

Untersuchung von Tryptophan an lipophilem Nanogold zur Migräneprophylaxe

Stichwörter:

Migräne, Trigger, Tryptophan, Serotonin, Serotoninmangel, Blut-Hirn Schranke, Lipophilie, Nanogold

Autoren:

Prof. Dr. Manfred Sietz*, Dr. Ronald Woltering **, Dr. Gerd Kötschau***, B. Eng. Christian Rikus*, B. Eng. Anna Lisa Kinzl****

* Hochschule OWL, FB 8, An der Wilhelmshöhe 44, 37671 Höxter

** Gesundheitsamt des Kreises Höxter, Moltkestr. 12, 37671 Höxter

*** Saale Reha-Klinikum, Am Rechenberg 18, 06628 Bad Kösen

**** Bochum

Einleitung

Migräne ist eine verbreitete Erkrankung. Bei einer Migräne kommt es zu schubhaften, häufig einseitigen pulsierend-pochenden Kopfschmerzattacken. Die Intensität der Kopfschmerzattacken wird durch körperliche Betätigung erhöht [1]. Die einzelnen Attacken werden noch von Symptomen wie Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40–50 %), Lichtscheu (60 %), Lärmempfindlichkeit (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %) begleitet. Bei einseitigen Kopfschmerzen kann es dazu kommen, dass die Schmerzen innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke die Seite wechseln. Die Intensität der Attacken und die Dauer der Attacken können stark variieren. Bei Kindern sind Migräneanfälle kürzer und können auch ohne Kopfschmerzen nur mit heftiger Übelkeit, Erbrechen und Schwindel einhergehen [1].

Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen. Die Prävalenz der Migräne liegt zwischen 10 und 15 %. Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne 4–5 %. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Die höchste Inzidenz der Migräneattacken besteht zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. In dieser Lebensphase sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer [1].

Wie entsteht Migräne?

Es ist davon auszugehen, dass eine Migräne durch ein gestörtes Stoffwechselgleichgewicht im Gehirn entstehen kann. Dadurch sind besonders Botenstoffe wie Serotonin, Noradrenalin und CGRP (Calcitonin-Gen-Related-Peptide) welche unter anderem die Schmerzempfindlichkeit der Blutgefäße steuern, fehlreguliert[2]. Serotonin hat die Aufgabe, auf die Blutgefäße einzuwirken und sie für bestimmte Moleküle durchlässiger zu machen. Bei einer Migräne gelangen zu viele Moleküle in die Blutgefäße. Die Wände der Blutgefäße im Gehirn werden gereizt und bestimmte Substanzen können bis ins Gewebe gelangen, was letztendlich zu Entzündungen und Schmerzen führt.

Ein erhöhter Spiegel des Botenstoffs CGRP im Blut verstärkt die Schmerzen zusätzlich, da CGRP für die Weiterleitung der Schmerzimpulse verantwortlich ist [1]. Mit der Entzündung wird die Schmerzhemmung im Hirnstamm durch die Fehlregulierung der Botenstoffe verhindert und ebenfalls Migränekopfschmerzen auslöst[2].

Auslöser einer Migräne

Folgende Trigger können eine Migräne auslösen:

- **Ernährung**, zum Beispiel eine Veränderung des Essverhaltens durch eine Diät, aber auch bestimmte Lebensmittel
- **Hormonelle Einflüsse**, z.B. Pubertät oder aber auch die Periode
- **Stress**
- **Ein gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus**
- **Wetterwechsel**
- **Reizüberflutung**

Eine Kombination der oben genannten Trigger kann ebenfalls für einen Migräneanfall verantwortlich sein. Ebenso ist es nicht ungewöhnlich, wenn Betroffene auf einen Trigger besonders sensibel reagieren, während ein anderer kaum Einfluss auf das Entstehen einer Migräne hat [3]. Ein neuer Ansatz zur Migränetherapie ist die kombinierte Gabe von Nanogold und Tryptophan [1].

Zusammenhang Migräne – Serotonin

Serotonin ist für die Weiterleitung von Informationen in den Nervenzellen zuständig. Diese Wirkung setzt sich auch an den Organen fort, die von den Nervenzellen versorgt werden. Dies können beispielsweise Blutgefäße, aber auch das Herz oder der Magen-Darm-Trakt sein. Die Darmschleimhaut ist u.a. auch für die Produktion von Serotonin zuständig, sodass hier ein Zusammenhang zwischen der bei einer Migräne auftretenden Übelkeit und der Serotoninproduktion vermutet wird [3].

Trigger verursachen eine Reizüberflutung, so dass Botenstoffe wie z.B. Serotonin in sehr hohen Dosen produziert und freigesetzt werden. Die übermäßige Ausschüttung der Botenstoffe resultiert in einer gestörten Nervenerregbarkeit, sodass die Informationen nicht mehr ordnungsgemäß an die Nervenzellen und Organe weitergeleitet werden können [3]. Daraufhin kommt es durch das Serotonin zu einer Erweiterung der Hirnhautgefäße, sodass diese für gewebeleidende Stoffe durchlässig werden und so Entzündungen verursachen. Als Gegenreaktion auf die schnelle Serotoninausschüttung baut der Körper die Serotoninüberdosis ab und es entsteht ein Serotoninmangel (Abb. 1).

Bei der Gegenreaktion des Körpers (Wiederaufnahme des Serotonins) wird das aus den enterochromaffinen Zellen produzierte Serotonin über ein Transportprotein in den Epithelzellen der Darmschleimhaut und den Thrombozyten gebunden und in Lunge, Darm und Niere metabolisiert (Abb.1). Das im Zentralnervensystem produzierte Serotonin wird durch das Enzym Monoamin-Oxidase über Zwischenprodukte zu 5-HTOL reduziert (Abb.1).

In Folge des Serotoninmangels werden die Schmerzfasern durch die Entzündungen gereizt, es kommt zur Freisetzung weiterer Botenstoffe. Die Schmerzsignale werden an das Gehirn übertragen,

wodurch der Kopfschmerz entsteht. Durch die erhöhte CGRP-Konzentration im Blutkreislauf wird die Übertragung der Schmerzreize auf den Körper erleichtert [3].

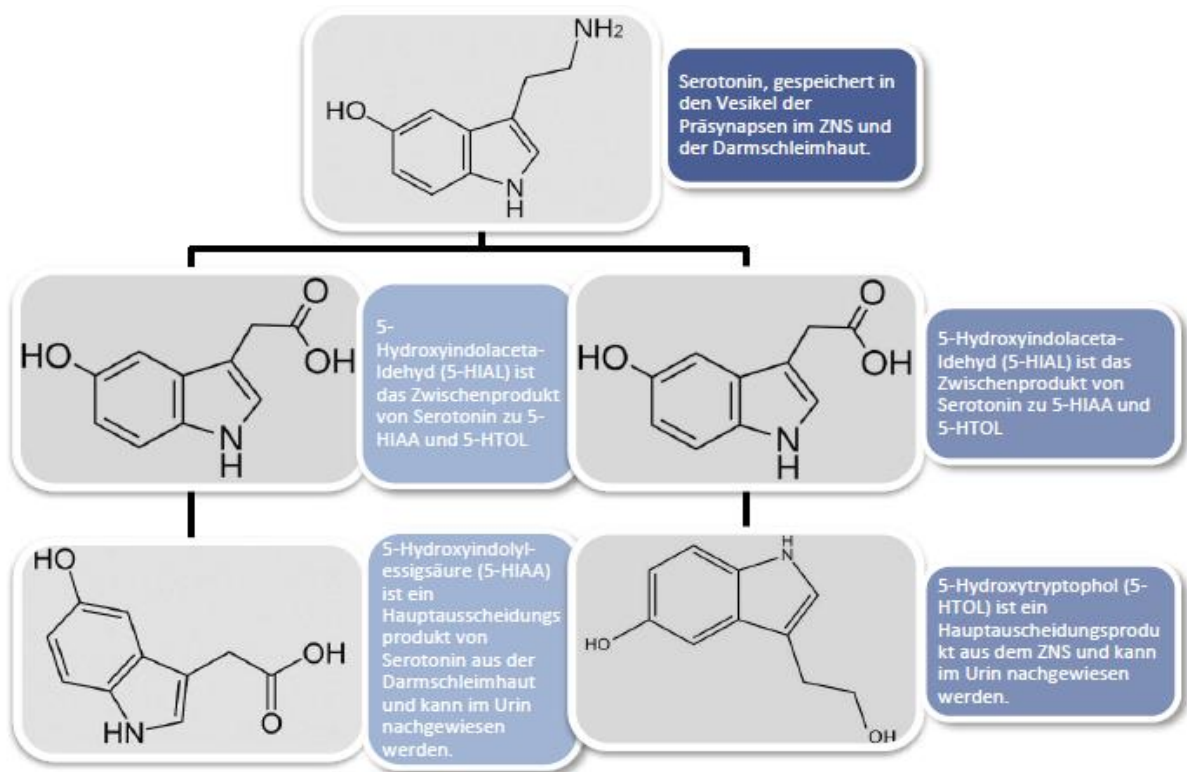


Abbildung 1: Abbaufade Serotonin

Zusammenhang Tryptophan-Serotonin-Migräne

Die Serotoninproduktion im menschlichen Körper erfolgt über die enterochromaffinen Zellen im Magen-Darm-Trakt. Serotonin wird dann durch die Thrombozyten im Körper transportiert und in den Vesikeln gespeichert. Die Serotoninproduktion wird im Darm vom Gen „TPH1“ gesteuert, während die Produktion im Gehirn durch „TPH2“ gesteuert wird [3].

Aufgrund seiner Eigenschaften (Größe und Hydrophilie) kann Serotonin die Blut-Hirnschranke (BHS) nicht durchqueren, sodass es im Zentralnervensystem synthetisiert werden muss. Die Synthese von Serotonin erfolgt über die „Serotonin-Vorstufe“ Tryptophan, da Tryptophan die BHS durchqueren kann. An der BHS steht Tryptophan in Konkurrenz zu anderen Aminosäuren. Vorrangig durchqueren Aminosäuren wie z. B. Tyrosin, Leucin, Valin, Isoleucin und Phenylalanin die BHS, während das L-Tryptophan erst zum Schluss passieren kann [8]. Nachdem dieser Prozess abgelaufen ist, wird Tryptophan zu 5-HTP und anschließend zu Serotonin umgewandelt. Die Serotonin-Synthese wird in Abb.2 zusammenfassend dargestellt [3].

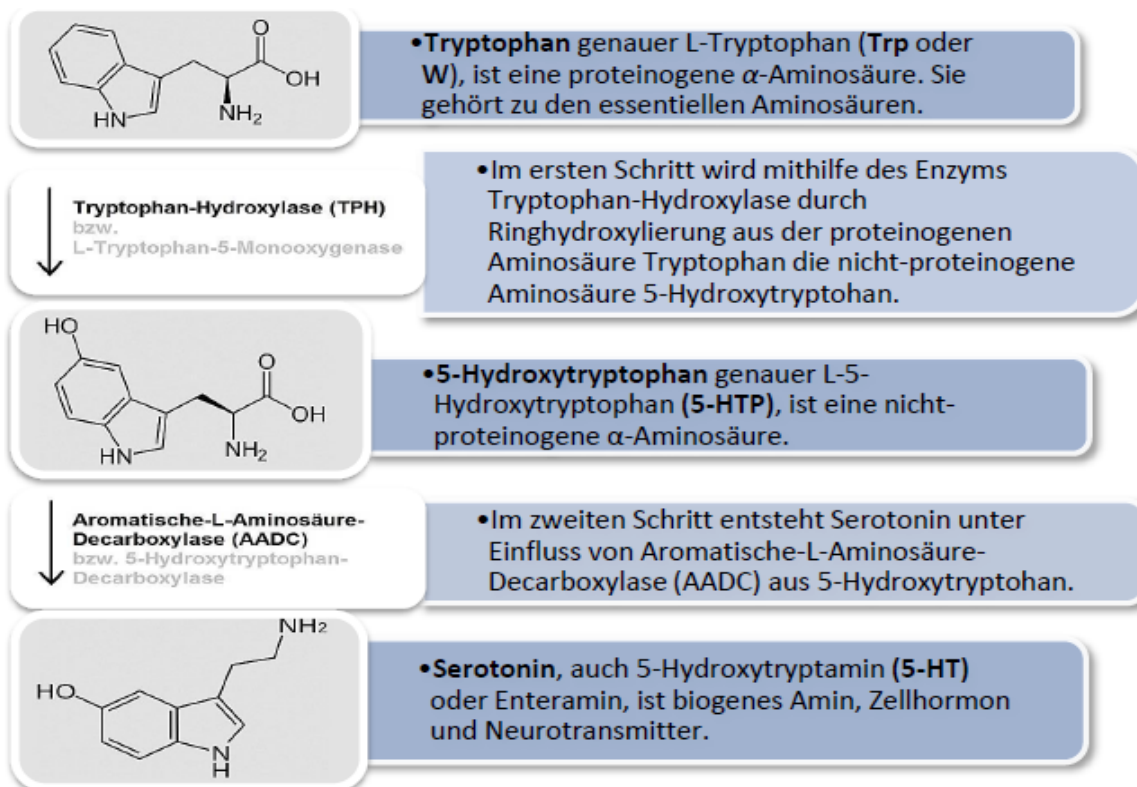


Abbildung 2: Serotoninsynthese [3]

Das Serotonin wird in den Vesikeln gespeichert. Will man den Serotoninspiegel im Gehirn erhöhen, muss die „Serotonin-Vorstufe“ Tryptophan dem Körper, z.B. mit der Nahrung, zugeführt werden, da es im Körper nicht synthetisiert werden kann [3]. Aus Tryptophan wird nicht nur Serotonin, sondern auch Melatonin synthetisiert.

Die Bildung des Melatonins wird durch Dunkelheit stimuliert und durch Licht gehemmt. Es steuert den Tag-Nacht-Zyklus und ist damit wesentlich für die physische und psychische Gesundheit [3].

Vorkommen von Tryptophan

Tryptophan ist Bestandteil von Proteinen und Peptiden. Tryptophan ist in Nahrungsmitteln ausschließlich proteinengebunden vorhanden und steht deshalb nur teilweise für den Organismus zur Verfügung. Freies Tryptophan ist primär in Ergänzungsmitteln vorhanden.

„Da die jeweils benötigten Tagesmengen [Tryptophan] von Mensch zu Mensch verschieden sind, ist nur schwer einzuschätzen, wie vielen Personen es tatsächlich immer gelingt ihren eigenen Bedarf durch die bloße Ernährung zu decken [7].“ Mit Hilfe einer ausgewogenen und abwechslungsreichen Ernährung mit Lebensmitteln wie Müsli, Eiern, Brot mit Käse und rohem Lachs etc., kann zumindest ein Großteil der benötigten Tagesmenge Tryptophan aufgenommen werden. In Tabelle 1. sind einige proteinreiche, allgemein verbreitete Lebensmittel und ihr Tryptophan-Gehalt angegeben.

Tabelle 1: Tryptophangehalt in ausgewählten Lebensmitteln [6]

Lebensmittel	mg/100g Lebensmittel	Lebensmittel	mg/100g Lebensmittel
Speisequark, mager	170	Ei	230
Edamer, 40% F.i.Tr.	400	Sojabohnen (trocken)	450
Brie, 50% F.i.Tr.	340	Cashew-Kerne	450
Schweinefleisch, Filet	300	Erdnüsse	320
Gek. Schinken	294	Haselnüsse	200
Huhn	280	Walnüsse	170
Salami	176	Mandeln	170
Thunfisch	300	Haferflocken	180
Makrele	270	Dinkelmehl	180
Lachs	260	Weizenmehl Type 1050	130

In der heutigen Zeit gilt es als sehr wahrscheinlich, dass durch ungesunde Ernährung sowie zu viel Stress und Hektik viele Menschen ihren Tryptophanbedarf nicht decken können [9]. Hinzu kommt oft noch ein Bewegungsmangel, der die Verstoffwechslung der Nährstoffe hemmt, sodass zu wenig Tryptophan verstoffwechselt wird [10].

Wirkung von Serotonin

Serotonin ist für die Signaltransduktion (Signalübertragung/-übermittlung) im Körper zuständig. Es dient dem Körper als „Überbringer“ von neuronalen Informationen. Serotonin zählt biologisch gesehen zu den **Neurotransmittern** und wird als Botenstoff bezeichnet.

- *„Neurotransmitter sind biochemische Stoffe, die Reize von einer Nervenzelle zu einer anderen Nervenzelle oder Zelle weitergeben, verstärken oder modulieren.“*

Der in den Vesikeln der Präsynapse gespeicherte Neurotransmitter wird dabei aus der sendenden Zelle (präsynaptisch) ausgeschüttet und bindet auf der anderen Seite des Spaltes (postsynaptisch) an Rezeptoren der empfangenden Zelle. Der Rezeptor reagiert darauf und löst einen bestimmten Effekt aus. Die Wirkung an der Nervenzelle setzt sich dann auf die von der jeweiligen Nervenzelle versorgten Organe fort. Was Serotonin bewirkt, ist abhängig davon, auf welche Art von Rezeptor der Neurotransmitter trifft [3].

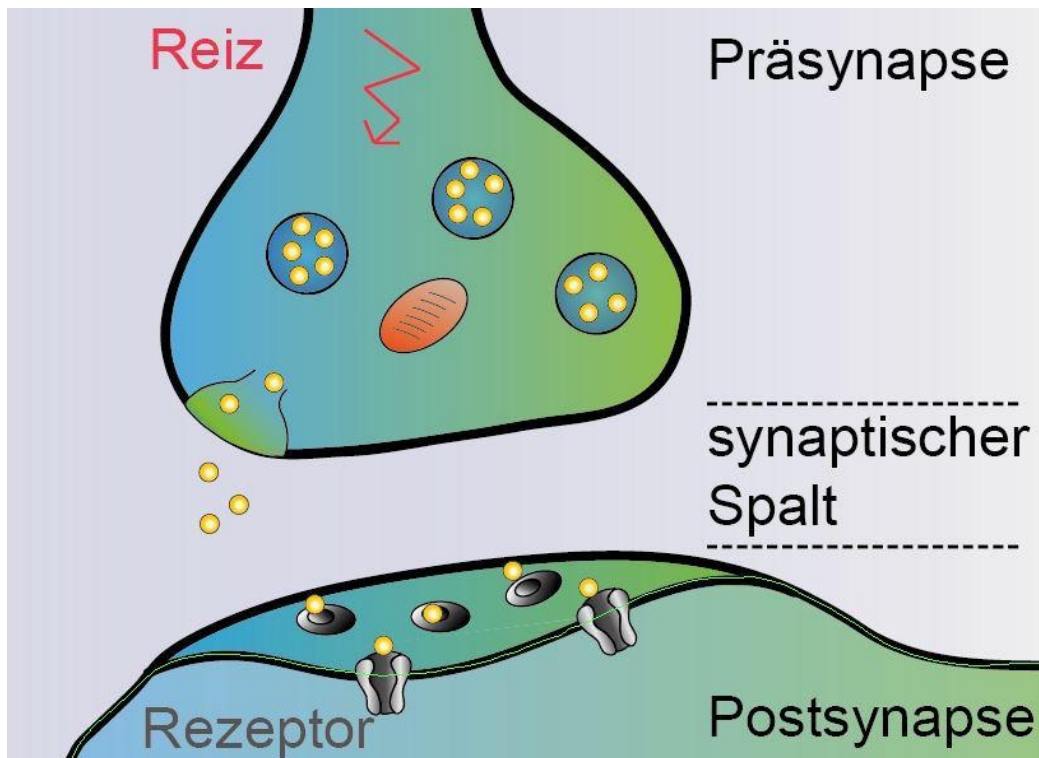


Abbildung 3: Freisetzung von Serotonin (Gelb) aus der Präsynapse nach einem Reiz und Aufnahme des Serotonins an den Rezeptoren (grau) an der Postsynapse

Serotonin wirkt über sogenannte 5-HT-Rezeptoren, die an vielen Stellen im menschlichen Körper anzutreffen sind. Die 5-HT-Rezeptoren werden in 7 verschiedene Gruppen von 5-HT₁ bis 5-HT₇ unterschieden. Die Gruppe 5-HT₃ besteht aus Ionenkanälen. Die restlichen 6 Gruppen sind G-Proteingekoppelte Rezeptoren. Alle 5-HT Rezeptoren haben die Aufgabe der Signaltransduktion. Dabei reagieren die Rezeptoren auf äußere Reize und leiten sie in das Zellinnere weiter, wo eine Reaktion (z.B. die Serotoninausschüttung, siehe Abb.3) erfolgt [3].

Serotonin beeinflusst eine Vielzahl von emotionalen Prozessen. Durch die Stimulation bestimmter Bereiche der Großhirnrinde, die für die emotionale Regulation des menschlichen Verhaltens verantwortlich sind, führt Serotonin zu einer

- Hemmung der Impulsivität und
- Hemmung der Aggression [11]

Grundsätzlich weist Serotonin mehrere verschiedene Wirkungen auf, die teilweise sogar gegensätzlich wirken. Daraus resultiert ein starker Einfluss von Serotonin auf die physiologischen Abläufe im Körper.

Serotonin beeinflusst beispielsweise [12]

- Schlaf- und Wachrhythmus
- Körpertemperatur
- Schmerzwahrnehmung
- Gedächtnisleistung
- Essverhalten

- Sexualverhalten
- Thermoregulation
- Kontraktion (Zusammenziehen) und Relaxation (Entspannung) von Blutgefäßen
- Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System
- Serotonin wirkt vasokonstriktorisch (Serotonin hat eine verengende Wirkung auf Blutgefäße durch Beeinflussung der glatten Muskulatur)
- Serotonin erhöht die Thrombozytenaktivität
- Serotonin regt die Darmperistaltik an (Serotonin sorgt für eine bessere Durchmischung und Weiterleitung des Darminhalts durch Erhöhung der Kontraktionen)
- Serotonin senkt den Blutdruck
- Serotonin unterstützt das Lustempfinden in der Sexualität.

Serotoninmangel

Serotoninmangel ist in den meisten Fällen durch die folgenden drei Hauptursachen begründet.



Abbildung 4: Hauptursachen für einen Serotoninmangel [3]

Vorräumender Mangel an L-Tryptophan

Der Grund für einen Mangel an L-Tryptophan ist erfahrungsgemäß, dass durch die Nahrung zu wenig Tryptophan aufgenommen wird, was wiederum zu einer niedrigen Umsetzung zu Serotonin führt. Um den „normalen“ Serotoninspiegel wiederherzustellen, benötigt der Körper die bereits fehlende Menge L-Tryptophan zusätzlich zur benötigten Tagesmenge. Dies kann durch Nahrung allein häufig nicht erreicht werden [13].

Hinzu kommt, dass Stress dazu führen kann, dass die Aufnahme des Tryptophans verhindert wird. Wiederholte Stresssituationen führen zu einem relativen Tryptophanmangel mit einer nachfolgend verringerten Serotoninbildung. Hierbei wird das Tryptophan durch das Enzym (Indolamin-2,3-Dioxygenase, IDO) abgebaut, bevor es zur Serotoninbildung zur Verfügung steht. In Stress-Situationen kann es auch zu einem gesteigerten Verbrauch des Serotonins (hoher Turnover) kommen [14].

Mangelhafte Umsetzung von L-Tryptophan zu Serotonin

Trotz ausreichender Tryptophanzufuhr kann ein geringer Serotoninspiegel entstehen. Dabei wird das vorhandene Tryptophan nicht im ausreichenden Maße zu Serotonin umgesetzt. Gründe für die gestörte Umsetzung von Serotonin sind z.B. erhöhter Stress, Insulinresistenz, Vitamin-B6-Mangel und unzureichende Magnesiumzufuhr [13].

Auch Krebs, Niacin-Mangel (Vitamin B3), Fruktosemalabsorption und chronisch latente Infektionen (Viren, Pilze, Borrelien) können zu einer gestörten Serotoninumsetzung beitragen [10]. Von bestimmten Medikamenten ist eine Hemmung der Serotoninumsetzung ebenfalls bekannt. Insulinresistenz führt dazu, dass die eigentliche Aufgabe des Insulins, die Aufnahme des Eiweißbausteins Tryptophan ins Gehirn, gehemmt wird [14]. Coffein verhindert die Serotoninbildung durch die Reduzierung der Aktivität des Enzyms Tryptophan-Hydroxylase .

Zusätzlich erschwerend für die Serotoninumsetzung ist, dass L-Tryptophan die BHS erst passieren kann, nachdem alle anderen Aminosäuren diese durchquert haben [10].

„Aus diesem Grunde eignen sich auch weder Fleisch- noch Milchprodukte als L-Tryptophan-Lieferanten, da diese Lebensmittel sehr eiweißreich sind. Sie liefern zwar relativ viel L-Tryptophan, aber auch viele andere Aminosäuren. Je mehr von diesen anderen Aminosäuren jedoch anwesend sind, umso geringer die Chance, dass L-Tryptophan in brauchbaren Mengen die Blut-Hirn-Schranke durchschreiten wird [15].“

Zu schnelle Wiederaufnahme von Serotonin

Selbst wenn das Serotonin seine Aufgabe als Reizüberträger erfüllt hat und anschließend entweder abgebaut oder in die ausschüttende Nervenzelle aufgenommen wird, kann die Wiederaufnahme in die Zellen zu rasch erfolgen. Dadurch wird die Reizübertragung von Nervenzelle zu Nervenzelle gestört und letztendlich treten die bekannten Beschwerden eines Serotoninmangels ein [16].

Folgen Serotoninmangel

Folgen eines Mangels an Serotonin sind unter anderem:

- höhere Schmerzempfindlichkeit - Schmerzen werden stärker und schneller wahrgenommen,
- gesteigerte Angst – z.B. die Angst zu versagen oder die Angst vor bestimmten Situationen,
- grundlose oder schnelle Gereiztheit,
- meist nicht zu erklärende Unruhe in alltäglichen Situationen,
- Störungen der Stimmungslage (Depressionen, Panikattacken, Aggressivität),
- vermindertem Sättigungsgefühl durch Regulation des Essverhaltens und
- Ein-, Durchschlafstörungen, ausbleibende Erholung [17].

Bei depressiven Stimmungen fördert allerdings nicht das fehlende Serotonin allein die Verschlechterung der Stimmung. Müdigkeit und die damit verbundenen seelischen und körperlichen Folgeauswirkungen werden auch durch einen Melatoninmangel ausgelöst [14].

Behandlungsmöglichkeiten von Serotoninmangel

Um einem Serotoninmangel entgegen zu wirken, gilt es die Aufnahme des Tryptophans in den Körper und anschließend in das ZNS zu erhöhen. Dadurch ist es dem Körper möglich, ausreichend Serotonin zu bilden (siehe Abb. 5).

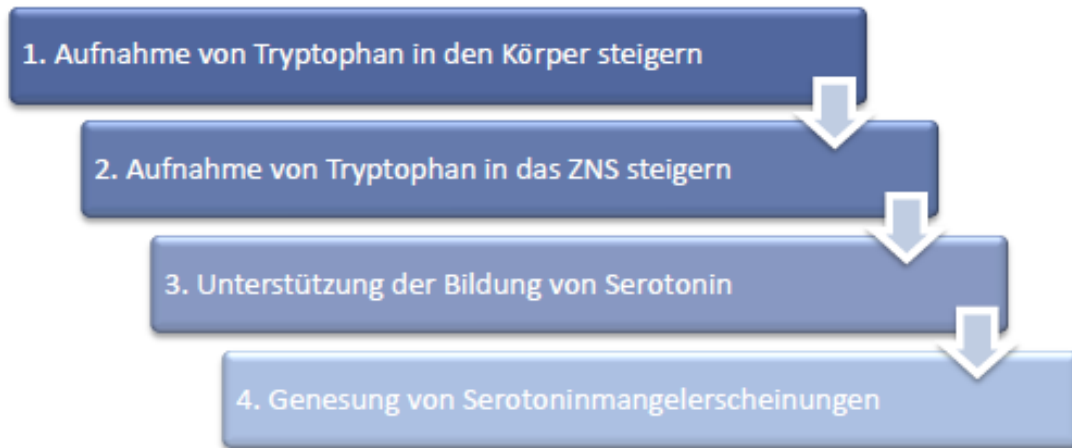


Abbildung 5: Behandlung Serotoninmangel [3]

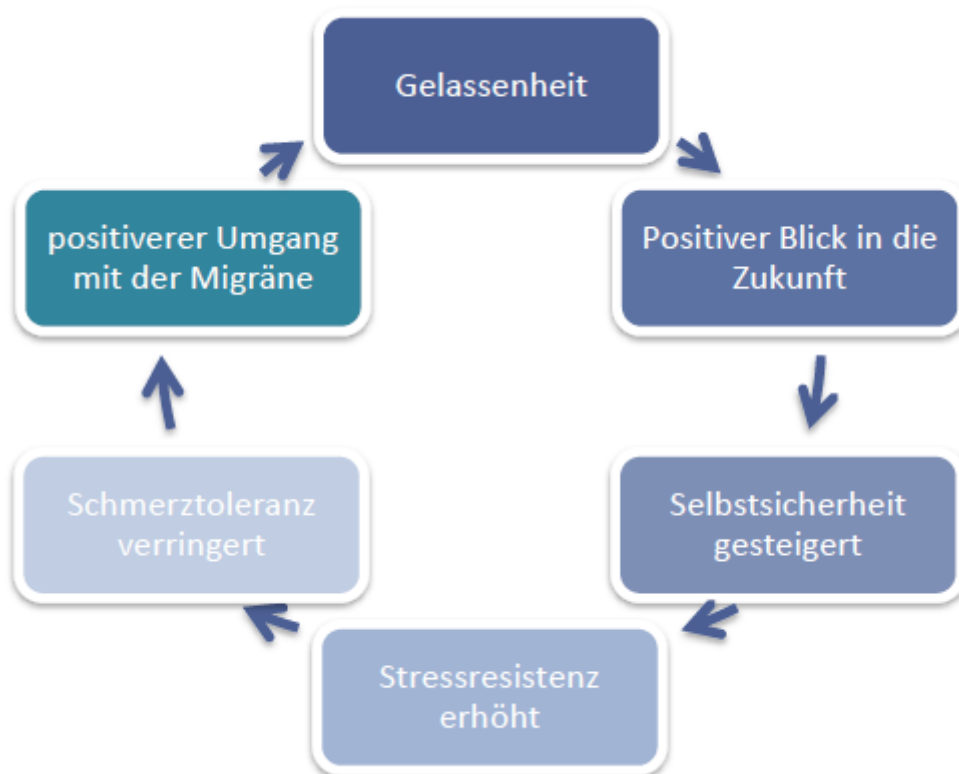


Abbildung 6: Rückkopplungseffekt nach Erhöhung des Serotoninspiegels

Die generelle Erhöhung des Serotoninspiegels durch Tryptophangaben wird z.B. dokumentiert durch die Wirkungsangaben des Medikamentes Tryptochron der Firma Vitabasix [22].

Es entsteht bei Erhöhung des Serotoninspiegels eine positive Rückkopplung (Abb. 6), mit der die Lebensqualität von Migränepatienten erhöht werden kann.

Ein verbessertes Stimmungsbild bedingt durch gesteigerte Gelassenheit und verringerten Angstgefühlen verhelfen zu einem gesteigerten Wohlbefinden und verbesserter Stressresistenz. Gleichzeitig wird der Stressbedingte „Turnover-Effekt“ abgefedert, sodass die Probanden alltägliche Stresssituationen besser ertragen konnten, sodass die Lebensqualität der Probanden gesteigert werden konnte (siehe Abb. 6).

Um größere Mengen Tryptophan (benötigt werden ca. 1-1,5g pro Einzeldosis [18]) aufzunehmen, benötigt der Körper tryptophanreiche Lebensmittel (siehe Tab. 1) oder aber Nahrungsergänzungsmittel auf Tryptophanbasis bzw. reines Tryptophan in Pulver- oder Tablettenform, um die notwendigen hohen Konzentrationen von freiem Tryptophan an der BHS zu erreichen.

Die Aufnahme von L-Tryptophan in das ZNS kann durch den Verzicht auf die gleichzeitige Aufnahme von stark eiweißhaltigen Lebensmitteln wesentlich verbessert werden. [15].

Um die Aufnahme von Tryptophan ins Gehirn zu erhöhen, kann kohlenhydratreiche Nahrung helfen. Kohlenhydrate werden in Zucker umgewandelt, der die Bauchspeicheldrüse zur Produktion von Insulin anregt. Insulin wiederum erhöht den Tryptophanspiegel im Gehirn [15].

Zusätzlich dazu können mit Hilfe von langandauernden Ausdauerbelastungen (bis zur Erschöpfung) die Voraussetzungen für eine vermehrte Tryptophanaufnahme in das Gehirn deutlich verbessert werden. Ein besonders ausgiebiges Kauen des Essens kann die Tryptophanaufnahme ebenfalls steigern.

„Notwendige Voraussetzung für eine ausreichende Serotoninsynthese im Gehirn scheint ein stetiges Angebot von freiem Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke zu sein.“ Außerdem „eine geringe Konzentration konkurrierender Aminosäuren [13].“

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit medikamentös eine Vorstufe des Serotonins, das 5-Hydroxy-Tryptophan (5-HTP) zu verabreichen. Bei der Anwendung von 5-HTP ist anzumerken, dass im Vergleich zur Gabe von Tryptophan geringere Dosen dieses Stoffes benötigt werden, um die gewünschte Menge an Serotonin zu produzieren [15].

Tryptophan an lipophilisiertem Nanogold

Blut-Hirn Schranke

Um den Tryptophanspiegel im Gehirn mit Medikamenten zu erhöhen, müssen die Wirkstoffe des Medikaments die Blut-Hirn Schranke (BHS) durchqueren können. Bei der Blut-Hirn Schranke handelt es sich um Kapillargefäße, die das Hirn umgeben und durchziehen, um eine Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten.

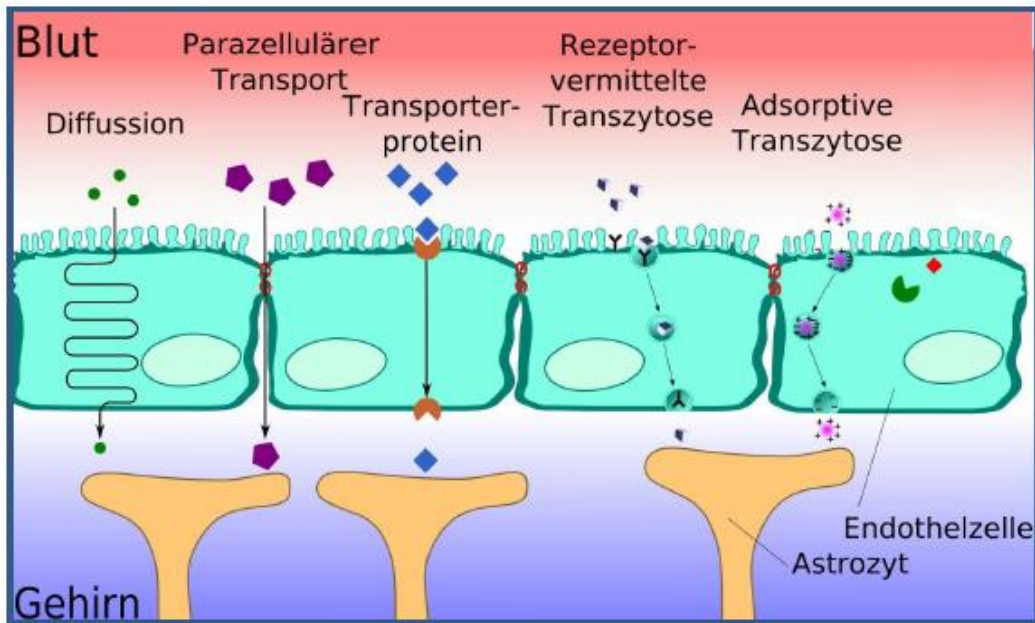


Abbildung 7: Transportmechanismen durch die BHS [3]

Trotz Ihrer Funktion als Schutzbarriere, muss die BHS den Transport von Nährstoffen zum Gehirn und den Abtransport von Stoffwechselprodukten aus dem Gehirn gewährleisten. Mithilfe verschiedener Transportmechanismen, wie durch spezifische Transporter oder spezielle Kanäle in der Zellmembran, können wasserlösliche Stoffe und Peptide die BHS überwinden. Die Aufgabe der BHS als hochselektiver Filter bleibt dabei erhalten. Andere lösliche Verbindungen durchqueren die Barriere durch passive Diffusion (siehe Abb.7)[19].

Transportmechanismen sind:

- Passive/freie Diffusion : Diffusion durch die Zellmembran der Endothelien und die Tight Junctions durch einen Konzentrationsausgleich oder Ausgleich eines elektrochemischen Gradienten
- parazellulärer Transport: der Stofftransport erfolgt über Zwischenräume zwischen den Zellen
- spezifische Transport-Proteine: Proteine nehmen spezielle Stoffe auf und geben sie auf der anderen Seite wieder ab
- rezeptorvermittelter Transport: Die zu transportierende Substanz wird von einem Rezeptor erkannt, in die Zelle aufgenommen, in einem Vesikel (kugelförmige Zellstrukturen) durch die Zelle hindurch auf die andere Seite transportiert und dort aus der Zelle wieder herausgeschleust.
- adsorptiver Transport: hier bewirken elektrostatische Wechselwirkungen zwischen der durch Glykoproteinen negativ geladenen Zelloberfläche und positiv geladenen Molekülen (Kationen) einen Transport durch die Endothelien

Hinzu kommt, dass die lipophilen Eigenschaften der Zellmembran und ihre dichte Verknüpfung über die Tight-Junctions die Zahl der Substanzen, die durch Diffusion die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, erheblich reduzieren. Dabei gilt, dass die Reduktion der Diffusion sich umgekehrt proportional zur molaren Masse des diffundierenden Stoffes verhält. Das heißt, je lipophiler und kleiner eine Verbindung ist, umso leichter kann sie durch das Endothel hindurch diffundieren.

Der Verteilungskoeffizient in Oktanol/Wasser (Lipophilie) ist ein wichtiger Indikator für die Fähigkeit einer Substanz durch die BHS zu diffundieren. Lipophile Substanzen können prinzipiell leichter die aus Fettsäuren aufgebaute Plasmamembran der Zellen passieren und damit die „Sperr“ BHS umgehen.

Auch die Ladung der Substanzen, die die BHS überwinden sollen, spielt eine Rolle. Sie ist für negativ geladene Teilchen im stärkeren Maße durchlässig als für positiv geladene. Für die molare Masse eines Moleküls wird als Grenzwert bei einer intakten Blut-Hirn-Schranke eine maximale Größe von 400 bis 500 g·mol⁻¹ [20] angegeben.

Da die festen Zell-Zell-Verbindungen [Tight-Junctions] in der BHS einen Zwischenraum von nur 4-6nm aufweisen, können Nanopartikel eher die Membranen der Endothelzellen passieren als die Verbindung dazwischen.

These:

Nanoskaliges, mit Lecithin beschichtetes, Gold erhöht vermutlich den Tryptophantransport über die Blut-Hirn-Schranke

Lipophilie-Test mit Nanogold

Zur Überprüfung des Lipophilie-Verhaltens von Nanogold mit Tryptophan und Nanogold mit Lecithin wird ein Lipophilie-Test durchgeführt. So soll herausgefunden werden, ob der Tryptophantransport über die BHS mithilfe von Nanogold möglich ist, gefördert wird oder nicht.

Zur Überprüfung der Lipophilie-Eigenschaften wird eine Nanogoldlösung mit Tryptophanpulver versetzt und anschließend mit Octanol aufgefüllt. Im Scheidetrichter kommt es dann zur Phasentrennung. Aus jeder Phase wird mit einer Küvette eine Probe entnommen und ein Spektrum erstellt. Zusätzlich dazu wird der Goldgehalt der jeweiligen Phasen analysiert. Der gleiche Versuch wird mit einer weiteren Nanogoldlösung und Lecithin wiederholt.

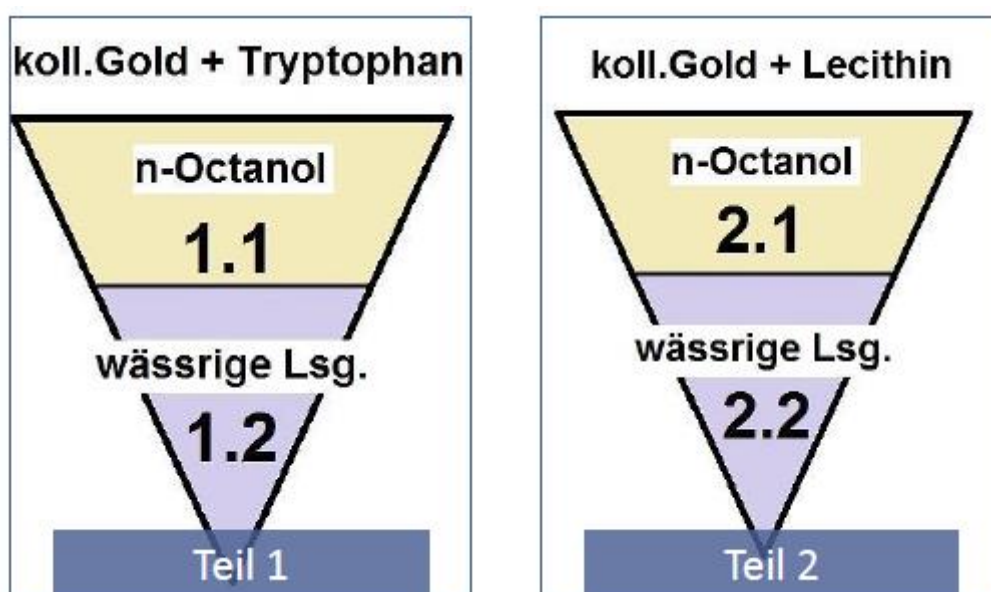


Abbildung 8: Phasentrennung im Scheidetrichter

Die Untersuchung des Goldgehaltes erfolgte bei den wässrigen Lösungen mittels optischer Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES). Die n-Octanol-Proben wurden mit Atomabsorptionsspektrometrie (Graphitrohr-AAS) gemessen, da die Gefahr bestand, dass das Octanol die Pumpschläuche angreifen könnte.

Die beiden wässrigen Phasen (Bezeichnung 1.2 Tryptophan und 2.2 mit Lecithin) waren einer Messung mit der ICP zugänglich.

Ergebnis Bestimmung Goldgehalt

Die Probe 1.2 (plus Tryptophan) weist einen Goldgehalt von 99 mg/L auf, die Probe 2.2 (plus Lecithin) weist einen Gesamtgoldgehalt von 0,3 mg/L auf.

Tryptophan (Teil 1)

Das Nanogold verteilt sich wie folgt: 1/5 in der wässrigen Phase, 1/5 in der fettigen Oktanolphase und 3/5 in der ungelösten, festen Phase (Ausfällung). Daraus ergibt sich zwischen den beiden flüssigen Phasen ein Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient „p“ von ca. 1. → $\log P = 0$

Nanogold-Tryptophanbeschichtet weist also genau so viele lipophile wie hydrophile Eigenschaften auf.

Lecithin (Teil 2)

Das Nanogold verteilt sich wie folgt: 30 µg in der wässrigen Phase, 1/5 = 10 mg in der fettigen Oktanolphase und 4/5 in der ungelösten, festen Phase. Zwischen den beiden flüssigen Phasen ergibt sich somit ein Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient „p“ von ca. 333. → $\log P = 2,52$

Nanogold-Lecithinbeschichtet weist deutlich mehr lipophile als hydrophile Eigenschaften auf.

Ergebnis Spektroskopie

Die Ergebnisse zeigen, dass Nanogold, beladen mit Lecithin, die 3-fache Lipophilie wie Hydrophilie besitzt. Nanogold beladen mit Tryptophan ist fast so lipophil wie hydrophil.

Durch die Spektroskopie wurden die Daten der Goldbestimmung durch AAS und ICP bestätigt. Im Fall des mit Lecithin beschichteten Nanogoldes sind mehr Goldteilchen in die n-Octanolschicht übergegangen als in der wässrigen Lösung verblieben sind. Auch im Fall des mit Tryptophan beschichteten Nanogoldes sind ähnlich viele Teilchen im n-Octanol wie in der wässrigen Schicht festgestellt worden.

Um Nanogold in den menschlichen Körper zu bringen, sind verschiedene Darreichungsformen möglich. Es besteht die Möglichkeit, Tryptophan und Nanogold kombiniert in Tropfenform zu geben oder aber in Form von Bonbons.

Da Nanogold, mit Tryptophan beschichtet, einen $\log P=0$ hat, wären die Diffusionseigenschaften zur Durchquerung der BHS unverändert.

Zudem ist denkbar, dass aufgrund der nicht lipophoben (fettmeidend) Eigenschaften der mit Tryptophan beaufschlagten Goldteilchen diese an der BHS zumindest nicht abgestoßen werden und durch die BHS gelangen können.

Das bei der Herstellung der Bonbons verwendete Lecithin (für 12 Bonbons 0,05g Lecithin) kann eine erhöhte Lipophilie der Gold/Lecithin/Tryptophan-Bonbons erzeugen.

Eigenschaften Nanogold

Nanogold, hergestellt nach der [Patentoffenbarungsschrift: DE10 2009 040 870 A1 2011.03.10] stellt eine Dispersion dar, in der die Goldpartikel in bestimmten Konzentrationen frei beweglich vorliegen. Nanogold verhält sich anders als Makro-Goldpartikel. Es besitzt, obwohl es sich chemisch um die gleiche Substanz handelt, interessante zusätzliche Eigenschaften. Eigenschaften wie elektrische Leitfähigkeit, Magnetismus, Farbe, Härte, Schmelzpunkt und Reaktionsfähigkeit variieren unter anderem in Abhängigkeit von der jeweiligen Partikelgröße.

Nanoskaliges Gold besitzt gute katalytische Eigenschaften. Nanogold bindet insbesondere an Schwefelhaltige funktionelle Gruppen in Biomolekülen. Es verfügt wegen der sehr hohen Symmetrie der mehratomigen Goldcluster über ein großes Oberflächenpotential und kann daher mit Wirkstoffen oder auch mit DNA-Bausteinen beladen werden [4]. Außerdem sind Nanogoldteilchen „löslich“, wodurch eine bessere Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe, und eine Erhöhung der chemischen Stabilität des Wirkstoffs bewirkt wird [4]. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, Nanogoldpartikel mit Wirkstoffen/Medikamenten (wie Tryptophan), Peptiden, Proteinen und Nukleinsäuren (DNA) etc. zu beladen [5].

Zusammenfassung Eigenschaften Nanogold nach Offenbarungsschrift (DE10 2009 040 870 A1 2011.03.10)

Größe von 5-10nm; mit Lecithin beschichtet Lipophil; mit Tryptophan beschichtet sowohl lipophil als auch hydrophil; Fänger von freien Radikalen; Führt zu einer IgE-Reduktion → positive Wirkung auf das Immunsystem; Molmasse von 196,97 g/mol; kann mit Wirkstoffen beladen werden [4]

Abb. 9 zeigt eine mögliche Modellvorstellung eines lipophilen Nanogoldclusters. Durch den hoch symmetrischen Aufbau des Nanogoldclusters können die oben beschriebenen Oberflächeneigenschaften gut verdeutlicht werden.

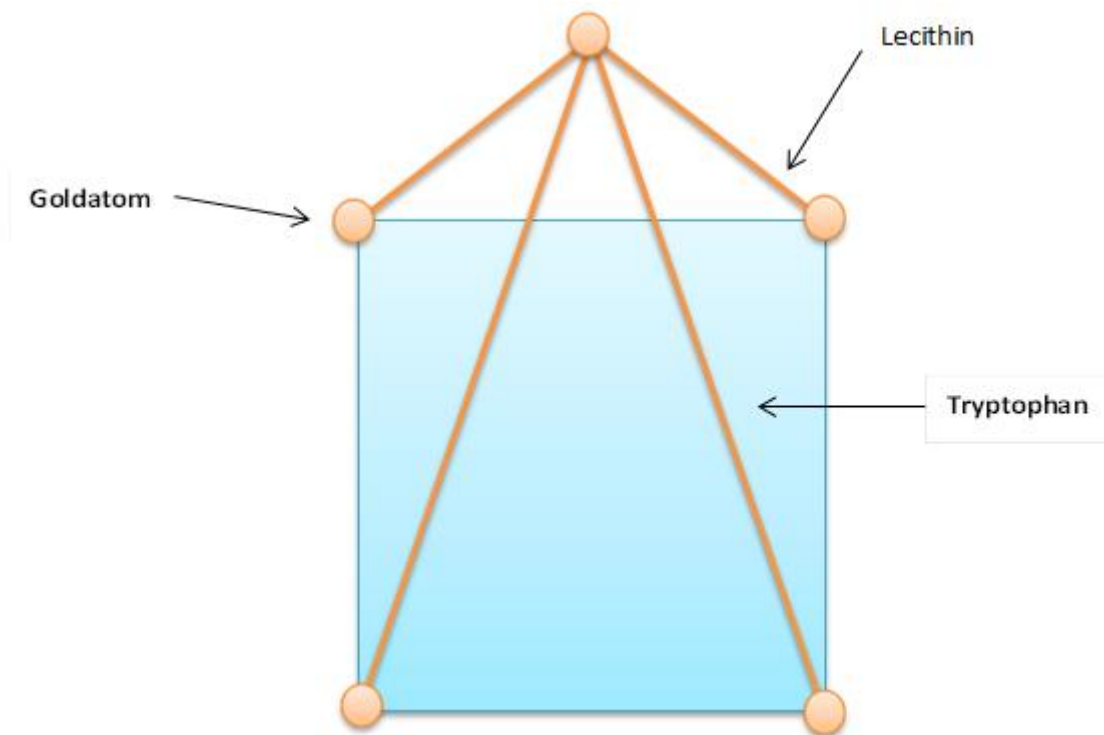


Abbildung 9: Eine Modellvorstellung eines lipophilen Nanogoldclusters

Untersuchung von Tryptophan an lipophilem Nanogold

Aus den Eigenschaften des Nanogoldes lässt sich folgende Überlegung herleiten:

Das Nanogold wird als Transporter für Tryptophan genutzt, um die BHS zu überwinden und dort effektiver Serotonin zu produzieren. Das im ZNS synthetisierte Serotonin kann dort den Serotoninspiegel erhöhen und Begleiterscheinungen der Migräne und evtl. die Häufigkeit/Dauer etc. einer Migräneattacke verringern.

Die durchgeführten Untersuchungen sollen zeigen, ob und besonders in welchem Maße sich bei längerer und prophylaktischer Gabe von Tryptophan an lipophilen Nanogold die Wahrnehmung einer Migräneattacke verändert.

- Ändert sich die Stimmung von Probanden?
- Ändert sich die Migränehäufigkeit?
- Ändert sich die Migränedauer?
- Ändert sich die Schmerzstärke?
- Ändern sich andere Gegebenheiten um die Migräne?

Anfallshäufigkeit und –Dauer sowie die Schmerzstärke und weitere Angaben zu jeder Migräneattacke werden im sogenannten „Kieler Kopfschmerzkalender“ [21] vom Probanden dokumentiert. Bei der Auswertung ist zu beachten, dass jeder Proband ein eigenes, subjektives Schmerzempfinden besitzt, das ja nach Tagesform und Wohlbefinden natürlichen Schwankungen unterworfen ist.

Untersuchung 1

Untersuchung 1 (U.1) wurde im Zeitraum von 180 Tagen mit 3 Probanden als Doppelblind-Studie durchgeführt. U.1 sollte einen möglichen Zusammenhang von Tryptophan bzw. Serotonin und Migränehäufigkeit sowie Schmerzstärke darstellen. Aufgrund der geringen Anzahl an Probanden ist das Aussagegewicht der erzielten Ergebnisse reduziert. Gleichzeitig kommt es zu einer Erhöhung der Varianz der Ergebnisse, da aufgrund der kleinen Probandenzahl die einzelnen Empfindungen und Aussagen zu den Migräneattacken stärker ins Gewicht fallen. Trotzdem lässt sich aus den Ergebnissen von U.1 ein Trend herauslesen, sodass die Ergebnisse von U.1 Aussagekraft besitzen.

Zeitraum	180 Tage
Anzahl Probanden	3
Präparat	16mg Tryptophan und 100µg kolloidales Gold in Tropfenform (3 Tropfen morgens, 3 Tropfen abends)
Bemerkungen	Dokumentation „Kieler Kopfschmerzkalender“

Durchführung

Es wurde ein doppelblindes Cross – Over Studiendesign verwendet. Durch ein Zufallsverfahren wurde festgelegt, ob ein Proband mit Verum oder Placebo beginnt. Nach 90 Tagen erfolgte der Wechsel auf das jeweils andere Präparat. Eine Entblindung der Studie erfolgte erst nach der Auswertung der Protokolle.

Auswertung Migränekalender

Zusammenfassend brachte die Auswertung des Migränekalenders der 3 Probanden nach U.1 folgenden orientierenden Trend:

- Die Anzahl der Attacken wurde durch das Präparat nicht verändert
- **Die Schmerzempfindlichkeit der Probanden wurde um durchschnittlich 16% reduziert**
- Bei 2 Probanden konnte einer Reduzierung der Anfallsdauer festgestellt werden
- Bei 2 Probanden traten Attacken in Verbindung mit Übelkeit auf, was bei der Gabe des Placebos nicht der Fall war
- 1 Proband konnte seiner Arbeit trotz Migräneattacke weiter nachgehen und auch körperliche Aktivitäten verrichten
- Der Proband, dessen Attacken mit Lichtscheuheit verbunden sind, konnte eine Reduzierung der Attacken mit Lichtscheuheit um 50% vermerken

Tabelle 2: Migränekalender U.1

Beobachtungstage	Proband 1		Proband 2		Proband 3		Summe		Veränderung in %
	90	90	90	90	90	90	90	90	
Anzahl Attacken insgesamt	10	11	8	9	19	18	37	38	2,70
Anzahl Attacken mit Lichtscheuheit	0	0	0	0	8	4	8	4	-50,00
Behinderung der Arbeit durch Migränen	3	0	8	8	19	18	30	26	-13,33
Dauer Migränen	4,44	2,5	2,5	2,1	11,3	13,3	18,24	17,9	-1,86
Schmerzempfindlichkeit	1,75	1,36	2,25	2	2,53	2,17	6,53	5,53	-15,31
Attacken mit Übelkeit	1	4	0	0	0	3	1	7	600,00

Anm. Die gelbe Spalte zeigt die Daten des Migränekalenders der Probanden mit dem Placebo, während die fliederfarbene Spalte die Daten während der Gabe des Verums abbildet.

Grün : Abnahme
Rot : Zunahme

Proband 1 und 3 berichteten über vermehrte Übelkeit und Verum. Aus diesem Grund wurde eine offene Folgeuntersuchung mit erhöhter Tryptophangabe durchgeführt um eine Dosisabhängigkeit zu untersuchen.

Untersuchung 2

Untersuchung 2 (U.2) wurde im Zeitraum von 180 Tagen mit Proband 1 durchgeführt. U.2 sollte zeigen, ob die Tryptophanaufnahme durch die BHS mit der Gabe von mit Tryptophan beladenem Nanogold gesteigert werden kann.

Zeitraum	180 Tage
Anzahl Probanden	1
Präparat	50mg Tryptophan und 100µg kolloidales Gold als Xylit-Bonbon
Bemerkungen	Dokumentation „Kieler Kopfschmerzkalender“

Anfallshäufigkeit und –dauer sowie die Schmerzstärke und weitere Angaben zu jeder Migräneattacke werden vom Probanden im sogenannten „Kieler Kopfschmerzkalender“ [21] dokumentiert. Da die Dokumentation der Migränen mit dem Kopfschmerzkalender subjektiven Einflüssen unterworfen ist und die Varianz aufgrund der Probandenzahl entsprechend hoch ist, lässt sich aus den Auswertung des Migränekalenders zwar ein Trend, jedoch keine gesicherte Aussage ableiten.

Auswertung Migränekalender

Die in Tab. 3 angegebenen Vergleichswerte für das Placebo wurden aus U.1 entnommen. Die gelbe Spalte zeigt die Daten des Migränekalenders des Probanden mit dem Placebo, während die fliederfarbene und die grüne Spalte die Daten während der Gabe des Verums darstellen.

Tabelle 3: Migränekalender U.2

	Placebo	Verum I (16mg)	Verum II (50mg)
Beobachtungstage	90	90	90
Anzahl Attacken	10	11	15
Attacken mit Lichtscheuheit	0	0	0
Behinderung der tägl. Arbeiten durch Migräne	3	0	3
Dauer Migränen	4,44	2,5	3,8
Schmerzempfindlichkeit	1,76	1,36	1,33
Attacken mit Übelkeit	1	4	0

Zusammenfassend brachte die Auswertung des Migränekalenders des Probanden 1 nach U.2 die Bestätigung der Schmerzempfindlichkeitsreduktion aus Untersuchung 1, unabhängig der etwa um den Faktor 7 gesteigerten Tryptophandosis. Die vermehrte Übelkeit war nicht reproduzierbar.

Zusammenfassung: Tryptophan an lipophilisiertem Nanogold („kolloidales Gold“)

Die Auswertung der Migränekalender von U.1 und U.2 zeigt, dass durch die Gabe von kolloidalen Gold, beschichtet mit Tryptophan die Schmerztoleranz der Probanden erhöht und die Alltagseinschränkungen vermindert werden. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit war nicht nachweisbar.

Es ergeben sich Hinweise darauf, dass ein erhöhter Serotoninspiegel im Gehirn mit einer verringerten Anfallsdauer und höherer Schmerztoleranz korreliert.

Dieses Ergebnis ist durch weitere Studien zu untermauern.

Danksagung

Wir danken Frau Juliane Schwenzner, BTA, Hochschule OWL sehr für ihre organisatorische Unterstützung der Untersuchung U.1.

Quellen

Nummer	Quelle	Letzter Zugriff
[1]	http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-057l_S1_Migr%C3%A4ne_Therapie_2012.pdf	23.09.13
[2]	http://www.stern.de/kopfschmerz/erkrankungen/migraene-gewitter-im-kopf-597723-print.html	05.07.13
[3]	Untersuchung von Tryptophan an koll. Gold zur Erhöhung des Serotoninspiegels im Körper, Bachelorthesis Anna Lisa Kinzl	
[4]	Prof. Dr. Sietz M, Dr. Woltering R et al. Kolloidales Gold als innovativer Rohstoff in der pharmazeutischen Industrie. Im Internet: http://www.hs-owl.de	19.07.13
[5]	FAZ Frankfurter Allgemeine Zeitung. Gentherapie, Gentaxis aus purem Gold (29.05.2006). Im Internet: www.faz.net ;	24.07.13
[6]	Lebensmittel mit zugehörigem Tryptophangehalt [Doc Medicus. Lebensmittel, Tryptophan. Im Internet: www.vitalstoff-lexikon.de]	09.08.13
[7]	Aminosäure.org. L-Tryptophan. Im Internet: aminosaure.org ;	09.08.13
[8]	Vgl. Dr. Neidert. Serotoninmangel und Ernährung. Im Internet: www.dr-neidert.de ;	03.09.13
[9]	http://aminosaure.org/aminosaeuren/l-tryptophan/	03.09.13
[10]	http://www.dr-neidert.de/index.php/ernaehrungsmedizin/3/372-serotoninmangel-und-ernaehrung	03.09.13
[11]	Vgl. Nelson R.J Trainor B.C. Neural mechanisms of aggression, Nature Publishing Group 2007; Vol.8: 536-546	
[12]	Vgl. NET-TEC. Serotoninmangel. Im Internet: www.serotoninmangel.net ;	03.09.13
[13]	Vgl. Tryptophan-Serotonin Blogspot. Tryptophan - Stimulation der Serotoninsynthese, Stress – Depression durch einen Serotonin-Mangel?. Im Internet: www.tryptophan-serotonin.blogspot.de ;	03.09.13
[14]	Vgl. Depression-Therapie-Forschung. Hormone - Serotonin – Melatonin. Im Internet: www.depression-therapie-forschung.de	03.09.13
[15]	Neosmart Consulting AG. Serotoninmangel (31.08.2010). Im Internet: www.zentrum-der-gesundheit.de	03.09.13
[16]	Hormone – Teil 2, Serotonin: das Glückshormon? (09.01.2009). Im Internet: http://www.onmeda.de	03.09.13
[17]	Vgl. Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom: Substitution mit 5-OH-Tryptophan effektiv. OM · Zs. f. Orthomol. Med. 2005; 3: 15–18	
[18]	Vgl. Green LW, et al. Health Education Planning: A Diagnostic Approach. Palo Alto, CA: Mayfield Publishing Co., 1980	
[19]	Vgl. Hrsg. Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA). Gibt es neurologische Effekte und Risiken durch synthetische Nanopartikel? Wien; 2011	
[20]	Vgl. Sachverständigenrat für Umweltfragen. Vorsorgestrategien für Nanomaterialien. Berlin; 2011	
[21]	Kopfschmerzkalender [http://www.schmerzklinik.de/wp-content/uploads/2009/02/kieler_kopfschmerzkalender.pdf]	09.09.13
[22]	Internet: www.vitabasix.com/fileadmin/content/productinfosPDFs/dePDF/Produktinfo-Tryptochron.pdf	14.10.13