

Störung des Tyrosin- und Tryptophanmetabolismus bei Depression*

W. BIRKMAYER und W. LINAUER

Ludwig Boltzmann-Institut für Neurochemie und Neurologische Abteilung der
Stadt Wien-Lainz (Vorstand: Prof. Dr. Birkmayer)

Eingegangen am 15. Mai 1970

Disturbance of Tyrosine and Tryptophane Metabolism in Depression

Summary. 1. The blood plasma-level of tyrosine of 18 patients with depressions was significantly lower in the morning, than the level of the other control persons.

2. Towards the evening the content of tyrosine of these patients rises by approximately 25% and approaches the norm.

3. The ratios of evening to morning levels of tryptophane and tyrosine differ significantly from the levels of normal persons.

4. 24 h-profiles of plasma tyrosine and tryptophane of 2 depressive patients were carried out. The daily rhythm of tyrosine was displaced, in comparison to the rhythm of normal persons, by appr. 12 h. The absolute values were lower than those of normal persons.

5. The out put of kynurenine of depressive patients was significantly lower than that of normal persons. The average output was less than 50% of the normal level.

6. The significance of these findings was discussed.

Key-Words: Metabolism of Tyrosine and Tryptophane — Depressed Phases — Decrease in the Morning — Increase in the Evening — Inverse Daily Rhythm.

Zusammenfassung. 1. Bei allen 18 Patienten mit Depression sind die Blutplasmaspiegel des Tyrosins am Morgen signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen.

2. Gegen Abend steigt der Tyrosingehalt dieser Patienten um ca. 25% an und nähert sich somit der Norm.

3. Das Verhältnis Abend- zu den Morgenwerten für Tryptophan und Tyrosin unterscheidet sich signifikant von demjenigen der Normalpersonen.

4. 24 Std-Profile des Plasmatyrosins und Tryptophans von 2 depressiven Patienten wurden durchgeführt. Die Tyrosintagesperiodik war im Vergleich zu den normalen Personen um ca. 12 Std verschoben. Die Absolutwerte lagen tiefer als bei Normalen.

5. Die Kynureninausscheidung bei Depressiven war signifikant niedriger als bei Normalpersonen. Sie erreichte im Mittel nicht 50% der Normalwerte.

6. Die Bedeutung dieser Befunde wurde diskutiert.

Schlüsselwörter: Tyrosinstoffwechsel — Tryptophanmetabolismus — Depression — Erniedrigte Tyrosin-Morgenwerte — Erhöhte Abendwerte — Inversion des 24 Std-Rhythmus.

* Die chemischen Untersuchungen wurden von Dr. B. Exer im Forschungslaboratorium der Fa. Geigy in Basel durchgeführt, wofür an dieser Stelle herzlich gedankt wird.

Die ersten Befunde über Korrelationen zwischen biogenen Aminen und affektiv-emotionalem Verhalten erbrachten psychopharmakologische Untersuchungen. So kommt durch Reserpin ein „release effect“ an biogenen Aminen (Serotonin und Noradrenalin) zustande. Bei ca. 15% der mit Reserpin behandelten Patienten traten depressive Verstimmungen auf, die nach Sistieren der Medikation meist wieder zurücktraten. Das Interesse der klinischen Psychiatrie wandte sich mit Recht diesen Phänomenen zu. Zwei Forschergruppen waren es vor allem, die Zusammenhänge zwischen Metabolismus der biogenen Amine und affektiven Störungen untersuchten. Schildkraut [16] durchforschte den Catecholaminstoffwechsel, Ashcroft [1] bzw. Coppen [10] den Serotoninstoffwechsel. Wir selbst kamen im Rahmen der Parkinson-Forschung zu den biogenen Aminen. Als wir in den basalen Ganglien von verstorbenen Parkinson-Kranken stark reduzierte Werte an Dopamin, reduzierte Werte an Serotonin und Noradrenalin aufzeigen konnten (Ehringer-Hornykiewicz [12], Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz [3], Birkmayer-Hornykiewicz [5]), war das erste Mal demonstriert, daß bei einer bestimmten neurologischen Erkrankung in bestimmten Hirnregionen bestimmte chemische Stoffe ein Defizit zeigten. Am einfachsten war der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Akinese und Dopamindefizit, denn eine Zufuhr des Precursors L-DOPA konnte die Akinese vorübergehend beseitigen. Ein analoger Nachweis in bezug auf Serotonin und Noradrenalin war zunächst schwieriger, da die Applikation der Vorstufen 5-HTP (5-Hydroxytryptophan) und DOPS (Dioxyphenylserin) keine sichtbaren klinischen Effekte zeigten.

Nun zeigen 25–50% aller Parkinson-Kranken eine oder mehrere depressive Phasen, und es war naheliegend, diese Affektstörungen auf metabolische Störungen des Catecholamin- bzw. Serotoninmetabolismus zu beziehen. Bei 4 Involutionsdepressionen konnten reduzierte Werte von Serotonin und Noradrenalin im Hirnstamm gefunden werden (Birkmayer [4], Shaw [15]) konnte reduzierte Serotoninwerte bei depressiven Patienten aufzeigen.

Als Ursache dieses Defizites an biogenen Aminen kann unserer Meinung nach nicht ein gesteigertes Turnover angenommen werden, da die Ausscheidungswerte der Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (Ashcroft) wie des Normetanephrens (Schildkraut) erniedrigt waren. Eine Störung der Synthese der biogenen Amine aus den Aminosäuren als Precursoren war denkbar. Dieser Gedanke schien möglich, da beim Parkinson gezeigt werden konnte, daß durch einen Defekt der Tyrosinhydroxylase der Schritt vom Thyrosin zum DOPA blockiert ist, woraus das Defizit des Transmitters Dopamin resultiert (Birkmayer). Zur Entscheidung dieser Frage untersuchten wir die essentiellen Aminosäuren im Serum von endogenen Depressionen. Bei einem Internationalen

Symposium im Februar 1968 in Berlin konnten wir erstmals berichten, daß bei den endogenen Depressionen die Aminosäuren Tryptophan, Phenylalanin bzw. Tyrosin im Serum signifikant erniedrigt waren (Birkmayer [6,7]). Zur gleichen Zeit erschienen von Wurtman [19] und von Coburn [9] Arbeiten über den Tagesrhythmus von Tyrosin und Phenylalanin. In der vorliegenden Arbeit war es Aufgabe, den Tagesrhythmus von Tyrosin und Tryptophan bei endogenen Depressionen zu untersuchen.

Krankengut

Kurze Daten über 18 Fälle mit endogener Depression:

Fall 1. G. F., 51 Jahre, m. Seit mehreren Monaten schlaflos, arbeitsunfähig, entschluflos, keinen Lebenswillen, möchte sterben, Angst vor der Zukunft, Selbstvorwürfe in bezug auf Frau und Familie, er läßt sie verhungern, weil er nicht mehr arbeiten kann.

Fall 2. J. A., 60 Jahre, w. Schlaflos, appetitlos, Gewichtsverlust um 8 kg, lustlos, freudlos, interesselos, entschluflos, Zwangsgrübeln, abendliche Remission. Vor 10 Jahren ähnliche Phase, nach 3monatiger Behandlung mit Amitryptilin Heilung.

Fall 3. F. R., 56 Jahre, w. Seit einem Unfall vor 2 Monaten schlaflos, appetitlos, Gewichtsabnahme um 6 kg, Angst vor der Zukunft, freudlos, interesselos, arbeitsunfähig, Selbstvorwürfe, Zwangsgrübeln, abendliche Remission. Gleiche Phase vor 6 und 3 Jahren.

Fall 4. U. A., 43 Jahre, w. 1965 erste depressive Phase, 1966 zweite, 1967 dritte. 1968 wieder schlaflos, appetitlos, interesselos, freudlos, arbeitsunfähig; kann in ihrem eigenen Kaffeehaus nicht mit den Gästen sprechen, zieht sich zurück, sitzt allein in der Wohnung. Angst vor dem Sterben. Suicidgedanken, abendliche Remission. Bekommt Anafranilinfusionen.

Fall 5. P. A., 51 Jahre, w. Vor 10 Jahren Uterusentfernung wegen Myom. Seit 2 Monaten schlaflos, appetitlos, lebensüberdrüssig, freudlos, Angst vor dem Sterben, Grübelzwang, abendliche Remission.

Fall 6. E. Th., 50 Jahre, w. Seit 1960 jedes Jahr im Herbst eine depressive Phase mit Schlaflosigkeit, Angst, Suicidideen, erweiterter Selbstmord (betreut ihren Enkel), unentschlossen, Selbstvorwürfe, Schuldgefühl. Bekam jedes Jahr 4 bis 6 Elektroschocks. Dauer der jeweiligen Phase 4–12 Wochen.

Fall 7. R. M., 43 Jahre, w. Schwindel, Müdigkeit, Verlust der Libido, freudlos, lustlos, interesselos, Angst vor Selbstmord, Beklemmungsgefühl über der Brust. Nach 4 Elektroschocks Remission. Vor 2 Jahren bestand eine analoge Phase.

Fall 8. K. H., 40 Jahre, w. Vor 8 Jahren wegen Suicidversuch Aufnahme an der Psychiatrischen Klinik. Jetzt schwere Selbstvorwürfe, Angst vor einem neuerlichen Suicid, depressive Grundstimmung, Grübelzwang, schlaflos, appetitlos, 8 kg Gewichtsabnahme, Konzentrationsschwierigkeiten, kann nicht arbeiten. Nach 4 Elektroschocks Vollremission. 3 Jahre später derzeitige Phase mit gleicher Symptomatik.

Fall 9. S. F., 51 Jahre, m. Vor 2 Jahren Myokardinfarkt, derzeit kaum unterdrückbare Suicidgedanken, Angst vor der Zukunft, Schlaflosigkeit, appetitlos, lustlos, entschluflos, Selbstvorwürfe, Pessimismus, Libidoverlust. Ein Bruder des

Vaters und eine Schwester der Mutter sind durch Suicid gestorben. 20 Anafranilinfusionen.

Fall 10. S. R., 61 Jahre, m. 10 kg Gewichtsverlust, appetitlos, schlaflos, Depression, lustlos, freudlos, entschlüßlos, interesselos, Suicidgedanken, Grübelzwang, abendliche Remission.

Fall 11. H. M., 24 Jahre, m.: Seit 3 Monaten sehr niedergeschlagen, schlaflos, fürchterliche Angst vor dem Sterben, lustlos, freudlos, entschlüßlos, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken. Vor 3 Jahren gleiche Phase. Damals Remission nach 4 Elektroschocks. Derzeit Anafranilinfusionen.

Fall 12. S. D., 24 Jahre, w. Weint grundlos, fühlt sich müde und zerschlagen, Angst vor allem, lustlos, freudlos, entschlüßlos, arbeitsunfähig, Zwangsgrübeln, Minderwertigkeitsgefühl, Selbstvorwürfe, abendliche Remission.

Fall 13. H. E., 45 Jahre, w. Seit 11 Jahren mit Unterbrechungen krank. Phasen mit schlechtem Schlaf, Angst, Omca hat den Zustand noch verschlechtert. Derzeit lustlos, interesselos, freudlos, Zwangsgrübeln, Suicidimpulse.

Fall 14. P. F., 61 Jahre, w. Seit 10 Jahren jedes Jahr eine depressive Phase mit Schlaflosigkeit, Angst, Suicidneigung, Schuldgefühle, Selbstvorwürfe, weil sie in diesen Phasen immer Alkohol trinkt. Auf Istonil und Anafranilinfusionen nach 4 Wochen immer Vollremission.

Fall 15. H. R., 25 Jahre, w. Verschlechterung ihrer Gesichtsacne, seither verzweifelt, schlaflos, weint ununterbrochen, Angst vor der Zukunft, appetitlos, 8 kg Gewichtsverlust, Suicidversuch.

Fall 16. L. K., 48 Jahre, m. Keinen Lebenswillen, schlaflos, appetitlos, Angst, lustlos, interesselos, entschlüßlos, Zwangsgrübeln, Selbstmordversuch. Hat sein Auto verkauft, da er sich mit dem Auto umbringen wollte. Bei zwei früheren Phasen ebenfalls Suicidversuche.

Fall 17. W. G., 43 Jahre, w. Mit 28 Jahren erste depressive Phase, nach 4 Elektroschocks Remission. Seither drei Phasen 1963, 1965, 1966. Jetzt wieder schlaflos, appetitlos, 10 kg Gewichtsverlust, Verlust der Libido, freudlos, lustlos, arbeitsunfähig, Angst, Suicidneigung, Selbstvorwürfe, was ihr Mann mit ihr mitmachen muß.

Fall 18. H. H., 29 Jahre, w. Seit 2 Jahren wandert sie von einem Arzt zum anderen wegen Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Selbstmordgedanken, Angst, daß sie nie mehr gesund wird; Grübeln während der ganzen Nacht. Abends völlig beschwerdefrei.

Neben diesen 18 Fällen wurde bei 9 normalen Versuchspersonen ebenfalls Tryptophan und Tyrosin im Plasma und im 24 Std-Harn die Kynurenin- und Anthranilsäure bestimmt.

Methode

Die Blutabnahmen erfolgten jeweils um 8 und 20 Uhr im nüchternen Zustand. 2 ml Natriumcitrat 3,64%ig wurden in eine Spritze eingefüllt und 8 ml Blut nachgezogen. Das Blut wurde gemischt und zentrifugiert. 3 ml Citratplasma wurden mit 6 ml Alkohol „Merck proanalyse“ versetzt, gut gemischt und $\frac{1}{2}$ Std stehengelassen und hierauf zentrifugiert. In Form dieser Lösung wurden die Proben nach Basel zur Analyse versandt. Die quantitative Analyse des Tyrosins erfolgte fluorimetrisch nach den Angaben von Duggan [11] und Udenfried [18]. Als Enteiweißungstechnik verwendeten wir jedoch diejenige von Awapara [2] mit Alkohol und Chloroform, die mehrere Vorteile in sich vereint. Dadurch war es möglich, die Blutproben in einer stabilisierten Form zu versenden.

Tabelle 1. *Normalpersonen (Gruppe I)*

Patient	Geschl.	Alter	Tryptophan $\mu\text{g/ml}$ Plasma				Tyrosin $\mu\text{g/ml}$ Plasma			
			08.00	20.00	08.00	20.00 I	08.00	20.00	08.00	20.00 I
			I	I	II	08.00 I	I	I	II	08.00 I
H. H.	♂	25a	11,9	10,1	10,3	0,85	18,2	16,2	15,4	0,89
H. K.	♂	24a	9,3	10,7	10,9	1,15	12,8	18,4	17,8	**
W. R.	♂	25a	12,5	9,2	8,4	0,74	16,0	16,4	16,0	1,02
H. R.	♂	24a	11,6	8,8	8,3	0,76	15,0	14,8	13,2	0,99
H. S.	♂	25a	7,7	10,1	11,0	0,92*	16,2	17,4	15,0	1,07
M. T.	♂	23a	10,7	7,9	9,5	0,74	16,4	16,6	15,0	1,01
K. T.	♂	28a	13,1	10,4	10,3	0,80	17,0	12,0	14,2	0,71
H. P.	♂	20a	9,6	10,3	11,1	1,08	13,2	13,8	11,4	1,04
G. M.	♂	29a	10,1	8,4	11,2	0,84	15,0	12,4	13,2	0,83
Statistik	$N = 9$		9	9	9	9	9	9	9	8
	$\bar{X} = 10,7$		9,5	10,1	0,88	15,5	15,3	14,6	0,95	
	$S_{\bar{x}} = 0,6$		0,4	0,6		0,6	0,8	0,6		

Resultate

Tab.1 zeigt die Tryptophan- und Tyrosinplasmakonzentrationen bei Normalpersonen (Gruppe I).

Tab.2 enthält die Werte von 18 Depressiven, bei denen die Morgenwerte beider Aminosäuren erniedrigt waren (Gruppe II). Bei den normalen Versuchspersonen ermittelten wir für diese Versuche für die beiden Zeitpunkte der Blutentnahme (8 und 20 Uhr) ungefähr identische Plasmawerte für Tyrosin. Auch die entsprechenden Tryptophanwerte sind nicht signifikant verschieden. Eine Durchführung der individuellen Verhältniswerte der Abend- und Morgenkonzentrationen des Tryptophans ergibt bei den Normalpersonen (Gruppe I) einen Quotienten von 0,88, bei Tyrosin 0,95, d. h., daß die Morgenwerte durchschnittlich höher sind.

Bei den Depressionen (Tab.2) war der entsprechende Quotient für Tryptophan 1,17 und für Tyrosin 1,07, d. h., beide Abendwerte liegen höher.

Unsere Untersuchungen ergaben nicht nur signifikant erniedrigte Tryptophan- und Tyrosinwerte am Morgen, sondern zeigten gegenüber den Normalpersonen eine Verschiebung der Relation Abendwerte:Morgenwerte.

Aus diesem Grunde wurde bei 2 depressiven Patienten in 4stündigen Abständen Blut entnommen und die beiden Aminosäuren bestimmt, um einen Einblick in die tageszeitlichen Schwankungen zu bekommen. Abb.1 zeigt die Tagesrhythmik von Tyrosin nach Wurtman

Tabelle 2

Patient	Geschl. Alter	Tryptophan $\mu\text{g/ml}$ Plasma			Tyrosin $\mu\text{g/ml}$ Plasma				
		08.00	20.00	08.00	20.00		08.00		20.00 I
		I	I	II	I	I	I	II	08.00 I
1. G. R.	♀ 46a	8,7	10,5	6,5	12,4	15,0	11,2	11,2	1,21
2. J. A.	♀ 60a	5,9	8,8	7,0	11,2	14,6	11,7	11,7	1,31
3. F. R.	♀ 57a	7,1	9,0	7,7	10,5	12,7	17,2	17,2	1,21
4. U. A.	♀ 46a	7,9	9,4	9,2	10,5	14,6	10,8	10,8	1,39
5. P. J.	♀ 54a	7,8	8,9	9,1	9,8	11,0	10,7	10,7	1,12
6. E. Th.	♀ 56a	8,6	13,6	10,0	11,0	14,9	12,5	12,5	1,35
7. R. M.	♀ 43a	8,7	12,6	8,4	12,6	14,4	12,2	12,2	1,14
8. K. H.	♀ 43a	11,3	11,3	10,5	16,2	14,7	14,0	14,0	0,91
9. S. F.	♂ 50a	10,6	10,6	9,2	14,2	14,2	13,4	13,4	1,00
10. S. R.	♂ 61a	9,9	11,7	10,1	13,8	13,8	12,1	12,1	1,00
11. H. M.	♂ 25a	13,3	14,3	11,5	13,0	13,9	9,0	9,0	1,07
12. S. D.	♂ 24a	12,3	13,2	12,7	11,5	14,5	11,8	11,8	1,26
13. H. E.	♀ 25a	11,2	10,0	11,9	12,7	15,4	10,9	10,9	1,21
14. P. F.	♀ 65a	10,7	9,4	11,5	13,9	11,8	12,1	12,1	0,81
15. H. R.	♀ 25a	11,8	12,8	10,6	12,7	12,1	9,9	9,9	0,95
16. L. K.	♀ 48a	12,1	15,3	11,5	14,8	18,1	16,3	16,3	1,28
17. W. M.	♀ 44a	9,8	10,2	9,5	10,1	12,5	9,2	9,2	1,24
18. H. H.	♀ 29a	10,7	13,7	11,5	10,9	12,7	9,9	9,9	1,16
Statistik									
		$N = 18$	18	18	18	18	18	18	18
		$\bar{X} \pm S_{\bar{X}} = 9,9 \pm 0,5$	$11,4 \pm 0,5$	$9,9 \pm 0,4$	$12,3 \pm 0,4$	$13,9 \pm 0,4$	$11,7 \pm 0,4$	$11,7 \pm 0,4$	$1,07$



Abb. 1. Normalpersonen. 24 Std-Periodik des Plasma-Tyrosins

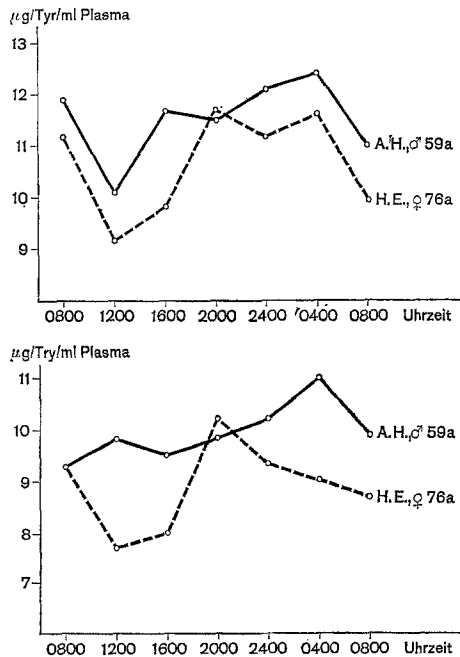


Abb. 2. Periodik des Tyrosin- und Tryptophan-Spiegels bei 2 Depressiven

bzw. Coburn. Abb. 2 zeigt die Werte unserer 2 Patienten. Für Tyrosin wurde ein eindeutiges Minimum um 12 Uhr mittags und ein Maximum zwischen 20—4 Uhr morgens ermittelt. Alle Werte liegen unter dem Niveau der normalen Versuchspersonen.

Für Tryptophan liegen die niedrigsten Werte am frühen Nachmittag, das Maximum wieder zwischen 20 und 4 Uhr morgens (Abb. 2).

Diskussion

Die von Birkmayer 1968 [6, 7] erstmals beschriebenen Befunde von erniedrigtem Plasmaspiegel der Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan bei endogener Depression konnten bestätigt werden. Von großer Bedeutung für die Aminosäuren-Analyse ist dabei der Zeitpunkt der Blutentnahme; nur die Morgenwerte von nüchternen Patienten unterscheiden sich signifikant von den Normalwerten.

Der erniedrigte Gehalt an Noradrenalin und Serotonin im Hirnstamm der depressiven Kranken (Birkmayer, Shaw) scheint nicht in einem Enzymdefekt des Syntheseweges von den Precursoren Tyrosin bzw. Tryptophan zu liegen.

Die nächste Frage ist, wodurch diese erniedrigten Aminosäurewerte zustande kommen. Die Tyrosin-Transaminase in der Leber, die am Abbau des Tyrosins beteiligt ist, zeigt nach Wurtman die höchste Aktivität in der Dunkelheit und fällt nach Beginn der Lichtperiode ab. Dies paßt gut zum Tagesrhythmus des Tyrosins, wie ihn Wurtman bzw. Coburn demonstriert haben.

Der höchste Tyrosinspiegel beim Normalen liegt um 12 Uhr mittags, wo die Tyrosin-Transaminase die geringste Aktivität hat. Er ist am tiefsten um 24 Uhr, wo die größte Aktivität des Fermentes besteht.

Da nun bei unseren depressiven Patienten der Tyrosingehalt gegenüber den von Kontrollfällen erniedrigt war, könnte man eine verstärkte Enzymaktivität der Tyrosin-Transaminase annehmen. Der paradoxe abendliche Tyrosinanstieg ist möglicherweise die Ursache der sog. abendlichen Remission des Depressiven.

Die diametral entgegengesetzte Tagesrhythmik des Tyrosins bei unseren depressiven Kranken gegenüber den Werten von Wurtman und Coburn zeigt an, daß die höchste Tyrosin-Transaminase-Aktivität beim Depressiven tagsüber und die geringste in der Nacht vorhanden ist, wobei aber die höchsten Tyrosinwerte der Depressiven noch niedriger liegen als die niedrigsten der normalen Versuchsperson. Das zeigt an, daß bei den Depressionen nicht nur eine zeitliche verschobene Tyrosin-Transaminase-Aktivität vorliegt, sondern durchgehend eine gesteigerte Tätigkeit besteht, die zur Reduktion des Tyrosinspiegels führt. Bisher erscheint alles schlüssig. Die signifikant verminderte Kynureninausscheidung unserer Depressiven zeigt jedoch an, daß eine verminderte Ak-

tivität der Tryptophan-Pyrrolase vorhanden ist. Dafür sprechen auch die Belastungsversuche mit Tryptophan (Takahashi [17]; Birkmayer [7]), die ergaben, daß das Niveau des Plasmaspiegel nach Tryptophanbelastung höher lag und länger andauerte als bei Normalen. Damit ist zumindest für die Depressiven, die einen erhöhten Tryptophanspiegel aufweisen, eine verminderte Tryptophanpyrrolasetätigkeit wahrscheinlich. Von allen gefundenen Tryptophanwerten liegen die Abendwerte höher als beim Normalen und nur die Morgenwerte liegen niedriger. Das könnte in dem Sinn interpretiert werden, daß bei der Depression eine ungenügende Aktivität der Tryptophanpyrrolase vorliegt, die sich in der verminderten Kynureninausscheidung bzw. in der verlängerten Anstiegsdauer nach Tryptophanbelastungen äußert. Da über die Tagesrhythmik des Tryptophanspiegels beim Normalen keine Untersuchungen vorliegen, sind unsere 24 Std-Kurven bei Depressionen zunächst nicht vergleichbar. In unseren Kurven besteht allerdings eine Analogie zu den Tyrosinkurven der Depressiven, wenngleich die Schwankungen nicht so deutlich ausgeprägt sind. Eine zeitlich gegenüber den Normalkurven verschobene Enzymaktivität ist allerdings augenscheinlich. Bei der Annahme einer verstärkten Tyrosin-Transaminaseaktivität und einer verminderten Tryptophanpyrrolaseaktivität als Ursache des veränderten Tyrosin- und Tryptophanspiegels der Depressionen taucht die Frage nach der Ursache der Enzymdefekte auf. Die Lichtabhängigkeit der Tyrosin-Transaminaseaktivität, die auch bei adrenaletomierten und hypophysektomierten Ratten vorhanden war (Wurtman) führt zwangsläufig zur Einbeziehung des Zentralnervensystems.

Die Lichtimpulse müssen ein Zentrum, vermutlich im Zwischenhirn, induzieren, von wo die Enzymaktivität der Leber angeregt wird und über einen feed back-Mechanismus die für die emotionale Aktivität notwendigen biogenen Amine synthetisiert werden.

Diese induktionsanregende Wirkung des Lichtes ruft die Erinnerung an die Therapie der Depressionen mit photosensibilisierenden Stoffen wach. Da auch die Pigmentadaptation in der Tierwelt durch Lichtreize über den Opticus und Diencephalon zustande kommen, ist der Weg einer diencephalen Enzymaktivierung vorgezeichnet.

Cortisol induziert normalerweise die Fermentaktivität der Tyrosin-Transaminase und Tryptophanpyrrolase. Aus dieser Erkenntnis werden die Befunde einer vermehrten Cortisolsekretion bei der Depression erklärbar.

Diese vermehrte Cortisolsekretion des Depressiven stellt unserer Meinung nach einen Kompensationsversuch zur Induktion bzw. Regulation der insuffizienten oder zeitlich verschobenen Enzymaktivierung dar. Nach Wurtman ist die Tagesrhythmik der Tyrosin-Transaminase auch bei adrenaletomierten Tieren erhalten. Das heißt, der Lichtreiz

stimuliert über den Opticus ein Regulationszentrum im Hirnstamm, von dem efferent eine Induktion zur Enzymaktivität in der Leber erfolgt. Bei der Depression ist ein funktioneller Defekt im Zwischenhirn dafür verantwortlich zu machen, daß die Enzymaktivität sowohl ungenügend wie überschüssig, zeitlich verschoben, kurz gesagt, ataktisch abläuft. Die Nebenniere als Adaptionsorgan versucht diesen intraorganismischen Defekt durch vermehrte Sekretausscheidung zu kompensieren. Aus dieser Sicht wird es verständlich, daß zahlreiche widersprüchliche Befunde über vermehrte bzw. verminderte Ausschüttung von 17-Hydroxycorticosteroiden und auch von Cortisol bei Depressionen vorliegen (Bunney [8], Kurland [13], Persky [14]). Die von der Norm abweichende Tätigkeit der Nebenniere beim Depressiven ist nicht Ursache der Depression, sondern stellt einen frustrierten Adaptationsversuch dar, die durch den diencephalen Defekt inkohärente Enzymaktivität zu rekompensieren. Auch der therapeutisch hoch signifikante Erfolg einer Elektroschocktherapie bei der Depression weist auf einen diencephalen Defekt hin, der durch eine Normalisierung der Membranpotentiale rekompensierbar ist. Unabhängig von diesen spekulativen Diskussionen sind die Befunde der erniedrigten Tyrosin- bzw. Tryptophanwerte im Plasma sichere biochemische facts für das Vorliegen einer endogenen Depression.

Literatur

1. Ashcroft, A. W., Crawford, T. B. B., Eccleston, D., Sharman, D., McDougal, D. F.: 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatr. neurol. diseases. *Lancet* **1966** *II*, 1049—1052.
2. Awapara, Y.: Applikation of paper chromatography to the estimation of free amino-acids in tissues. *Arch. Biochem.* **19**, 172—173 (1948).
3. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Zur Biochemie des Parkinsonsyndroms des Menschen. *Klin. Wschr.* **41**, 465—469 (1963).
4. Birkmayer, W.: Die Objektivierung des antidepressiven Effektes. *Proc. of Fourth World Congress of Psychiatry, Madrid 1966*.
5. — Hornykiewicz, O.: Der L-3,4 Dioxypheylalanin-(DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 787—788 (1961).
6. — Neumeyer, E., Stöckl, W., Weiler, G.: Biochemischer Shunt bei endogener Depression, „Depressions-Symposium“, S. 17—22. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1968.
7. — — — — Defizit essentieller Aminosäuren bei endogener Depression. *Wien. klin. Wschr.* **80**, 832—834 (1968).
8. Bunney, W. E., Mason, J. W., Hamburg, D. A.: Correlations between behavioral variables and urinary 17-Hydroxycorticosteroid in depressed patients. *Psychosomat. Med.* **27**, 299—308 (1965).
9. Coburg, S. P., Seidenberg, M., Fuller, W.: Daily rhythm in plasma tyrosine and phenylalanine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **129**, 338—343 (1968).
10. Coppen, A., Shaw, D. M., Mallerson, A., Eccleston, E., Gundy, G.: Tryptamine metabolism in depression. *Brit. J. Psychiat.* **111**, 993—998 (1965).

11. Duggan, D. E., Udenfried, S.: The spectrofluorometric determination of tryptophan in plasma and of tryptophan and tyrosine in protein hydrolysates. *J. biol. Chem.* **223**, 313—319 (1956).
12. Ehringer, H., Hornykiewicz, O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* **38**, 1236—1239 (1960).
13. Kurland, H. D.: Physiologic treatment of depressive reactions: a pilot study. *Amer. J. Psychiat.* **122**, 457—458 (1965).
14. Persky, H.: Introduction and removal of hydrocortison from plasma. *Arch. gen. Psychiat.* **7**, 93 (1962).
15. Shaw, D. M., Camps, F. E., Eccleston, E. G.: 5-Hydroxytryptamine in the hindbrain of depressive suicides. *Brit. J. Psychiat.* **113**, 1407—4111 (1967).
16. Schildkraut, J., Gordon, A., Durell, J.: Catecholamine metabolism in affective disorders. *J. Psychiat. Res.* **3**, 218—228 (1965).
17. Takahashi, R., Utena, H., Machyama, Y., Kurihara, M., Otsuka, P., Nakamura, T., Kanamura, H.: Tyrosine metabolism in manic depressive illness. *Life Sci.* **7**, 1219—1231 (1968).
18. Udenfried, S.: Fluorescence assay in biology and medicin, p. 163. Academic Press 1962.
19. Wurtman, R. J., Chou, Ch.: Daily rhythm in tyrosine concentration in human plasma persistence on low-protein diet. *Science* **158**, 660—662 (1967).

Prof. Dr. W. Birkmayer
Ludwig Boltzmann-Institut für
Neurochemie und Neurologische
Abteilung der Stadt Wien-Lainz
A-1130 Wien