

Vitamin-D und Omega-3 Fettsäuren steuern Synthese und Wirkung von Serotonin

Teil 2: Bedeutung für ADHS, bipolare Störung, Schizophrenie und unkontrolliertes Verhalten

Rhonda P. Patrick and Bruce N. Ames

Nutrition and Metabolism Center, Children's Hospital Oakland Research Institute, Oakland

Zusammenfassung:

Serotonin steuert eine große Bandbreite von Gehirnfunktionen und Verhaltensweisen. Hier führen wir frühere Erkenntnisse zusammen, wonach Serotonin die verstandesmäßige Kontrolle, das Filtern von Sinnesreizen und das soziale Verhalten steuert, und dass ADHS, bipolares Verhalten, Schizophrenie und unkontrolliertes Verhalten alle gemeinsame Defekte in diesen Funktionen haben. Es ist bisher unklar geblieben, warum Verabreichung von Omega-3 Fettsäuren und Vitamin-D kognitive Funktionen und Verhaltensweisen bei diesen Störungen im Gehirn verbessern. Hier legen wir Wirkungszusammenhänge nahe, durch welche die Serotoninsynthese und Abläufe und Funktionen im Gehirn von Vitamin-D und den 2 marinen Omega-3 Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) beeinflusst werden. Im Gehirn wird Serotonin aus Tryptophan gebildet durch Tryptophanhydroxylase 2, dessen Bildung im Wege der Transkription durch Vitamin-D aktiviert wird. Unzureichende Vitamin-D Spiegel (bei ca 70% der Bevölkerung) und von Omega-3 Fettsäuren sind üblich, was nahelegt, dass die Serotoninsynthese im Gehirn nicht optimal erfolgt. Wir legen Wirkungszusammenhänge nahe, durch welche EPA die Freisetzung von Serotonin vor den präsynaptischen Neuronen erhöht und (gleichzeitig) das Prostaglandin E2 reduziert und DHA die Serotoninaufnahme beeinflusst, indem es die Durchlässigkeit der Zellmembranen in den post-synaptischen Neuronen erhöht. Wir stellen ein Modell vor, durch welches unzureichende Spiegel von Vitamin-D, EPA oder DHA in Kombination mit genetischen Faktoren und in entscheidenden Perioden während der Entwicklung zu einer dysfunktionalen Aktivierung und Bildung von Serotonin führen, und die möglicherweise einer der zu Grunde liegenden Wirkungszusammenhänge ist, die zu neuropsychiatrischen Störungen und Depression führen. Diese Modell legt nahe, dass die optimierte Einnahme von Vitamin-D und marinen Omega-3 Fettsäuren möglicherweise die Schwere von Dysfunktionen im Gehirn abmildern oder gar verhindern können. --Patrick, R. P., Ames, B. N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHS, bipolar, schizophrenia, and impulsive behaviour. *FASEBJ.* 29, 000-000 (2015), www.fasebj.org.

Serotonin spielt als Botenstoff, Hormon und Morphogen eine wichtige Rolle bei Gehirnfunktionen

(1). Serotonin ist in einzelnen Regionen des Gehirns konzentriert, von denen bekannt ist, dass sie soziales Verhalten und das Treffen von Entscheidungen steuern, welche gemeinhin als das „soziale Gehirn“ bezeichnet werden (2-4). Es gibt eine Überfülle von Hinweisen, die Serotonin mit sozialem Verhalten in Verbindung bringen (5, 6). Zum Beispiel wurde Polymorphismus auf dem Serotonin-Transporter-Gen mit Mängeln im sozialen Verhalten einschließlich Aggression, Impulsivität, Ängstlichkeit, Psychopathologie und chaotischer Persönlichkeit in Verbindung gebracht (7 – 11). Experimentelles Absenken des Serotoninspiegels im Gehirn bei unauffälligen Menschen hat einen weiten Bereich von Verhaltenskonsequenzen: unkontrolliertes Verhalten, vermindertes Lernen und Erinnern, geringes langfristiges Planen, die Unfähigkeit, kurzfristigen

Reizen zu widerstehen und Verhaltensdefizite, die charakteristisch sind bei impulsiver Aggression und dem Fehlen von Altruismus (5, 12-14). Weil soziales Verhalten bei vielen Störungen im Gehirn unterbrochen ist, wie zB bei Autismus, ADHS, bipolarer Störung, Schizophrenie, impulsivem Verhalten, Depression und Ängstlichkeit, ist es wichtig, den biologischen Wirkungszusammenhang zu verstehen, der den Signalweg von Serotonin steuert, um zu verstehen, wie soziales Erkennen und das Treffen von Entscheidungen bei diesen Störungen dysfunktional werden.

Trotz der vielen Daten, die Serotonin mit sozialem Verhalten in Verbindung bringen, bleiben spezifische Umstände unklar, die ein Individuum anfälliger machen für sozial-kognitive und mentale Störungen. Eine Herausforderung auf diesem Forschungsfeld ist die Komplexität der Interaktionen, die sich in einer gegebenen Störung ausdrücken. Neuropsychiatrische Störungen haben viele Ursachen, die durch das komplexe Zusammenwirken zwischen Genetik, Ernährung und Umgebung beeinflusst zu sein scheinen (15). Es gab bedeutende Fortschritte bei der Identifikation von Genvarianten, die mit neuropsychiatrischen Störungen in Zusammenhang gebracht werden, und einige teilen die genetische Ätiologie (16). Was weniger verstanden wird, ist, wie Mangelerscheinungen in der Ernährung mit genetischen Signalwegen zusammenwirken können, wie dem Serotoninsignalweg, der für die Gehirnentwicklung, das soziale Erkennen und das Treffen von Entscheidungen wichtig ist, und wie das Zusammenwirken von Genen und Umwelt mentale Krankheit auslösen kann. Kognitive Funktionen beziehen Milliarden von Neuronen mit ein, die mit zahlreichen biochemischen Signalwegen und zugeordneten Enzymen arbeiten. Viele dieser Enzyme benötigen für ihre optimale Funktion Mikronährstoffe, essentielle Vitamine und Mineralien als Kofaktoren. Daher erwartet man, dass suboptimale Funktionen, die von unzureichenden Mikronährstoffen verursacht sind, die Funktion von Proteinen und Enzymen, die in die Gehirnfunktion mit einbezogen sind, beeinträchtigen können. Es ist gezeigt worden, dass viele Faktoren, die wir hier diskutieren, einschließlich eines Mangels an Mikronährstoffen, Bewegungsmangel, Entzündungen und Stress den Signalweg von Serotonin beeinflussen können, und folgerichtig das soziale Verhalten beeinträchtigen (schematische Darstellung des Signalwegs von Serotonin in Fig 1) (17-21). In einem vorangegangenen Papier (Teil 1 dieser Serie) haben wir die Offensichtlichkeit für einen biologischen Wirkungszusammenhang dargestellt, durch den Vitamin-D die Serotoninsynthese in einer gewebespezifischen Weise steuert, und wie eine unzureichende Serotoninproduktion während der fötalen und frühen nachgeburtlichen Entwicklung eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Autismus spielt (22).

Hier tragen wir die offensichtlichen Ergebnisse aus der Literatur zusammen, dass Serotonin die verstandesmäßige Kontrolle, die Verhaltenskontrolle, das Filtern von Sinnesreizen und das soziale Verhalten steuert, und legen nahe, dass Autismus, ADHS, bipolare Störung, Schizophrenie und impulsives Verhalten alle miteinander Störungen in diesen Funktionen haben, die aus einer Dysfunktion im Signalweg von Serotonin herrühren. Wir bauen auf unserer zuvor gefundenen Erkenntnis auf, dass Vitamin-D ein Schlüsselregulator für die Serotoninsynthese im Gehirn durch Tryptophan-hydroxylase 2 (TPH2) ist, die ein Vitamin-D-Antwort-Element (VDRE) enthält, das mit der Aktivierung übereinstimmt, und wie dies mit psychiatrischen Störungen zusammenhängt (22). Wir stellen Wirkungszusammenhänge vor, durch die die marine Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA) die Serotoninfreisetzung an präsynaptischen Neuronen erhöht, indem sie Prostaglandin E2 vermindert und dass Docosahexaensäure (DHA) die Wirkung von Serotonin erhöht, indem es die Durchlässigkeit der Zellmembranen erhöht und damit die Aufnahmefähigkeit des Serotoninrezeptors in den postsynaptischen Neuronen. Weil Vitamin-D-Mangel und niedrige Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren durch Ernährung sehr verbreitet sind, stellen wir fest, dass unzureichende Zuführung dieser Mikronährstoffe zu Dysfunktion des Serotonin-Signalwegs beitragen und in Kombination mit genetischen Faktoren die Dysfunktion im Serotoninsystem stark vergrößern, woraus Störungen in der verstandesmäßigen Kontrolle, der Impulskontrolle, dem Filtern von Sinnesreizen und dem pro-sozialem Verhalten resultieren und neuropsychiatrische Störungen verursacht werden. Diese Störungen im Gehirn kommen häufiger bei Männern vor, was,

wie wir feststellen, seinen Grund darin hat, dass Östrogen eine schützende Wirkung hat, die sich in einem Anstieg der Serotoninsynthese im Gehirn von Frauen ergibt. Schlussendlich stellen wir fest, dass die Verabreichung von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren die Vorbeugung bei geistigen Erkrankungen unterstützen und/oder dabei helfen kann, die Schwere der geistigen Störungen abzumildern.

Die Rolle von Serotonin bei neuropsychiatrischen Erkrankungen

Serotonin steuert zielgerichtetes Verhalten und verstandesgemäße Kontrolle

Zielgerichtetes Verhalten wird durch Serotonin gesteuert und es ist wesentlich für Planung und Entscheidung; die letztere dieser Aktionen schließt die Gewichtung der zu erwartenden Ziele und Verluste und die Wahrscheinlichkeit dieser Ergebnisse ein (19, 23). Im Experiment wurden Serotoninspiegel im Gehirn abgesenkt durch Zuführung verzweigtkettiger Aminosäuren, die Tryptophan beim Transport über die Blut-Hirn-Schranke sehr stark aus dem Feld schlagen und bewirken, dass die Serotoninspiegel abstürzen (nachstehend als akuten Tryptophanmangel bezeichnet) (23). Akuter Tryptophanmangel bei gesunden Freiwilligen, der den Serotoninspiegel im Gehirn vermindert, beeinträchtigt den Entscheidungsfindungsprozess, indem die Fähigkeit herabgesetzt wird, die Größenordnung der Differenzen zwischen unmittelbarer (geringer) und langfristiger (höherer) Belohnung zu unterscheiden (19). Tryptophanmangel vergößert auch die Tendenz, das weniger wahrscheinliche Ergebnis zu wählen, ähnlich zu dem, was sich bei Menschen ereignet, die Amphetamine nehmen und bei Menschen mit Verletzungen des präfrontalen Cortex, was die verstandesmäßige Kontrolle beeinträchtigt (24). Ein anderer integraler Teil der Entscheidungsfindung ist die Fähigkeit, auf kurzfristige Belohnungen zu Gunsten eines langfristigen Erfolges zu verzichten. Bei gesunden Menschen steigert der Serotoninmangel ihr Verhalten in Richtung von Kontrollverlust und kurzfristiger Belohnung auf Kosten eines längerfristigen Vorteils (13,25-27). Tryptophanmangel führt zu gesteigerter Aktivität im ventralen Striatum, welches der Teil des Gehirns ist, der mit kurzfristiger Entscheidung in Zusammenhang steht (23). Im Kontrast dazu verursacht die Zuführung von Tryptophan die Aktivierung des dorsalen Striatums, das verantwortlich ist für das Treffen von Entscheidungen mit längerer Dauer (28). Daher zeigt sich, dass Entscheidungsfindung und unkontrolliertes Verhalten von Serotonin gesteuert wird.

Das Filtern von Sinneseindrücken, das die Fähigkeit des Gehirns ist, von aussen kommende Sinnesreize auszufiltern, hängt ebenfalls vom Serotoninspiegel ab. Fehler in der sensorischen Reizverarbeitung verursachen eine Reizüberflutung hinsichtlich irrelevanter Informationen, was zu kognitiver Fragmentierung führt, einer Begleiterkrankung zahlreicher psychopathologischer Krankheiten (21-23). Akuter Tryptophanmangel führt bei Gesunden zu unzureichender Verarbeitung von Sinnesreizen, was nahelegt, dass Serotonin eine wichtige Rolle in diesem Prozess spielt (29,30). Fehler bei der Verarbeitung von Sinnesreizen können zielgerichtetes Verhalten und Entscheidungsprozesse beeinträchtigen. Insgesamt unterstützt die Datenlage das Konzept, dass ein niedriger Serotoninspiegel zu Mängeln bei der Entscheidungsfindung und der Verarbeitung von Sinnesreizen führt.

Serotonin steuert das soziale Verhalten und die Impulsivität

Serotonin spielt eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von unkontrolliertem Verhalten gegen sich selbst, einschließlich Selbstmord, und Aggression gegen andere (5, 31). Ein unzureichender Serotoninspiegel im Gehirn bei normalen Menschen führt dazu, dass sie sich von kooperativen

Verhalten abwenden zu Gunsten von kurzfristigen Zielen, und mündet in antisozialem Verhalten, zunehmend unkontrolliertem aggressivem Verhalten, Gefühlen von Ärger, querulatorischem Verhalten und Ungerechtigkeit gegen sich selbst (5, 20, 32-25). Bei Heranwachsenden mit ADHS

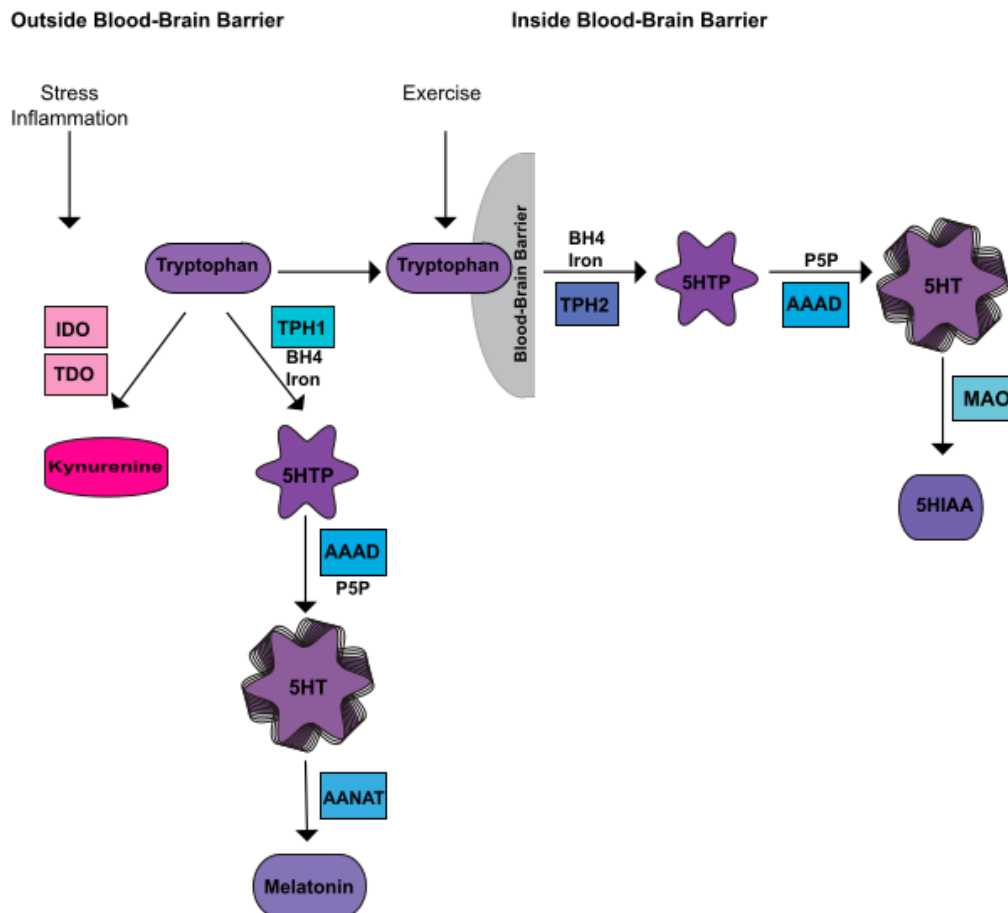


Figure 1. Metabolic pathways of tryptophan. Stress and inflammation activate the enzymes indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO), which metabolize tryptophan to kynurenine and shunt it away from transport into the brain. Alternatively, tryptophan can be metabolized by the enzyme tryptophan hydroxylase 1 (TPH1), which uses tetrahydrobiopterin (BH4) and iron as cofactors, to produce 5-hydroxytryptophan (5HTP). 5HTP is metabolized by the enzyme aromatic L-amino acid decarboxylase (AAAD), which uses pyridoxal 5-phosphate (P5P) as a cofactor, to produce 5HT. 5HT is metabolized by the enzyme N-acetyl transferase (AANAT) to produce the sleep hormone, melatonin. To produce serotonin (5HT) in the brain, tryptophan must first be transported across the blood-brain barrier. This transport depends on the ratio of tryptophan to branch-chain amino acids, which strongly outcompete tryptophan for transport across the blood-brain barrier. Exercise alleviates this competition by increasing the uptake of branch-chain amino acids into muscle, thus raising tryptophan availability to the brain. Inside the brain, tryptophan is metabolized by the rate-limiting enzyme, tryptophan hydroxylase 2 (TPH2), to produce 5HTP in the brain. 5HTP is metabolized by AAAD to produce 5HT in the brain. 5HT is metabolized by the enzyme monoamine oxidase (MAO) to produce the inactive serotonin metabolite 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA).

Fi

Figure 1. Der Signalweg von Tryptophan im Stoffwechsel. Stress und Entzündung aktivieren die Indoleamin-Enzyme 2,3-Dioxygenase (IDO) und Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO), die Tryptophan in Kynurenin verstoffwechseln und es davon abhalten, ins Gehirn zu gelangen. Alternativ kann Tryptophan durch das Enzym Tryptophanhydroxylase (TPH1) verstoffwechselt werden, das Tetrahydrobiopterin (BH4) und Eisen als Co-Faktoren benutzt, um 5-Hydroxytryptophan (5HTP) zu produzieren. 5HTP wird durch das aromatische Enzym L-Aminosäure-decarboxylase (AAAD) verstoffwechselt, das Pyridoxal-5-Phosphat (P5P) als Co-Faktor benutzt, um 5HT zu produzieren. 5HT wird vom Enzym N-Acetyl-Transferase (AANAT) verstoffwechselt, um das Schlafhormon Melatonin zu produzieren. Um Serotonin (5HT) im Gehirn zu produzieren, muss Tryptophan aber zuerst über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden. Dieser Transport hängt vom Verhältnis von Tryptophan zu den mehrfachverzweigten Aminosäuren ab, die Tryptophan aus dem Feld schlagen hinsichtlich des Transportes über die Blut-Hirn-Schranke. Körperliche Anstrengung erleichtert diesen Wettstreit durch die Steigerung der Aufnahme der weitverzweigten Aminosäuren in den Muskeln und erhöht dadurch die Verfügbarkeit von Tryptophan im Gehirn. Im Gehirn wird Tryptophan verstoffwechselt durch das geschwindigkeitsbestimmende Enzym Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2), um 5HTP im Gehirn zu produzieren. 5HTP wird verstoffwechselt von AAAD, um 5HT im Gehirn zu produzieren. 5HT wird durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO) verstoffwechselt, um das inaktive Serotonin-Stoffwechselprodukt 5-Hydroxyindolyllessigsäure (5HIAA) zu bilden.

läßt ein unzureichender Serotoninspiegel im Gehirn aggressives Verhalten zunehmen (36). Ebenso wurde gezeigt, dass ein unzureichender Serotoninspiegel zum Verlust von Hemmungen gegen nachteilige Konsequenzen führt, was mit Rückfälligkeit in Verbindung gebracht wird (5, 12, 14, 33). Im Gegensatz dazu bringt eine akute Erhöhung des Serotoninspiegels im Gehirn Menschen dazu, sich mehr davon abzuwenden, andere zu verletzen, was nahelegt, dass Serotonin möglicherweise bei moralischem Verhalten eine Rolle spielt (20). Es ist gezeigt worden, dass die Zuführung von Tryp-tophan bei normalen und gereizten Menschen soziale Ängste und nörgeles Verhalten vermindert und daher insgesamt das soziale Verhalten verbessern kann (37 – 40). Zusätzlich vermindert die Verabreichung von Tryptophan bei Jungen mit Unruhe stiftendem Verhalten die Impulsivität und erhöht die soziale Zusammenarbeit (41). Darüberhinaus kann die Verabreichung von Tryptophan bei Schizophrenen die Aggression und den Bedarf an Antipsychotika mindern (42, 43). Diese Untersuchungen unterstützen die wichtige Rolle von Serotonin bei der Steuerung sozialen Verhaltens.

Bei nichtmenschlichen Primaten führt wenig Serotonin ebenso zu ernsthaft aggressivem Verhalten und einem Fehlen von Impulskontrolle (44). Bei Mäusen vergrößert der Tryptophanmangel in der Nahrung die Neigung zu töten, was verbessert wird durch starkes Anheben des Serotoninspiegels im Gehirn (45,46). Genveränderte Mäuse, die ein nichtfunktionierendes oder beschädigtes TPH2 und daher keine Serotoninsynthese im Gehirn haben, zeigen übertrieben aggressives und unkontrollier-teres Verhalten als gesunde Mäuse (47-49). Diese Daten zeigen offensichtlich, dass Serotonin-mangel zu vergrößerter Aggressivität führt.

Polymorphismen bei Genen, die mit Serotonin in Verbindung stehen, werden mit geistigen Erkrankungen in Verbindung gebracht

Autismus, ADHS, bipolare Störung, Schizophrenie und unkontrolliertes Verhalten haben bedeutende Überschneidungen, weil sie alle Beeinträchtigungen zeigen hinsichtlich zielgerichteten Verhaltens, Filtern von Sinnesreizen und sozialen Verhaltens. Diese Beeinträchtigungen sind charakterisiert durch die Vielzahl von Erscheinungsformen einschließlich einer schwachen Fähigkeit für Langzeitplanung, unkontrollierten Verhaltens, schwacher kognitiver Flexibilität, unkontrollierter Aggression sich selbst und anderen gegenüber und Depression (50-58). Weil Serotonin eine Schlüsselrolle spielt bei der Steuerung vieler dieser verstandesmäßigen und verhaltensmäßigen Funktionen, scheinen unzureichende Serotonin-Signalwege eine einheitliche zugrundeliegende Ursache für diese psychopathologischen Mängel zu sein. Tatsächlich wurde gezeigt, dass bei Autismus, ADHS, bipolarer Störung, Schizophrenie und unkontrolliertem Verhalten wenig Serotonin im Gehirn vorhanden ist (22, 59-61). Die Konzentration des Serotonin-Stoffwechselprodukts 5-Hydroxyindolylessigsäure (5-HIAA) im cerebralen Liquor ist ein Biomarker für einen niedrigen Serotoninspiegel im Gehirn. Niedrige 5-HIAA-Spiegel werden in Verbindung gebracht mit abträglichem Verhalten wie Aggression, gewaltsamem Selbstmord, Mord als Impulstat und Mord als Rückfalltat, und sind ebenso bei Menschen mit Depression gefunden worden. Polymorphismus beim TPH2-Gen und anderen mit Tryptophan in Verbindung stehenden Genen liefern zusätzliche Unterstützung, dass unzureichende Serotoninspiegel in Verbindung gebracht werden mit erhöhter Anfälligkeit für Autismus, bipolare Störung, Schizophrenie und unkontrolliertem Verhalten einschließlich Aggression sich selbst und anderen gegenüber (22,69-75). Diese Polymorphismen werden auch in Verbindung gebracht mit Aggression, Depression und Ängstlichkeit, die alle normale psychologische Abnormalitäten bei diesen psychiatrischen Störungen sind (76-78). Selbstmord ist stark verbunden mit impulsivem Verhalten und Polymorphismus der Tryptophanhydroxylase, und andere mit Serotonin in

Verbindung stehende Signalwege wurden in Verbindung gebracht mit zunehmenden Selbstmordversuchen (79,80). In einer neuen Untersuchung hatten 78% der Personen, die einen Selbstmord versuchten, einen Vitamin-D-Mangel, ihre Vitamin-D-Spiegel waren auffallend niedriger als bei Gesunden, und Patienten mit Depressionen, aber ohne Selbsttötungsabsichten (81). Auf dieser Linie steht auch, dass eine geringere Dauer von täglichem Sonnenlicht in Abhängigkeit von der Jahreszeit ebenfalls mit einer höheren Selbstmordhäufigkeit in Verbindung gebracht wurde (82, 83).

Die Rolle von Vitamin D bei neuropsychiatrischen Krankheiten

Vitamin D steuert Serotonin

Vitamin D wird zuerst in 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D₃] umgewandelt, das die stabilste zirkulierende Form von Vitamin D ist, und dann zu dem biologisch aktiven Steroidhormon 1,25-Dihydroxyvitamin-D (84). Wir schlugen vor kurzem einen zugrundeliegenden Wirkungs-zusammenhang vor, der beschreibt, wie Vitamin D, welches >900 Gene zu steuern scheint, ein Schlüsselregulator bei der Serotoninsynthese im Gehirn durch TPH2 zu sein scheint, das eine VDRE enthält, die ständig aktivierungsbereit ist (22, 85). Wir identifizierten zwei unterschiedliche VDREs in den Steuerungsregionen von TPH2 und TPH1, den zwei Genen, die für die Umwandlung von Tryptophan in Serotonin im Gehirn verantwortlich sind im Gegensatz zu anderen Geweben (22). Wir stellten fest, dass diese VDREs in einer gegensätzlichen Weise auf Vitamin D antworten würden, wobei TPH2 im Gehirn die Transkription aktiviert und TPH1 in Geweben ausserhalb der Blut-Hirn-Schranke die Transkription unterdrückt (22). Dieser Vorschlag wurde gestützt auf die Offensichtlichkeit, dass die VDRE allein bestimmen kann, ob Vitamin D die Gentranskription aktiviert oder unterdrückt (86). Neue biochemische Beweise bestätigen unseren Vorschlag, indem sie zeigen, dass Vitamin D die TPH2-Expression aktiviert in Kulturen neuronaler Zellen (M.Häussler, persönliches Gespräch, 07.09.2014; siehe wissenschaftlicher Nachtrag a.E.)

Die ausreichende Menge an Vitamin D

Der genaue Spiegel von 25(OH)D₃ im Blut, der als Vitaminmangel definiert ist, bleibt etwas widersprüchlich. Ausgehend von der klassischen Funktion von Vitamin D, das das innere Gleichgewicht der Kochen aufrecht erhalten soll, wurde Vitamin-D-Mangel durch das „Institute of Medicine“ als eine Konzentration von 25(OH)D₃ im Serum von <20 ng/ml definiert.(87). Die geltenden Richtlinien für die ausreichende Versorgung mit Vitamin D schlagen >30 ng/ml vor (87). Dem „U.S.National Health and Nutrition Examination Survey“zufolge hat sich die ausreichende Versorgung mit Vitamin-D (30-60 ng/ml) zwischen 1944 und 2004 von ca 60% auf 30% bei weissen, von 10% auf 5% bei schwarzen Amerikanern und von 24% auf 6% bei Latinos verringert, was zeigt, das mehr als die Hälfte der US-Bevölkerung einen unzureichenden Spiegel dieses wichtigen Hormons Vitamin-D hat (88, 89). Gegenwärtig haben in den Vereinigten Staaten ca 70% der Erwachsenen und 67% der Kinder von 1-11 Jahren keinen zureichenden Vitamin-D-Spiegel, selbst wenn man die Anreicherung und zusätzliche Zuführung von Vitamin-D berücksichtigt (89 – 91). Die Synthese von Vitamin D in der Haut erfordert die Aktion von UVB-Strahlung der Sonne; jedoch blockiert die Benutzung von Sonnenschutz und ebenso ein hoher Spiegel an Melanin, dem braunen Pigment in der Haut, die UVB-Strahlung, wodurch die Fähigkeit der Haut, Vitamin-D zu synthetisieren, abgeschwächt wird (84, 92,93). Zusätzlich verringert das Leben in nördlichen Breiten das Ausgesetztsein der Haut an die UVB-Strahlung (84). Ein mäßiger Anstieg von Vitamin D kann erreicht werden durch Nahrungsquellen, wie zB Meerestiere, welche die relativ reichste

Nahrungsquelle dafür sind (94). Einigen Nahrungsmitteln wurde Vitamin-D zugefügt, einschließlich Milch (100 iE je ¼ l) oder Orangensaft (100 iE je ¼ l), aber diese Mengen genügen nicht, um einen ausreichenden Vitamin-D-Spiegel von 30ng/ml zu erreichen. Darüberhinaus sind Molkereiprodukte ein armseliger Ersatz für ca 50 Millionen Amerikaner, die laktoseintolerant sind, einschließlich 75% schwarzer Amerikaner (95).

Vitamin D kann möglicherweise die Schwere von Dysfunktionen im Gehirn abmildern

Es kann möglicherweise ein wichtiges Zusammenspiel zwischen Genetik und Vitamin D geben, das eine Rolle spielen könnte bei der Verringerung der Schwere von geistiger Erkrankung. Menschen mit Polymorphismus auf den Genen, die mit Serotonin in Verbindung stehen, sind prädisponiert für Fehlsteuerungen in der Synthese oder dem Stoffwechsel von Serotonin. Folglich kann jede zusätzliche Verminderung der Serotoninsynthese als einer Folge eines unzureichenden Vitamin-D-Spiegels die Defekte in zielgerichtetem Verhalten, der Verarbeitung sensorischer Reize und unkontrolliertem Verhalten verschlimmern. Es ist gezeigt worden, dass geringe 25(OH)D₃-Spiegel im Blutserum mit einem erhöhten Risiko für Autismus, ADHS, bipolarer Störung, Schizophrenie, unsozialem Verhalten und unkontrolliertem Verhalten in Verbindung stehen (22, 96-101). Es scheint ein Zusammenwirken zwischen Polymorphismus in Genen, die mit Serotonin in Verbindung stehen, und der Jahreszeit der Geburt zu geben: Menschen mit bipolarer Störung oder Schizophrenie, die zusätzlich einen Polymorphismus auf den TPH-Genen oder den Genen haben, die den Serotonin-transporter codieren, haben ein erhöhtes Risiko geistiger Erkrankung, wenn sie im Winter oder Frühjahr geboren wurden (102). Das Zusammenwirken von Vitamin D Mangel und Mängeln in den Genen, die für Serotonin von Wichtigkeit sind, ist ebenfalls bei Mäusen nachgewiesen worden: Mäuse mit bereits reduzierter Serotoninsynthese, die von einem Polymorphismus in ihren TPH₂-Genen verursacht wurde, sind sehr empfindlich gegenüber Vitamin-D-Mangel im Erwachsenenalter und haben als Ergebnis schwere Fehler in kognitiven Funktionen und Verhalten, wenn Vitamin-D reduziert wird (103, 104). Vermutlich haben diese Mäuse mehr vorhergesagte Mängel im Verhalten infolge der vergangenen Absenkung der Serotoninsynthese als einer Folge des Vitamin-D-Mangels. Diese Untersuchungen unterstreichen die Rolle, die Vitamin-D spielt bei der Milderung der Schwere von Dysfunktionen im Gehirn in Verbindung mit genetischen Faktoren, die den Serotoninspiegel im Gehirn betreffen.

Der Zeitpunkt des Vitamin-D-Mangels kann die Dysfunktion im Gehirn verschlimmern

Zusätzlich zu genetischen Faktoren beeinflusst der Zeitpunkt des Vitamin-D-Mangels und das Stadium der Entwicklung, in welchem er auftritt, die Schwere des Mangels an zielgerichtetem Verhalten, der Verarbeitung sensorischer Reize und des sozialen Verhaltens. Vitamin-D-Mangel in der Schwangerschaft führt bei Ratten zu späteren Mängeln in Form von späteren Beschränkungen bei latenten Mängeln (was mit der Verarbeitung sensorischer Reize in Verbindung steht) der Entwicklung von Aufmerksamkeit und unkontrolliertem Verhalten (105, 106). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen haben mutierte Mäuse, denen ein funktionierender Vitamin-D-Rezeptor fehlt, Mängel beim Ausschalten irrelevanter Sinneseindrücke und abweichendes soziales Verhalten, einschließlich sozialer Vernachlässigung und unkontrolliertem Verhalten (107, 108). Dennoch, wenn Vitamin-D nur im Erwachsenenalter eingeschränkt wird, sind die Verhaltensauffälligkeiten einschließlich unkontrolliertem Verhalten und unzureichender Konzentrationsfähigkeit von einer eher mildereren Art als es die Auswirkungen eines lebenslangen Vitamin-D-Mangels sind (108-109). Diese schleichenden Auswirkungen von Vitamin-D-Mangel im Erwachsenenalter stehen im Kontrast zu schweren Verhaltensweisen, die bei Mäusen beobachtet wurden, die bereits für eine niedrige Serotoninsynthese prädisponiert waren (104). Daher ist die Schwere von

Verhaltensauffälligkeiten als Folge von zu wenig Vitamin-D ausgeprägter, wenn der Mangel während der Entwicklung besteht, wird aber auch von genetischen Faktoren verstärkt, die auch das Serotoninsystem betreffen.

Ein unzureichender Vitamin-D-Spiegel während der frühen Entwicklung kann Mängel in der sozialen Wahrnehmung, der Entscheidungsfindung und in der Gehirnmorphologie herbeiführen, die viele Ähnlichkeiten mit vielen geistigen Mängeln teilt. Das mag zum Teil an der wichtigen Rolle von Vitamin-D und Serotonin hinsichtlich der Struktur und der neuronalen Verbindungen im Gehirn liegen (110, 111). Bei Ratten führen Vitamin-D-Mangel während der Schwangerschaft zu einem Anwachsen des Volumens der Seitenventrikel um 200%, einer etwas geringeren Breite des Neo-cortex, einer verstärkten Zellvermehrung, einer verringerten Differenzierung und einer Abnahme der neurotrophen Faktoren (112, 113). Bei Menschen konnte gezeigt werden, dass Vitamin-D-Mangel während der Schwangerschaft eine Vergrößerung der Ventrikel bei Neugeborenen um bis zu 28% verursachte (114). Es ist bekannt, dass eine Vergrößerung der Seitenventrikel im Gehirn mit Autismus, ADHS und Schizophrenie in Verbindung gebracht wird (115). Es ist einleuchtend, dass, wenn diese abnormale Gehirnmorphologie vermutlich eine Rolle spielt bei der Entstehung von Fehlfunktionen des Gehirns, es die gleiche Vergrößerung der Seitenventrikel ist, soweit sie durch Vitamin-D-Mangel in der frühen Schwangerschaft verursacht wird, die vor einem korrekten genetischen und epigenetischen Hintergrund möglicherweise ebenso diese Krankheiten hervorrufen.

Es sind bedeutende Hinweise vorhanden, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel während der Schwangerschaft und der frühkindlichen Entwicklung ein Risikofaktor für Schizophrenie und Psychose ist, in manchen Fällen erhöht sich das Risiko um das 6-fache (97, 98, 116-119). Ferner wird die fehlende Zuführung von Vitamin-D während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Schizophrenie bei männlichen Kindern in Verbindung gebracht (129). Ein geringer Vitamin-D-Spiegel wurde mit einem größeren Risiko für psychotische Episoden sowohl während der Kindheit als auch im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht (121, 122). Eine Metaanalyse fand heraus, dass mit der Zunahme der Entfernung vom Äquator die Neigung zu Schizophrenie deutlich zunimmt; jedoch wurde auch eine hellere Hautfarbe, ein Faktor, der den Vitamin-D-Status verbessert, und ein hoher Verzehr von Fisch mit einem Schutz vor Schizophrenie in Verbindung gebracht (99). Diese Daten legen nahe, dass Vitamin-D möglicherweise bei der Strukturierung des sich entwickelnden Gehirns und bei der Verminderung von Psychosen und Schizophrenie eine wichtige Rolle spielt.

Zusätzliche Versorgung mit Vitamin-D: eine einfache Lösung ?

Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin-D während der frühen Gehirnentwicklung kann in der Lage sein, die Risiken von neuropsychiatrischen Störungen zu vermindern und eine ausreichende Versorgung später im Leben kann eine Fehlfunktion im Gehirn verbessern. Dies kann teilweise durch die Fähigkeit von Vitamin-D, TPH2 zu aktivieren und so die Serotoninsynthese zu vermehren, vermittelt sein (22). (M.Haussler, persönliche Mitteilung vom 19.07.2014). Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel ist gewöhnlich bei Autismus, ADHS, bipolarer Störung, Schizophrenie und unkontrolliertem Verhalten vorhanden (22, 81,96,122-125). Aus diesem Grund würden viele Personen mit dem Risiko oder bereits der Diagnose einer dieser Störungen von einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin-D profitieren. Tatsächlich vermindert die ausreichende Versorgung mit Vitamin-D während des ersten Jahres das Vorkommen von Schizophrenie um 77% (120). Das ist besonders wichtig, weil es in großem Umfang Vitamin-D-Mangel bei schwangeren Frauen in den Vereinigten Staaten (bis zu 91%) gibt. Dieser Zustand der Unterversorgung variiert in Übereinstimmung damit, in welchem Staat die Menschen leben, vielleicht wegen der unterschiedlichen Sonnenbestrahlung (126). Annähernd 50% der Mütter, die sich während der Schwangerschaft Vitamine zuführten und deren Neugeborenen hatten einen unzureichenden

Vitamin-D-Spiegel, wogegen eine Zuführung von 4000 iE täglich, welches die obere Grenze darstellt, sicher und sehr effektiv war, um eine ausreichende Vitamin-D-Konzentration ohne Toxizität zu erreichen (127, 128). Es ist ebenso gezeigt worden, dass eine ausreichende Gabe von Vitamin-D Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und unkontrolliertes Verhalten bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS verbessert (129, 130). Bei dem weitverbreiteten Vitamin-D-Mangel, besonders bei Menschen mit Störungen im Gehirn, legen diese Daten nahe, dass eine Verabreichung von 4000 iE täglich in der Lage sein kann, den Vitamin-D-Mangel zu beseitigen und dabei helfen kann, das Risiko psychischer Erkrankungen zu vermindern und die Gehirnfunktion zu verbessern. Weitere klinische Studien werden das erhellen.

Omega-3-Fettsäuren steuern die Funktion von Serotonin

Omega-3-Fettsäuren beeinflussen das Verhalten

Langkettige marine Omega-3 Fettsäuren im Gehirn bestehen überwiegend aus C22 n-3 DHA mit einigen C20 n-3 EPA (181). Es wurde herausgefunden, dass Menschen mit einer weiten Spannweite an psychiatrischen Erkrankungen, einschließlich Autismus, ADHS, bipolarer Störung, Schizophrenie, Suizidgefährdung und anderen unkontrollierten Verhaltensweisen, eine geringe Konzentration von EPA und DHA in Blut haben; es ist gezeigt worden, dass die zusätzliche Gabe von Vitamin-D hinsichtlich der Veränderung der Schwere dieser Symptome eine günstige Rolle spielt (22, 132-136). Im Vergleich mit Gesunden haben Schizophrene deutlich niedrigere DHA-Spiegel im präfrontalen Cortex des Gehirns, wo Serotonin konzentriert ist (137). Epidemiologische Untersuchungen legen nahe, dass ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren ein Risikofaktor für bipolare Störungen sein könnte: das DHA im Plasma ist bei bipolaren Patienten deutlich abgesenkt (155). Suizidgedanken sind bei Personen mit bipolarer Störung und Depression üblich, und sie sind beide in Verbindung gebracht worden sowohl mit einem niedrigen Omega-3-Fettsäuren-Spiegel wie auch mit einem niedrigen Serotoninspiegel im Gehirn (138, 139). Randomisierte Studien haben herausgefunden, dass die Zuführung von einigen Gramm EPA und DHA Depressionen, Suizidgedanken und Verhalten verbessern. (132, 140). Es ist gezeigt worden, dass die Zuführung von Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl die kognitive Funktion, einschließlich der Ausdrucksfähigkeit, Konzentration, Beweglichkeit, schizophrener Symptome und aggressivem und unkontrolliertem Verhalten verbessert (132, 141). Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass eine ausreichende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren bei gesunden Schulkindern, jugendlichen Delinquenten, Heranwachsenden, Strafgefangenen und Drogenkonsumenten Aggression, Wut, Feindseligkeit, unsoziales Verhalten, Angst und unkontrolliertes Verhalten verbessern (142, 143). Obwohl viele neue Metaanalysen einen klaren Vorteil von Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung von Depressionen zeigen, gibt es einige Verschiedenheiten zwischen den klinischen Experimenten (144-149). Einige plausible Erklärungen für die unterschiedlichen Resultate schließen genetische Varianten ein, Omega-3-Fettsäuren aus der Ernährung, und unterschiedliche EPA und DHA Dosierungen in verschiedenen Verabreichungen, wobei EPA anscheinend eine wichtigere Rolle zu spielen scheint (150, 151). Eine größere klinische Untersuchung, bei der die Konzentration von Omega-3-Fettsäuren in roten Blutkörperchen gemessen wird und verschiedenen Dosierungen von EPA und DHA mit Placebos verglichen werden, sollte das erhellen.

EPA steuert die Serotoninfreisetzung

Wir nehmen an, dass ein wichtiger Wirkungszusammenhang bei den Omega-3-Fettsäuren darin liegt, dass die Wirkung von Serotonin durch die Steuerung der Serotoninfreisetzung in den

prä-synaptischen Neuronen beeinflusst wird (Fig 2). Die Serotoninfreisetzung wird durch Prostaglandin E2 verhindert, das aus Arachidonsäure entsteht, einer Omega-6-Fettsäure, die bei Tieren aus Linol-säure hergestellt wird (152, 153). EPA verhindert die Bildung von Prostaglandin E2, indem die Bildung von Arachidonsäure sowohl bei jungen wie bei alten Personen verhindert wird. (154, 155). Bei Ratten, die mit Futter versorgt wurden, das viel Arachidonsäure enthielt, wurde Prostaglandin E2 im Hippocampus gefunden, das abgeschwächt wurde, indem man den Ratten EPA fütterte (156). Weil Prostaglandin E2 die Serotoninfreisetzung verhindert und EPA die Entstehung dieses Prostaglandin verhindert, scheint es wahrscheinlich zu sein, dass EPA im Gehirn wichtig sein könnte für eine normale Serotoninfreisetzung. Tatsächlich wurden Omega-3-Spiegel im menschlichen Blut positiv verbunden mit dem Serotoninabbauprodukt 5-HIAA in der cerebralen Spinalflüssigkeit (157). Nahrungsmitteluntersuchungen in den Vereinigten Staaten zeigen, dass bei Erwachsenen die durchschnittliche Aufnahme von Linolsäure (Omega-6-Fettsäure), α -Linolensäure (Omega-3-Fettsäuren), EPA und DHA bei ungefähr jeweils 12-20, 1,4-2,0, 0,03-0,06 und 0,05-0,10 g/tägl. liegt (158). Diese Daten legen nahe, dass die meisten Erwachsenen nicht genügend EPA und DHA mit der Nahrung aufnehmen.

EPA verhindert Entzündungen und Depression

Prostaglandin E2 ist ein hormonähnliches Signalmolekül, das bei der Begünstigung von Entzündungen eine wichtige Rolle spielt, besonders dadurch, dass es die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen wie Interleukin IL-6 und IL-1 β und TNF fördert (159). Entzündungsfördernde Zytokine, die im Körper gebildet werden, sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und Entzündungen im Gehirn zu verursachen. Es ist gezeigt worden, dass die Injektion von Endotoxinen bei Menschen, was eine Immunantwort und die Produktion entzündungsfördernder Zytokine auslöst, in Depression und die Beeinträchtigung des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses mündet (160). Ferner konnte nachgewiesen werden, dass Menschen mit einem Gen-Poly-morphismus in serotoninrelevanten Genen ein höheres Risiko haben für eine entzündungsbedingte Depression, die sich aus der intravenösen Injektion ergibt (162). Obwohl der Zusammenhang von Depression und Entzündung festgestellt wurde, konnte kein Wirkungszusammenhang ermittelt werden. Wir erachten es für wahrscheinlich, dass die Depression, die als Folge von Entzündungen auftritt, aus der Verhinderung der Serotoninfreisetzung stammt, weil Serotonin auch für die Stimmungslage eine wichtige Rolle spielt. Weil Serotonin zusätzlich zur Stimmungslage eine große Bandbreite kognitiver Funktionen und sozialer Verhaltensweisen steuert, hat die Unterdrückung des entzündungsfördernden Prostaglandin E2 mit EPA sehr wichtige serotoninbezogene therapeutische Auswirkungen.

DHA steuert die Funktion des Serotoninrezeptors

Wir stellen als neuen Wirkungszusammenhang vor, dass die Beeinflussung des Serotoninsystems durch Omega-3-Fettsäuren von der DHA-vermittelten Steuerung der Funktion des Serotoninrezeptors herrührt, die von der Durchlässigkeit der Zellmembran abhängt. DHA ist die am reichlichsten vorhandene Fettsäure im Gehirn, sie macht etwa 30% der gesamten Fettsäuren aus (163-167). Die Durchlässigkeit der Zellmembran hängt von der Menge an Cholesterin ab, das die Durchlässigkeit der Zellmembran verringert, und den Omega-3-Fettsäuren in den Phospholipiden der Membran, die die Durchlässigkeit der Membran vergrößern. Der Einbau von DHA in die Lipide der Membran ist für eine angemessene Durchlässigkeit der Membran notwendig (167-170). Cholesterin wird im Gehirn streng gesteuert, wogegen die Zusammensetzung der Fettsäuren von der Ernährung beeinflusst wird. Der Serotoninrezeptor ist ein Rezeptor, der an ein G-Protein gekoppelt ist, der die Zellmembran 7-fach durchquert und sehr stark durch die Zusammensetzung der Zellmembran beeinflusst wird (170-172). Wenn die Membran weniger durchlässig wird, nimmt die

Bindung von Serotonin an diesen Rezeptor deutlich ab, weil die Serotoninrezeptoren eine geringere Zugänglichkeit haben (173, 174). Diese Auswirkung ist nicht auf den Serotoninrezeptor beschränkt, sondern betrifft auch den Dopaminrezeptor und andere Rezeptoren für Neurotransmitter (175). Geringe Spiegel von Omega-3-Fettsäuren sind mit verminderter Weitergabe von Botenstoffen, die mit Serotonin in Verbindung stehen, in Verbindung gebracht worden, und ein Mangel an DHA ver-

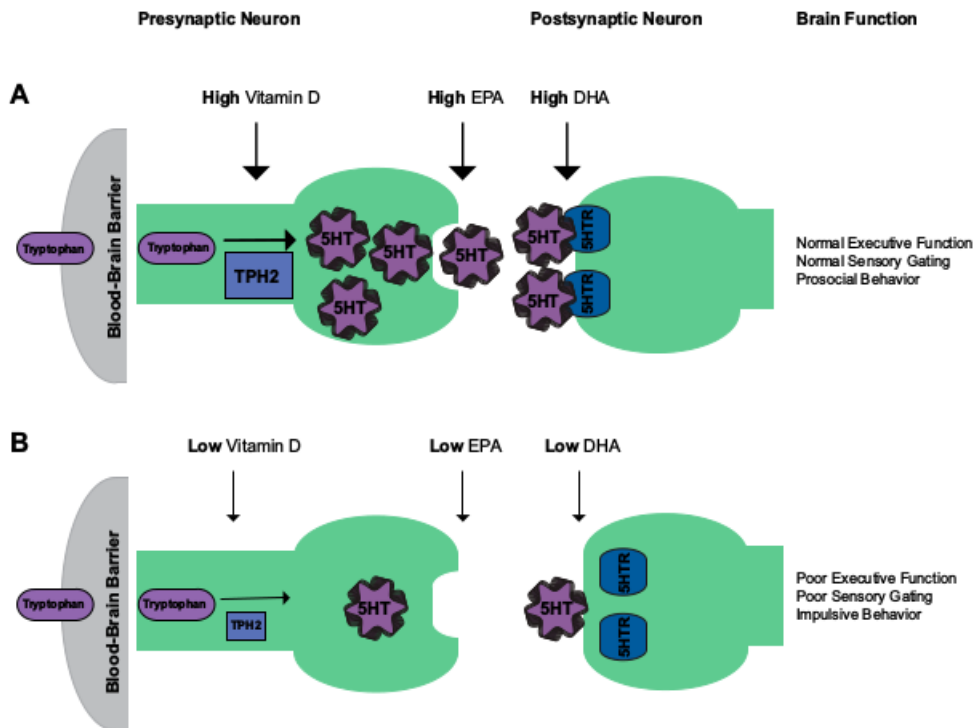


Figure 2. Micronutrient regulation of the serotonin pathway. A) Tryptophan is transported across the blood-brain barrier, and vitamin D sufficiency allows normal tryptophan metabolism by increasing expression of tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) to produce serotonin (5HT). Sufficient levels of eicosapentaenoic acid (EPA) allow 5HT to be released by the presynaptic neuron. Sufficient levels of docosahexaenoic acid (DHA) allow for the binding of 5HT to the serotonin receptor (5HTR) in the postsynaptic neuron. This allows for normal serotonin neurotransmission and executive function, sensory gating, and prosocial behavior. B) When vitamin D status is insufficient, TPH2 is not expressed well and little serotonin is produced. Insufficient EPA status results in inhibition of 5HT release from the presynaptic neuron. Insufficient DHA status changes the serotonin receptor accessibility resulting in less 5HT binding to the serotonin receptor on the postsynaptic neuron. This leads to abnormal serotonin neurotransmission and poor executive function, poor sensory gating, and impulsive behavior.

mindert die Konzentration von Serotonin im frontalen Cortex (178, 179). Weil DHA wichtig ist für die Durchlässigkeit der Zellmembran, und die Funktion des Serotoninrezeptors von der Durchlässigkeit der Zellmembran abhängt, liegt es nahe, dass DHA für die Funktion des Serotoninrezeptors wichtig sein kann.

Omega-3-Fettsäuren steuern durch Serotonin die Entwicklung der Nerven

Omega-3-Fettsäuren spielen während der Entwicklung des Gehirns eine wichtige Rolle, teilweise durch ihre Steuerung des Serotoninsystems. Reduzierte Aufnahme während der Entwicklung der Nerven mündet in verminderter Serotoninsynthese, -speicherung, -freisetzung und -rezeptorfunktion (164). Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren betrifft auch die Struktur und die Verknüpfung des sich entwickelnden Gehirns, wie er auch in Verbindung gebracht wird mit einer Verminderung der Bildung von Nervenzellen, der Verästelung der Dendriten, der Bildung von Synapsen, der Neuverknüpfung von Nervenzellen (selective pruning), und mit der Bildung von Nervenhüllen (Myelinscheiden)(164,165). Vorgeburtlicher Omega-3-Mangel führt bei Ratten zu einer 65%-igen

Reduktion des Serotoninspiegels im präfrontalen Cortex und korrespondiert mit einer 29%-igen Reduktion der mRNA-Expression von THP2 (180). Im Gegensatz dazu erhöht eine Zuführung von Fischöl während der Schwangerschaft und der frühen Entwicklung den Serotoninspiegel im prä-frontalen Cortex von Ratten und verbessert die stressbedingte Reduktion des Serotoninspiegels (181, 182). Ausreichende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren während der Schwangerschaft kann sehr wichtig sein, weil der Fötus alle seine Omega-3-Fettsäuren von der Mutter durch die Übertragung auf die Plazenta bezieht. In den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft wird im menschlichen Gehirn am meisten DHA angesammelt, weil dies der Zeitraum ist, in dem das Gehirn einen Wachstumsschub einlegt (184). Dennoch konsumieren Schwangere sogar noch weniger Omega-3-Fettsäuren als die übrige Bevölkerung, bei der bereits ein Omega-3-Mangel besteht, wegen der Sorge um Quecksilber in Meerestieren, der besten Nahrungsquelle von Omega-3 (184). Diese Daten legen nahe, dass die Aufnahme mariner Omega-3-Fettsäuren über die Nahrung während der Schwangerschaft und der frühen Entwicklung das Serotoninsystem beeinflussen kann.

Die schützende Rolle von Östrogen bei neuropsychiatrischen Krankheiten

Autismus, ADHS, Schizophrenie und unkontrolliertes Verhalten kommen bei Männern häufiger vor als bei Frauen, wogegen bipolare Störungen gleichmäßig verteilt sind (22,185-188). Wir nehmen an, dass dieser Geschlechtsunterschied bei Autismus daher kommt, dass Östrogen, ein Steroidhormon, Vitamin-D bei der Aktivierung des TPH2-Gens ersetzen kann, wodurch der Serotoninspiegel angehoben wird (22). Weil Östrogen den Expressionsgrad von TPH2 im Gehirn deutlich anhebt, wird der Serotoninspiegel ebenfalls angehoben (189-193). Deshalb behaupten wir, dass Östrogen gegen andere neuropsychiatrischen Erkrankungen ebenfalls schützend wirkt. In Übereinstimmung mit diesem Vorschlag steht, dass weibliche Ratten, Mäuse und Menschen alle eine höhere Tryptophan-hydroxylase-Aktivität haben als männliche (194-199). Östrogen verstärkt die Serotoninsynthese, woraus sich ein schützender Effekt für das Lernen, das Gedächtnis, die Verhaltenskontrolle und die Verarbeitung sensorischer Reize ergibt, was experimentell durch akuten Tryptophanmangel ausgelöst wurde (200-204). Zum Beispiel konnten die negativen Auswirkungen des Tryptophanmangels auf das Sprachgedächtnis bei Frauen, die mit Östrogen behandelt wurden, verbessert werden (201). Wahrscheinlich hat Östrogen positive Auswirkungen auf soziales Verhalten, wie an dem Umstand gezeigt wurde, dass Frauen weniger aggressiv sind und weniger Gewaltverbrechen und wahrscheinlich weniger Selbstmorde begehen (78). Akuter Tryptophanmangel in der zweiten Phase des Menstruationszyklus, wenn der Östrogenspiegel niedrig ist, bewirkt, dass sie aggressiver sind als in anderen Phasen des Menstruationszyklus, wenn mehr Östrogen vorhanden ist (205). Entsprechend hat ein akuter Tryptophanmangel bei Frauen nach der Menopause, wenn das Östrogen niedrig ist, deutliche Auswirkungen auf kognitive Funktionen und stimmungsmäßige Regulierung, wobei das Arbeitsgedächtnis reduziert und eine Hyperaktivität der Amygdala verursacht wird, was durch Östrogengaben revidiert werden kann (200). Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit der Hypothese, dass die Aktivierung von TPH2 durch Östrogen und folglich die Anhebung von Serotonin im Gehirn ein Wirkungszusammenhang ist, durch den Frauen irgendwie vor vielen Nachteilen geschützt sind, die mit neuropsychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht werden einschließlich Entscheidungsfunktionen, der Verarbeitung sensorischer Reize und einer Fehlfunktion im sozialen Verhalten.

Obwohl Östrogen eine allgemein schützende Rolle bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen bei Frauen spielen kann, können das Absinken des Östrogenspiegels, was nach der Geburt und nach der Menopause auftritt, Frauen zum Zeitpunkt dieses biochemischen Wechsels für mentale Erkrankungen, besonders für bipolare Störungen, anfällig machen. Während der ersten Monate nach der Geburt ist im Östrogenspiegel ein steiler Abfall, zwischen dem Hundert- und Tausendfachen, festzustellen, wobei möglicherweise die Auswirkungen des sowieso schon niedrigen Vitamin-D-, Tryptophan- und Omega-3-Fettsäuren-Spiegels verschlimmert werden

(206-208). Es ist nachgewiesen worden, dass die nachgeburtliche Periode das erste Auftreten von bipolarer Störung oder nach-geburtlicher Psychose auslöst, und während diese Zeit ein Risiko besteht für Kindstötung und Selbstmord der Mutter, zusammen mit weiteren Problemen durch Störungen der kognitiven Funktion (209, 210). Die Fehldiagnose einer bipolaren Störung als nachgeburtliche Depression ist nicht selten (211). Diese Daten legen nahe, dass die nachgeburtliche Periode eine einzigartige Situation darstellen kann, in der die Östrogen-, Vitamin-D-, Tryptophan- und Omega-3-Fettsäuren-Spiegel besonders niedrig sind, und dass dies eine Umgebung für das Auftreten einer bipolaren Störung schaffen kann.

Erörterung

Wir schlagen den Begriff „Serotonerge Dysfunktion“ vor als gebräuchliche Bezeichnung für einen weiten Bereich neuropsychiatrischer Erkrankungen einschließlich Autismus, ADHS, bipolare Störung, Schizophrenie, unkontrolliertes Verhalten und Depression. Dieser Vorschlag beruht auf dem Nachweis, dass Entscheidungsfindung, Verarbeitung sensorischer Reize und prosoziales Verhalten alle zusammen von Serotonin gesteuert werden und dass vielen dieser Erkrankungen gemeinsam ist, dass die Serotoninspiegel gering sind und häufig ein Polymorphismus der serotonin-relevanten Gene vorliegt. Wir schlagen vor, dass es einen zu Grunde liegenden Wirkungszusammenhang gibt, wonach Vitamin-D die Serotoninsynthese steuert, wodurch die Schwere der zuvor erwähnten Defekte beeinflusst wird. Auch liefern wir den Beweis eines unterstützenden Wirkungszusammenhangs, indem EPA die Freisetzung von Serotonin durch die Unterdrückung der Produktion von Prostaglandin E₂ und DHA die Serotoninfunktion steuert, indem es die Durchlässigkeit der Membranen der neuronalen Zellen erhöht. Der von uns vorgeschlagene Wirkungszusammenhang erklärt, wie Vitamin-D und die Omega-3-Fettsäuren in Übereinstimmung miteinander arbeiten, um kognitive Funktionen, Gesundheit und Verhalten zu verbessern. Dieses Zusammenwirken kann teilweise erklärt werden durch ihre Auswirkungen auf das Serotoninsystem. Vitamin-D steuert die Serotoninsynthese, EPA beeinflusst die Serotoninfreisetzung und DHA verbessert die Zugänglichkeit des in die Zellmembran eingebetteten Serotoninrezeptors. Es erklärt auch teilweise, weshalb die Zuführung von Vitamin-D, EPA und DHA einige Verhaltensweisen verbessert, die mit ADHS, bipolarer Störung, Schizophrenie und unkontrolliertem Verhalten in Verbindung gebracht werden, indem sie die Produktion und die Funktion von Serotonin steuern. Obwohl viele Interventionsstudien mit Vitamin-D, EPA und DHA einen deutlichen Vorteil gezeigt haben, müssen umfangreichere klinische Tests durchgeführt werden, um wirksame Dosierungen für diese verschiedenen Störungen zu bestimmen.

Wir sahen ebenso Beweise dafür, wie Östrogen die Fehler bei der Verarbeitung sensorischer Reize und bei Entscheidungsfunktionen überwindet, wenn Serotonin experimentell verringert wurde. Wir schlagen vor, dass diese Auswirkungen erklärt werden könnten durch die Fähigkeit von Östrogen, TPH2 zu aktivieren, wodurch die geringere Anfälligkeit für psychiatrische Erkrankungen erklärt werden könnte. Die Rolle der aktivierenden VDRE, die in TPH2 gefunden wurden, bietet eine neue Erklärung dafür, warum Vitamin-D notwendig ist für eine normale Serotoninsynthese im Gehirn und wie ein Vitamin-D-Mangel die Entwicklung und den Ablauf von neuropsychiatrischen Erkrankungen beeinflussen kann. Ebenso dient die Fähigkeit von Östrogen, die TPH2-Expression stark anzuheben als eine Erklärung dafür, weshalb Frauen vor mentalen Erkrankungen besser geschützt sind.

Besonders weil Vitamin-D die Serotoninsynthese, EPA seine Freisetzung zwischen den Neuronen und DHA die Funktion des Serotoninrezeptors steuert, ist ein ausreichender Status an Vitamin-D und Omega-3-Fettsäuren wichtig, um Fehler in Entscheidungsfunktionen, bei unkontrolliertem Verhalten, bei der Verarbeitung sensorischer Reize und prosozialem Verhalten zu vermeiden, besonders bei Personen mit einem Polymorphismus auf einem serotoninrelevanten Gen. (FIG 2A). Deshalb können unzureichende Vitamin-D- und Omega-3-Fettsäuren-Spiegel, kombiniert mit

genetischen Faktoren, die Fehlfunktionen im Serotoninsignalweg auslösen, die Defekte verschärfen und mentale Krankheiten auslösen (Fig 2B). Das zeitliche Zusammentreffen von Vitamin-D- oder Omega-3-Fettsäuren-Mangel in Kombination mit einer genetischen Disposition für eine Dysfunktion im Serotoninsystem kann wohl ebenso eine wichtige Determinante dafür sein, ob sich eine mentale Erkrankung verschärft. Tatsächlich ist die Veränderung der Migration von Zwischenneuronen, die auf GABA reagieren, während der Entwicklung des Gehirns, die von Serotonin gesteuert wird, eine Schlüsseldeterminante für die Anfälligkeit für psychiatrische Störungen wie Schizophrenie und Autismus (111). Das kann teilweise erklären, weshalb der nachgeburtliche Vitamin-D-Spiegel verbunden ist mit dem Risiko, an Schizophrenie zu erkranken (98, 120).

Andere Umweltbedingungen, einschließlich der Stresshormone und entzündungsfördernden Zytokine, steuern ebenso den Tryptophanstoffwechsel. Stresshormone und entzündungsfördernde Zytokine aktivieren die expressionsbegrenzenden Enzyme Indoleamin 2,3-Dioxygenase (IDO) und Tryptophan 2,3-Dioxygenase, die veranlassen, dass Tryptophan zu Kynurenin anstatt zu Serotonin wird (212). Das bedeutet, dass Stress und Entzündung als Tryptophanfalle agieren, indem sie es von seinem Weg ins Gehirn zur Serotoninsynthese durch TPH2 abbringen (Fig 1). Im Zusammenhang mit vorgeburtlichem Stress würde dies bedeuten, dass weniger mütterliches Serotonin verfügbar ist, um das sich entwickelnde Gehirn zu formen, was bei Mäusen als Ursache für ein abnormales Gehirn gezeigt werden konnte (110). Ferner konnte auch bewiesen werden, dass vorgeburtlicher Stress in dem sich entwickelnden Gehirn eine abweichende Migration von Zwischenneuronen, die auf GABA reagieren, verursachte und Neuronen, die auf Serotonin reagieren, unterbrach, was beides mit dem vergrößerten Risiko für Schizophrenie in Verbindung gebracht wird (213, 214). Frühe stressige Ereignisse unterdrücken ebenfalls die Expression von TPH2, was zu einer Absenkung der Tryptophanproduktion im Gehirn führt und bei Mäusen ängstliches Verhalten verursacht (215). Die Auswirkungen von Stress auf den Serotoninstoffwechsel führen ebenso zu einer positiven Rückkopplung, die letztlich eine Reduktion von Produktion und Freisetzung von Serotonin im Gehirn verursacht. Die Ursache dafür liegt in der Tatsache, dass Stresshormone den Serotoninspiegel absenken und geringes Serotonin zu ängstlichem Verhalten führt, das in die Produktion von mehr Stresshormonen führt, wodurch dieser Teufelskreis fortgesetzt wird. Im Zusammenhang mit Menschen, die einen Polymorphismus auf serotoninrelevanten Genen haben, können stressige Ereignisse und Mängel in der Versorgung mit Mikronährstoffen der perfekte Sturm sein, der mentale Krankheiten auslöst. Daher ist es unausweichlich, diesen Teufelskreis zu durchbrechen, um den Serotoninspiegel und die Serotoninfunktion im Gehirn zu normalisieren, wodurch sich das Verhalten verbessert.

Die Steuerung des Serotoninsignalsweges über die Ernährung, einschließlich Vitamin-D, EPA und DHA, sind ein einfacher Weg, um einzugreifen und die Serotoninsynthese und -funktion im Gehirn zu verbessern. Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan können andere Methoden sein, um den Serotoninspiegel im Gehirn anzuheben, und sie haben erwiesenermaßen positive Auswirkungen, um die Stimmung zu beeinflussen und Ängste zu vermindern (37-39, 216). Dennoch liegt ein möglicher Schwachpunkt in der Zuführung von Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan darin, dass sie im Magen-Darm-Trakt sofort in Serotonin umgewandelt werden, was die Möglichkeit, ins Gehirn transportiert zu werden, herabsetzt und was dafür bekannt ist, dass es Entzündungen verursachen kann (216, 217). Körperliche Bewegung, die den Transport von Tryptophan ins Gehirn und dadurch die Serotoninproduktion verbessert, ist eine weitere einfache Lösung, den Teufelskreis zu durchbrechen (Fig 1).

Körperliche Bewegung vergrößert den Transport von Tryptophan durch die Blut-Hirn-Schranke, indem sie den Wettstreit mit weitverzweigten Aminosäuren erleichtert, weil Muskelzellen bevorzugt diese Aminosäuren aufnehmen (218).

Vielen Menschen mit mentalen Erkrankungen fehlen viele Mikronährstoffe, besonders Vitamin-D und Omega-3-Fettsäuren (219). Das kann erklären, weshalb die Versorgung mit diesen essentiellen

Mikronährstoffen nachgewiesenermaßen wirkungsvoll ist, um Symptome zu behandeln, die mit ADHS, bipolarer Störung, Schizophrenie, unkontrolliertem Verhalten, Depression und Zwangsstörungen in Verbindung gebracht werden (142, 220). Darüber hinaus waren Gaben von Vitamin-D und Omega-3-Fettsäuren eine sicherere therapeutische Behandlung als Tabletten, die den Serotoninspiegel anheben, aber häufig negative Nebenwirkungen haben (221). Eine angemessene therapeutische Tagesdosierung von Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl scheinen ≥ 2 g EPA und 1g DHA pro Tag zu sein (132). Wir sagen vorher, dass eine Versorgung mit Vitamin-D, Omega-3-Fettsäuren und anderen wichtigen Mikronährstoffen, um ausreichend hohe Serumspiegel zu erreichen, die Produktion und Funktion von Serotonin im Gehirn erhöhen wird, wodurch die kognitiven Funktionen verbessert und unkontrolliertes Verhalten begrenzt wird. Dennoch basieren die Richtlinien für die ausreichende Versorgung mit Vitamin-D auf seiner klassischen Rolle hinsichtlich der Aufrechterhaltung des inneren Gleichgewichts in den Knochen, und es ist unklar, ob diese Richtlinien ausreichend sind, um nichtklassische Funktionen von Vitamin-D hinsichtlich anderer Gewebe aufrecht zu erhalten, einschließlich der Aktivierung von TPH2 im Gehirn. Andere Mikronährstoffe, die den Serotoninsignalweg beeinflussen, erscheinen auch relevant, wie zB Vitamin-B6 und Eisen, Cofaktoren, die in die Serotoninsynthese mit einbezogen sind (Fig 1). Annäherungsweise 8% der US-Bevölkerung ist mit Vitamin-B6 unterversorgt; einige vorläufige Beweise machen es plausibel, dass auch Vitamin-B6 eine gewisse Verbesserung in einigen Formen des Verhaltens bringt (90, 222, 223). Wenig Eisen findet sich bei ca. 16% menstruierender Frauen und 29% bei Frauen mit geringer Eisenaufnahme; die Gabe von Eisen hat nachweislich bei der Verbesserung einiger Verhaltensweisen geholfen (224).

Die Verabreichung von Vitamin-D und Omega-3 sind praktische Eingriffe von großer therapeutischer Bedeutung wegen des massiven und weitverbreiteten Vitamin-D- und Omega-3-Defizits in den Vereinigten Staaten und bei besonderen Bevölkerungsgruppen (90, 225). Es ist wahrscheinlich, dass relativ kleine Mängel bei Mikronährstoffen in der Nahrung eine kumulativ schädliche Wirkung im Nervensystem auslösen können, wodurch kognitive Funktionen und Verhalten beeinträchtigt werden können. Unsere Forschungsergebnisse haben wichtige therapeutische Auswirkungen für Menschen mit unkontrollierter Aggression gegen sich selbst, wie in den Fällen von Selbsttötung, und Aggressionen gegen andere. Die Gefängnisse in den Vereinigten Staaten sind angefüllt mit Gewalttätern, die eine abnormal hohe Neigung zu unkontrolliertem aggressivem Verhalten haben (226). Es ist auch gezeigt worden, dass ein Absinken der Serotoninproduktion in einem Menschen eine zentrale Rolle bei Rückfälligkeit spielt, was nahelegt, dass die Verbesserung von schlechtem Verhalten von einem Serotoninspiegel einer gewissen Höhe abhängen kann (5). Das ist sehr wichtig für Gewalttäter, die resozialisiert werden müssen und legt nahe, dass die Aufnahme von Mikronährstoffen durch Verabreichung von Vitamin-D, EPA und DHA die Produktion und Funktion von Serotonin anheben und dadurch Rückfälle reduzieren kann. Insgesamt können Menschen, die zu kurzfristigen Entscheidungen und unkontrolliertem Verhalten neigen, von der Verabreichung von Vitamin-D und Omega-3-Fettsäuren profitieren. Weil der Mangel an Vitamin-D und Omega-3-Fettsäuren weit verbreitet ist, ist es möglich, dass ein bedeutender Teil der Bevölkerung einen sub-klinischen Mangel in Produktion und Funktion von Serotonin hat. Daher könnte ein Anheben des Vitamin-D- und Omega-3-Fettsäuren-Spiegels in der allgemeinen Bevölkerung durch Supplementierung in einen gleichzeitigen Anstieg des Spiegels und der Funktion von Serotonin im Gehirn münden, wodurch normale kognitive Leistungen und die Neigung zu prosozialem Verhalten vergrößert und unkontrolliertes Verhalten begrenzt wird.

Wissenschaftlicher Nachtrag des Autors:

Zusätzlich vergrößerten Mäuse, denen Calcitriol, die hormonell aktive Stoffwechselform von Vitamin-D verabreicht wurde, die Expression von TPH2 und des Serotoninmetaboliten (5-HIAA) im präfrontalen Cortex und im Hippocampus, wodurch gezeigt wurde, dass Vitamin-D tatsächlich TPH2 im Gehirn aktiviert (227). Es muss festgehalten werden, dass diese Mäuse keinen höheren Serotoninspiegel, sondern dass sie mehr 5-HIAA hatten, was nahelegt, dass, wenn der Serotoninspiegel normal ist, zusätzliches Vitamin-D den

Serotoninabbau vergrößert und den Serotoninspiegel nicht über eine pysiologisch normale Konzentration hinaus anhebt (227).