

Vitamin-D steuert die Serotonin-Synthese. Teil 1: Bedeutung für Autismus

Rhonda P. Patrick and Bruce N. Ames

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

Zusammenfassung:

Es wurde vermutet, dass Serotonin und Vitamin-D im Zusammenhang mit Autismus eine Rolle spielen; dennoch konnte kein kausaler Wirkungszusammenhang festgestellt werden. Hier stellen wir den Nachweis vor, dass Vitamin-D (Calcitriol) die Transkription des serotonin-synthetisierenden Gens Tryptophan-Hydroxylase2 (TPH2) im Gehirn im Vitamin-D empfindlichen Bereich (VDRE) aktiviert und die Transkription von TPH1 in Geweben außerhalb der Blut-Hirn-Schranke in einem eigenen VDRE unterdrückt. Der vermutete Wirkungszusammenhang erklärt 4 Hauptcharakteristika, die mit Autismus in Verbindung gebracht werden:

-)die geringe Konzentration von Serotonin im Gehirn und seine erhöhte Konzentration in Geweben außerhalb der Blut-Hirn-Schranke;
-)die geringe Konzentration der Vitamin-D Vorstufe 25-Hydroxyvitamin-D [25(OH) D₃];
-)das überwiegende Auftreten von Autismus bei männlichen Individuen;
-)und das Vorhandensein von Antikörpern gegen fötales Gehirngewebe bei werdenden Müttern.

Zwei Peptidhormone, Oxytocin und Vasopressin, werden ebenfalls mit Autismus in Verbindung gebracht, und Gene, die das Oxytocin-Neurophysin-I-Preproprotein kodieren, der Oxytocin-Rezeptor und der Arginin-Vasopressin-Rezeptor enthalten VDREs für ihre Aktivierung. Die zusätzliche Zuführung von Vitamin-D und Tryptophan ist eine praktikable und erschwingliche Lösung, um Autismus vermeiden zu helfen und möglicherweise einige Symptome dieser Fehlsteuerung zu verbessern.

Abkürzungen

25 (OH) D3	25-hydroxyvitamin D
AVPR1A	arginine vasopressin receptor 1 A
AVPR1B	arginine vasopressin receptor 1 B
ASD	autisme spectrum disorder
BH4	tetrahydrobiopterin
GI	gastrointestinal
5-HTP	5-hydroxytryptophase
IDO	indoleamine 2,3-dioxygenase
OXT	oxytocin / neurophysin I prepropeptide
OXTR	oxytocin receptor
RXR	retinoid X receptor
SSRIs	serotonine reuptake inhibitors
TPH	tryptophan hydroxylase
TPH1	tryptophan hydroxylase 1
TPH2	tryptophan hydroxylase 2

Treg	regulatory T
UCSC	University of California- Santa Cruz
UV	ultraviolet
UVB	Ultraviolet B
VDR	vitamin D receptor
VDRE	vitamin D response element

Der Begriff „Autismus“ deckt eine Reihe von Störungen in der Entwicklung von Neuronen ab, die mehr als 1% der in den USA geborenen Kindern betrifft und die durch 3 verschiedene Auffälligkeiten im Verhalten charakterisiert werden: ungleiche gegenseitige zwischenmenschliche Wechselbeziehungen, Kommunikationsdefizite und Neigungen zu wiederholendem Verhalten (1). Die Verbreitung von Autismus liegt gegenwärtig bei 1 von 88, und sein Vorkommen ist seit 1970 um ca. 600% gestiegen; jedoch ist die zugrundeliegende Ursache für dieses schnelle Wachstum unbekannt (2, 3). Als Erklärung dieser sich beschleunigenden Zunahme von Autismusfällen wurden bessere Diagnoseverfahren und eine verstärkte Aufmerksamkeit vermutet, aber die U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) berichteten eine Zunahme von Fällen mit Autismus im Zeitraum von 2006 bis 2008, während dessen keine Wechsel in den Diagnoseverfahren stattfanden (2, 3). Die meisten den Autismus betreffenden Untersuchungen haben sich darauf konzentriert, genetische Veränderungen als eine zugrunde liegende Ursache zu untersuchen. Es wurde jedoch gezeigt, dass erkannte Genvarianten sich nur sehr geringfügig auf Autismus auswirken und eine solche Zunahme des Vorkommens von Autismus nicht begründen (4,5). Trotz früher Hinweise auf die Erbllichkeit von Autismus erbrachte die größte bevölkerungsbasierte Untersuchung an Zwillingen mit Autismus, dass die Rate der Übereinstimmung bei zwei-eigenen Zwillingen aktuell höher ist als früher berichtet und dass die gemeinsame vorgeburtliche Umgebung für den Großteil der Autismus-Risiken bei Zwillingen verantwortlich ist, wobei der Beitrag der Gene nur sehr mäßig ist (6-8). Autismus wurde vorläufig mit > 440 identifizierten Genvarianten in Verbindung gebracht, und von diesen Fällen, die eindeutig mit genetischen Ursachen in Verbindung gebracht werden können, können 7 - 20% Kopienzahlvariationen zugerechnet werden, 5 – 7% sind verbunden mit Polymorphismus eines einzelnen Gens und < 5% mit Genen mit seltenen Stoffwechselstörungen (5). Folglich haben ca. 70% der Fälle eine Ursache, die nicht mit den Genen verbunden ist (5). Deshalb scheint es, dass Autismus eine Störung ist, die die Genetik und die Umgebung mit einbezieht.

Vier Beobachtungen werden durchgehend mit Autismus in Verbindung gebracht: gewebespezifische Abweichungen der Serotoninkonzentration; eine geringe Konzentration der Vitamin-D Vorstufe 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D₃] im Blutplasma; ein hohes Vorkommen bei männlichen Individuen; und das Vorhandensein von Antikörpern gegen das fötale Gehirngewebe bei werdenden Müttern. Dieser Bericht gibt erstmals einen kurzen Überblick der gegenwärtigen wissenschaftlichen Hinweise auf die Rolle von Serotonin und Vitamin-D bei Autismus. Der Hauptteil des Artikels zeigt eine vereinheitlichte Hypothese der Wirkungsweise, die Vitamin-D und Serotoninkonzentrationen mit diesen ganz verschiedenen Beobachtungen und mit der Zunahme von Fällen mit Autismus verbindet. Diese Hypothese beruht auf der Identifikation von Vitamin-D Rezeptoren (VDREs) auf zwei verschiedenen Tryptophan-Hydroxylase-Genen (TPH), die in die Serotoninsynthese einbezogen sind, welche gegensätzlich zueinander funktionieren: der eine von ihnen veranlasst die Bildung von Tryptophan-Hydroxylase2 (TPH2) durch Vitamin-D im Gehirn, und der andere veranlasst die Unterdrückung der Bildung von Tryptophan-Hydroxylase1 (TPH1) in Geweben außerhalb der Blut-Hirn-Schranke oder in den Randbereichen des Gehirns, nachstehend als periphere Gewebe bezeichnet. Transkriptionsaktivierende VDREs sind ebenfalls vorhanden auf dem Oxytocin-Neurophysin-I- Preproprotein-Gen, dem Oxytocin-Rezeptor-Gen und dem Arginin-Vasopressin-Rezeptor-Gen, was nahelegt, dass Vitamin-D auch die Synthese von und die Reaktion auf Oxytocin ebenso regelt wie die Reaktion auf Vasopressin, die alle im Zusammenhang mit Autismus eine Rolle spielen.

Die Rolle von Serotonin bei Autismus

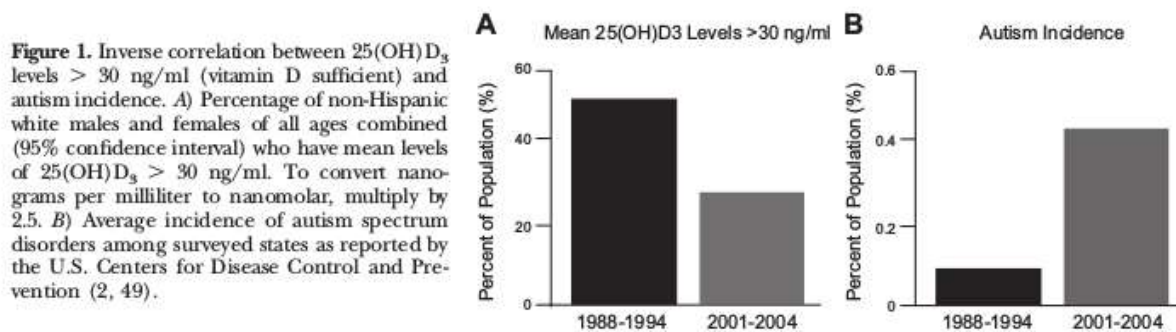
In erster Linie gestützt auf physiologische Hinweise, genetischen Polymorphismus und Tiermodelle wurde vermutet, dass Serotonin (5-Hydroxytryptamin), ein an der Gehirnentwicklung beteiligter Botenstoff, bei Autismus eine wichtige Rolle spielt (9-24). Serotonin wird in 2 Schritten aus Tryptophan synthetisiert, einer essentiellen Aminosäure, die in geringen Mengen im Eiweiss von Nahrungsmitteln vorhanden ist. Schritt 1: TPH, das limitierende Enzym bei der Serotoninsynthese, benutzt Tetrahydrobiopterin (BH4) und Eisen als Co-Faktoren, um Tryptophan zu 5-Hydroxy-tryptophan zu hydroxilieren. Schritt 2: 5-Hydroxytryptophan wird von der aromatischen Aminosäure Decarboxylase, einem pyridoxalen Phosphat benötigendem Enzym, zu Serotonin dekarbonisiert (25). Es gibt 2 unterschiedliche Tryptophan-Hydroxylase-Enzyme, die von verschiedenen Genen produziert werden, TPH1 und TPH2, die in unterschiedlichen Geweben angesiedelt sind. TPH1 findet sich in Geweben ausserhalb des Gehirns, einschließlich der enterochromaffinen Zellen im Darm, der Zirbeldrüse, der Plazenta und den T-Zellen, und es ist für die Herstellung des meisten Serotonins verantwortlich, das im Körper einschließlich des Blutes gefunden wird (26-28). Fast das gesamte Serotonin im Blut befindet sich in den Blutplättchen, die selbst kein Serotonin herstellen, sondern es aus dem Darm aufnehmen (29). TPH2 ist vollständig beschränkt auf die Neuronen in den Raphe-Kernen und dem Nervensystem des gastro-intestinalen Trakts, und es ist das Enzym, das für die Produktion des gesamten Serotonin im Gehirn verantwortlich ist (26).

Der Serotoninspiegel im Gehirn hängt vom Tryptophanspiegel im Blut ab; denn Tryptophan überwindet – anders als Serotonin – die Blut-Gehirn-Schranke (30, 31). Tryptophan ist eine seltene Aminosäure, die im Hinblick auf den Transport ins Gehirn im Wettbewerb steht mit den verzweigtkettigen Aminosäuren, die häufiger vorkommen und bevorzugt ins Gehirn transportiert werden (31, 32). Überschüssige Serotoninsynthese in peripheren Geweben könnte aus dem Tryptophan stammen, das mit Lebensmitteln aufgenommen wird, was weiterhin seine Fähigkeit, ins Gehirn transportiert zu werden, vermindern könnte.

Die Unterbrechung des serotonin-erzeugenden Systems ist eine der am meisten gleichbleibenden Beobachtungen, die mit Autismus in Verbindung gebracht werden (9-16). Serotonin im Gehirn verstärkt prosoziales Verhalten und die korrekte Einschätzung emotionaler sozialer Signale (33). Gehirne von Menschen mit Autismus zeigen im Vergleich zu den Gehirnen von Nicht-Autisten bedeutsam geringere Serotoninkonzentrationen (34, 35). Wenig Serotonin während der Gehirnentwicklung bei Ratten können zu neuroanatomischen Defekten führen wie weniger dendritische Dornfortsätze, ungewöhnlich kleine Verzweigungen der Dendriten und des somatosensorischen Barrel-Cortex, und reduzierte Dichte des Synapsen (36-38). Ferner verursacht ein Mangel an Serotonin bei neugeborenen Mäusen ein stärkeres Wachstum der äußeren Gehirnteile als normalerweise und Verhaltenscharakteristika, die dem Autismus ähnlich sind (15, 23). Solche Defekte in der Entwicklung der Neuronen wurden bei Menschen mit Autismus beobachtet, wobei angenommen wurde, dass unzulängliche Konzentrationen von Serotonin im Gehirn ein normales Gehirnwachstum verhindern (36-38). Ein Höhepunkt in der Entwicklung der Serotonin-Synthese im Gehirn entsteht vor der Pubertät, und es wird deshalb angenommen, dass sie eine Rolle bei Wachstum und Differenzierung der Neuronen während der Gehirnentwicklung spielt. Dieser Höhepunkt fehlt in der Entwicklung bei Kindern mit Autismus (35). Andererseits wurden erhöhte Serotoninkonzentrationen im Blut bei ca. 25-50% von Kindern mit Autismus gefunden (10-14). Eine umgekehrte Beziehung zwischen hoher Serotoninkonzentration im Blut und einer niedrigen Rate von serotoningestützter Signalübertragung im Gehirn wurde bei jungen männlichen Erwachsenen mit Autismus nachgewiesen, ein Phänomen, das wir als Serotonin-Anomalie

bezeichnen (34). Es wurde angenommen, dass die hohe Konzentration von Serotonin im Blut von Menschen mit Autismus das Resultat von erhöhter Serotoninsynthese im Darm sei; jedoch konnte der Grund für diese erhöhte Serotoninsynthese im Darm nicht erklärt werden (39). Zusätzlich haben umgewandelte lymphoblastoide Zellen bei Menschen mit Autismus den Tryptophan-Stoffwechsel verändert, wie er bei verringerter NADH-Produktion gemessen wird (24). Da Tryptophan eine Vorstufe von Serotonin ist, mag das eine teilweise Erklärung geben für die Unterbrechung des Stoffwechselwegs von Serotonin; dennoch ist der molekulare Wirkungs-zusammenhang für die Ursache oder das Medium immer noch nicht gefunden, weshalb der Tryptophanstoffwechsel fehlerhaft ist.

Bei autistischen Menschen wurde bei einer großen Anzahl von Genen, die zu Serotonin in Beziehung stehen, Polymorphismus untersucht als dem möglicherweise zu Grund liegenden Wirkungszusammenhang, um die physiologischen Abweichungen der Serotoninkonzentration bei Autisten zu erklären (17-21). So wurden zB Genvarianten im Serotonin-Transporter mit Autismus in Beziehung gebracht; jedoch stehen diese Genvarianten eher mit Unterschieden in der Schwere von Autismus in Beziehung als mit dem Risiko der Entstehung von Autismus (19). Es wurde gezeigt, dass ein geringer Prozentsatz der Bevölkerung mit Autismus Genvarianten auf dem TPH2-Gen beherbergt, was als die Ursache von geringer Serotoninkonzentration im Gehirn bekannt ist (20, 21). In Übereinstimmung mit der ursächlichen Rolle von wenig Serotonin bei Autismus, haben Mäuse, denen TPH2 fehlt, Fehler in der Serotoninsynthese im Gehirn und zeigen autistische Verhaltenssymptome, einschließlich verminderten sozialen Verhaltens und Kommunikation und die Neigung zu wiederholendem Verhalten (22). Diese Daten legen nahe, dass Störungen im Serotonin-Spiegel mit Autismus verbunden sind, obwohl kein zu Grunde liegender Wirkungszusammenhang erkannt werden konnte.



Die Rolle von Vitamin D bei Autismus

Vor allem auf der Grundlage einer Beziehung zwischen dem Auftreten von Autismus in Bevölkerungsteilen mit niedrigem Vitamin-D-Spiegel wurde angenommen, dass Vitamin-D eine Rolle spielt bei Autismus. Vitamin-D ist ein in Fett lösliches Vitamin, das in seine biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) gebracht wird, in dieser Form als Vitamin-D bezeichnet, ein Steroidhormon, das wohl die Funktion von ca. 900 verschiedenen Genen steuert, von denen eine große Anzahl die Entwicklung und Funktion des Gehirns beeinflusst (40, 41). Die hauptsächliche Quelle von Vitamin-D liegt in der Haut, die der Ultraviolett-B-Strahlung der Sonne ausgesetzt wird, welche die Synthese von Vitamin-D aus im Körper vorhandenen 7-Dehydro-cholesterol im Hautgewebe anregt (41,42). Vitamin-D wird zuerst umgewandelt in 25(OH)D₃, welches die stabilste zirkulierende Form von Vitamin-D ist. 25(OH)D₃ wird anschließend in das aktive Vitamin-D-Hormon 1,25-Dihydroxyvitamin-D umgewandelt (42). Sowohl kosmetischer

Sonnenschutz wie auch Melanin, das braune Pigment in der Haut, blockieren die UVB-Strahlung und schmälern dadurch die Fähigkeit der Haut, Vitamin-D zu synthetisieren (43). Eine geringe Menge von Vitamin-D kann aus Lebensmitteln bezogen werden, wie zB Fisch und Meeresfrüchten, die die verhältnismäßig reichsten Quellen aus Lebensmitteln sind (44).

Der aktuelle Richtwert für ausreichende Vitamin-D Versorgung geht von einer Konzentration von $25(\text{OH})\text{D}_3$ im Serum von >30 mg/ml aus, die benötigt wird, um die Gesundheit der Knochen aufrecht zu erhalten, die klassische Funktion von Vitamin-D (45). Es ist unklar, ob dieser Richtwert ausreichend ist, um nichtklassische Funktionen von Vitamin-D in anderen Geweben aufrecht zu erhalten. Zusätzlich mag die Gewichtung von freiem $25(\text{OH})\text{D}_3$ im Gegensatz zu gebundenem $25(\text{OH})\text{D}_3$, die abhängig ist von verschiedenen Spiegeln von Vitamin-D bindendem Protein, einem Globulin-Protein, das verschiedene Formen von Vitamin-D bindet, ebenso von Bedeutung sein für die klassischen und nichtklassischen Funktionen von Vitamin-D (46). In der Tat wurde gezeigt, dass die biologischen Antworten auf Vitamin-D sehr unterschiedlich sind entsprechend dem Anteil von bioverfügbarem $25(\text{OH})\text{D}_3$, das verbunden ist mit verschiedenen Iso-Formen des Vitamin-D bindenden Proteins (46, 47). Der Vitamin-D-Mangel (< 30 mg/ml) ist in den letzten Jahrzehnten angewachsen. Der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) berichtete, dass ausreichende Vitamin-D Versorgung (30 – 80 mg/ml) bei Weissen zwischen 1994 und 2004 von ca 60% auf 30% absank, von 10% auf 5% bei Schwarzen Amerikanern und von 24% auf 6% bei Latinos, was zeigt, dass bei mehr als der Hälfte der US-Bevölkerung möglicherweise eine Unterversorgung mit diesem entscheidenden Hormon Vitamin-D vorhanden ist (48, 49). Während ein neuer Bericht gezeigt hat, dass mehr als 80% der afro-amerikanischen Bevölkerung Polymorphismus im Vitamin-D bindenden Protein hat, was zu größerer Bioverfügbarkeit von $25(\text{OH})\text{D}_3$ als bei Weissen führen mag, haben andere Berichte diese Veränderung mit geringerer Bioverfügbarkeit von $25(\text{OH})\text{D}_3$ in Verbindung gebracht (46,47,50,51). Übereinstimmend mit dem NHANES-Bericht von 2006 haben 96% der Amerikaner, die keine Vitamin- und Mineralien-Präparate nehmen, unzureichende Vitamin-D-Spiegel, wogegen nur 25% derjenigen, die Präparate nehmen, die Vitamin-D enthalten, unzureichende Spiegel haben.

Hinweise von zunehmendem Autismus in der Gesamtbevölkerung von Menschen in Regionen, die weniger der Sonne ausgesetzt sind, sind seit einiger Zeit verfügbar (2,53-55). In den Vereinigten Staaten gibt es eine umgekehrte Beziehung zwischen dem Auftreten von Autismus und dem Ausgesetztsein an Ultra-Violet-B-Strahlung, die anhand des Niveaus von Ultraviolet-Strahlung (UVB) im Stadium der Geburt des Kindes gemessen wurde (53). Bei Kindern, die in bedeckten und regnerischen Gebieten von Oregon, Washington und Kalifornien geboren wurden, wurde etwa doppelt so häufig Autismus diagnostiziert als bei Kindern, die in den sonnigeren Teilen dieser Staaten geboren wurden (56). Damit übereinstimmend gibt es eine umgekehrte Beziehung zwischen dem raschen Anstieg von Autismus und dem Prozentsatz der US-Bevölkerung mit $25(\text{OH})\text{D}_3$ Konzentrationen im Blutplasma, die von den aktuellen Richtwerten als ausreichend angesehen werden (Fig 1 und Refs 2, 49). Ebenso wurden autistische Störungen in Verbindung gebracht mit Vitamin-D Unterversorgung bei dunkelhäutigen Müttern, die in nördlichen Ländern leben. Befunde haben geringere Konzentrationen von $25(\text{OH})\text{D}_3$ bei Müttern in Verbindung gebracht mit dem erhöhten Risiko, ein Kind mit Verhaltensproblemen im Zusammenhang mit Autismus zu haben, wie zB Sprach- und Konzentrationsschwäche (57-59). Zusätzlich wurde gezeigt, dass Mütter aus Somalia, die nach Stockholm kamen, an schwerem Vitamin-D Mangel litten (<20 mg/ml) und ein in etwa 4,5-fach erhöhtes Risiko hatten, ein Kind mit Autismus zu bekommen als geborene Schwedinnen (60-62). Das steht im Gegensatz zu afrikanischen Menschen, die in Ostafrika leben, die eine $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Konzentration von ca 48mg/ml haben (63). In der somalischen Bevölkerung von Minneapolis scheint Autismus auch weit verbreitet zu sein. 2008 wurden im Schuldistrikt von Minneapolis 0,94% der somalischen Kinder, 0,52% der Kindern nichtsomalischer Afrikaner, 0,38% der hispanischen und 0,20% der weissen Kinder in das Autismus-Vorschulprogramm aufgenommen (64). Es wurde vermutet, dass der Stress der Migration möglicherweise eine Rolle

spielt bei der Entstehung von Autismus; jedoch konnte in zwei großen Bevölkerungsgruppen aus Schweden und aus England kein Zusammenhang zwischen stressigen Ereignissen während der Schwangerschaft und Kindern mit Autismus festgestellt werden (65). In Stockholm war gezeigt worden, dass Kinder von eingewanderten Eltern ebenfalls ein erhöhtes Autismusrisiko hatten; jedoch ist dieses Risiko am höchsten für Kinder von Müttern, die aus äquatornahen Regionen einschließlich Afrika und der Karibik, nach England und Schweden einwanderten und eine dunkle Hautpigmentation hatten (66, 67). Ein gemeinsamer Nenner im Hinblick auf das erklärte Autismusrisiko bei somalischen Einwanderern in Minnesota und Stockholm ist, dass beide Regionen auf weit höheren nördlichen Breitengraden liegen als Somalia und deshalb ein geringeres Niveau an Sonneneinstrahlung haben. Weil Somalier ein hohes Niveau an Melanin haben, benötigen sie, wenn sie in nördliche Breitengrade einwandern, wie zB Schweden oder Minneapolis, etwa 5 – 10 mal mehr Sonnenbestrahlung als Hellhäutige oder eine andere Vitamin-D Quelle, wie zB durch die Nahrung oder als Präparat (43, 68). Scheinbar im Widerspruch zu der obigen Beobachtung, dass Fälle von Autismus häufiger sein sollten in Bevölkerungen mit höherem Vitamin-D Mangel, berichtete das „Autism and Developmental Disabilities Monitoring“ (ADDM), dass Fälle von Autismus etwas geringer seien bei dunkelhäutigen als bei hellhäutigen Amerikanern (2). Jedoch wurde ein positiver Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und Neigung zum Autismus festgestellt (69-74). Innerhalb dieser Gemeinschaften hat eine ganz Anzahl von Studien festgestellt, dass Minderheiten-Bevölkerungen von einem niedrigeren sozioökonomischen Status bemerkenswert unterdiagnostiziert sind hinsichtlich Autismus (69-74). Das ist wohl der Tatsache geschuldet, dass diese Bevölkerungsteile Gesundheitsdienste deutlich weniger nutzen als Individuen mit höherem sozioökonomischen Status (75-77). Wenn deshalb der verwirrende Faktor des sozioökonomischen Status untersucht wird, zeigt sich, dass Menschen mit dunklerer Haut, die einen höheren sozioökonomischen Status haben, etwa doppelt so häufig Kinder mit Autismus haben als hellhäutige Menschen mit dem gleichen sozioökonomischen Status (78, 79). Deshalb muss man den sozioökonomischen Status mit in Rechnung stellen, um die Neigung zum Autismus zwischen den unterschiedlichen rassistischen und ethnischen Gruppen genau zu ermitteln (2, 78).

Ein einheitlicher Wirkungszusammenhang, der Serotonin und Vitamin-D mit Autismus verbindet.

Vitamin-D gesteuerte Transkription geschieht sowohl durch Gen-Aktivierung wie durch Gen-Abschaltung (80). Indem Vitamin-D an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) andockt, reagiert der Vitamin-D-Rezeptor mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) und veranlasst den VDR, VDREs in der DNA von Vitamin-D gesteuerten Genen zu erkennen (81). Es ist gezeigt worden, dass das VDRE allein weder den VDRE-RXR Heterodimer aktivieren noch die Transkription deaktivieren kann, möglicherweise indem ein konformativer Wechsel eingeleitet wird, was die Notwendigkeit eines Koaktivators oder Korepressors begünstigt; der exakte Wirkungszusammenhang ist unklar (80-82). Verschiedene VDREs können in proximalen und distalen Regionen eines Gens vorhanden sein, die, wie gezeigt wurde, mehr als einen Weg zur Veränderung von Gen-Transkriptionen in verschiedenen Geweben steuern können (81, 83). Kommunikation zwischen distalen Steuerungselementen und dem Promotor wird durch das Looping des Chromatin erreicht, was das Nebeneinander und das physikalische Interagieren von verschiedenen steuernden Elementen zum Ergebnis hat, um entweder die Transkription zu aktivieren oder zu unterbinden (84). Die meisten der üblichen VDREs sind zusammengesetzt aus 2 hexanucleotiden **Direktantworten**, die aus (A/G)G(G/T)TCA bestehen, die ihrerseits durch einen 3-nt Spalt getrennt sind, der DR3 Subtyp genannt wird (Table 1 und Ref. 81).

Die beste VDRE für Transkriptionsaktivierung ist (A/G)GGTCA für die 5'Halbseite und (A/G)GTTCA für die 3'Halbseite (80). Variationen in der Abfolge der DR3-Subtypen der

aktivierenden VDREs sind normal, mit 1 bis 3 Basenersetzungen, die normalerweise in Purinen auf jeder Halbseite vorkommen (80, 85, 86). Viele distalen VDREs in einem Gen können zusammen-wirken, um die Gentranskription einzuleiten, was durch Chromatinlooping vor sich geht, wobei ein konformativer Wechsel angestoßen wird, wodurch gebundene Co-Repressoren durch Co-Aktivatoren ersetzt werden (81, 87). Transkriptionsdeaktivierende VDREs bestehen aus bestimmten Basen-Substitutionen, die sich von Substitutionen unterscheiden, die in Aktivierungs-VDREs vorhanden sind (81, 88). Deaktivierende VDREs bestehen aus Substitutionen entweder in 5' oder 3' Wiederholungen, oder in beiden, und kommen typischerweise in Pyrimidinen vor. (Table 1 and refs. 80). VDRE-vermittelte Deaktivierung mag vorkommen bei vielen Wirkungszusammenhängen, die weniger definiert sind als aktivierende (80, 89). Viele Gene, deren Transkription durch Vitamin-D deaktiviert werden, haben viele hemmende und aktivierende VDREs (90, 91). Es ist gezeigt worden, dass die aktivierende VDRE, aber nicht die deaktivierenden VDRE, an den CDR-RXR Heterodimer gebunden sind und zurückwirken auf deaktivierende VDREs, um Co-Aktivatoren durch CO-Repressoren zu ersetzen (89, 90).

Unterschiedliche Steuerung von TPH1 und TPH2 durch Vitamin-D.

TABLE 1. Activating and repressing DR3 VDREs in TPH1, TPH2, OXT, OXTR, AVPRIA, and AVPR1B

Human gene	DR3 VDRE type	VDRE location	5' half	Spacer	3' half	Refs.
	Activation					
	Common		(A/G)G(G/T)TCA	nnn	(A/G)G(T/T)TCA	80, 81
	Known substitutions		<u>T</u> -----		-- <u>A</u> ----	83, 157
			-- <u>A</u> ----		--- <u>C</u> ---	80
			--- <u>A</u> ---			81
			---- <u>A</u> --			
	Repression: known substitutions		---- <u>C</u> --		--- <u>A</u> --	80, 81
			---- <u>T</u> --		---- <u>T</u> --	80, 81
			---- <u>T</u> --			80
<i>TPH1</i> distal	Repression	-4755	GGGT <u>T</u> A	gca	AGTTCA	40, 80, 81
<i>TPH1</i> proximal	Activation	-915	<u>A</u> ATTCA	ttg	GGTTCA	40, 80
<i>TPH2</i> distal	Activation	-9771	<u>T</u> GGTCA	att	AGTTCA	40, 83
<i>TPH2</i> distal	Activation	-7059	AGGT <u>C</u> A	att	<u>T</u> GGTCA*	40
<i>OXT</i> proximal	Activation	1759	GGT <u>C</u> CA	agc	GATTCA	40, 158
<i>OXT</i> distal	Repression	-2371	GGG <u>C</u> CA	agc	AGGTCA	40, 80
<i>OXT</i> distal	Activation	-2380	AGGT <u>C</u> A	cag	AG <u>C</u> TCA	40, 80
<i>OXT</i> distal	Activation	4971	GGT <u>C</u> CA	ggc	<u>A</u> ATTCA	40, 157
<i>OXTR</i> proximal	Activation	-1940	AGT <u>T</u> CA	gtg	GATTCA	40, 157
<i>AVPRIA</i> distal	Activation	-3890	AGT <u>T</u> <u>A</u> A	gga	AGTTCA	40, 81
<i>AVPR1B</i> distal	Activation	3648	GCT <u>T</u> CA	tcc	AGGTCA	40, 81

The most common DR3 VDRE for activation is represented as a 5'- and 3'-hexamer separated by 3 nt (spacer). Known substitutions in either the 5' or 3' half-sites associated with transcriptional activation or repression are underscored. Substitutions in purines are commonly associated with activation and substitutions in pyrimidines are repressing. The activating or repressing VDREs for *TPH1*, *TPH2*, *OXT*, *OXTR*, *AVPRIA*, and *AVPR1B* are shown with base substitutions underscored (40, 80–81, 83, 157). *This substitution occurs in an existing purine and is most likely associated with activation.

Eine große, auf Computeranalyse und Microarray gestützte Untersuchung hat kürzlich bei Menschen >900 unterschiedliche Gene identifiziert, viele davon im Gehirn, die mögliche DR3 VDREs enthalten, den Promotorregionen vorgelagert, einschließlich TPH1 und TPH2(40). Dennoch hat es keine Untersuchung gegeben, ob die VDREs, die auf TPH1 und TPH2 vorhanden sind, in Verbindung gebracht werden können mit Aktivierung oder Deaktivierung und ob dieses In-Verbindung-Bringen irgendeine funktionale Bedeutung hat. Wir untersuchten am Computer die benachbarten 5' 10 kb von TPH1 und TPH2, wobei wir den Genom-Browser der University of California-Santa Cruz (UCSC; Santa Cruz, CA, USA) (<http://www.genome.ucsc.edu>) benutzten und konnten erhärten, dass TPH1 und TPH2 viele mögliche VDREs enthalten. Bei der Untersuchung der speziellen Sequenz in all den möglichen VDREs in TPH1 und TPH2 ermittelten wir, dass TPH2 zwei distale Aktivierungs-VDREs hat, die mit Transkriptionsaktivierung in Verbindung gebracht

werden.

Daher scheint es, dass TPH2 wohl durch Vitamin-D zur Transkription aktiviert wird (Table 1 und rfs 80, 81, 83). Im Gegensatz dazu enthält TPH1 distal eine deaktivierende VDRE, die ausschließlich in Verbindung gebracht wird mit Gendeaktivierung und identisch ist mit dem Parathyroid-Hormon-Peptid bei Ratten, das von Vitamin D herunterreguliert wird (80-82, 90, 91). TPH1 hat ebenfalls eine proximale VDRE mit Variationen, die bei Aktivierung der VDREs beobachtet wurden (Table 1). Die inaktivierende VDRE in TPH1 löst wahrscheinlich Transkriptionsinaktivierung aus, obwohl es auch eine aktivierende VDRE in der Promotor-Region besitzt (80-82, 90, 91). TPH2 und TPH1 werden daher wohl unterschiedlich durch Vitamin-D reguliert, durch Tanskriptionsaktivierung auf TPH2 und Transkriptionsdeaktivierung auf TPH1, wodurch die Produktion von Serotonin durch diese beiden Isoformen des Enzyms ausgelöst wird, die in entgegengesetzte Richtung gesteuert werden. Zukünftige Untersuchungen, die die funktionale Erheblichkeit der Transkriptionsaktiv-ierung und -deaktivierung der VDREs auf TPH2 und TPH1 überprüfen, werden erhellen, wie genau Vitamin D beide Tryptophan-Hydroxygelase-Gene steuert.

Es gibt 6 Wege, um nachzuweisen, wie Vitamin-D die unterschiedliche Steuerung von TPH1 und TPH2 bei der Serotoninproduktion unterstützt.

- 1) Untersuchungen der Auswirkungen des DNA-Transkriptions-Faktors unter Benutzung des UCSG ENCODE Browsers ([http:// genome.ucsc.edu/encode](http://genome.ucsc.edu/encode)) haben gezeigt, dass herausgefunden wurde, dass RXR mit TPH2 in Verbindung steht mit Chromatin-Immunpräzipitation des ganzen Genoms in Verbindung mit DNA-Sequenzdaten. Weil RXR mit VDR in Anwesenheit von Vitamin-D heterodimerisiert, legt dies nahe, dass THP2 durch Vitamin-D zur Transkription aktiviert wird.
- 2) Es ist gut bekannt, dass Vitamin-D Mangel die Rate von Osteoklasten erhöht, und dies ist teilweise vermittelt durch ein erhöhtes Niveau des Hormons Parathyroid (PTH), ein negatives Transkriptionsziel von Vitamin-D (42,81,92). Auffallenderweise regt die TPH1-vermittelte Serotoninproduktion ebenfalls die Bildung von Osteoklasten an und verursacht Knochenschwund, wogegen Mäuse, bei denen TPH1 fehlt, eine verringerte Genes von Osteoklasten und erhöhte Knochenmasse zeigen (93). Ferner fördert die pharmakologische Unterdrückung von TPH1 bei Mäusen die Bildung von Osteoplasten und hebt die Knochenmasse in einem Osteoporosemodell bei Mäusen an (94). Tatsächlich haben autistische Jungen im Vergleich zu nichtautistischen Jungen eine verminderte Mineralstoffdichte der Knochen, was darauf hindeutet, dass THP1-vermittelte Serotoninproduktion bei autistischen Jungen erhöht ist (95, 96). Diese Daten legen nahe, dass Vitamin-D die Knochenmasse durch einen neuen Wirkungszusammenhang der Deaktivierung des THP1-Gens beeinflusst, wodurch die Serotoninproduktion aus den chromaffinen Zellen des Verdauungstraktes vermindert und die Bildung von Osteoplasten verstärkt wird.
- 3) Gene, deren Transkription durch Vitamin-D inaktiviert wird, haben eine hohe basale mRNA-Expression in Abwesenheit von Vitamin-D, trotzdem wird die mRNA-Expression durch die Vitamin-D Bindung herunterreguliert (90). Das steht in Übereinstimmung mit dem hohen Niveau an mRMA-Expression von THP1 in der menschlichen Zirbeldrüse, die 150-mal höher ist als im Gehirnstamm (97).
- 4) Serotonin im Blut, das durch TPH1 produziert wird, ist in den Sommermonaten am geringsten und im Winter am höchsten, wogegen das Serotonin im Gehirn, das von TPH2 produziert wird, in den Sommermonaten am höchsten und im Winter an geringsten ist (98-100). Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit den saisonalen Variationen der Vitamin-D Konzentration im Serum, die beobachtet wurde (101). Unser Vorschlag erklärt die saisonalen Abweichungen der Serotonin-konzentration im Gehirn, verglichen mit peripherem Gewebe.
- 5) Es gibt eine umgekehrte Beziehung zwischen Vitamin-D Konzentration im Serum und Melatonin, das aus dem TPH1-vermittelten Serotonin der Zirbeldrüse entsteht (102). Es ist gezeigt worden, dass es mit ansteigenden Dosen von Vitamin-D Präparaten eine dosisabhängige Abnahme der Melatoninproduktion gibt (102). Dies deutet darauf hin, dass die umgekehrte Beziehung zwischen

Vitamin-D Konzentration und Melatonin der Vitamin-D vermittelten Inaktivierung der Transkription von THP1 geschuldet ist.

6) TPH1 mRNA-Expression ist am geringsten während des Tages und am höchsten während der Nacht, wogegen TPH2 bei Tag an höchsten und bei Nacht am geringsten ist (103-105). Zusammen gefasst deuten alle diese Erkenntnisse auf einen neuen Wirkungszusammenhang hin, bei dem Vitamin-D die Transkription von THP1 deaktiviert und die von TPH2 aktiviert, wodurch die Serotoninproduktion in den peripheren Geweben, verglichen mit der im Gehirn, gegenläufig beeinflusst wird.

Die Rolle von Östrogen bei der Ausbildung des autistischen Erscheinungsbildes

Bei Männern kommt Autismus 5 mal häufiger vor als bei Frauen und dennoch konnte kein zugrunde liegender Wirkungszusammenhang für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied erkannt werden (2, 106). Wir nehmen an, dass während der frühen Gehirnentwicklung eine geringe TPH2 Expression, die einem Vitamin D Mangel geschuldet ist, durch einen höheren Östrogenspiegel ausgeglichen wird, weil gezeigt werden konnte, dass Östrogen entscheidende Auswirkungen bei der Verstärkung der TPH2 Expression hat (107, 108). Weibliche Ratten, Mäuse und Menschen haben eine höhere Serotoninkonzentration im Gehirn als Männer, und das kann beobachtet werden ab dem 2. nachgeburtlichen Tag und hält an bis ins Erwachsenenalter (109-114). Darüberhinaus scheint dieser geschlechtsspezifische Unterschied im Serotoninspiegel des Gehirns keine Folge der unterschiedlichen Konzentration von Tryptophansubstraten zu sein, weil weibliche Ratten eine höhere Tryptophan-Hydroxylase-Aktivität haben (115).

Die höhere Serotoninkonzentration im weiblichen Gehirn kann in Begriffen der bekannten Rolle von Östrogen bei der Regulation von Serotoninrezeptoren, Transportern und Rezeptoren im rückwärtigen Raphe-Kern und im Caudate-Putamen des Gehirns erklärt werden (119, 120); Östrogen erhöht um das 9-fache den mRNA-Spiegel von TPH2 im rückwärtigen Raphe-Kern des Gehirns von Primaten und Mäusen (107, 108, 116-118). Weil es eine signifikante Gleichartigkeit zwischen der VDRE und den Östrogen-Response-Element (ERE)-Sequenzen gibt, welche die umgekehrte Antwort auf AGGTCA mit einem Abstand von 3 nt ist, nehmen wir an, dass Östrogen die TPH2-mRNA-Bildung hochreguliert, möglicherweise durch das putative VDRE in TPH2 (121, 122). Und tatsächlich fanden wir – bei Anwendung des UCSC ENCODE Browsers –, Hinweise darauf, dass der Östrogenrezeptor α sich physisch mit TPH2 verbindet.

Bei Menschen zeigt sich, dass das fötale und nachgeburtliche Östrogen bei Frauen höher ist als bei Männern, und das könnte den geschlechtsspezifischen Unterschied in der Serotoninproduktion erklären. Das sich entwickelnde fötale Gehirn ist abhängig von seiner eigenen Östrogenproduktion aus Cholesterin oder aus der Nebenniere, weil das mütterliche Östrogen meist nicht das fötale Gehirn erreicht (123). Während es nicht ganz klar ist, welches die exakten geschlechtsspezifischen Unterschiede im fötalen Östrogenspiegel sind, hat bei Menschen der weibliche Fötus eine höhere Konzentration von Östradiol im Fruchtwasser (123, 124). Diese Beobachtung wird dadurch unterstützt, dass das Fehlen von Testosteron die Vermännlichung des Gehirns unterbindet, wogegen das Fehlen von Östrogen keine vergleichbare Auswirkung hat, was nahelegt, dass die Vermännlichung nicht der Umwandlung von Testosteron in Östrogen geschuldet ist (123, 125, 126). Testosteron kann in Östrogen umgewandelt werden durch Aromatase, die in verschiedenen Konzentrationen in verschiedenen Gehirnregionen vorhanden ist (127-129). Dennoch kann die Umwandlung von Testosteron in Östrogen die Serotoninkonzentration nur in den Gehirnregionen anheben, die hohe Konzentrationen von Aromatase bilden können: tatsächlich haben männliche Individuen höhere Östrogenspiegel in dem sich entwickelnden nachgeburtlichen Hypothalamus, wo die Aromatase-Bildung am höchsten ist, wogegen weibliche Individuen höhere Östrogenspiegel im nachgeburtlichen Hippocampus und präfrontalen Cortex haben (127-129). Deshalb könnte die

entscheidende Rolle, die TPH2-generiertes Serotonin bei der Gehirnentwicklung hat, zusammen mit der Rolle von Östrogen im Hinblick auf die TPH2-Aktivierung, nachvollziehbar erklären, weshalb Männer 4 bis 5 mal häufiger von Autismus betroffen sind.

Mütterliche Autoimmunität, Vitamin-D und Autismus

Mütterlich Autoimmunität ist sehr eng in Verbindung gebracht worden mit der Entwicklung von Autismus während der Schwangerschaft, obwohl keine befriedigende Erklärung für diese Phänomen vorgeschlagen wurde.(130-132). Hier legen wir einen nachvollziehbaren Wirkungszusammenhang dafür nahe, wie ein geringer Vitamin-D Spiegel bei der Mutter zu mütterlicher Autoimmunität und Autismus führen könnte. Weil der sich entwickelnde Fötus immunologisch „fremd“ ist, ist die Steuerung der Autoimmunantwort durch erworbene immunologische Toleranz entscheidend, um sicherzustellen, dass die Mutter keine Antikörper produziert, die den Fötus, einschließlich des fötalen Gehirns, angreifen. Es ist bekannt, dass Mütter von autistischen Kindern etwa 4-mal mehr Antikörper gegen fötales Gehirn-Eiweiß in ihrem Blut haben als Mütter nichtautistischer Kinder (130-132). Es ist nachgewiesen worden, dass mütterliche Auto-Antikörper während der Schwangerschaft auf das fötale Gehirn zielen und dadurch eine entscheidende Rolle bei der Pathologie des Autismus spielen (139,132,133). Dennoch wurde kein Wirkungszusammenhang für diese autoimmunologische Fehlsteuerung gefunden.

Wir nehmen an, dass dies Fehlsteuerung der mütterlichen Immunologie durch einen veränderten Tryptophanstoffwechsel kann als einer Folgen von niedrigen Vitamin-D Spiegel erklärt werden.

Tryptophan spielt eine wichtige Rolle in der Steuerung der Autoimmunantwort während der Schwangerschaft durch seine Umwandlung in Kynurenin in der Plazenta (134, 135). Es gibt im Wesentlichen 3 miteinander konkurrierend Schicksale für Tryptophan: Verwendung für die Proteinsynthese, Verstoffwechslung durch TPH1 in Serotonin und Verstoffwechslung durch das Enzym Indoleamin 2,3-Dioxygenase (IDO) zu Kynurenin. Kynurenin wird während der Schwangerschaft in der Plazenta benötigt, um eine generelle Autoimmunantwort zu unterdrücken, indem regulatorische T-Zellen (T_{reg}) erzeugt werden, die die Toleranz gegen Antikörper aufrechterhalten und die Autoimmunität unter Kontrolle halten, indem Toleranz des mütterlichen Immunsystems gegenüber der Plazenta mit Fötus geschaffen wird. (134 -140 und Fig.2)

Fehlregulation des Tryptophanstoffwechsels und daher des Kynurenins könnte sich ebenso aus geringem Vitamin-D Spiegel während der Schwangerschaft ergeben. Die Plazenta produziert sowohl TPH1 und IDO (28, 134). Eine normale Konzentration von TPH1-generiertem Serotonin in der Plazenta ist wichtig für die Entwicklung des fötalen Gehirns (28). Jedoch könnte ein geringer mütterlicher Vitamin-D Spiegel zu einem fehlerhaften Anstieg der TPH1-Aktivierung in der Plazenta führen. Dieser Vorschlag wird unterstützt durch Daten von einigen Untersuchungen, die zeigen, dass Mütter von autistischen Kindern auch abnormal hohe Serotoninkonzentrationen in peripheren weissen Blutkörperchen haben, die TPH1 aktivieren (10-13). Weil das TPH1-Protein eine dreifach höhere Tryptophan-bindende Affinität und eine längere Halbwertszeit als IDO hat, könnte eine derartig ansteigende TPH1-Aktivierung zu einem fehlerhaften Tryptophan-Abbau führen (141-143). Wir nehmen an, dass eine erhöhte Aktivierung von TPH1 als Folge eines niedrigen Vitamin-D Spiegels die Ursache sein könnte, dass sich die TPH1-Aktivierung als Tryptophanfalle erweist, indem dadurch Tryptophan vom Kynurenin-Stoffwechselweg weggeschoben wird und sich die Produktion von Kynurenin und T_{reg} -Zellen in der Plazenta verringert (Fig.2). Tatsächlich wurde gezeigt, dass Vitamin-D die Anzahl der T_{reg} -Zellen *in vitro* und *in vivo* vergrößert, dennoch war ein zugrundeliegender Wirkungszusammenhang unbekannt geblieben. (144). Vitamin-D vermittelte Deaktivierung von TPH1 könnte einen solchen Wirkungszusammenhang bereitstellen.

Zusammengefasst könnte ein niedriger Vitamin-D Spiegel bei der Mutter während der Schwangerschaft ein Ungleichgewicht im Tryptophan-Abbau in der Plazenta verursachen und zur Folge haben, dass zu viel Serotonin und zu wenig Kynurenin vorhanden ist, was zu einer

Autoimmunantwort führt, durch die fötales Gehirngewebe angegriffen wird, wobei die Balance verschoben wird in Richtung Entzündung und Autoimmunität.

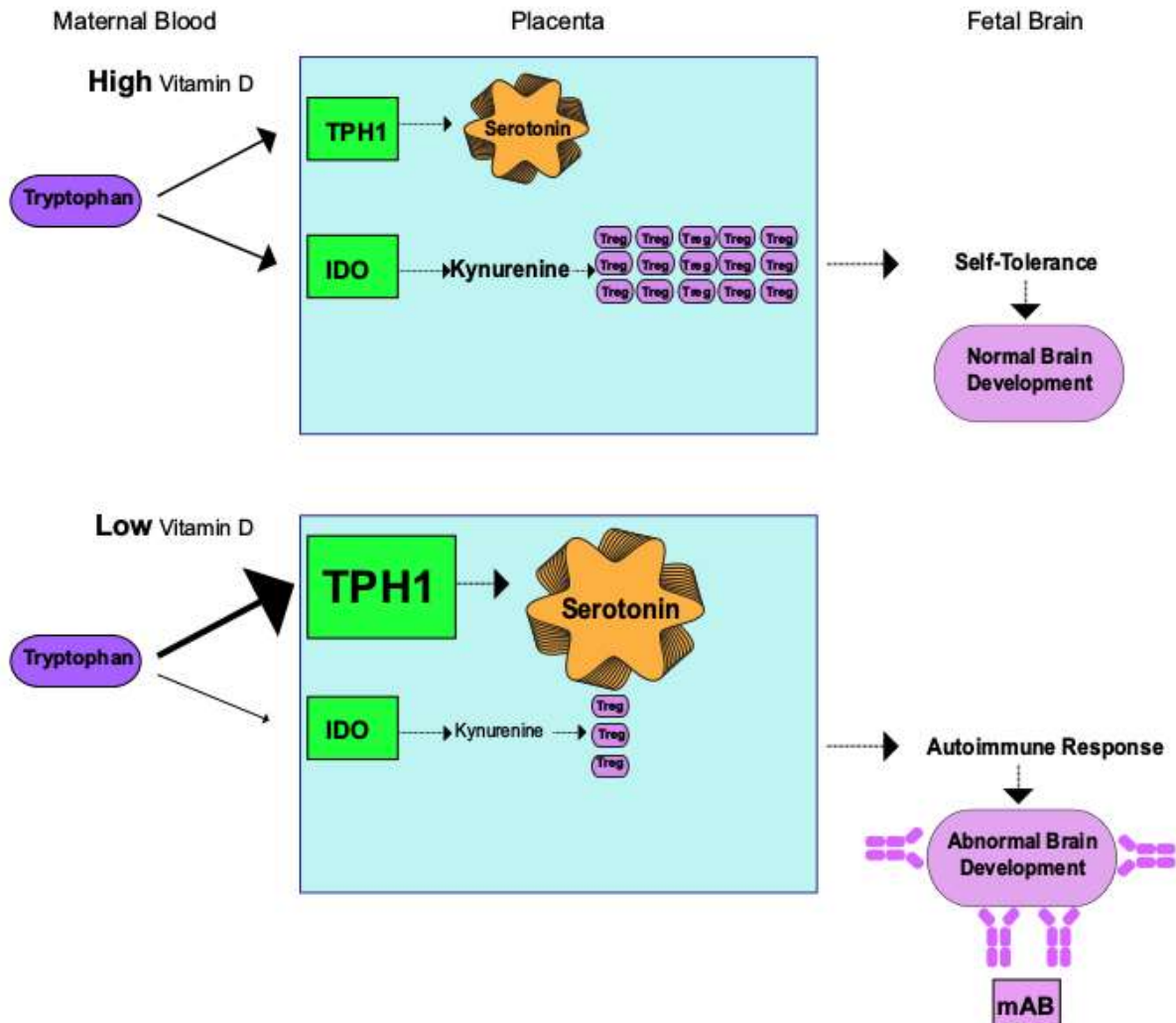


Figure 2. Model of the maternal contribution to autoimmune antibodies in the fetal brain. Top panel: vitamin D sufficiency (>30 ng/ml) during pregnancy allows normal tryptophan metabolism by TPH1 in the placenta, producing serotonin and kynurenines. Kynurenines generate T_{reg} cells, which allow self-tolerance and normal fetal brain development. Bottom panel: under vitamin D insufficiency (<30 ng/ml), TPH1 is overexpressed and shunts tryptophan away from IDO, thus blunting the production of T_{reg} cells and causing maternal autoantibodies (mAb) to attack the fetal brain tissue.

Oxytocin, Vasopressin, Vitamin-D und Autismus

Es lag nahe, dass Oxytocin, ein Neuropeptid-Hormon, bei Autismus eine Rolle spielt, besonders im Hinblick auf die sozialen Defizite, die mit dieser Störung in Verbindung gebracht werden (145). Insbesondere Oxytocin verstärkt eine große Bandbreite von sozialem Verhalten einschließlich mütterlicher Fürsorge, Paarbindung, Gruppenzugehörigkeit, gesellschaftliche Zusammenarbeit, gesellschaftliche Belohnung, Wissensvermittlung in der Gesellschaft und andere (146, 147). Insbesondere ist Oxytocin wichtig für die beiden Aspekte der Sozialisation, sowohl das gesellschaftliche Wohlfühlen wie das gesellschaftliche Leid, und es wirkt mit Serotonin zusammen, um gesellschaftliches Miteinander zu belohnen, wobei es nahe liegt, dass es für die Verstärkung von korrektem gesellschaftlichen Verhaltens wichtig ist (148 – 159). Es ist gezeigt worden, dass

autistische Kinder im Vergleich mit nichtautistischen eine geringere Oxytocinkonzentration im Plasma haben (151, 152). Zusätzlich wurden Variationen am Oxytocinrezeptor mit vergrößertem Autismusrisiko in Verbindung gebracht (153). Es wurde gezeigt, dass Oxytocinverabreichungen an erwachsene Autisten wiederholendes Verhalten vermindern, die Erkennung von Emotionen im Gesichtsausdruck vergrößern und das Erkennen von Emotionen in der gesprochenen Sprache begünstigen (152, 154-156). Es ist kürzlich gezeigt worden, dass die Gene, die das Oxytocin / neurophysin Prepropeptid (OXT) und den Oxytocinrezeptor (OXTR) kodieren, viele mögliche VDREs enthalten (40). Nach Untersuchung der VDRE-Sequenzen konnten wir bestätigen, dass OXT 1 proximale und 3 distale VDREs enthält und dass OXTR 1 distale VDRE hat (table1). Ferner scheinen diese VDREs überwiegend übereinzustimmen mit transkriptionaler Aktivierung, so dass es nahe liegt, dass Vitamin-D sowohl die Produktion von Oxytocin als auch die Antwort darauf steuert (Table1 and refs 80, 157). Die 4 unterschiedlichen VDREs, die in OXT vorhanden sind, scheinen die Oxytocinproduktion in verschiedenen Geweben zu steuern. OXTR enthält ein mögliches VDRE, das mit Aktivierung in Verbindung gebracht werden könnte (Table1). Ein unterstützender Hinweis darauf, dass Vitamin-D diese mit Oxytocin in Verbindung stehenden Gene steuert, kommt von Daten, die zeigen, dass diese VDREs dem Oxytocin in den Neuronen des Hypothalamus benachbart sind (158). Insgesamt legen diese Daten nahe, dass Vitamin-D in unterschiedlichen Geweben die Oxytocinsynthese ebenso steuern könnte wie die Antwort auf das Neuropeptid selbst mit wichtigen Auswirkungen auf das gesellschaftliche Verhalten bei Autismus.

Es lag ebenfalls nahe, dass Vasopressin bei Autismus eine Rolle spielt, besonders weil Defekte in der Antwort auf Vasopressin mit Autismus in Verbindung gebracht wurden, und diese Auswirkungen spezifisch bei männlichen Individuen auftreten (159). Vasopressin ist ein anderes Neuropeptid, das viele unterschiedliche gesellschaftliche und emotionale Verhaltensweisen steuert, einschließlich sozialer Bindung, Neugier, Ängstlichkeit und Aggression (160). Die Auswirkungen von Vasopressin auf das soziale Verhalten sind hauptsächlich durch den Arginin-Vasopressin Rezeptor 1A (AVPR1A) vermittelt und treten stärker bei männlichen Individuen auf, die ein höheres Aktivierungsniveau des AVPR1A-Rezeptors haben (159-161). Das AVPR1A-Gen ist als ein für Autismus verdächtiges Gen identifiziert worden und Mikrosatelliten-Varianten sind mit Autismus in Verbindung gebracht worden. (162-164). Ferner ist gezeigt worden, dass die üblichen genetischen Varianten des AVPR1A-Gens, die mit Autismus in Verbindung gebracht wurden, eine geringere mRNA-Aktivität aufweisen und mit einer Hyperaktivität der Amygdala in Verbindung gebracht werden, was bekannt ist dafür, dass Autisten weniger Blickkontakt halten können (165-168). Mutmaßliche VDREs wurden identifiziert in den Genen, die 2 Rezeptoren für das Vasopressin-peptid kodieren, AVPR1A und AVPR1B (40). Untersuchungen der Sequenzen dieser 2 distalen VDRs weisen darauf hin, dass sie in Einklang stehen mit transkriptionaler Aktivierung (Table 1). Weil das AVPR1A-Gen eine aktivierende VDRE enthält, ist es möglich, dass Vitamin-D für die normale Aktivierung von AVPR1A wichtig ist und daher der Vasopressin-Rezeptor während der Entwicklung des Gehirns, welcher besonders bei männlichen Individuen eine entscheidende Rolle für normales soziales Verhalten spielt.

Vitamin-D, Serotonin und gastrointestinale Anomalien bei autistischen Kindern

Autistische Kinder leiden normalerweise an gastrointestinalen Entzündungen und Verdauungsproblemen (169-171). Diese Erscheinung kann in Beziehung gebracht werden mit abnormaler Produktion von Serotonin. Während der größere Anteil an Serotonin, das im Darm gefunden wird, von TPH1 in den chromaffinen Zellen produziert wird, stellen Nervenzellen des enterischen Systems („enteric neurons“), die im Darm vorhanden sind, TPH2 her und produzieren dadurch eine kleine Menge an Serotonin (26, 29). Das Serotonin, das von den Nervenzellen des enterischen Systems, die TPH2 aktivieren, produziert wird, wird für die Darmbeweglichkeit

benötigt, während das Serotonin von den TPH1-produzierenden chromaffinen Zellen im Darm Entzündungen begünstigt (172). Es ist bekannt, dass sehr viel Serotonin im Darm zu gastrointestinalen Entzündungen führt, möglicherweise weil TPH1-Serotonin notwendig ist für die Aktivierung und Zunahme von T-Zellen (27, 169). Darüberhinaus schützt (in einem Versuch mit Mäusen mit Colitis) die Beseitigung von TPH1 den Darm vor Entzündungen (173). Wir vermuten, dass diese gastrointestinalen Entzündungen, die bei Autisten beobachtet wurden, ein direktes Ergebnis des angehobenen Serotoninspiegels im gastrointestinalen Trakt sind, die der verstärkten TPH1-Aktivierung geschuldet ist als Folge des niedrigen Vitamin-D Spiegels. Daher sagen wir voraus, dass eine steigende Vitamin-D Konzentration helfen könnte, die gastrointestinalen Entzündungen durch die abnehmende Serotoninkonzentration in den chromaffinen gastrointestinalen Zellen herabzusetzen, indem die TPH1-Bildung transkriptional unterdrückt wird. Insgesamt wird Vitamin-D Supplementierung die Bildung von TPH2 steigern und die von TPH1 vermindern, denn sie enthalten VDREs, die gleichermaßen die Transkription aktivieren und unterdrücken. Dies würde zum Ergebnis haben, dass die Serotoninkonzentration im Darm normalisiert wird und dabei die gastrointestinalen Entzündungen und Irritationen reduziert und die Beweglichkeit des Darms erhöht wird.

Diskussion

Wir schlagen einen zu Grunde liegenden Wirkungszusammenhang vor, der enthüllt, wie Vitamin-D ein Schlüsselregulierer der Serotoninsynthese im Gehirn durch TPH2 ist, welche eine stabile VDRE für die Aktivierung enthält. Dieser Wirkungszusammenhang erklärt, wie niedrige Vitamin-D Spiegel eine anormale Serotoninsynthese zur Folge haben, was folgerichtig zu abnormaler Entwicklung im Gehirn führt. Es ist kürzlich ermittelt worden, dass die Bioverfügbarkeit von Tryptophan im Gehirn in Zusammenhang steht mit der Serotoninkonzentration im Gehirn (25, 31). Vitamin-D Spiegel können ebenso in Verbindung gebracht werden mit der Serotoninkonzentration im Gehirn. Niedrige Vitamin-D Spiegel während der fötalen und nachgeburtlichen Entwicklung können eine geringere TPH2-Bildung zur Folge haben, aus der sich eine reduzierte Serotoninkonzentration in dem sich entwickelnden Gehirn ergibt. Die wichtige Rolle der TPH2-vermittelten Serotoninproduktion in der sich bildenden Gehirnstruktur und der neuronalen Verknüpfung durch frühe Neuronenentwicklung ist gut bekannt (174). Dieser Wirkungszusammenhang legt nahe, dass ausreichende Vitamin-D Spiegel während der Schwangerschaft ebenso wie die Aufnahme von Tryptophan und Vitamin-D mit der Nahrung während der frühen Kindheit, einen entscheidenden Einfluss auf den Serotoninspiegel im Gehirn und folglich auf die Struktur des Gehirns und dessen neuronale Verknüpfung haben werden.

Die unterschiedliche Steuerung von TPH1 und TPH2 durch Vitamin-D kann einige der vorherrschenden Erscheinungsformen von Autismus erklären. Vitamin-D vermittelte unterschiedliche Steuerung von TPH1 und TPH2 kann ebenso ein wichtiges Bindeglied im Verständnis der umgekehrten Relation zwischen Serotoninkonzentration im Blut und im Gehirn bei autistischen Kindern sein. Der signifikant positive Einfluss von Östrogen auf das Ansteigen der TPH2-Bildung und Serotonin im weiblichen Gehirn könnte erklären, weshalb weibliche Wesen eine geringere Anfälligkeit für autistisches Verhalten haben. Ebenso könnte die höhere TPH1-Bildung, die dem niedrigen Vitamin-D Spiegel entspricht, die reduzierte Knochendichte erklären, die bei autistischen Jungen gefunden wurde, weil TPH1-gebildetes Serotonin den Knochenverlust zunehmen läßt (93,95,96). Ferner könnte eine hohe TPH1-Bildung das Gleichgewicht des Tryptophan-Katabolismus wegschieben von der Erzeugung von Kyrurenin und daraus folgend von T_{reg}-Zellen, wodurch während der Schwangerschaft ein Autoimmunangriff auf den Fötus in Gang gesetzt wird.

Zusammengefasst beschreiben wir einen Wirkungszusammenhang, durch den Vitamin-D TPH2 aktiviert und die TPH1-Aktivierung unterdrückt und dadurch die Serotoninproduktion im Gehirn steuert, die gegenläufig zu den Geweben ausserhalb der Blut-Hirn-Schranke verläuft. Zukünftige Untersuchungen, die direkt die Vitamin-D vermittelte Steuerung dieser 2

Tryptophan-Hydroxylase-Gene überprüfen, werden wichtig sein, um genau zu verstehen, wie diese transkriptionale Steuerung abläuft und ob dabei weitere gewebespezifische Unterschiede in der Steuerung vorhanden sind.

Maßnahmen zur Vermeidung von Autismus

Der Vitamin-D abhängige Steuerungszusammenhang der Serotoninsynthese und deren Verwandtschaft mit den grundlegenden Ursachen von Autismus legen es nahe, dass das Risiko von Autismus durch eine praktische und erschwingliche Lösung verringert werden könnte: Ausreichende Vitamin-D Versorgung der Schwangeren während der Schwangerschaft und der neugeborenen Kinder während der frühen Kindheit. Die Vitamin-D Spiegel des sich entwickelnden Embryos und Neugeborenen hängen vollständig von demjenigen der Mutter ab. Es ist bekannt, dass die 25(OH)D₃-Konzentration im Blutplasma des Fötus diejenige der Mutter widerspiegelt (175). In den USA ist die 25(OH)D₃-Konzentration trotz einiger Zuführung von pränatalen Vitaminen während der Schwangerschaft überraschenderweise niedrig (176,177). Eine Untersuchung an 400 schwangeren Frauen, die pränatal Vitamine einnahmen, ergab, dass grob 50% der Mütter und ihrer Neugeborenen unzureichende Vitamin-D Spiegel hatten (25(OH)D₃ < 30 ng/ml), was deutlich darauf hinweist, dass die pränatale Zuführung erhöht werden müsste (177). Das „American College of Obstetricians and Gynecologists“ empfiehlt, dass schwangere Frauen 1000 - 2000 iE an Vitamin-D einnehmen statt der 400 iE, die gegenwärtig in pränatalen Vitaminen enthalten sind (178). Das „National Institute of Medicine“ stellt fest, dass Vitamin-D Dosen von über 4000 iE täglich für Schwangere und stillende Mütter akzeptabel sind (179). Es ist nachgewiesen worden, dass Menschen mit Vitamin-D Mangel (<20ng/ml) nach 1 Jahr Zuführung von 4000 iE täglich eine ausreichende Vitamin-D Konzentration (30 – 80 ng/ml) erreichen können ohne jegliche toxischen Auswirkungen (180). Es ist ebenso wichtig, im Auge zu behalten, dass Fettleibigkeit die lipophile Bioverfügbarkeit von Vitamin-D um 50% absenkt und dass für Fettleibige größere Dosen als üblich erforderlich sein können (181). Einige Lebensmittel werden mit Vitamin-D angereichert, einschließlich Milch (100 iE je Viertelliter) und Orangensaft (100 iE je Viertelliter), aber diese Nahrungsmittel enthalten keine ausreichenden Mengen. Ferner sind Molkereiprodukte nur eine suboptimale Wahl für die rd 50 Millionen Amerikaner mit Laktoseintoleranz, wozu 75% der afrikanischen Amerikaner gehören (182).

Therapeutische Maßnahmen zur Behandlung einiger Symptome bei Menschen mit Autismus.

Das Verständnis des Wirkungszusammenhang, durch den der Vitamin-D-Spiegel die Serotonin-synthese in verschiedenen Geweben steuert, gibt uns einigen Einblick in therapeutische Behandlungsmöglichkeiten mit dem Ziel, eine größere Anzahl von sozialen Verhaltensweisen zu verbessern.

Geringe Konzentrationen von 25(OH)D₃ im Serum sind mit Autismus in Verbindung gebracht worden (183). Menschen mit Autismus haben es schwer, sich in sozialen Interaktionen einzubringen, Gesichtsausdrücke Dritter zu verstehen und zu verfolgen und mit Anderen zusammenzuwirken und zusammenzuarbeiten.(184,185). Soziales Verhalten, einschließlich der Einschätzung von

emotionalen sozialen Schlüsselreizen, ist auf breiter Basis assoziiert mit dem Serotoninspiegel im Gehirn, der vom Tryptophanspiegel im Blut abhängt (33,186). Viele Menschen mit Autismus genauso wie nichtautistische Menschen weisen einen unterdurchschnittlichen Tryptophanspiegel auf (32,187). Es ist bekannt, dass das Fehlen von Tryptophan bei gesunden Menschen eine rasche und kurzzeitige Reduktion von Serotonin im Gehirn verursacht und starke Auswirkungen auf ihr soziales Verhalten hat (33,186). Bei experimenteller Absenkung des Tryptophanspiegels wurden die sonst gesunden Menschen verschlossen, kooperierten nicht in sozialen Gruppen und hatten Schwierigkeiten, die Ausdrücke von Trauer und Ärger im Gesicht Dritter zu verfolgen (33,186). Diese Daten deuten darauf hin, dass ein niedriger Serotoninspiegel, der aus dem Abbau von Tryptophan resultiert, im gesunden Gehirn ein abnormales soziales Verhalten verursacht, das dem abnormalen Verhalten bei Autismus sehr ähnlich ist. Der Grund, dass akuter Tryptophanabbau bei gesunden Menschen nicht den vollen Umfang autistischen Verhaltens auslöst, liegt darin, dass diese gesunden Menschen keine abnormalen neuronalen Verbindungen während der frühen Entwicklung des Gehirns aufgebaut haben. Bei Menschen mit Autismus verschlimmert darüberhinaus die Verminderung von Serotonin im Gehirn durch akuten Tryptophanabbau typische Symptome wie zB repetitives Verhalten und Schwierigkeiten beim Erkennen von Gesichtsausdrücken, wodurch gezeigt wird, dass eine kontinuierliche Anwesenheit von Serotonin zur Veränderung dieser Verhaltensmuster notwendig ist (188,189). Ferner ist gezeigt worden, dass die Zuführung von Tryptophan soziale Ängste reduzieren kann, was für Menschen mit Autismus wichtig sein kann (190,191). Zusammengenommen geben diese Daten einen starken und überzeugenden Hinweis auf die ursächliche Rolle von Tryptophan-abgeleitetem Serotonin bei der Steuerung vieler sozialer Verhaltensweisen und unterstützen den Vorschlag, dass ergänzende Maßnahmen, die den Serotoninstoffwechsel beeinflussen, zu einer Verbesserung einer großen Anzahl von sozialen Verhaltensweisen bei Autismus führen.

Ergänzende Gaben von Vitamin D und Tryptophan können eine einfache Methode sein, um den Serotoninspiegel im Gehirn ohne negative Nebenwirkungen zu erhöhen. Es gibt andere übliche Herangehensweisen, mit denen die Serotoninkonzentration im Gehirn erhöht werden soll, wie zB die Verabreichung von 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), welches die Blut-Hirn-Schranke überwindet (192). Jedoch wird 5-HTP im Magen-Darm-Trakt sofort in Serotonin umgewandelt, was die Bioverfügbarkeit von 5-HTP im Hinblick auf den Transport ins Gehirn vermindert. Zusätzlich ist bekannt, dass die Umwandlung von 5-HTP zu Serotonin im Magen-Darm-Trakt Entzündungen verursacht, was mit der ergänzenden Gabe von 5-HTP in Verbindung gebracht wird (169, 192,193). Dementsprechend wird die ergänzende Zuführung von Vitamin D und Tryptophan eine bessere Alternative sein, um den Serotoninspiegel im Gehirn zu erhöhen. Das ist deshalb der Fall, weil zusätzlich zur Verstärkung der Serotonin-Synthese im Gehirn Vitamin D auch die Transkription von TPH1 unterdrückt, welches Serotonin im Magen-Darm-Trakt produziert, wobei auf diese Weise die Bioverwertbarkeit von Tryptophan gesteigert und die Irritationen im Magen-Darm-Trakt vermindert und ebenso die Vorteile von erhöhtem Oxytocin und anderen Vitamin-D-gesteuerten Genen genutzt werden.

In den vergangenen Jahren wurden Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI's) mit sowohl positiven wie auch negativen Ergebnissen eingesetzt, die gedacht waren, beim Ansteigen des extrazellulären Serotoninspiegels eingreifen zu können, um einige autistischen Verhaltensweisen zu beeinflussen (194). Jedoch ist der Wirkungszusammenhang der SSRI's noch unklar, und es ist gezeigt worden, dass SSRI's die indirekte Aktivierung von 5-HT_{1A} und 5-HT_{1B} Autorezeptoren verursachen können, was negative Auswirkungen auf die Serotonin-Zellen hinsichtlich Sendung und Empfang hat, und dies wird die Fähigkeit von SSRI's begrenzen, die Serotoninausschüttung zu vergrößern (195). Aus diesem Grund wird die Anhebung des Tryptophanspiegels und des Vitamin-D-Spiegels eine direktere Methode für die Beeinflussung der Serotoninsynthese sein.

Zusammenfassend schlagen wir vor, dass ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel nötig sein wird für die Aktivierung von TPH2 und die daraus folgende Erhöhung des Serotoninspiegels im Gehirn. Diese Vitamin-D-beeinflusste Produktion von Serotonin wird entscheidend sein, um serotonerge Signale während der Entwicklung der Gehirnnerven zu produzieren, wodurch die Entwicklung des Gehirns geformt wird und weitergehend bis ins Erwachsenenalter, wo es eine entscheidende Rolle bei der Steuerung einer Vielzahl von Gehirnfunktionen spielt, einschließlich des sozialen Verhaltens. Zusätzlich unterdrückt ein angemessener Vitamin-D-Spiegel die TPH1-Aktivierung, was gewichtigen Einfluss auf die Verminderung von Entzündungen im Verdauungstrakt hat, erhöht die Mineraldichte in den Knochen und hält Autoimmunität in Schranken. Vitamin D kann ebenso die Synthese von und die Antwort auf Oxytocin steuern, ebenso wie die Antwort auf Vasopressin, was helfen könnte, soziale Funktionen bei Autismus zu verbessern. Zusätzlich ist gezeigt worden, dass Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl einige kognitive Funktionen bei Autismus verbessern konnten (196-198). Das mag der wichtigen Rolle geschuldet sein, die Omega-3-Fettsäuren in der Nervenentwicklung haben, einschließlich der Serotonin-Produktion, der Neubildung von Nerven, der Verzweigung von Dendriten, der selektiven Verbesserung und der Ausbildung der Nervenhüllen (199, 200).

Einige wenige Studien haben eine Beziehung zwischen Mangel an Omega-3-Fettsäuren und Autismus gefunden (201-203). Aus diesen Gründen wird die diätetische Intervention mit Vitamin-D, Tryptophan und Omega-3-Fettsäuren die Serotoninkonzentration im Gehirn verstärken und dabei helfen, einige der Symptome, die mit Autismus in Verbindung gebracht werden, ohne Nebenwirkungen zu vermeiden und möglicherweise zu verbessern. Zusätzlich sind Vitamin B6, BH4 und Eisen Kofaktoren im Serotoninstoffwechsel und können ebenso helfen, den Serotoninspiegel im Gehirn zu beeinflussen und es erleichtern, Verbesserungen bei einigen autistischen Verhaltensweisen herbeizuführen (204-212). Ernährung, die ausreichend Spurenelemente enthält, ist ein wichtiger Modulator nicht nur für die Gehirnfunktion, sondern auch für die meisten physiologischen Vorgänge im Körper (209-212). Es ist beachtenswert, dass >900 Gene VDRE's enthalten, von denen viele wichtig sind für kognitive Funktionen, was nahelegt, dass zusätzliche Gaben von Vitamin D zusätzliche Vorteile haben ausserhalb des Erklärungsbereiches dieses Artikels.