

Tryptofan. Dlaczego starzejący się ludzie stają się przygnębieni, zmęczeni i mają nadwagę?

Serotonina jest związkiem chemicznym w mózgu, który ma wpływ na poczucie bezpieczeństwa, relaksu i zaufania. Jej niedobór może doprowadzić do zakłóceń snu, uczucia lęku, depresji i skłonności do przejadania się, w szczególności węglowodanami i cukrami prostymi.

Niepokojące wyniki badań ujawniają, że poziomy serotoniny zmniejszają się wraz z wiekiem![1] Odkrycia te dostarczają biochemicznego uzasadnienia, by wyjaśnić powszechne, związane z wiekiem zaburzenia, takie jak przygnębiony nastrój i kłopoty ze snem. Opierając się na badaniach można stwierdzić, że starzejący się ludzie mogą znacznie poprawić stan swojego zdrowia dzięki przywróceniu serotoniny do poziomów jakie mieli za młodych lat.



Tryptofan jest aminokwasem niezbędnym do produkcji serotoniny w mózgu.[2] Jego ilość w typowej diecie odpowiada podstawowym metabolicznym wymaganiom, ale często nie zapewnia optymalnych poziomów serotoniny.

Odkąd FDA (Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków) ograniczyła wprowadzanie tryptofanu jako suplementu diety, nastąpił gwałtowny wzrost ilości Amerykanów z nadwagą oraz tych bardzo otyłych.

Można by dowiedzieć, że powszechny niedobór serotoniny jest co najmniej częściowo odpowiedzialny za liczbę przygnębionych, źle śpiących i mających nadwagę osób.

Dlaczego zawarty w diecie tryptofan jest niewystarczający?

Tryptofan jest jednym z ośmiu podstawowych aminokwasów znajdujących się w ludzkiej diecie. Są one definiowane jako te, których organizm nie jest w stanie sam wyprodukować i dlatego muszą one zostać dostarczone z pokarmów lub suplementów. (Czasami uważa się, że dziewiąty aminokwas, histydyna jest niezbędny dla dzieci.)



Nasze organizmy potrzebują również innych aminokwasów, które w zdrowym organizmie są naturalnie wytwarzane z ośmiu podstawowych aminokwasów.

W każdej normalnej diecie, pełnej czy wegetariańskiej, tryptofan jest najmniej licznym aminokwasem ze wszystkich. Typowa dieta dostarcza tylko 1 000 do 1 500 mg/dzień tryptofanu, ale w organizmie toczy się ciągła rywalizacja o jego ograniczone ilości.

Tryptofan jest używany do wytwarzania różnych struktur białkowych w organizmie. U osób, które spożywają małe i umiarkowane ilości witaminy B3 (niacyny), tryptofan może ją wytworzyć w wątrobie, ale ze stosunkiem zaledwie 60 mg tryptofanu na 1 mg witaminy B3.[3]

Jednak utrzymywanie nawet niewielkiej ilości tryptofanu zapewnia pewne korzyści w odniesieniu do podwyższania poziomu serotoniny w mózgu, ponieważ może skutecznie konkurować z innymi aminokwasami jeśli chodzi o jej transport przez barierę krew-mózg.

Substancje odżywcze muszą pokonać barierę krew-mózg by transportować cząsteczki. Tryptofan rywalizuje o ten transport z innymi aminokwasami.

Pochodzący z pokarmów tryptofan, w sposób niewielki przekłada się na rzeczywisty jego stan w mózgu. Jak się wkrótce dowiesz, nawet zjadanie pożywienia zawierającego ten aminokwas (jak np. indyk), nie zawsze dostarcza jego wystarczającą ilość. Jedną z przyczyn jest fakt, że starzejący się ludzie tworzą enzymy, które szybko degradują tryptofan w organizmie.

Zapamiętaj – tryptofan jest jedynym, naturalnym, zawartym w diecie surowcem dla syntezy serotoniny w mózgu. Biorąc pod uwagę wszystko co wiemy na temat trudności z utrzymaniem odpowiedniego stanu tryptofanu, nie jest zaskoczeniem, że tyle starzejących się ludzi cierpi na zaburzenia związane z niedoborem serotoniny, takie jak depresja, bezsenność i nadwaga.

Ludzki organizm potrzebuje następujących niezbędnych aminokwasów:

- Tryptofan
- Treonina
- Lizyna
- Walina
- Metionina
- Izoleucyna
- Fenyloalanina
- Leucyna

Organizm nie jest w stanie sam wyprodukować niezbędnych aminokwasów i dlatego muszą one zostać dostarczone z pokarmami lub suplementami. (Czasami uważa się, że dziewiąty aminokwas, histydyna jest niezbędna dla dzieci.)

Jak tryptofan działa w organizmie?



L-tryptofan konwertuje się do postaci serotoniny głównie w mózgu. Jako, że serotonina jest neuroprzekaźnikiem związanym z kontrolą nastroju i apetytu, jego suplementację zaleca się osobom cierpiącym na różne problemy zdrowotne, związane ze zmniejszonymi poziomami serotoniny, wliczając w to zaburzenia snu, depresję i fibromialgię oraz zaburzenia pokarmowe.[4]

Jak wykazano w badaniach klinicznych przeprowadzonych na ludziach, niski poziom tryptofanu przyczynia się do powstania bezsenności.[5] Zwiększenie jego stanu może natomiast pomóc znormalizować sen.[6] Wiadomo, że wzrost poziomu tryptofanu w organizmie może zmniejszyć głód i przejadanie się – w szczególności węglowodanami – i pomóc w utracie wagi.[7]

L-tryptofan służy jako prekursor nie tylko dla serotoniny, ale również dla melatoniny i niacyny. Serotonina jest głównym neuroprzekaźnikiem odpowiedzialnym za wiele somatycznych i behawioralnych funkcji, związanych z nastrojem, apetytem i zwyczajami żywieniowymi, snem, uczuciem lęku i wewnątrzwydzielniczą regulacją.[8]

Istnieją dwa możliwe źródła L-tryptofanu: dieta i białka tkanek, z których L-tryptofan został przetworzony podczas przemiany białkowej. Starcze, chroniczne choroby zapalne oraz infekcje HIV związane są ze zmniejszaniem poziomu tryptofanu, nawet przy braku jego niedoboru w diecie.

Dorosły mężczyzna potrzebuje 250 mg/dzień tryptofanu tylko do utrzymania równowagi azotowej.[9] Normalna dieta dostarcza 1000 do 1500 mg tryptofanu/dzień.[10] Niestety rozkład enzymatyczny tryptofanu wzrasta wraz z wiekiem.[11] Co więcej, pewne stany chorobowe mogą również poważnie przyczynić się do zmniejszania jego poziomu.

Jak tryptofan jest metabolizowany w organizmie?

Istnieją trzy potencjalne przeznaczenia spożywanego L-tryptofanu:

Włączenie do organizmu tkanek białkowych

Konwertowanie do serotoniny (i melatoniny).

Przekształcenie do indoloaminy, dwutlenku węgla, wody, adenozylotryjfosforanu (ATP) i niacyny.[12]



Każdej absorbowanej w organizmie substancji odżywczej przypisane są określone enzymy, które konwertują ją do innej postaci. Istnieją dwa enzymy, które mogą pozbawić organizm dostatecznych ilości tryptofanu – 2,3 dioksygenaza tryptofanu (TDO) i 2,3-dioksygenaza indoloaminy (IDO).

Enzym wątrobowy TDO zostaje indukowany kiedy koncentracja L-tryptofanu w osoczu przewyższy potrzebne ilości do przekształcenia serotoniny i/lub białka. Utlenia on wówczas nadmiar L-tryptofanu do dwutlenku węgla, wody i ATP.[13]

Kolejny enzym IDO działa bardziej niepostrzeżenie, ponieważ może on rozkładać L-tryptofan również kiedy jego poziomy są niskie.[14] Znajduje się na zewnątrz wątroby, na makrofagach i dendrytowych komórkach, a jego działanie nasila się w stanach zapalnych, infekcjach HIV i normalnym procesie starzenia się.[15]

Tryptofan, na który oddziałują te enzymy, nie nadaje się więcej do przekształcania w serotoninę lub włączenia w strukturę białka. Konsumowanie dużych jego ilości nie wygeneruje więcej serotoniny, ponieważ zostanie wówczas indukowane większe ilości zmniejszającego tryptofan TDO.

Tryptofan i jego metabolit 5-hydroksytryptofan (5-HTP) przedostają się do mózgu przez barierę krew-mózg dzięki systemowi transportu, aktywnego dla dużych, neutralnych aminokwasów.[16] To, co łączy różne aminokwasy w odniesieniu do transportu to fakt, że pomiędzy dużymi, neutralnymi aminokwasami istnieje konkurencja o przedostanie się do mózgu. W rzeczywistości, dla danego posiłku stosunek tryptofanu do puli dużych, neutralnych aminokwasów w surowicy przekłada się bezpośrednio na poziom serotoniny w mózgu.[17]

Bardziej kliniczna zależność pokazuje natomiast, że spożywanie węglowodanów poprawia poziomy serotoniny.[18] Dzieje się tak, ponieważ duża ilość insuliny uwolnionej w odpowiedzi na spożywane węglowodany przyspiesza usunięcie z osocza waliny, leucyny i izoleucyny, które rywalizują z tryptofanem o transport do mózgu. Podobnie, wyższy procent białka w diecie spowalnia podnoszenie się serotoniny (poprzez dostarczanie aminokwasów rywalizujących o barierę krew-mózg).[19]

Podawanie tryptofanu z inhibitorem enzymu TDO (2,3 dioksygenaza tryptofanu) umożliwiłoby ograniczyć jego dawki. U badanych szczurów, duże dawki pirydoksyny (witaminy B6) mogą zahamować katabolizm tryptofanu w wątrobie i zwiększyć jego absorpcję w mózgu.[20] Ponieważ efekt dużych dawek pirydoksyny na plazmie tryptofanu nie został potwierdzony na ludziach, pirydoksyna powinna zostać podawana z tryptofanem z innych przesłanek. Po tygodniowej suplementacji tryptofanu przez zdrowe osoby, poziomy jego metabolitów w osoczu zwiększyły się, wskazując, że został on rozłożony. Efekt ten można złagodzić dzięki pirydoksynie (pirydoksyna towarzyszy rozkładowi tryptofanowych metabolitów kinureny, które mogą rywalizować z tryptofanem o absorpcję do mózgu) sugerując, że chroniczne leczenie tryptofanem zwiększa zapotrzebowanie na pirydoksynę.[21]

Co musisz wiedzieć?

- Serotonina jest mózgową, biochemiczną substancją, która ma wpływ na kojący sen, dobre samopoczucie i poczucie sytości. Osoby, które mają niskie poziomy serotoniny często doświadczają depresji, uczucia lęku, bezsenności i skłonności do przejadania się.
- Tryptofan potrzebny jest do produkcji serotoniny w organizmie. Ponieważ pokarmy zawierają niewiele tryptofanu, dieta może nie zapewnić wystarczającego poziomu tego aminokwasu, aby mógł on wytworzyć odpowiednie ilości serotoniny. Co więcej, enzymy, na które mają wpływ stany zapalne i proces starzenia się mogą rozłożyć tryptofan zanim przekształci się on w serotoninę.
- Osoby cierpiące na niepożądane efekty niskich poziomów serotoniny, dzięki suplementacji zaawansowanej formuły L-tryptofanu, mogą teraz przywrócić prawidłowy sen, kontrolę apetytu i dobry nastrój. Formuła ta łączy L-tryptofan z substancjami odżywczymi i ziołami, które wspomagają optymalizację zdolności do konwertowania do korzystnej serotoniny aby przeciwdziałać zaburzeniom związanym z apetytem, snem i złym nastrojem.

Kliniczne implikacje: zaburzenia snu

Tryptofan był badany pod kątem zaburzeń snu przez 30 lat. Poprawa snu była zauważalna [22] już przy dawce 1 000 mg.[23] Poprawa 4. etapu snu była zauważalna przy jeszcze niższych dawkach – zaledwie 250 mg.[24] Znaczna poprawa w obturacyjnym bezdechu sennym, ale nie centralnym bezdechu sennym, nastąpiła przy dawce 2500 mg tryptofanu, spożytego przed zaśnięciem, a u tych, którzy doświadczali najpoważniejszego bezdechu, wykazano najlepszą reakcję.[25] Podczas gdy wiele środków uspokajających ma opioido-podobne działanie, spożywanie L-tryptofanu nie ogranicza funkcji kognitywnych i przeciwdziała wybudzeniu ze snu.[26]



Zmniejszony poziom L-tryptofanu negatywnie wpływa na jakość snu.

Związany z wypiciem napoju ubogiego w tryptofan, spadek jego poziomu w osoczu związany był z niepożądanymi efektami w parametrach snu (etap 1 i etap 2, szybkie ruchy oka podczas snu).[27] L-tryptofan nie jest związany z odpornością czy trudnościami z porannym wstawaniem, ale jak wykazano w kilku klinicznych próbach, badających różne dawki, wpływa on na efektywne spanie.

Depresja

Jak wspomniano wcześniej, L-tryptofan jest niezbędny dla mózgu by syntetyzować serotoninę, neuroprzekaźnik, który wpływa na nastrój. Kilka badań wykazało, że poważne zmniejszenie jego poziomu może wywołać stany depresyjne, szczególnie u pacjentów, którzy są w remisji choroby.[28] W próbie analizującej efekty poważnego zredukowania tryptofanu u zdrowych kobiet i pacjentów z bulimią, obu grupom podawano mieszaniny aminokwasów, by zmniejszyć ich poziom tryptofanu w osoczu. U badanych nastąpiło nasilenie objawów depresji.[29]



tej

Poziomy L-tryptofanu w osoczu mogą zostać podniesione dzięki spożywaniu L-tryptofanu, który zwiększa koncentrację serotoniny w mózgu i tym samym zmniejsza stany depresyjne.[30] Badanie obejmujące odzyskujących zdrowie alkoholików odkryło, że uczestnicy mieli poważnie zmniejszone poziomy L-tryptofanu równocześnie z częstymi stanami depresyjnymi. Po podaniu pacjentom suplementacyjnych dawek L-tryptofanu przez krótki okres czasu, stan ich depresji uległ poprawie.[31] Metabolit tryptofanu, 5-hydroxytryptophan (5-HTP), wykazał znaczną kliniczną skuteczność w zwalczaniu depresji po 2-4 tygodniach, przy dawkach 50-300 mg trzy razy dziennie.[32]

Zespół napięcia przedmiesiączkowego

Dzienna 6 000 mg dawka L-tryptofanu znacznie zmniejsza huśtawki nastroju, napięcie i drażliwość u kobiet, cierpiących na zespół napięcia przedmiesiączkowego.[33] Metabolizm tryptofanu zależny jest od różnej fazy cyklu kobiety,[34] i dlatego zmiany hormonalne podczas cyklu miesiączkowego mogą negatywnie wpłynąć na jego możliwości przekształcenia się w serotoninę.

Głód węglowodanowy i utrata wagi



Wiele otyłych osób często i chętnie spożywa pokarmy bogate w węglowodany, ponieważ stan tryptofanu w ich osoczu, a co za tym idzie – również jego absorpcji do mózgu, jest ciągle niski.[35] Pamiętaj, że poziomy serotoniny mogą ulec poprawie przez spożywanie węglowodanów, ponieważ uwalnianie insuliny przyspiesza usuwanie z osocza innych aminokwasów, które walczą o transport przez barierę krew-mózgu.

Zwiększone poziomy L-tryptofanu w osoczu krwi posiadają również właściwości zmniejszania apetytu, wpływającego głównie na konsumpcję węglowodanów.[36] Prawdopodobnie suplementacja tryptofanu mogłaby poprawić uwalnianie serotoniny z neuronów mózgu, zmniejszając apetyt na węglowodany, co pomogłoby w utracie wagi ciała. Ponadto, otyłe osoby często są insulinoodporne, a zmniejszona aktywność insuliny może powodować niski stosunek tryptofanu w osoczu [37], z powodu efektów ubocznych w postaci absorpcji i utylizacji innych aminokwasów.

W pewnym badaniu zmierzono L-tryptofan u otyłych pacjentów, by ocenić jego stosunek w osoczu krwi do dużych, neutralnych aminokwasów (tyrozyny+ fenyloalaniny+ leucyny+ izoleucyny+ waliny). Otrzymane wyniki wykazały, że stosunek tryptofanu w osoczu był znacznie poniżej prawidłowego ludzkiego zakresu.[38] W wyniku podniesienia się poziomu tryptofanu w odniesieniu do dużych, neutralnych aminokwasów, jego większa ilość przedostaje się do mózgu, wywołując syntezę serotoniny i wpływając na zależne od niej funkcje (nastrój, apetyt, sen i głód). Badanie to pomogło wyjaśnić dlaczego otyłe osoby mają często niepokonany apetyt – wynika to ze zbyt małej ilości tryptofanu w odniesieniu do innych, dużych, neutralnych aminokwasów w krwi.

Po podaniu tym otyłym pacjentom 1 000 mg, 2 000 mg lub 3 000 mg dawki L-tryptofanu na godzinę przed posiłkiem, zaobserwowano u nich znaczną redukcję ilości spożywanych kalorii, zwłaszcza w postaci węglowodanów, ale nie białek. Jedynymi skutkami ubocznymi było wystąpienie łagodnego zmniejszenia „czujności” umysłu, pojawienia się zawrotów głowy i senności.[39]

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą grupy placebo, u pacjentów będących na diecie bogatej w białko, którzy otrzymywali tryptofan (750 mg dwa razy codziennie ustnie), wykazano znaczną utratę wagi ciała. Umiarkowana dawka suplementu tryptofanu nie wywołała żadnych efektów ubocznych, takich jak senność w ciągu dnia czy znużenie.[40] Wpływ zredukowanych poziomów tryptofanu został zaobserwowany również u 7-letniej dziewczynki z poważną anoreksją. Kiedy poziom tryptofanu został obniżony, spontaniczne jedzenie pojawiło się u niej po raz pierwszy od 4.5 roku. Jego ponowna suplementacja spowodowała ustanie spontanicznego jedzenia.[41]

Jak proces starzenia się redukuje poziomy tryptofanu/serotoniny?

W wyniku normalnego procesu starzenia się, poziomy zapalnych cytokin zwiększają się. Słabo dotąd znanym skutkiem ubocznym jest powodowanie przez zapalne cytokiny (takie jak czynnik nekrozy guza alfa i interferon alfa) indukcji degradującego tryptofan enzymu 2,3-dioksygenazy indoloaminy (IDO).

Można by sądzić, że starzejący się ludzie mogliby zrekompensować efekt IDO poprzez spożywanie większych dawek suplementacyjnego tryptofanu. Problem jednak w tym, że w obecności wysokich poziomów tryptofanu we krwi, podniesiony jest również inny degradujący go enzym – TDO (2,3 dioksygenaza tryptofanu).

Spożywanie zatem dużych ilości L-tryptofanu (doustne dawki – 4000 mg i większe) nie wygeneruje więcej serotoniny, ponieważ zostanie indukowany TDO. Jeśli jednak starzejący się ludzie nie dostarczą więcej tryptofanu organizmowi, poziomy serotoniny w mózgu spadną, ponieważ wyższa aktywność enzymu IDO zdegraduje pozostałości tryptofanu we krwi.

Material opracowany na podstawie Life Extension.

Źródła:

[1] Payton A, Gibbons L, Davidson Y, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population. *Mol Psychiatry*. 2005 Dec;10(12):1133-9.

Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, et al. Serotonin 1A receptor binding and treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Dec;29(12):2258-65.

Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*. 1998 Jun;18(6):407-30.

- [2] Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science*. 1971 Jul 9;173(992):149-52.
- [3] Fukuwatari T, Ohta M, Kimtjra N, Sasaki R, Shibata K. Conversion ratio of tryptophan to niacin in Japanese women fed a purified diet conforming to the Japanese Dietary Reference Intakes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2004 Dec;50(6):385-91.
- [4] Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2001 May;178:399-405.
- Juhl JH. Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev*. 1998 Oct;3(5):367-75.
- Cangiano C, Ceci F, Cairella M, et al. Effects of 5-hydroxytryptophan on eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects. *Adv Exp Med Biol*. 1991;294:591-3.
- [5] Riemann D, Feige B, Hornyak M, Koch S, Hohagen F, Voderholzer U. The tryptophan depletion test: impact on sleep in primary insomnia – a pilot study. *Psychiatry Res*. 2002 Mar 15;109(2):129-35.
- [6] Demisch K, Bauer J, Georgi K, Demisch L. Treatment of severe chronic insomnia with L-tryptophan: results of a double-blind cross-over study. *Pharmacopsychiatry*. 1987 Nov;20(6):242-4.
- Hartmann E, Lindsley JG, Spinweber C. Chronic insomnia: effects of tryptophan, flurazepam, secobarbital, and placebo. *Psychopharmacology (Berl)*. 1983;80(2):138-42.
- Schneider-Helmert D. Interval therapy with L-tryptophan in severe chronic insomniacs. A predictive laboratory study. *Int Pharmacopsychiatry*. 1981;16(3):162-73.
- [7] Gendall KA, Joyce PR. Meal-induced changes in tryptophan:LNAAs ratio: effects on craving and binge eating. *Eat Behav*. 2000 Sep;1(1):53-62.
- Ashley DV, Fleury MO, Golay A, Maeder E, Leathwood PD. Evidence for diminished brain 5-hydroxytryptamine biosynthesis in obese diabetic and non-diabetic humans. *Am J Clin Nutr*. 1985 Dec;42(6):1240-5.
- [8] Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2001 May;178:399-405.
- Schloss P, Williams DC. The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol*. 1998;12(2):115-21.
- Gross C, Zhuang X, Stark K, et al. Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature*. 2002 Mar 28;416(6879):396-400.
- Available at: http://www.acnp.org/Docs/G5/CH2_15-34.pdf . Accessed January 5, 2008.
- [9] Altman PL, Dittmer DS (Editors). *Metabolism* Bethesda, Maryland: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1968.
- [10] Hartmann E, Spinweber CL. Sleep induced by L-tryptophan. Effect of dosages within the normal dietary intake. *J Nerv Ment Dis*. 1979 Aug;167(8):497-9.
- [11] Keplinger B, Baran H, Kainz A, et al. Age-related increase of kynurenic acid in human cerebrospinal fluid – IgG and beta2-microglobulin changes. *Neurosignals*. 2005;14(3):126-35.
- [12] Sainio E-L, Pulkki K, Young SN. L-tryptophan: biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids*. 1996 Mar;10(1):21-47.
- [13] Li JS, Han Q, Fang J, Rizzi M, James AA, Li J. Biochemical mechanisms leading to tryptophan 2,3-dioxygenase activation. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2007 Feb;64(2):74-87.
- Brown RR, Ozaki Y, Datta SP, et al. Implications of interferon-induced tryptophan catabolism in cancer, auto-immune diseases and AIDS. *Adv Exp Med Biol*. 1991;294:425-35.
- [14] Brown RR, Ozaki Y, Datta SP, et al. Implications of interferon-induced tryptophan catabolism in cancer, auto-immune diseases and AIDS. *Adv Exp Med Biol*. 1991;294:425-35.
- MacKenzie CR, Heseler K, Müller A, Däubener W. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in antimicrobial defence and immuno-regulation: tryptophan depletion versus production of toxic kynurenines. *Curr Drug Metab*. 2007 Apr;8(3):237-44.

[15] Schroecksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta*. 2006 Feb;364(1-2):82-90.

Schroecksnadel K, Zangerle R, Bellmann-Weiler R, et al. Indoleamine-2, 3-dioxygenase and other interferon-gamma-mediated pathways in patients with human immunodeficiency virus infection. *Curr Drug Metab*. 2007 Apr;8(3):225-36.

Boasso A, Herbeuval JP, Hardy AW, et al. HIV inhibits CD4+ T-cell proliferation by inducing indoleamine 2,3-dioxygenase in plasmacytoid dendritic cells. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3351-9.

Potula R, Poluektova L, Knipe B, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) enhances elimination of virus-infected macrophages in an animal model of HIV-1 encephalitis. *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2382-90.

Frick B, Schroecksnadel K, Neurauter G, Leblhuber F, Fuchs D. Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age. *Clin Biochem*. 2004 Aug;37(8):684-7.

Pertovaara M, Raitala A, Lehtimäki T, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity in nonagenarians is markedly increased and predicts mortality. *Mech Ageing Dev*. 2006 May;127(5):497-9.

[16] Oldendorf WH, Szabo J. Amino acid assignment to one of three blood-brain barrier amino acid carriers. *Am J Physiol*. 1976 Jan;230(1):94-8.

[17] Lucini V, Lucca A, Catalano M, Smeraldi E. Predictive value of tryptophan/large neutral amino acids ratio to antidepressant response. *J Affect Disord*. 1996 Jan 22;36(3-4):129-33.

[18] Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res*. 1995 Nov;3 Suppl 4477S-80S.

[19] Lieberman HR, Caballero B, Finer N. The composition of lunch determines afternoon plasma tryptophan ratios in humans. *J Neural Transm*. 1986;65(3-4):211-7.

Heraief E, Burckhardt P, Mauron C, Wurtman JJ, Wurtman RJ. The treatment of obesity by carbohydrate deprivation suppresses plasma tryptophan and its ratio to other large neutral amino acids. *J Neural Transm*. 1983;57(3):187-95.

[20] Bender DA, Totoe L. High doses of vitamin B6 in the rat are associated with inhibition of hepatic tryptophan metabolism and increased uptake of tryptophan into the brain. *J Neurochem*. 1984 Sep;43(3):733-6.

[21] Green AR, Aronson JK. Metabolism of an oral tryptophan load III: effect of a pyridoxine supplement. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Dec;10(6):617-9.

[22] Korner E, Bertha G, Flooh E, et al. Sleep-inducing effect of L-tryptophane. *Eur Neurol*. 1986;25 Suppl 2:75-81.

[23] Hartmann E, Spinweber CL. Sleep induced by L-tryptophan. Effect of dosages within the normal dietary intake. *J Nerv Ment Dis*. 1979 Aug;167(8):497-9.

[24] Hartmann E, Spinweber CL. Sleep induced by L-tryptophan. Effect of dosages within the normal dietary intake. *J Nerv Ment Dis*. 1979 Aug;167(8):497-9.

[25] Schmidt HS. L-tryptophan in the treatment of impaired respiration in sleep. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983 Nov;19(6):625-9.

[26] Lieberman HR, Corkin S, Spring BJ, Wurtman RJ, Growdon JH. The effects of dietary neurotransmitter precursors on human behavior. *Am J Clin Nutr*. 1985 Aug;42(2):366-70.

[27] Riemann D, Feige B, Hornyak M, Koch S, Hohagen F, Voderholzer U. The tryptophan depletion test: impact on sleep in primary insomnia – a pilot study. *Psychiatry Res*. 2002 Mar 15;109(2):129-35.

[28] Booij L, Van der Does AJ, Haffmans PM, et al. The effects of high-dose and low-dose tryptophan depletion on mood and cognitive functions of remitted depressed patients. *J Psychopharmacol*. 2005 May;19(3):267-75.

Herrington RN, Bruce A, Johnstone EC, Lader MH. Comparative trial of L-tryptophan and amitriptyline in depressive illness. *Psychol Med*. 1976 Nov;6(4):673-8.

[29] Kaye WH, Gendall KA, Fernstrom MH, et al. Effects of acute tryptophan depletion on mood in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2000 Jan 15;47(2):151-7.

[30] Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM, et al. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jan;77(1):128-32.

[31] Asheyckik R, Jackson T, Baker H, et al. The efficacy of L-tryptophan in the reduction of sleep disturbance and depressive state in alcoholic patients. *J Stud Alcohol*. 1989 Nov;50(6):525-32.

[32] van Praag H, de HS. Depression vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiatry Res*. 1980 Sep;3(1):75-83.

van Hiele LJ. 1-5-Hydroxytryptophan in depression: the first substitution therapy in psychiatry? The treatment of 99 out-patients with 'therapy-resistant' depressions. *Neuropsychobiology*. 1980;6(4):230-40.

Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev*. 2000 Feb;5(1):64-71.

[33] Steinberg S, Annable L, Young SN, Liyanage N. A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry*. 1999 Feb 1;45(3):313-20.

[34] Hrboticky N, Leiter LA, Anderson GH. Menstrual cycle effects on the metabolism of tryptophan loads. *Am J Clin Nutr*. 1989 Jul;50(1):46-52.

[35] Breum L, Rasmussen MH, Hilsted J, Fernstrom JD. Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction. *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1112-8.

[36] Wurtman JJ, Wurtman RJ. Suppression of carbohydrate consumption at snacks and at mealtime by DI-fenfluramine or tryptophan. In S. Garattini & R. Samamin, (Eds.), *Anorectic agents: Mechanisms of action and tolerance*. New York: Raven Press, 1981:169-82.

Wurtman JJ, Wurtman RJ, Growdon JH, Henry P, Lipscomb A, Zeisel SH. Carbohydrate craving in obese people: Suppression by treatments affecting serotonergic transmission. *Int J Eat Disord*. 1981 1(1):2-15.

[37] Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res*. 1995 Nov;3 Suppl 4477S-80S.

[38] Breum L, Rasmussen MH, Hilsted J, Fernstrom JD. Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction. *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1112-8.

[39] Cavaliere H, Medeiros-Neto G. The anorectic effect of increasing doses of L-tryptophan in obese patients. *Eat Weight Disord*. 1997 Dec;2(4):211-5.

[40] Heraief E, Burckhardt P, Wurtman J, Wurtman R. Tryptophan administration may enhance weight loss by some moderately obese patients on a protein-sparing modified fast (PSMF) diet. *Int J Eat Disord*. 1985; 4(3):281-92.

[41] Hyman SL, Coyle JT, Parke JC, et al. Anorexia and altered serotonin metabolism in a patient with argininosuccinic aciduria. *J Pediatr*. 1986 May;108(5 Pt 1):705-9.