis.....	56

Glossar und Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropin
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ATD	Akute Tryptophan Depletion
BCAA	Branch Chained Amino Acids
BCAT	Verzweigtkettige Aminotransferase
BCKA	Verzweigtkettige α -Ketosäuren
BCKD	Verzweigtkettige α -Ketosäure-Dehydrogenase
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body Mass Index
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CVLT	California Verbal Learning Test
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DSM	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen
D2	D2 Aufmerksamkeits- Belastungstest
E. coli	Escherichia coli
EEG	Elektroenzephalogramm
FWIT	Farb-Wort-Interferenztest
HMD	Hamilton Rating Scale for Depression
GSK	Glykogensynthetasekinase
ICD	Internationale statistische Definition der Krankheiten
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
LNAAs	Large Neutral Amino Acids
M	Mittelwert
MAO-B	Monoaminoxidase B
MRT	Magnetresonanztomographie
M-TOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatzintelligenztest, Form B
N	Fallzahl
NET 1	Norepinephrin Transporter 1
p	Signifikanz
PRPP	Phosphorybosylpyrophosphat
r	Korrelation
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes klinisches Interview
TCA	Tricarbonsäurezyklus, Zitratzyklus
TMTA	Trail Making Test Teil A
TMTB	Trail Making Test Teil B
TRP	Tryptophan
TYR	Tyrosin
YMRS	Young Mania Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-HAT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multifaktorielle Genese der bipolaren Störung (1)	S.7
Abbildung 2: Somatische Komorbiditäten bei der bipolaren Störung(2)	S.9
Abbildung 3: Psychiatrische Komorbiditäten bei der bipolaren Störung(2).....	S.9
Abbildung 4: Struktur der aromatischen Aminosäuren (3)	S13
Abbildung 5: Biosynthese aromatischer Aminosäuren (4)	S.15
Abbildung 6: Abbau von Tyrosin (5)	S.16
Abbildung 7: Abbau von Tryptophan (6)	S.17
Abbildung 8: Biosynthese der Katecholamine (7).....	S.18
Abbildung 9: Serotoninsynthese aus Tryptophan (8).....	S.19
Abbildung 10: Strukturformeln der verzweigt-kettigen Aminosäuren (9)	S.21
Abbildung 11: Katabolismus der BCAA. TCA=Tricarbonsäurezyklus=Zitratzyklus (10)	S.22
Abbildung 12: BCAA-Nahrungsergänzungsmittel für Bodybuilder (11).....	S.25
Abbildung 13: Tryptophan-Aufnahme ins Gehirn und Serotonin-Synthese in Neuronen (12) ..	S.28
Abbildung 14: Tyrosin-Aufnahme und Dopamin-Synthese in Neuronen (12)	S.28
Abbildung 15: Unterschiede der BCAA-Werte bei Patienten und Kontrollen	S.44
Abbildung 16: Unterschiede der Isoleucin-Werte bei Patienten und Kontrollen	S.44
Abbildung 17: Unterschiede der Isoleucin-Werte bei weiblichen Patienten und Kontrollen	S.44
Abbildung 18: Unterschiede der Phenylalanin-Werte bei Patienten und Kontrollen	S.45
Abbildung 19: Unterschiede der Phenylalanin-Werte bei weiblichen Patienten und Kontrollen	S.45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kodierbare Bipolare Störungen nach ICD10 (13)	S.3
Tabelle 2: Überblick über die formalen Kriterien der verschiedenen Episodenarten nach ICD-10 (13)	S.5
Tabelle 3: Differentialdiagnosen bipolarer Störungen (13)	S.6
Tabelle 4: Unterschiede in der Kognition zwischen normalgewichtigen Patienten/Patientinnen und Kontrollen.....	S.46
Tabelle 5: MWTB-Leistung korreliert negativ mit Phenylalanin	S.46
Tabelle 6: D2-Gesampunkteanzahl korreliert negativ mit Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin	S.47
Tabelle 7: D2-Gesampunkteanzahl minus Fehler korreliert negativ mit Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin.....	S.47
Tabelle 8: Korrelationen von Tryptophan, Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA bei männlichen Patienten mit der „Gesamtzahl minus Fehler“ im D2-Test.....	S.47
Tabelle 9: Korrelationen von Tryptophan, Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA bei männlichen Patienten mit der „Gesamtzahl“ im D2-Test.....	S.47
Tabelle 10: Korrelationen von Leucin und Tryptophan/BCAA mit der Zeit zum Ausüben des Trail Making Test B bei männlichen Patienten.....	S.48
Tabelle 11: Korrelation Tyrosin/BCAA mit der Zeit zum Ausüben des STROOP-Test.....	S.48
Tabelle 12: Überblick der Korrelationen zwischen Aminosäuren und kognitiver Testung.....	S.49

Vorwort

Im Juni 2013 fing ich an in der Spezialambulanz für bipolar affektive Störungen der Universitätsklinik für Psychiatrie am Landeskrankenhaus Graz im Rahmen der BIPFAT-Studie mitzuarbeiten.

In dieser Studie wurde hauptsächlich nach Zusammenhängen zwischen Adipositas und der bipolaren Störung gesucht. Im Rahmen der Untersuchungen wurden die Patienten/Patientinnen auch kognitiv getestet und eine Reihe von Blutwerten wurde ihnen entnommen.

Als Teil des wissenschaftlichen Teams untersuchte ich die Patienten/Patientinnen und übernahm zuletzt auch die Auswertung der kognitiven Testungen. Letztendlich entschied ich mich auch, über dieses Gebiet zu schreiben.

Tryptophan, Tyrosin, Leucin, Isoleucin und Valin gehören zu den langen, neutralen Aminosäuren (LNAA). Sie überwinden die Bluthirnschranke kompetitiv über den gemeinsamen LNAA-Transporter und haben unterschiedliche Wirkungen auf die kognitiven Funktionen von Individuen. Im Gegensatz zu Leucin, Isoleucin und Valin (*branch chained amino acids*= BCAA) sollen Tryptophan und Tyrosin unter bestimmten Umständen eine positive Auswirkung auf die Kognition haben. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob im Vergleich zu den BCAA höhere Tryptophan- und Tyrosinkonzentrationen im Plasma mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert werden können.

Das erste Kapitel ist der theoretische Teil der Arbeit. In ihm werden zunächst die allgemeinen Aspekte der bipolar affektiven Störung und der LNAA beschrieben. Im letzten Teil des ersten Kapitels wird über die bisher bekannten Zusammenhänge der bipolaren Störung und der LNAA mit der Kognition berichtet.

Im zweiten Teil der Arbeit wird präsentiert, mit welchen Methoden man zu unseren Resultaten kam, welche im dritten Kapitel beschrieben werden. Schließlich folgt im vierten Kapitel die kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen.

1. Theoretische Hintergründe

1.1. DIE BIPOLAR AFFEKTIVE STÖRUNG

1.1.1. Definition

Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD10) beschreibt die bipolar affektive Störung wie folgt:

„Hierbei handelt es sich um eine Störung, die durch wenigstens zwei Episoden charakterisiert ist, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Diese Störung besteht einmal in gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und Aktivität (Hypomanie oder Manie), dann wieder in einer Stimmungssenkung und vermindertem Antrieb und Aktivität (Depression). Wiederholte hypomanische oder manische Episoden sind ebenfalls als bipolar zu klassifizieren.“

Die bipolare Erkrankung gehört zum Kreis der affektiven Störungen, worunter man eine Gruppe von Erkrankungen versteht, deren Gemeinsamkeit eine klinisch bedeutsame Veränderung der Stimmungslage ist, welche akut, chronisch oder episodisch auftreten kann (14).

1.1.2. Klassifikation

Die Krankheitsbilder und Abläufe der bipolaren Erkrankung sind bereits seit dem Altertum bekannt und wurden im 19. Jahrhundert zunächst von den französischen Psychiatern BAILLARGER und FALRET wissenschaftlich definiert (15). So erkannte FALRET bereits zu dieser Zeit eine familiäre Häufung der Erkrankung und maß ihr daraufhin folgerichtig eine starke genetische Komponente zu (16). Wenig später wurde die Störung von dem deutschen Psychiater KRAEPELIN als manisch-depressives Irrsein bezeichnet (15). 1903 war es C.G.JUNG, der als Erster zwischen Verläufen mit manischer und hypomanischer Symptomatik unterschied. Dies hat in Form der DSM-IV-Einteilungen Bipolar I und Bipolar II bis heute Bedeutung. 1957 erstellte LEONHARD die Leonhard'schen Klassen endogener Psychosen, im Zuge welcher er auch die affektiven Störungen klassifizierte. Er verwendete zudem als Erster die Begriffe bipolar und unipolar (17).

1966 kam es zu einer erneuten Einteilung durch ANGST und PERRIS, wobei die rein depressive Verlaufsform der bipolaren entgegengestellt wurde. Dabei wurde auch die rein manisch verlaufende Form zur bipolaren Erkrankung gezählt, welche somit nicht mehr nur als Krankheitsverlauf, sondern als Krankheitsgruppe zu betrachten war (15).

Die frühere Typisierung affektiver Störungen nach ätiologischen Gesichtspunkten wurde zu Gunsten einer rein deskriptiven Beurteilung laut der ICD10 aus dem Jahre 1992 verlassen. Hierauf werden die

Erkrankungen auf primär klinische Ordnungskategorien wie Polarität, Zeitkriterium, Stärke der Symptomatik und Verlauf eingeteilt (18).

Heutzutage werden die einzelnen Episoden nach den Klassifikationssystemen ICD10 und DSM-IV-TR operationalisiert, anschließend wird auf deren Basis eine affektive Störung definiert. In dieser Arbeit werde ich mich auf das in Österreich benützte ICD10-Klassifikationssystem beschränken.

F31	Bipolare affektive Störung
.0	Gegenwärtig hypomanische Episode
.1	Gegenwärtige manische Episode ohne psychotische Symptome
.2	Gegenwärtige manische Episode mit psychotischen Symptomen
.3	Gegenwärtige leichte oder mittelgradige depressive Episode
.4	Gegenwärtige schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
.5	Gegenwärtige schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
.6	Gegenwärtige gemischte Episode
.7	Gegenwärtig remittiert
.8	Sonstige bipolare affektive Störungen
.80	Bipolar II Störung
.81	Mit schnellem Phasenwechsel (Rapid Cycling)
.82	Rezidivierende manische Episoden
.9	Nicht näher bezeichnete bipolare affektive Störung
F34	Zyklothymia
F38.11	Saisonale affektive Störung

Tabelle 1: Kodierbare Bipolare Störungen nach ICD10 (13)

1.1.2.1. BEGRIFFSKLÄRUNG

1.1.2.1.1. Hypomanie

Hypomanien sind leichtere Formen von Manien mit meist kürzerer Dauer. Die hypomanen Patienten/Patientinnen sind im Gegensatz zu den manischen in der Lage, ihr Verhalten in sozial adäquater Weise zu formulieren (18).

Weniger ausgeprägte Manien können durch ihre mitreißende Euphorie und Antriebssteigerung insbesondere bei Künstlern/Künstlerinnen und Geschäftsleuten hinsichtlich Kreativität, Aktivität und Ideenreichtum positive Züge aufweisen. Starke Ausprägung und anhaltende Fortdauer verursachen jedoch über kurz oder lang Probleme in Partnerschaft und Gesellschaft (19).

1.1.2.1.2. Manie

In mancher Hinsicht ist die Manie das Gegenstück zur Depression, wenn auch nicht ihr Spiegelbild. Sie tritt episodisch auf, verläuft selten unipolar, sondern meistens im Wechsel mit depressiven Phasen im Rahmen einer bipolaren Störung.

Die Stimmung manisch erkrankter Patienten/Patientinnen wird als gehoben beschrieben. Jedoch sind mindestens ebenso viele manische Patienten/Patientinnen gereizt, anspruchsvoll, streitsüchtig und aggressiv.

Durch Antriebssteigerung, erhöhten Bewegungsdrang und unermüdliche Betriebsamkeit macht sie sich oft schwer erträglich für ihre Umgebung. Die Enthemmungen führen häufig zu Verlust von Schamgefühl und können sich in Form von sexuellen Aufdringlichkeiten äußern.

Als typische Denkstörung in der Manie präsentiert sich die Ideenflucht. Der/die Erkrankte bringt immer wieder neue Einfälle, die flüchtig und unbeständig sind. Oft entstehen die Einfälle aus Klang- oder Wortassoziationen. Der/die Manische springt von einem Thema zum anderen und ist außerstande, einen etwas längeren Gedankengang zu Ende zu führen (15).

1.1.2.1.3. Depressive Episode

Eine depressive Episode ist laut ICD10 wie folgt definiert:

„Bei den typischen leichten (F32.0), mittelgradigen (F32.1) oder schweren (F32.2 und F32.3) Episoden leidet der betroffene Patient unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von sogenannten "somatischen" Symptomen begleitet werden, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen.“

1.1.2.1.4. Gemischte Episode

Hier treten depressive und manische Symptome nicht nur abwechselnd, sondern auch gleichzeitig auf. So kommt es zum Nebeneinanderstehen und Ineinandergreifen von zwei entgegengesetzten Störungen. Am häufigsten bilden sie den Zwischenschritt zwischen einer depressiven und manischen Episode, zuweilen hält der Mischzustand aber auch für längere Zeit an (15).

1.1.2.1.5. Zykllothymia

Dieser Begriff stammt aus der Bezeichnung „zykllothyme affektive Psychosen“, welche im früheren Sprachgebrauch für die bipolare Störung verwendet wurde.

Der heutige Begriff Zykllothymie steht für Verdünnungsformen der bipolaren Erkrankung mit leicht gesenkter oder leicht gehobener Stimmungslage. Der Wechsel von einer Stimmungslage auf die andere ist in den meisten Fällen an keine äußeren Anlässe gebunden.

Die Erkrankung wird von den meisten Betroffenen nicht als krankheitswertig empfunden, auch wenn Ihnen bewusst ist, dass ihr Verhalten nicht vollkommen normal ist. Diese Menschen können als Gesellschafter/Gesellschafterinnen, fehlende Distanzlosigkeit sowie Alkoholabhängigkeit sind jedoch

nicht selten. Ob die Zykllothymie zu den leichteren Formen einer bipolaren Störung zählt oder aber eine Persönlichkeitsstörung darstellt, ist ungeklärt (15).

1.1.2.1.6. Rapid Cycling

Das Rapid Cycling ist eine besonders schwere Form der Erkrankung und durch einen schnellen Wechsel von Phasen verschiedenen Typs gekennzeichnet. Bis zu 20% der Patienten/Patientinnen sind davon betroffen, vor allem Frauen (13). Als Rapid Cykler wird der Verlauf dann bezeichnet, wenn mindestens 4 Episoden einer bipolaren Störung innerhalb von 12 Monaten aufgetreten sind (18).

65% der Patienten/Patientinnen mit Rapid Cycling haben als psychiatrische Komorbidität eine Angststörung (20).

1.1.3. Diagnose

Die Diagnose einer bipolaren affektiven Störung basiert auf klinischer Beobachtung. Daneben spielen Anamnese und somatische Differentialdiagnostik eine wichtige Rolle. Insbesondere bei Patienten/Patientinnen mit einem akuten depressiven Zustandsbild ist auf eine frühere hypomane oder manische Episode zu achten. Dabei kann eine sorgfältige Außen- und Fremdanamnese sehr hilfreich sein (18).

	Manische Episode	Hypomanische Episode	Depressive Episode	Gemischte Episode
Dauer	≥ 1 Woche	≥ 4 Tage	≥ 2 Wochen	≥ 2 Wochen
Hauptsymptome	Gehobene, expansive oder gereizte Stimmung	Gehobene oder gereizte Stimmung	Depressive Stimmung, Interessensverlust, Antriebsminderung	Depressive und (hypo)manische Symptome gemischt oder wechselnd

Tabelle 2: Überblick über die formalen Kriterien der verschiedenen Episodenarten nach ICD-10 (13)

Neben den in der Tabelle dargestellten Hauptsymptomen gibt es für jede Episodenart auch eine Reihe von Nebensymptomen, die in einer gewissen Anzahl zusätzlich vorhanden sein müssen.

Für die Diagnose einer Bipolaren Störung nach ICD-10 müssen im Krankheitsverlauf mindestens zwei eindeutig voneinander abgrenzbare affektive Episoden identifizierbar sein. Daher ist die Diagnosestellung nur im Längsschnitt möglich und die Validität der Diagnose wird mit fortschreitendem Krankheitsverlauf steigen (13).

Folgende Tabelle zeigt die verschiedenen Differentialdiagnosen einer bipolaren Störung.

	Kindheit und Jugend	Erwachsenenalter mittleres Lebensalter	höheres Lebensalter
Psychische Erkrankungen			
Affektive Störungen	unipolare Depression	unipolare Depression, Dysthymia	
Persönlichkeitsstörungen	Borderline-PS Narzistisch, antisozial	Borderline-PS	
Andere Störungen	ADHS, Schizophrenie, Verhaltensstörungen	Schizophrenie, schizoaffektive Episode	
Somatische Erkrankungen			
Internistische Erkrankungen	Hyperkortisolismus	Schilddrüsenerkrankungen	
Neurologische Erkrankungen	Epilepsie	Epilepsie, Encephalomyelitis disseminata Frontalhirntumoren	M. Pick, Neuroleues
Pharmakologische Ursachen, Substanzen			
	Antidepressiva, Psychostimulantien (z.B. Kokain, Amphetamine, Ecstasy)	Antidepressiva Antihypertensiva (z.B. ACE-Hemmer etc.) Hormonpräparate (z.B. Cortison, ACTH) Psychostimulantien	Antiparkinsonmittel

Tabelle 3: Differentialdiagnosen bipolarer Störungen (13)

1.1.4. Ätiopathogenese

Molekularbiologische und neuroanatomische Befunde stützen die Annahme der in erster Linie neurobiologischen Grundlagen dieser Erkrankung. Psychosoziale Faktoren wie prägende Lebensereignisse und Persönlichkeitscharakteristika können bei entsprechender Prädisposition im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Modells krankheitsauslösend bzw. –unterhaltend wirken.

Ein alle Forschungsergebnisse integrierendes ätiopathologisches Modell der Entstehung der Erkrankung ist jedoch noch immer nicht möglich (1).

So spricht für eine starke genetische Komponente der Erkrankung das 10fach erhöhte Erkrankungsrisiko von Verwandten 1. Grades bipolar Erkrankter gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Zwillingsuntersuchungen ergaben 80% Konkordanz bei eineiigen Zwillingen, bei der unipolaren Depression sind es 50% (15).

Die bipolare Störung gilt als Erkrankung polygener Genese. So trägt ein einzelnes Gen nur einen kleinen Teil zur phänotypischen Ausprägung der Erkrankung bei (1).

Das Modell neurochemischer Veränderungen bei der bipolaren Erkrankung geht auf die 1960er zurück. Demnach zu Folge soll es in den depressiven Phasen zu einem Mangel an Noradrenalin und Serotonin, in den manischen Phasen zu einem Überschuss an biogenen Aminen kommen. Die erfolgreiche Therapie mit auf das Serotonin- und Noradrenalinssystem wirkenden Medikamenten

sowie das „Switch-Risiko“ einer Therapie sprechen für eine Bedeutung der Neurotransmitter bei der bipolaren Erkrankung. Ein in sich schlüssiges neurochemisches Krankheitsmodell konnte bis jetzt jedoch nicht abgeleitet werden (1).

Auch dem Dopamin- und GABA-System sowie der cholinergen Neurotransmission werden ein Stellenwert in der Pathophysiologie der bipolaren Erkrankung zugeschrieben. So fanden sich post mortem Hinweise auf einen verminderten Dopaminumsatz in verschiedenen Hirnregionen.

Mittlerweile sprechen zahlreiche Befunde für eine veränderte intrazelluläre Signaltransduktion bei der bipolaren Störung. So zeigte eine Manipulation von GSK-3 β -Aktivität (Glykogensynthetasekinase) im Tierexperiment eine antimanische und auch antidepressive Wirkung (1). So wird die neuroprotektive Wirkung von Lithium zumindest teilweise der GSK-3 β -Inhibition und der damit einhergehenden Veränderung der Genexpression von BDNF („brain-derived neurotrophic factor“) zugeschrieben (1).

Neuroendokrinologisch zeigte sich sowohl bei unipolarer als auch bei bipolarer Depression eine Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse in Form von erhöhter basaler Sekretion von Kortisol und von ACTH. Auch einer zentralen Hypothyreose trotz peripherer Euthyreose wird ein ätiologischer sowie krankheitserhaltender Faktor zugeschrieben (1).

Sowohl in depressiven als auch in manischen Phasen treten Alterationen im zirkadianen Rhythmus auf. So treten neben Veränderungen im Schlafmuster auch Veränderungen in den endokrinen Sekretionsprofilen auf. Während es bei unipolaren Depressionen meistens zu einer Hyposomnie kommt, beschreiben bipolare Patienten/Patientinnen häufiger eine Hypersomnie. Neuroanatomisch sind Veränderungen bei unipolaren Depressionen und bei bipolaren Störungen bekannt, eine ätiologische Spezifizierung und Differenzierung zwischen den beiden Erkrankungen konnte jedoch bis jetzt nicht extrahiert werden (1).

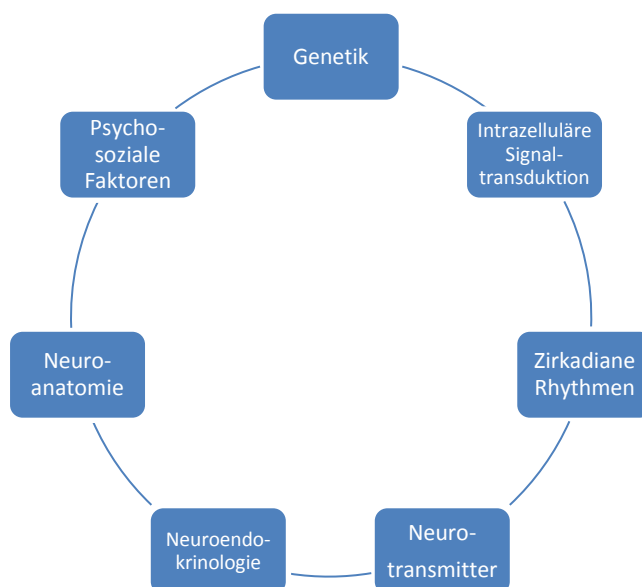


Abbildung 1: Multifaktorielle Genese der bipolaren Störung (1)

1.1.5. Epidemiologie, Verlauf und Prognose

Die Lebenszeitprävalenz einer bipolaren Störung beträgt 3%. Zieht man die sogenannten Bipolar-Spektrumserkrankungen mit ein, beträgt die Prävalenz 5%.

Die Inzidenz betrug in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe junger Menschen in einer Zeit von 10 Jahren 2.9% für manische, 4.0% für hypomanische, 29.4% für depressive und 19.0% für subdepressive Episoden (13).

Die initiale Symptomatik ist bei 50% der Patienten/Patientinnen eine depressive Episode. Für zahlreiche Patienten/Patientinnen verläuft die Erkrankung chronisch oder mit häufig wiederkehrenden Krankheitsphasen. Depressionen dominieren insbesondere den Verlauf von bipolarer Störung Typ II, welche bei Frauen häufiger als bei Männern auftritt (1). Dagegen tritt die bipolare Störung Typ I gleich häufig bei Männern und Frauen auf. Bipolare Störungen treten unabhängig von der Ethnie auf.

Das mittlere Alter liegt zu Beginn der Symptome bei der bipolaren Störung I bei 18 Jahren, bei der bipolaren Störung II bei 22 Jahren.

Die Länge des Intervalls zwischen 2 Episoden ist unterschiedlich. Sie beträgt zwischen einigen Tagen und mehreren Jahrzehnten. Die Zyklusdauer, also Zeitspanne zwischen dem Beginn einer Episode und dem Beginn der nächstfolgenden, beträgt bei der bipolaren Störung 3 bis 4 Jahre. Die Zyklusdauer wird mit der Episodenzahl kürzer, vor allem auf Kosten des freien Intervalls (15).

Häufig treten bei Patienten/Patientinnen mit bipolarer Erkrankung auch andere psychiatrische Störungen auf, vor allem Angststörungen, Suchterkrankungen und Impulskontroll- und Aufmerksamkeitsstörungen. Alle Komorbiditäten sind mit einer schlechteren Prognose verbunden. Somatische Erkrankungen wie Diabetes Mellitus, Adipositas und kardiovaskuläre Störungen treten bei Patienten/Patientinnen mit bipolarer Störung im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kontrollgruppe gehäuft auf. Obwohl die zur Behandlung der Erkrankung eingesetzten Medikamente die Anfälligkeit eines metabolischen Syndroms erhöhen, ist das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben auch bei unbehandelten Individuen mit bipolarer Störung signifikant höher. Bei ca. 40-85% aller Patienten/Patientinnen mit bipolarer Störung persistieren residuale depressive Symptome, welche das Risiko einer Wiedererkrankung erhöhen (21).

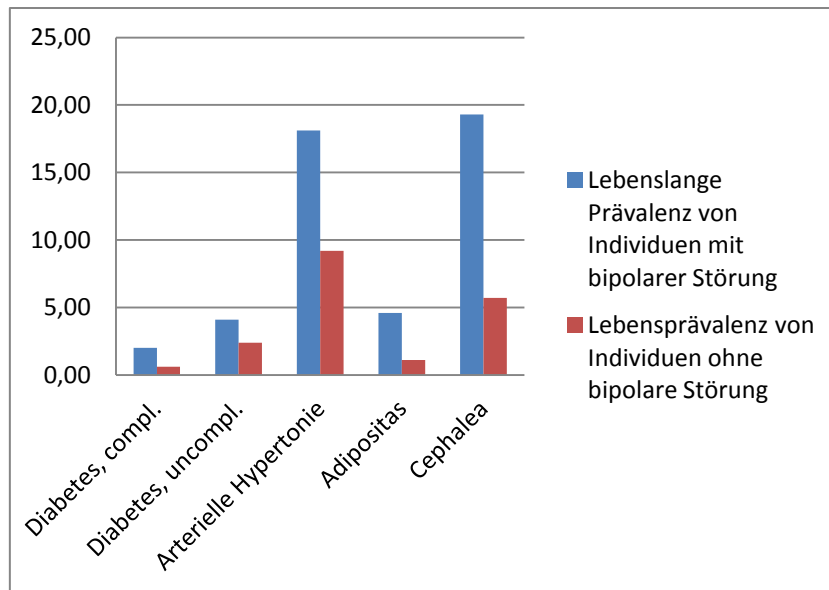


Abbildung 2: Somatische Komorbiditäten bei der bipolaren Störung(2)

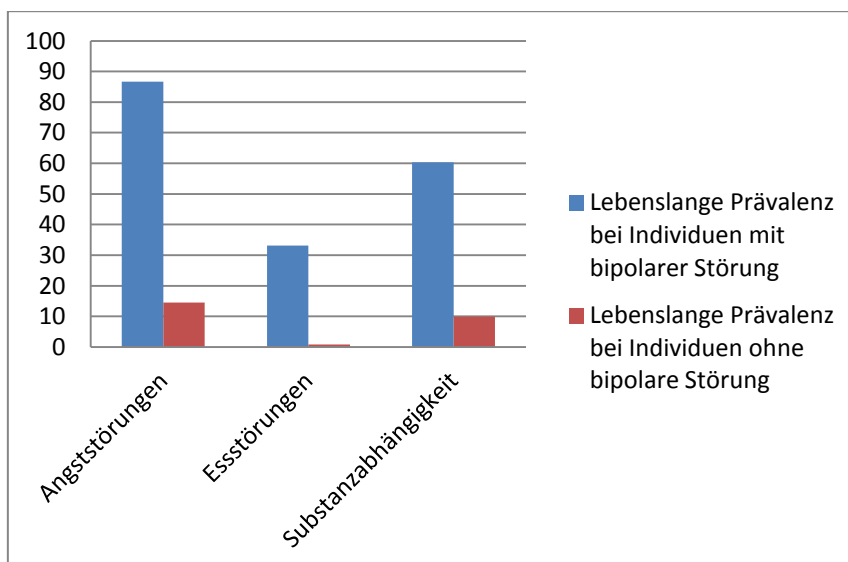


Abbildung 3: Psychiatrische Komorbiditäten bei der bipolaren Störung(2)

Die bipolare Erkrankung geht mit einer hohen Rezidivrate einher, wobei ein größerer Teil der Patienten/Patientinnen einige wenige Phasen erleidet. 10% der Patienten/Patientinnen erleiden jedoch mehr als 10 Episoden (13).

Risikofaktoren für häufig wiederkehrende Episoden (13):

- Junges Erkrankungsalter
- Weibliches Geschlecht
- Gemischte Episoden
- Schwerwiegende Lebensereignisse
- Psychotische Symptome

- Insuffizientes Ansprechen auf die phasenprophylaktische Therapie
- Rapid Cycling

Risikofaktoren für einen chronischen Verlauf (13):

- Häufige Episoden
- Prämorbidie Persönlichkeitsmerkmale mit inadäquaten Coping-Strategien
- Insuffizientes Ansprechen auf die Akut- und phasenprophylaktische Therapie
- Schlechte Compliance
- Komorbider Substanzmissbrauch
- Komorbidität mit anderen psychischen und somatischen Erkrankungen

In ihrer Folge führt die bipolare Störung häufig zu biopsychosozialen Beeinträchtigungen. Für Betroffene und Angehörige ist im Verlauf der Erkrankung der Erhalt bzw. die Wiedererlangung sozialer Teilhabe ein wesentliches Ziel (13).

Die bipolare Störung ist jedoch zu einem hohen Maß mit Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung assoziiert, was neben einer gesundheitsökonomischen Belastung für die Betroffenen außerdem bedrückend ist und eine negative Auswirkung auf den Krankheitsverlauf hat. Bipolare Patienten/Patientinnen sind im Schnitt in den USA 66 Tage pro Jahr arbeitsunfähig. Im Vergleich dazu sind es bei unipolaren Depressionen 28 arbeitsunfähige Tage pro Jahr (13).

Die Suizidraten sind bei bipolar Erkrankten 20mal höher als in der Normalbevölkerung (21).

Bis zu 30% der Patienten begehen mindestens einmal im Leben einen Suizidversuch und bis zu 20% versterben an Suizid (1).

1.1.6. Therapie der bipolaren Störung

1.1.6.1. THERAPIE DER AKUTEN DEPRESSION IM RAHMEN DER BIPOLAREN STÖRUNG

Im Unterschied zur bipolaren Depression ist die Therapie der unipolaren Depression deutlich umfangreicher untersucht. In der klinischen Praxis werden daher häufig Therapiestrategien der unipolaren Depression auf die bipolare übertragen.

Wohingegen bei der unipolaren Depression nach dem Abklingen der akuten Krankheitsphase ohne die Einhaltung einer Erhaltungstherapie ein hohes Risiko für ein Rezidiv gegeben ist, muss bei der bipolaren Depression genau betrachtet werden, ob eine Erhaltungstherapie indiziert ist oder nicht, da es ansonsten zu einer Induktion einer Manie kommen könnte.

So sprechen für eine mehrmonatige unveränderte Fortführung der zur Remission führenden Medikation eine besonders schwere depressive Episode, eine Episode mit psychotischen Symptomen oder bereits mehrere durchgemachte schwere depressive Episoden.

Gegen eine mehrmonatige Fortführung der Medikation sprechen eine bereits durchgemachte schwere Manie, gemischte Episoden oder Rapid-Cycling in der Anamnese (13).

1.1.6.2. THERAPIE DER AKUTEN MANIE/HYPOMANIE

In der Regel ist eine stationäre Behandlung auf geschlossener Station bei einer manischen Episode nicht zu umgehen (18). Als Allgemeinmaßnahme bei der Behandlung der Manie empfiehlt es sich den Patienten/Patientinnen von stimulierenden Außenreizen abzuschirmen (19). Dabei spielt die Behandlung mit Psychopharmaka eine zentrale Rolle. Die Psychotherapie ist auf einen bestehenden Leidensdruck und die damit einhergehende Krankheitseinsicht des Patienten/Patientinnen angewiesen, welche aber bei manischen Patienten/Patientinnen in vielen Fällen nicht vorhanden sind (13).

Zur Behandlung der akuten Manie oder Hypomanie eignen sich Psychopharmaka aus höchst unterschiedlichen Substanzklassen. So kann der behandelnde Arzt zwischen Antiepileptika, konventionellen Antipsychotika, nahezu allen Antipsychotika der zweiten Generation und Lithium wählen. Auswahlkriterien bilden die Vorerfahrungen von Patient/Patientin und Arzt/Ärztin, die Nebenwirkungsprofile der Patienten/Patientinnen und die Möglichkeit der Fortführung des gewählten Medikaments als Phasenprophylaktikum (13). Bei der klassischen oder euphorischen Manie stellt Lithium nach wie vor den Goldstandard dar (18). Insgesamt ist die Substanz gut verträglich, jedoch bilden die komplizierte Handhabbarkeit (es besteht nur ein orale Darreichungsform, welche sich bei akut manischen Patienten/Patientinnen als schwierig erweisen kann), die enge therapeutische Breite, die Risiken einer Überdosierung, der späte Wirkungseintritt (nach einer Woche) und die Erfordernis einer Blutuntersuchung vor und während der Therapie den Nachteil bei einer Behandlung mit Lithium. Die gut belegte Langzeitwirkung von Lithium als Phasenprophylaxe ist ein Argument, Lithium bei der Wahl der Akutbehandlung einer Manie besonders zu berücksichtigen (13).

Bei der dysphorischen oder gereizten Manie, bei schnellem Phasenwechsel („rapid cycling“) und bei gemischten Episoden sind Atypika und Valproinsäure dem Lithium vorzuziehen.

Bei der Manie mit psychotischen Symptomen ist die Kombinationsbehandlung mit Stimmungsstabilisierer und Atypikum angezeigt (18).

1.1.6.3. PHASENPROPHYLAXE

Langzeitverlauf und Langzeitbehandlung sind entscheidend, in welchem Ausmaß die Krankheit die Biografie und die Partizipation am Leben beeinträchtigt. In der Regel ist eine Kombination pharmakotherapeutischer, psychotherapeutischer bzw. psychoedukativer und gegebenenfalls weiterer Strategien für eine gelungen Langzeitprophylaxe am erfolgversprechendsten (13). Eine

prophylaktische Langzeittherapie sollte nach Auftreten einer manischen Episode in Erwägung gezogen werden (18).

Die Pharmakotherapie stellt bei den allermeisten Patienten/Patientinnen mit einer gesicherten bipolaren Erkrankung einen unverzichtbaren Bestandteil der Phasenprophylaxe dar (13).

Bei bipolar Erkrankten sind Lithium, Valproat, Carbamazepin oder atypische Neuroleptika die Mittel der Wahl zur Rezidivprophylaxe.

Die Rezidivprophylaxe beginnt bei der Manie während der ersten Episode, bei gegenwärtiger Depression beim Abklingen der Episode.

Der Wirkungseintritt in der Phasenprophylaxe ist schwer einzuschätzen, da nicht vorauszusehen ist, wann es im eigengesetzlichen Verlauf zu einer erneuten Episode kommen würde.

In den ersten 1 bis 2 Jahren ist auch mit der prophylaktischen Langzeitbehandlung noch mit Rezidiven zu rechnen (15).

Eine ideale Phasenprophylaxe führt zu einer völligen Freiheit von depressiven, manischen und gemischten Episoden, zu allenfalls minimaler interepisodischer Symptomatik und zu einer uneingeschränkten Lebensqualität. Dies ist das übergeordnete Therapieziel der Phasenprophylaxe. Häufig gelingt es jedoch nicht, das übergeordnete Therapieziel in vollem Umfang zu erreichen, sodass vorübergehend nur nachgeordnete Therapieziele, wie seltenere oder kürzere Krankheitsepisoden, erreicht werden. Aufgrund der langen Behandlungsdauer werden die vorläufigen Therapieerfolge oft übersehen, was die Gefahr mit sich bringt, aus einer Fehleinschätzung heraus die Phasenprophylaxe zu beenden. So spricht die Therapie bei der Behandlung von akuten Symptomen in der Regel nach wenigen Wochen an, bei der Phasenprophylaxe hingegen erst nach einem sehr viel längeren Zeitraum (13).

Die antisuizidale Wirkung von Lithium ist einzigartig. Sie tritt aber nur bei langfristigem Gebrauch ein (18).

1.1.6.4. PRÄVENTIVE ANSÄTZE

Bipolare Erkrankungen manifestieren sich vornehmlich im jugendlichen- und jungen Erwachsenenalter. In der Regel wird die Erkrankung aber erst 5 bis 10 Jahre nach der Manifestation korrekt diagnostiziert und adäquat behandelt. In dieser Latenzzeit erleiden viele der Betroffenen mehrere Krankheitsphasen, vor allem depressive Episoden. Das frühzeitige Erkennen und Einleiten einer Behandlung würde eine bedeutende Rolle tragen. Eine breite Aufklärung der Bevölkerung und spezifischer von Personen, welche mit Betroffenen in Kontakt stehen könnten, wäre wichtig. Ob die Entstehung von bipolaren Störungen dadurch verhindert werden kann, sei in Frage gestellt, vor allem würde die Primärprävention bei psychischen Störungen jedoch auf das Erlernen von Coping-Strategien und Stressreduktion abzielen (13).

1.2. LARGE NEUTRAL AMINO ACIDS- LNAA

1.2.1. Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan- aromatische Aminosäuren

Diese Aminosäuren werden aromatische Aminosäuren genannt, wobei Phenylalanin und Tryptophan essentiell sind. Indirekt ist auch Tyrosin essentiell, da es mit der Nahrung aufgenommen oder aus Phenylalanin umgewandelt werden muss. Der erste Teil der Biosynthese ist in allen drei Aminosäuren gleich.

Der Abbau der Aminosäuren führt zu Acetoacetat. Tyrosin und Phenylalanin erbringen daneben glukogenes Pyruvat. Tryptophan erbringt Alanin, welches zu glukogenem Pyruvat weiterverarbeitet werden kann (22).

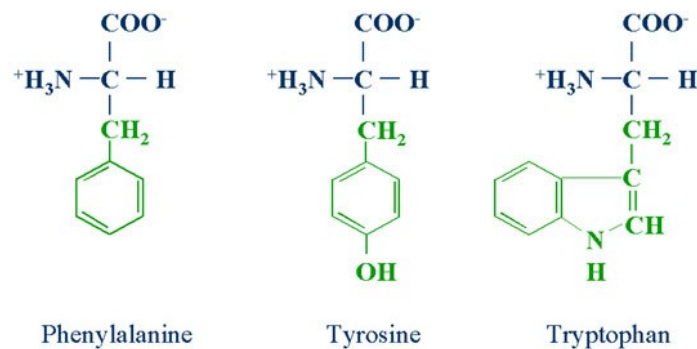


Abbildung 4: Struktur der aromatischen Aminosäuren (3)

1.2.1.1. BIOSYNTHESE DER AROMATISCHEN AMINOSÄUREN

Essentielle Aminosäuren werden in Pflanzen und Mikroorganismen synthetisiert. In der Nahrung stammen die essentiellen Aminosäuren vorwiegend von Pflanzen. Die aromatischen Aminosäuren entstehen durch einen bakteriellen Syntheseweg (23).

1.2.1.1.1. Gemeinsamer Verlauf

Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan haben eine gemeinsame Route in *E. coli*. Dabei ist der Ausgangspunkt die Kondensation von Phosphoenolpyruvat und Erythrose-4-Phosphat. In weiterer Folge kommt es zur Bildung von Shikimat und durch den Shikimisäureweg zur Bildung von Chorismat, dem Verzweigungspunkt und der gemeinsamen Vorstufe aller drei aromatischen Aminosäuren (23).

1.2.1.1.2. Synthese von Phenylalanin und Tyrosin

Eine Mutase überführt Chorismat in Prephenat, welches den unmittelbaren Vorläufer des aromatischen Rings von Phenylalanin und Tyrosin bildet. Durch Wasserabspaltung und Decarboxylierung entsteht Phenylpyruvat. Alternativ kann durch oxidative Decarboxylierung aus

Prephenat *p*-Hydroxyphenylpyruvat entstehen. Sowohl Phenylpyruvat als auch *p*-Hydroxyphenylpyruvat sind α -Ketosäuren, welche durch Transaminierung Phenylalanin und Tyrosin ergeben. Alternativ kann aber auch Prephenat zuerst zu Arogenat transaminiert werden, bevor es zu Tyrosin und Phenylalanin umgewandelt wird (23).

Säugetiere erhalten Tyrosin aus der Umwandlung von Phenylalanin durch die Phenylalanin-Hydroxylase. Bei diesem Schritt wird zusätzlich Tetrahydrobiopterin benötigt. Die Umwandlung zu Tyrosin ist zugleich der Induktionsanfang für den Phenylalaninabbau. Störungen dieser Reaktion führen zur Phenylketonurie (22).

1.2.1.1.2.1. Phenylketonurie

Die Phenylketonurie gehört zu den häufigsten Störungen des Aminosäurestoffwechsels. Hierbei kommt es zu einer Mutation des Gens, welches die Phenylalanin-Hydroxylase codiert (24). Der Enzymdefekt wird autosomal-rezessiv vererbt (25). Erkrankte sind unfähig, in ihrem Körper Phenylalanin in Tyrosin umzuwandeln und weisen sehr hohe Konzentrationen an Phenylalanin in ihrem Blut auf (24). Wegen der ausreichenden Menge von Tyrosin in der Nahrung kommt es nicht zu einem Tyrosinmangel (25).

Im Rahmen der Erkrankung wird Phenylalanin in erhöhtem Maße zu Phenylpyruvat verstoffwechselt, was nur durch sehr hohe Konzentrationen von Phenylalanin möglich ist und bei Gesunden in dieser Form nicht vorkommt. Phenylpyruvat wird im Urin ausgeschieden und ist maßgeblich beteiligt an den Symptomen der Phenylketonurie. Diese treten ca. ab dem 3. Lebensmonat auf und beinhalten Erbrechen, eigentümlichen Hautgeruch und psychomotorische Entwicklungsverzögerung. Aufgrund der Störung von Melaninsynthese haben die Kinder blonde Haare. Unbehandelt führt die Phenylketonurie zu geistiger Retardierung. Die molekularen Ursachen der neuronalen Schädigung sind bis heute ungeklärt (25).

Neugeborene werden regelmäßig auf Phenylketonurie untersucht, indem sie auf erhöhte Spiegel von Phenylpyruvat im Urin und Phenylalanin im Blut getestet werden. Wenn die Aufnahme von Phenylalanin in der ersten Lebensdekade streng begrenzt wird, können sich Individuen mit Phenylketonurie häufig normal entwickeln.

Die Phenylketonurie kann durch kontrollierte Diät behandelt werden. Die Betroffenen müssen dabei auf viele proteinreiche Nahrungsmittel verzichten, so auch auf Fleisch, Fisch, Milch, Brot und Kuchen. Auf der zahlreichen Entbehren einer Phenylketonurie-Diät wurden Tests durchgeführt, bei denen die Patienten/Patientinnen mit der Nahrung ein Enzym eingenommen haben, welches den Abbau von Phenylalanin zu Ammoniak katalysierte. Die notwendigen Einschränkungen der Diät konnten dadurch nicht vollständig aufgehoben, aber zumindest etwas erleichtert werden (24).

Oft ist die Phenylalanin-Hydroxylase der Patienten/Patientinnen nicht gänzlich inaktiv und die Restaktivität des Enzyms lässt sich durch Zusatz von Tetrahydrobiopterin zur Nahrung erheblich steigern (25).

Andere Störungen, welche zu einer Beeinträchtigung der Hydroxylierung von Phenylalanin führen, wie zum Beispiel eine Störung in der Synthese von Tetrahydrobiopterin, können auch zur Phenylketonurie führen (24).

Die Phenylketonurie war 1947 die erste angeborene Stoffwechselkrankheit, deren biochemische Ursache aufgeklärt werden konnte (25).

1.2.1.1.3. Synthese von Tryptophan

Der Synthesezweig des Tryptophans beginnt mit Anthranilat. Über Kondensation mit PRPP (Phosphorybosylpyrophosphat) entsteht über Phosphorybosylanthranilat, 1-1-Desoxyribulose-5-phosphat und Indol-3-glycerinphosphat Indol. Indol reagiert schließlich mit Serin unter der Bildung von Tryptophan. Die Schritte der Tryptophansynthese werden durch die Tryptophan-Synthase katalysiert (23).

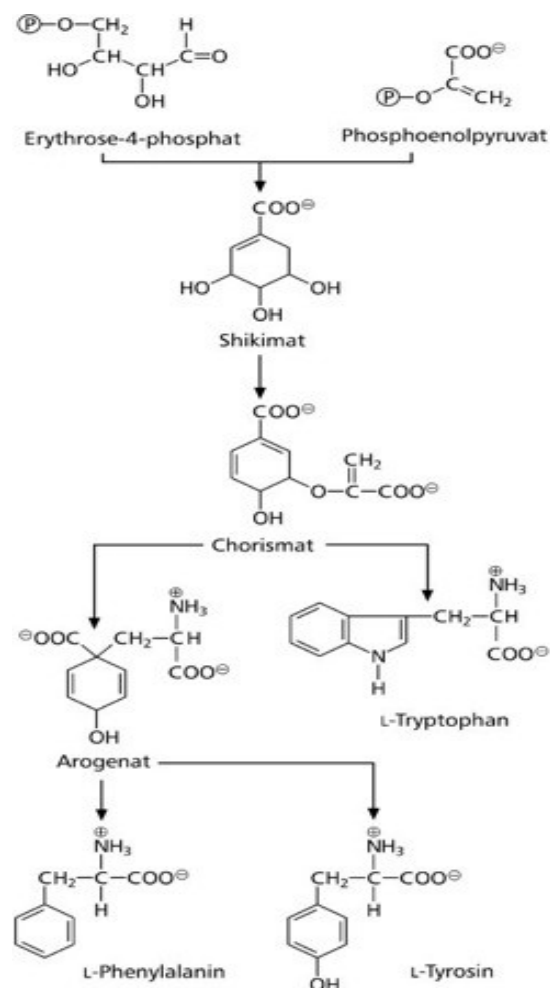


Abbildung 5: Biosynthese aromatischer Aminosäuren (4)

1.2.1.2. ABBAU DER AROMATISCHEN AMINOSÄUREN

Beim Abbau der aromatischen Aminosäuren entstehen als gemeinsame Zwischenprodukte Acetacetat, Fumarat und Pyruvat. Für aromatische Aminosäuren wird molekularer Sauerstoff zum Öffnen eines aromatischen Rings eingesetzt (23).

1.2.1.2.1. Abbau von Phenylalanin und Tyrosin

Der Abbau von Phenylalanin beginnt mit der Hydroxylierung zu Tyrosin, welche von der Phenylalanin-Hydroxylase katalysiert wird, einer Monooxygenase.

Der nächste Schritt ist die Transaminierung von Tyrosin zu *p*-Hydroxyphenylpyruvat. Diese α -Ketosäure wird zu Homogentisat dioxygenisiert, woraufhin durch die Homogentisat-Dioxygenase 4-Maleylacetat entsteht. Dieses wird schließlich zu 4-Fumarylacetat isomerisiert, dessen Hydrolyse Fumarat und Acetacetat liefert. Sowohl Fumarat als auch Acetacetat können in den Citratzyklus einfließen (23).

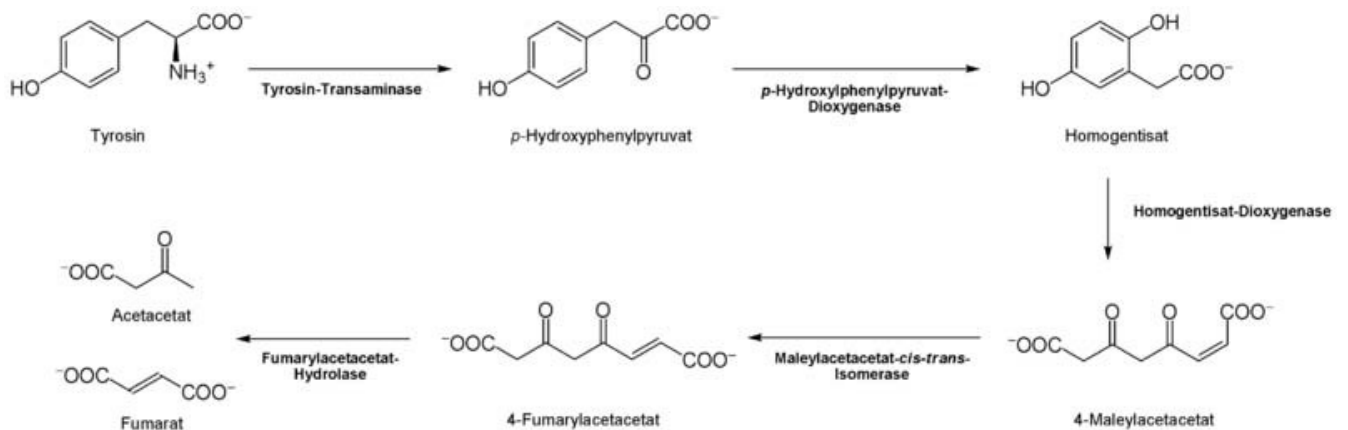


Abbildung 6: Abbau von Tyrosin (5)

1.2.1.2.2. Abbau von Tryptophan

Für den Abbau von Tryptophan sind mehrere Oxygenasen erforderlich. So spaltet in einer Reaktion die Tryptophan-2,3-Dioxygenase den Pyrrolring, wodurch Kynurenin entsteht. Die Kynurenin-2-Monooxygenase hydroxyliert den verbliebenen Benzolring des Tryptophans und es entsteht 3-Hydroxykynurenin. Daraufhin wird Alanin mittels einer Kynureninase abgetrennt, das dabei entstehende 3-Hydroxyanthranilat mithilfe einer weiteren Dioxygenase gespalten und anschließend zu Acetacetyl-CoA weiterverarbeitet (23).

Andererseits führt die Spaltung durch die Tryptophan-2,3-Dioxygenase auf Nebenwegen zu Anthranilsäure und L-Alinin, zu Indol und Brenztraubensäure, zu Kynureninsäure oder zu Xanthurensäure. (26)

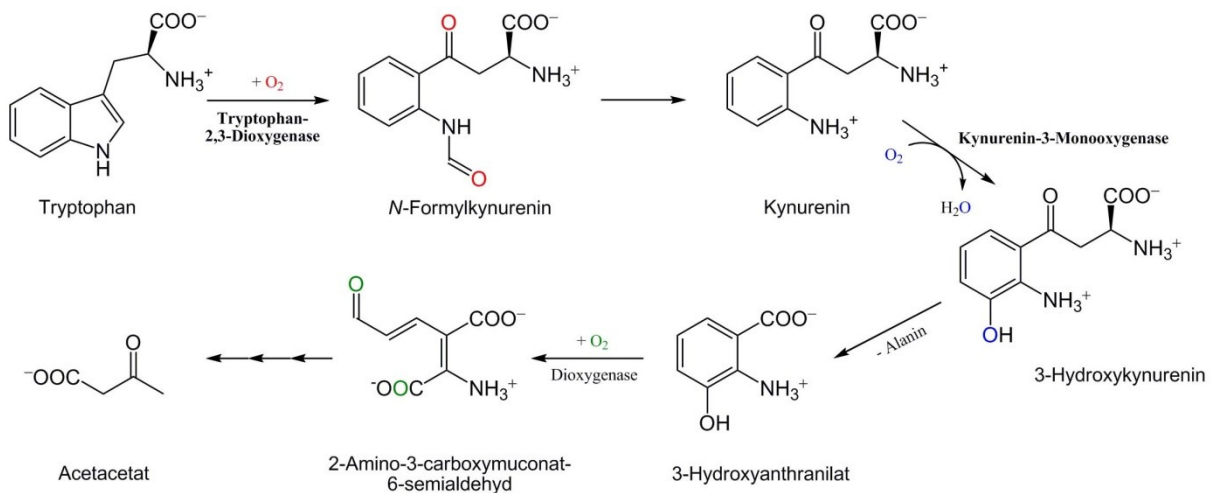


Abbildung 7: Abbau von Tryptophan (6)

Alternativ kommt es im Rahmen des Kynurenin-Stoffwechselweges durch den Abbau von Tryptophan zur Produktion von Nicotinamadenindinukleotid (NAD⁺), welches als Coenzym an zahlreichen Redoxreaktionen beteiligt ist. Das ratenlimitierende Enzym Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO) katalysiert dabei die Umwandlung von Tryptophan zu Kynurenin (27).

1.2.1.3. BIOLOGISCHE BEDEUTUNG DER AROMATISCHEN AMINOSÄUREN

1.2.1.3.1. Biologische Bedeutung von Tyrosin

Tyrosin ist für den Menschen eine nicht essentielle aromatische Aminosäure, welche in der Natur als regelmäßiger Bestandteil der Proteine weit verbreitet ist (26).

Durch die Hydroxylierung von Tyrosin durch die 3-Monooxygenase entsteht Dihydroxyphenylalanin (DOPA). Das Ergebnis der Decarboxylierung von DOPA ist Dopamin, welches von Neuronen aufgenommen wird und als Neurotransmitter wirkt. Ein unzureichendes Angebot führt dabei zum Parkinson-Syndrom. Eine zweite Hydroxylierung mit der Beteiligung von Ascorbat erzeugt die Hormone Adrenalin und Noradrenalin. Eine Jodierung von Tyrosin führt zu den Thyroidhormonen.

In den Melanozyten wird Tyrosin zu DOPA und weiters zu Dopaquinon oxidiert, welches nach weiteren Reaktionen zu Melanin gewandelt wird, welches für die Hautbräunung verantwortlich ist. Dieser Vorgang wird durch Bestrahlung aktiviert. Bei einem Enzymdefekt in diesen Vorgängen kommt es zum Albinismus.

Eine Decarboxylierung von Tyrosin ohne vorherige Hydroxylierung führt zur Tyramin, welches den Blutdruck hebt (22).

Die Phosphorylierung Protein-gebundener Tyrosin-Reste durch Rezeptor-Tyrosin-Kinasen spielt eine wichtige Rolle bei der Wirkung des Insulins und der Regulation des Zellwachstums durch Wachstumsfaktoren.(26)

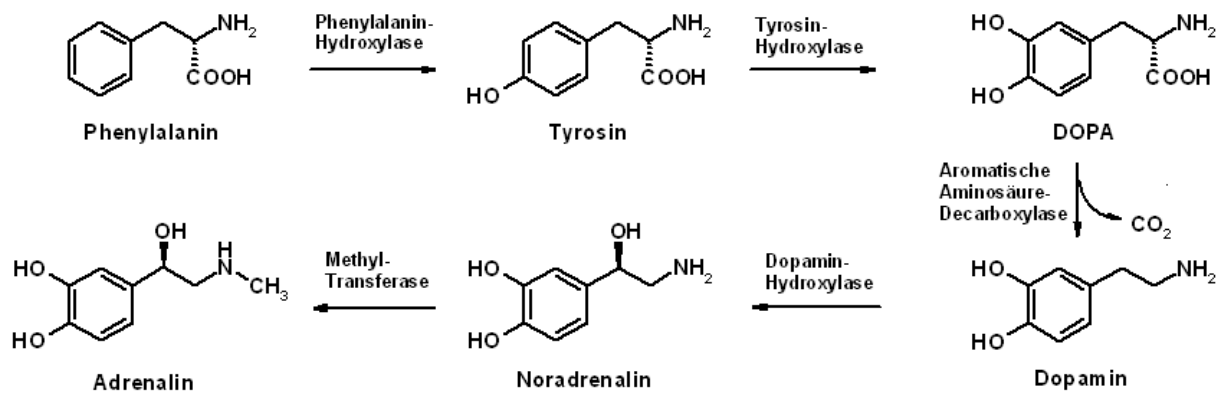


Abbildung 8: Biosynthese der Katecholamine (7)

1.2.1.3.1.1. Dopamin als Neurotransmitter

Neuronen, in denen Dopamin vorkommt, werden dopaminerge Neurone genannt. Im ZNS befinden sie sich vor allem im Mittelhirn, peripher ist Dopamin auch Neurotransmitter einiger sympathischer Neurone. In der Hypophyse hemmt Dopamin als Hormon die Prolaktinausschüttung.

In den dopaminergen Neuronen wird die Biosynthese der Katecholaminen auf der Stufe des Dopamins abgebrochen. Man unterscheidet 5 verschiedene Dopamin-Rezeptoren, $D_1 - D_5$. Bei Bindung von Dopamin wirken die Rezeptoren teilweise aktivierend (D_1 und D_5) und teilweise hemmend (D_2 , D_3 , D_4). Dopamin ist als Neurotransmitter im Gehirn nicht gleichmäßig verteilt, sondern in bestimmten Funktionskreisen konzentriert. So hat man ein mesolimbisches Dopaminsystem identifiziert, das in der Empfindung von Lust und Freude vermehrte Aktivität zeigt. Viele abhängigkeiterzeugende Stoffe wie Ethanol, Nikotin und Morphin steigern in den limbischen Innervationsgebieten die Freisetzung von Dopamin. Andererseits spielt Dopamin bei der Regulation von Bewegungen eine wichtige Rolle (nigrostriatales Dopaminsystem). Störungen im Dopaminstoffwechsel können sich deshalb in verschiedenen Bewegungsstörungen äußern.

Dopamin wird in den Neuronen durch Monoaminoxidase B (MAO-B) inaktiviert, extraneural durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (25).

1.2.1.3.1.2. Noradrenalin als Neurotransmitter

Noradrenalin wird im Zytosol der Neurone synthetisiert. Anschließend wird es im Austausch gegen Protonen in Speichervesikel transportiert.

In den synaptischen Spalt freigesetztes Noradrenalin wird an der präsynaptischen Membran wiederaufgenommen und überwiegend erneut in Vesikeln gespeichert. Das für den Reuptake verantwortliche Transportprotein der Plasmamembran heißt Norepinephrin Transporter 1 (NET1). Hemmstoffe von NET1 sind als trizyklische Antidepressiva von großer Bedeutung.

Nur ein kleiner Teil des wiederaufgenommenen Noradrenalins wird abgebaut, teils in Neuronen, teils in Gliazellen. Der Abbau von Noradrenalin erfolgt über MAO und COMPT. Wichtigstes Abbauprodukt ist dabei die Vanillinmandelsäure, welche mit dem Urin ausgeschieden wird.

Die Ausschüttung von Noradrenalin bzw. Adrenalin erfolgt durch Sympathikusaktivierung. Obwohl Adrenalin und Noradrenalin im Verhältnis 4:1 aus dem Nebennierenmark ausgeschüttet werden, beträgt das Verhältnis der beiden Hormone im Blutplasma 1:5. Der erhöhte Plasmaspiegel an Noradrenalin ist mit der Freisetzung aus noradrenergen postganglionären sympathischen Nervenenden und dem Entweichen aus dem synaptischen Spalt zu erklären (25).

1.2.1.3.2. Biologische Bedeutung von Tryptophan

Von den 20 proteinogenen Aminosäuren gehört Tryptophan zu den weniger häufigeren. Im menschlichen Stoffwechsel wird ein Teil des Tryptophans über die Chinolinsäure zu Nicotinsäureamid metabolisiert, weshalb Nicotinsäure-Mangelerkrankungen (wie zum Beispiel Durchfall) nur bei Tryptophan-armer Ernährung auftreten können (26).

Tryptophan wird durch die Tryptophan-Hydroxylase in Position 5 des Indolrings hydroxyliert. Danach wird die Aminosäure durch eine Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung in Serotonin umgesetzt und in Vesikeln gespeichert (25).

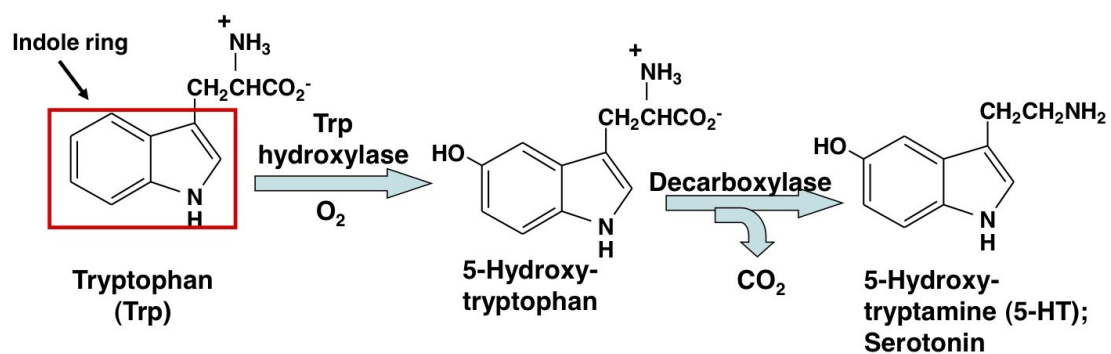


Abbildung 9: Serotoninsynthese aus Tryptophan (8)

Das Vorkommen von Serotonin im Gehirn wird durch die Tryptophankonzentration im Blut reguliert. In der Zirbeldrüse wird Serotonin durch Acetylierung und Methylierung zu Melatonin konvertiert. Melatonin wird im Tagesrhythmus ausgeschüttet und wirkt wie ein Antagonist zu Melanotropin. In Säugetieren antagonisiert es die Funktion der Schilddrüse und der luteinisierenden Hormone. Generell senkt es den Metabolismus (Schlaf-Hormon). Der Katabolismus von Melatonin findet statt durch Hydroxylierung und Exkretion im Urin.

Durch direkte Decarboxylierung von Tryptophan ohne Hydroxylierung entsteht Tryptamin (22).

Störungen der Tryptophan-Resorption führen zur Hartnup-Krankheit, die sich in Pellagra-Symptomen äußert, in Defekten im Zentralnervensystem und in vermehrter Ausscheidung von Tryptophan-Abbauprodukten.

Im Zusammenhang mit der Anwesenheit Tryptophan-haltiger Produkte kam es zuweilen zum Auftreten des Eosinophilie-Myalgie-Syndroms. Daneben gibt es auch Tryptophan-assoziierte dermatologische Veränderungen wie die eosinophile Fasciitis (26).

1.2.1.3.2.1. Serotonin

Serotonin hat die Funktion eines Neurotransmitters im zentralen und peripheren Nervensystem und eines Gewebshormons (26).

Serotonin wird in Vesikeln gespeichert. Nach Freisetzung in den synaptischen Spalt wird es an der präsynaptischen Membran in einem Cotransport mit Na⁺-Ionen wiederaufgenommen und dann entweder erneut in Vesikeln gespeichert oder abgebaut.

90% des Serotonins im Körper werden in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts synthetisiert, aber auch serotoninerge Neuronen des ZNS u.a. Zellen bilden Serotonin.

Serotonin wird normalerweise zu Hydroxyindolacetaldehyd und weiter zu Hydroxyindolessigsäure abgebaut durch die Monoaminoxidase (MAO) und die Aldehyd-Dehydrogenase.

Bei Alkoholkonsum wird der Abbau gestört, da das aus jenem entstehende Acetaldehyd die Aldehyd-Dehydrogenase hemmt (26).

Eine große Zahl von 5-HT-Rezeptoren ist bekannt, die auf vielen Zellen exprimiert werden. Sie lassen sich in sieben Klassen aufteilen.

Serotoninerge Neurone machen zwar nur einen geringen Prozentsatz der Neurone des ZNS aus, sind aber an vielen wichtigen Funktionen wie Emotionen, Schlaf-wach-Rhythmus, Lernprozessen oder der Regulation der Körpertemperatur, Blutdruck und endokriner Funktionen beteiligt. Fast alle bekannten Serotoninrezeptortypen werden im Gehirn exprimiert. Die Zellkörper der meisten serotoninergen Neuronen befinden sich in den Raphe-Kernen des Hirnstamms.

Serotonin wird auch aus den enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa sezerniert. Je nach Rezeptortyp führt es zu einer Kontraktion der glatten Muskelzellen, stimuliert es die Sekretion oder übermittelt es sensorische Informationen an das ZNS.

Im ZNS befinden sich 5-HT₃-Rezeptoren in großer Zahl im Nucleus tractus solitarii und in der Area postrema. Eine starke Erregung dieser Rezeptoren, z.B. durch erhöhte Serotonin-Konzentrationen in der Peripherie und im Hirnstamm nach einer Chemotherapie, löst Übelkeit und Brechreiz aus. Der Brechreiz kann effektiv durch 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten bekämpft werden.

Je nach vorwiegender 5-HT-Rezeptor-Wirkung kann Serotonin auf die glatte Muskulatur der Gefäße vasokonstriktorisch und blutdrucksteigernd oder vasodilatativ und blutdrucksenkend wirken.

Der „gefäßstenosierenden“ Wirkung verdankt Serotonin seinen Namen.

Thrombozyten enthalten große Mengen an Serotonin. Bei einer Degranulation, z.B. im Rahmen einer Gefäßverletzung, wird Serotonin ausgeschüttet. Dieses führt in diesem Fall zu einer Vasokonstriktion und Förderung der Thrombozytenaggregation (25).

Bei Karzinoiden wird Serotonin in großen Mengen gebildet (26).

Eine Reihe von psychiatrischen Störungen ist verbunden mit einer Serotonin-Dysfunktion. Dazu zählen Depression, Angststörungen, bipolare Störung, Schizophrenie und die Zwangsstörung.

Medikamente, welche die Aktivität von Serotonin fördern, sind Standard-Behandlungen für Depressionen und Angststörungen (28).

1.2.2. Verzweigt-kettige Aminosäuren - BCAA

Zu den verzweigt-kettigen Aminosäuren (*branched chain amino acids*= BCAA) gehören die hydrophoben Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin. Sie können vom menschlichen Körper nicht selbst synthetisiert werden und sind daher essentiell. Sie machen etwa 35-40% der unentbehrlichen Aminosäuren im menschlichen Körper aus und müssen durch die Nahrung aufgenommen werden. Als proteinogene Aminosäuren werden sie hauptsächlich für die Proteinsynthese genützt und im peripheren System verstoffwechselt (29).

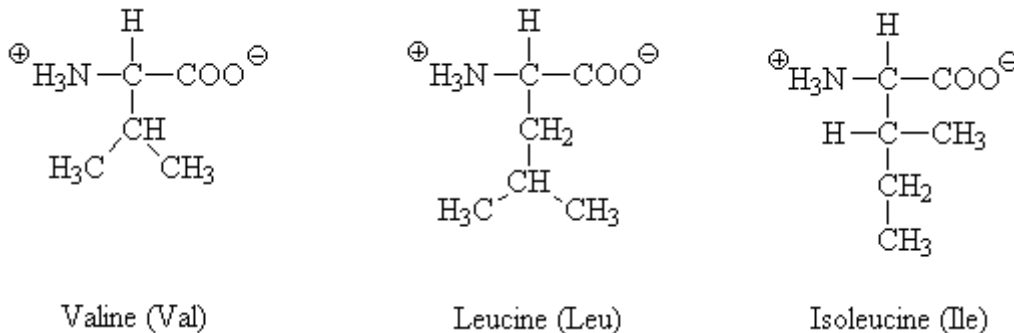


Abbildung 10: Strukturformeln der verzweigt-kettigen Aminosäuren (9)

Ihre wichtigste Funktion erfüllen die BCAA in ihrer Rolle bei der Proteinsynthese.

Ihre hydrophoben Eigenschaften sind bei globulären Proteinen und Membranproteinen von entscheidender Bedeutung. Mit ihren hydrophoben Resten ermöglichen sie erst Stabilität und Funktion dieser Proteine. So erschaffen sie auch eine nicht-wässrige Umgebung, welche wichtig ist für die Sauerstoffbindung im Myoglobin und Hämoglobin sowie für die Substratbindung und Katalyse bei einer Vielzahl von Enzymen.

Membranöse Proteine benötigen hydrophobe Aminosäuren in ihren Transmembran-Domänen für die Interaktion mit den Kohlenwasserstoffketten von Fettsäuren.

Die BCAA machen im Schnitt 20% der Nahrungsproteine aus und umfassen 35% des essentiellen Aminosäurenbedarfs von Säugetieren (30).

Neben der Proteinsynthese sind sie auch für die Neurotransmittersynthese bedeutsam, worauf im Kapitel *BCAA und die Neurotransmitter im ZNS* näher eingegangen wird.

BCAAs bieten eine wichtige Stickstoffquelle für die Synthese von nicht-essentiellen Aminosäuren wie Glutamin und Alanin. Es gibt zunehmende Beweise für ihre Schlüsselrolle bei der Regulierung anaboler Prozesse sowohl in der Proteinsynthese als auch im Proteinabbau. Eine nützliche Wirkung bei der Einstellung von Nieren- und Lebererkrankungen wird diskutiert (31).

1.2.2.1. KATABOLISMUS

Neben der Verwendung in der Proteinsynthese ist die einzige Alternative der BCAA der Katabolismus, also ihr Abbau zu einfacheren Molekülen unter Energiegewinnung. Dieser Katabolismus ist bei den BCAA einzigartig, da er primär im peripherem Gewebe (vor allem in Muskeln) und weniger in der Leber abläuft (31).

Der erste Schritt des BCAA-Katabolismus findet in Gehirn, Muskeln und vielen anderen nicht-hepatischen Geweben statt. Hierbei werden BCAA durch die verzweigtkettige Aminotransferase (BCAT) in verzweigtkettige α -Ketosäuren (BCKA) umgewandelt.

Danach werden die BCKA durch die verzweigtkettige α -Ketosäure-Dehydrogenase (BCKD) oxidiert und schließlich zu Acetyl-Coa und Succinyl-Coa abgebaut. Die BCKD-vermittelte Reaktion ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im BCAA-Abbauweg und ihre Aktivität bestimmt das Verhältnis von BCAA zu BCKA.

Die endgültigen Abbauprodukte von BCAA sind Acetyl-Coa und SuccinylCoa, welche in den Mitochondrien durch den Tricarbonsäure-Zyklus (Citrat-Zyklus) zur Herstellung von reduzierten Nicotinamid-Adenin-Dinucleotiden verbraucht werden (10).

Die Dehydrierungsprodukte von Leucin (Acetoacetat und AcetylCoA) sind ketogen, und daher Ketone bildend. Die Dehydrierungsprodukte von Valin (SuccinylCoA) sind glucogen und werden daher für die Gluconeogenese herangezogen. Die Dehydrierungsprodukte von Isoleucin (AcetylCoA und Succinyl-CoA) sind sowohl ketogen als auch glucogen (31).

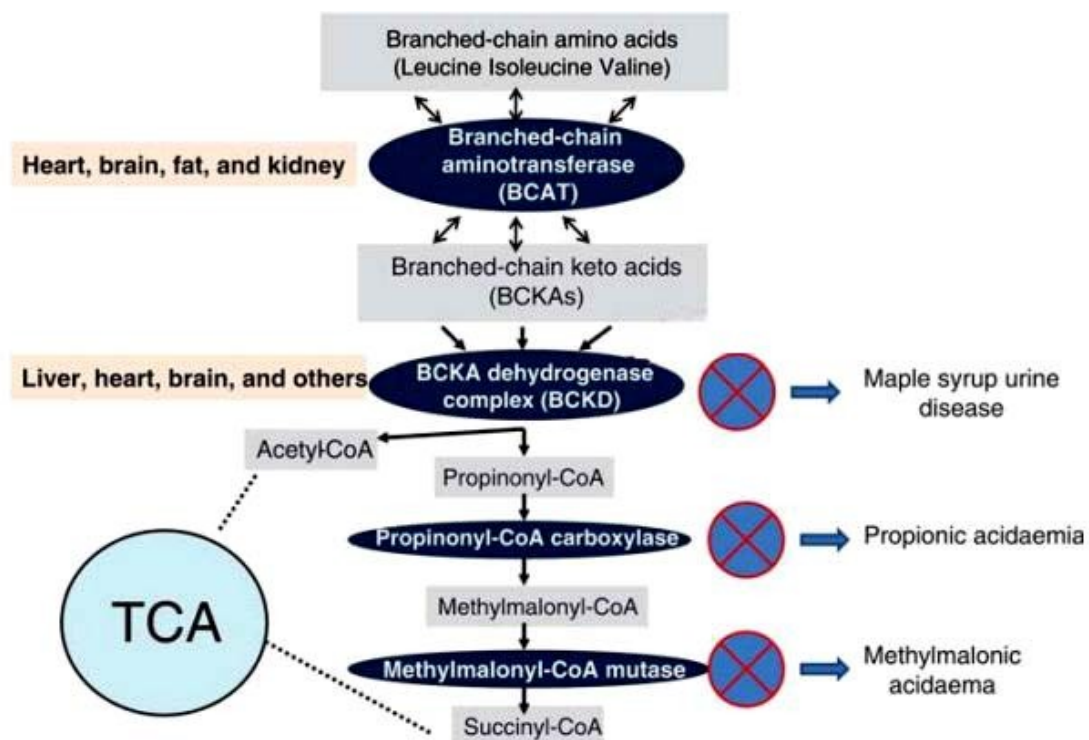


Abbildung 11: Katabolismus der BCAA. TCA=Tricarbonsäurezyklus=Zitratzyklus (10)

1.2.2.2. BIOLOGISCHE BEDEUTUNG DER BCAA

BCAA haben auch therapeutisches Potential, da sie die Magermasse (=Körpermasse minus Speicherfett) des Körpers bei Gewichtsverlust halten, die Wundheilung fördern und dem Muskelschwund im Alter entgegenwirken. Die positiven Effekte der BCAA sind jedoch selbstlimitierend, da sie ihren Abbau selbst durch oxidative Degradierung fördern. Ein Überanstieg der BCAA würde sich toxisch auf den menschlichen Körper auswirken.

Klinisch zeigt sich diese Toxizität der BCAA bei Erkrankungen, welchen ein Gendefekt im katabolischen Stoffwechselweg der Aminosäuren zugrundeliegt. Der bekannteste Vertreter dieser Erkrankungen ist die Ahornsirupkrankheit (32). Diese führt zu mentaler und physischer Retardierung, Ernährungsstörungen und einen nach Ahornsirup riechenden Harn. Diese Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt und führt unbehandelt bereits nach wenigen Tagen zum Tod (33).

Daneben sind auch Methylmalonazidämie und Propionazidämie bekannte genetische Störungen, die aus einem gestörten BCAA-Abbauweg resultieren (siehe Abbildung 11) (10).

1.2.2.2.1. Zusammenspiel mit Insulin

Eine Studie zeigte niedrigere BCAA-Spiegel durch eine Infusion mit Insulin. Die anabole Wirkung von Insulin zielt vor allem auf die Muskeln, wo es den Proteinabbau hemmt, die Aminosäuren-induzierte Proteinsynthese fördert und die Transaminierung von Leucin reduziert. Insulin und BCAA führen zusammen zu einem verminderten Proteinabbau und gesteigerter Proteinsynthese in Muskeln.

Leucin und Isoleucin stimulieren die Insulinsekretion. Dieser Effekt ist vor allem bei jüngeren Menschen und weniger bei Erwachsenen und Alten vorhanden (31).

1.2.2.2.2. Rolle beim chronischen Nierenversagen

Patienten/Patientinnen mit chronischem Nierenversagen, welche mit Dialyse behandelt werden, sind oft gekennzeichnet durch Störungen des Aminosäurenstoffwechsels, insbesondere der BCAA. Dabei kommt es zu einem zu niedrigen Plasmavolumen der BCAA. Im Muskel steigert sich der Proteinabbau im Rahmen einer metabolischen Azidose unter anderem durch die Aktivierung der BCKA-Dehydrogenase, welche ihrerseits zu einem irreversiblen BCCA-Abbau führt. Ein abnormaler BCAA-Stoffwechsel kann in verschiedenen Geweben Aktivitäten verändern, insbesondere die Gehirnfunktion und den Ernährungszustand.

Bei Dialysepatienten wurde berichtet, dass eine Normalisierung der Plasma-BCAA-Spiegel durch orale Supplementierung zu einer Verbesserung des Appetit- und Ernährungszustands führte (34).

1.2.2.2.3. Rolle bei Lebererkrankungen

Bei chronischen Lebererkrankungen und Leberzirrhose zeigten sich erniedrigte BCAA-Konzentrationen und erhöhte Werte der aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin. Daraus ergibt sich ein niedriges Verhältnis zwischen BCAA und aromatischen Aminosäuren im

Plasma, genannt Fischer Verhältnis. Mit der Progression von Lebererkrankungen wird dieses Ungleichgewicht immer eindeutiger. Aminogramme der Aminosäuren eignen sich für die Prognose von Lebererkrankungen und die Voraussage des Albuminbedarfs in einem Jahr. Das Missverhältnis der Aminosäuren bildet somit einen Marker für das Fortschreiten von Lebererkrankungen. Ob eine Korrektur dieses Missverhältnisses einen therapeutischen Nutzen bei Lebererkrankungen hätte, ist noch nicht gesichert (35).

In Japan werden orale BCAA-Präparate in der Ernährungstherapie verwendet um Protein- und Aminosäure-Abnormalitäten bei Patienten/Patientinnen mit Zirrhose zu korrigieren. Eine BCAA-Supplementation würde sich günstig auf die Prognose von Leberzirrhosen und auf die auftretende Hypoalbuminämie auswirken (36).

1.2.2.2.4. Wirkung am Herzen

Ein beeinträchtigt BCAA-Katabolismus im unter Stressbelastung stehenden Herzen und die daraus erhöhte lokale BCAA-Konzentration kann zu einer Induktion von chronischer Herz-mTOR-Aktivität führen, welche ihrerseits Herzhypertrophie, Unterdrückung der kardialen Autophagie und Beeinträchtigungen der bioenergetischen Regulierung des Herzens bewirken kann. M-TOR (=mechanistic Target of Rapamycin) ist der Name eines in allen Säugetieren vorkommenden Proteins, welches ein wichtiges Enzym für Proliferation, Überleben und Motilität einer Zelle darstellt (10).

1.2.2.2.5. Verwendung der BCAAs im Sport

Unter der sportlichen Bevölkerung gibt es mehrere Gruppen von Athleten/Athletinnen, welche eine große Menge von verzweigtkettigen Aminosäuren konsumieren. Es gibt vier verschiedene Quellen für BCAA: Vollwert-Proteine, Proteinergänzungen, Lösungen von Proteinhydrolysaten und freie Aminosäuren.

Mehrere Studien zeigten eine anabole Wirkung der BCAA in Form von Minderung des Proteinabbaus und Steigerung der Proteinsynthese in Muskeln.

Beweise häufen sich, dass oral eingenommen BCAA eine antikatabole Wirkung während und nach dem Training haben (37).

Hingegen zeigte sich aber auch, dass BCAA keine wichtige Rolle als Kraftstoff während körperlichen Trainings spielen. Aus dieser Sicht ist also die Ergänzung von BCAA während des Trainings unnötig (38).

Trotz des Fehlens starker Beweise für die Wirksamkeit von BCAA-Ergänzungsmittel werden sie von Sportlern weiterhin verwendet. Jedoch stehen in normaler Nahrung Alternativen zur Verfügung, welche fast immer billiger sind. Zum Beispiel enthält eine typische BCAA-Ergänzung in Tablettenform 100mg Valin, 50mg Isoleucin und 100mg Leucin. Eine Hühnerbrust (100g) dagegen enthält alleine

470mg Valin, 375g Isoleucin und 656mg Leucin. Das entspricht 7 BCAA-Tabletten. Ein Viertel einer Tasse Erdnüsse (60g) enthält noch mehr BCAAs und ist äquivalent zu 11 Tabletten(37).



Abbildung 12: BCAA-Nahrungsergänzungsmittel für Bodybuilder (11)

1.3. KOGNITION

1.3.1. Die bipolar affektive Störung und Kognition

Die kognitive Beeinträchtigung bei der bipolaren Erkrankung war im Fokus zahlreicher Untersuchungen des letzten Jahrzehnts.

Kognitive Beeinträchtigungen sind ein entscheidender Faktor im funktionellen Outcome der Patienten, z.B. der Arbeitsfähigkeit (39). Die Kognition hängt von vielen Faktoren ab wie dem prämorbidem IQ, dem Bildungsgrad, dem Krankheitsverlauf, der gegenwärtigen Stimmungslage, dem Substanzmissbrauch und den Medikamentennebenwirkungen bei den Patienten/Patientinnen. Es zeigte sich, dass Beeinträchtigungen in der Kognition das selbstständige Leben, persönliche Beziehungen und beruflichen Erfolg bei Personen mit BD¹ beeinflussen.

Eine groß angelegte Studie zeigte, dass nur 19-23% der Patienten mit BD I verheiratet waren; 19-58% wohnten nicht selbstständig, sondern zusammen mit Familienangehörigen; 57-65% waren arbeitslos (40).

Untersuchungen zeigten bei Patienten/Patientinnen mit BD und gegenwärtiger Manie, Hypomanie, Depression oder Euthymie signifikant schlechtere kognitive Leistungen als bei Kontrollgruppen in verbalem Gedächtnis und in den Exekutivfunktionen. Exekutivfunktionen beinhalten die Fähigkeit, sich frei von einer Situation zur nächsten bewegen zu können und dabei in der Lage zu sein, flexibel zu denken und korrekte Reaktionen zu liefern (41).

Zudem berichten einzelne Studien auch über Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Psychomotorik und sozialer Kognition bei Patienten/Patientinnen mit BD.

Patienten/Patientinnen mit BD litten unter kognitiven Defiziten nicht nur während manischen, hypomanischen und depressiven Phasen, sondern auch während einer Euthymie (39).

Patienten/Patientinnen mit saisonalen Fluktuationen ihrer Symptome zeigten in vielen Bereichen eine schlechtere kognitive Leistung als Patienten/Patientinnen ohne saisonale Fluktuationen.

Die lebenslange Prävalenz von psychotischen Störungen liegt bei Patienten/Patientinnen mit BD bei 50% oder mehr. Bipolare Patienten/Patientinnen mit durchgemachter Psychose zeigen im Vergleich zu solchen ohne Psychose schlechtere Leistungen in den Exekutivfunktionen und im Arbeitsgedächtnis (39).

Weitere Faktoren für kognitive Defizite bei Patienten/Patientinnen mit BD sind ein hoher Lithiumspiegel, niedriges Erkrankungsalter und niedriges Bildungsniveau.

¹ Bipolare Störung

Die Wirkung von Psychopharmaka auf die Kognition von Patienten/Patientinnen mit BD zu untersuchen gestaltet sich als schwierig, da man dafür untherapierte Patienten/Patientinnen brauchen würde und diese schwer zu finden sind.

In den meisten Studien handelt es sich bei den Teilnehmern/Teilnehmerinnen ohne aktuelle Psychopharmakotherapie meist um Patienten/Patientinnen mit BD II während einer depressiven Phase. Diese konnten mit therapierten Patienten/Patientinnen verglichen werden.

Höhere Lithiumspiegel waren zwar einerseits assoziiert mit Beeinträchtigungen in der Gedächtnisleistung, andererseits unterschieden sich Patienten/Patientinnen mit und ohne Lithiumtherapie aber nicht in ihren Gedächtnisleistungen. Die kognitive Leistung war bei Nicht-Respondern einer Lithiumtherapie schlechter. So wird vermutet, dass die kognitive Beeinträchtigung durch Lithium mit der Wirksamkeit der Lithiumtherapie zusammenhängt. Manche Studien zeigten, dass sowohl Antipsychotika als auch Antidepressiva die Psychomotorik verlangsamen.

Familienstudien zeigten Defizite in der Psychomotorik und den Exekutivfunktionen bei Verwandten von Patienten/Patientinnen mit BD. Dies lässt eine genetische Komponente der kognitiven Defiziten im Rahmen der BD vermuten. Im Vergleich zu den Patienten/Patientinnen zeigten ihre Verwandten kein verschlechtertes verbales Lernen und Gedächtnis (39).

1.3.2. LNAA als Vorläufer von Neurotransmittern im ZNS und ihre Wirkung auf die Kognition

Zu den langen neutralen Aminosäuren (Large Neutral Amino Acids, LNAA) gehören Tyrosin, Tryptophan und die BCAA (Leucin, Isoleucin und Valin). Sie alle überwinden die Bluthirnschranke über einen gemeinsamen Transporter, den LNAA-Transporter, welcher sich in den kapillären endothelialen Zellen der Bluthirnschranke befindet. Die LNAA konkurrieren somit um die Überwindung der Bluthirnschranke. Je mehr von einer LNAA da ist, desto weniger von der anderen kann die Bluthirnschranke über den LNAA-Transporter passieren (42).

Bei normalen Plasma-Aminosäuren-Konzentrationen ist der Transporter beinahe voll gesättigt. Dies hat zur Folge, dass die Synthese und Freisetzung von Serotonin und den Katecholaminen Dopamin und Noradrenalin direkt und schnell mit den Veränderungen ihrer Vorläuferaminosäuren zusammenhängen.

So fallen Tryptophan-Konzentrationen im Gehirn bereits 60 Minuten nach der Applizierung von BCAA (12).

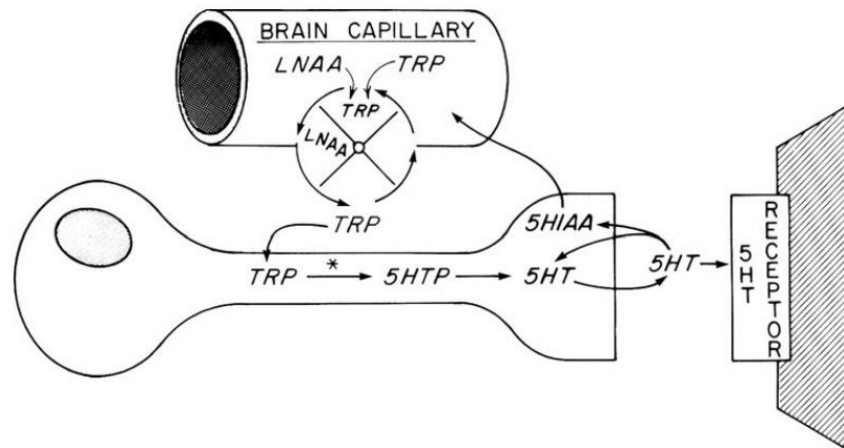


Abbildung 13: Tryptophan-Aufnahme ins Gehirn und Serotonin-Synthese in Neuronen (12)

Zu Abbildung 13:

Nach der Aufnahme wird Tryptophan durch die Tryptophan-Hydroxylase zu 5-Hydroxy-Tryptophan umgewandelt. Der nächste Schritt erfolgt durch die aromatische L-Aminosäuren-Decarboxylase und führt zur Bildung von Serotonin. Das zuletzt genannte Enzym findet auch in der Umwandlung von Tyrosin zu Dopamin statt. Die Monoaminoxidase initiiert den ersten Schritt des Katabolismus von Serotonin zu 5-Hydroxyindolacetat-Säure (5HIAA). Ein großer Teil des Serotonins wird aus dem synaptischen Spalt in das Neuron wieder aufgenommen (12).

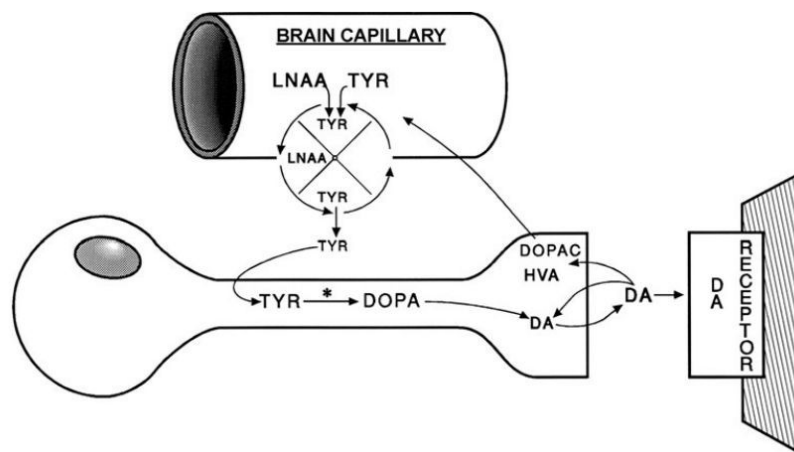


Abbildung 14: Tyrosin-Aufnahme und Dopamin-Synthese in Neuronen (12)

Zu Abbildung 14:

Durch die Tyrosin-Hydroxylase wird Tyrosin nach Überwindung der Bluthirnschranke in DOPA umgewandelt. Die aromatische L-Aminosäuren-Decarboxylase metabolisiert DOPA schließlich zu Dopamin. Neben der Rückaufnahme von Dopamin kann es durch die Monoaminoxidase zu Dihydroxyphenylacetatsäure (DOPAC) abgebaut und weiter durch Katechol-O-Methyltransferase zu Homovanillinsäure (HVA) katabolisiert werden (12).

1.3.2.1. TRYPTOPHAN UND KOGNITIVE FUNKTION

Viele der mit einer Serotonin-Dysfunktion einhergehenden psychiatrischen Störungen weisen eine kognitive Beeinträchtigung auf.

Experimente mit pharmakologischer Modulation sind kompliziert wegen der vielen verschiedenen serotonergen Rezeptoren, welche auf unterschiedliche Weise durch Serotonin stimuliert werden.

Die akute Tryptophan-Depletion (ATD) ist eine Technik, um die Serotoninwerte im gesamten Gehirn zu senken.

1.3.2.1.1. Effekte der akuten Tryptophan-Depletion

Bei ATD² handelt es sich um die Nahrungszufuhr einer Lösung, welche LNAA ohne Tryptophan enthält.

In Experimenten mit Ratten zeigte sich, dass Serotonin im Hippocampus und im Striatum auf diese Weise bis zu 50% gesenkt worden ist. Beim Menschen senkt ATD Tryptophan im Plasma um 45% bis 90%, die maximale Depletion ereignet sich 5-7 Stunden nach der Einnahme. ATD ist eine valide Methode, um zentrale Serotonin-Werte zu senken (28).

Die ATD hat Effekte auf die Stimmung. Teilweise berichten Studien, dass ATD auch bei gesunden Freiwilligen eine depressive Stimmung erhöht (42, 43). Andere Studien berichten nur über eine geringe (44, (46) oder gar keine Auswirkung auf die Stimmung (47), (48).

Die aktuellsten Ergebnisse zeigen, dass ATD die Stimmung bei Probanden/Probandinnen mit remittierter Depression, bei Probanden/Probandinnen mit Depression und Antidepressivaeinnahme und bei Teilnehmern mit Depression in der Familienanamnese verschlechtert. Keine Effekte auf die Stimmung habe ATD bei Teilnehmern ohne Depression in der Familienanamnese (28).

Tryptophan und Serotonin haben Einfluss auf zahlreiche Arten von kognitiven Funktionen, so auf die psychomotorische Prozessierung, auf das deklarative Gedächtnis, auf die Exekutivfunktionen und auf die Aufmerksamkeit. Zahlreiche Studien haben sich mit diesem Gebiet beschäftigt, in manchen Studien kam es auch zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Kognitive Funktionen sind von mehr als nur einer Domäne abhängig. Keine kognitive Domäne kann durch ein einzelnes neuropsychologisches Verfahren beurteilt werden.

Die ATD verschlechterte das episodische Gedächtnis für verbale Information in der visuellen Domäne. Dies zeigt, dass das serotoninerge System wohl zum episodischen Gedächtnis beiträgt, wahrscheinlich durch serotoninerge Projektion auf den Hippocampus (28).

Die Effekte von ATD auf das episodische Gedächtnis suggerieren, dass eine serotoninerge Projektion auf den Hippocampus zu dem Funktionieren des episodischen Gedächtnisses beiträgt.

² Akute Tryptophan Depletion

Es ist möglich, dass neuronale Systeme, welche dem speziellen verbalen Gedächtnis unterliegen, sensitiver auf Störungen der serotoninerger Aktivität reagieren.

Die Mehrheit der Studien (49), (50), (50), (51) berichtet, dass Serotonin-Depletion keinen Einfluss auf Kurzzeitgedächtnis oder auf das verbale, räumliche und affektive Arbeitsgedächtnis hat.

Aufmerksamkeitsprozesse scheinen durch ATD nicht verschlechtert zu werden (48, 52, 53) und manche Studien (55) berichten sogar über verbesserte Aufmerksamkeit durch ATD.

Auch die Exekutivfunktionen scheinen durch ATD nicht zu verschlechtern (56). Aufmerksamkeit wird durch ein vielfältiges Netzwerk von neuronalen Substraten reguliert. Der präfrontale Kortex, das entscheidende Trägermaterial für Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen, wird durch zahlreiche Neurotransmitter innerviert. Nur Serotonin zu mildern könnte unzureichend sein, das präfrontale Wirken zu beeinträchtigen (28).

Interessanterweise verschlechtert ATD das episodische Gedächtnis, aber nicht das räumliche (57). Diese zwei kognitiven Domänen sind vom Hippocampus abhängig, welcher von einer Vielfalt von Transmittersystemen beeinflusst wird (28).

Auch bei Anorexia Nervosa wurde ATD verwendet. Es wird vermutet, dass eine abnormal hohe serotoninerge Aktivität in bestimmten Hirnarealen für gehemmtes und ängstliches Verhalten im Rahmen dieser Erkrankung verantwortlich ist. So lautet eine Hypothese, dass Patienten/Patientinnen mit Anorexie kein Essen zu sich nehmen, um die Serotonin-Transmission zu reduzieren und sich so von der Anspannung und von den mit Serotonin verbundenen unangenehmen Gefühlen zu befreien. Studien berichten, ATD würde die Angespanntheit in Anorexie-Patienten/Patientinnen durch eine verminderte Serotonin-Ausschüttung signifikant verbessern (12).

Frauen erleben stärkere episodische Gedächtnis-Verschlechterungen im Vergleich zu Männern nach ATD. Frauen sind auch vulnerabler gegenüber Stimmungseffekten durch ATD.

In den meisten Fällen sind ATD-Effekte gleich stark für psychiatrische Populationen und für gesunde Kontrollgruppen.

Manche Studien dagegen berichten, dass ATD auf vulnerable Populationen stärker wirkt.

In gesunden Kontrollgruppen waren die kognitiven Effekte von ATD abhängig von Stimmungsänderungen.

Durch die ATD-Studien lässt sich vermuten, dass erniedrigte Serotonin-Werte zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses bei verschiedenen, mit serotoninerger Dysfunktion einhergehenden psychiatrischen Erkrankungen führen (28).

1.3.2.1.2. Effekte der Tryptophan-Gabe

Serotonerge Stimulation erreicht man entweder durch Stimulation des Serotoninsystems mit Serotonin-Vorstufen, Reuptake-Inhibitoren oder Rezeptor-Agonisten.

Entgegen den Studien, welche dem Serotonin eine positive Wirkung auf kognitive Funktionen zuschrieben, gibt es auch Studien, die das Gegenteil behaupten.

So berichten *Riedel et al 2002*, dass eine Serotonin-Stimulation mit dem Agonisten Ipsapiron zu einer verschlechterten Gedächtnisleistung sowie eine Tryptophan-i.v.-Gabe zu einer schlechteren psychomotorischen Leistung führt (58).

Nach i.v. Tryptophan-Gabe bei Verwandten 1. Grades von Patienten/Patientinnen mit bipolarer Störung zeigten sich verschlechterte Leistungen in Planung und Aufmerksamkeit.

Manche Forscher gehen auch davon aus, dass das Serotoninsystem bei manchen psychischen Erkrankungen überhaupt vulnerabel sein könnte für serotoninerge Modulation, egal in welche Richtung. Veränderungen im Serotonin-System könnten sich als Stressor auswirken, welcher das Gleichgewicht des Serotonin-Systems stört und so zu einer kognitiven Verschlechterung führt (59).

Eine Steigerung von Tryptophan im Plasma und somit im Gehirn kann unter anderem durch vermehrte Kohlenhydrataufnahme erreicht werden, da dies zu einem Anstieg des Tryptophan/BCAA-Verhältnisses führt (60). So war man lange Zeit der Meinung, dass eine proteinreiche Ernährung keine Auswirkung auf Tryptophan hat oder sogar zu einem Abfall führt. Viele Jahre wurde für diese Untersuchungen aber nur ein einziges Protein verwendet, nämlich Casein. Schließlich fand man aber α -Lactalbumin, welches als Protein auch einen hohen Tryptophan-Gehalt und gleichzeitig einen niedrigen Gehalt der anderen LNAA hatte.

Früher wurde vom Carbohydrate-Craving berichtet bei psychischen Störungen, welche mit einem zu geringen Serotonin-Gehalt einhergehen. Diese Auffassung kann jedoch nicht richtig sein, da der stimulatorische Effekt von α -Lactalbumin und mittlerweile auch anderer getesteter Proteine noch größer ist als der der Kohlenhydrate. So hat auch Lysozym im Eiklar sogar noch mehr Tryptophan als α -Lactalbumin. Somit kann auch proteinhaltige Nahrung den Serotoninspiegel erhöhen (12).

Eine Diät mit α -Lactalbumin verbesserte das abstrakte visuelle Gedächtnis und bestimmte Gedächtnis-Funktionen bei Frauen mit prämenstruellem Syndrom (61).

1.3.2.1.3. Positive Effekte auf Kognition unter Stress

Erhöhte Spiegel von Serotonin im Gehirn scheinen eine Voraussetzung für die anhaltende Kontrolle über kognitive Informationsprozesse unter Stress zu sein. Chronischer Stress könnte zu ständig erhöhten Spiegeln von Serotonin im Gehirn führen. Die Serotoninfreisetzung könnte sich bei chronischer Stress-Exposition erschöpfen, resultierend in einem Abfall der verfügbaren Konzentrationen von Serotonin und Tryptophan unter den funktionellen Bedarf.

So gibt es auch hier die Hypothese, ähnlich wie beim Tyrosin, dass ein erhöhtes Tryptophan/LNAA-Verhältnis die kognitive Leistung nur unter hohem Stress verbessert und nicht unter moderatem Stress oder gar keinem Stress. Auch soll es die Stimmung bei auf Stress anfälligen Individuen unter

Stress verbessern. Tatsächlich zeigten Studien verbesserte kognitive Leistungen nach Tryptophan-Gabe bei Personen mit hohen Stress-Profilen (62).

1.3.2.1.4. Verbesserung des Schlafs und morgendlicher Aufmerksamkeit

Reduzierte Aufmerksamkeit nach schlechtem Schlaf verschlechtert in vielen Fällen die kognitive Leistung. Meistens treten die Verschlechterungen in kognitiven Tests auf, welche anhaltende Aufmerksamkeit überprüfen.

Schlafstörungen sind häufig Teil affektiver Beschwerden und depressiver Symptome.

Serotonin scheint in die Regulation des Schlafes involviert zu sein. Schlaf- und kognitive Störungen scheinen auf eine erniedrigte Serotonin-Aktivität zurückführbar zu sein.

So zeigte eine Studie verbesserte Aufmerksamkeit am Morgen nach einer Tryptophan-Gabe am Abend zuvor (63).

1.3.2.2. TYROSIN ALS VORSTUFE KATECHOLAMINERGER NEUROTRANSMITTER

Synthese und Metabolismus von Tyrosin-abhängigen Neurotransmittern beeinflussen eine Vielfalt von zentralen und peripheren Funktionen.

1.3.2.2.1. Dopamin und Kognition

Die von Tyrosin beeinflussten Dopamin-Neurone, welche auf den mesofrontalen Kortex projizieren, scheinen in das Arbeitsgedächtnis und die Stress-Reaktion involviert zu sein (64).

Das Arbeitsgedächtnis ist unter funktioneller Betrachtungsweise ein Teil des menschlichen Erinnerungsvermögens. Es ist nötig für eine vorübergehende Speicherung. Zum Beispiel wird es benötigt, um einen Satz inhaltlich verstehen zu können, indem man sich am Ende des Satzes auch noch an seinen Anfang erinnern kann. Beim Lösen komplexer Aufgaben, Verstehen der umgebenden Umwelt, Erwerb neuen Wissens und Formulieren und Abwägen neuer Ziele ist das Arbeitsgedächtnis wichtig (65).

Defizite im Arbeitsgedächtnis können eine Folge von Schädigungen im präfrontalen Kortex sein. Solche Defizite können auch durch eine Dopamin-Minderung oder Blockade der Dopamin-Rezeptoren im präfrontalen Kortex verursacht werden (66).

Dopamin ist essentiell für das Lernen. Eine Blockade von Dopamin-Rezeptoren verursacht Lerndefizite (67).

1.3.2.2.2. Wirkung von Tyrosin unter Stress

Eine akute Konfrontation mit Stress ist assoziiert mit Verhaltens- und kognitiven Veränderungen. So nehmen die Beobachtung der Umgebung und die Interaktion mit dieser ab. Auch das Arbeitsgedächtnis verschlechtert sich und die Aufmerksamkeit wird geschmälert.

Neurochemische Veränderungen während einer Stress-Konfrontation führen zu einem erhöhten Umsatz und zu erniedrigten Werten der Katecholamine im ZNS (64).

Die Aufnahme von Tyrosin bei Stress könnte der entscheidende Faktor für eine optimale ZNS-Funktion sein und die nachteiligen Effekte von Stress reduzieren.

Tyrosin-Gabe kann das Katecholamin-Level im Gehirn nur unter bestimmten Umständen erhöhen. Wenn die Katecholamin-Neurone sehr aktiv sind, setzen sie mehr Neurotransmitter frei. Das führt dazu, dass Tyrosin schneller metabolisiert wird, um die Katecholamin-Synthese aufrecht zu halten. Wenn die Tyrosin-Vorräte erschöpft sind, kann die Synthese von Katecholaminen limitiert werden. Eine Nahrungsergänzung mit Tyrosin könnte die Synthese und Freisetzung von Katecholaminen wiederherstellen.

Frühere Studien zeigten, dass Tyrosin die Leistungsabnahme bei hohem Umgebungsstress reduziert. Es soll aber nur einen kleinen Effekt haben bei niedrigem oder moderatem Stress (68).

Auch bei Tieren konnte gezeigt werden, dass Tyrosin nur unter bestimmten Bedingungen auf die Katecholamine im ZNS wirkt. In Ratten stimulieren Injektionen von Tyrosin die Hydroxylierung in dopaminergen Neuronen der Retina, aber nur bei Tieren, welche Licht ausgesetzt werden (12).

Die Gabe von Tyrosin zeigte eine Verbesserung der Leistung in einer Vielzahl von Tests und eine Verminderung der Verhaltens-Defizite, welche mit stressvollen Konditionen assoziiert waren.

Stress-induzierte Minderungen des Arbeitsgedächtnisses wurden durch Tyrosingabe verbessert. Auch die Leistung in Stress-sensitiven Aufmerksamkeitstests und die Konzentration in Anwesenheit eines Distraktors konnte durch Tyrosin-Gabe verbessert werden (64).

Auch durch Kälte verursachter Stress hat zahlreiche Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten eines Menschen. Er bewirkt eine Abnahme der Vigilanz und der Gedankengangfähigkeit, eine Verlängerung der Reaktionszeit und eine Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses. Diese Effekte werden als Resultat der Abnahme von katecholaminergen Neurotransmittern im Gehirn gesehen.

Eine Studie hat ihre Teilnehmer bis zur Brust in kaltem Wasser stehen lassen, um ihre Körperkerntemperatur zu senken. Auch hier führte Tyrosin-Supplementierung zu weniger ausgeprägten kognitiven Defiziten vor allem im Arbeitsgedächtnis der Probanden.

Eine Tyrosin-Einnahme könnte eine effektive Gegenmaßnahme bei anderen Ursachen für körperlichen Stress sein wie Hypoxie, Lärm oder Schlaflosigkeit (68).

Eine weitere Studie arbeitete mit einer Form von Stress, der man im wirklichen Leben eher ausgesetzt sein könnte. Im Rahmen einer Gefechtausbildung befinden sich Kadetten in physisch und psychisch stark belastenden Situationen. In den Niederlanden bekamen Kadetten während der Gefechtausbildung eine Tyrosin-Supplementierung für 5 Tage. Sie zeigten im Vergleich zu Kontrollen mit Placebo-Einnahme ein besseres Abschneiden in den kognitiven Tests Memory Comparison Task und Tracking Test (67).

Bei Ratten zeigte sich durch eine Tyrosin-Gabe auch eine verbesserte physische Leistung im Schwimmen. Auch durch Stress erhöhte Plasma-Spiegel von Corticosterol konnten durch eine Tyrosin-Gabe gesenkt werden (69).

1.3.2.3. BCAA UND DIE NEUROTRANSMITTER IM ZNS

Neurotransmitterveränderungen bilden die Grundlage des Wirkens der BCAA auf das ZNS (42).

Da die BCAA selbst kein Vorläufer für Neurotransmitter sind, haben sie auch keine direkte Auswirkung auf kognitiven Funktionen. Veränderungen der BCAA-Konzentrationen bewirken jedoch eine Veränderung der Verfügbarkeit von Tryptophan und Tyrosin im Gehirn und können so kognitive Funktionen indirekt beeinflussen.

1.3.2.3.1. BCAA-Gabe bei Manie

Eine Aminosäurenmischung ohne Tyrosin und Phenylalanin reduziert die Verfügbarkeit von Tyrosin für das Gehirn und produziert kognitive und neuroendokrine Effekte aufgrund einer reduzierten Dopaminfunktion. Dies könnte einen neuen therapeutischen Ernährungszugang bei Erkrankungen wie Manie und Schizophrenie mit sich bringen, da beide durch eine Überaktivität von Dopamin charakterisiert sind. Mixturen ohne Phenylalanin und Tyrosin sind im Gegensatz zu reiner BCAA-Gabe unappetitlich. Eine BCAA-Gabe reduziert das Verhältnis Tyrosin/BCAA und führt somit auch zu einer verringerten Tyrosin-Aufnahme ins Gehirn.

Eine Therapie mit Dopaminantagonisten hat als Nebeneffekt extrapyramidale Bewegungsstörungen. Eine Normalisierung der präsynaptischen Dopamin-Überaktivität ohne Blockierung des Dopamin-Rezeptors könnte einen neuen Therapieansatz ohne solch unerwünschte Nebenwirkungen bieten (70).

Eine einmalige Dosis von Aminosäuren ohne Tyrosin und Phenylalanin minderte die Schwere der manischen Symptome bei Patienten/Patientinnen mit bipolarer Störung für 6 Stunden.

Eine BCAA-Gabe dagegen war auch in der Lage, manische Symptome zu reduzieren, jedoch weniger effektiv als Tyrosin- und Phenylalanin-freie Getränke. So kam es nur in den ersten paar Stunden zu einer niedrigeren Dopamin-Ausschüttung durch BCAA. Ob es längerfristige oder wiederholbare Effekte gibt, ist nicht klar (71).

Weiters äußerte sich die Wirkung der BCAA auch in einem Prolaktinanstieg und einer Verschlechterung des räumlichen Gedächtnisses. Beides spricht für eine verringerte Dopamin-Aktivität (70).

Bei der Behandlung der Manie mit BCAA sollte berücksichtigt werden, dass ein gewisses Switch-Risiko in die Depression besteht. Bei der Gabe kommt es nämlich nicht nur zu einer verringerten Tyrosin-Aufnahme ins Gehirn, sondern auch zu einer verringerten Tryptophan-Aufnahme, welche zu einer verringerten Serotonin-Synthese führt (72).

1.3.2.3.2. BCAA-Gabe bei zentraler Müdigkeit

Auftretende Müdigkeit während einer länger andauernden körperlichen Tätigkeit hängt von peripheren und zentralen Faktoren ab. Die Dauer der Übung, die Ernährung und der Trainingsstatus spielen dabei eine Rolle. Zu den Ursachen für periphere Müdigkeit zählen Glykogen- und Phosphokreatinin-Bestand im Muskel, die Akkumulation von Protonen und Fehler in der neuromuskulären Transmission. Neurobiologische Faktoren wurden bis jetzt weniger untersucht.

Die blutzuckersenkende Wirkung von körperlicher Aktivität ist zum Beispiel ein Faktor, welcher auch das ZNS beeinflusst.

Serotonin spielt eine wichtige Rolle im Schlaf. Seine Rolle im Auftreten von zentraler Müdigkeit wird debattiert (73). Ein Beispiel für zentrale Müdigkeit ist die Abnahme der Fähigkeit ein Gewicht wiederholt zu heben, obwohl es keine Hinweise dafür gibt, dass sich die maximale Kontraktionskraft des Muskels vermindert hätte (12).

Tryptophan ist die einzige LNAA, welche zu 90% im Plasma an Albumin gebunden ist. 10% von Tryptophan liegen im Plasma in freier Form vor.

Während längerer körperlicher Betätigung werden die BCAA vom Muskel aufgenommen und ihre Plasma-Konzentration wird gesenkt. Gleichzeitig wird der Spiegel an freien Fettsäuren bei längerer körperlicher Anstrengung im Blut erhöht. Die freien Fettsäuren stehen in Konkurrenz mit Tryptophan um die Bindung mit Albumin. Durch diese Konkurrenz entsteht mehr freies Tryptophan, welches nicht an Albumin gebunden ist und das Verhältnis Tryptophan/BCAA wird größer (bei dieser Erklärung spielt nur freies Tryptophan eine Rolle im Verhältnis Tryptophan/BCAA). Eine Folge davon ist eine vermehrte Aufnahme von Tryptophan ins Gehirn und weiters eine vermehrte Serotoninsynthese.

So kommt es auch zu einer erhöhten Freisetzung von Serotonin im Hippocampus und im frontalen Kortex während körperlicher Betätigung. Ob das der Grund für zentrale Müdigkeit ist, wird noch diskutiert (73).

Schließlich gab es Versuche eine während körperlicher Anstrengung auftretende zentrale Müdigkeit mit BCAA-Gabe abzumildern und somit die Leistung zu verbessern. Im Tierexperiment ist dies tatsächlich gelungen. Versuche beim Menschen hatten jedoch keinen Effekt auf dessen physische Leistung (73).

Eine Ursache für die fehlende „Wirksamkeit“ könnte die Auswirkung auf die Katecholaminkonzentrationen durch BCAA-Gabe sein. Bekannt ist zudem, dass Dopamin stimulierende Medikamente die physische Leistung verbessern können. So könnte sich der positive Effekt der BCAA-Gabe auf die Müdigkeit selbst durch den negativen Effekt auf die Dopamin- und Noradrenalin-synthese wieder aufheben (73).

1.3.2.3.3. Weitere Wirkungen der BCAA auf Neurotransmitter

Eine Injektion von Tyrosin führt bei hypertensiven Ratten durch die stimulierende Wirkung auf die Katecholamine zu einem Blutdruckabfall. Dieser Effekt kann durch die gleichzeitige Gabe von Valin geblockt werden. Die Sekretion von Wachstumshormon in Ratten wird durch Serotonin stimuliert und kann durch die Gabe von Tryptophan verstärkt werden. Auch dieser Effekt kann durch die Gabe von Valin geblockt werden.

Bei der tardiven Dyskinesie, einer äußerst schweren Nebenwirkung langfristiger Antipsychotika-Therapien, wurden bei Patienten hohe Phenylalanin-Spiegel beobachtet. Nach der Gabe von BCAA kam es zur Verbesserung der unfreiwilligen, motorischen Bewegungen.

Auch bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) könnten die BCAA durch die Aktivierung der Glutamat-Dehydrogenase eine Wirkung haben. Eine positive Wirkung der BCAA bei ALS ist jedoch noch umstritten (42).

1.4. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESE

Ein möglicher Zusammenhang zwischen den Aminosäurekonzentrationen und kognitiven Funktionen ist in der Literatur nicht klar belegt und zeigt bislang widersprüchliche Ergebnisse.

Die meisten Studien berichten über eine positive Auswirkung von Tyrosin und Tryptophan auf die kognitive Funktion- unter bestimmten Umständen. So zum Beispiel unter Stress oder Hypoxie. Manche Studien berichten jedoch auch über gar keine oder sogar über negative Wirkung von Tryptophan oder Tyrosin auf die Kognition.

Die sich mit dieser Thematik auseinandersetzenden Studien versuchten durch von außen hervorgerufene Veränderungen der Aminosäurespiegel den Zusammenhang zu be- bzw. widerlegen. Die Spiegel von Tyrosin und Tryptophan wurden künstlich gesenkt oder gehoben und ihre Auswirkung auf kognitive Funktionen daraufhin getestet. Ein bestehender Zusammenhang zwischen Tyrosin- /Tryptophanspiegel im Blut und kognitiver Funktion ohne Manipulation bei bipolarer Störung wurde meines Wissens noch nicht in der Literatur untersucht.

Fragestellung

Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Aminosäurespiegeln von Tyrosin, Tryptophan und den BCAA Leucin, Isoleucin und Valin mit der kognitiven Funktion von Bipolar-Erkrankten? Welche Rolle spielen dabei Geschlecht und Gewicht der Patienten/Patientinnen?

Von Bedeutung wäre die Fragestellung, da genannte Aminosäurespiegel von der Ernährung abhängig sind und somit durch bestimmte Diäten manipuliert werden könnten.

Aufgrund der doch mehrheitlich positiven Berichte über die Auswirkung von Tryptophan und Tyrosin auf die kognitive Funktion wird in dieser Arbeit eine positive Korrelation von Tryptophan- und Tyrosinspiegeln mit der kognitiven Funktion erwartet. Da Tyrosin, Tryptophan und die BCAA um den LNAA-Transporter zur Überwindung der Bluthirnschranke im Wettkampf stehen, wäre gleichzeitig eine schlechtere kognitive Funktion bei Patienten/Patientinnen mit im Vergleich zu Tyrosin und Tryptophan höheren BCAA-Werten zu erwarten.

2. Material und Methoden

Diese Diplomarbeit ist Teil eines größeren Forschungsprojekts der Spezialambulanz für bipolar Erkrankte am Landeskrankenhaus Graz. Im Rahmen der sogenannten BIPFAT-Studie wurden bereits über 150 Patienten/Patientinnen mit bipolarer Erkrankung und über 100 Kontrollen untersucht.

Neben den für diese Untersuchung notwendigen Variablen wurden auch zahlreiche andere Parameter erhoben, welche zwar in die Fragestellung der vorliegenden Diplomarbeit nicht miteinbezogen wurden, der Vollständigkeit halber aber kurz erwähnt werden. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

2.1. UNTERSUCHUNGSTEILNEHMER

Grundsätzlich wurden im Rahmen der Studie Personen mit bipolar affektiver Störung I und II über die bipolare Spezialambulanz der Universitätsklinik für Psychiatrie Graz rekrutiert und bei Einwilligung zur Teilnahme in die Studie eingeschlossen.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine euthyme bzw. maximal leicht depressive Stimmungslage der Patienten/Patientinnen, welche mithilfe der Fremd-Rating Fragebögen HAMD³ und YMRS⁴ ermittelt wurde. Weder in der HAMD noch in der YMRS durften die Patienten/Patientinnen mehr als 8 Punkte erreichen. Die euthyme Stimmungslage der Patienten/Patientinnen wurde vor Beginn der Untersuchungen ermittelt.

Zudem wurden Patienten auch aufgrund von bekannten kognitiven Defiziten anderer Ursache aus der Studie ausgeschlossen. So waren Ausschlussgründe zum Beispiel auch aktive, schwere oder psychische hirnorganische Störungen, Status post Schädel-Hirn-Trauma oder Gehirnoperation, angeborene oder frühkindlich erworbene Intelligenzminderung und mittelgradige bis schwere Demenz. Außerdem wurden Probanden/Probandinnen auch aufgrund einer schweren, akuten Drogenabhängigkeit ausgeschlossen.

Mit allen Patienten/Patientinnen wurde ein strukturiertes klinisches Interview (SKID) geführt, um eine genaue Diagnose (bipolar affektive Störung Typ I, II) anhand der DSM-IV-Kriterien vornehmen zu können.

Einschlusskriterium für eine Teilnahme an der Studie als Kontrolle war zusätzlich zu den oben genannten das Fehlen von eigenen psychischen Erkrankungen bzw. in der Familie 1. Grades.

2.2. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die Teilnehmer/Teilnehmerinnen wurden zu Beginn des Untersuchungsablaufs über etwaige Untersuchungen aufgeklärt und bei Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Vor Beginn der

³ Hamilton Rating Scale of Depression

⁴ Young Mania Rating Scale

Untersuchung musste eine Einverständniserklärung seitens der Patienten/Patientinnen unterschrieben werden.

2.2.1. Untersuchungsapparatur

Im Rahmen der BIPFAT-Studie wurde bei jedem Patienten/Patientinnen und jeder Kontrolle eine Messung der elektrophysiologischen Hirnaktivität (EEG) sowie eine bildgebende Untersuchung (MRT) des Schädels und eine Blutabnahme durchgeführt. Neben einem Routinelabor mit Messung von Zucker-, Nieren-, Fett- und anderen Werten wurden spezifische Entzündungsparameter und Aminosäurespiegel im Blut von Patienten/Patientinnen und Kontrollen gemessen.

Im Rahmen einer anthropologischen Untersuchung wurden die Patienten/Patientinnen gewogen, neben dem BMI wurden auch ihr Bauch- und Taillen-Umfang berechnet. Mit einem an der medizinischen Universität Graz entwickelten optischen Messsystem (Lipometer) wurde eine Messung des subkutanen Fettgewebes von Patienten/Patientinnen und Kontrollen durchgeführt.

2.2.2. Fragebögen

Um Ess-, Rauch- und Bewegungsgewohnheiten zu ermitteln wurden in der Studie zahlreiche Fragebögen von Patienten/Patientinnen ausgefüllt. So wurden neben „Food-Craving“- und „Weight-Cycling“- Fragebögen auch ein viertägiges Essensprotokoll von Patienten/Patientinnen und Kontrollen ausgefüllt.

Um demografische Daten wie Alter, Erwerbstätigkeit, Bildungsstand und familiäre Verhältnisse zu erheben wurde eine Reihe von soziodemografischen Fragebögen verwendet.

Da für diese Arbeit nicht relevant, wird auf diese Fragebögen jedoch nicht genauer eingegangen werden.

2.2.3. Kognitive Tests

Die im Folgenden näher beschriebenen Tests messen kognitive Parameter, welche bereits in der Vergangenheit mit der bipolar affektiven Störung assoziiert wurden.

2.2.3.1. Mehrfachwahl-Wortschatzintelligenztest (MWT-B)

Der MWT-B-Test dient zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus, speziell des Niveaus der kristallinen Intelligenz, welche Fähigkeiten erfasst, die im Laufe eines Lebens erlernt oder von der Umwelt bestimmt werden. Mit dem Test erhebt man eine Wissensstichprobe, welche nur geringe Anforderungen an die aktuell verfügbare Leistungsfähigkeit stellt. So werden die Ergebnisse kaum von leichten bis mittelschweren psychischen Störungen beeinflusst. Der MWT-B-Test wird für die Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus verwendet.

Die Testdauer ist bei psychiatrisch unauffälligen Personen etwa fünf Minuten.

Der Test besteht aus 37 Zeilen mit jeweils 5 Wörtern. Von diesen fünf Wörtern gibt es immer jeweils ein Wort, welches tatsächlich existiert und weitere vier Wörter, die erfunden sind. Die Aufgabe der untersuchten Personen ist es, das jeweils richtige Wort durchzustreichen. Im Verlauf des Tests steigt der Schwierigkeitsgrad kontinuierlich an.

Die Gesamtzahl der richtig angekreuzten Zeilen wird bei der Auswertung des Tests mit einer repräsentativen Stichprobe deutschsprachiger Erwachsener verglichen. Danach lassen sich IQ und Prozentrang ermitteln (74).

2.2.3.2. D2-Test: Aufmerksamkeits-Belastungstest

Der D2-Test wird zur Untersuchung der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit für Personen im Altersbereich von 9 bis 60 Jahren verwendet. Er findet in nahezu allen psychologischen Arbeitsbereichen Verwendung.

Der Test misst Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlich visueller Reize und ermöglicht damit die Beurteilung individueller Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen.

In 16 Zeilen müssen die richtigen „d“s durchgestrichen werden. Diese sind kleingeschrieben und haben zusätzlich zwei vertikale Striche. Die vertikalen Striche können beide über dem „d“ sein, darunter oder einer oben und einer unten. Neben den richtigen „d“s mit 2 Strichen gibt es auch solche mit einem Strich oder mit 3 Strichen, welche nicht durchgestrichen werden dürfen. Daneben gibt es auch noch „p“s mit beliebig vielen Strichen, welche auch nicht durchgestrichen werden dürfen. Für jede der 16 Zeilen hat die untersuchte Person 20 Sekunden Zeit. Danach muss wieder eine neue Zeile angefangen werden. Die reine Testdurchführungszeit beträgt 4 Minuten und 40 Sekunden. Die Gesamtzeit einschließlich Instruktion beträgt ca. 8 Minuten.

Die Gültigkeit des Verfahrens wird durch eine große Anzahl von Validitätsuntersuchungen belegt (75).

2.2.3.3. Trail-Making-Test (TMT)

Der TMT ist einer der populärsten neuropsychologischen Tests. Er liefert Ergebnisse über Aufmerksamkeit, psychomotorische Bearbeitungsgeschwindigkeit, kognitive Flexibilität und exekutive Funktionen von untersuchten Subjekten.

Der TMT besteht aus zwei Teilen. Beim TMT-A muss der/die Proband/Probandin mit einer durchgehenden Linie 25 auf dem Papier verteilte Nummern in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Die Aufgabenstellung beim TMT-B ist ähnlich, nur das hier beim Verbinden zwischen Nummern und Buchstaben gewechselt werden muss (z.B. 1, A, 2, B, 3, C, usw.). Gemessen wird die Zeit in Sekunden zum Ausfüllen des Tests, welche dann zur Auswertung herangezogen wird.

Der TMT ist sensitiv auf zahlreiche neurologische Beeinträchtigungen (76).

2.2.3.4. Farb-Wort-Interferenz-Test (FWIT) nach J. R. Stroop- STROOP-Test

Der FWIT eignet sich für Kinder ab 10 Jahren und Erwachsene bis 85 Jahren. Er findet Verwendung in der vorklinischen Funktionsdiagnostik (hirnorganische Störungen, Psychosen usw.) und in der Eignungsdiagnostik (Berufsberatung bzw. Personalauslese für Berufe, die psychische Fitness voraussetzen).

Der FWIT misst Fähigkeiten der Informationsverarbeitung (Auswahl, Codierung und Decodierung) im optisch-verbale Funktionsbereich. Mit dem Test werden die Verarbeitungsgeschwindigkeiten der „Sensu-Konzepto-Motorik“ erfasst (Wahrnehmung, begriffliche Umsetzung und verbale Wiedergabe von Reizen durch Lesen bzw. Benennen). Mittels des Farbe-Wort-Inkongruenzprinzips nach Stroop wird zusätzlich die Stressbelastung und damit die konzentrierte Beanspruchung variiert.

Während des Tests müssen die Teilnehmer/Teilnehmerinnen drei verschiedene Arten von Blättern lesen. So sind auf einem Blatt die Farben „grün“, „blau“, „rot“ und „gelb“ lediglich in schwarzer Schrift in drei Spalten aufgeschrieben. Hier müssen die Probanden/Probandinnen die Farben so schnell wie möglich vorlesen. Auf einem zweiten Blatt sind die Farben nicht mehr aufgeschrieben, sondern in kleinen, rechteckigen Balken aufgemalt. Hier müssen die Probanden/Probandinnen die richtigen Farben benennen. Auf einem dritten Blatt sind Farben aufgeschrieben, jedoch nicht in schwarzer Schrift. Zum Beispiel könnte „blau“ auf dem Blatt stehen, aber in grüner Schrift. Hier ist es die Aufgabe des Probanden die Farbe zu benennen, in der das Wort geschrieben ist, also in unserem Beispiel grün.

Die Dauer zum Durchführen des Tests beträgt ungefähr 10 Minuten (77).

2.2.3.5. California verbal learning test (CVLT)

Der CVLT ermöglicht eine Beurteilung von verbalen Lernstrategien und –prozessen.

Er berücksichtigt dabei neue Erkenntnisse aus der Lern- und Gedächtnisforschung, nach denen je nach Krankheits- und Störungsbild unterschiedliche Aspekte des Lernens und des Gedächtnisses betroffen sein können. Nicht nur die Lernmenge kann beurteilt werden, sondern auch die Zuordnung der einzelnen Begriffe zu semantischen Kategorien und der Einsatz von verschiedenen Lernstrategien.

Der CVLT besteht aus zwei Wortlisten mit jeweils 16 Begriffen. Wortliste A ist die Lernliste, Wortliste B ist die Interferenzaufgabe. Die Wortliste A wird insgesamt fünfmal dargeboten. Nach der Interferenzaufgabe erfolgt der kurzfristige freie Abruf der Wortliste A, dem sich der Abruf mit der Vorgabe der semantischen Oberbegriffe anschließt. Nach einer Pause von 20 Minuten ist wieder der freie Abruf gefordert, danach erfolgt erneut ein Abruf mit Hilfestellung. Für das Wiedererkennen wurden sowohl semantisch wie auch phonematisch ähnliche Ablenker kategorialer Prototypen verwendet.

Der Test ist in deutscher Version seit 2008 in Anwendung und dauert ungefähr 30 bis 40 Minuten, wobei die Pause von 20 Minuten für die Durchführung anderer Tests genutzt werden kann (78).

2.3. UNTERSUCHUNGSABLAUF

Im Rahmen der BIPFAT-Studie wurden die Teilnehmer/Teilnehmerinnen in der Spezialambulanz für bipolar affektive Störungen der Universitätsklinik für Psychiatrie am Landeskrankenhaus Graz untersucht. Am ersten Untersuchungstag wurden bei Patienten/Patientinnen und Kontrollen Blutabnahme, EEG, kognitive Testung und Lipometrie durchgeführt. Im Regelfall bekamen die Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen eine Reihe von Fragebögen nach Hause mit. Am 2. Termin wurde daraufhin eine MRT-Untersuchung durchgeführt, wobei die Teilnehmer/Teilnehmerinnen auch die ausgefüllten Fragebögen wieder zurückbrachten. Über Untersuchungsergebnisse wurde je nach Wunsch telefonisch oder per Email benachrichtigt. Immer wieder gab es auch Informationsveranstaltungen der bipolaren Spezialambulanz, in denen den Teilnehmern/Teilnehmerinnen über die gesammelten Untersuchungsergebnisse im Allgemeinen berichtet wurde.

Zum 1. Termin erschienen die Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen um 8:00 Uhr nüchtern in der Ambulanz der Universitätsklinik für Psychiatrie am Landeskrankenhaus Graz.

Zunächst wurde über die Studie im Allgemeinen und den Untersuchungsablauf aufgeklärt. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten/Patientinnen mittels HAMD und YMRS fremdgeratet, um eine euthyme Stimmungslage sicherzustellen. Waren die Kriterien für eine Studienteilnahme erfüllt, wurde den Probanden/Probandinnen ein venöser Verweilkatheter gesetzt. So kamen die Teilnehmer/Teilnehmerinnen der Studie zunächst zur EEG-Untersuchung und das Blut wurde erst nach einer halben Stunde durch die Leitung entnommen.

Nach der EEG-Untersuchung und der Blutabnahme bekamen die Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen ein Frühstück, welches üblicherweise aus zwei Scheiben Vollkornbrot, 2 Scheiben Käse, 2 Scheiben Schinken, Butter, Marmelade und Kaffee mit Milch bestand. Nach der Frühstückspause wurden demografische und psychiatrische Fragebögen gemeinsam ausgefüllt. Anschließend wurden die Probanden/Probandinnen kognitiv getestet. Vor oder nach der kognitiven Testung wurden die Patienten/Patientinnen von psychologischen oder ärztlichen Mitarbeitern der Spezialambulanz mittels SKID getestet, falls dies nicht schon vorher im Rahmen eines klinischen Interviews bereits durchgeführt wurde.

Als letztes wurden bei den Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen anthropometrische Untersuchungen durchgeführt. Nach Abwiegen, Messung von Bauch- und Taillenumfang und des subkutanen Fettgehalts mittels Lipometrie wurde ein MRT-Termin ausgemacht und die Probanden/Probandinnen konnten wieder entlassen werden, wobei ihnen die auszufüllenden Fragebögen in einem Kuvert mitgegeben wurden.

2.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Unterschiede der Aminosäurenkonzentrationen zwischen Patienten/Patientinnen und Kontrollen wurden mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben berechnet.

Unterschiede der Phenylalanin- und Tyrosin-Konzentrationen zwischen Patienten/Patientinnen und Kontrollen wurden nach Alter kontrolliert sowohl univariat, als auch multivariat untersucht.

Sowohl Leucin, Isoleucin und Valin einzeln, als auch die BCAA gesamt wurden in einer multivariaten Analyse nach Alter kontrolliert im Vergleich bei Patienten/Patientinnen und Kontrollen gemessen.

Der Unterschied der Verhältnisse Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA zwischen Patienten/Patientinnen und Kontrollen wurde ebenfalls mittels einer multivariaten Analyse nach Alter kontrolliert gemessen.

Nach Geschlechtern unterteilt wurden alle obigen Berechnungen ein zweites Mal durchgeführt.

Zusätzlich wurden die Korrelationen der einzelnen Aminosäuren mit dem BMI nach Geschlechtern getrennt berechnet.

Die Unterschiede der Kognition zwischen normalgewichtigen Patienten/Patientinnen mit BD und gesunden Kontrollen wurden berechnet.

Zwischen den Ergebnissen der kognitiven Tests und den Aminosäurenkonzentrationen von Tryptophan, Tyrosin, Phenylalanin und den BCAA wurden Korrelationen berechnet. Folgende Parameter wurden bei den kognitiven Tests für diese Berechnung herangezogen:

- MWTB: Anzahl der richtigen Worte bzw. Prozentrang
- d2-Test: Gesamtpunktzahl bzw. Gesamtpunktzahl minus Fehler
- TMTA und B: Testdauer
- FWIT: Interferenz in Sekunden
- CVLT: Lernsumme der Durchgänge 1 bis 5

Alle Berechnungen wurden mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) durchgeführt.

3. Resultate

3.1. Unterschiede in Aminosäurensiegeln bei Patienten und Kontrollen

Die Summe aller BCAA war bei Patienten/Patientinnen ($p=.045$; $M=559.9$; $SD=99.82$; $N=94^5$) im Vergleich zu den Kontrollen ($M=523.84$; $SD=128.63$; $N=73$) erhöht. Es zeigte sich zudem eine Erhöhung von Isoleucin alleine bei Patienten/Patientinnen ($p=.014$; $M=64.09$; $SD=17.01$; $N=94$) im Vergleich zu der Kontrollgruppe ($M=57.57$; $SD=16.87$; $N=74$). Wenn wir dies für Männer und Frauen getrennt berechneten, fanden wir nur bei weiblichen Patienten höhere Isoleucin-Werte ($p=.044$; $M=58.08$; $SD=14.69$; $N=42$), nicht aber bei Männern oder weiblichen Kontrollen ($N=44$; $M=51.22$; $SD=16.29$).

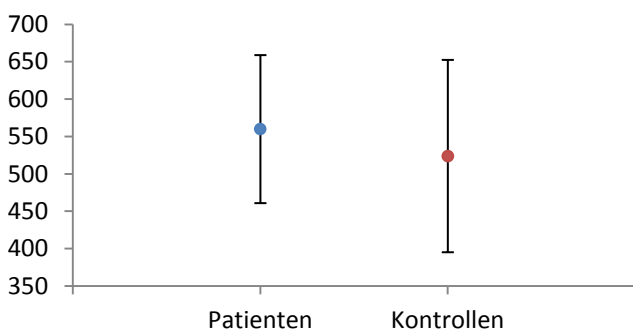


Abbildung 15: Unterschiede der BCAA-Werte bei Patienten/Patientinnen und Kontrollen

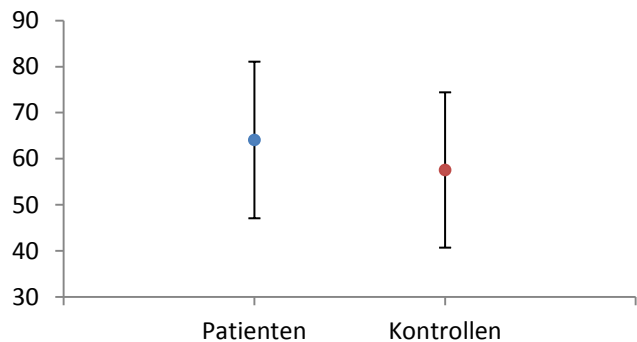


Abbildung 16: Unterschiede der Isoleucin-Werte bei Patienten/Patientinnen und Kontrollen

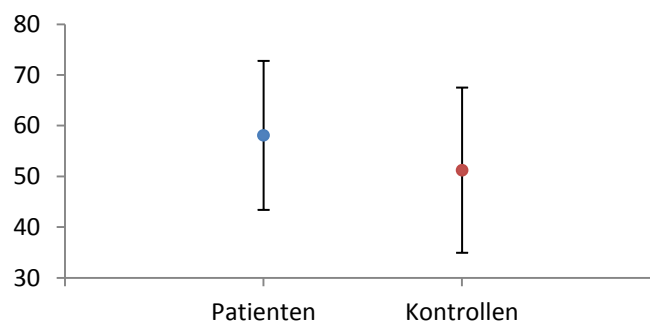


Abbildung 17: Unterschiede der Isoleucin-Werte bei weiblichen Patienten und Kontrollen

⁵ p =Signifikanz, M =Mittelwert, SD = Standardabweichung, N =Fallzahl;

Bei Phenylalanin zeigte sich ein Trend ($p=0.055$), dass bei Patienten/Patientinnen ebenfalls ($N=93$; $M=63.62$, $SD=10.83$) erhöhte Werte, im Vergleich zur Kontrollgruppe ($N=74$, $M=59.69$, $SD=15.43$), vorlagen.

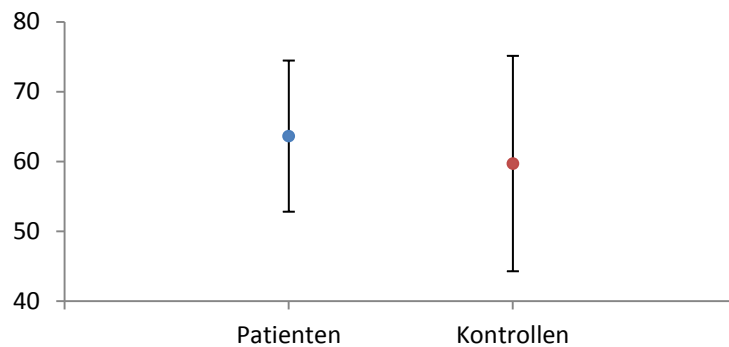


Abbildung 18: Unterschiede der Phenylalanin-Werte bei Patienten/Patientinnen und Kontrollen

Bei Frauen zeigten sich jedoch eindeutig signifikante ($p=0.018$) höhere Spiegel von Phenylalanin in der Patientengruppe ($N=42$, $M=61.85$, $SD=8.52$) als in der Kontrollgruppe ($N=44$, $M=55.18$, $SD=16.02$).

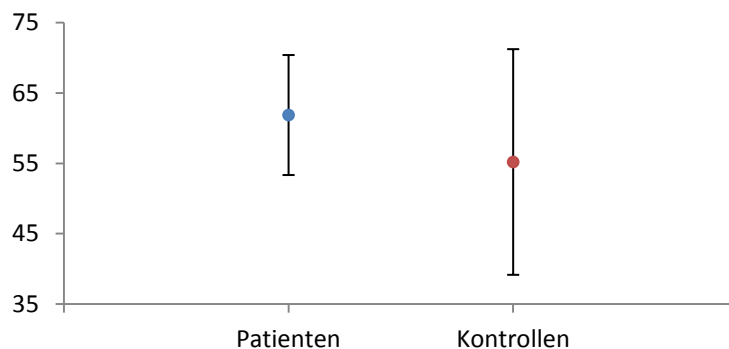


Abbildung 19: Unterschiede der Phenylalanin-Werte bei weiblichen Patienten und Kontrollen

Die Verhältnisse von Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten/Patientinnen und Kontrollen.

Sowohl Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan als auch die gesamten BCAA korrelierten positiv mit dem BMI bei Patienten/Patientinnen und bei Kontrollen.

3.2. Unterschiede in der kognitiven Funktion zwischen Patienten/Patientinnen und Kontrollen

Die benötigte Zeit in TMTA und TMTB, die Konzentrationsleistung im D2-Test, die Interferenz im STROOP-Test sowie die Lernsumme der Durchgänge 1-5 im CVLT waren bei normalgewichtigen Kontrollen besser als bei Patienten/Patientinnen mit BD.

	Patienten/Patientinnen mit BD	Kontrollen
MWTB	M: 30.38 SD: 3.03	M: 30.03 SD: 4.01
TMTA	M: 32.37 SD: 11.81	M: 28.67 SD: 10.8
TMTB	M: 66.16 SD: 18.99	M: 62.63 SD: 22.25
D2	M: 178.38 SD: 40.83	M: 192.19 SD: 48.54
STROOP	M: 74.99 SD: 15.33	M: 67.95 SD: 12.20
CVLT	M: 59.48 SD: 9.47	M: 60.43 SD: 8.86

Tabelle 4: Unterschiede in der Kognition zwischen normalgewichtigen Patienten/Patientinnen und Kontrollen

3.3. Korrelationen zwischen Aminosäurenwerten und kognitiver Testung

Die Anzahl der richtigen Wörter bzw. der Prozentrang im MWTB ergaben eine negative Korrelation mit Phenylalanin bei Patienten/Patientinnen. Das heißt je mehr richtige Lösungen die Patienten/Patientinnen im Test hatten, desto niedrigere Phenylalanin-Werte wurden bei ihnen nachgewiesen.

	Anzahl der richtigen Wörter	Prozentrang
Korr. mit PHE⁶	-0.306	-0.295
Signifikanz	0.023	0.029
Freiheitsgrade	53	53

Tabelle 5: MWTB-Leistung korreliert negativ mit Phenylalanin

Im D2-Test korrelierten die „Gesamtanzahl“ der Punkte und die „Gesamtanzahl minus Fehler“ negativ mit Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin. Das heißt je höher entsprechende Aminosäuren waren, desto schlechter schnitten die Patienten/Patientinnen im D2-Test ab.

⁶ Korrelation mit Phenylalanin

	Korrelation	Signifikanz	Freiheitsgrade
Tryptophan	-0.318	0.018	53
Phenylalanin	-0.302	0.025	53
Tyrosin	-0.284	0.036	53

Tabelle 6: D2-Gesampunkteanzahl korreliert negativ mit Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin

	Korrelation	Signifikanz	Freiheitsgrade
Tryptophan	-0.291	0.031	53
Phenylalanin	-0.272	0.045	53
Tyrosin	-0.254	0.061	53

Tabelle 7: D2-Gesampunkteanzahl minus Fehler korreliert negativ mit Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin

Nach Geschlechtern aufgeteilt korreliert die „Gesamtzahl minus Fehler“ bei männlichen Patienten im D 2-Test negativ mit Tryptophan, Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA.

	Korrelation	Signifikanz	Freiheitsgrade
Tryptophan	-0.363	0.038	31
Tryptophan/BCAA	-0.380	0.029	31
Tyrosin/BCAA	-0.369	0.035	31

Tabelle 8: Korrelationen von Tryptophan, Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA bei männlichen Patienten mit der „Gesamtzahl minus Fehler“ im D2-Test.

Tryptophan, Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA korrelierten negativ mit der Gesamtzahl des D2-Tests bei männlichen Patienten. Das heißt je höher die Werte von Tryptophan und Tyrosin waren, desto schlechter schnitten die Patienten im D2-Test ab.

	Korrelation	Signifikanz	Freiheitsgrade
Tryptophan	-0.403	0.02	31
Tryptophan/BCAA	-0.42	0.015	31
Tyrosin/BCAA	-0.41	0.018	31

Tabelle 9: Korrelationen von Tryptophan, Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA bei männlichen Patienten mit der „Gesamtzahl“ im D2-Test.

Die Lernsumme im CVLT von Durchgang 1 bis 5 zeigte keine signifikanten Korrelationen mit den untersuchten Aminosäuren.

In der männlichen Patientengruppe korrelierten Leucin-Werte negativ mit der Dauer des Trail Making Test B. Das heißt je besser die männlichen Patienten im Test abschnitten, desto höhere Leucin-Werte hatten sie.

Bei männlichen Patienten korrelierte das Verhältnis von Tryptophan/BCAA positiv mit der Zeit zum Ausüben des Trail Making Test B. Das heißt je besser die männlichen Patienten im Test abschnitten, desto niedriger war das Verhältnis von Tryptophan/BCAA.

	Korrelation	Signifikanz	Freiheitsgrade
Leucin	-0.358	0.048	29
Tryptophan/BCAA	0.404	0.024	29

Tabelle 10: Korrelationen von Leucin und Tryptophan/BCAA mit der Zeit zum Ausüben des Trail Making Test B bei männlichen Patienten

Das Verhältnis Tyrosin/BCAA korreliert positiv mit der benötigten Zeit zum ausüben des Stroop-Test bei männlichen Patienten. Das heißt je besser die Patienten im Test abschnitten, desto niedriger war das Verhältnis von Tyrosin/BCAA.

	Korrelation	Signifikanz	Freiheitsgrade
Tyrosin/BCAA	0.37	0.048	27

Tabelle 11: Korrelation Tyrosin/BCAA mit der Zeit zum Ausüben des STROOP-Test

3.3.1. ÜBERBLICK ÜBER DIE KORRELATIONEN ZWISCHEN AMINOSÄURENWERTEN UND KOGNITIVER TESTUNG

CVLT und Trail Making Test A korrelierten in keiner Weise mit den von uns gemessenen Aminosäurespiegeln.

Bei männlichen Patienten korrelierte die Leistung im STROOP-Test negativ mit dem Verhältnis Tyrosin/BCAA.

Im D2-Test korrelierten insgesamt Tryptophan und Tyrosin negativ mit der Leistung der Patienten/Patientinnen („Gesamtzahl“ und „Gesamtzahl minus Fehler“). Bei männlichen Patienten zeigte sich zusätzlich, dass auch die Verhältnisse Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA negativ mit der Leistung der Patienten korrelieren. Das heißt je besser die Patienten im Test abschnitten, desto niedriger waren die Verhältnisse.

Beim Trail Making B Test zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der benötigten Zeit zum Ausüben des Tests und dem Verhältnis Tryptophan/BCAA. Das heißt je besser die Patienten im Test abschnitten, desto niedriger war das Verhältnis Tryptophan/BCAA. Zusätzlich zeigte sich eine negative Korrelation mit Leucin. Das heißt, je besser die Patienten im Test abschnitten, desto höhere Leucin-Werte hatten sie.

Korrelationen	<i>Tyrosin</i>	<i>Tryptophan</i>	<i>Tyr/BCAA oder Trp/BCAA</i>
CVLT	x ⁷	x	x
STROOP (in Sek.) ⁸	x	x	m ⁹ : positive Korrelation mit Tyr/BCAA (r=0.37, p=0.048) ¹⁰
D2	negative Korrelation (r=-0.284; p=0.036)	negative Korrelation (r=-0.318; p=0.018)	m: negative Korrelation mit Tyr/BCAA (r=0.41;p=-0.18) und Trp/BCAA (r=-0.42; p=0.015)
TMTA (in Sek.)	x	x	x
TMTB (in Sek.)	x	x	m: positive Korrelation mit Tryptophan /BCAA (r=0.404; p=0.024)

Tabelle 12: Überblick der Korrelationen zwischen Aminosäuren und kognitiver Testung

⁷ Keine signifikanten Korrelationen

⁸ In Sekunden

⁹ m= männliche Patienten

¹⁰ r= Korrelation

4. Diskussion

Die vorhandenen Korrelationen zwischen den von uns gemessenen Aminosäurekonzentrationen und den Ergebnissen der kognitiven Testung unterstützen unsere Hypothese nicht.

Die BCAA-Werte waren unter unseren Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen bei den Patienten/Patientinnen höher als bei den Kontrollen. Die Verhältnisse von Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA jedoch waren in beiden Gruppen, sowohl bei Patienten/Patientinnen, als auch bei Kontrollen, nicht unterschiedlich. Dies widerspricht unserer Hypothese, da wir die höheren Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA Verhältnisse in Verbindung mit einer besseren kognitiven Leistung brachten und diese Verhältnisse somit bei den Patienten/Patientinnen niedriger sein müssten als in der Kontrollgruppe. Niedrigere Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA Verhältnisse bedeuten, dass aufgrund des kompetitiven Transports die Bluthirnschranke mehr BCAA und weniger Tryptophan und Tyrosin passieren.

Unsere männlichen Studienteilnehmer zeigten bessere Exekutivfunktionen bei einem niedrigeren Tryptophan/BCAA-Verhältnis. Das heißt, je niedriger Tryptophan und je höher die BCAA waren, desto besser waren die Patienten in dem die exekutiven Funktionen messenden TMTB.

Mendelsohn 2009 berichtet darüber, dass die akute Tryptophan Depletion keine Auswirkung auf die exekutiven Funktionen hat. Das bedeutet genauer, dass künstlich herabgesetzte Serotoninkonzentrationen die exekutiven Funktionen nicht beeinflussen. Mendelsohn zieht daraus die Schlussfolgerung, dass Serotonin in den exekutiven Funktionen wohl keine entscheidend regulierende Funktion einnimmt (28). Dass, wie unsere Ergebnisse suggerieren, sich höhere BCAA-Werte in Verbindung mit niedrigeren Tryptophan-Werten besser auf die exekutiven Funktionen auswirken, könnte man versuchen mit dem Phänomen der zentralen Müdigkeit zu erklären, welches mit höheren Tryptophanspiegeln assoziiert wird (79).

Die im D2-Test gemessenen Aufmerksamkeitsdefizite schienen mit höheren Tyrosin- und Tryptophan-Werten bei unseren Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen zu korrelieren. Bei Männern korrelierte eine schlechtere Aufmerksamkeit auch mit den Verhältnissen Tryptophan/BCAA und Tyrosin/BCAA.

Die Aufmerksamkeit wird durch ein vielfältiges Netzwerk von neuronalen Substraten vermittelt, einschließlich im präfrontalen, anterior cingulären und posterior parietalen Kortex (28).

Der präfrontale Kortex ist nicht nur für die Aufmerksamkeit eine für die Regulation entscheidende Lokation im Gehirn, sondern auch für die exekutiven Funktionen. Er wird durch ein multiples Neurotransmittersystem innerviert und es ist vermutlich unzureichend, sein Wirken nur mit

einzelnen Variablen wie den Neurotransmittervorläufern Tyrosin und Tryptophan in Bezug zu setzen (80).

Frühere Studien zeigten verbesserte Leistungen in der Aufmerksamkeit und in der Konzentration bei Einnahme von Tyrosin unter den Bedingungen von Stress (63, 66). Bei Bedingungen von keinem bis moderatem Stress soll Tyrosin-Gabe jedoch nur keine bis geringe Wirkung haben (68). Es ist zu berücksichtigen, dass unsere Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen keinen starken Stressoren ausgesetzt wurden und sich untersuchungsbedingt vermutlich unter moderatem Stress befanden. Das individuelle Stresslevel wurde jedoch nicht gemessen und könnte daher die Ergebnisse beeinflusst haben.

Die Informationsverarbeitung im optisch-verbale Funktionsbereich, gemessen mit dem STROOP-Test, zeigte eine negative Korrelation zu dem Verhältnis Tyrosin/BCAA. *Morgan 2007* zeigte bei diesem Test verlängerte Reaktionszeiten bei Tryptophan-Einnahme (81). Über eine Untersuchung der Leistung im STROOP-Test bei Tyrosin-Einnahme wurde, meines Wissens, noch nicht berichtet und somit gibt es auch keine Vergleichswerte dieser Untersuchungsergebnisse.

In den Tests CVLT und TMTA zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Aminosäurenkonzentrationen und Testergebnissen.

Aufgrund der starken ernährungsbedingten Schwankungen der Aminosäurenkonzentrationen könnten all diese Ergebnisse jedoch auch rein zufällig zustande gekommen sein und müssten im Rahmen größerer Studien erneut untersucht werden, um verifiziert oder falsifiziert zu werden. Festzuhalten bleibt aber, dass alle Teilnehmer/Teilnehmerinnen vorgaben seit zumindest 8h nüchtern zu sein und ernährungsbedingte Schwankungen daher nur eine untergeordnete Rolle spielen sollten.

4.1. Wieso wurde unsere Hypothese durch die Resultate nicht unterstützt?

Dafür kann es mehrere Gründe geben. Zum einen gab es bis jetzt auch keine Ergebnisse über Korrelationen von Aminosäurenkonzentrationen und kognitiver Funktion in der Form, in der wir sie untersucht haben. Bis jetzt wurde die kognitive Funktion nur mit manipulierten Spiegeln von Tryptophan und Tyrosin verglichen. Bei Tryptophan geschah das in den meisten Fällen durch die akute Tryptophan Depletion (28), zum Senken der Tryptophan-Spiegel, oder durch die Gabe von Tryptophan i.v. (59) oder α -Lactalbumin (60) zum Heben dieser Spiegel. Somit wurde die Serotonin-Konzentration moduliert.

Bei Tyrosin ist die Studienlage ähnlich. Die Auswirkung von Tyrosin auf die katecholaminergen Neurotransmitter wurde durch das Senken und Heben der Tyrosin-Spiegel getestet. Eine direkte

Beobachtung der Korrelation zwischen *bestehenden* Tyrosin-Spiegeln und kognitiver Testung gab es auch hier nicht. Wo ist dabei aber der bedeutende Unterschied zu unseren Untersuchungen?

Über positive Auswirkungen von Tyrosin wurde vor allem im Zusammenhang mit Stress berichtet. So wurde vermutet, dass das ratenlimitierende Enzym *aromatische L-Aminosäuren-Decarboxylase* für die Synthese der Neurotransmitter aus den Vorläuferaminoacids bei gewöhnlichen Bedingungen nicht voll gesättigt ist. Eine Veränderung der Aminosäurekonzentrationen, also ein „Mehr“ oder „Weniger“ von diesen, hat somit schnelle Auswirkungen auf die Synthese von entsprechenden Neurotransmittern. Studien berichten, dass im Gegensatz zu normalen Bedingungen die Tyrosin-Vorräte im Gehirn bei Stress erschöpft werden können. Unter solchen Bedingungen kann eine Nahrungsergänzung mit Tyrosin die Synthese und Freisetzung der Katecholamine wiederherstellen. Verbesserungen in der kognitiven Funktion durch Tyrosin-Gabe zeigten sich bei Probanden/Probandinnen unter den Bedingungen von Stress wie Kälte oder Hypoxie. Dagegen zeigte sich in mehreren Untersuchungen eine geringe bis gar keine Wirkung von Tyrosin-Ergänzung bei Personen unter Bedingungen von gar keinem oder moderatem Stress (68).

Unsere Fragestellung ging von einer anderen Seite an diese Thematik heran. Ob die Individuen, welche unter den Bedingungen von Stress in kognitiven Tests besser abschneiden als andere, *von vornherein*, also ohne Manipulation, höhere Tyrosinspiegel haben, ist offen. So wäre es interessant zu wissen, ob die gleichen Individuen, welche unter Stress getestet worden sind, ohne Tyrosin-Gabe eine schlechtere kognitive Funktion zeigen würden als mit Tyrosin-Gabe oder umgekehrt.

Die Studien, welche die Wirkung von Tryptophan beschrieben, zeigten vor allem kognitive Defizite durch verminderte Aufnahme von Tryptophan ins Gehirn auf. Die akute Tryptophan Depletion (ATD) ist eine valide Methode, um zentrale Serotonin-Werte zu senken. So zeigten sich bei einer ATD Einschränkungen im episodischen Gedächtnis. Die ATD-Studien berichten, dass niedrige Serotonin-Werte zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses führen bei verschiedenen, mit serotoninerger Dysfunktion einhergehenden psychiatrischen Erkrankungen, zu welchen auch die bipolare Störung zählt. Auf die exekutiven Funktionen sollen die ATD keine Auswirkung haben. Auf die Aufmerksamkeit zeigte die ATD in manchen Fällen keine Wirkung, in manchen Fällen sogar eine positive (28).

In diesen Studien zeigten sich also kognitive Dysfunktionen in Korrelation mit niedrigeren Serotonin-Werten. Im Gegensatz dazu haben wir in unseren Untersuchungen *bestehende* Tryptophan-Spiegel mit der kognitiven Funktion verglichen. Ob unsere Patienten/Patientinnen und Kontrollen durch eine ATD schlechtere kognitive Ergebnisse zeigen würden, bleibt offen. Wenn man den ATD-Studien Glauben schenkt, dann vermutlich schon.

Zum einen berichten Studien über kognitive Defizite durch Senkung des zentralen Serotoninspiegels mittels ATD (28), zum anderen berichten Studien aber auch über kognitive Defizite durch

Tryptophan-Gabe, vor allem wegen auftretender Schläfrigkeit und eine mentale „Verlangsamung“ im Rahmen einer zentralen Müdigkeit (81). Man sieht, auch in den bestehenden Studien gibt es mehr oder weniger widersprüchliche Aussagen über die Wirkung des Tryptophans und Serotonins auf die kognitive Funktion. Vermutlich steckt hinter dieser Widersprüchlichkeit die Vielfalt der Serotoninrezeptoren, welche je nach Region, in der sie sich befinden, verschiedene Auswirkungen haben können. Eine Stimulation mit Tryptophan und die damit gesteigerte Serotoninsynthese sind nicht selektiv gegenüber einem bestimmten Serotonin-Rezeptor. Zudem kann durch die Messung von peripheren Tryptophan Werten kein sicherer Rückschluss auf die im Gehirn wirksamen Tryptophan Konzentrationen gezogen werden.

Unsere Resultate zeigen, dass kognitive Dysfunktion bei Patienten/Patientinnen und Kontrollen in unserer Studie nicht von einzelnen Werten wie Aminosäurenkonzentrationen hergeleitet werden konnten. Auch wenn einzelne Studien über bessere kognitive Funktion bei höheren Tryptophan- und Tyrosin-Werten berichten, konnten wir das bei unseren bipolaren Patienten/Patientinnen nicht replizieren.

5. Konklusion

Wenn Tryptophan und Tyrosin eine Wirkung auf die Kognition haben, dann eine das ursprüngliche Niveau der Kognition verändernde. Der Ansatz, dass allein höhere Spiegel von Tyrosin und Tryptophan mit besseren kognitiven Funktionen einhergehen, konnte von uns nicht bestätigt werden.

Offensichtlich haben Tyrosin und Tryptophan eine Auswirkung auf die kognitiven Fähigkeiten von Individuen, unter bestimmten Umständen oder auch im Allgemeinen. Um in unserer Studie genauere Aussagen über den Zusammenhang von Tryptophan und Tyrosin mit den kognitiven Fähigkeiten zu machen, bräuchte man jedoch Vergleichswerte von den Leistungen unserer Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen in den kognitiven Testungen. Man müsste bei jedem/jeder Patienten/Patientin und bei jeder Kontrolle im Rahmen von zwei Testungen die Aminosäurenkonzentrationen im Vergleich zu der kognitiven Funktion messen. Wenn die kognitive Funktion bei der ersten Untersuchung mit gewissen Aminosäurenkonzentrationen zusammenhängt, könnte man beobachten, ob sich die kognitive Funktion bei der zweiten Testung bei niedrigeren oder höheren Aminosäurenkonzentrationen verändert oder ob sie bei gleichen Konzentrationen unverändert bleibt. Denn die Aminosäurenkonzentrationen im Plasma sind stark abhängig von der Ernährung und so von Tag zu Tag verschieden.

Dieser Versuch könnte zeigen, inwiefern die Konzentrationen von Tyrosin und Tryptophan ohne Modulation die kognitiven Fähigkeiten von Individuen beeinflussen.

6. Limitationen

Bei Anwendung einer Bonferroni-Korrektur wären die von uns als signifikant gemessenen Ergebnisse nicht mehr signifikant. Da es sich aber um eine klinische Studie handelt, könnten die errechneten Signifikanzen durchaus von Bedeutung sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Haack S, Pfennig A, Bauer PDM. Bipolare Depression. *Nervenarzt*. 2010 May 1;81(5):525–30.
2. Clinical practice guideline: The diagnosis and treatment of bipolar disorder—recommendations from the current S3 guideline. *Dtsch Arzteblatt Online* [Internet]. 2013 Feb 8 [cited 2014 Jul 22]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0092>
3. Agronomy 317 - Iowa State University [Internet]. [cited 2014 Jul 30]. Available from: http://agron-www.agron.iastate.edu/Courses/Agron317/AA_inhibitors.htm
4. Shikimisäureweg - Kompaktlexikon der Biologie [Internet]. [cited 2014 Jul 30]. Available from: <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/shikimisaeureweg/10787>
5. Tyrosin [Internet]. Wikipedia. 2014 [cited 2014 Jul 30]. Available from: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Tyrosin&oldid=131495174>
6. Tryptophan [Internet]. Wikipedia. 2014 [cited 2014 Jul 30]. Available from: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Tryptophan&oldid=131896527>
7. Stress, chronische Erschöpfung und Burn-Out Syndrom - Arztpraxis für ganzheitliche Medizin Dr. A. Balthasar, Schorndorf [Internet]. [cited 2014 Aug 1]. Available from: <http://drandreasbalthasar.de/stress-chronische-ersch%C3%B6pfung-und-burn-out-syndrom/>
8. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008 Jun;31(3):187–99.
9. All About BCAA [Internet]. Precision Nutrition. [cited 2014 Jul 22]. Available from: <http://www.precisionnutrition.com/all-about-bcaas>
10. Huang Y, Zhou M, Sun H, Wang Y. Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit? *Cardiovasc Res*. 2011 May 1;90(2):220–3.
11. Olimp - BCAA Xplode - 500g [Internet]. [cited 2014 Jul 23]. Available from: <http://www.muscle-line.de/Olimp-BCAA-Xplode>
12. Fernstrom JD. Large neutral amino acids: dietary effects on brain neurochemistry and function. *Amino Acids*. 2013 Sep;45(3):419–30.
13. DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion, 2012.
14. Bauer M, Lemke MR. *Affektive Störungen: 38 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2004.
15. Tölle R, Windgassen, Klaus. *Psychiatrie: einschließlich Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
16. A Short History of Bipolar Disorder [Internet]. [cited 2014 Jan 28]. Available from: <http://www.psychologytoday.com/blog/and-see/201206/short-history-bipolar-disorder>
17. History of bipolar disorder [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2014 [cited 2014 Jan 28]. Available from: http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=History_of_bipolar_disorder&oldid=591658075
18. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. *Kompodium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin: Springer; 2013.

19. Deister A, Laux G, Möller H-J. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Stuttgart: Thieme; 2013.
20. Castilla-Puentes R, Sala R, Ng B, Galvez J, Camacho A. Anxiety Disorders and Rapid Cycling: Data From a Cohort of 8129 Youths With Bipolar Disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2013 Dec;201(12):1060–5.
21. Price AL, Marzani-Nissen GR. Bipolar disorders: a review. *Am Fam Physician*. 2012 Mar 1;85(5):483–93.
22. Schomburg D, Michal G. *Biochemical pathways: an atlas of biochemistry and molecular biology*. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons; 2012.
23. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Gatto GJ. *Biochemie*. Heidelberg: Springer Spektrum; 2013.
24. Biele C, Horton HR. *Biochemie*. München [u.a.]: Pearson Studium; 2008.
25. Rassow J. *Biochemie*. Stuttgart: Thieme; 2012.
26. Falbe J, Römpf H. *Basislexikon Chemie*. Stuttgart: G. Thieme; 1998.
27. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol*. 2003 May;24(5):242–8.
28. Mendelsohn D, Riedel WJ, Sambeth A. Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Jun;33(6):926–52.
29. Schütz L-M. *Verzweigkettige Aminosäuren und Sport*. diplom.de; 2011. 59 p.
30. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr*. 2006 Jan;136(1 Suppl):207S – 11S.
31. Tom A, Nair KS. Assessment of Branched-Chain Amino Acid Status and Potential for Biomarkers. *J Nutr*. 2006 Jan 1;136(1):324S – 330S.
32. Harris RA, Joshi M, Jeoung NH, Obayashi M. Overview of the Molecular and Biochemical Basis of Branched-Chain Amino Acid Catabolism. *J Nutr*. 2005 Jun 1;135(6):1527S – 1530S.
33. OMIM Entry - # 248600 - MAPLE SYRUP URINE DISEASE; MSUD [Internet]. [cited 2014 Jul 22]. Available from: <http://www.omim.org/entry/248600>
34. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013 Dec;84(6):1096–107.
35. Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Nov 21;19(43):7620–9.
36. Ishikawa T. Early administration of branched-chain amino acid granules. *World J Gastroenterol WJG*. 2012 Sep 7;18(33):4486–90.
37. Gleeson M. Interrelationship between Physical Activity and Branched-Chain Amino Acids. *J Nutr*. 2005 Jun 1;135(6):1591S – 1595S.

38. Wagenmakers AJ. Amino acid supplements to improve athletic performance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999 Nov;2(6):539–44.
39. Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czechoslov*. 2011 Mar;155(1):19–26.
40. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord*. 2009 Mar;11(2):113–25.
41. Lackner N, Bengesser S, Birner A, Painold AM, Reininghaus B, Weiss EM, et al. Impaired cognitive function in euthymic bipolar individuals: Associations with overweight, upper trunk body fat and abdominal obesity. *J Clin Psychiatry*. 2014 Aug;
42. Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr*. 2005 Jun;135(6 Suppl):1539S – 46S.
43. Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;87(2):173–7.
44. Smith SE, Pihl RO, Young SN, Ervin FR. A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;91(4):451–7.
45. Weltzin TE, Fernstrom JD, McConaha C, Kaye WH. Acute tryptophan depletion in bulimia: effects on large neutral amino acids. *Biol Psychiatry*. 1994 Mar 15;35(6):388–97.
46. Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 1996 Nov;15(5):465–74.
47. Weltzin TE, Fernstrom MH, Fernstrom JD, Neuberger SK, Kaye WH. Acute tryptophan depletion and increased food intake and irritability in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1995 Nov;152(11):1668–71.
48. Oldman AD, Walsh AE, Salkovskis P, Laver DA, Cowen PJ. Effect of acute tryptophan depletion on mood and appetite in healthy female volunteers. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 1994 Jan;8(1):8–13.
49. Luciana M, Burgund ED, Berman M, Hanson KL. Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2001 Dec;15(4):219–30.
50. Porter RJ, Lunn BS, O'Brien JT. Effects of acute tryptophan depletion on cognitive function in Alzheimer's disease and in the healthy elderly. *Psychol Med*. 2003 Jan;33(1):41–9.
51. Stewart ME, Deary IJ, Ebmeier KP. Neuroticism as a predictor of mood change: the effects of tryptophan depletion. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2002 Sep;181:242–7.
52. Mace J, Porter R, O'Brien J, Gallagher P. Cognitive effects of acute tryptophan depletion in the healthy elderly. *Acta Neuropsychiatr*. 2008 Apr 1;20(2):78–86.
53. Harrison BJ, Olver JS, Norman TR, Burrows GD, Wesnes KA, Nathan PJ. Selective effects of acute serotonin and catecholamine depletion on memory in healthy women. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2004 Mar;18(1):32–40.

54. Gallagher P, Massey AE, Young AH, McAllister-Williams RH. Effects of acute tryptophan depletion on executive function in healthy male volunteers. *BMC Psychiatry*. 2003 Aug 4;3:10.
55. Scholes KE, Harrison BJ, O'Neill BV, Leung S, Croft RJ, Pipingas A, et al. Acute serotonin and dopamine depletion improves attentional control: findings from the stroop task. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2007 Jul;32(7):1600–10.
56. Booij L, Van der Does AJW, Riedel WJ. Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Mol Psychiatry*. 2003 Nov;8(12):951–73.
57. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002 Aug 15;35(4):625–41.
58. Riedel WJ, Klaassen T, Griez E, Honig A, Menheere PPCA, van Praag HM. Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2002 Mar;26(3):358–67.
59. Sobczak S, Honig A, Schmitt J a. J, Riedel WJ. Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2003 Apr;28(4):711–9.
60. Markus CR, Firk C, Gerhardt C, Kloek J, Smolders GF. Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Nov;201(1):107–14.
61. Van de Rest O, van der Zwaluw NL, de Groot LCPGM. Literature review on the role of dietary protein and amino acids in cognitive functioning and cognitive decline. *Amino Acids*. 2013 Nov;45(5):1035–45.
62. Markus CR, Olivier B, de Haan EHF. Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jun;75(6):1051–6.
63. Markus CR, Jonkman LM, Lammers JHCM, Deutz NEP, Messer MH, Rigtering N. Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *Am J Clin Nutr*. 2005 May;81(5):1026–33.
64. Thomas JR, Lockwood PA, Singh A, Deuster PA. Tyrosine improves working memory in a multitasking environment. *Pharmacol Biochem Behav*. 1999 Nov;64(3):495–500.
65. Baddeley A. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012;63(1):1–29.
66. Tam SY, Roth RH. Mesoprefrontal dopaminergic neurons: can tyrosine availability influence their functions? *Biochem Pharmacol*. 1997 Feb 21;53(4):441–53.
67. Deijen JB, Wientjes CJ, Vullings HF, Cloin PA, Langefeld JJ. Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. *Brain Res Bull*. 1999 Jan 15;48(2):203–9.
68. Mahoney CR, Castellani J, Kramer FM, Young A, Lieberman HR. Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. *Physiol Behav*. 2007 Nov 23;92(4):575–82.

69. Yeghiayan SK, Luo S, Shukitt-Hale B, Lieberman HR. Tyrosine improves behavioral and neurochemical deficits caused by cold exposure. *Physiol Behav.* 2001 Feb;72(3):311–6.
70. Gijsman H, Scarnà A, Harmer C, McTavish S, Odontiadis J, Cowen P, et al. A dose-finding study on the effects of branch chain amino acids on surrogate markers of brain dopamine function. *Psychopharmacology (Berl).* 2002 Mar 1;160(2):192–7.
71. Scarna A, Gijsman HJ, McTavish SFB, Harmer CJ, Cowen PJ, Goodwin GM. Effects of a branched-chain amino acid drink in mania. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2003 Mar;182:210–3.
72. Scarnà A, McTavish SFB, Cowen PJ, Goodwin GM, Rogers RD. The effects of a branched chain amino acid mixture supplemented with tryptophan on biochemical indices of neurotransmitter function and decision-making. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 Jun;179(4):761–8.
73. Blomstrand E. A role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue. *J Nutr.* 2006 Feb;136(2):544S – 547S.
74. Lehrl S. *Manual zum MWT-B.* Balingen: Spitta-Verl.; 2005.
75. Brickenkamp R, Zillmer E. *The d2 test of attention.* Toronto: Hogrefe & Huber; 1998.
76. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004 Mar;19(2):203–14.
77. Bäuml G. *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop : Handanweisung / von Günther Bäuml.* Göttingen: Verlag für Psychologie Hogrefe; 1984.
78. Niemann H., Sturm W., Thöne-Otto A. I., Wilmes K. *California Verbal Learning Test - Deutsche Adaptation.* Göttingen: Hogrefe & Huber; 2008.
79. Davis JM, Alderson NL, Welsh RS. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug 1;72(2):573s – 578s.
80. Robbins TW. Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *J Comp Neurol.* 2005 Dec 5;493(1):140–6.
81. Morgan RM, Parry AMM, Arida RM, Matthews PM, Davies B, Castell LM. Effects of elevated plasma tryptophan on brain activation associated with the Stroop task. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Feb;190(3):383–9.