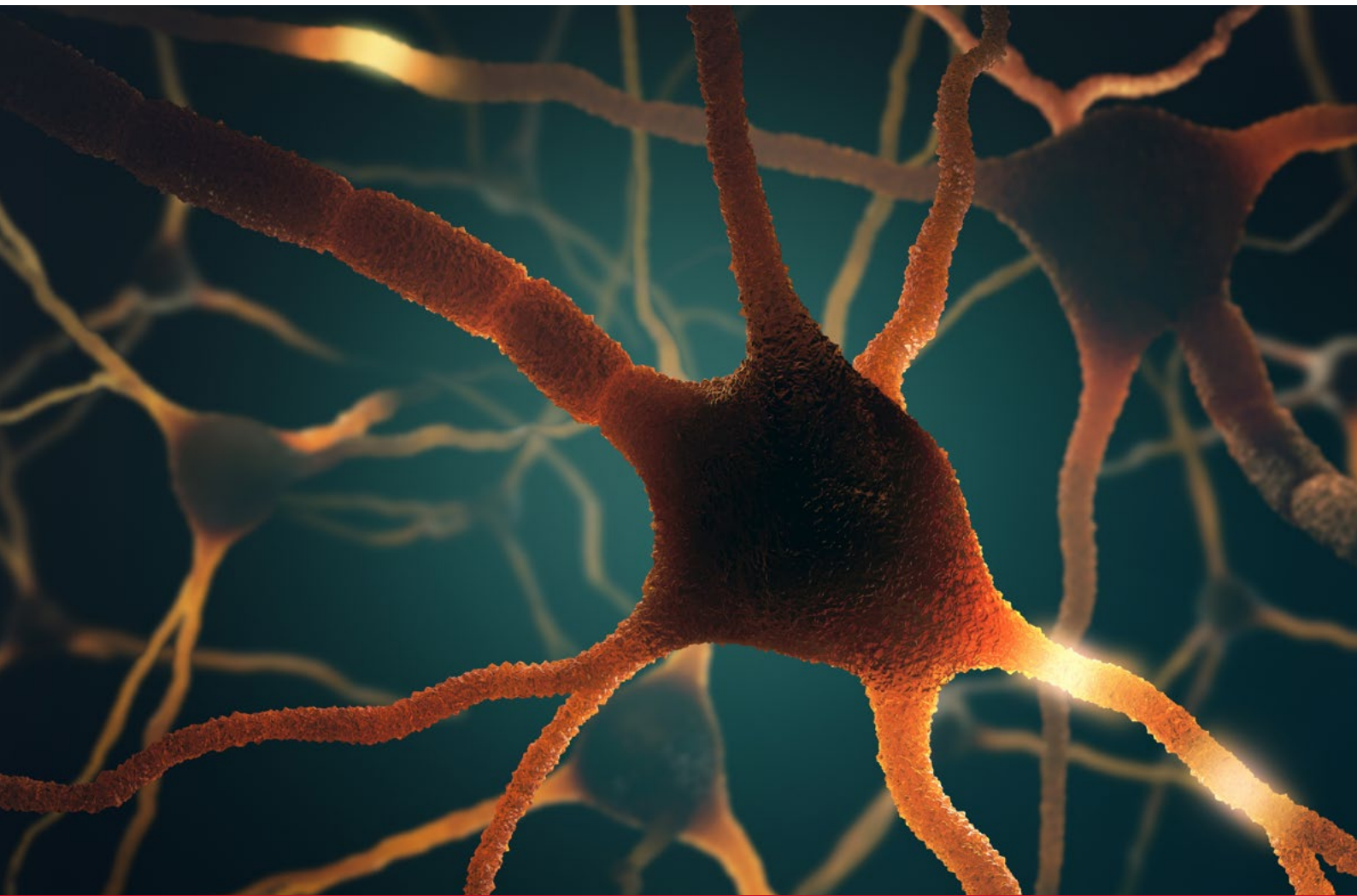


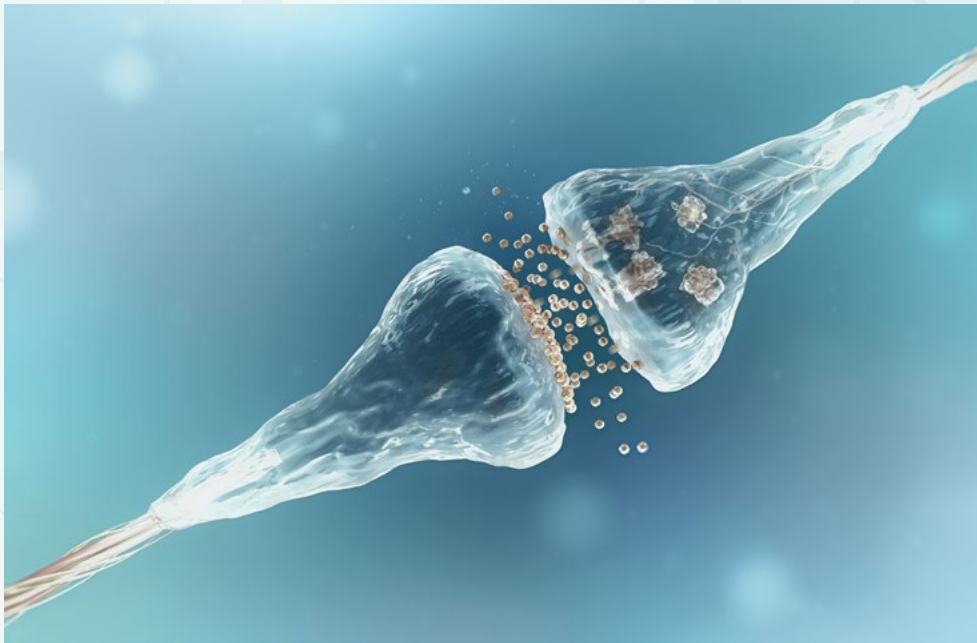
Der Tryptophanstoffwechsel



Potenzial für neue Therapieansätze
und bessere Heilungschancen

Der Tryptophanstoffwechsel

Potenzial für neue Therapieansätze
und bessere Heilungschancen



◦ Subklinische Entzündungen sind als Mitverursacher für viele chronische Erkrankungen bekannt. Gut belegte Beispiele dafür sind:

- **Arthritis**
- **Alzheimer**
- **Arteriosklerose**
- **Osteoporose**
- **Diabetes mellitus**
- **Morbus Crohn**
- **Colitis ulcerosa u. v. m.**

Subklinische Entzündungen sind als Mit-Verursacher für viele chronische Erkrankungen bekannt. **Arthritis, Alzheimer, Arteriosklerose, Osteoporose, Diabetes mellitus, M. Crohn, Colitis ulcerosa u. a.** sind gut belegte Beispiele dafür. Die durch das Entzündungsgeschehen freigesetzten Zytokine haben dabei nicht nur Einfluss auf Immunzellen, sondern auch auf diverse Stoffwechselwege. Dies gilt im Besonderen für den Tryptophanstoffwechsel, wie die Forschung der letzten Jahre eindrucksvoll zeigt. Diese neuen Erkenntnisse können in der Therapie vieler Patienten neue Impulse setzen, die bisher bekannten „Krankheitskarrieren“ durchbrechen helfen und die Heilungschancen deutlich erhöhen.

Die Aminosäure Tryptophan (TRP) ist seit Langem bekannt als Vorläufer von Serotonin. Doch dieser Stoffwechselweg ist mengenmäßig eher von untergeordneter Bedeutung. Der überwiegende Teil des TRP geht in die Bildung von **Kynurenin**:

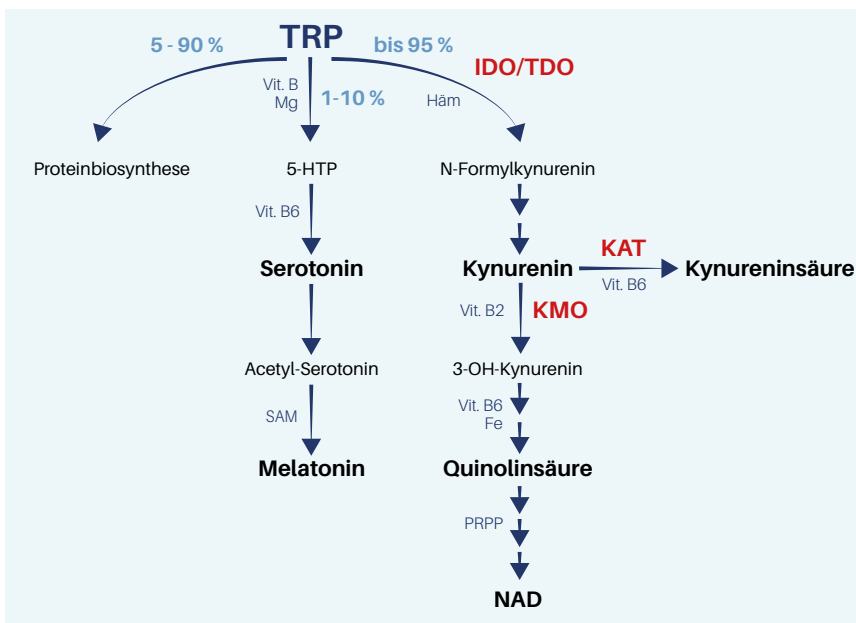
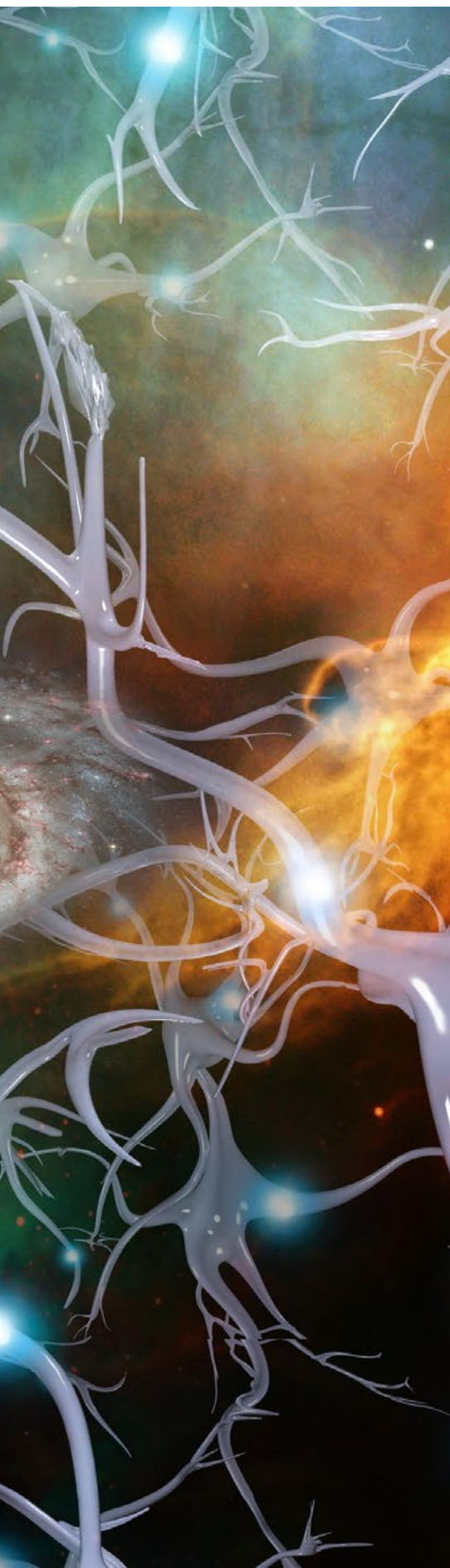


Abb. 1: Stoffwechselweg

- TRP** = Tryptophan
- TDO** = Tryptophan-2,3-Dioxygenase (v. a. Leber, Herz, Lunge, Gehirn)
- IDO** = Indolamin-2,3-Dioxygenase (übriges Gewebe)
- 5-HTP** = 5-Hydroxy-Tryptophan
- KMO** = Kynurenin-Monooxygenase
- KAT** = Kynurenin-Oxoglutarat-Transaminase
- NAD** = Nikotinamid-Dinukleotid (Reduktionsäquivalent, Cofaktor)
- SAM** = S-Adenosylmethionin
- PRPP** = α -5'-Phosphoribosyl-1'-pyrophosphat





Die Enzyme **IDO/TDO** sowie **KMO** werden durch inflammatorische Zytokine (IFN- α , - β , - γ , TNF- α , IL-6 und PAF) aktiviert. Entzündungen fördern also die Kynurenin- und die Quinolinsäurebildung. Bei der Bildung von Serotonin und Melatonin wird hingegen TRP entzogen, die Synthese kann aus diesem Grund um bis zu 50 % absinken und die Versorgung mit den beiden Stoffen limitieren.

Die Bedeutung des TRP und seiner Metaboliten

TRP ist im Verdauungstrakt bedeutsam für die Regeneration der Darmschleimhaut und schützt vor einer Vermehrung potenziell pathogener Keime (über IL-22). Darüber hinaus steht es für die Bildung des **Serotonins** (s. u.) in den enterochromaffinen Zellen zur Verfügung. Bei zu geringen Mengen **TRP** im Darmlumen können diese Funktionen für den Verdauungstrakt nicht erfüllt werden. Ein **TRP**-Mangel im Stuhl kann oft festgestellt werden bei Patienten mit entzündlichen **Darmerkrankungen** [1,2] **Reizdarm** oder anderer **Schmerzsymptomatik** [3] im Darm.

Diagnostik	Material
TRP im Stuhl	Fäzes im Stuhlröhrchen

Ein Mangel an **TRP** im Stuhl kann durch eine zu geringe orale Zufuhr der Aminosäure entstehen. Bei ausreichender Aufnahme können entzündliche Schleimhautreaktionen oder Mikrobiomveränderungen (zu wenig H₂O₂-Bilddner) der Hintergrund des Mangels sein. In diesen Fällen verstärkt sich der Abbauweg des intestinalen **TRP** durch die Aktivierung der Enzyme **IDO** und **KMO**. **TRP** geht dem Körper und damit vor allem der Darmschleimhaut verloren und den Cofaktoren seiner Umsetzung zu **Serotonin / Melatonin** bestehen (Vitamin B6, Mg, SAM), sondern außerdem die Regeneration der Darmschleimhaut zum Ziel haben, inkl. Gaben von Probiotika, Präbiotika sowie entzündungshemmend wirkendem Phosphatidylcholin.

Cave! Keine TRP-Gabe, wenn Medikamente eingenommen werden, die auf das serotonerge System einwirken, z. B. MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid!), SSRI (z. B. Citalopram, Fluoxetin), SNRI (z. B. Venlafaxin), Triptane (z. B. Naratriptan, Sumatriptan) oder Dextrometorphan.

Serotonin ist bekannt als inhibitorischer **Neurotransmitter** und als Vorstufe von **Melatonin**. Es wirkt im ZNS stimmungsaufhellend, entspannend, angstlösend, antidepressiv und fördert Lernen und Gedächtnis. Peripher ist Serotonin beteiligt an der Blutgerinnung (Thrombozyten) und der Wundheilung, hat aber auch große Bedeutung für den Darm, indem es Peristaltik, Resorption, Immunnaktivität und das enterische Schmerzempfinden (Reizdarm etc.) mit beeinflusst. 95 % des Serotonins werden im Darm gebildet.

Melatonin ist das Schlafhormon, das den Tag-Nacht-Rhythmus reguliert. Es wird im ZNS in der Zirbeldrüse gebildet. Darüber hinaus entsteht es in der Netzhaut des Auges und im Darm. **Melatonin** hat neben seiner Bedeutung als Hormon antioxidative Eigenschaften.

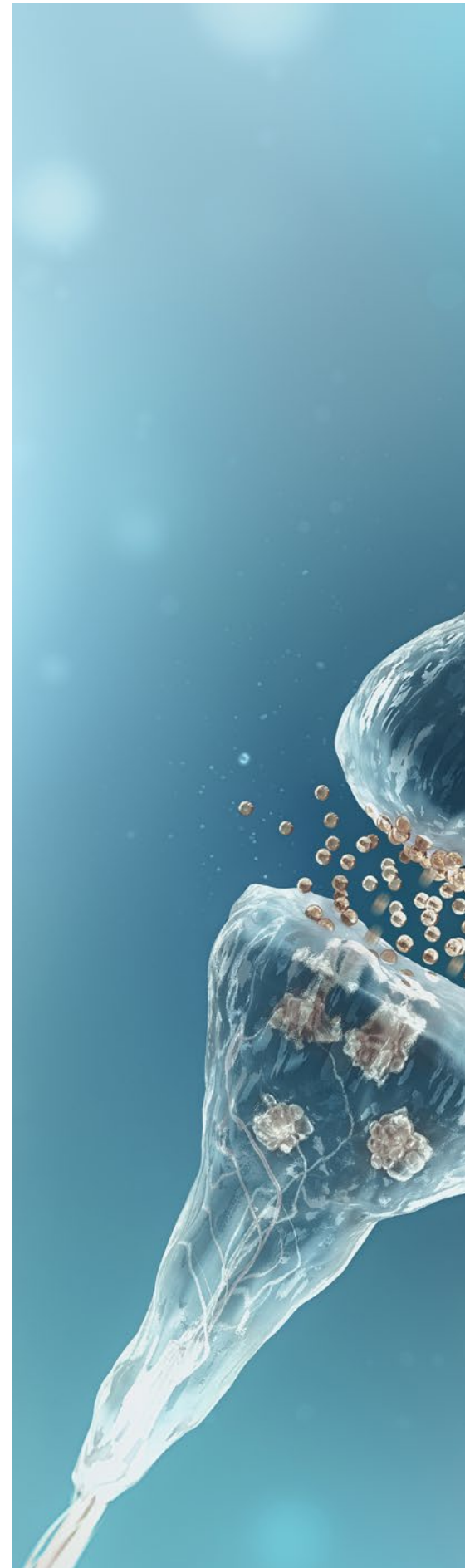
Ein Mangel an Serotonin/Melatonin produziert daher vielgestaltige Symptome.

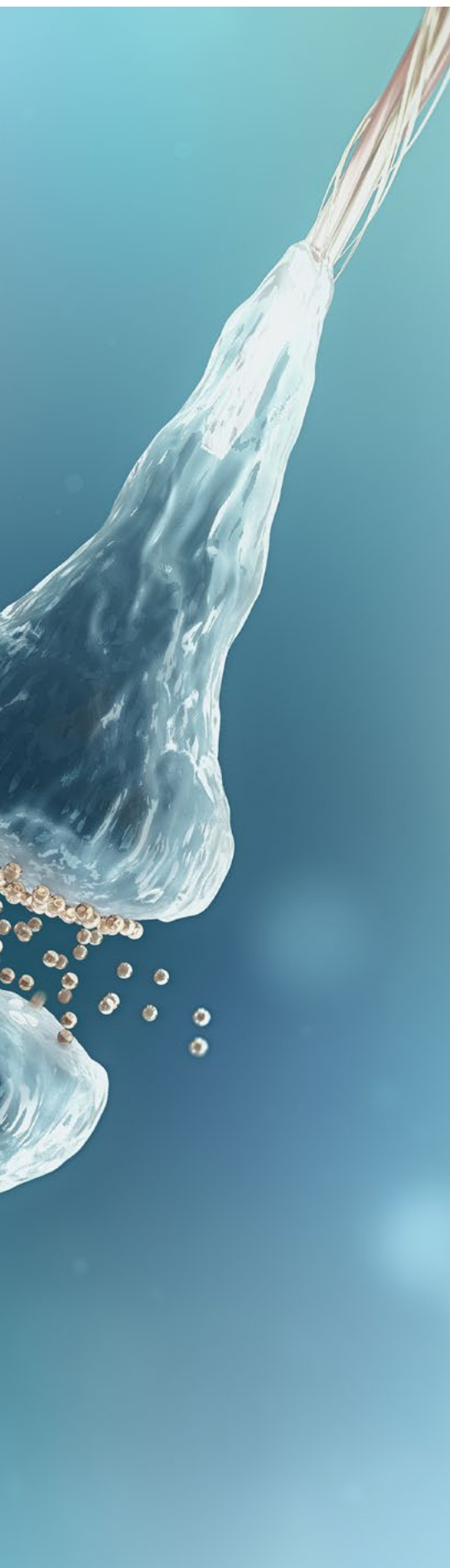
Diagnostik	Material
Serotonin im Blut	BloodSpot (hohe Probenstabilität), 1 Feld
Melatonin im Speichel	Testset 923

Eine Therapie des **Serotonin / Melatonin**-Mangels kann die Gabe von TRP sein. Jedoch wird diese Maßnahme nur dann Erfolg zeigen, wenn keine **IDO** und **KMO** aktivierenden Entzündungen im Körper vorliegen. Eine nachhaltig antiphlogistische Therapie (s. u.) sollte in solchen Fällen ebenfalls zur Behandlung eines **Serotonin / Melatonin**-Mangels gehören. Das Problem kann zu Beginn der Therapie durch die Gabe der Synthese-Zwischenstufe 5-HTP umgangen werden, bis sich die Entzündungslage gebessert und der TRP-Stoffwechsel normalisiert hat.

Cave! 5-HTP kann zu einem Verlust von NAD und damit zu einem Energiemangel führen.

Kynurenin entsteht aus **TRP** durch das Enzym **IDO**. Die **IDO-Aktivität** kann daher am Verhältnis dieser beiden Stoffe (ermittelt im Serum oder über eine **BloodSpot-Analyse**) abgelesen werden. Derartige Befunde sind oft zu finden bei Patienten mit Adipositas, metabolischem Syndrom, chronischem Stress (Burnout, CFS), Depressionen, chronischen Schmerzen,





kardiovaskulären Erkrankungen [4], Tumorerkrankungen, bakteriellen Infektionen [5], chronischen Virusinfekten (z. B. EBV, HHV), Autismus, Multipler Sklerose und Autoimmunerkrankungen [6,7,8,9]. Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass eine mangelhafte **Mitochondrienaktivität** bzw. ATP-Bildung mit einer hohen Kynurenin/TRP-Ratio einhergeht (s. NAD) [10]. Anders sieht es hingegen bei der Rheumatoiden Arthritis sowie bei manchen Autoimmunerkrankungen, Virusinfektionen und anderen intrazellulären Erregern aus. Hier lassen sich **niedrige IDO-Aktivitäten** feststellen sowie **sinkende Kynureninpiegel** [11].

Wird therapeutisch auf eine irreguläre IDO-Aktivität eingewirkt, ist es möglich, den Verlauf der genannten Erkrankungen positiv zu beeinflussen. Es resultieren eine verbesserte Überlebensrate bei Tumorerkrankungen [12,13,14,15], ein schnelleres Ausheilen von Infektionen oder ein präventiver Effekt bei kardiovaskulären oder stressbedingten Erkrankungen sowie Depressionen etc.

Diagnostik	Material
IDO-Aktivität: TRP, Kynurenin im Blut	BloodSpot (hohe Probenstabilität) 2 Felder oder Serum (2 ml)

Kynurenin im Übermaß hemmt das angeborene (TH1/TH17) und stärkt das adaptive Immunsystem (TH2). So senkt es die Schlagkraft der Abwehr des Patienten gegen Viren und Tumorzellen, es vermindert seine Immunität, denn es kommt zu einer Inaktivierung von zytotoxischen T-Zellen. Regulatorische T-Zellen werden aktiviert. Die Toleranz des Patienten nimmt zu [16].

Die Konsequenz bei einer gehemmten **IDO**-Aktivität und **mangelndem Kynurenin** ist hingegen eine fehlende Immunsuppression, die eine Th1 > Th2-Inbalance erzeugt [17].

Die positive Bedeutung der Umsetzung von **TRP** zu Kynurenin wird erst im nächsten Schritt klar: Kynurenin wird durch das Enzym **KAT** zu **Kynureninsäure** verstoffwechselt, einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, der antioxidativ, entzündungshemmend und schmerzlindernd wirkt. Eine Erhöhung des Eduktes Kynurenin ist also bei inflammatorischem Stoffwechsel für den Körper zur Bildung eines Entzündungshemmers wichtig.

Kynurenin kann die **Blut-Hirn-Schranke** passieren und somit ins Gehirn gelangen. In den dortigen Makrophagen sowie den Mikrogliazellen fehlt das Enzym KAT, daher wird **Kynurenin** dort ausschließlich zu Quinolinsäure verstoffwechselt, einem NMDA-Rezeptor-Agonisten.

Quinolinsäure wirkt neurotoxisch, entzündungsfördernd und oxidierend [18]. Sie kann die Integrität der Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen. Mit einem erhöhten Spiegel an Quinolinsäure sind viele neuropsychiatrische und neurodegenerative Krankheitsbilder assoziiert: Angststörungen, Depressionen, M. Alzheimer, M. Parkinson oder Multiple Sklerose [19,20]. In den Astrozyten des Gehirns kann Kynurenin zur **Kynureninsäure** umgewandelt werden, die neben ihren schon genannten positiven Eigenschaften auch neuroprotektiv wirkt. Die Quinolinsäure aus den anderen Zellarten kann in Astrozyten abgebaut werden, allerdings ist die Kapazität der entsprechenden Enzyme begrenzt [21]. Eine hohe Umsetzung von **TRP** zu **Kynurenin** birgt also auch ein erhöhtes Risiko für neuroinflammatorische oder neurotoxische Schädigungen.

Gegenspieler Quinolin- und Kynureninsäure [22]	
Quinolinsäure...	Kynureninsäure...
...fördert Bildung von radikalen Sauerstoffspezies (ROS)	...fängt radikale Sauerstoffspezies (ROS) ab
...hemmt anti-oxidative Enzyme	...schützt anti-oxidative Enzyme
...reduziert mitochondriale Aktivität	...steigert mitochondriale Aktivität bei Stress
...oxidiert Proteine und Lipide der Mitochondrienmembran	...schützt Proteine und Lipide der Mitochondrienmembran
...stört Komplexe der Atmungskette	...belebt die Komplexe der Atmungskette
→ Quinolinsäure ist ein starker Mitochondrienkiller	→ Kynureninsäure ist ein wichtiger Mitochondrienschützer

Die Prognose von Patienten mit neuropsychiatrischen oder -degenerativen Erkrankungen kann also über das Verhältnis der beiden entgegengesetzt wirkenden Säuren Quinolinsäure und Kynureninsäure (= Aktivität der KMO) beurteilt werden. Ein gezieltes Einwirken auf den TRP-Stoffwechsel ermöglicht eine ursachenorientierte, effektive Therapie.

Diagnostik	Material
KMO-Aktivität: Quinolin-, Kynureninsäure im Urin	Testset 928

NAD ist ein in vielen Redox-Stoffwechselwegen benötigter Cofaktor, der Wasserstoffionen aufnehmen kann. Beladen (NADH₂) wirkt er als Reduktionsäquivalent. Besondere Bedeutung hat **NAD** als Wasserstoffüberträger zwischen Citratzyklus und Atmungskette. Die Synthese von **NAD** aus **TRP** ist insbesondere dann wichtig, wenn keine ausreichende Versorgung mit Vitamin B3 über die Nahrung gesichert ist. Kommt es zu einer steigenden **Quinolinsäurebildung** wird die **NAD**-Synthese gebremst. Eine mangelhafte Zufuhr von Reduktionsäquivalenten zur Atmungskette und damit eine sinkende zelluläre Energiebereitstellung kann die Folge sein. Häufige Befundkonstellationen in bestimmten Patientengruppen zeigen den Weg zur richtigen Diagnostik.

Die Aktivitäten der im TRP-Stoffwechsel wesentlichen Enzyme IDO/TDO, KMO und KAT entscheiden also darüber, zu welchen Metaboliten TRP umgewandelt wird und welche Prognose der jeweilige Patient aktuell hat.

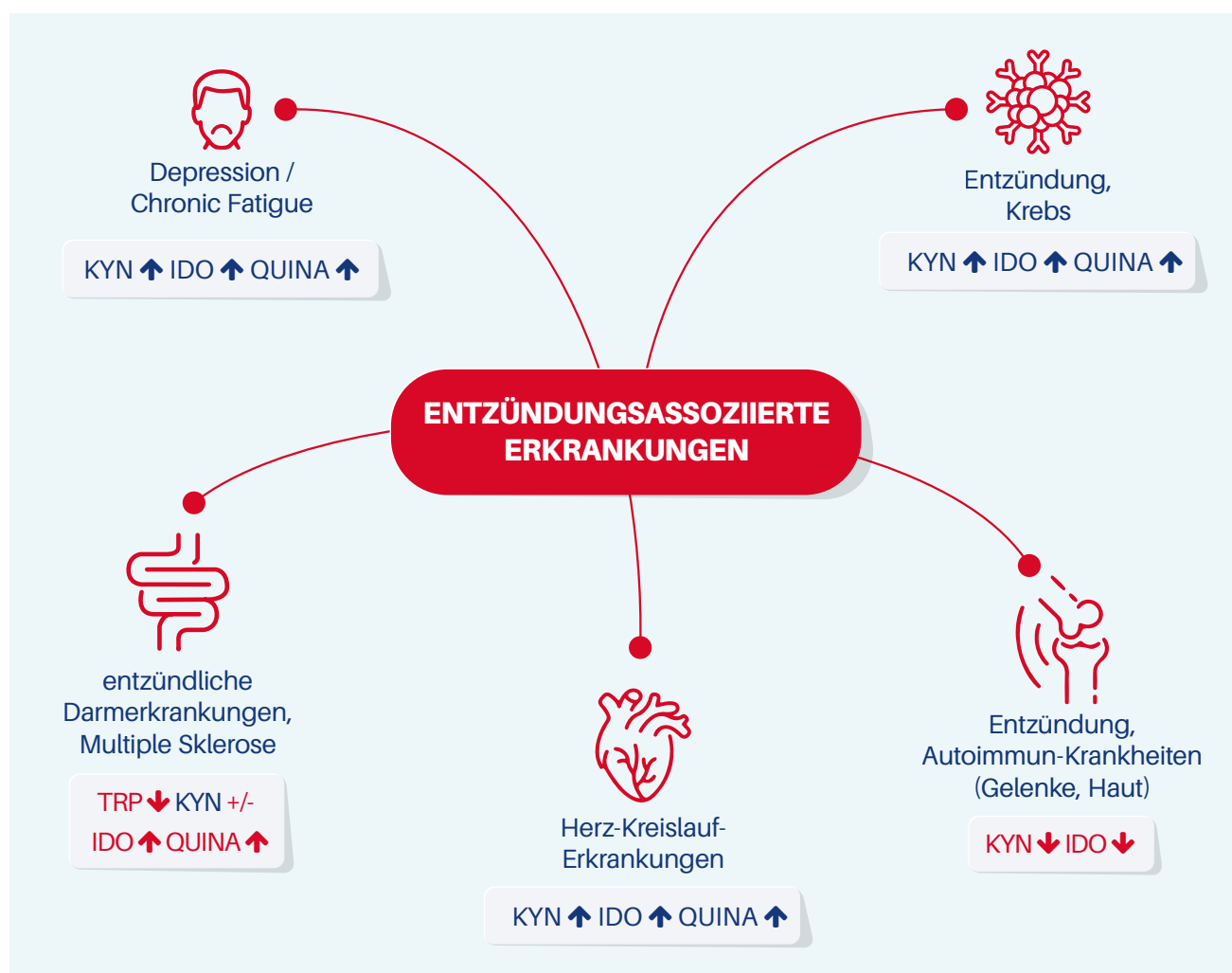


Abb. 2: Erkrankungen mit chronisch-entzündlicher Komponente

Nachfolgend aufgelistete Therapiemaßnahmen sind dazu geeignet, Verbesserungen für die Patienten zu erreichen:

Bei TRP-Mangel im Stuhl	Bei Serotonin/Melatonin-Mangel
<ul style="list-style-type: none"> • Gabe von TRP plus Cofaktoren (B6, Mg, SAM) Cave: Einnahme von Psychopharmaka! • Maßnahmen zur Darmschleimhautregeneration • antiphlogistische Maßnahmen (s. u.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung, ggf. Gabe von Cofaktoren der Serotoninsynthese (Vit. B6, Mg, SAM) • Bestimmung, ggf. Gabe von Vit. D (steigert Synthese von 5-HTP) • ggf. Gabe von 5-HTP Cave: Einnahme von Psychopharmaka! • antiphlogistische Maßnahmen (s. u.)
Bei gesteigerter IDO-Aktivität (erhöhtes Kynurenin-TRP-Verhältnis)	Bei gebremster IDO-Aktivität (vermindertes Kynurenin-TRP-Verhältnis)
<ul style="list-style-type: none"> • Gabe von IDO-Hemmern: <ul style="list-style-type: none"> • Curcumin • Berberin • Resveratrol • Quercetin • antiphlogistische Maßnahmen (s. u.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Epigallocatechin-3-Gallat (Grüner Tee-Extrakt) Nach IDO-Aktivierung: <ul style="list-style-type: none"> • Omega-3-Fettsäuren (→ FS-Analyse) • Weihrauch-Extrakt
Bei gesteigerter KMO-Aktivität (erhöhtes Qinolin- / Kynureninsäure-Verhältnis)	Antiphlogistische Maßnahmen
<ul style="list-style-type: none"> • Gabe von Omega-3-Fettsäuren (v. a. DHA) • Gabe von Weihrauch-Extrakt • moderater Sport (fördert KAT und damit Bildung von Kynureninsäure) • antiphlogistische Maßnahmen (s. u.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Phytotherapeutika (z. B. Teufelskralle, Cineol, Thymol, Brennnessel, Weidenrinde, Knoblauch, Curcumin) • hohe Dosen Vitamin E • Reduktion von Arachidonsäure (→ entzündungsfördernde Fettsäure) • Gaben von Omega-3-Fettsäuren (→ FS-Analyse) • moderater Sport (fördert KAT und damit Bildung von Kynureninsäure) • Vitamin C-Infusionen • Vitamin B12-Injektionen • Gabe von Phosphatidylcholin

Literaturverzeichnis:

- [1] Keszthelyi, D. et al. (2013). Decreased levels of kynurenic acid in the intestinal mucosa of IBS patients: Relation to serotonin and psychological state. *Journal of Psychosomatic Research*, 74(6), 501–504. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.01.008
- [2] Lamas, B. et al. (2016). CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nature Medicine*, 22(6), 598–605. <http://doi.org/10.1038/nm.4102>
- [3] Eigene Ergebnisse biovis Neuroimmun 2017
- [4] Ringdal-Pedersen et al.: Urinary excretion of kynurenine and tryptophan, cardiovascular events, and mortality after elective coronary angiography, *European Heart Journal* (2013) 34, 2689–2696
- [5] Wirthgen E, Hoeflich A. Endotoxin-Induced Tryptophan Degradation along the Kynurenine Pathway: The Role of Indolamine 2,3-Dioxygenase and Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Immunosuppressive Effects in Endotoxin Tolerance and Cancer and Its Implications for Immunoparalysis. *J Amino Acids*. 2015;2015:973548. doi: 10.1155/2015/973548. Epub 2015 Dec 31
- [6] Hocher, B., Kellner, K.-H. Kynurenin und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) – immunologische Marker und Akteure, *Zs. f. Orthomol. Med.* 2017; 15(01): 24-29, DOI: 10.1055/s-0043-105765
- [7] Heyes MP, Saito K, Crowley JS, Davis LE, Demitrack MA, Der M et al (1992). Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 115(Pt 5): 1249–1273
- [8] Guillemin G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J*. 2012 Apr;279(8):1356–65. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x. Epub 2012 Mar 27
- [9] Kim H, Chen L, Lim G, Sung B, Wang S, McCabe MF, Rusanescu G, Yang L, Tian Y, Mao J. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *J Clin Invest*. 2012 Aug;122(8):2940–54. doi: 10.1172/JCI61884. Epub 2012 Jul 2
- [10] Karabatsiakos, A. Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive subsymptoms and severity of major depression. *Transl Psychiatry*. 2014 Jun 10;4:e397
- [11] Kang, K. Y. et al. (2015). Downregulation of Tryptophan-related Metabolomic Profile in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid. <http://doi.org/10.3899/jrheum.141505>
- [12] Van Baren, N. et al. Tryptophan-Degrading Enzymes in Tumoral Immune Resistance. *Frontiers in Immunology*, 6, 2015
- [13] Cavia-Saiz et al.: The role of plasma IDO activity as a diagnostic marker of patients with colorectal cancer, *Mol Biol Rep* 2014
- [14] Creelan et al.: Indoleamine 2,3-dioxygenase activity and clinical outcome following induction chemotherapy and concurrent chemoradiation in Stage III non-small cell lung cancer, *Oncol Immunology* 2:3, e23428; March 2013
- [15] Folgiero V: Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) activity in leukemia blasts correlates with poor outcome in childhood acute myeloid leukemia. 2014, *Oncotarget*, Vol. 5, No. 8
- [16] Nguyen NT, Nakahama T, Le DH, Van Son L, Chu HH, Kishimoto T. Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research. *Front Immunol*. 2014 Oct 29;5:551. doi: 10.3389/fimmu.2014.00551. eCollection 2014
- [17] Kang, K. Y. et al. (2015). Downregulation of Tryptophan-related Metabolomic Profile in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid. <http://doi.org/10.3899/jrheum.141505>
- [18] Guillemin G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J*. 2012 Apr;279(8):1356–65. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x. Epub 2012 Mar 27
- [19] Lim, C. K. et al. (2017). Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Scientific Reports*, 7, 41473. <http://doi.org/10.1038/srep41473>
- [20] Lovelace MD Current Evidence for a Role of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2016 Aug 4;7:246. doi: 10.3389/fimmu.2016.00246. eCollection 2016
- [21] Guillemin GJ Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J Neurochem*. 2001 Aug;78(4):842–53
- [22] Ferreira, F. S. et al. Kynurenic Acid Restores Nrf2 Levels and Prevents Quinolinic Acid-Induced Toxicity in Rat Striatal Slices. *Molecular Neurobiology*. 2018, <http://doi.org/10.1007/s12035-018-1003-2>

Haben Sie Fragen zu Tryptophan und seinen Metaboliten, der Diagnostik und Therapie?

**Rufen Sie uns an,
wir sind gerne für Sie da!**

Tel.: 06431 - 212480

Bildnachweise:

© ktsdesign - stock.adobe.com

© tanyalmera - stock.adobe.com

© adimas - stock.adobe.com

© rolffimages - stock.adobe.com

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de