

Neuroinflammation

—

Die Immunologie der Blut-Hirnschranke

Dr. med. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin
IMD-Berlin.de

1. Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke,
Ursachen und Folgen einer
Blut-Hirn-Schrankenstörung
2. Einflussfaktoren auf den Neurotransmitterhaushalt

Die Zellen des neuroimmunologischen Netzes sind die gleichen wie in der Peripherie

Zelle	Funktion	Sezernierte Zytokine
Zellen des Immunsystems		
■ CD4 ⁺ T-Zellen Th1	Immunregulation (Effektorfunktion)	IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-3
■ CD4 ⁺ T-Zellen Th2	Unterstützung B-Zellen Immunregulation	IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 IL-10, TNF- α
■ T-Zellen CD8 ⁺ , CD28 ⁺	Zytotoxische CD8 ⁺ T-Lymphozyten	IFN- γ , TNF- α , IL-2, Perforin
■ T-reg	Suppression pathologischer T-Zellreaktionen	IL-10, TGF- β
■ B-Zellen	Bildung von Antikörpern	IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α
■ Makrophagen	Phagozytose, Antigenpräsentation	TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12
■ NK-Zellen	Natürliche Zytotoxizität	IFN- β , IFN- γ
Stromazellen mit immunologischer Funktion		
■ Astrozyten	Trophische Funktion Säure-Basen-Homöostase	IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β
■ Mikroglia	Präsentation der Antigene	IL-1, IL-6, TNF- α , IL-10, TGF- β
■ Oligodendrozyten	Bildung von Myelin	IL-1, TGF- β

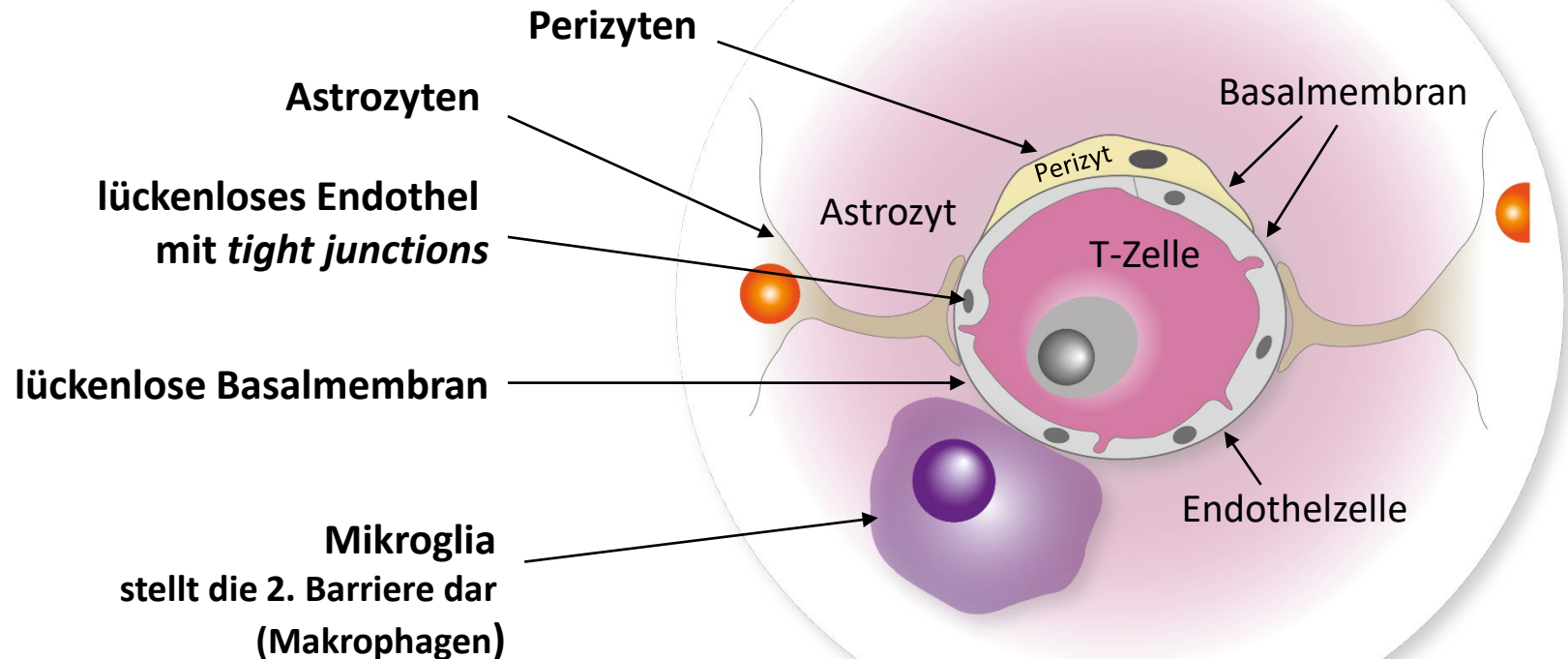
Aber:

- **das ZNS ist weitgehend immunologisch privilegiert** (anatomisch abgegrenzt vom Blut v.a. zur Verhinderung von Autoimmunreaktionen)
 - **es gibt keinen Lymphabfluss, keine Lymphknoten**
 - es gibt eine **für Immunzellen und Immunmediatoren** (im Normalfall) **undurchlässige Bluthirnschranke**
 - die **Makrophagen des Gehirns** (Mikroglia) sind im Ruhezustand **wenig reaktiv** (MHC-I ↓, ICAM-1 ↓)
= Schutz vor Selbstzerstörung)

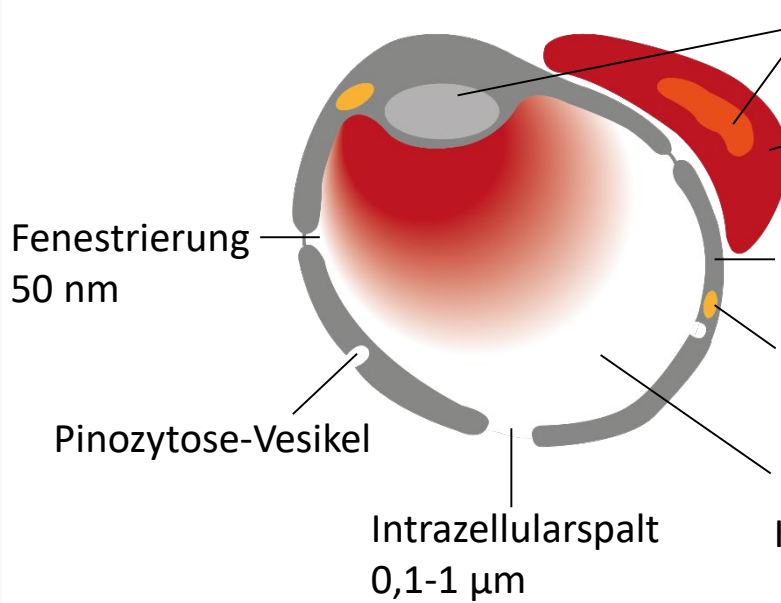
Die Blut-Hirn-Schranke

... ist eine physiologische Barriere zwischen dem ZNS und dem (systemischen) Blutkreislauf

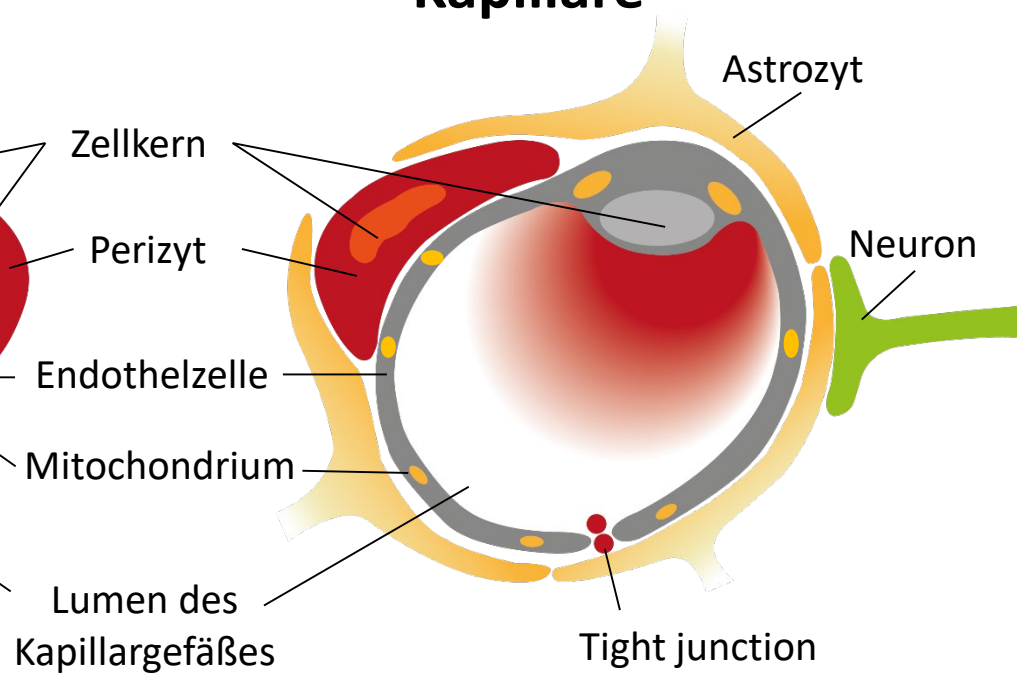
Was macht die Blut-Hirnschranke aus?



periphere Kapillare



zerebrale Kapillare



Was bedeutet das funktionell ?

kein Durchtritt polarer Substanzen durch die Zellzwischenräume
= Schutz des ZNS vor im Blut zirkulierenden Krankheitserregern,
Toxinen, Proteinen, Zytokinen etc.

im Normalzustand kein (kaum) Übertritt von Immunzellen

nur aktiver (regulierter) Influx von Zytokinen

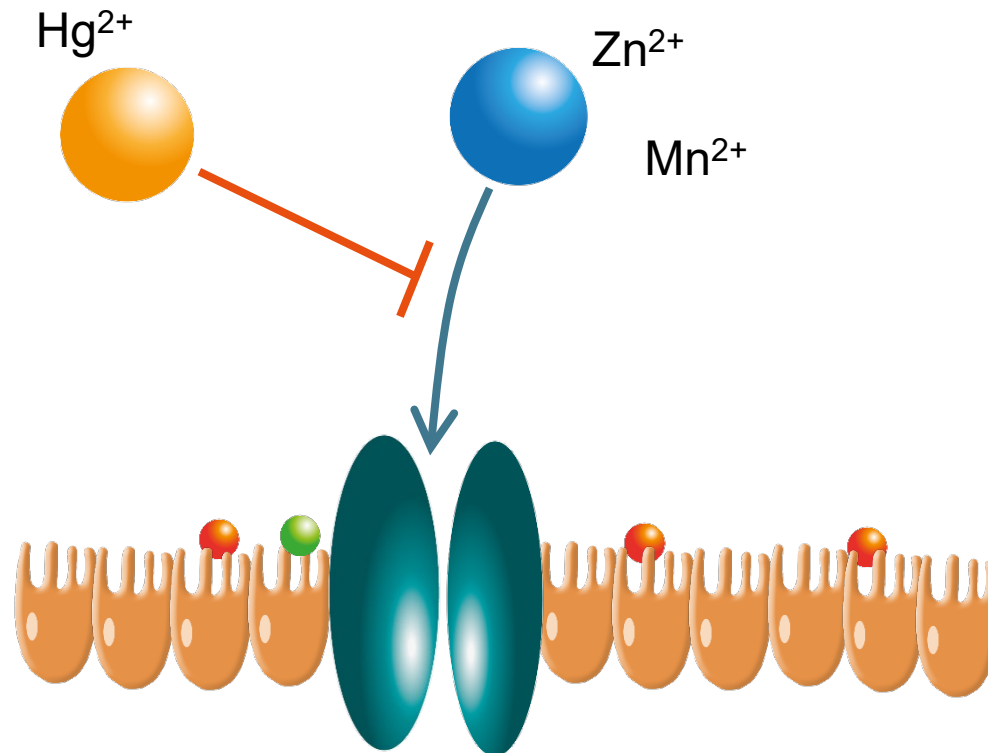
wasserlösliche Stoffe müssen über die Transportsysteme der Endothelzellen
aktiv in das Gehirn geschleust werden (Aminosäuren, Glucose, Bilirubin)

Gase (O_2 , CO_2 , NH_3 , N_2O) und lipophile Substanzen wie Alkohol, Nikotin, Heroin,
organische Quecksilberverbindungen, Narkosegase überwinden die BHS

Spurenelemente und toxische Metalle werden über DMT1-Transport-
moleküle selektiv aufgenommen

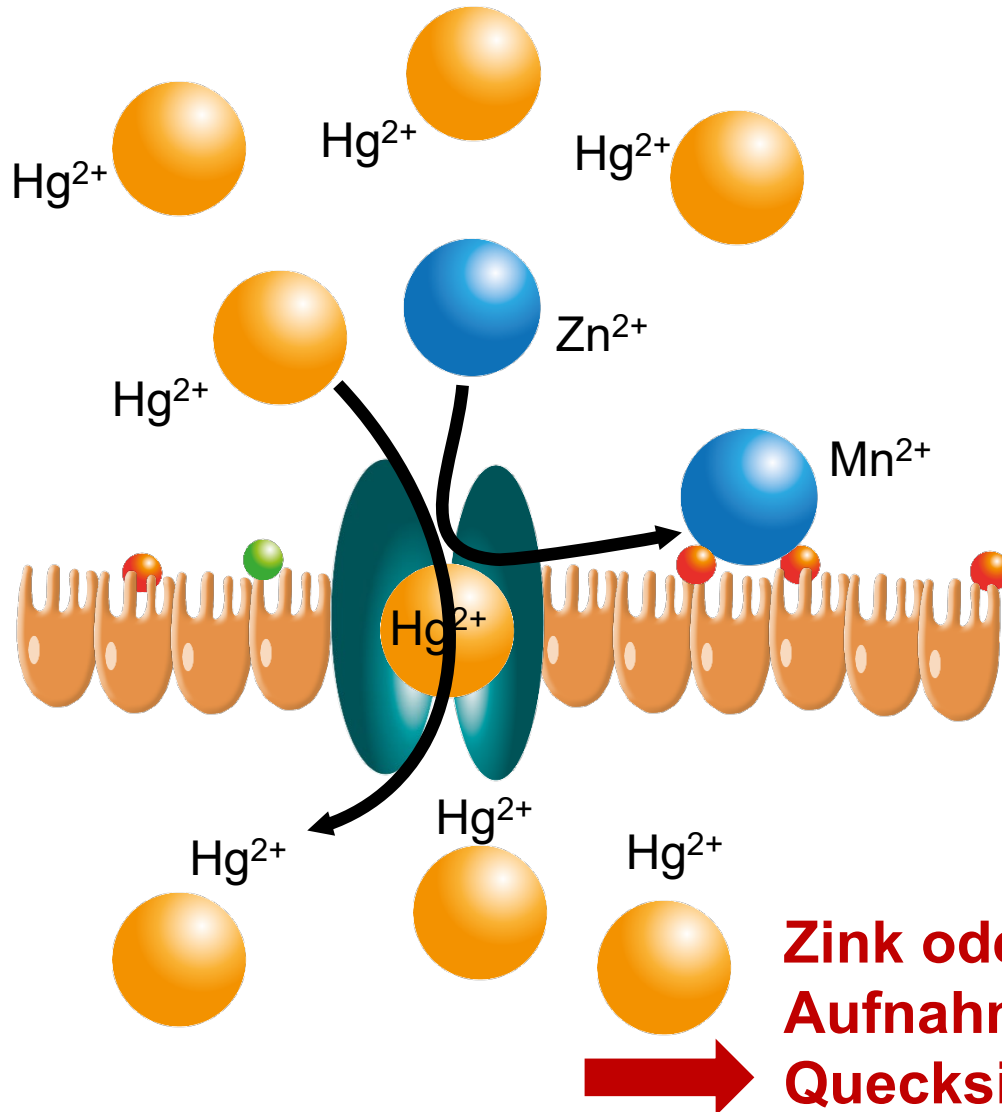
DMT1 = Divalenter Metalltransporter 1 (Transportmolekül für 2-werte Ionen)

Toxische Metalle verdrängen dosisabhängig Mineralstoffe aus ihren Bindungsstellen



DMT1 Transporter für divalente Metalle
(„divalent metal transporter“) 1

Beispiel Quecksilber-Exposition



Mineralstoffe und Toxische Metalle sind Gegenspieler am DMT-1-Transportmolekül

Mineralstoffanalyse im Vollblut - erweitertes Profil "11 + 6" (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Abweichung vom Median *
Magnesium	27,5 mg/l	30 - 40		-20 %
Selen	125 µg/l	90 - 230		17 %
Zink	4,1 mg/l	4,5 - 7,5		-24 %
Calcium	65 mg/l	55 - 70		7 %
Kalium	1642 mg/l	1386 - 1950		4 %
Natrium	1650 mg/l	1500 - 1850		1 %
Phosphor	405 mg/l	403 - 577		-6 %
Chrom	0,41 µg/l	0,14 - 0,52		71 %
Kupfer	0,75 mg/l	0,70 - 1,39		-9 %
Mangan	4,4 µg/l	8,3 - 15,0		-61 %
Molybdän	<0,2 µg/l	0,3 - 1,3		-80 %

Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Aluminium	24,2 µg/l	< 11,4		
Arsen	5,8 µg/l	< 1,2		
Blei	8,9 µg/l	< 28		
Cadmium	0,3 µg/l	< 0,6		
Nickel	0,4 µg/l	< 3,8		
Quecksilber	20,1 µg/l	< 1,0		

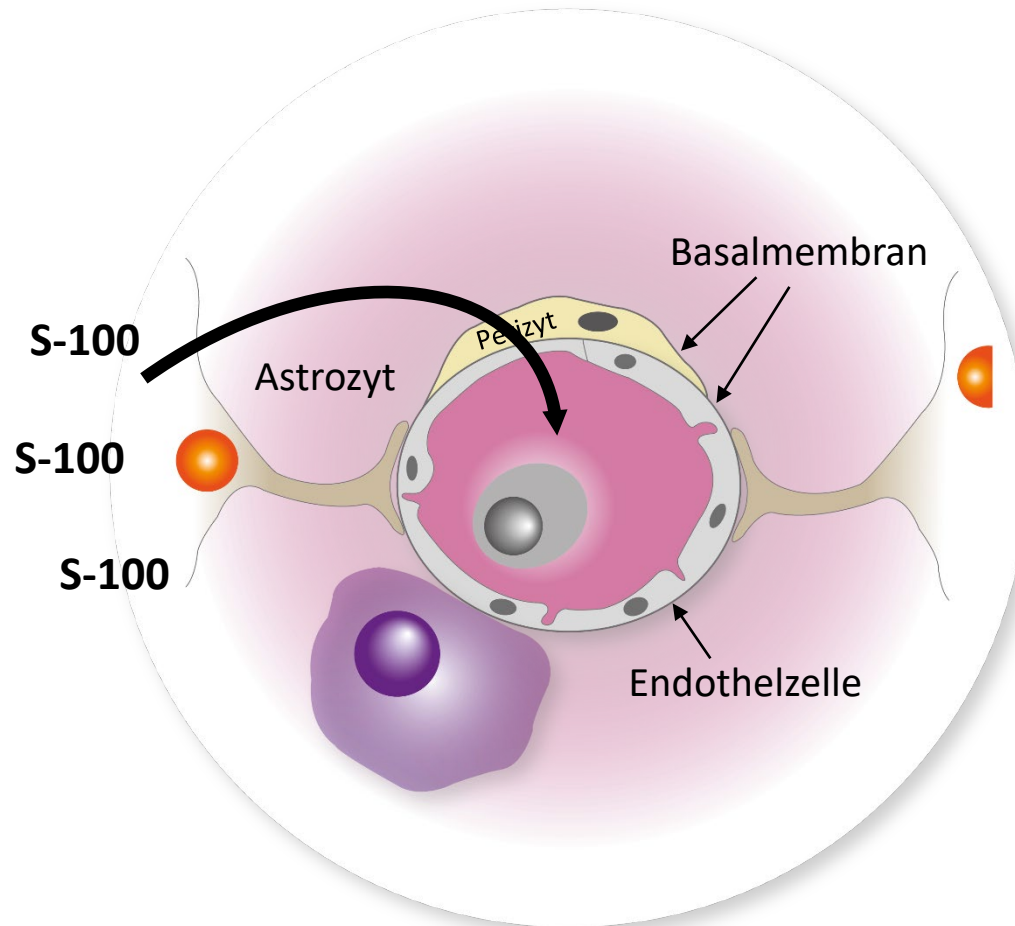
Ggf. vollständige Analyse toxischer Metalle im EDTA-Blut

Toxische Metalle im EDTA-Vollblut (ICP-MS)

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich
Aluminium	55,7 µg/l	< 11,4
Antimon	<0,2 µg/l	< 0,2
Arsen	0,6 µg/l	< 1,2
Barium	1,8 µg/l	< 2,7
Beryllium	<0,20 µg/l	< 0,20
Bismut	<0,2 µg/l	< 0,2
Blei	65,8 µg/l	< 28
Cadmium	4,8 µg/l	< 0,6
Cäsium	1,2 µg/l	< 5,3
Chrom	0,15 µg/l	0,14 - 0,52
Gadolinium	<0,2 µg/l	< 0,2
Gold	<2,0 µg/l	< 2,0
Kobalt	1,03 µg/l	< 1,21
Kupfer	0,74 mg/l	0,70 - 1,39
Mangan	10,2 µg/l	8,3 - 15,0
Molybdän	0,4 µg/l	0,3 - 1,3
Nickel	8,8 µg/l	< 3,8
Palladium	<2,0 µg/l	< 2,0
Platin	<0,2 µg/l	< 0,2
Quecksilber	22,5 µg/l	< 1,0
Silber	2,5 µg/l	< 0,2
Strontium	20,5 µg/l	< 32,0
Thallium	<0,2 µg/l	< 0,2
Titan	12,6 µg/l	< 16,1
Uran	<0,1 µg/l	< 0,1
Vanadium	<0,20 µg/l	< 0,20
Zink	5,8 mg/l	4,5 - 7,5
Zinn	<0,2 µg/l	< 0,4
Zirkonium	<2,0 µg/l	< 2,0



S-100 – ein Blut-Hirnschranken-Marker ?



**Achtung: S-100 im Serum ist auch beim malignen Melanom erhöht.
Daher müssen bestätigte erhöhte Werte immer auch dahingehend
abgeklärt werden!**

Achtung: Präanalytik beim S-100 beachten !

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
S-100 i.S. (ECLIA)	0.54	µg/l	< 0.105
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	144	ng/ml	< 75
TNF-alpha i.S. (CLIA)	34.1	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum (PIA)	134	pg/ml	< 1072

Sofern ein malignes Melanom ausgeschlossen werden kann, deutet der Befund bei eingehaltener Präanalytik auf eine gestörte Blut-hirn-Schrankenfunktion hin.

Ein erhöhtes Histamin und TNF-a sprechen für eine bestehende systemische Entzündung. Das normale IP-10 schließt eine Beteiligung von TH1-Effektorzellen aus.

Wir empfehlen zusätzlich die Bestimmung von MDA-LDL (oxidativer Stress) und Nitrotyrosin (nitrosativer Stress) zur differenzierten Erfassung der silent inflamamtion.

Achtung: Das venös entnommene Vollblut muss innerhalb von 4 h zentrifugiert und vom Blutkuchen getrennt werden !

Andernfalls sind falsch hohe Werte durch Freisetzung aus hämolysierten Blut-Eosinophilen zu erwarten.

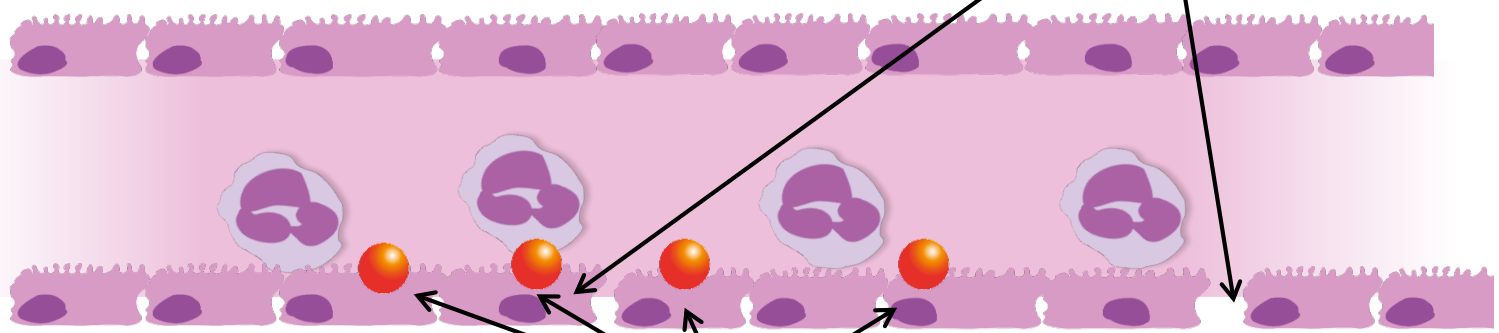
Fazit:

Immunreaktionen im ZNS laufen prinzipiell identisch wie in anderen Organen ab

WENN:

- 1. eine Antigenpräsentation stattfindet und**
- 2. die Blut-Hirn-Schranke durch Immunzellen überwunden wird**

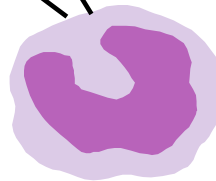
Bildung von interendotheliellen Spalten



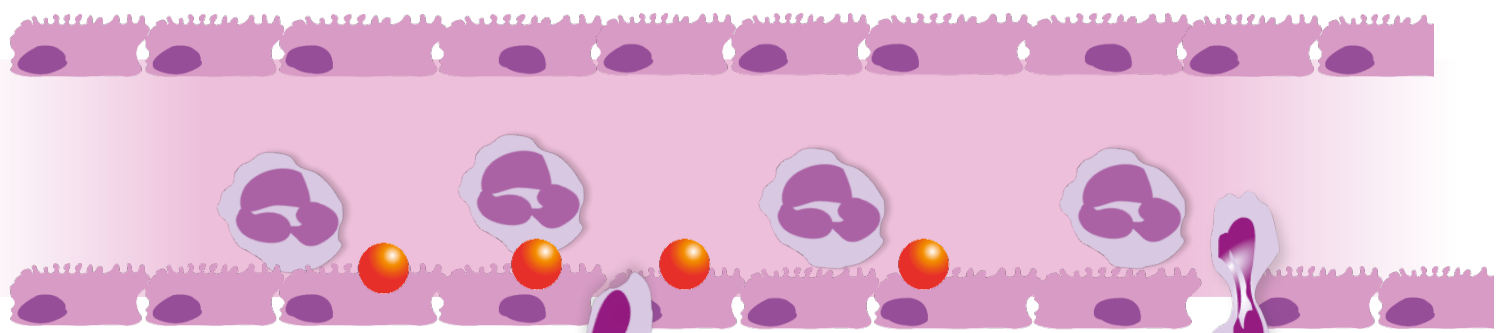
IL-8
TNF- α
IL-1

Induktion von Adhäsionsmolekülen
(ICAM, VCAM, E-Selektin)

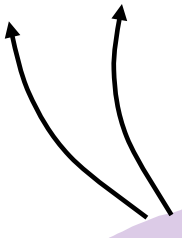
Aktivierte
Makrophagen



Entzündungsherd

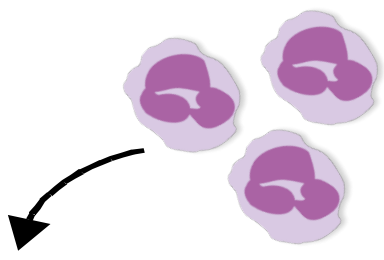


IL-8
TNF- α
IL-1



Entzündungsherd

lytische Enzyme
Kollagenasen
Prostaglandine, Zytokine, ROS

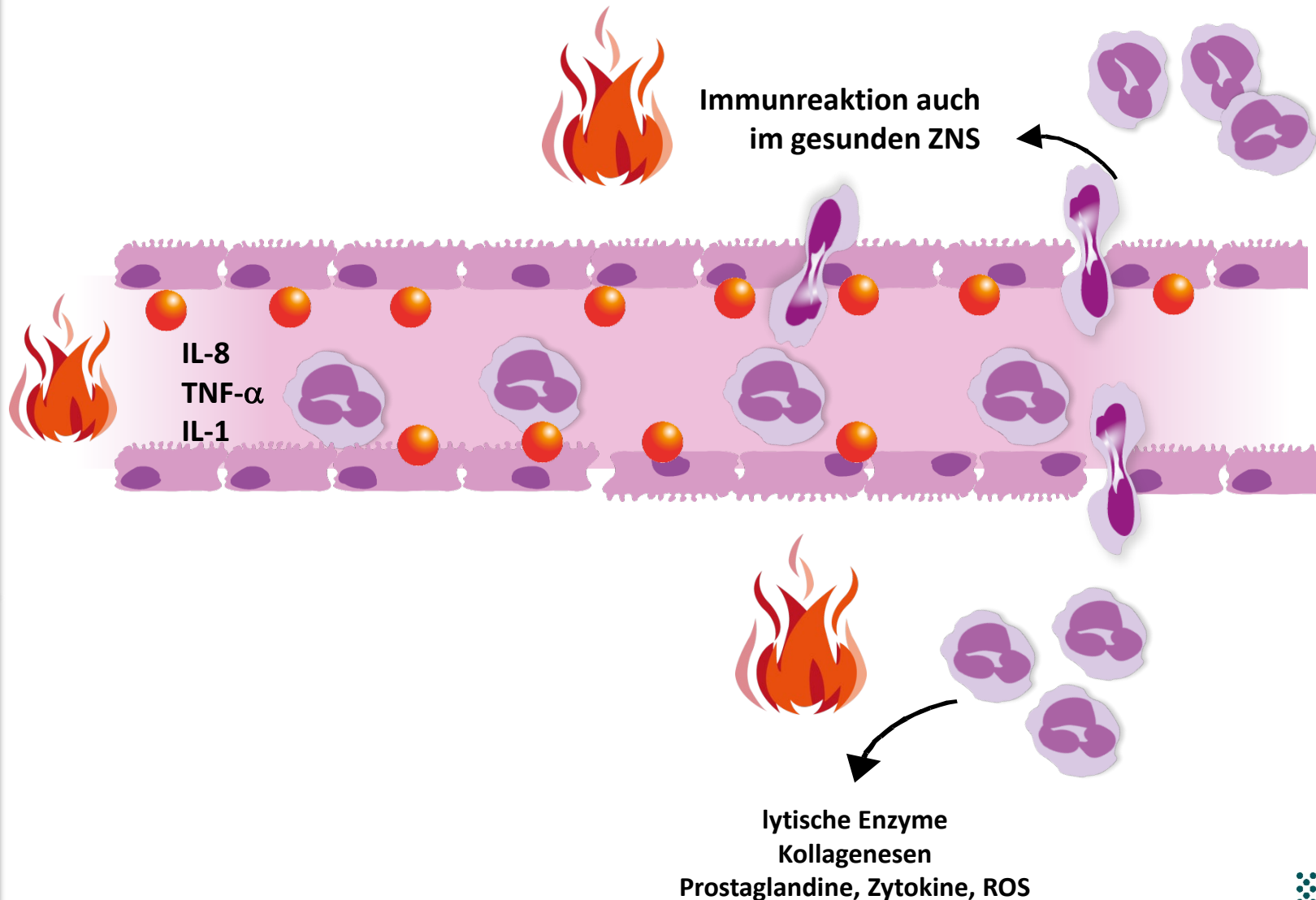


Immunreaktionen nur
am Entzündungsherd, weil gezielte
Anlockung durch „Chemotaxis“

Was passiert bei Patienten mit chronischer systemischer Entzündung?

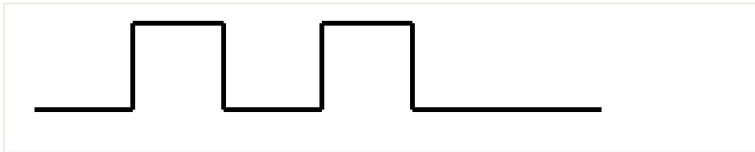
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Nachweis einer Mastzell-assoziierten Entzündung	122	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	1.45	µM	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	94.6	U/l	< 40
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das erhöhte Nitrotyrosin weist auf gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (= nitrosativer Stress).	1322	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	18.4	pg/ml	< 8.1
IP-10 i. Serum (PIA) Nachweis einer systemische myelomonozytären Entzündung (TNF-a) ohne Beteiligung der TH1-Lymphozyten (normales IP-10).	312	pg/ml	< 900

Bei *silent inflammation* kommt es auch im gesunden ZNS-Gewebe zu Immunreaktionen, weil intravasale Entzündungszytokine Adhäsionsmoleküle induzieren.

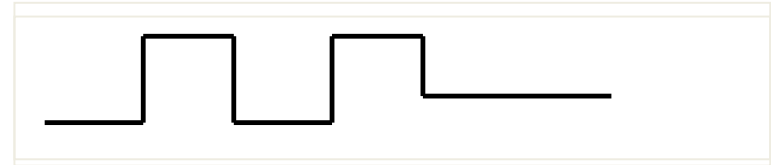


**Systemische Entzündungen
erhöhen die Permeabilität der
Blut-Hirn-Schranke !**

Schubförmige Verläufe sind bei neuroinflammatorischen Erkrankungen typisch !



schubförmig-remittierender Verlauf mit kompletter Remission



schubförmig-remittierender Verlauf mit inkompletter Remission



sekundär chronisch progredienter Verlauf ohne Schübe



primär chronisch progredienter Verlauf mit Schüben

d.h. Inflammationsvermeidung = Schubvermeidung

1. Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke,
Ursachen und Folgen einer
Blut-Hirn-Schrankenstörung

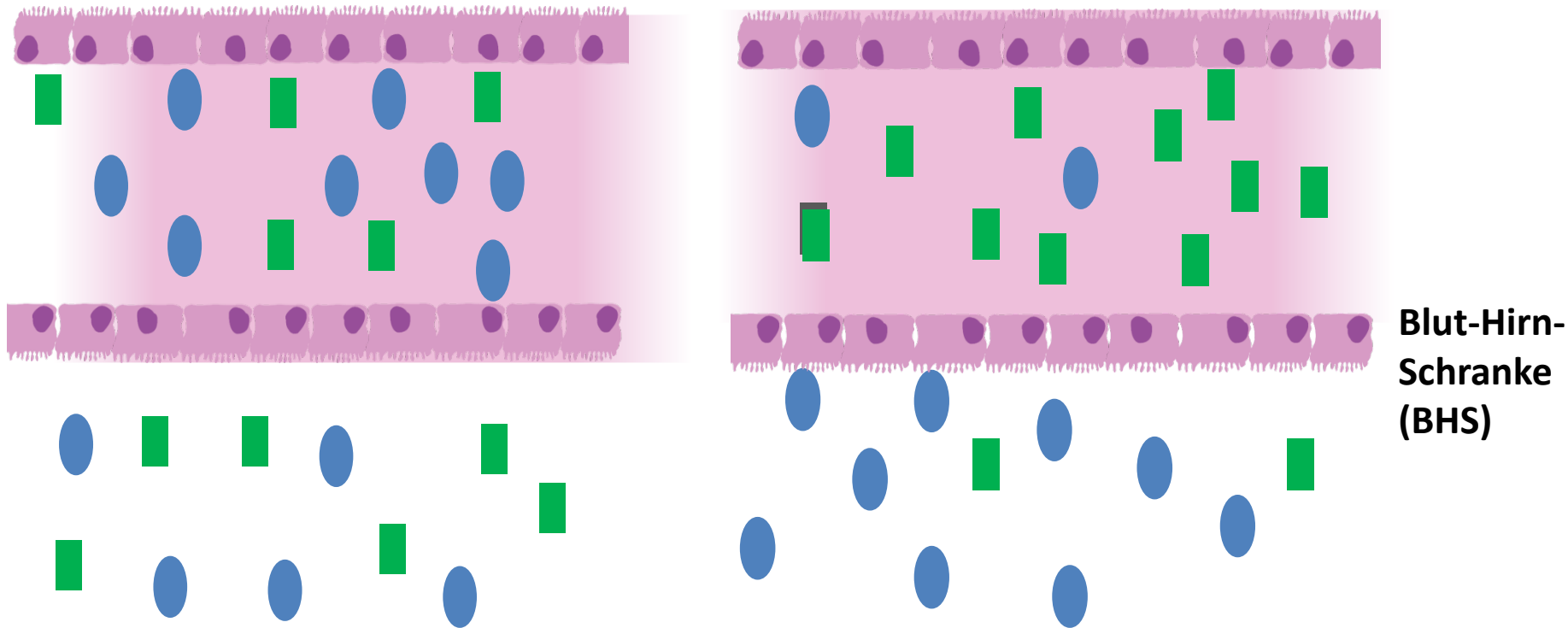
2. Einflussfaktoren auf den **Neurotransmitterhaushalt**

- Entzündung
- Kofaktoren (Vitamine, Spurenelemente)
 - auf die Synthese von Neurotransmittern
 - auf den Abbau von Neurotransmittern

Neurotransmitter sind Botenstoffe des Nervensystems, die Signale von Neuron zu Neuron übertragen



Neurotransmitter haben Funktionen sowohl im Gehirn als auch in der Peripherie



Die Undurchlässigkeit der Blut-Hirnschranke erlaubt die unabhängige Regulation

**Daher erlaubt der Blutspiegel von
Neurotransmittern keinen direkten
Rückschluss auf dessen Verfügbarkeit im
Gehirn**

1. Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke,
Ursachen und Folgen einer
Blut-Hirn-Schrankenstörung

2. Einflussfaktoren auf den **Neurotransmitterhaushalt**

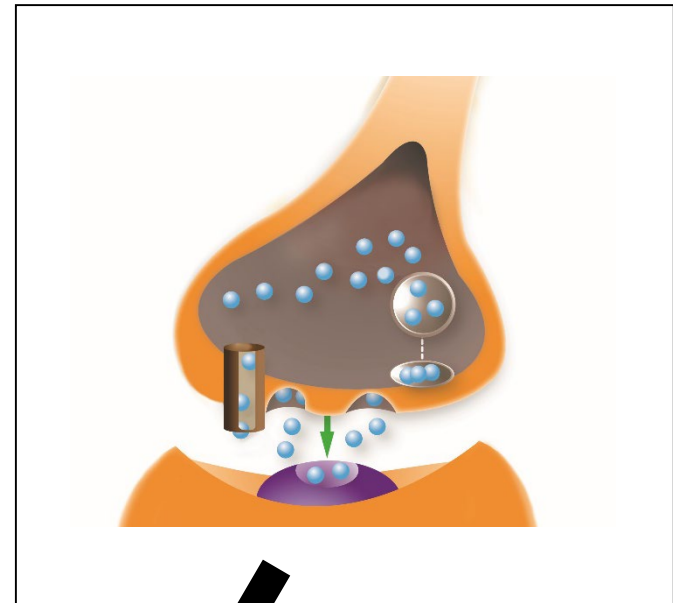
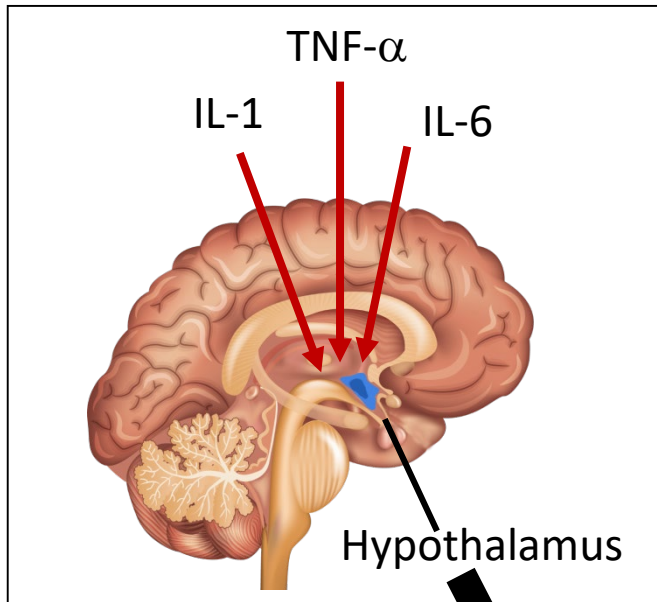
- **Entzündung**
- Kofaktoren (Vitamine, Spurenelemente)
 - auf die Synthese von Neurotransmittern
 - auf den Abbau von Neurotransmittern

Proentzündliche Zytokine

Stören die Blut-Hirnschrankenfunktion

wirken direkt an Zytokin-Rezeptoren im ZNS

verändern den Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel



Fatigue und depressive Symptomatik

Tryptophan

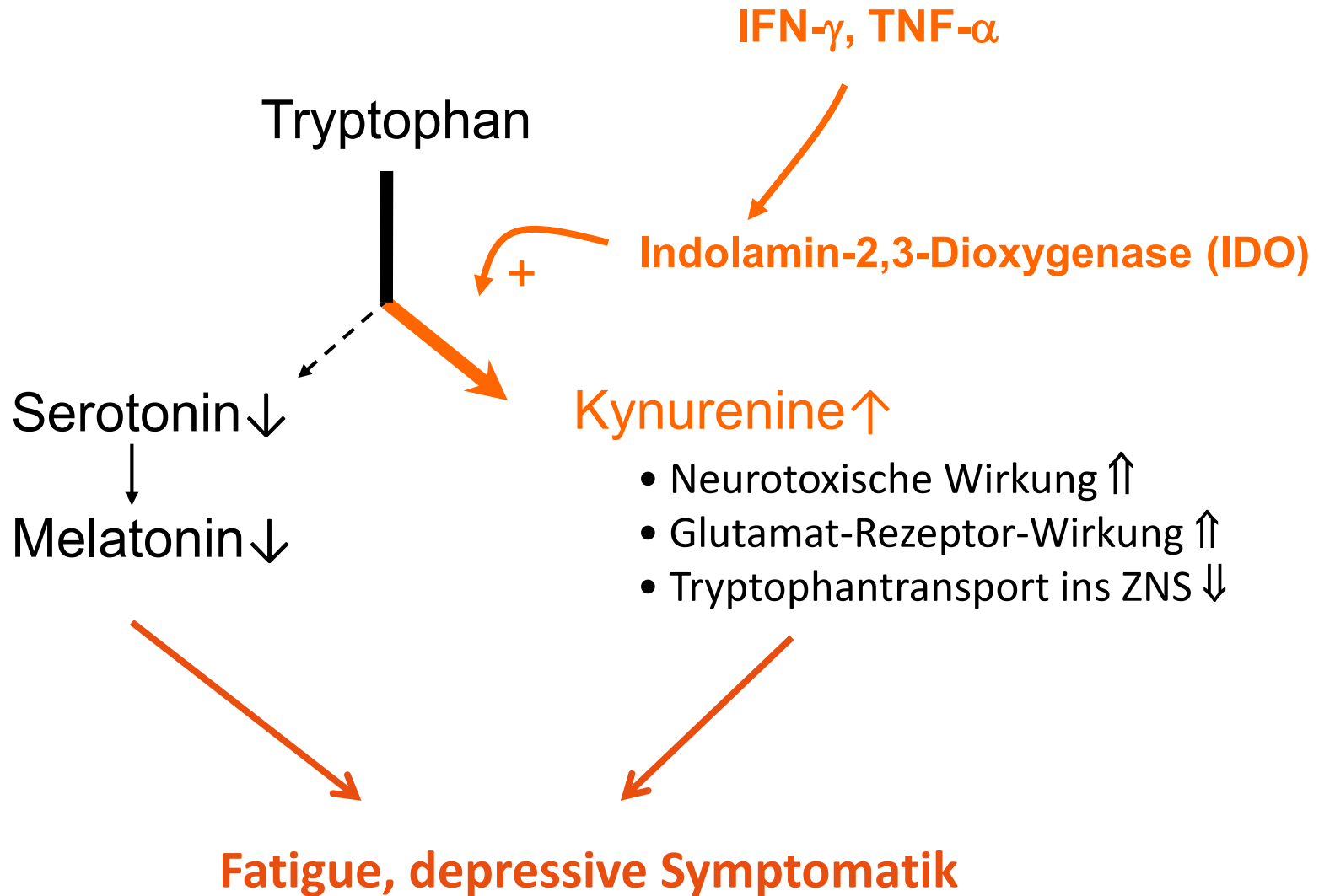


Serotonin



Melatonin

- Stimmung ↑
- Schlaf ↑
- Appetit ↑
- Sexualverhalten ↑



IDO-Aktivität, Tryptophan und Entzündungsmarker sind im Labor messbar

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	0.56	mg/dl	1.21 - 2.30
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	3.98	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	1.75	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	2.3		< 1.6

TNF-alpha i.S.	8.0	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	5.6	pg/ml	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S.	4.5	mg/l	< 3.0
Hinweis auf systemische Entzündung.			

Tryptophan-Supplementierung bei niedrigen Tryptophan-Blutspiegeln?

Nicht bei hoher IDO-Aktivität!

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	0.56	mg/dl	1.21 - 2.30
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	3.98	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	1.75	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	2.3		< 1.6



Erhöhte IDO-Aktivität:

Steigerung der Kynurenin-Bildung
durch Supplementierung??

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	0.73	mg/dl	1.21 - 2.30
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	3.98	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	2.61	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	1.5		< 1.6



Normale IDO-Aktivität:

Keine Steigerung der Kynurenin-Bildung durch Supplementierung zu erwarten

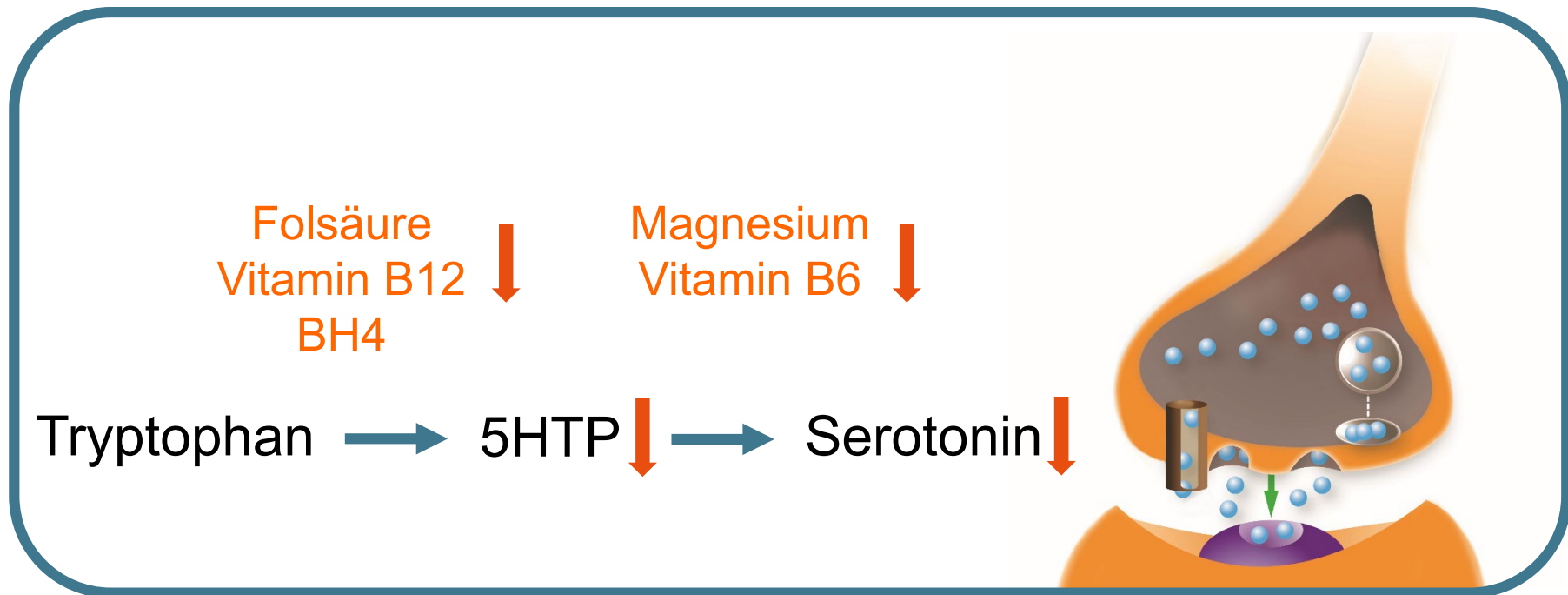
1. Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke,
Ursachen und Folgen einer
Blut-Hirn-Schrankenstörung

2. Einflussfaktoren auf den **Neurotransmitterhaushalt**

- Entzündung
- **Kofaktoren (Vitamine, Spurenelemente)**
 - auf die Synthese von Neurotransmittern
 - auf den Abbau von Neurotransmittern

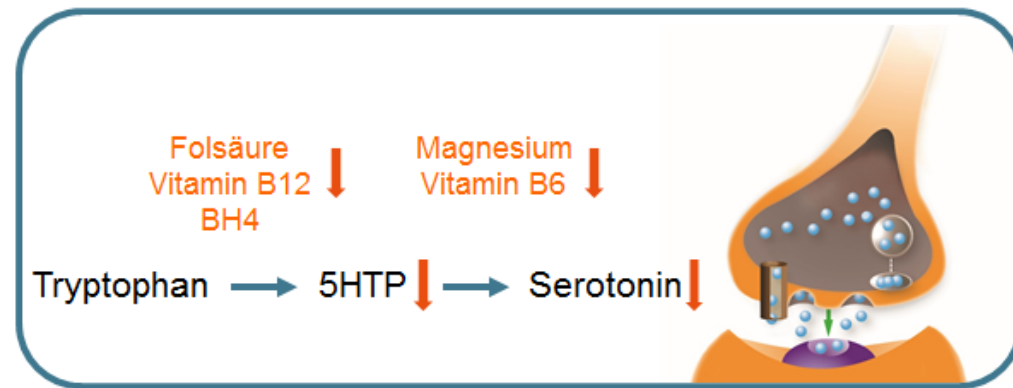
1. Serotonin-/Melatoninsynthese

Hemmung der Serotonin-Synthese durch Mangel an Kofaktoren



Bottiglieri et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; Zhang et al., Neuron 2005;
Turner et al., Pharmacol Ther 2006

B-Vitamin-Status



Bioaktive Vitaminanalytik

Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatormikroorganismen.

Vitamin B1 bioaktiv i.EDTA Blut	36.1	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	62.1	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv i.S.	11.6	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	<150	ng/l	> 358
Folsäure bioaktiv i.S.	<4.00	µg/l	> 8.8

Die Vitamine B1, B2, B12 und Folsäure liegen funktionell auf zu niedrigem Niveau.

Durch Messung der bioaktiven B-Vitamine wird der biologisch aktive Anteil erfasst.

Dietary Folate, Riboflavin, Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Depressive Symptoms in Early Adolescence: The Ryukyus Child Health Study

KENTARO MURAKAMI, PhD, YOSHIHIRO MIYAKE, MD, PhD, SATOSHI SASAKI, MD, PhD, KEIKO TANAKA, DDS, PhD, AND MASASHI ARAKAWA, PhD

Objective: To examine the association between dietary folate, riboflavin, vitamin B-6, and vitamin B-12 and depressive symptoms in a group of adolescents. **Methods:** This cross-sectional study, conducted in all public junior high schools in Naha City and Nago City, Okinawa, Japan, included 3,067 boys and 3,450 girls aged 12 years to 15 years (52.3% of eligible sample). Dietary intake was assessed using a validated, self-administered diet history questionnaire. Depressive symptoms were defined as present when participants had a Center for Epidemiologic Studies Depression Scale score of ≥ 16 . **Results:** The prevalence of depressive symptoms was 22.5% for boys and 31.2% for girls. Folate intake was inversely associated with depressive symptoms in both boys (adjusted odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)] in the highest (compared with the lowest) quintile, 0.60 [0.45, 0.79]; p for trend = .002) and girls (OR [95% CI], 0.61 [0.48, 0.77]; p for trend = $<.001$). Vitamin B-6 intake was inversely associated with depressive symptoms in both boys (OR [95% CI], 0.73 [0.54, 0.98]; p for trend = .02) and girls (OR [95% CI], 0.72 [0.56, 0.92]; p for trend = .002). Riboflavin intake was inversely associated with depressive symptoms in girls (OR [95% CI], 0.85 [0.67, 1.08]; p for trend = .03), but not in boys. No clear association was seen between vitamin B-12 intake and depressive symptoms in either sex. **Conclusions:** This study suggests that higher intake of dietary B vitamins, particularly folate and vitamin B-6, is independently associated with a lower prevalence of depressive symptoms in early adolescence. **Key words:** diet, B vitamins, depression, youth, Japan, epidemiology.

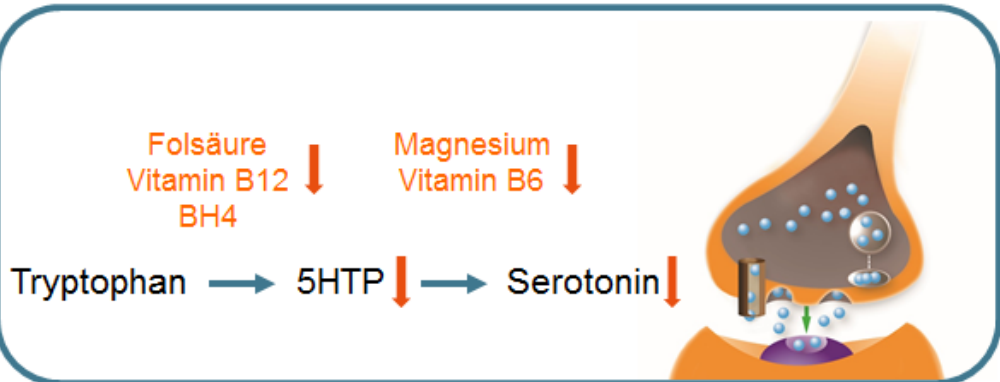
Psychosom Med 2010

Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time¹⁻³

Kimberly A Skarupski, Christine Tangney, Hong Li, Bichun Ouyang, Denis A Evans, and Martha Clare Morris

Am J Clin Nutr 2010

Vollblutmineralienstatus



Mineralstoffanalyse im Vollblut - erw

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich	Abweichung vom Median *
Magnesium	27,5 mg/l	30 - 40	-20 %
Selen	125 µg/l	90 - 230	17 %
Zink	4,1 mg/l	4,5 - 7,5	-24 %
Calcium	65 mg/l	55 - 70	7 %
Kalium	1642 mg/l	1386 - 1950	4 %
Natrium	1650 mg/l	1500 - 1850	1 %
Phosphor	405 mg/l	403 - 577	-6 %
Chrom	0,41 µg/l	0,14 - 0,52	71 %
Kupfer	0,75 mg/l	0,70 - 1,39	-9 %
Mangan	14,2 µg/l	8,3 - 15,0	27 %
Molybdän	0,5 µg/l	0,3 - 1,3	0 %

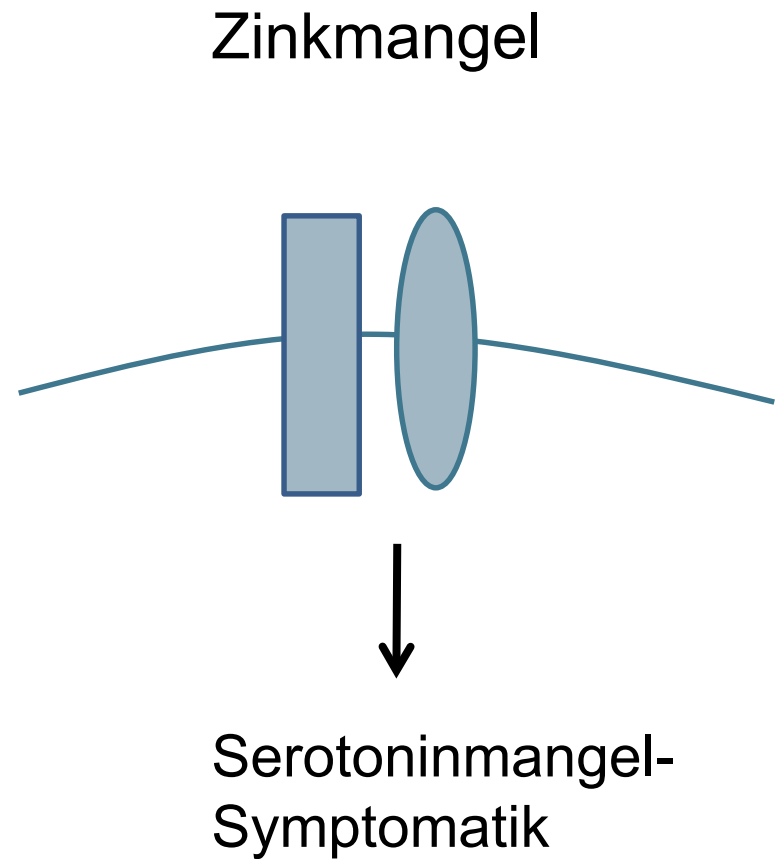
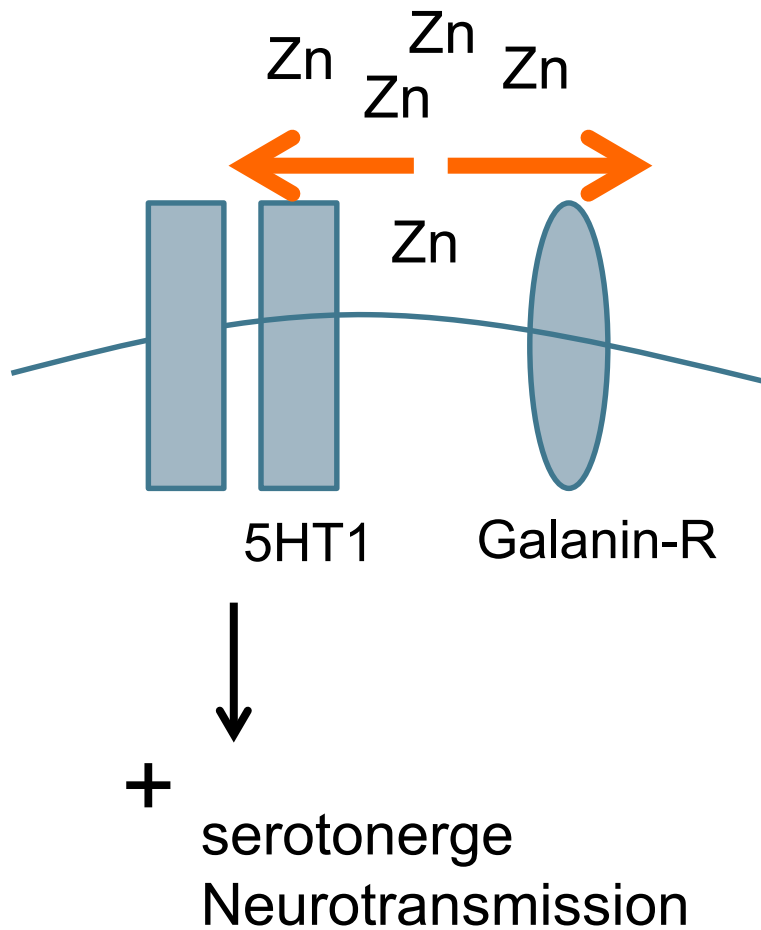
Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Aluminium	10,1 µg/l	< 11,4	
Arsen	6,8 µg/l	< 1,2	
Blei	8,9 µg/l	< 28	
Cadmium	0,4 µg/l	< 0,6	
Nickel	12,4 µg/l	< 3,8	
Quecksilber	0,8 µg/l	< 1,0	

Magnesiummangel und gleichzeitig toxische Nickelbelastung

2. Serotonerge Neurotransmission

Zink ist essentiell für die Funktion des Serotonin-Rezeptors



Zinkmangel begünstigt die Entwicklung von Depression?

OPEN ACCESS Freely available online



Zinc Deficiency Is Common in Several Psychiatric Disorders

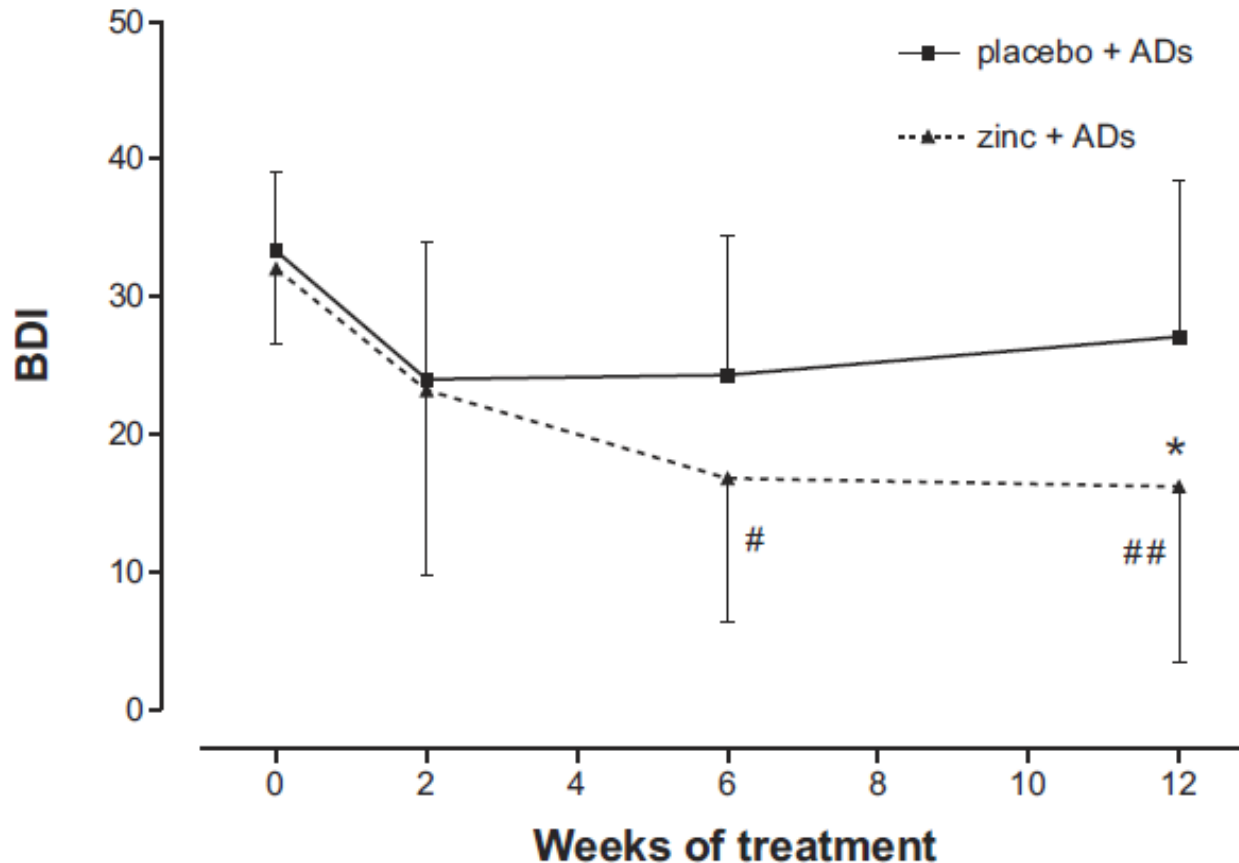
Ole Grønli^{1,2*}, Jan Magnus Kvamme¹, Oddgeir Friborg^{2,3}, Rolf Wynn^{1,2}

¹ Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, Tromsø, Norway, ² Division of Addictions and Specialized Psychiatric Services, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway, ³ Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, Tromsø, Norway

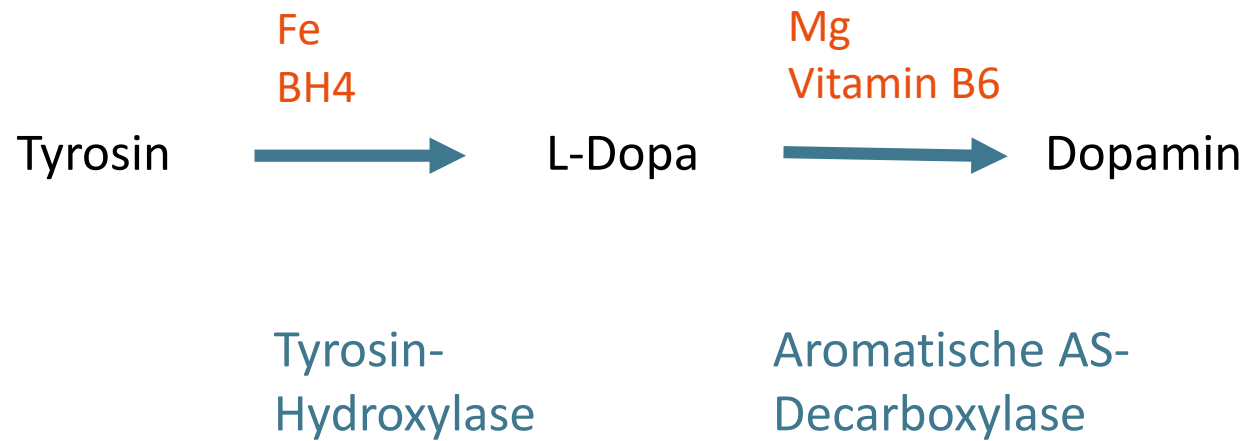
Zinc as a marker of affective disorders

Marcin Siwek^{1,2,#}, Bernadeta Szewczyk^{2,#}, Dominika Dudek^{1,2},
Krzysztof Styczeń^{2,5}, Magdalena Sowa-Kućma², Katarzyna Młyniec^{2,3},
Agata Siwek^{2,4}, Leszek Witkowski^{2,5}, Bartłomiej Pochwat^{2,4},
Gabriel Nowak^{2,4}

Zinkgabe unterstützt den therapeutischen Effekt von Antidepressiva



3. Dopaminsynthese



BH4 - Tetrahydrobiopterin

Biosynthese von Tetrahydrobiopterin braucht Magnesium und Zink

GTP (Guanosin-Triphosphat)




















Mg
Zn

Tetrahydrobiopterin

Mineralstoffanalyse im Vollblut - erweitertes Profil "11 + 6" (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

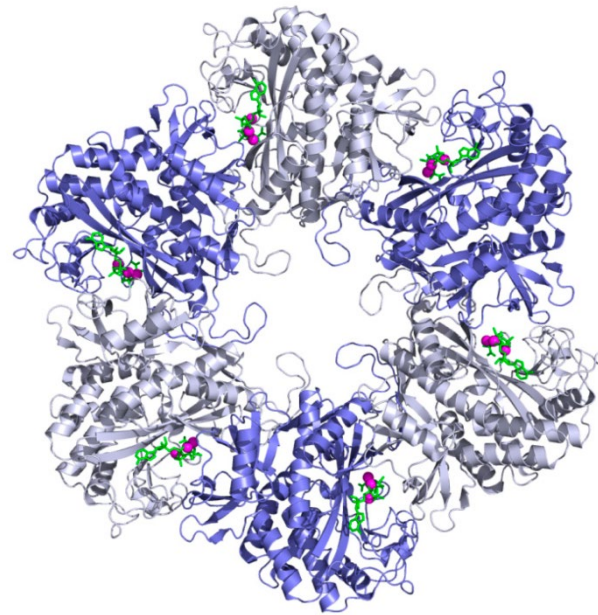
Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Abweichung vom Median *
Magnesium	33,2 mg/l	30 - 40		-3 %
Selen	65,6 µg/l	90 - 230		-39 %
Zink	3,4 mg/l	4,5 - 7,5		-37 %
Calcium	64 mg/l	55 - 70		5 %
Kalium	1602 mg/l	1386 - 1950		1 %
Natrium	1756 mg/l	1500 - 1850		7 %
Phosphor	441 mg/l	403 - 577		2 %
Chrom	0,3 µg/l	0,14 - 0,52		25 %
Kupfer	0,9 mg/l	0,70 - 1,39		10 %
Mangan	8,7 µg/l	8,3 - 15,0		-22 %
Molybdän	0,5 µg/l	0,3 - 1,3		0 %
Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:				
Aluminium	<10,0 µg/l	< 11,4		
Arsen	0,2 µg/l	< 1,2		
Blei	4,3 µg/l	< 28		
Cadmium	3,5 µg/l	< 0,6		
Nickel	0,2 µg/l	< 3,8		
Quecksilber	11,2 µg/l	< 1,0		

4. Der Abbau des Neurotransmitters Glutamat ist manganabhängig

Glutamat














Glutamin









**Glutaminsynthetase
(manganabhängig)**

Mineralstoffanalyse im Vollblut - erweitertes Profil "11 + 6" (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Abweichung vom Median *
Magnesium	27,5 mg/l	30 - 40		-20 %
Selen	125 µg/l	90 - 230		17 %
Zink	4,1 mg/l	4,5 - 7,5		-24 %
Calcium	65 mg/l	55 - 70		7 %
Kalium	1642 mg/l	1386 - 1950		4 %
Natrium	1650 mg/l	1500 - 1850		1 %
Phosphor	405 mg/l	403 - 577		-6 %
Chrom	0,41 µg/l	0,14 - 0,52		71 %
Kupfer	0,75 mg/l	0,70 - 1,39		-9 %
Mangan	4,4 µg/l	8,3 - 15,0		-61 %
Molybdän	<0,2 µg/l	0,3 - 1,3		-80 %

Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Aluminium	24,2 µg/l	< 11,4		
Arsen	5,8 µg/l	< 1,2		
Blei	8,9 µg/l	< 28		
Cadmium	0,3 µg/l	< 0,6		
Nickel	0,4 µg/l	< 3,8		
Quecksilber	20,1 µg/l	< 1,0		

Mangan-Unterversorgung



Veränderung der Neurotransmission



Suszeptibilität für Epilepsie

Takeda, Manganese action in brain function. Brain Res Rev 2003 ;41:79-87.

Konsequenzen für die Praxis

Systemische Entzündung fördern Neuroinflammation durch :

- Schädigung der Blut-Hirn-Schranke
- Beeinflussung des Neurotransmitterhaushaltes (Aufbau und Abbau)

→ Periphere proentzündliche Zytokine sollten normalisiert werden

Aus Blutspiegeln der Neurotransmitter darf nicht unkritisch auf die ZNS-Verfügbarkeit geschlossen werden

Spurenelemente und B-Vitamine sind essentiell für die Synthese und den Abbau von Neurotransmittern

Zink ist essentiell für die Funktion des Serotonin-Rezeptors

Toxische Metalle im Blut hemmen die Aufnahme von essentiellen Spurenelementen ins ZNS