

**Tryptophan-Depletion bei
entgifteten**

alkoholabhängigen

Männern: Serotonerge

Funktion

Substanzverlangen und

Psychopathologie im

Zusammenhang mit dem

Serotonintransporter-Genotyp

Wedekind D

Havemann-Reinecke U

Blickpunkt der Mann 2009; 7 (3)

31-35

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Tryptophan-Depletion bei entgifteten alkoholabhängigen Männern: Serotonerge Funktion, Substanzverlangen und Psychopathologie im Zusammenhang mit dem Serotonintransporter-Genotyp

D. Wedekind, U. Havemann-Reinecke

Kurzfassung: Eine Dysfunktion des serotonergen Systems spielt möglicherweise eine wesentliche Rolle bei Substanzsuchverhalten und Rückfälligkeit der Alkoholabhängigen sowie bei assoziierten affektiven und Angstsymptomen. Der Serotonintransporter- (5-HTTLPR-) Polymorphismus im Zusammenhang mit anxiogenen, depressiogenen und den Suchtdruck steigernden Effekten einer akuten Tryptophandepletion (TD) und induzierte Monoaminveränderungen im Serum bei entgifteten 24 männlichen Alkoholabhängigen wurden in einem randomisierten, kontrollierten Studiendesign untersucht.

TD führte zu signifikanter Erniedrigung von Serum-Tryptophanspiegeln, während die Placebo-Depletion (kompletter Aminosäuretrunk) zu einer signifikanten Erhöhung führte ($p < 0,001$). Die TD führte zu einer signifikanten Zunahme von depressiven Symptomen ($p < 0,05$), während die Placebo-Depletion mit einer Minderung von Suchtdruck und Angstsymptomen einherging ($p < 0,05$). Basale Tryptophanspiegel waren höher bei Trägern des s1-Allels im Vergleich zu l1-

Allel-Trägern (33 % des Kollektivs) des 5-HTTPR ($p < 0,005$). Träger des l1-Genotyps zeigten signifikant höhere depressive und Suchtdrucksymptome im Vergleich zu s1-Allelträgern nach TD ($p < 0,05$).

Die Ergebnisse weisen auf einen relevanten Zusammenhang von serotonerger Funktion und 5-HTTPR auf Psychopathologie und Substanzsuchverhalten bei alkoholabhängigen Männern hin, wobei l1-Allelträger möglicherweise eine Risikogruppe für Rückfälligkeit aufgrund erhöhten Suchtdrucks sowie Angst- und affektiven Symptomen darstellen.

Abstract: A dysfunction of the serotonergic system may play a crucial role in substance craving and the prevalence of relapse in alcohol addiction and associated affective and anxiety symptoms. The serotonin transporter (5-HTTPR) polymorphism has been investigated with regard to monoamine serum level alterations, and anxiogenic, depressive and craving effects induced by acute tryptophan depletion (TD) in 24 detoxified male al-

cohol-addicted subjects within a randomised, controlled study design.

TD resulted in a significant lowering of serum tryptophan levels while placebo depletion (tryptophan-rich drink) led to a significant increase ($p < 0,001$). TD caused a significant increase of depressive symptoms; however, placebo depletion decreased anxious symptoms and substance craving. Basal tryptophan serum levels were higher in carriers of the s1-allele compared to the l1-allele (33 % of subjects) of the 5-HTTPR ($p < 0,005$). Carriers of the l1 genotype had significantly higher depressive and craving symptoms after TD compared to s1-allele carriers ($p < 0,05$).

The results may indicate a relevant relationship between serotonergic function/5-HTTPR genotype and psychopathology/substance craving in detoxified alcohol addicted males. Carriers of the l1-allele may represent a high-risk group for alcohol relapse associated with higher craving and associated anxiety and affective symptoms.

Blickpunkt DER MANN 2009; 7 (3): 31–5.

■ Einleitung

Unterschiedliche Aspekte von Suchterkrankungen und der Alkoholabhängigkeit stehen möglicherweise in einem engen Zusammenhang mit der Funktion des zentralnervösen serotonergen (5-HT-) Systems. Depressive Symptome und Suizidalität [1–3] wie auch aggressives Verhalten und Aspekte von Belohnungs- und Vermeidungsverhalten [4] wurden bei alkoholabhängigen Patienten im Zusammenhang mit einer serotonergen Dysfunktion beschrieben. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Variablen in einem engen Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit von Alkoholrückfällen stehen. Während akuter Alkoholkonsum zu einer vermehrten Serotoninfreisetzung im zentralen Nervensystem führt, geht chronischer schädlicher Alkoholgebrauch mit einer verminderten Verfügbarkeit von Serotonin einher [5]. Eine deutliche Abnahme der Serotonintransporter- (5-HTT-) Dichte im Hirnstamm von Alkoholabhängigen lässt sich wahrscheinlich auf die neurotoxischen Effekte chronischer bzw. wiederholter Intoxikationen mit Alkohol zurückführen [6–7].

Eine etablierte Methode zur vorübergehenden Senkung der zentralnervösen Verfügbarkeit von Serotonin ist die Trypto-

phandepletion (TD) [8–9], bei der akut ein Aminosäuretrunk ohne die essenzielle Aminosäure Tryptophan verabreicht wird, sodass andere langkettige Aminosäuren bevorzugt über den aktiven Transportmechanismus der Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn gelangen und damit die neuronale Produktion von Serotonin aufgrund des relativen Mangels an dessen Precursoren Tryptophan für wenige Stunden erheblich gesenkt wird.

Bei Menschen mit einer depressiven Störung gibt es zahlreiche Untersuchungen, die eine Dysfunktion des serotonergen Systems mithilfe der TD bestätigen konnten. Bei der Alkoholabhängigkeit ist die wissenschaftliche Evidenz noch mäßig. Allerdings konnte gezeigt werden, dass aggressives Verhalten bei nicht abstinenten Patienten mit einer Dysfunktion des serotonergen Systems einhergeht [10–11], und dass durch TD bei abstinenten Alkoholkranken mit einer Vorgeschichte einer Major Depression der Suchtdruck (Craving) zunahm [12]. Ergebnisse bei nicht depressiven Alkoholkranken bezüglich des Suchtdrucks waren bislang widersprüchlich [13–15] und weisen möglicherweise auf eine stärkere Beeinflussbarkeit bei Patienten hin, die erst kurzfristig abstinent sind.

Der Serotonintransporter hat eine essenzielle Rolle bei der Wiederaufnahme des Serotonins aus der Synapse in das Neuron. Die Promotorregion des 5-HTT weist einen funktionell relevanten Polymorphismus auf (kurze [s] und lange [l] Ver-

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen

Korrespondenzadresse: Dr. med. Dirk Wedekind, MSc, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, D-37075 Göttingen, von-Siebold-Straße 5; E-Mail: dwedeki1@gwdg.de

sion), wobei Träger des s-Allels eine geringere Transporterkapazität aufweisen [16]. Diverse Studien zeigten, dass dieser so genannte „5-HT transporter-linked polymorphic region“- (5-HTTLPR-) Genotyp im Wesentlichen die Ausprägung depressiver Symptome nach akuter TD beeinflusst [15, 17–20]. Bei abstinenten Alkoholabhängigen wiesen homozygote ll-Allelträger höhere Depressionswerte nach TD auf als sl- oder ss-Träger [15]. Träger des ll-Genotyps erwiesen sich als vulnerabler für neurotoxische Effekte exzessiven Alkoholgebrauchs als Träger des s-Allels [7] und benötigten zudem höhere Alkoholmengen zur Ausbildung von Intoxikationssymptomen [21].

In dieser Studie sollte der Einfluss einer akuten TD auf affektive und Angstsymptome sowie Substanzsuchverhalten bei frisch alkoholentgifteten Männern in Abhängigkeit vom 5-HTTLPR-Genotyp untersucht werden. Es wurde von der Hypothese ausgegangen, dass TD im Vergleich zur Kontrollbedingung zur vermehrten Ausprägung dieser Variablen führt, insbesondere bei ll-Allelträgern des 5-HTTLPR-Genotyps.

Die Implikationen für die Klinik wären in einer erhöhten Vulnerabilität für Alkoholrückfälligkeit und assoziierte affektive und Angstsymptome von bestimmten Individuen zu sehen, die möglicherweise nicht nur phänotypisch sondern auch genotypisch differenzierbar sind. Bei der wesentlichen gesundheitspolitischen Bedeutung der Alkoholkrankheit bei Männern ist dieser Annahme eine nicht zu unterschätzende Bedeutung beizumessen. Ebenso lässt die Tatsache, dass insbesondere Männer zu einer quasi Selbstmedikation mit Alkohol bei Ängsten und depressiven Symptomen eher tendieren als Frauen [14] von einer hohen geschlechtsspezifischen Relevanz ausgehen.

■ Patienten und Methoden

Patienten und Versuchsaufbau

25 Männer mit einer Alkoholabhängigkeit im Alter zwischen 20 und 57 Jahren wurde im Rahmen einer qualifizierten stationären Entgiftungsmaßnahme in der Universitätsmedizin Göttingen, Abt. für Psychiatrie und Psychotherapie, untersucht. Akute Symptome eines Alkoholentzugssyndroms mussten wenigstens 5 Tage zurückliegen, der letzte Alkoholkonsum aber höchstens 21 Tage. Die Patienten waren frei von aktueller psychotroper Medikation und durften keine Vorgeschichte einer Major Depression, einer anderen Angst- oder affektiven Störung, hirnorganischen oder psychotischen Störung, einer relevanten somatischen Erkrankung oder einer anderen Suchterkrankung außer einer Nikotinabhängigkeit haben.

Nach mündlichem und schriftlichem Einverständnis wurde neben einem diagnostischen Interview eine standardisierte Einschätzung des Schweregrads der Alkoholabhängigkeit (Severity Scale of Alcohol Dependence [SESA] [22] und Münchner Alkoholismus-Test [MALT] [23]) durchgeführt.

Nach 24 Stunden einer tryptophanarmen Diät wurden den Männern randomisiert und doppelt verblindet um 11:30 Uhr eine TD oder eine Placebodepletion (tryptophanhaltiger Aminosäuretrunk) verabreicht. Zuvor wurde eine Blutabnahme zur Bestimmung der betreffenden Monoamine und Metaboliten

durchgeführt, sowie Substanzsuchverhalten (Visuelle Analogskala [24]) und Psychopathologie (State-Trait-Angst-Inventar [STAI] [25]), Montgomery Åsberg Depression Rating Scale [MADRS] [26] und die Hamilton-Angst-Skala [HAMA] [27]) erhoben. Um 16:30 Uhr wurden diese Variablen erneut bestimmt und zusätzlich eine Blutprobe zur Genotypisierung abgenommen. Nach 7 Tagen wurden die Probanden der gleichen Versuchsanordnung unterzogen, bekamen jedoch doppelt verblindet jeweils die andere Trunkvariante im Vergleich zur Vorwoche.

Genetische Analytik und Monoaminmessung

Der Insertions-/Deletions-Polymorphismus des Gens für den 5-HTT wurde nach einer etablierten Methode genotypisiert [28].

Freies und Gesamt-Serum-Tryptophan, Serotonin (5-HT), 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), und Homovanillinmandelsäure (HVS) wurden mittels Hochdruckchromatographie (HPLC) mit fluometrischer Detektion gemessen [29]. Dopamin und Noradrenalin wurden mit HPLC mit elektrochemischer Detektion gemessen [30].

Statistik

Gruppenunterschiede wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Eine Messwiederholungsanalyse (ANOVA) wurde für die Verlaufsvariablen durchgeführt. Effektgrößen (Cohen's d) wurden zur Klärung des Einflusses der Studienprozedur auf die Variablen bestimmt. Analysen für Unterschiede zwischen Genotypgruppen wurde per ANOVA berechnet mit dem 5-HTT-Genotyp als interindividuellem und TD/Placebo als intraindividuellem Faktor und Ausgangswerten neuroendokriner bzw. psychopathologischer Merkmale als Co-Variable.

Ergebnisse

Das mittlere Alter der Untersuchungsgruppe lag bei $44,0 \pm 8,5$ Jahren. Die durchschnittlichen SESA- ($44 \pm 24,8$) und MALT-Werte ($28,2 \pm 7,2$) wiesen auf einen hohen Grad der Alkoholabhängigkeit hin. Alle Probanden hatten Clomethiazol oder Clonazepam im Entzugssyndrom bekommen, waren aber mindestens 5 Tage ohne Medikation gewesen. 33 % der Männer wiesen den ll-Genotyp des 5-HTT auf, 63 % waren Träger des sl-Genotyps und 4 % hatten den ss-Genotyp.

■ Monoamine und Metaboliten

Die Ausgangswerte zeigten eine hohe intraindividuelle Stabilität zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Die TD ging mit einer signifikanten Abnahme von freiem und Gesamt-Tryptophan im Serum (auf etwa 20–35 % der Ausgangswerte) einher, die Effektstärken waren hoch. Interessanterweise resultierte die Placebo-Depletion (tryptophanhaltiger Trunk) in einem signifikanten Anstieg der freien und Gesamt-Tryptophanwerte ($p < 0,001$) auf etwa 2–3-fache Werte ebenfalls mit hohen Effektstärken (Tab. 1). Ausgangswerte zeigten signifikant niedrige Werte bei Trägern des ll-Genotyps verglichen mit dem sl-Genotyp ($p < 0,01$) Anstiege unter der Placebodepletion waren bei Trägern des ll-Genotyps signifikant höher als bei sl-Trägern ($p < 0,05$), während bei Letz-

Tabelle 1: Monoamine und Metaboliten vor und nach TD und Placebo-Depletion

	Tryptophan-Depletion (n = 25) prä-Test	Tryptophan-Depletion (n = 25) post-Test	Placebo-Depletion (n = 25) prä-Test	Placebo-Depletion (n = 25) post-Test
Freies Tryptophan ± SD (µg/ml)	1,19 ± 0,58	0,22 ± 0,15**	1,17 ± 0,49	3,27 ± 1,56*(d = 1,5)
Gesamt Tryptophan ± SD (µg/ml)	11,0 ± 3,2	2,8 ± 1,9* (d = 3,12)	10,4 ± 1,8	26,8 ± 8,8*(d = 1,82)
Serotonin ± SD (ng/ml)	60,2 ± 34,3	68,8 ± 35,0***	60,2 ± 34,6	72,3 ± 40,0***
5-HIAA ± SD (ng/ml)	6,2 ± 2,0	3,9 ± 1,2*	5,4 ± 1,4	6,7 ± 4,9***(d = 1,27)
Noradrenalin ± SD (pg/ml)	538,6 ± 323,5	608,7 ± 277,0	507,9 ± 272	576,6 ± 305,2
Dopamin ± SD (pg/ml)	42,3 ± 20,0	51,7 ± 22,6***	37,2 ± 15,2	50,0 ± 22,6***
Homovanillinsäure ± SD (ng/ml)	8,1 ± 4,8	8,0 ± 3,5	7,2 ± 4,6	7,2 ± 2,4

*: p < 0,001; **: p < 0,01; ***: p < 0,05; d: Effektstärke; SD: Standardabweichung

Tabelle 2: Freies und Gesamt-Tryptophan vor und nach Tryptophan-Depletion und Placebo-Depletion in Abhängigkeit vom 5-HTT-Genotyp

	Freies Tryptophan ng/ml ± SD	Gesamt-Tryptophan µg/ml ± SD
TD prä ll	865,3 ± 222,3	9,54 ± 2,47
TD prä sl	1450,5 ± 580,1	12,16 ± 2,78
TD post ll	151,5 ± 64,0	2,24 ± 1,11
TD post sl	279,1 ± 167,7	3,3 ± 2,28
Plc prä ll	843,3 ± 254,6	8,93 ± 1,69
Plc prä sl	1391,4 ± 498,0	11,18 ± 1,25
Plc post ll	2748 ± 1180,2	26,01 ± 7,24
Plc post sl	3388,6 ± 1661	25,54 ± 8,80

TD: Tryptophan-Depletion; Plc: Placebo; SD: Standardabweichung

teren unter TD die Tryptophanwerte weniger deutlich abfielen als bei ll-Allelträgern (Tab. 2).

5-HT-Werte zeigten unter beiden Versuchsbedingungen bei vergleichbaren Ausgangswerten einen signifikanten Anstieg (p < 0,05). Bemerkenswert scheint, dass Männer, die zum ersten Versuchstag den tryptophanreichen Trunk erhielten (Placebo) vor dem zweiten Versuchstag (TD) signifikant höhere Ausgangswerte hatten als Männer, die zuerst TD bekamen. Die Werte nach TD waren bei ersteren ebenfalls höher als bei letzteren, was auf einen interessanten Erwartungs-Bias hinweisen könnte.

5-Hydroxyindolessigsäure, der Hauptmetabolit des 5-HT, war nach TD signifikant erniedrigt (p < 0,01), das Gegenteil war nach der Placebobedingung der Fall (p < 0,05). Dopaminspiegel waren nach beiden Modalitäten signifikant erhöht. HVA, der Hauptmetabolit des Dopamins, zeigte keine signifikanten Veränderungen, ebenso wie die Noradrenalinwerte (Tab. 1).

■ Psychopathologie

Obwohl bei keinem der Studienteilnehmer eine vorbeschriebene depressive Störung bestand, wiesen einige Männer Werte auf der MADRS auf, die auf ein aktuelles depressives Syndrom hinweisen. Im Mittel waren die Werte jedoch mäßig hoch (Tab. 3). Unter der akuten TD stiegen allerdings die Werte signifikant an, was unter Placebo nicht zu beobachten war. Angstsymptome laut STAI wurden durch die TD nicht wesentlich beeinflusst, fielen interessanterweise unter der

Tabelle 3: Tryptophan- bzw. Placebo-Depletion und Psychopathologie

	Wert vor TD	Wert nach TD	Wert vor Placebo	Wert nach Placebo
MADRS	10,6 ± 9,5	11,1 ± 9,5*	10 ± 8,9	10 ± 9,0
STAI	76,4 ± 23,8	78,6 ± 23,7	78,4 ± 23,3	72,2 ± 22,8**
HAMA	6,9 ± 7,8	7,0 ± 7,9	7,4 ± 8,6	6,6 ± 8,3
VAS	12,1 ± 15,1	12,2 ± 14,7	13,5 ± 18,1	11,5 ± 14,8***

TD: Tryptophan-Depletion; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; STAI: State Trait Anxiety Inventory; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; VAS: Visual Analogue Scale; *: p < 0,01; d = -0,56; **: p < 0,01; d = 0,71; ***: p < 0,05; d = 0,40.

Placebobedingung aber signifikant ab (p < 0,05 [Trait Anxiety] bzw. p < 0,01 [State Anxiety]). Dieser Abfall der Angstwerte war bei ll-Allelträgern signifikant ausgeprägter als bei sl-Allelträgern (p < 0,05). Angstsymptome laut HAMA wurden durch die Placebobedingung leicht gesenkt, jedoch nicht signifikant.

Unter Verabreichung des tryptophanhaltigen Aminosäuretrunks konnte eine signifikante Reduktion des Substanzsuchverhaltens (nach visueller Analog-Skala) festgestellt werden (p < 0,05). Allerdings war die entsprechende Effektstärke eher gering (d = 0,4). Die TD beeinflusste die Variable Suchtdruck wider Erwarten jedoch nicht. Allerdings war der basale Suchtdruck unter Trägern des ll-Genotyps signifikant höher im Vergleich zu sl-Allelträgern (p < 0,01).

■ Diskussion

Trotz des hohen Grades an Komorbidität von z. B. Angst- oder affektiven Störungen ist davon auszugehen, dass eine Dysfunktion des zentralnervösen serotonergen Systems bei alkoholabhängigen Männern nicht ausschließlich durch diese bedingt ist. Entgegen unserer Annahme zeigte sich aber kein relevanter Einfluss einer akuten Tryptophandepletion auf das Substanzsuchtverhalten (Craving) von Probanden, die kürzlich eine Alkoholentgiftung hinter sich gebracht hatten. Vielmehr führte die Maßnahme zu einer signifikanten Zunahme von depressiven Symptomen, obwohl kein Proband eine vorbeschriebene depressive Störung aufwies, und zeigt damit Parallelen zu den zahlreichen TD-Untersuchungen bei affektiven Störungen (z. B. [8]). Interessanterweise resultierte die TD trotz signifikanten Absinkens von Serum-Tryptophanwerten, die vergleichbar mit ähnlichen Studien waren, nicht in einer verstärkten Ängstlichkeit. Überraschenderweise führte

die Verabreichung des tryptophanreichen Placebotrunks neben einer signifikanten Erhöhung der Tryptophanwerte im Serum zu einer Minderung von Craving und Angstsymptomen. Bei Trägern des ll-Allels des 5-HTT, der mit einer höheren Effizienz des neuronalen 5-HT-Rücktransports einhergeht, zeigten sich in dieser Gruppe von alkoholabhängigen, entgifteten Männern im Vergleich zu sl-Allelträgern nicht nur signifikant niedrigere Ausgangswerte des Serumtryptophans, sondern auch eine stärkere Absenkung durch TD und ein stärkerer Anstieg durch Tryptophan-, „Supplementierung“ (Placebo). Damit einher ging auch ein deutlicherer Rückgang von Angstsymptomen beim ll-Genotyp für den 5-HTT. Träger des ll-Genotyps hatten im Vergleich zu sl-Trägern in dieser Untersuchung die höheren basalen Werte für das Merkmal Suchtdruck, obwohl die Ausgangswerte insgesamt nicht ausgesprochen hoch waren. Ein sehr bemerkenswertes Ergebnis dieser Untersuchung ist die Tatsache, dass Männer, die initial innerhalb dieses randomisierten und kontrollierten Studiendesigns zuerst die Placebo-Depletion erhielten, vor der eine Woche später folgenden Verumdepletion höhere basale Tryptophanwerte aufwiesen als Probanden, die zuerst die TD erhielten. Auch zeigten erstere auf die TD ein weniger starkes Absinken der Tryptophanspiegel als Probanden, die mit dem tryptophanhaltigen Trunk noch keine Erfahrung gemacht hatten. Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein Phänomen, das aus einer gewissen Erwartungshaltung aufgrund der anxiolytischen und den Suchtdruck reduzierenden Effekte der Placebobedingung resultiert.

Serotoninspiegel im Serum waren zwar unter beiden Versuchsmodalitäten erhöht, doch weist die Tatsache, dass unter TD der Hauptmetabolit 5-HIES erniedrigt, jedoch nach Placebo erhöht war, auf unterschiedliche Effekte der Maßnahmen auf das serotonerge System hin. Insgesamt scheint die TD die serotonerge Aktivität durch verminderte Tryptophanverfügbarkeit bei diesen Studienteilnehmern zu mindern, während die Tryptophan-Supplementierung das Gegenteil verursacht. Dieser Effekt ist bei ll-Allelträgern ausgeprägter, ebenso wie diese Untergruppe empfänglicher für psychopathologische und Craving-bezogene Veränderungen durch Beeinflussung des serotonergen Systems zu sein scheint. Eine möglicherweise durch die Alkoholabhängigkeit bedingte serotonerge Dysfunktion könnte (insbesondere bei ll-Allelträgern des 5-HTT) durch erhöhten Suchtdruck und eine labilere affektive Regulation zu einer höheren Rückfallgefahr in die Alkoholabhängigkeit führen. Unklar ist, ob dieses Merkmal aber vielleicht auch von vornherein vorhanden ist und damit die Suchtentstehung begünstigt hat. Bei gesunden Probanden konnte ein Zusammenhang von basalen Tryptophanwerten und 5-HTT-Genotyp nicht gezeigt werden [31], was eher dafür spricht, dass die hier gezeigten Phänomene erst durch die chronische Alkoholkrankheit zustande gekommen sind. Aus den das serotonerge System stimulierenden Effekten von akutem Alkoholkonsum könnte andererseits aber auch (im Sinne einer Selbstmedikation) in der beginnenden Alkoholkrankheit eine Strategie zur Gegenregulation von Angst- und depressiven Symptomen, die erwiesenermaßen durch eine serotonerge Dysfunktion mitbedingt sind, bestehen. In der Synthese spielen solche angenommenen Effekte im Verlauf sicherlich noch eine relevantere Rolle, da davon auszugehen ist, dass das serotonerge System im Gehirn durch fortlaufenden schädli-

chen Alkoholgebrauch zunehmend neurotoxischen Effekten unterliegt. Dies würde sich auch mit Befunden von Pierucci-Lagha [12] decken, der erhöhten Suchtdruck in abstinenten Alkoholkranken feststellte, die bereits früher eine Major Depression hatten.

Zusammenfassend zeigen sich klare Hinweise auf die hohe Relevanz eines Zusammenhangs zwischen schädlichem Alkoholgebrauch und -abhängigkeit einer möglicherweise resultierenden serotonergen Dysfunktion mit der Folge erhöhten Suchtmittelverlangens, Depressivität und Angstsymptomen. In der Konsequenz wäre ein wichtiger Aspekt der Behandlung der Alkoholabhängigkeit die Stabilisierung eines serotonergen Defizits, z. B. durch eine tryptophanreiche Kost oder durch Pharmaka, die das serotonerge System modulieren.

■ Relevanz für die Praxis

1. Alkoholabhängige entgiftete Männer zeigen Anzeichen einer serotonergen Dysfunktion.
2. Diese Dysfunktion ist ausgeprägter bei einem bestimmten Subtyp des Serotonintransporter-Gens (ll-Allelträger des 5-HTT).
3. Angst- oder affektive Symptome könnten zu einem vermehrten Alkoholkonsum führen, der seinerseits zu einer verstärkten serotonergen Dysfunktion führen kann und mit Zunahme von Angst, Depressivität und Suchtdruck einhergeht. Es kann von einer besonderen Relevanz bei männlichen Betroffenen ausgegangen werden.
4. Die Stabilisierung einer serotonergen Dysfunktion, z. B. durch serotonerge Pharmaka u. a. ist relevant für die Minderung von Suchtdruck, Rückfallsprävalenz und Angst- und affektiven Syndromen.

Literatur:

1. Kranzler HR, Anton RF. Implications of recent pharmacologic research for understanding the etiology and development of alcoholism. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 1116–26.
2. LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: clinical evidence. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 326–37.
3. Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 14): 11–4.
4. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev* 1986; 4: 167–226.
5. Virkkunen M, Linnola M. Brain serotonin, type II alcoholism and impulsive violence. *J Stud Alcohol* 1999; 60 (Suppl 11): 163–9.
6. Heinz A, Ragan P, Jones DW, Hommer D, Williams W, Knable MB, Gorey JG, Doty L, Geyer C, Lee KS, Coppola R, Weinberger DR, Linnola M. Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1544–9.
7. Heinz A, Jones DW, Mazzanti C, Goldman D, Ragan P, Hommer D, Linnola M, Weinberger DR. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 643–9.
8. Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Aghajanian GK, Heninger GR, Charney DS. Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 865–74.
9. Hood S, Bell C, Nutt D. Acute tryptophan depletion. Part I: rationale and methodology. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 558–64.
10. Badawy AA, Morgan CJ, Lovett JWT, Bradley DM, Thomas R. Decrease in circulating tryptophan availability to the brain and acute ethanol consumption by normal volunteers: implications for alcohol-induced aggressive behaviour and depression. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28 (Suppl 2): 93–7.
11. Dougherty DM, Moeller FG, Bjork JM, Marsh DM. Plasma l-tryptophan depletion and aggression. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 57–65.
12. Pierucci-Lagha A, Feinn R, Modesto-Lowe V, Swift R, Nellissery M, Covault J, Kranzler HR. Effects of rapid tryptophan depletion on mood and urge to drink in patients with co-morbid major depression and alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 171: 340–8.
13. Tollefson GD. Serotonin and alcohol: interrelationships. *Psychopathology* 1989; 22 (Suppl 1): 37–48.
14. Tollefson GD. Anxiety and alcoholism: a serotonin link. *Br J Psychiatry* 1991; 12 (Suppl 12): 34–9.

15. Petrakis IL, Trevisan L, Boutros NN, Limoncelli D, Cooney NL, Krystal JH. Effect of tryptophan depletion on alcohol cue-induced craving in abstinent alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1151–5.
16. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–31.
17. Lenzinger E, Neumeister A, Praschak-Rieder N, Fuchs K, Gerhard E, Willeit M, Sieghart W, Kasper SF, Hornik K, Aschauer HN. Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene? *Psychiatry Res* 1999; 85: 241–6.
18. Moreno FA, Rowe DC, Kaiser B, Chase D, Michaels T, Gelernter J, Delgado PL. Association between a serotonin transporter promoter region polymorphism and mood response during tryptophan depletion. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 213–6.
19. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, Schwarz MJ, Vitouch O, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zach J, de Zwaan M, Bondy B, Ackenheil M, Kasper S. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 613–20.
20. Neumeister A, Hu XZ, Luckenbaugh DA, Schwarz M, Nugent AC, Bonne O, Herscovitch P, Goldman D, Drevets WC, Charney DS. Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on the behavioral and neural responses to tryptophan depletion in patients with major depression and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 978–86.
21. Hinckers AS, Laucht M, Schmidt MH, Mann KF, Schumann G, Schuckit MA, Heinz A. Low level of response to alcohol as associated with serotonin transporter genotype and high alcohol intake in adolescents. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 282–7.
22. John U, Hapke U, Rumpf HJ. A new measure of the alcohol dependence syndrome: the severity scale of alcohol dependence. *Eur Addict Res* 2003; 9: 87–93.
23. Feuerlein W. Early recognition and diagnosis of alcoholism. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1979; 35: 173–86.
24. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2: 1127–31.
25. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI: Manual for the State-Trait-Anxiety-Inventory („Self-evaluation questionnaire“). Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA, 1972.
26. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–9.
27. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50–5.
28. Kaiser R, Müller-Oerlinghausen B, Filler D, Tremblay PB, Berghöfer A, Roots I, Brockmöller J. Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. *Am J Med Genet* 2002; 114: 323–8.
29. Huether G, Hajak G. The metabolic fate of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites. *Psychopharmacol (Berl)* 1992; 109: 422–32.
30. Smedes F, Kraak SC, Poppe H. Simple and fast solvent extraction system for selective and quantitative isolation of adrenaline, noradrenaline, and dopamine from plasma and urine. *J Chromatogr* 1982; 231: 25–39.
31. Walderhaug E, Magnusson A, Neumeister A, Lappalainen J, Lunde H, Refsum H, Landrø NI. Interactive effects of sex and 5-HTTLPR on mood and impulsivity during tryptophan depletion in healthy people. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 593–9.

Dr. med. Dirk Wedekind

Jahrgang 1969, studierte Humanmedizin in Göttingen und Affektive Neurowissenschaften in Maastricht, Niederlande. Oberarzt an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Göttingen.

Klinischer Schwerpunkt: Angst- und affektive Störungen, Suchterkrankungen.

Wissenschaftliche Interessen: Neurobiologie von Angst- und Suchterkrankungen, Psychopharmakologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)