

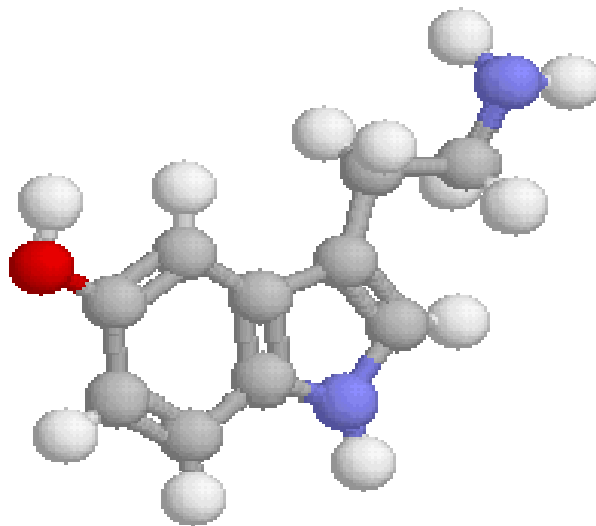
Τ.Ε.Ι. ΚΡΗΤΗΣ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΘΕΜΑ: Η Σεροτονίνη ,πώς αυτή Συνδέεται με τις Διατροφικές Διαταραχές, την Ποσότητα και Ποιότητα Κατανάλωσης Τροφής.

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ : ΒΟΝΤΑ ΕΛΕΝΗ
ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ:ΤΟΥΤΟΥΔΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

Το μόριο της ευτυχίας



Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	4
Abstract	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
Ο ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ.....	8
Ανακάλυψη και Χημική σύσταση σεροτονίνης.....	8
1.2 Πρόδρομες ενώσεις και μεταβολικά μονοπάτια σύνθεσης σεροτονίνης.....	9
1.3 Ομάδες υποδοχέων σεροτονίνης.....	13
1.4 Υποδοχείς 5-HT1	14
α. 5-HT1A υποδοχείς.....	14
β. 5-HT1B υποδοχείς.....	15
γ. 5-HT1D υποδοχείς.....	15
δ. 5-HT1E υποδοχείς.....	16
ε. 5HT1F υποδοχείς.....	16
1.5 Υποδοχείς 5-HT2	16
α. 5-HT2A υποδοχείς.....	17
β. 5HT2B υποδοχείς.....	17
γ. 5HT2C υποδοχείς.....	18
1.6 Υποδοχείς 5-HT3	18
1.7 5HT4 υποδοχείς.....	19
1.8 5-HT5A υποδοχείς.....	20
1.9 5HT6 υποδοχείς.....	20
1.10 5-HT7 υποδοχείς.....	21
1.11 Ανθρώπινος οργανισμός και σεροτονίνη.....	21
1.12 Εγκέφαλος και σεροτονίνη.....	22
1.13 Μηχανισμός μεταφοράς νευρικών ώσεων του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη.....	25
1.14 Επιλογή τροφής και σεροτονίνη.....	26
2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ ΜΕ ΘΕΜΑ ΤΗΝ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ.....	28
2.1 Διαιτολόγιο με υψηλή συγκέντρωση σε υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Επιπτώσεις στα επίπεδα σεροτονίνης.....	28
2.2 Αναφορά ερευνών σχετικά με τα επίπεδα σεροτονίνης και την ρύθμιση της όρεξης.....	33
2.3 Επιθυμία κατανάλωσης σοκολάτας και επιπτώσεις στα επίπεδα σεροτονίνης..... (Chocolate craving).....	39
2.4 Πρόσληψη καφεΐνης και επίπεδα σεροτονίνης.....	41
3. ΣΧΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ –ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	43
3.1 Κατάθλιψη κ Μανία.....	43
3.2 Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής.....	43
3.2.1 Ψυχογενής ανορεξία.....	44
3.2.2 Νευρογενής βουλιμία.....	46
3.2.3 Παχυσαρκία.....	48
3.3 Αναφορά φαρμακευτικών σκευασμάτων. Χρήση και επιπτώσεις στην όρεξη του ατόμου.....	52
3.3.1 Τρίκυκλικά / Πολυκυκλικά Αντικαταθλιπτικά.....	52
3.3.2 Αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς.....	53
α. Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης SSRI.....	53

β. Φλουοξετίνη.....	53
γ. Τραζοδόνη.....	54
3.3.3 Φαρμακευτικά σκευάσματα που επηρεάζουν τα επίπεδα σεροτονίνης.....	54
α. Τρυπτοφάνη.....	54
β. Αναστολείς της αποδόμησης της σεροτονίνης.....	54
γ. Αναστολείς της πρόσληψης και αποθήκευσης σεροτονίνης από τα νευρωνικά κυστίδια.....	54
δ. Κυπροεπταδίνη (Cyproheptadine).....	55
ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ.....	56
4.1 Περιεκτικότητα τροφίμων σε σεροτονίνη.....	56
4.2 Επίπεδα σεροτονίνης και πως αυτά σχετίζονται με την διάθεση μας και την σωματική μας υγεία.....	60
4.3 Επιπτώσεις ορισμένων ομάδων τροφίμων στα επίπεδα σεροτονίνης.....	62
4.3.1 Μακροθρεπτικά στοιχεία.....	63
α. Υδατάνθρακες :.....	63
β. Λίπη:.....	63
γ. Τρυπτοφάνη:.....	64
4.3.2 Βιταμίνες.....	65
α. Νιασίνη ή βιταμίνη Β3:.....	65
β. Βιταμίνη Β6 ή Πυριδοξίνη.....	66
γ. Βιταμίνη Β12 ή κοβαλαμίνη και Βιταμίνη Β10 ή φυλλικό οξύ ή φολικό οξύ.....	67
δ. Βιταμίνη C.....	68
4.3.3 Μακροστοιχεία.....	68
Μαγνήσιο.....	68
4.3.4 Ιχνοστοιχεία:.....	69
α. Σίδηρος Fe.....	69
β. Ψευδάργυρος (Zn):.....	69
4.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	70
4.5 Σύνθεση Διαιτολογίου που αποσκοπεί στην αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης εγκεφάλου.....	72
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ -1930 KCAL.....	73
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ 1960 kcal.....	75
4.6 Σχολιασμός.....	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:.....	80

Περίληψη

Στην εργασία αυτή γίνεται αναλυτική περιγραφή των σταδίων σύνθεσης της σεροτονίνης και αναφορά των πρόδρομων ενώσεων της. Επίσης αναφέρονται αναλυτικά όλα τα είδη 5-HT υποδοχέων (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT6, 5-HT7) και πώς αυτοί επηρεάζουν την απελευθέρωση και την δραστηριότητα του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη.

Η εργασία επικεντρώνεται στην σημαντικότητα της σεροτονίνης και πώς αυτή μπορεί να επηρεάσει την διάθεση του ατόμου ανάλογα με την συγκέντρωση της τρυπτοφάνης, η οποία αποτελεί πρόδρομη ένωση της σεροτονίνης και την περιεκτικότητα ενός τροφίμου σε αυτή. Συγκεκριμένα περιγράφεται αναλυτικά με την βοήθεια πειραμάτων που έχουν πραγματοποιηθεί η επίπτωση που έχει η επιλογή ενός διαιτολογίου καθορισμένης περιεκτικότητας σε μακροθρεπτικά συστατικά και κυρίως υψηλής περιεκτικότητας υδατανθράκων ή υψηλής περιεκτικότητας πρωτεϊνών.

Γίνεται ακόμη αναφορά για το πώς σχετίζονται τα επίπεδα σεροτονίνης με την επιθυμία κατανάλωσης σοκολάτας αλλά και την κατανάλωση καφεΐνης.

Αναφέρονται έρευνες που σχετίζουν τα επίπεδα σεροτονίνης εγκεφάλου με την ποσοτική της παραγωγή και με την εμφάνιση διάφορων Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής, όπως η Ψυχογενής Ανορεξία ή η Ψυχογενής Βουλιμία. Στην νευρογενή ανορεξία έχει βρεθεί μειωμένη σεροτονινεργική δραστηριότητα ενώ στην νευρογενή βουλιμία τροποποιημένη απάντηση στις σεροτονινεργικές δοκιμασίες πρόκλησης..

Στην συνέχεια ακολουθεί μια σύντομη περιγραφή φαρμάκων όπου χρησιμοποιούνται σε ψυχιατρικές ασθένειες ή συναισθηματικές διαταραχές και πώς αυτά επηρεάζουν την συγκέντρωση της σεροτονίνης, βελτιώνοντας έτσι την ψυχική διάθεση και αυξάνοντας ή μειώνοντας την όρεξη για μεγαλύτερη πρόσληψη υδατανθράκων ή πρωτεϊνών.

Τέλος γίνεται συζήτηση για τρόφιμα που περιέχουν σεροτονίνη ή τρυπτοφάνη και κατά πόσο αυτά επηρεάζουν την διάθεση του ατόμου και τι επιπτώσεις έχουν στην ψυχική και σωματική μας υγεία. Γίνεται αναλυτικά αναφορά σε κάθε ομάδα απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων, ξεκινώντας από τα μακροθρεπτικά στοιχεία, συμπεριλαμβάνοντας τις σημαντικότερες βιταμίνες (Νιασίνη, Πυριδοξίνη, Βιταμίνη B12, φυλλικό οξύ, Βιταμίνη C), τα μακροστοιχεία (μαγνήσιο) μέχρι και κάποια ιχνοστοιχεία (σίδηρο και ψευδάργυρο) και το πώς αυτά τα στοιχεία βοηθούν στην δράση της σεροτονίνης. Μετά από προσεκτική μελέτη και σύμφωνα με δεδομένα που υπάρχουν δίνεται προτεινόμενο διαιτολόγιο, το οποίο αποσκοπεί στην αύξηση των επιπέδων τρυπτοφάνης στο αίμα άρα και στην αύξηση της συγκέντρωσης της σεροτονίνης στον εγκέφαλο.

Abstract

In this thesis all the stages of serotonin's production are described. Moreover all types of 5-HT receptors are being mentioned (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT6, 5-HT7) and how they mediate the release and the capacitation of the neurotransmitter, serotonin.

This thesis points out the significance of this neurotransmitter is and how serotonin can affect our mood depending on the concentration of tryptophan (precursors of serotonin) levels, in blood and the concentration of tryptophan in food. The most important experiments that prove the significance of serotonin are being mentioned and all effects of a diet rich in carbohydrates or in proteins too. Therefore this thesis illustrates the connection between chocolate craving and carbohydrate craving with brain serotonin levels, and some information about the caffeine consumption trends.

Various theories arose linking abnormalities of 5-HT (5-hydroxytryptamine) function to the development of a number of psychiatric disorders, such as anorexia nervosa and bulimia nervosa.

It has been proved that patients who suffer from anorexia nervosa have a low serotonin capacitation while patients who suffer from bulimia nervosa have a different reaction of serotonin. It's worth mentioning that anorexic patients who no longer suffer from this type of disorder have an increased serotonin function.

This thesis follows with the description of psychotherapeutic drugs that now are available and effective in psychiatric disorders and emotional disorders and how these drugs affect the brain serotonin levels, improving someone's mood and increasing or decreasing the desire to eat or choose between the carbohydrates or proteins.

Finally, the concentration of serotonin that is being contained in all type of foods, is discussed as well as, if they affect human's mood. Does this fact affects our mental and physical health? Moreover most important elements who seem to affect serotonin levels are being mentioned, beginning from most crucial vitamins (niacin, pyridoxine, Vitamin B12, folate, Vitamin C) macro elements (magnesium) and microelements (iron, zinc). After considering all these crucial facts a diet is constructed in order to increase at first the tryptophan levels in our blood and then the concentration of brain serotonin levels.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σεροτονίνη ή 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT) αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως ισχυρό αγγειοσυσταλτικό στον ορό του αίματος. Απομονώθηκε το 1948 από τον Page και αργότερα βρέθηκε ότι συσχετίζεται με το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Αποτελεί μια βιογενή αμίνη (οργανικά μόρια - οι αμίνες είναι παράγωγα της αμμωνίας (NH₃), όπου ένα ή περισσότερα άτομα υδρογόνου έχουν αντικατασταθεί από την αλκυλική (CH₃) ή αρυλική (οποιοδήποτε παράγωγο αποτελείται από ένα απλό αρωματικό δακτύλιο) η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ).

Συγκεκριμένα η σεροτονίνη παράγεται από την επίφυση που έχει το μέγεθος ενός μπιζελιού και βρίσκεται τοποθετημένη, βαθιά στο κέντρο του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Ένας ενήλικας άντρας έχει μια συγκέντρωση των 5 έως 10 mg 5-υδροξυτρυπταμίνης, (J.Siegel et al 1993,) από τα οποία το 90% βρίσκεται στον πεπτικό σωλήνα και συγκεκριμένα στα εντεροχρωμιοφίλλα κύτταρα του εντέρου. Στα αιμοπετάλια, τα οποία περιέχουν όλη την κυκλοφορούσα 5-HT, κατανέμεται περίπου το 8% αυτής, και το υπόλοιπο 2% σε άλλες περιφερικές εντοπίσεις.

Ένας από τους ρόλους του νευροδιαβιβαστή (βιοχημική ένωση η οποία χρησιμεύει στην μεταβίβαση πληροφοριών από έναν νευρώνα στον επόμενο), είναι να επιτρέπει και να ελέγχει πολυάριθμες λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα όπως την όρεξη, την ρύθμιση θερμοκρασίας, την διάθεση, την καρδιαγγειακή λειτουργία, την μυϊκή σύσπαση, την ενδοκρινή λειτουργία και την κατάθλιψη. (Jacobs et al 1992)

Το πρώτο βήμα στην σύνθεση της σεροτονίνης είναι η μεταφορά του αμινοξέος L-τρυπτοφάνη από το αίμα στον εγκέφαλο. Η αρχική πηγή της τρυπτοφάνης είναι η πρωτεΐνη, η οποία περιέχεται στις τροφές. Η είσοδος της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο σχετίζεται όχι μόνο με την συγκέντρωση της στο αίμα αλλά και με την συγκέντρωση των άλλων απαραίτητων αμινοξέων. Έτσι μειώνοντας της διαιτητική πρόσληψη της τρυπτοφάνης ενώ αυξάνουμε την πρόσληψη των άλλων αμινοξέων με τα οποία ανταγωνίζεται για την μεταφορά της στον εγκέφαλο μειώνεται η περιεκτικότητα σε 5-HT στον εγκέφαλο αλλάζοντας έτσι τον τρόπο συμπεριφοράς της λειτουργίας της 5-HT.

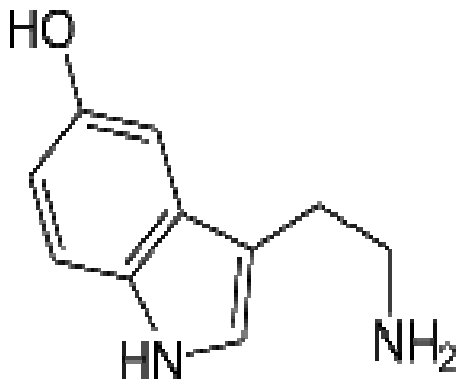
Η σεροτονίνη είναι ο περισσότερο μελετημένος νευροδιαβιβαστής στις διαταραχές πρόσληψης της τροφής. Καθώς έχουν παρατηρηθεί διαταραχές του σεροτονεργικού συστήματος τόσο κατά την διάρκεια διαφόρων διαταραχών πρόσληψης τροφής όσο και μετά την θεραπεία τους, γεγονός που οδηγεί στη υπόθεση ότι η δυσλειτουργία του σεροτονεργικού συστήματος μπορεί να συμμετάσχει στην αιτιοπαθγένεια των διαταραχών πρόσληψης τροφής. (Jimerson et al 2006. Wondelich et al 2006)

1. Ο ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

1.1 Ανακάλυψη και Χημική σύσταση σεροτονίνης.

Η **ινδοληαλκυλαμίνη (IAA)** (είναι φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία δρουν στο σεροτονεγικό σύστημα) **5 – υδροξυτρυπταμίνη (5-HT,σεροτονίνη)** είχε αρχικά ανιχνευτεί λόγω επιπτώσεων που παρουσίαζε στο καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι γνωστό από τα μέσα του 19ου αιώνα ότι μετά τον σχηματισμό θρόμβων στο αίμα, ο ορός δημιουργεί μια ουσία που συστέλλει τις λείες μυϊκές ίνες με σκοπό να αυξήσει τον αγγειακό τόνο. Κατά τις αρχές του 20ου αιώνα, βρέθηκε ότι η πηγή αυτής της ουσίας ήταν τα αιμοπετάλια και αργότερα το 1940 ο Page και η συνεργάτες του απομόνωσαν και χαρακτήρισαν αυτό το «τονωτικό» συστατικό στον ορό σεροτονίνη. (Rapport, M et al, 1948)

Η δομή της σεροτονίνης φαίνεται παρακάτω:



Εικόνα 1.1 Δομή της σεροτονίνης

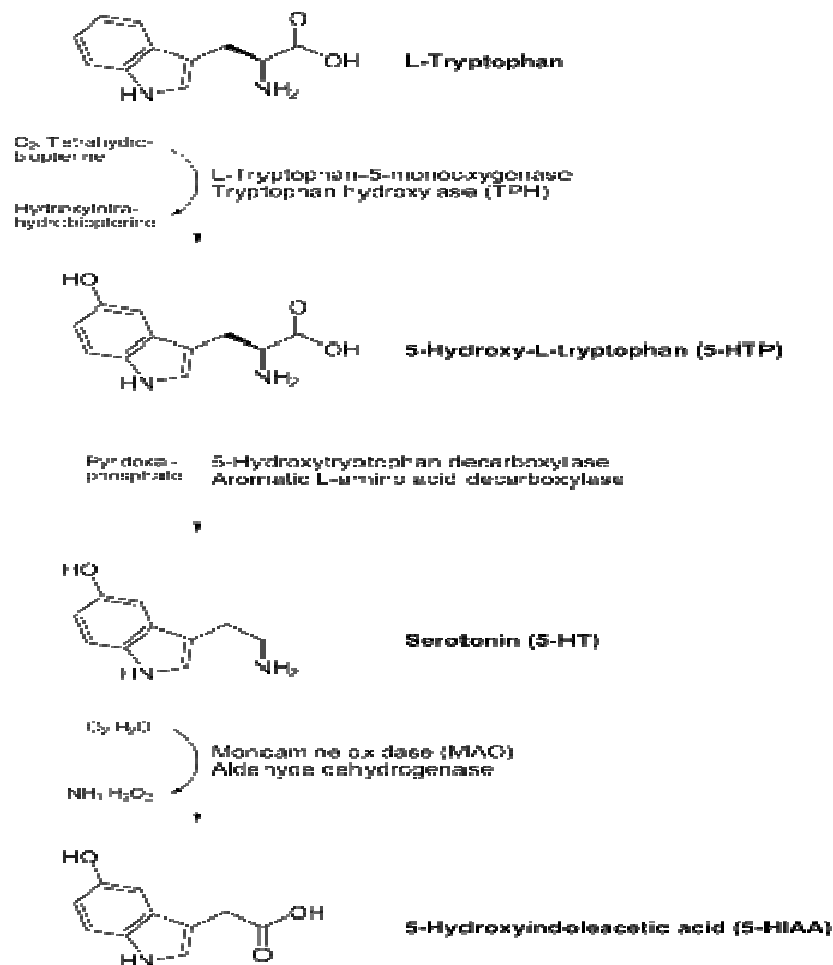
(Basic Neurochemistry, Editors: George J.Siegel / Bernard W.Agranoff R.Wayne, Albers / Perry B Molinoff 1993, Raven Press, New York)

Εξετάζοντας την δομή της σεροτονίνης παρατηρούμε ότι αποτελείται από μια **αρωματική ένωση**, στην πέμπτη θέση της οποίας συνδέεται μια υδροξυλομάδα (OH). Επίσης αποτελείται και από έναν δακτύλιο

πυρόλης και από μια αμίνη, η οποία κάνει την 5 –υδροξυτρυπταμίνη υδρόφιλη ουσία. Έτσι δεν διαπερνά την λιπόφιλη αιματοεγκεφαλική μεμβράνη άμεσα. Η ιδιότητα αυτή ανακαλύφθηκε το 1953 από τον Twarog et al (George J.Siegel 1994) που απέδειξαν ότι η σύνθεση της 5 – υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) γινόταν στον εγκέφαλο, και παίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του. Ποικίλες θεωρίες συνδέουν την μη σωστή λειτουργία της 5-HT με την ανάπτυξη πολλών ψυχιατρικών ασθενειών. Ψυχοθεραπευτικά φάρμακα τα οποία είναι αποτελεσματικά στην κατάθλιψη, σε άτομα με διαταραχή άγχους και την σχιζοφρένεια, είναι πλέον διαθέσιμα στην φαρμακευτική αγορά, κάποια από αυτά τα φάρμακα έχουν ισχυρή και κάποια άλλα επιλεκτική δράση στους σεροτονεργικούς νευρώνες του εγκεφάλου.

1.2 Πρόδρομες ενώσεις και μεταβολικά μονοπάτια σύνθεσης σεροτονίνης.

Το αμινοξύ L-τρυπτοφάνη λειτουργεί ως πρόδρομη ένωση για την σύνθεση της 5-HT (George Siegel, 1994,). Όλα τα κύτταρα που περιέχουν την 5-HT δεν σημαίνει ότι την συνθέτουν κιόλας. Για παράδειγμα τα αιμοπετάλια δεν συνθέτουν την 5-HT, αλλά την συσσωρεύουν από το πλάσμα με κάποιο ενεργό μηχανισμό μεταφοράς όπου βρίσκεται στην μεμβράνη τους. Συγκεκριμένα κύτταρα του εγκεφάλου συνθέτουν την 5-HT. Η σύνθεση και το αρχικό μεταβολικό μονοπάτι της φαίνονται παρακάτω:



Εικόνα 1.2: Η βιοσύνθεση και ο καταβολισμός της σεροτονίνης.

(John D Fernstrom, PhD, Dietary effects on brain serotonin synthesis: relationship to appetite regulation Am J Clin Nutr 1985;42:1072-1082.)

Το πρώτο βήμα στην σύνθεση της σεροτονίνης (όπως αναλυτικά απεικονίζεται στην Εικόνα 1.2) είναι η μεταφορά του αμινοξέος L-τρυπτοφάνη από το αίμα στον εγκέφαλο. Σεροτονεργικοί νευρώνες περιέχουν ένα ένζυμο, την L-τρυπτοφάνη-5-μονοοξυγενάση (TPH) ή αλλιώς υδροξυλάση της τρυπτοφάνης, όπου μετατρέπει την L-τρυπτοφάνη σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP). Το ένζυμο αυτό βρίσκεται μόνο στα κύτταρα όπου συντίθεται η 5-HT αλλά και στον εγκέφαλο η κατανομή του είναι ίδια με αυτή της σεροτονίνης. Το ένζυμο αυτό ενσωματώνει στο υπόστρωμα του, (στην περίπτωση μας η L-τρυπτοφάνη) **μοριακό O_2** και παρουσιάζει την παρουσία του συμπαραγόντα (μη πρωτεϊνική χημική ένωση η οποία

συνδέεται σε μια πρωτεΐνη για να βοηθήσει στην δράση της) **L-ερυθρό-τετραυδρο-βιοπτερίνη (BH₄)** ενεργοποιείται η αντίδραση. Στην ενζυματική αντίδραση, 1 άτομο οξυγόνου (O₂) χρησιμοποιείται για τον σχηματισμό της 5-HTP και το άλλο για τον σχηματισμό νερού (H₂O). Από την αντίδραση αυτή προκύπτει η ασταθής κινουειδής διυδροβιοπτερίνη (BH₂), σε συνδυασμό με το H₂O, η οποία όμως αναγεννάται αμέσως σε κινουειδή τετραυδροβιοπτερίνη (BH₄) με την βοήθεια του συνενζύμου (είναι και αυτά υποστρώματα τα οποία αντιδρούν στοιχειομετρικά με τα κυρίως υποστρώματα) NADP⁺, το οποίο ονομάζεται φωσφορικό νικοτιναμίδιο – αδενο – δινουκλεοτιδίο και είναι υπεύθυνο για την μεταφορά των υδρογόνων (H) στις βιοσυνθετικές αντιδράσεις.

Η αντίδραση μπορεί να παρουσιαστεί ως εξής:



Η Km (σταθερά Michaelis μας πληροφορεί για τον βαθμό συγγένειας ενζύμου – υποστρώματος, όσο μικρότερη είναι, τόσο μεγαλύτερη είναι η συγγένεια τους) της μερικώς καθορισμένης υδροξυλάσης της τροπτοφάνης για την τροπτοφάνη είναι κατά προσέγγιση 30 – 60 μM, μια συγκέντρωση συγκρίσιμη με αυτή της τροπτοφάνης στον εγκέφαλο. Η συγκέντρωση της τροπτοφάνης στον εγκέφαλο είναι πολύ μεγάλη σε σύγκριση με εκείνη στους σεροτονεργικούς νευρώνες, σε αντίθεση με την συγκέντρωση του ενζύμου που δεν επαρκεί για τον κορεσμό όλης της τροπτοφάνης του εγκεφάλου. Βασιζόμενοι σε αυτό το γεγονός θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι ο σχηματισμός της 5-HT στον εγκέφαλο θα αναμενόταν να αυξάνει όσο η συγκέντρωση της τροπτοφάνης στον εγκέφαλο μειώνεται. Έχει βρεθεί λοιπόν ότι οδηγούμαστε σε αυτό το αποτέλεσμα αυξάνοντας την πρόσληψη όλων των αμινοξέων μέσω της διατροφής. Πρέπει να τονίσουμε ότι μειωμένες τιμές σεροτονίνης όπως και αυξημένες επηρεάζουν αρνητικά την λειτουργία κάποιων μηχανισμών του οργανισμού μας, γι αυτό είναι σημαντικό να υπάρχει μια ισορροπία. (Delgado, et al 1990)

Κάτι το οποίο αξίζει να αναφερθεί σε αυτό το σημείο είναι ότι, σύμφωνα με έρευνες η υδροξυλάση της τροπτοφάνης έχει αναφερθεί ότι βρίσκεται και στον εγκέφαλο και στην επίφυση. Συγκεκριμένα αναφέρθηκε ότι μετά την απομόνωση του ενζύμου και από τις δύο πηγές αυτές αποδείχθηκε ότι έχουν όμοια νουκλεοτιδική αλληλουχία, καθιστώντας πιθανό ότι η διαφορετικότητα των ειδικών ισοενζύμων

των ιστών και των ιδιοτήτων της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης οφείλεται στον διαφορετικό τρόπο παραγωγής της.

Το άλλο ένζυμο που εμπλέκεται στην σύνθεση της σεροτονίνης είναι η αρωματικό L-αμινο αποκαρβοξυλάση (AADC / aromatic L-amino acid decarboxylase), η οποία μετατρέπει την 5-HTP σε 5-HT. Διαφορετικές συνθήκες pH ή συγκεντρώσεις των συμπαραγόντων ή υποστρώματος επηρεάζουν και την δραστικότητα του ενζύμου.

Αξίζει να αναφερθεί ότι το πρώτο βήμα την βιοσύνθεσης της σεροτονίνης, δηλαδή η υδροξυλίωση της τρυπτοφάνης παρά η αποκαρβοξυλίωση της 5-HTP φαίνεται να είναι το στοιχείο που καθορίζει την ταχύτητα σύνθεσης της σεροτονίνης. Μαρτυρίες που υποστηρίζουν την άποψη αυτή τονίζουν το γεγονός ότι η 5-HTP βρίσκεται μόνο σε μικρό ποσοστό στον εγκέφαλο (ίχνος ποσότητας), υποθέτοντας ότι αποκαρβοξυλιώνεται τόσο γρήγορα, όσο γρήγορα σχηματίζεται. Εάν η αντίδραση υδροξυλίωσης μειώνει τον ρυθμό, τότε αναστέλλει επίσης και τον ρυθμό αυτής της αντίδρασης έχοντας ως αποτέλεσμα την μείωση της περιεκτικότητας της 5-HT στον εγκέφαλο.

Το τελικό προϊόν της 5-HT, στον σχηματισμό του οποίου συμμετέχει το ένζυμο μονοαμινοξειδάση (MAO) και η αλδεϊδική δευδρογονάση είναι το 5-υδροξυινδολοξικό οξύ ή (5 HIAA), το οποίο απεκκρίνεται στα ούρα. Η σεροτονίνη και η 5HIAA παράγονται από συγκεκριμένους όγκους ή καρκινογόνα κύτταρα, τα επίπεδα αυτών ελέγχονται στα ούρα για την δοκιμασία όγκων, οδηγώντας έτσι στην διάγνωση καρκίνου. Επίσης χρησιμοποιείται για τον καθορισμό των επιπέδων σεροτονίνης στο σώμα μας.

Η είσοδος της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο σχετίζεται όχι μόνο με την συγκέντρωση της στο αίμα αλλά και με την συγκέντρωση των άλλων απαραίτητων αμινοξέων. Έτσι μειώνοντας την διαιτητική πρόσληψη της τρυπτοφάνης ενώ αυξάνουμε την πρόσληψη των άλλων αμινοξέων με τα οποία ανταγωνίζεται για την μεταφορά της στον εγκέφαλο μειώνεται η περιεκτικότητα της 5-HT σε αυτόν. Η στρατηγική αυτή για την μείωση της περιεκτικότητας της 5-HT έχει χρησιμοποιηθεί σε έρευνες για την εκτίμηση της σημαντικότητας της 5-HT που βρίσκεται στον εγκέφαλο και συνδέεται με τον μηχανισμό δράσης των ψυχιατρικών φαρμάκων.

1.3 Ομάδες υποδοχέων σεροτονίνης

Στην νευροχημεία, 5-HT υποδοχείς ονομάζονται οι υποδοχείς που είναι υπεύθυνοι για την περιφερειακή διαμεσολάβηση σημάτων της σεροτονίνης. Οι 5-HT υποδοχείς βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρικών κυττάρων και άλλων ειδών κυττάρων (στους λείους ιστούς στα ζώα). Επίσης διαμεσολαβούν στις επιδράσεις της σεροτονίνης ως ενδογενείς υποκαταστάτες (συνδεδεμένα μόρια ή ιόντα τα οποία συνδέονται με μια χημική ένωση ώστε να αποτελέσουν μια άλλη) και επηρεάζουν την απελευθέρωση και την δραστηριότητα άλλων νευροδιαβιβαστών. Υψηλή συγκέντρωση των 5-HT₂ υποδοχέων στον εγκέφαλο φαίνεται να έχει θεραπευτική δράση στην θεραπεία κατάθλιψης και άγχους, έτσι για την αντιμετώπιση τους χρησιμοποιούνται αγωνιστές ή ανταγωνιστές των υποδοχέων, ώστε να ενισχύουν ή να αναστέλλουν την δράση τους για την καλύτερη αντιμετώπιση των διαταραχών αυτών.

Με εξαίρεση τους 5-HT₃ υποδοχείς, οι οποίοι συνδέονται με διάλυτο ιόντων, όλοι οι άλλοι 5-HT υποδοχείς συνδέονται με την πρωτεΐνη G. Οι πρωτεΐνη G –συνδεδεμένοι υποδοχείς περιλαμβάνουν μια μεγάλη ομάδα διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, όπου μέσω μορίων στην εξωκυτταρική μεμβράνη του κυττάρου ενεργοποιούν την εσωτερική σηματοδότηση οδηγώντας στη μεταφορά της σε μια συγκεκριμένη οδό.(Frazen, et al, 1990)

Πίνακας 1.1. Ομάδες Υποδοχέων. (Glennon et al (2000) - (Wesolowska et al (2002).

Ομάδες	Είδος	Μηχανισμός
5-HT₁	Gi/Go συνδεδεμένος υποδοχέας	Μειώνει τα κυτταρικά επίπεδα του cAMP
5-HT₂	Gq/G11 συνδεδεμένος υποδοχέας	Αυξάνει τα κυτταρικά επίπεδα της inositol trisphosphate (IP3) και της diacylglycerol (DAG)
5-HT₃	Πυλωτό συνδεδεμένο μόριο με διαύλους κατιόντων Na⁺ και K⁺	Μεμβράνη αποπόλωσης πλάσματος
5-HT₄	Gs συνδεδεμένος υποδοχέας	Αυξάνει τα κυτταρικά επίπεδα cAMP
5-HT_{5A}	G protein συνδεδεμένος υποδοχέας η αρχική σύνδεση φαίνεται να γίνεται μέσω Gi/o	Αναστέλλει την δραστηριότητα της adenylate cyclase
5-HT₆	Gs συνδεδεμένος υποδοχέας	Αυξάνει τα κυτταρικά επίπεδα cAMP
5-HT₇	Gs συνδεδεμένος υποδοχέας	Αυξάνει τα κυτταρικά επίπεδα cAMP

1.4 Υποδοχείς 5-HT₁

Οι 5-HT₁ είναι υποκατηγορία των 5-HT υποδοχέων όπου συνδέουν την σεροτονίνη με τον απομακρυσμένο διαμεσολαβητή σημάτων. Είναι G-proteins συνδεδεμένοι υποδοχείς και προκαλούν μείωση των κυτταρικών επιπέδων της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσύνης (cAMP) ,(δευτερεύοντα αγγελιοφόρου που προκύπτει από την σύνθεση της ATP) και παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην μεταφορά των ενδοκυτταρικών σημάτων.

Παρόλο που οι 5-HT₁ υποδοχείς έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης , υπάρχουν κάποιοι τύποι υποδοχέων (χαρακτηριζόμενοι ως A-F) όπου ο καθένας κωδικοποιείται από κάποιο ξεχωριστό γονίδιο. Επιπλέον κάθε υποκατηγορία έχει κάποια διαφορετική κατανομή στους ιστούς και προτιμήσεις δεσμεύσεων για τους 5-HT₁ αγωνιστές και ανταγωνιστές.

α. 5-HT_{1A} υποδοχείς

Οι 5-HT_{1A} υποδοχείς δρουν στο ΚΝΣ, όπου επάγουν την αναστολή μεταφοράς σημάτων στους νευρώνες και ελέγχουν ,την διατροφή, τον ύπνο, την θερμορύθμιση, κ.α

Πίνακας 1.2 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{1A} υποδοχέων.*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ*	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ*
5-HT _{1A}	HTR _{1A}	ΚΝΣ: αναστολή νευρώνων, επιπτώσεις στην συμπεριφορά (ύπνος, διατροφή, θερμορύθμιση, επιθετικότητα, άγχος)	Buspirone LSD Psilocin	Ergotamine Pindolol yohimbine

*Glennon RA,(2000 -01) , International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

→ (Οι ουσίες οι οποίες μιμούνται ή ενισχύουν την δράση του νευροδιαβιβαστή ονομάζονται αγωνιστές ενώ οι ουσίες οι οποίες αναστέλλουν την δράση τους ονομάζονται ανταγωνιστές)

β. 5-HT_{1B} υποδοχείς

Οι 5-HT_{1B} υποδοχείς δρουν επίσης στο ΚΝΣ, επάγοντας την αναστολή της προσυναπτικής μεταφοράς σημάτων. Έχουν ακόμη αναφερθεί επιπρόσθετες επιπτώσεις στα αγγεία και στην συμπεριφορά ενός ατόμου.

Πίνακας 1.3 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{1B} υποδοχέων.*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT _{1B}	HTR _{1B}	ΚΝΣ: αναστολή προσυναπτικών, επιπτώσεις στην συμπεριφορά Αγγειακές: Πνευμονική αγγειοσυστολή	Ergotamine sumatriptan	risperidone yohimbine

*Glennon RA,(2000 -01) , International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

→ Δεν υπάρχει υποδοχέας 5-HT_{1C}, διότι μετά την κλωνοποίηση του, βρέθηκε ότι έχει περισσότερα κοινά στοιχεία με την ομάδα 5-HT₂ υποδοχέων, άρα επαναπροσδιορίστηκε ως 5-HT_{2C} υποδοχέας.

γ. 5-HT_{1D} υποδοχείς

Οι υποδοχείς 5-HT_{1D}, δρουν στο ΚΝΣ, επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου και το άγχος. Επίσης προκαλούν αγγειοσυστολή στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου.

Πίνακας 1.4 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{1D} υποδοχέων .*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT _{1D}	HTR _{1D}	ΚΝΣ: κινητικότητα του εντέρου, άγχος, εγκεφαλική αγγειοσυστολή	sumatriptan	ergotamine yohimbine

*Glennon RA,(2000 -01) , International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

δ. 5-HT_{1E} υποδοχείς

Πίνακας 1.5 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{1E} υποδοχέων.*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT _{1E}	HTR _{1E}		-	

*Glennon RA,(2000 -01) , International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

ε. 5HT_{1F} υποδοχείς

Πίνακας 1.6 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{1F} υποδοχέων.*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT _{1E}	HTR _{1E}		LSD (πολύ μικρή επιρροή)	

*Glennon RA,(2000 -01) , International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

1.5 Υποδοχείς 5-HT₂

Είναι μια ομάδα των 5-HT υποδοχέων, η οποία περιλαμβάνει τις εξής υποομάδες : 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}. Έχει παρατηρηθεί ότι οι υποδοχείς αυτοί αυξάνουν τα κυτταρικά επίπεδα της inositol trisphosphate (IP₃) (δευτερεύων μοριακός αγγελιοφόρος που βοηθά στην μεταφορά μετασυναπτικών σημάτων σε πολλά βιολογικά κύτταρα) και της diacylglycerol (DAG) (δευτερεύων αγγελιοφόρος, βοηθά στην μεταφορά σημάτων των λιπιδίων, προερχόμενος από υδρόλυση φωσφολιπιδίων).

Οι 5-HT₂ υποδοχείς παίρνουν μέρος σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού μας και του ΚΝΣ αλλά και του ΠΝΣ. Συγκεκριμένα στο καρδιαγγειακό σύστημα, προκαλούν σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων και την αλλαγή σχήματος των αιμοπεταλίων. Επίσης έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν την ευαισθητοποίηση των νευρώνων στο ερέθισμα αφής και την δράση των παραισθησιογόνων σκευασμάτων όπως η αμφεταμίνη.

α. 5-HT_{2A} υποδοχείς

Αυτή είναι η κύρια υποκατηγορία υποδοχέων διαμεσολάβησης σημάτων, μεταξύ των G-protein (GPCRs) συνδεδεμένων υποδοχέων. Οι 5-HT_{2A} υποδοχείς παρουσιάζουν ανασταλτικές επιπτώσεις σε αρκετές περιοχές, όπως στην περιοχή του οπτικού φλοιού και του μετωπιαίου οφθαλμικού φλοιού. Στους υποδοχείς αυτούς δόθηκε ιδιαίτερη σημασία, καθώς σχετίζονται με την δράση ψυχεδελικών φαρμάκων όπως το LSD. Αργότερα βρέθηκε ότι διαμεσολαβούν και στην δράση μερικών αντιψυχωτικών και ειδικά στα δεύτερης γενιάς.

Πίνακας 1.7 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{2A} υποδοχέων.*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5HT _{2A}	HTR _{2A}	ΚΝΣ: διέγερση νευρώνων, επιπτώσεις στη συμπεριφορά, μάθηση, Λείες μυϊκές ίνες: Συστολή, αγγειοσυστολή / αγγειοδιαστολή Συσσώρευση αιμοπεταλίων	Mescaline Psilocin DOI	Ketanserin Mirtazapine nefazodone Atypical antipsychotics

*Glennon RA, (2000 -01), International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

β. 5HT_{2B} υποδοχείς

Πίνακας 1.8 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{2B} υποδοχέων.*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT _{2B}	HTR _{2B}	Σύσπαση στόμαχου	LSD	Yohimbine

*Glennon RA, (2000 -01), International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

γ. 5HT_{2C} υποδοχείς

Πίνακας 1.9 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{2C} υποδοχέων.*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT _{2C}	HTR _{2C}	ΚΝΣ: άγχος, έκκριση εγκεφαλονωτιαίου υγρού	Lorcaserin LSD psilocin	fluoxetine methysergide

*Glennon RA, (2000 -01), International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

1.6 Υποδοχείς 5-HT₃

Οι 5-HT₃ υποδοχείς (Maricq AV et al1991), είναι μέλος μια ομάδας πυλωτών συνδεδεμένων μορίων με διάλυους ιόντων. Οι 5-HT₃ υποδοχείς διαφέρουν εμφανώς στην δομή και στον μηχανισμό από τις άλλες υποκατηγορίες G-protein συνδεδεμένων υποδοχέων. Συγκεκριμένα οι υποδοχείς αυτοί αποτελούνται από 5 υπομονάδες (HTR_{3A}, HTR_{3B}, HTR_{3C}, HTR_{3D}, HTR_{3E}) και από έναν κεντρικό ιοντικό πόρο, από τον οποίο διαπερνούν τα ιόντα των εξής στοιχείων Na⁺, K⁺, Ca²⁺. Η σύνδεση μεταξύ του νευροδιαβιβαστή 5-HT και του 5-HT₃ υποδοχέα προκαλεί την απελευθέρωση ενός διαλύου όπου στην συνέχεια οδηγεί στην διέγερση των νευρώνων. Οι λειτουργικοί διάλυοι μπορεί να αποτελούνται από 5 ίδιες 5-HT_{3A} υπομονάδες ή μπορεί να συνδυάζουν μια 5-HT_{3A} υπομονάδα και άλλες τέσσερις.

Συγκεντρώσεις των 5-HT₃ υποδοχέων έχουν βρεθεί στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ. Σε κυτταρικό επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι οι προσυναπτικοί 5-HT₃ υποδοχείς διαμεσολαβούν στην γρήγορη μεταφορά των συνάψεων στους διάμεσους νευρώνες του νεοφλοιού και στους νευρώνες της αμυγδαλής. Επίσης βρίσκονται και στο τελικό άκρο των προσυναπτικών νευρώνων, το οποίο αποτελεί ένα πολύ σημαντικό γεγονός καθώς σε αυτό το σημείο θεωρείται ότι διαμορφώνεται η δράση του νευροδιαβιβαστή.

Πίνακας 1.10 Περιγραφή της δράσης των 5HT₃ υποδοχέων. *

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT ₃	HTR _{3A} HTR _{3B}	ΚΝΣ,ΠΝΣ:διέγερση νευρώνων, άγχος και εμετός	quipazine	aloseptron memantine metoclopramide (υψηλές συγκεντρώσεις) mirtazapine

***Glennon RA, (2000 -01), International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).**

1.7 5HT₄ υποδοχείς

Οι υποδοχείς αυτοί συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία των G-protein συνδεδεμένων υποδοχέων, οι οποίοι διεγείρουν την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσύνης (cAMP). Ο υποδοχέας αυτός επηρεάζει την απελευθέρωση της σεροτονίνης μεταδίδοντας την πληροφορία αυτή μέσω μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης που παράγει το γονίδιο. Έχει βρεθεί ότι οι 5HT₄ υποδοχείς βρίσκονται στην ουροδόχο κύστη, στην καρδιά και στα επινεφρίδια. Στο ΚΝΣ (Claeyssen. S et al,1999) εμφανίζονται στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα του εγκεφάλου (putamen),στον κερκοφόρο πυρήνα (caudate nucleus), στην ωχρή σφαίρα (globus pallidus), στην μέλαινα ουσία (substantia nigra) και σε μικρότερο βαθμό στον νεοφλοιό, στα νουκλεοτίδια ραφής και σε κάποιες περιοχές του θαλάμου.

Πίνακας 1.11 Περιγραφή της δράσης των 5HT₄ υποδοχέων.*

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT ₄	HTR ₄	GIT: γαστεντερική κινητικότητα ΚΝΣ: διέγερση νευρώνων, μνήμη κατά την διάρκεια εργασίας	Cisapride Metoclopramide tegaserod	riboserod

*Glennon RA, (2000-01), International Union of Basic and Clinical Pharmacology (2008).

1.8 5-HT_{5A} υποδοχείς

Το γονίδιο HTR_{5A}, των συγκεκριμένων G-protein συνδεόμενων υποδοχέων, κωδικοποιεί μια πρωτεϊνική μεμβράνη, η οποία λειτουργεί ως υποδοχέας. Μόνο οι 5-HT_{5A} υποδοχείς και όχι οι 5-HT_{5B} υποδοχείς (Rees S, et al 1994) βρίσκονται στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Το βαλερενικό οξύ, συστατικό της βαλεριάνα, είναι ένας από τους αγωνιστές των 5-HT_{5A} υποδοχέων.

Πίνακας 1.12 Περιγραφή της δράσης των 5HT_{5A} υποδοχέων.**

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT _{5A}	HTR _{5A}	ΚΝΣ: (φλοιός, ιππόκαμπος, παρεγκεφαλίδα)	LSD βαλερενικό οξύ	

**Wesolowska A (2002).

1.9 5HT₆ υποδοχείς

Στο ανθρώπινο εγκέφαλο έχουν βρεθεί σημαντικές συγκεντρώσεις των 5-HT₆ υποδοχέων (Holenz J, et al 2006.).Για την αντιμετώπιση ασθενειών όπως τη σχιζοφρένεια, το άγχος και την παχυσαρκία, χρησιμοποιούνται αγωνιστές και ανταγωνιστές των συγκεκριμένων υποδοχέων.

Πίνακας 1.13 Περιγραφή της δράσης των 5HT₆ υποδοχέων.**

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT ₆	HTR ₆	ΚΝΣ: ρυθμίζει την απελευθέρωση της γλουταμίνης (ένα από τα 20 αμινοξέα)	LSD	

****Wesolowska A (2002).**

1.10 5-HT₇ υποδοχείς

Έχουν αναγνωριστεί τρεις διαφορετικές ομάδες 5-HT₇ υποδοχέων : η 5-HT₇(α), η 5-HT₇(b) και η 5-HT₇(d) , οι οποίες κωδικοποιούν πρωτεΐνες με διαφορετικό τελικό άκρο. Οι σεροτονεργικοί υποδοχείς του γονιδίου HTR₇, ανήκουν στην ομάδα των G-protein συνδεδεμένων υποδοχέων και (Ruat M, et al1993.) παίζουν σημαντικό ρόλο στην χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών και στο γαστρεντερικό σύστημα. Υψηλές συγκεντρώσεις των 5-HT₇ βρίσκουμε στις εξής περιοχές του εγκεφάλου: στον υποθάλαμο, στον ιππόκαμπο, και στον φλοιό.

Πίνακας 1.14 Περιγραφή της δράσης των 5HT₇ υποδοχέων.**

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ	ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ
5-HT ₇	HTR ₇	ΚΝΣ, GIT (γαστρεντερικό σύστημα)	LSD	Risperidone

****Wesolowska A (2002).**

1.11 Ανθρώπινος οργανισμός και σεροτονίνη.

Η σεροτονίνη, όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι μια βιογενής αμίνη, η οποία διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο τόσο στο ΚΝΣ (περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό), όσο και στο ΠΝΣ (περιλαμβάνει όλους τους νευρώνες που εξέρχονται από ΚΝΣ, ακόμη και αυτά του ΓΣ).

Στα θηλαστικά το 90 % της ποσότητας της σεροτονίνης ανευρίσκεται στα εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος, την αποθηκεύουν και την απελευθερώνουν. Στα αιμοπετάλια, τα οποία περιέχουν όλη την κυκλοφορούσα σεροτονίνη, κατανέμεται περίπου το 8 % της ενδογενούς αυτής αμίνης, ενώ άλλες περιφερικές εντοπίσεις περιλαμβάνουν την καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία (και ειδικότερα τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τις συμπαθητικές νευρικές ίνες), το ήπαρ, τους πνεύμονες (και ειδικότερα τα ενδοθηλιακά κύτταρα) και σε μικρότερη συγκέντρωση τους νεφρούς, το σπλήνα και το θυρεοειδή αδένα.

Η συνοπτικά περιγραφείσα κατανομή της σεροτονίνης σε ένα μεγάλο αριθμό βιολογικών συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού δικαιολογεί και τη συμμετοχή της σε ανάλογο αριθμό και εύρος των παθοφυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού.

Η όρεξη, η διάθεση, το συναίσθημα, ο κερκάρδιος ρυθμός, η θερμορύθμιση, οι ενδοκρινείς και οι εξωκρινείς αδένες, το άλγος, η μνήμη και η λειτουργία των αιμοπεταλίων, του εντέρου και του καρδιαγγειακού συστήματος ελέγχονται από τον νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη.

Η σεροτονίνη εκκρίνεται από τους «Πυρήνες Raphe» (ομάδα νευρώνων) του εγκεφαλικού στελέχους, που προβάλλονται σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, και ιδιαίτερα στα οπίσθια κέρατα της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού και στον υποθάλαμο. Η σεροτονίνη λειτουργεί ως ανασταλτικός παράγοντας των νευρικών οδών και η επίδραση της στις ανώτερες περιοχές του νευρικού συστήματος πιστεύεται ότι συμβάλλει στον έλεγχο της ψυχικής διάθεσης του ατόμου.

1.12 Εγκέφαλος και σεροτονίνη

Οι νευρώνες των «Πυρήνων Raphe» είναι η κύρια πηγή της απελευθέρωσης της 5-HT στον εγκέφαλο. Τα νουκλεοτίδια ραφής ομαδοποιούνται σε 9 ζευγάρια τα οποία κατανέμονται σε όλο το μήκος του εγκεφαλικού στελέχους.

Άξονες από τους νευρώνες των « Πυρήνων Raphe » της σεροτονίνης, φτάνουν σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου (Frazer, A. et al 1999). Παρακάτω αναφέρονται οι σημαντικότερες περιοχές.

Άξονες νευρώνων των «Πυρήνων Raphe» τερματίζουν στις εξής περιοχές του εγκεφάλου:

Στους βαθύς παρεγκεφαλικούς πυρήνες (deep cerebellar nuclei)

Στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό (cerebellar cortex)

Στον νωτιαίο μυελό (spinal cord)

Από την άλλη, άξονες νευρώνων άλλου είδους « Πυρήνων Raphe» (rostral raphe nuclei) καλήγουν επίσης :

στον θάλαμο (thalamus)

στο ραβδωτό σώμα (striatum)

στον υποθάλαμο (hypothalamus)

στον νεοφλοιό (neocortex)

στην κεντρική εγκεφαλική έλικα (cingulate gyrus)

στην ομάδα λευκών ινών (cingulum)

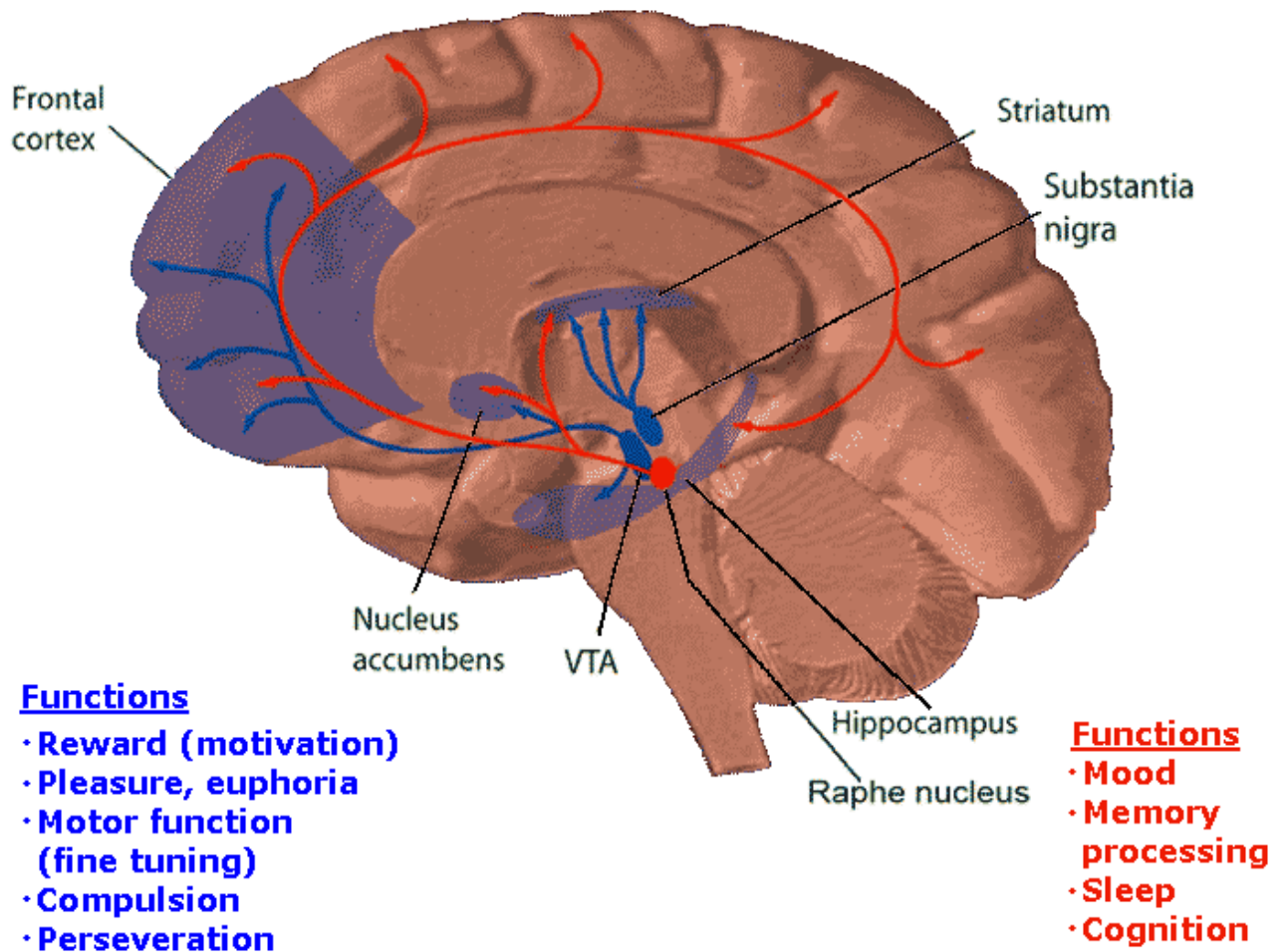
στον ιππόκαμπο (hippocampus)

στην αμυγδαλή (amygdale)

Έτσι, η δραστηριότητα του συστήματος σεροτονίνης έχει επιπτώσεις σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου.

Dopamine Pathways

Serotonin Pathways



Εικόνα 1.3 Αναλυτική απεικόνιση των περιοχών δράσης της σεροτονίνης στον εγκέφαλο και οι λειτουργίες της.

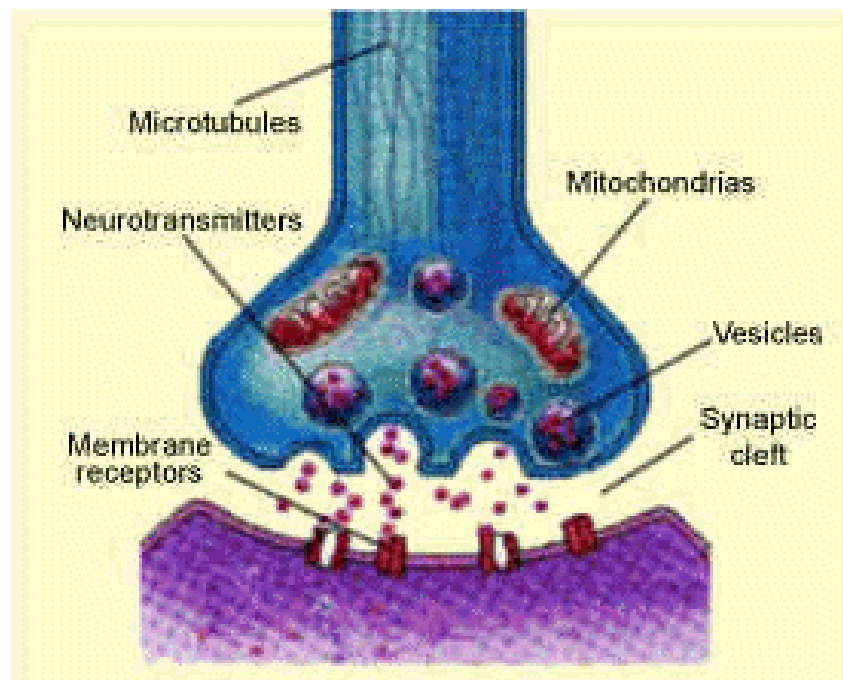
(Basic Neurochemistry, Editors: George J.Siegel / Bernard W.Agranoff R.Wayne, Albers / Perry B Molinoff 1993, Raven Press, New York)

Στην εικόνα αυτή περιγράφεται η πορεία δράσης της σεροτονίνης σε συγκεκριμένα τμήματα – περιοχές του εγκεφάλου, όπως αναλυτικά αναφέρθηκαν και παραπάνω. Η μεταφορά των νουκλεοτιδικών συνάψεων ξεκινά από τους « Πυρήνες Raphe» και επεκτείνεται σε άλλες περιοχές όπως, το ραβδωτό σώμα, στο nucleus accumbens (ομάδα νευρώνων στον προσθεγκέφαλο, παίζουν σημαντικό ρόλο στην

έκφραση γέλιου, εξάρτησης και ευχάριστης διάθεσης), στην αμυγδαλή, στο μετωπιαίο φλοιό (frontal cortex), και στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό.

Αναφέρονται οι εξής επιρροές του νευροδιαβιβαστή, ανάλογα με την περιοχή δράσης :Στη διάθεση του ατόμου, την μνήμη, τον ύπνο και την γνώση.

1. 13 Μηχανισμός μεταφοράς νευρικών ώσεων του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη.



Εικόνα 1.4. Ο τρόπος μεταφοράς νευρικών ώσεων (Basic Neurochemistry, New York 1994)

Η σεροτονίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής ο οποίος συμμετέχει στην μεταφορά των νευρικών ώσεων. Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικοί αγγελιοφόροι όπου επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Κυστίδια σεροτονίνης («πακέτα» σεροτονίνης) απελευθερώνονται από το τελικό άκρο των προσυναπτικών κυττάρων στην συναπτική σχισμή (όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.4). Η σεροτονίνη διαχέει ένα σχετικά πλατύ κενό ($>2 \mu\text{m}$) για να ενεργοποιήσει τους 5-HT υποδοχείς όπου βρίσκονται στους δενδρίτες, στα κυτταρικά σώματα και στους γειτονικούς προσυναπτικούς νευρώνες. Τα μόρια σεροτονίνης συνδέονται στις υποδοχείς πρωτεΐνες του μετασυναπτικού κυττάρου, το οποίο προκαλεί αλλαγή της ηλεκτρικής κατάστασης του. Η αλλαγή αυτή στην πολικότητα μεμβράνης μπορεί να διεγείρει το κύτταρο, διαπερνώντας το μήνυμα ή εμποδίζοντας το.

Η σεροτονίνη απελευθερώνεται από τους « Πυρήνες Ραφής » του εγκεφάλου. Οι « Πυρήνες Raphe » βρίσκονται στον προμήκη μυελό (medulla), στην γέφυρα του εγκεφάλου και στον μέσο εγκέφαλο. Οι σεροτονεργικοί νευρώνες έχουν άξονες όπου προβάλλονται σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου όπως αναλυτικά αναφέρθηκε παραπάνω, γι αυτό και η σεροτονίνη επηρεάζει την συμπεριφορά μας με πολλούς τρόπους.

1.14 Επιλογή τροφής και σεροτονίνη.

Η ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς αποτελεί αναμφίβολα μία ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία. Πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τη ρύθμιση της όρεξης και του σωματικού βάρους, συγκλίνουν στην άποψη ότι η τελική επιλογή πρόσληψης τροφής, οι διαιτητικές προτιμήσεις και η διατήρηση του σωματικού βάρους σε επιτρεπτά όρια εξασφαλίζεται μέσω της συγκέντρωσης πολυάριθμων πεπτιδίων και νευροπεπτιδίων τα οποία αλληλεπιδρούν με μονοαμίνες και νευρικά ερεθίσματα στη περιοχή του υποθαλάμου. Μεταξύ των μονοαμινών που η δράση τους εμπλέκεται στη ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς περιλαμβάνεται και η σεροτονίνη.

Η σεροτονίνη (5-HT) ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην όρεξη και έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά της υπερφαγίας. Τα συμπτώματα αυτά χαρακτηρίζουν ασθενείς με διαταραχές πρόσληψης τροφής. Υφίσταται στενή σχέση μεταξύ κορεσμού, διαιτητικών προτιμήσεων και σεροτονινεργικής δραστηριότητας. Ωστόσο παραμένει άγνωστος ο ακριβής ρόλος των υποδοχέων της 5-HT στον κορεσμό καθώς και στην επιλογή τροφής πλούσιας σε υδατάνθρακα, λίπος ή πρωτεΐνη.

Πλήθος από σχετικές μελέτες (Jimerson D and Wolfe B.2006),έχουν καταδείξει ότι το σύστημα της σεροτονίνης δυσλειτουργεί σε ασθενείς με διαταραχές πρόσληψης της τροφής. Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο μειώνουν την επιθυμία πρόσληψης τροφής, ενώ η συμπεριφορά υπερφαγίας αποδίδεται σε διαταραχή της λειτουργίας της σεροτονίνης

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής έχουν αποτελέσει ένα από τα σύγχρονα πεδία έρευνας της Φαρμακολογίας, ιδίως μετά τη διαπίστωση ότι η βουλιμία και η έντονη επιθυμία κατανάλωσης υδατανθράκων ή εύγευστης γενικότερα τροφής παρατηρείται συχνά σε άτομα με νευρογενή βουλιμία. Η σεροτονίνη στα πλαίσια της υπερφαγίας που προκαλεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι επηρεάζει και τις διαιτητικές προτιμήσεις, πρωτίστως την πρόσληψη της πρωτεΐνης και την πρόσληψη του υδατάνθρακα (Halford JCG,et al 2000)

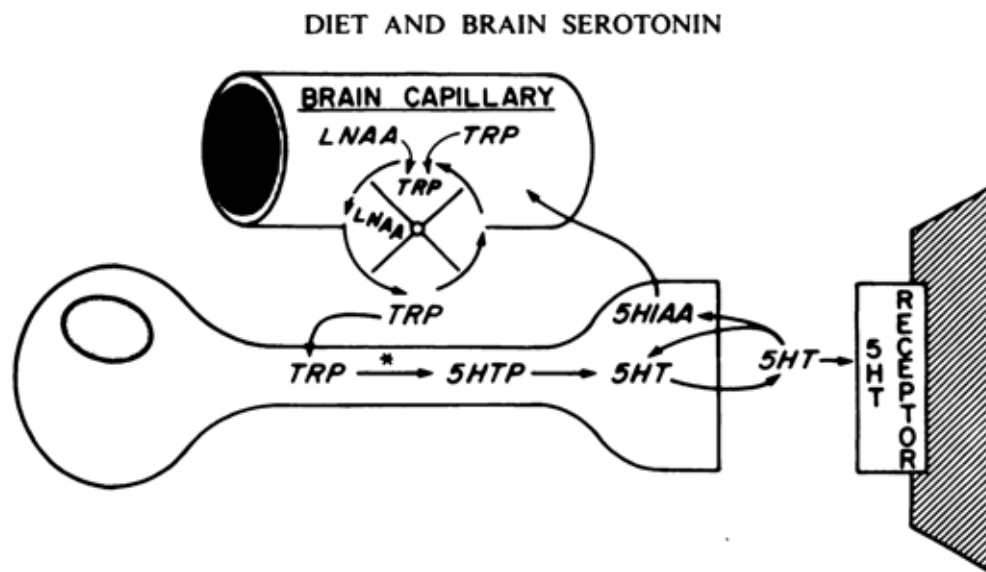
Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί ότι από τους 14 σεροτονινεργικούς υποδοχείς που έχουν μέχρι σήμερα ταυτοποιηθεί, οι 5-HT_{1B} και 5-HT_{2C} υποδοχείς φαίνεται να συνδέονται με τη διαδικασία κορεσμού ενώ η διέγερση των 5-HT_{1A} υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης της τροφής (Meguid MM, et al. 2000, Kennett GA, et al. 1994).

Ωστόσο παραμένει άγνωστος ο ακριβής ρόλος τόσο αυτών όσο και άλλων υποδοχέων της 5-HT τόσο στον κορεσμό όσο και στην επιλογή τροφής, υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακα, λίπος ή πρωτεΐνη. Τα στοιχεία που διαθέτουμε μέχρι σήμερα και που προέρχονται από πειραματικά μοντέλα επιλογής τροφής είναι ιδιαίτερα αντιφατικά, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στους ανθρώπους.

2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ ΜΕ ΘΕΜΑ ΤΗΝ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

2.1 Διαιτολόγιο με υψηλή συγκέντρωση σε υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Επιπτώσεις στα επίπεδα σεροτονίνης.

Βασιζόμενοι σε πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί, έχει σχηματιστεί μια γενική υπόθεση για την εξήγηση του πώς οι διαφορετικές συγκεντρώσεις της τρυπτοφάνης εγκεφάλου και της 5-HT εξαρτώνται από τις αλλαγές που έχουν προκληθεί, μετά την κατανάλωση ενός γεύματος, στις συγκεντρώσεις όλων των LNAA (μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα : τυροσίνη, φαινυλαλαίνη, λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη) και της τρυπτοφάνης. (Fernstrom JD et al 1983).



Εικόνα 2.1

Η σύνθεση της σεροτονίνης και πώς αυτή επηρεάζεται από την διαθεσιμότητα τρυπτοφάνης και των LNAA.

(John D Fernstrom, PhD ,Dietary effects on brain serotonin synthesis: relationship to appetite regulation | Am iC/in Nutr 1985;42:1072-1082.)

Η βιοσύνθεση της σεροτονίνης, όπως αναλυτικά αναφέρθηκε και στο 1ο Κεφάλαιο, ξεκινά με την υδροξυλίωση της τρυπτοφάνης η οποία μετατρέπεται σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5HTP). Η αντίδραση καταλύεται από την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης, ένα ένζυμο το οποίο βρίσκεται σε μεγάλη περιεκτικότητα στα κύτταρα που παράγουν την 5-HT. Στη συνέχεια η 5-HTP μέσω του ενζύμου αρωματικό L-αμινο αποκαρβοξυλάση μετατρέπεται σε 5-HT. Ο κυρίαρχος μεταβολίτης της 5-HT στον εγκέφαλο φαίνεται να είναι το 5-υδροξυινδολοξικό οξύ (5HIAA). Η παραγωγή του συγκεκριμένου προϊόντος προκύπτει από τη μετατροπή 5-HT σε 5-υδροξυινδολεαλκεταλδεΐδη μέσω του ενζύμου μονοαμινοξυδάση (MAO) και έπειτα σε 5-HIAA από την αλδευδική υδρογονάση. Ο ρυθμός σύνθεσης της 5-HT εξαρτάται από τον ρυθμό υδροξυλίωσης της τρυπτοφάνης (στην Εικόνα 2.1 συμβολίζεται με το αστεράκι). Ήδη γνωρίζουμε ότι η τρυπτοφάνη ανταγωνίζεται τα LNAA αμινοξέα ώστε να μεταφερθεί στον εγκέφαλο.

Πριν ξεκινήσουμε λοιπόν την αναλυτική περιγραφή των πειραμάτων, πρέπει να αναφέρουμε ότι μετά την κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιο σε υδατάνθρακες, έχει παρατηρηθεί ότι εκτός από την αύξηση της συγκέντρωσης της τρυπτοφάνης στο αίμα, η ινσουλίνη, η οποία εκκρίνεται από το πάγκρεας, προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης των μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (LNAA) (βαλίνη, τυροσίνη, φαινυλαλανίνη, λευκίνη, ισολευκίνη) στο πλάσμα (Fernstrom JD, et al. 1972). Να σημειωθεί ότι αυξημένη συγκέντρωση της τρυπτοφάνης στο αίμα, προκαλεί αύξηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης του εγκεφάλου, το οποίο στην συνέχεια οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης της σεροτονίνης σε αυτόν.

Η μείωση των επιπέδων LNAA στο αίμα και η αύξηση της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο μετά την κατανάλωση υδατανθράκων στηρίζεται τουλάχιστον από δυο ακόμη έρευνες:

Έχει λοιπόν αποδειχθεί ότι, όταν τα ποντίκια προσλαμβάνουν μέσω τροφής **τα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα** αλλά και μια **ποσότητα υδατανθράκων**, η μείωση του επιπέδου των LNAA στο αίμα είναι εξασθενημένη, όπως είναι και η αύξηση της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο (Fernstrom JD, et al. 1975). Ενώ όταν διαβητικά ποντίκια προσλαμβάνουν μόνο μεγάλη **ποσότητα υδατανθράκων**, τα επίπεδα του ανταγωνιστή της τρυπτοφάνης (των LNAA) δεν αυξάνονται στο αίμα. (Crandall EA et al 1980). Ως εκ

τούτου θα λέγαμε ότι η δράση της ινσουλίνης είναι απαραίτητη, ώστε να προκληθεί αύξηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης του εγκεφάλου, καθώς αυτή προκύπτει μόνο μέσω της μείωσης των επιπέδων LNAA στο αίμα.

Επιπλέον όταν ένα ποντίκι καταναλώσει ένα γεύμα **πλούσιο σε πρωτεΐνη**, όχι μόνο η συγκέντρωση της τρυπτοφάνης στο αίμα αυξάνεται, αλλά και τα επίπεδα των LNAA επίσης. Σε δίαιτες που περιέχουν **12-40%** καζεΐνη (βρίσκεται στο γάλα), οι σχετιζόμενες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της τρυπτοφάνης του αίματος και των ανταγωνιστών της είναι συνήθως ίσες, έτσι δεν συμβαίνει καμία αλλαγή σχετικά με τα επίπεδα της τρυπτοφάνης εγκεφάλου.

Σύμφωνα με τις παραπάνω έρευνες συμπεραίνουμε λοιπόν ότι η κατανάλωση υδατανθράκων αυξάνει το λόγο της τρυπτοφάνης /LNAA άρα και την συγκέντρωση της τρυπτοφάνης του εγκεφάλου σε αντίθεση με ένα διαιτολόγιο το οποίο περιέχει κανονικές ποσότητες πρωτεΐνης, που δεν τροποποιεί τον λόγο TRP/LNAA ή την συγκέντρωση της τρυπτοφάνης του εγκεφάλου.

Ενώ η παραπάνω συζήτηση μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μια δυνατή σχέση μεταξύ της κατανάλωσης συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών (υδατανθράκων και πρωτεϊνών) και της συγκέντρωσης της τρυπτοφάνης του αίματος άρα και την αναλογία σύνθεσης της 5-HT, πρέπει να σημειωθεί ότι η θεωρία αυτή έχει αποδειχθεί μόνο κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (σε ζώα τα οποία ήταν δεμένα κατά την διάρκεια της νύχτας και ταϊσμένα με ένα καθορισμένο γεύμα).

Επίσης ,παρά τα στοιχεία που υπάρχουν δεν είναι δυνατόν να καθορίσουμε εάν η κατανάλωση τροφής από τον ανθρώπινο οργανισμό οδηγεί σε παρόμοιες αλλαγές όπως αυτές στα πειραματόζωα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποια στοιχεία τα οποία δείχνουν ομοιότητες στην σχέση μεταξύ πρόσληψης πρωτεΐνης και την αναλογία τρυπτοφάνης ορού στους αρουραίους και στους ανθρώπους.

Συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση ενός γεύματος με μικρή ποσότητα πρωτεΐνης, από ανθρώπους (μεγαλύτερη ποσότητα υδατανθράκων και μικρή λιπών) συνάγει αύξηση της συγκέντρωσης της τρυπτοφάνης στον ορό, όπως και στους αρουραίους. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στην υπόθεση ότι η κατανάλωση των υδατανθράκων από ανθρώπους θα πρέπει να αυξάνει τα επίπεδα τρυπτοφάνης όπως και στους αρουραίους (Fernstrom JD, et al 1979)

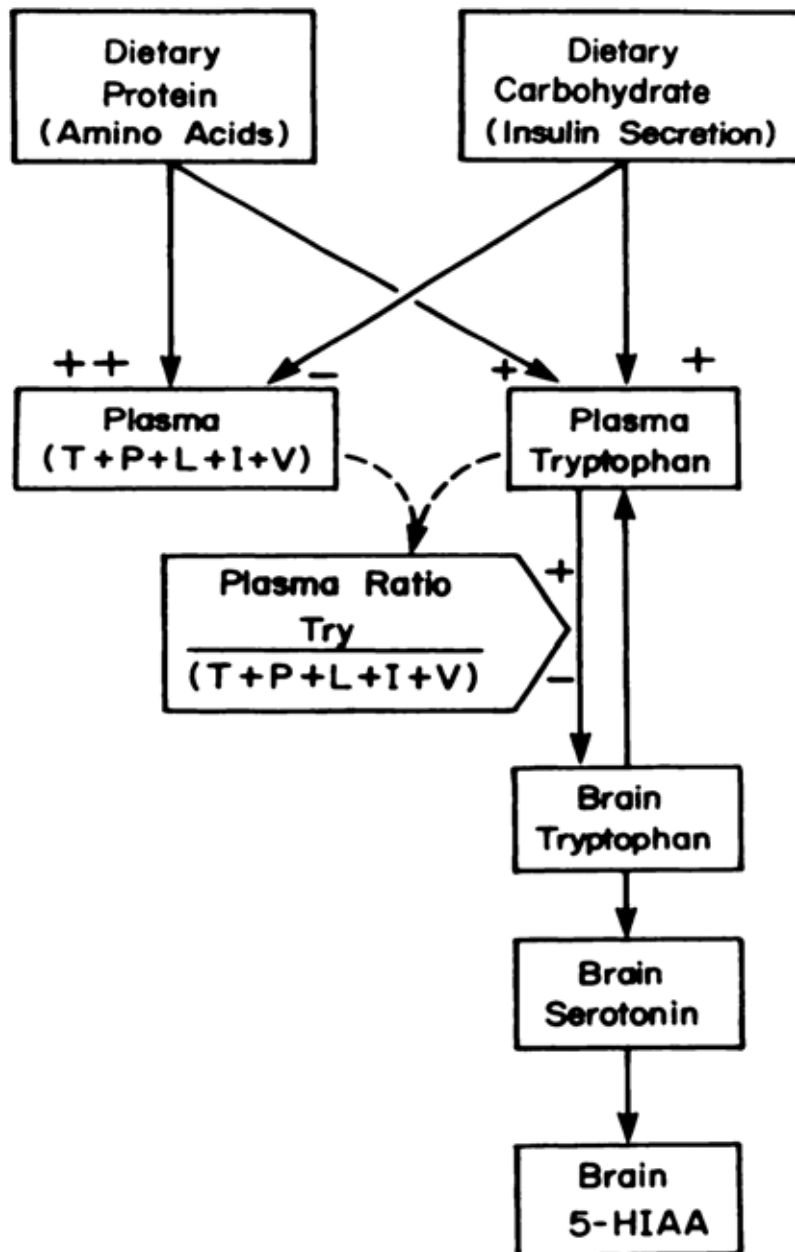
Ακόμη η κατανάλωση ενός γεύματος που περιέχει καθορισμένη **ποσότητα πρωτεϊνών**, επίσης συνάγει παρόμοιες επιπτώσεις στην αναλογία τρυπτοφάνης ορού και στον άνθρωπο και στους αρουραίους.

Η κατανάλωση γευμάτων που περιέχουν **μέτριες ποσότητες πρωτεΐνης** (σύμφωνα με το American Dietetic Association, οι πρωτεΐνες αντιστοιχούν στα **75 γρ**) δεν σχετίζεται με κάποια αλλαγή στην συγκέντρωση της τρυπτοφάνης ορού, ενώ η κατανάλωση **υψηλής ποσότητας πρωτεΐνης (150 γρ)**

συνάγει μια ολική μείωση στην αναλογία της τρυπτοφάνης ορού και των LNAA (Fernstrom JD, et al 1979)

Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε, αφού πρώτα θεωρήσουμε ότι ο λόγος της τρυπτοφάνης / LNAA είναι ένας καλός δείκτης για την ποσότητα της τρυπτοφάνης που προσλαμβάνεται από τον ανθρώπινο εγκέφαλο, ότι η κατανάλωση φαγητού εκτός από τα επίπεδα τρυπτοφάνης στο αίμα, επηρεάζει και την σύνθεση της σεροτονίνης σε αυτόν.(Dunner IL,et al 1972).

Έτσι λοιπόν, είναι ήδη κατανοητό ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τις λειτουργίες του εγκεφάλου σε πολύ μεγάλο βαθμό. (Dunner IL,et al 1972). Παρόλ' αυτά θα πρέπει να συλλεχθούν περισσότερα στοιχεία για να εκτιμηθεί αν η σχέση αυτή μπορεί να γενικευτεί. Για παράδειγμα χρειάζονται να απαντηθούν συγκεκριμένα ερωτήματα, όπως: Η αύξηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης του αίματος συμβαίνει μόνο όταν ένα γεύμα καταναλώνεται, ή όταν έχει προηγηθεί η κατανάλωση ενός άλλου γεύματος; Τα επίπεδα της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο αυξάνονται μόνο για ένα μικρό χρονικό διάστημα ή παραμένουν στα ίδια επίπεδα για μια αρκετά μεγάλη χρονική περίοδο;



Εικόνα 2.2 Υποθετικό μοντέλο περιγραφής των επιπέδων των αμινοξέων στο αίμα μετά την κατανάλωση πρωτεϊνών ή υδατανθράκων

(John D Fernstrom, PhD ,Dietary effects on brain serotonin synthesis: relationship to appetite regulation | Am iC/in Nutr 1985;42:1072-1082.)

Στο μοντέλο αυτό απεικονίζεται η αναλογία της τρυπτοφάνης, με το σύνολο των υπόλοιπων μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων (Τυροσίνης (T) + Φιανυλαλανίνης (P) + Λευκίνης (L) + Ισολευκίνης (I) + Βαλίνης (V)) στο αίμα και πως αυτή επηρεάζεται από την κατανάλωση πρωτεϊνών ή υδατανθράκων. Έχει αναφερθεί ότι η αναλογία της τρυπτοφάνης και των άλλων μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων επηρεάζει την πρόσληψη τρυπτοφάνης από τον εγκέφαλο άρα και την συγκέντρωσή της 5-HT σε αυτόν.

2.2 Αναφορά ερευνών σχετικά με τα επίπεδα σεροτονίνης και την ρύθμιση της όρεξης.

Στην διεξαγωγή πειραμάτων, για την μελέτη των επιπτώσεων που έχουν ανάλογες συγκεντρώσεις της σεροτονίνης στην κατανάλωση τροφής, χρησιμοποιούνται αρκετές χημικές ουσίες οι οποίες επιδρούν στη μεταβίβαση της 5-HT στους σεροτονεργικούς νευρώνες του εγκεφάλου αλλά και άλλες ουσίες που παράγονται στον οργανισμό μας όπως η τρυπτοφάνη, η 5-υδροξυτρυπτοφάνη, με την μορφή φαρμακευτικού σκευάσματος. Συγκεκριμένα η έγχυση της 5-HTP ή της φενφλουραμίνης (φαρμακευτικό σκεύασμα το οποίο χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας), (Blundell JE, et al 1974, Joyce D, et al 1975), ενισχύει τον σχηματισμό ή την απελευθέρωση της σεροτονίνης και καταστέλλει την πρόσληψη τροφής στα πειραματόζωα. (Breisch ST, et al 1976, Ghosh MN, et al 1973)

Η πρώτη σημαντική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους **Latham και Blundell το 1979**, οι οποίοι απέδειξαν ότι η πρόσληψη 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT), μειώνει την ημερήσια πρόσληψη θερμίδων, μειώνοντας τα γεύματα ή το μέγεθος και την συχνότητα κατανάλωσης τροφής. Πρέπει να αναφερθεί ότι στην έρευνα αυτή τα πειραματόζωα είχαν πρόσβαση μόνο σε μια πηγή τροφής.

Επιπρόσθετα παρατήρησαν ότι η χορήγηση της L- τρυπτοφάνης (50 mg/kg) σε αρουραίους όπου τρέφονταν ελευθέρω, (η κατανάλωση τροφής έγινε κατά τις απογευματινές ώρες) μείωσε, επίσης την κατανάλωση τροφής και το μέγεθος των γευμάτων για 4 ώρες. Ένα άλλο πολύ σημαντικό στοιχείο που αναφέρθηκε ήταν ότι μετά την 24 έγχυση τρυπτοφάνης δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στη ποσότητα κατανάλωσης τροφής, ενώ αντίθετα η πρόσληψη τροφής παρέμεινε μειωμένη σε σύγκριση με τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου.

Παρά τα ουσιώδη στοιχεία που συλλέχθηκαν από την έρευνα των Latham και Blundell, υπάρχει μια μελέτη, αυτή του **Weinberger et al 1978** η οποία αντικρούει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων τους,

καθώς δεν βρήκαν καμία οξεία επίπτωση της τρυπτοφάνης στην πρόσληψη τροφής σε ελεγχόμενους αρουραίους για 24 ώρες.

Είναι αξιοσημείωτο ότι πολλοί ερευνητές αμφιβάλλουν για το εάν τα αποτελέσματα τους είναι επαληθεύσιμα, καθώς υποστηρίζουν ότι τα πειράματα που πραγματοποιούνται σε ελεγχόμενα πειραματόζωα είναι λιγότερο πιθανό να μας προμηθεύσουν με σημαντικά στοιχεία, ειδικά όταν σε αυτά χρησιμοποιούνται θεραπευτικές ουσίες όπως η τρυπτοφάνη, η οποία έχει πολύ χαμηλότερη επιρροή από εκείνη των φαρμάκων, στα πειραματόζωα.

Σύμφωνα με τους ειδικούς προτείνεται η χρήση πιο ευαίσθητων μηχανισμών καθώς θα τους επέτρεπε να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα σύνθετων πειραμάτων χωρίς να προκληθεί καμία σύγχυση, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση, των στοιχείων που αποδεικνύουν μεγαλύτερη επιρροή της τρυπτοφάνης σε μη ελεγχόμενους αρουραίους από ότι σε ελεγχόμενους αρουραίους.

Επίσης τονίστηκε ότι η έρευνα των Latham και Blundell θα είχε πιο σημαντικά αποτελέσματα εάν είχαν επίσης αποδείξει ότι η θεραπεία που προηγήθηκε με τον 5-HT ανταγωνιστή (ή ένα άλλο LNAA) εμποδίζει την δράση της τρυπτοφάνης. Παρόλα αυτά, η επίδραση της τρυπτοφάνης στην πρόσληψη τροφής είναι αξιοπρόσεκτη και θα είναι ενδιαφέρον να καθορίσουμε εάν η συνεχόμενη πρόσληψη τρυπτοφάνης για ένα χρονικό διάστημα αρκετών εβδομάδων συνεχίζει να καταστέλλει την πρόσληψη τροφής. Διότι αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα η πρόσληψη μέτριας ποσότητας τρυπτοφάνης, να προκαλέσει σημαντική μείωση της κατανάλωσης τροφής και του βάρους ενός ατόμου.

Μια άλλη προσέγγιση για την τρυπτοφάνη και τον έλεγχο ρύθμισης της όρεξης έχει πραγματοποιηθεί και από τον Anderson et al 1977. Το 1975 οι **Ashley και Anderson** ανέφεραν ότι όταν επιτρεπόταν στους αρουραίους να επιλέγουν την ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών και θερμίδων, προέκυψε μια σχέση (σε μια χρονική περίοδο εβδομάδων) μεταξύ της ποσότητας της πρωτεΐνης του διαιτολογίου και της αναλογίας της τρυπτοφάνης και των LNAA στον ορό αίματος. Η επίδραση αυτή είναι αξιοσημείωτη όταν η ζείνη (είδος πρωτεΐνης όπου κυρίως βρίσκεται στο καλαμπόκι) ή τμηματικά επιδιορθωμένες δίαιτες ζείνης αντικαταστάθηκαν από την τρυπτοφάνη. Καθώς η ποσότητα τρυπτοφάνης η οποία προστέθηκε στο διαιτολόγιο αυξήθηκε (από 0 στο 1,2 g τρυπτοφάνης / 100 g πρωτεΐνης), τα πειραματόζωα μείωσαν την ποσότητα της πρωτεΐνης σε χρονική περίοδο μεγαλύτερη των 4 εβδομάδων. (Ashley DVMet al 1975).

Επίσης παρατηρήθηκε μια δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της αύξησης της ποσότητας της τρυπτοφάνης του διαιτολογίου και της συγκέντρωσης τρυπτοφάνης ορού (έτσι υποθετικά και στα επίπεδα τρυπτοφάνης και σεροτονίνης του εγκεφάλου).

Οι έρευνες αυτές, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν και σε αρουραίους (Woodger TL et al. 1979) και σε ανθρώπους (Anderson GH et al 1981), οδήγησαν αργότερα τον **Anderson και Ashley** να υποθέσει ότι οι 5-HT νευρώνες συμμετέχουν σε έναν εγκεφαλικό κύκλωμα όπου ρυθμίζει την πρόσληψη της πρωτεΐνης. Ακόμη υπέθεσε ότι αυξημένα επίπεδα TRP /LNAA ορού (σε συνδυασμό με την άποψη που υποθετικά υποστηρίζει και την ταυτόχρονη αύξηση της τρυπτοφάνης του εγκεφάλου) θα έπρεπε να μειώσουν την πρωτεϊνική πρόσληψη, ενώ μειωμένα επίπεδα TRP /LNAA θα έπρεπε να αυξήσουν την πρόσληψη της. Φυσικά, χωρίς επιπλέον αποδεικτικά στοιχεία είναι απίθανο να ορίσουμε εάν η διαφορετική περιεκτικότητα ενός διαιτολογίου σε μακροθρεπτικά στοιχεία προκαλεί αύξηση του λόγου TRP /LNAA και ότι η σεροτονίνη προκαλεί μείωση στην πρωτεϊνική πρόσληψη ή εάν η αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης απλά οδηγεί στην μείωση του λόγου TRP /LNAA στο πλάσμα και της συγκέντρωσης της 5-HT.

Οι ερευνητές λοιπόν Ashley και Anderson σχεδίασαν μια μελέτη σύμφωνα με την οποία ήθελαν να αποδείξουν ότι οποιοδήποτε φαρμακευτικό σκεύασμα μειώσει τον σχηματισμό της σεροτονίνης του εγκεφάλου (και πιθανότατα και την απελευθέρωση) θα έπρεπε να οδηγήσει και στην ενίσχυση της πρόσληψης της πρωτεΐνης (Ashley DVM, et al 1979)

Συγκεκριμένα στο πείραμα αυτό, αρουραίοι που μόλις είχαν απογαλακτιστεί μελετήθηκαν για την πρωτεϊνική τους επιλογή, αφού είχαν υποστεί φαρμακευτική εξασθένηση των επιπέδων σεροτονίνης στον εγκέφαλο με PCPA (παραχλωροφαινυλαλάνη, σκεύασμα το οποίο αναστέλλει την σύνθεση της σεροτονίνης), 5,7-διυδροξυ- τρυπταμίνη (νευροτοξίνη η οποία χρησιμοποιείται σε πειράματα για την αλλοίωση σεροτονεργικών νευρώνων), ή την αλλοίωση των « Πυρήνων Raphe ». Η θεραπεία αυτή ακολουθήθηκε για αρκετές εβδομάδες και από την μελέτη συλλέχθηκαν τα εξής στοιχεία : αρουραίοι με αρκετά μεγάλη εξασθένηση της 5-HT εγκεφάλου μείωσαν την πρωτεϊνική πρόσληψη, ενώ διατήρησαν την ολική πρόσληψη θερμίδων. Εάν η υπόθεση είχε επιβεβαιωθεί τότε θα περιμέναμε αύξηση στην πρόσληψη πρωτεϊνών, όχι μείωση. Ως εκ τούτου, το αποτέλεσμα αυτό δεν υποστηρίζει την υπόθεση που αρχικά αναφέρθηκε.

Επιπρόσθετα με αφορμή των αντικρουόμενων αυτών αποτελεσμάτων, οι **Peters και Harper** (Peters JC, et al 1981) προσπάθησαν να επαναλάβουν το πείραμα και να βρουν τα πραγματικά ευρήματα των Ashley και Anderson (Ashley DVM, et al 1975).

Χρησιμοποίησαν ουσιαστικά διαιτολόγιο με τις ίδιες ποσότητες μακροθρεπτικών στοιχείων και πειραματόζωα με την ίδια ηλικία. Αυτό που διαπίστωσαν ήταν ότι δεν μπορούσαν να επαληθεύσουν την υπόθεση σύμφωνα με την οποία η αναλογία τρυπτοφάνης στον ορό σχετίζεται αρνητικά με την πρόσληψη πρωτεΐνης.(Ashley DVM, et al 1979).

Παρά τα αντίθετα αποτελέσματα των Peters και Harper, υπάρχει τουλάχιστον μια άλλη έρευνα, αυτή των **Chee KM, et al** (Chee KM, et al το 1981), η οποία αναφέρει σύμφωνα ευρήματα με την έρευνα των Ashley και Anderson 1979. Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε σε γενετικά παχύσαρκους αρουραίους και αρουραίους με κανονικό βάρος.

Τα πειραματόζωα είχαν δυο επιλογές, την κατανάλωση ποσότητας πρωτεΐνης η οποία αντιστοιχεί στο 36% ή στο 32% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Παρόλο που και τα παχύσαρκα ποντίκια και τα κανονικού βάρους ποντίκια κατανάλωσαν μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεΐνης όταν τους επιτράπηκε να επιλέξουν, κάθε ομάδα διατήρησε την ίδια ενεργειακή πρόσληψη όταν τους παραχωρήθηκε μόνο ένα είδος δίαιτας. Επειδή τα παχύσαρκα ποντίκια προσλαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό θερμίδων από τα ποντίκια κανονικού βάρους, η επιλεγμένη κατά αυτά πρόσληψη πρωτεΐνης είναι 55% μεγαλύτερη από ότι αυτή που παρατηρήθηκε στα ποντίκια κανονικού βάρους.

Γενικά όμως θα πρέπει να αναφέρουμε ότι ένας μικρός αριθμός εργαστηρίων δοκίμασε να αναπαράγει πείραμα με τα στοιχεία των Ashley και Anderson και θα ήταν άδικο να κρίνουμε την χρησιμότητα της χρήσης των αυτό-επιλογών σε έρευνες, μετά από έναν τόσο μικρό αριθμό μελετών. Σίγουρα επιπρόσθετες έρευνες όπως αυτές του Chee KM, et al το 1981 μας οδηγούν στο να σχηματίσουμε κάποια άποψη, αλλά απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να έχουμε μια πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση της υπόθεσης.

Οι **Wurtman JJ και Wurtman RJ** το 1977 και 1979 επεδίωξαν μια φαρμακολογική έρευνα αλλά χρησιμοποίησαν μια πιο αυστηρή τροποποίηση στην ελεύθερη επιλογή κατανάλωσης τροφής από ότι ο Ashley et al. Στην μελέτη αυτή οι αρουραίοι ακολουθούν ένα συγκεκριμένο διαιτολόγιο κάθε 16 ώρες / ημέρα και έχουν πρόσβαση στα γεύματα μόνο κατά την διάρκεια των υπόλοιπων 8 ωρών. Η χορήγηση της fluramine (η οποία αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης), fluoxetine (ή PROZAC, σκεύασμα το οποίο επίσης αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης) ή MK-212 (ο οποίος είναι ανταγωνιστής της σεροτονίνης,) έγινε λίγο πριν την έναρξη της κατανάλωσης των γευμάτων (Clineschmidt et al , 1977), παρατήρησαν τα πειραματόζωα για ένα χρονικό διάστημα 8 ωρών κυρίως

για την ποσοτική επιλογή κατανάλωσης των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών. Η χορήγηση των συγκεκριμένων σκευασμάτων είχαν ως στόχο την μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και όχι την μείωση της ποσότητας πρωτεϊνών. Μέσω της έρευνας αυτής διαπιστώθηκε ότι αυξημένη μεταφορά της σεροτονίνης ,στους σεροτονεργικούς νευρώνες οδηγεί σε κανονική πρόσληψη πρωτεϊνών ενώ μειώνει την κατανάλωση των υδατανθράκων.

Σύμφωνα με τα εργαστηριακά ευρήματα των Wurtman JJ, Wurtman Ri το 1979 το σώμα και ο εγκέφαλος μπορούν να «επικοινωνούν» με την βοήθεια σεροτονεργικών νευρώνων και να ρυθμίζουν την πρόσληψη των υδατανθράκων (αλλά όχι των πρωτεϊνών). Για παράδειγμα εάν ένας αρουραίος καταναλώσει ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες, η αναλογία τρυπτοφάνης ορού, τρυπτοφάνης εγκεφάλου και σεροτονίνης εγκεφάλου θα αυξηθούν. Η αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης θα προκαλέσει την απελευθέρωση διαβιβαστών, οι οποίοι θα έπρεπε να οδηγήσουν στην μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων. Μειωμένη κατανάλωση υδατανθράκων θα πρέπει να προκαλέσει μείωση των επιπέδων της τρυπτοφάνης και της σεροτονίνης εγκεφάλου, επιδιορθώνοντας έτσι επιθυμία κατανάλωσης υδατανθράκων των πειραματόζωων.

Ο **Anderson** έχει «επαναμεταφράσει» κάποια από τα παραπάνω δεδομένα με τρόπο που μερικώς υποστηρίζει τις απόψεις αυτές. Σημειώνει (Anderson GH, et al 1983) ότι η αύξηση πρόσληψης των υδατανθράκων από τους αρουραίους (που έχουν υποστεί νευροχημικές ή χειρουργικές αλλοιώσεις των νευρώνων σεροτονίνης) (Ashley DVM, et al 1979) μπορεί να μεταφραστεί ως μια προσπάθεια να επιστρέψουν στα φυσιολογικά επίπεδα σεροτονίνης του εγκέφαλου.

Όμως όλα τα παραπάνω πειραματικά αποτελέσματα των ερευνών που αναφέρθηκαν δεν συμφωνούν απόλυτα. Πρώτον οι Latham και Blundell το 1979 σημείωσαν κάποιους λανθασμένους χειρισμούς στις προβλεπόμενες επιπτώσεις της τρυπτοφάνης (μόνο με χορήγηση) καθώς οι έρευνες αυτές διεξάγονται μόνο σε πεινασμένα πειραματόζωα. Ίσως εάν η επιλογή των θρεπτικών συστατικών και οι επιπτώσεις που έχει η χορήγηση της τρυπτοφάνης, είχαν εξερευνηθεί σε «μη πεινασμένα» πειραματόζωα, να είχαμε τελείως διαφορετικά αποτελέσματα. Δεύτερον όταν στις μελέτες χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά σκευάσματα όπως η fluoxetine, η fenfluramine, η MK-212, για την παρατήρηση των επιδράσεων που έχουν στα αντίστοιχα επίπεδα της τρυπτοφάνης ή της σεροτονίνης, οποιαδήποτε αλλαγή στην πρόσληψη τροφής ουσιαστικά προκλήθηκε λόγω της δράσης των συγκεκριμένων σκευασμάτων.

Έχει επισημανθεί ότι σκευάσματα όπως η σεροτονίνη και η φενφλουραμίνη επιδρούν στην όρεξη μέσω του ΠΝΣ (Antelman SM, et al 1981, Pollock JD,et al 1981) πιθανότατα, επιβραδύνοντας μερικώς την

γαστρική εκκένωση. (Booth DA 1978). Οι ερευνητές όμως υποστηρίζουν ότι η χρήση τουλάχιστον ενός φαρμακευτικού σκευάσματος (π.χ φενφλουραμίνη) παράγει μια γευστική απέχθεια στην σακχαρίνη και πιθανώς να προκαλέσει κάποια δυσφορία στο πειραματόζωο (Lorden iF, et al 1979) επηρεάζοντας έτσι την πρόσληψη και την επιλογή τροφής. Το γεγονός ότι η φενφλουραμίνη προκαλεί γαστρική δυσφορία σε κάποια πειραματόζωα – ανάλογα το είδος (Stunkard A, et al 1973) μπορεί πιθανώς να εξηγήσει και την επίδραση της στην όρεξη των πειραματόζωων. Μελλοντικές έρευνες για τις επιπτώσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων στην όρεξη θα πρέπει να διακρίνουν την δράση που έχουν στο ΠΝΣ και στο ΚΝΣ. Τουλάχιστον μια άλλη ομάδα έχει αναφέρει ότι η χορήγηση φενφλουραμίνης σε αρουραίους δεν οδηγεί στην επιλεκτική μείωση της πρόσληψης των υδατανθράκων, αλλά μπορεί να μειώσει την πρόσληψη πρωτεΐνης και λίπους, όταν τα πειραματόζωα έχουν την δυνατότητα αυτό – επιλογής (Peterson NA, et al 1977).

Τα στοιχεία αυτά δυσκολεύουν ακόμη περισσότερο την δυνατότητα να καταλήξουμε σε κάποιο συμπέρασμα για το πώς γίνεται η ρύθμιση της πρόσληψης των υδατανθράκων (Oldendorf WH 1971, Pardridge WM, et al 1975). Διότι παρόλο που μετά την χορήγηση φενφλουραμίνης στον άνθρωπο κατά την διεξαγωγή πειράματος έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να μειώσει την κατανάλωση των αμυλούχων μικρογευμάτων, αν χορηγήσουμε μόνο τρυπτοφάνη (2.4 g /day) η πρόσληψη υδατανθράκων δεν μειώνεται (Wurtman JJ, et al 1981).

Εάν η κατανάλωση υδατανθράκων οδηγεί στην μείωση της επιθυμίας πρόσληψης , τότε αυξάνοντας τα επίπεδα της τρυπτοφάνης του εγκεφάλου και διεγείροντας στην συνέχεια την παραγωγή και την απελευθέρωση 5-HT , η πρόσληψη της τρυπτοφάνης, η οποία όπως αναφέρθηκε ενισχύει την παραγωγή της 5-HT εγκεφάλου, θα έπρεπε να έχει τις ίδιες επιπτώσεις. Αλλιώς, πως μπορούμε να είμαστε σίγουροι ότι οι επιπτώσεις της κατανάλωσης υδατανθράκων, κατά την επιθυμία κατανάλωσης υδατανθράκων σχετίζεται με τους νευρώνες σεροτονίνης.

Ως συμπέρασμα, μια πραγματικά εύλογη άποψη για την σχέση μεταξύ της αυτό-επιλογής των θρεπτικών συστατικών στην αναλογία τρυπτοφάνης πλάσματος και τις ινδόλες εγκεφάλου συνδέεται με μια μακροχρόνια πεποίθηση ότι τα ζώα με κάποιο τρόπο αισθάνονται το σύνολο των αμινοξέων και τα επίπεδα αίματος και χρησιμοποιούν αυτές τις πληροφορίες για την ρύθμιση της πρόσληψης της πρωτεΐνης (Anderson GH. Et al 1977, Harper AE, et al 1970, Leung PMB, et al 1969)

Το βασικό συμπέρασμα είναι ότι η «πείνα» για πρωτεΐνη αλλάζει ανάλογα με την διατροφή του ατόμου ή άλλων μεταβολικών επιπτώσεων της 5-HT εγκεφάλου. Φυσικά αυτό δεν είναι παρά μια υπόθεση η οποία ακόμη ερευνείται επεξηγώντας την ρύθμιση της ισορροπίας των αμινοξέων.

Τα στοιχεία αυτά είτε είναι αξιολογήσιμα είτε δεν είναι έχουν αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον για την πραγματοποίηση ερευνών αυτό-επιλογής των γευμάτων. Η πραγματοποίηση τέτοιου είδους ερευνών προσεγγίζουν περισσότερο τις διατροφικές συνήθειες των ανθρώπων (Collier G, et al 1969, Leshner AI et al 1971, Overmann SR. et al 1976, Rozin P. et al 1968).

2.3 Επιθυμία κατανάλωσης σοκολάτας και επιπτώσεις στα επίπεδα σεροτονίνης (Chocolate craving)

Έχει αναφερθεί ότι η υψηλή συγκέντρωση των υδατανθράκων στην σοκολάτα αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει κάποια ολοκληρωμένη άποψη για το εάν η υψηλή συγκέντρωση υδατανθράκων στην σοκολάτα ενισχύει την σύνθεση σεροτονίνης λόγω της μειωμένης συγκέντρωσης των LNAA στον ορό του αίματος. (Benton 2002)

Οι **Wurtman και Wurtman** το 1989 ανέφεραν ότι ένα γεύμα υψηλό σε υδατάνθρακες αυξάνει στο αίμα τον λόγο τρυπτοφάνης / «μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα». Μετά την κατανάλωση ενός γεύματος, η αύξηση της γλυκόζης αίματος προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, η οποία διεγείρει την πρόσληψη των περισσότερων αμινοξέων, στους περιφερειακούς ιστούς όπως και στους μυς, αλλά όχι και της τρυπτοφάνης. Άρα θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι ένα γεύμα το οποίο αποτελείται σχεδόν εξολοκλήρου από υδατάνθρακες, αυξάνει τον λόγο τρυπτοφάνης προς τα άλλα αμινοξέα στο αίμα, τα οποία ανταγωνίζονται μεταξύ τους για την μοριακή μεταφορά στον εγκέφαλο, οδηγώντας έτσι στην μεταφορά μεγαλύτερης ποσότητας τρυπτοφάνης σε αυτόν. (Wurtman et al 1982).

Οι **Benton και Donohoe** (1999) συμπύκνωσαν τα αποτελέσματα 30 μελετών, (που έγιναν σε ανθρώπους) στις οποίες ερευνήθηκε η επιρροή των γευμάτων στην αναλογία TRP/LNAA. Τα γεύματα αυτά διέφεραν στην ποσότητα των πρωτεϊνών αλλά όχι στην ποσότητα των υδατανθράκων. Σύμφωνα με τα στοιχεία που προέκυψαν υπήρξε μια βασική υποστήριξη της θεωρίας του Wurtman, δηλαδή ότι η αναλογία υδατανθράκων/ πρωτεϊνών σε ένα γεύμα επηρεάζει την αναλογία τρυπτοφάνη / LNAA.

Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι όταν το ποσοστό των πρωτεϊνών αντιστοιχούσε στο 2% των θερμίδων του γεύματος, τα επίπεδα της τρυπτοφάνης αυξάνονταν σε αντίθεση με αυτά των LNAA. Παρόλα αυτά όμως όταν η πρόσληψη των πρωτεϊνών αντιστοιχούσε στο 5% των θερμίδων, τα επίπεδα της τρυπτοφάνης στο αίμα δεν αυξήθηκαν. Τα δεδομένα αυτά προκάλεσαν σοβαρά προβλήματα καθώς

αντικρούουν την υπόθεση ότι υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων προκαλεί αυξημένη σύνθεση σεροτονίνης.

Πρέπει να αναφερθεί ότι είναι δύσκολο να βρεθούν γεύματα τα οποία περιέχουν ένα τόσο μικρό ποσοστό πρωτεΐνης ώστε η πρόσληψη της τρυπτοφάνης εγκεφάλου να αυξηθεί. Στις πατάτες, το 10% των θερμίδων προέρχονται από τις πρωτεΐνες, στο ψωμί το 15%, και στην σοκολάτα γάλακτος 15%. Μετά την κατανάλωση αυτών των τροφίμων, τα οποία περιέχουν υψηλή ποσότητα υδατανθράκων καμία αύξηση των επιπέδων τρυπτοφάνης δεν μπορεί να συμβεί.

Επιπλέον έρευνες, καταρρίπτουν την παραπάνω υπόθεση για την υψηλή πρόσληψη των υδατανθράκων. Οι Toornvliet et al 1997 έδωσαν τρία είδη σνακ σε «πεινασμένους» για υδατάνθρακες (carbohydrate cravers) και σε «μη πεινασμένους» για υδατάνθρακες (non carbohydrate carvers) παχύσαρκους ασθενείς και βρήκαν ότι παρόλο που η αναλογία τρυπτοφάνης / LNAA αυξήθηκε σημαντικά μετά από την κατανάλωση γευμάτων υψηλών σε υδατάνθρακες, η διάθεση του ατόμου ήταν ανεξάρτητη από την σύσταση του σνακ. Η Γερμανική αυτή έρευνα συμπέρανε ότι η πρόσληψη των σνακ πλούσιων σε υδατάνθρακες δεν βελτίωσε την διάθεση, κάτι το οποίο μας κάνει να υποθέσουμε ότι τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο δεν αυξήθηκαν, αφού η διάθεση σχετίζεται άμεσα με αυτή.

Μια ακόμη πολύ γνωστή θεωρία είναι ότι η «πείνα» για σοκολάτα (chocolate craving) ή για υδατάνθρακες ουσιαστικά συμβολίζει την ανεπάρκεια της σεροτονίνης, ειδικότερα στα καταθλιπτικά άτομα. Μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε άτομα που παρουσίαζαν Εποχική Διαταραχή της Διάθεσης (Seasonal Affective Disorder) και σε άτομα που έπασχαν από κατάθλιψη υποστηρίζουν την παραπάνω θεωρία. (Moller, 1992, Wurtman et al 1989). Συγκεκριμένα υποστήριξαν ότι η σεροτονίνη δρα δια μέσου ενός μηχανισμού βιοκυκλώματος για την ρύθμιση της κατανάλωσης υδατανθράκων. Διαφορετικά επίπεδα της σεροτονίνης επηρεάζουν την μεγαλύτερη ή την μικρότερη πρόσληψη υδατανθράκων. Οι Wurtman and Wurtman το 1989 υπέθεσαν ότι σε ορισμένες καταστάσεις, όπως σε άτομα με εποχιακή κατάθλιψη στα οποία η επιθυμία κατανάλωσης των υδατανθράκων είναι έντονη, υπάρχει κάποια διαταραχή του μηχανισμού επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της πρόσληψης υδατανθράκων Έτσι θεώρησαν ότι εάν τα άτομα αυτά κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα υδατανθράκων τα επίπεδα της σεροτονίνης θα αυξάνονταν και η διάθεση τους θα βελτιωνόταν. Εάν η υπόθεση αυτή όμως ήταν σωστή τότε η κατανάλωση της σοκολάτας θα επιδιόρθωνε αποτελεσματικά την ανεπάρκεια σεροτονίνης και θα αποτελούσε ένα είδος θεραπείας της κατάθλιψης. Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι η σχετικότητα μεταξύ της κατάθλιψης και της όρεξης είναι πολύπλοκες, καθώς τα

άτομα που πάσχουν από κλινική κατάθλιψη αναφέρουν μειωμένη όρεξη, ή αύξηση της όρεξης ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης της διαταραχής κάτι το οποίο επηρεάζει και τα αποτελέσματα του πειράματος.

Μετά την εξέταση αρκετών ερευνών (Hammersley et al το 1997, Rogers το 1995, Young το 1991), καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το θέμα για την σεροτονίνη είναι ατελής. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω μετά την επανεξέταση των Benton και Danohoe παρατηρήθηκε ότι μόνο όταν η ποσότητα των πρωτεϊνών αντιστοιχεί στο 2% της σύστασης του διαιτολογίου τα επίπεδα τρυπτοφάνης αυξάνονταν. Η σοκολάτα περιέχει 5% πρωτεΐνες από την συνολική θερμιδική της αξία (το παγωτό 8%), ποσοστό το οποίο είναι ανεπαρκές για να επιφέρει οποιαδήποτε επίπτωση στα επίπεδα σεροτονίνης.

Ένας επιπλέον παράγοντας που μπορεί να επηρεάζει τα αποτελέσματα των ερευνών σχετικά με την επιρροή που έχει η κατανάλωση της σοκολάτας στα επίπεδα τρυπτοφάνης είναι και το ποσοστό λίπους. Οι Young et al, 1985 και ο Ottley το 2000 απέδειξαν ότι το λίπος καθυστερεί την απορρόφηση των υδατανθράκων, τροφές όπως η σοκολάτα, τα παγωτά και τα μπισκότα γνωρίζουμε ότι περιέχουν αρκετά μεγάλη ποσότητα λιπαρών.

Επιπλέον πρέπει να αναφέρουμε ότι οι αλλαγές στην διάθεση ενός ατόμου μετά την κατανάλωση υδατανθράκων παρατηρούνται ακόμη και όταν δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην συγκέντρωση σύνθεσης της σεροτονίνης και τον ρυθμό απελευθέρωσης της (Wurtman et al, 1989, Cabellero et al, 1988) κάτι το οποίο μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι για την αλλαγή της διάθεσης συμπεριλαμβάνονται επιπρόσθετοι μηχανισμοί.

Εν περίληψη, δεν υπάρχει κανένας λόγος να υποθέσουμε ότι η έντονη επιθυμία για την κατανάλωση σοκολάτας, αντικατοπτρίζει την έμμεση αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης, από την στιγμή που καμία αύξηση της τρυπτοφάνης στο αίμα δεν έχει παρατηρηθεί. Θα μπορούσαμε λοιπόν να υποθέσουμε ότι ο λόγος ο οποίος οδηγεί τα κακόκεφα άτομα να καταναλώνουν τρόφιμα με υψηλή συγκέντρωση υδατανθράκων, είναι η ευχάριστη γεύση που έχουν.

2.4 Πρόσληψη καφεΐνης και επίπεδα σεροτονίνης

Οι ψυχότροπες διεγείρουσες επιπτώσεις της καφεΐνης είναι ένα θέμα που έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές, καθώς η καφεΐνη έχει την ιδιότητα να επηρεάζει την ψυχολογία ενός ατόμου ανάλογα την ποσότητα που καταναλώνει είτε μέσω της κατανάλωσης τροφίμων είτε μέσω της πρόσληψης ροφημάτων. Σύμφωνα με τους Nehlig et al, 1992 η καφεΐνη διεγείρει την μεταφορά στους

σεροτονεργικούς νευρώνες. Επίσης σε πείραμα που πραγματοποίησαν ο Olson et al (1988) παρατήρησαν ότι αρουραίοι οι οποίοι είχαν καταναλώσει τροφές πλούσιες σε καφεΐνη είχαν και υψηλότερα επίπεδα σεροτονίνης εγκέφαλου. Έχει αναφερθεί ότι η σεροτονίνη παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην δράση που έχει στον οργανισμό μας η καφεΐνη καθώς ελέγχει τις επιπτώσεις που παρουσιάζονται μετά την κατανάλωση της. (Beat et al,2007).

Πρόσφατες έρευνες όμως αντικρούουν τα παραπάνω πειραματικά δεδομένα καθώς αποδεικνύουν ότι η καφεΐνη μειώνει την ταχύτητα διέγερσης των μετασυναπτικών διακλαδώσεων της σεροτονίνης (EJPs) στους μύες των επιφανειακών καμπτηρών της караβίδας (Celenza et al 2007). Συγκεκριμένα στην έρευνα των Celenza et al (2007), μελετήθηκε η αλληλεπίδραση της καφεΐνης στις νευρομυικές διακλαδώσεις της караβίδας και πως αυτή επηρέασε την μεταφορά της σεροτονίνης. Η υπόθεση η οποία σχηματίστηκε ήταν ότι αφού η καφεΐνη αποτελεί ένα διεγερτικό στοιχείο θα προκαλεί και την αντίστοιχη διέγερση της σεροτονίνης. Η έρευνα αυτή όμως έδειξε ότι η καφεΐνη παρεμποδίζει την διέγερση της σεροτονίνης στην караβίδα.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που προέκυψαν από την έρευνα αυτή, αρχικά η σεροτονίνη αυξάνει το εύρος των μετασυναπτικών διακλαδώσεων διέγερσης (EJPs) κατά 62 % σε σύγκριση με τα επίπεδα ελέγχου. Όμως η ταχύτητα και το μέγεθος της μειωμένης αυτής διέγερσης, σε αυτό το πείραμα μας οδηγεί στην υπόθεση ότι η καφεΐνη αποθαρρύνει την διέγερση των μετασυναπτικών διακλαδώσεων (EJPs) της σεροτονίνης.

Από τα παραπάνω κατανοούμε, ότι η δράση της καφεΐνης στην μεταφορά των συνάψεων στους σεροτονεργικούς νευρώνες δεν είναι ξεκάθαρη, καθώς κάποιες έρευνες αναφέρουν ότι ενισχύουν την μεταφορά τους ενώ άλλες ότι τις αναστέλλουν. Περισσότερες έρευνες πρέπει να πραγματοποιηθούν για τον καθορισμό της δράσης της καφεΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό.

3. ΣΧΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ –ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

3.1 Κατάθλιψη κ Μανία

Τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο φαίνεται να παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση κάποιων ασθενειών. Μια υπεραπλουστευμένη θεωρία για την εμφάνιση ασθενειών που οφείλονται σε συναισθηματικές διαταραχές, όπως κατάθλιψη και μανία, στηρίζεται στην ανεπάρκεια ή στην υπερπαραγωγή της σεροτονίνης αντίστοιχα, σε ορισμένες θέσεις κλειδιά του εγκεφάλου. Η θεωρία αυτή είναι η λεγόμενη θεωρία των βιογενών αμινών.

Η κατάθλιψη (Richard A, et al 1995) είναι μια συναισθηματική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην διάθεση. Τα συμπτώματα της κατάθλιψης είναι έντονα συναισθήματα λύπης, απόγνωσης, απελπισίας καθώς και ανικανότητα του ατόμου που πάσχει να νιώσει ευχαρίστηση μέσα από τις συνήθειες δραστηριότητες. Η μανία χαρακτηρίζεται από την αντίθετη συμπεριφορά, δηλαδή, ενθουσιασμό, γρήγορη σκέψη και ομιλία, υπερβολική αυτοπεποίθηση και διαταραχές στην ικανότητα κρίσης.

3.2 Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής

Οι Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής (ΔΠΤ) είναι συμπεριφορικά σύνδρομα με σημαντική σωματική και ψυχοκοινωνική νοσηρότητα. Προσβάλλουν ιδιαίτερα έφηβες και νεαρές γυναίκες και είναι σπανιότερες στους άνδρες.

Οι ΔΠΤ σήμερα ταξινομούνται σε 3 κύριες κατηγορίες: Ψυχογενής Ανορεξία (ΨΑ), Ψυχογενής Βουλμία (ΨΒ) και Άτυπη Διαταραχή Πρόσληψης Τροφής (κατά το Αμερικανικό σύστημα Διαταραχή Πρόσληψης – DSM -IV).

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής είναι σύνδρομα που χαρακτηρίζονται κατ' εξοχήν από διαταραγμένες συμπεριφορές σε σχέση με το φαγητό και το σωματικό βάρος άρα η αποτελεσματική αντιμετώπισή τους, εξαρτάται από τον εντοπισμό των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην εμφάνιση και την διαίωσή τους.

Το περισσότερο μελετημένο νευροδιαβιβαστικό σύστημα στις διαταραχές πρόσληψης τροφής είναι αυτό της σεροτονίνης

Η προσοχή των ερευνητών στράφηκε στη σεροτονίνη για τρεις κυρίως λόγους:

Πρώτον διότι οι σεροτονινεργικοί νευρώνες συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης, της διάθεσης, στον έλεγχο των παρορμήσεων και στην καταναγκαστική συμπεριφορά.

Δεύτερον γιατί οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI's) είναι αποτελεσματικοί για την αντιμετώπιση της νευρογενούς βουλιμίας.

Ο τρίτος είναι ότι διαταραχές στο σύστημα της σεροτονίνης παρατηρούνται τόσο κατά την διάρκεια της διαταραχής πρόσληψης τροφής όσο και μετά την ύφεση της, εύρημα που οδηγεί στην υπόθεση ότι η δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια των διαταραχών πρόσληψης τροφής (Jimerson D and Wolfe B,2006).

3.2.1 Ψυχογενής ανορεξία

Η ψυχογενής ανορεξία, είναι μια ψυχιατρική νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη διατροφική συμπεριφορά με αποτέλεσμα τη μεγάλη μείωση του σωματικού βάρους ενός ατόμου ή τη σταθερότητα σε ένα μη κανονικό βάρος.

Πριν ξεκινήσουμε την ανάλυση πειραματικών δεδομένων, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η σημαντικότερη δυσκολία στη μελέτη της λειτουργίας των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία, είναι η διάκριση ανάμεσα στην πρωτογενή διαταραχή που αποτελεί και τη βιολογική βάση της διαταραχής πρόσληψης τροφής και στη βιολογική συνέπεια του υποσιτισμού που προκαλείται από την ίδια τη διαταραχή.

Οι περισσότερες μελέτες που συνδέονται με την νευρογενή ανορεξία έχουν εστιαστεί στην λειτουργία του 5-HT_{2A} υποδοχέα της σεροτονίνης καθώς ο συγκεκριμένος υποδοχέας έχει συσχετιστεί με την ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, την διάθεση, το άγχος και την δράση των αντικαταθλιπτικών σκευασμάτων (Barnes NM, et al 1999). Σε ελλειποβαρείς ασθενείς με νευρογενή ανορεξία βρέθηκε ότι παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργία του υποδοχέα στον δεξιό μετωπιαίο φλοιό καθώς και στο βρεγματικό και οσφρητικό φλοιό αμφίπλευρα. Είναι ενδιαφέρον ότι η δυσλειτουργία του υποδοχέα έχει συσχετιστεί και με συγκεκριμένα συμπτώματα της νευρογενούς ανορεξίας. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι η υπολειτουργία του υποδοχέα στον αριστερό βρεγματικό φλοιό έχει σχετιστεί με τη διαταραχή της

εικόνας του σώματος που είναι ένα από τα βασικά συμπτώματα της νευρογενούς ανορεξίας (Bailer UF, et al, 2004).

Επίσης σε ανορεκτικούς ασθενείς που έχουν αναρρώσει από την διαταραχή εξακολουθεί να παρατηρείται μειωμένη λειτουργικότητα του 5-HT_{2A} υποδοχέα στην μεσο-κροταφική περιοχή (συμπεριλαμβανόμενου και του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής) και λιγότερο στην δεσμίδα του προσαγωγίου (Bailer UF, et al, 2006, Frank GK, et al 2002).

Επιπλέον θα πρέπει να αναφέρουμε ότι δεύτερος υποδοχέας που έχει μελετηθεί στην νευρογενή ανορεξία είναι ο 5-HT_{1A} καθώς και αυτός σχετίζεται με το άγχος, τη διάθεση, την πρόσληψη τροφής και τον έλεγχο των παρορμήσεων. Σε ανορεκτικές ασθενείς που είχαν αναρρώσει από την διαταραχή βρέθηκε ότι στην μεν ομάδα των ασθενών που έπασχαν από περιοριστικού τύπου νευρογενή ανορεξία δεν υπήρχε καμία διαφορά με την ομάδα ελέγχου, ενώ αντίθετα στην ομάδα των ασθενών που έπασχαν από νευρογενή ανορεξία καθαρτικού/υπερφαγικού τύπου υπήρχε αύξηση της δραστηριότητας του υποδοχέα σε μετασυναπτικό επίπεδο σε περιοχές του προμετωπιαίου, κογχομετωπιαίου, κροταφικού και βρεγματικού φλοιού, καθώς και αυξημένη προσυναπτική δραστηριότητα στους « Πυρήνες Ραφής » (Bailer UF, et al 2005).

Στην νευρογενή ανορεξία έχει επίσης παρατηρηθεί μείωση πολλών παραμέτρων που αφορούν την σεροτονινεργική λειτουργία. Στο πλάσμα ο λόγος L-τρυπτοφάνης/LNAA είναι μειωμένος (Askenazy F, et al, 1998), ενώ βρίσκονται μειωμένες συγκεντρώσεις στο ENY (Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό) τόσο της L-τρυπτοφάνης (Askenazy F, et al, 1984) όσο και του μεταβολίτη της σεροτονίνης 5-υδροξυ-ινδολοοξεικό οξύ (5-HIAA) (Kaye WH, et al 1984) Είναι ενδιαφέρον ότι μετά την αποκατάσταση του βάρους παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα 5-HIAA στο ENY, εύρημα που αποτελεί ένδειξη πιθανής υπερλειτουργίας του σεροτινεργικού συστήματος στο ΚΝΣ (Kaye WH et al, 1991).

Δοκιμασίες πρόκλησης με m-CPP (αντικαταθλιπτικό φαρμακευτικό σκεύασμα, το οποίο ανήκει στην ομάδα των αναστολέων της επαναπρόσληψης σεροτονίνης SSRI), L-τρυπτοφάνη και φενφλουραμίνη έδειξαν μειωμένη έκκριση προλακτίνης (είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης), το εύρημα αυτό αποδεικνύει μειωμένη σεροτονινεργική λειτουργία στην περιοχή του υποθαλάμου. Σε ασθενείς που το βάρος τους είχε αποκατασταθεί για τουλάχιστον ένα έτος η έκκριση προλακτίνης μετά από δοκιμασία πρόκλησης με m-CPP ήταν φυσιολογική (Brewerton T, et al, 2004). Από τα παραπάνω στοιχεία συμπεραίνεται ότι η αποκατάσταση της λειτουργίας του υποθαλάμου είναι αργή και ολοκληρώνεται αρκετούς μήνες μετά την αποκατάσταση του βάρους.

Τέλος στην νευρογενή ανορεξία έχει παρατηρηθεί μείωση στην σύνδεση της ιμιπραμίνης στα αιμοπετάλια (Weizman R, et al, 1986) καθώς και μείωση της Μονοαμινοξειδάσης (MAO) των αιμοπεταλίων (Finocchiaro LM, et al. 1995), τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην ένδειξη της μείωσης της σεροτονινεργικής λειτουργίας στην περιφέρεια.

3.2.2 Νευρογενής βουλιμία

Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής σε ασθενείς με νευρογενή βουλιμία είναι λιγότερες από τις αντίστοιχες που έχουν πραγματοποιηθεί σε άτομα με νευρογενή ανορεξία. Οι μελέτες αυτές στηρίζονται από λιγότερα σταθερά ευρήματα. Ασθενείς με νευρογενή βουλιμία δεν παρουσίασαν κάποια διαφορά στην λειτουργία του 5-HT_{2A} υποδοχέα (Goeathals I, et al. 2004), ενώ αντίθετα ασθενείς που έχουν αναρρώσει από την διαταραχή παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριότητα του υποδοχέα (Kaye WH, et al, 2001). Επίσης μελέτη σε έναν μικρό αριθμό ατόμων που έπασχαν από νευρογενή βουλιμία έδειξε μειωμένη συγκέντρωση του μεταφορέα της σεροτονίνης στην περιοχή του θαλάμου και του υποθαλάμου (Tauscher J et al, 2001)

Έτσι λοιπόν διαπιστώνουμε ότι στην νευρογενή βουλιμία όπως και στην νευρογενή ανορεξία παρουσιάζεται κάποια μείωση στην σεροτονινεργική λειτουργία. Οι συγκεντρώσεις του 5-HIAA είναι μειωμένες στο ΕΝΥ ιδιαίτερα στους ασθενείς με συχνά υπερφαγικά επεισόδια (Jimerson DC, et al 1992). Αξίζει να σημειωθεί ότι σε άτομα τα οποία είχαν θεραπευτεί από την νευρική βουλιμία είχαν αυξημένα επίπεδα του 5-HIAA (Kaye WH, et al 1998).

Βρέθηκε επίσης αυξημένη δραστηριότητα του 5-HT_{1A} προσυναπτικού υποδοχέα στον μετωπιαίο και κροταφικό φλοιό και στους « Πυρήνες Ραφής » (Raphé nucleus) (Tiihonen J, et al, 2004). Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν και σε ασθενείς που είχαν αναρρώσει από νευρογενή βουλιμία (Kaye WH, et al 2005.)

Επιπλέον μετά από χορήγηση m-CPP, φενφλουραμίνης, και 5-υδροξυτρυπτοφάνης αλλά όχι L-τρυπτοφάνης, η έκκριση προλακτίνης ήταν μειωμένη. Μάλιστα όσο μεγαλύτερος ήταν ο αριθμός των αναφερόμενων υπερφαγικών επεισοδίων τόσο μικρότερη ήταν η έκκριση προλακτίνης μετά από χορήγηση m-CPP και φενφλουραμίνης. Μετά την θεραπεία της νευρογενής βουλιμίας η σεροτονινεργική δυσλειτουργία στον υποθάλαμο εξαφανίζεται. Το παραπάνω εύρημα έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η δυσλειτουργία στο επίπεδο του υποθαλάμου είναι αποτέλεσμα των υπερφαγικών /

καθαρτικών συμπεριφορών και των διαιτητικών περιορισμών της νευρογενούς βουλιμίας και όχι η αιτία τους. Οι συμπεριφορές αυτές μπορεί να επηρεάζουν την σύνθεση της σεροτονίνης στον εγκέφαλο και να προκαλούν την μειωμένη ρύθμιση των μετασυναπτικών σεροτονινεργικών υποδοχέων με αποτέλεσμα την μειωμένη έκκριση προλακτίνης. (Brewerton T, et al, 2004).

Τέλος στα αιμοπετάλια έχει βρεθεί μειωμένη σύνδεση ιμιπραμίνης (Marazziti D et al 1988) και παροξετίνης (Steiger H, et al, 2005) καθώς και μειωμένη συγκέντρωση MAO (Hallman J, Sakurai, 1989) στοιχεία τα οποία αποτελούν ενδείξεις μειωμένης σεροτονινεργικής λειτουργίας στην περιφέρεια.

Ανακεφαλαιώνοντας λοιπόν και για τις δυο πιο διαδεδομένες διαταραχές τροφής, τα ισχυρότερα δεδομένα για την συμμετοχή των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων στην αιτιοπαθογένεια των διαταραχών πρόσληψης τροφής αφορούν μέχρι στιγμής την σεροτονίνη στην νευρογενή ανορεξία. Η σεροτονινεργική διαβίβαση σε ασθενείς που πάσχουν από νευρογενή ανορεξία περιοριστικού τύπου είναι μειωμένη. Το ενδιαφέρον είναι ότι σε ανορεκτικούς ασθενείς που είχαν αναρρώσει από την διαταραχή η δραστηριότητα του 5HT_{2A} υποδοχέα είναι μειωμένη ενώ παράλληλα έχει βρεθεί αυξημένη συγκέντρωση σεροτονίνης στο ENY.

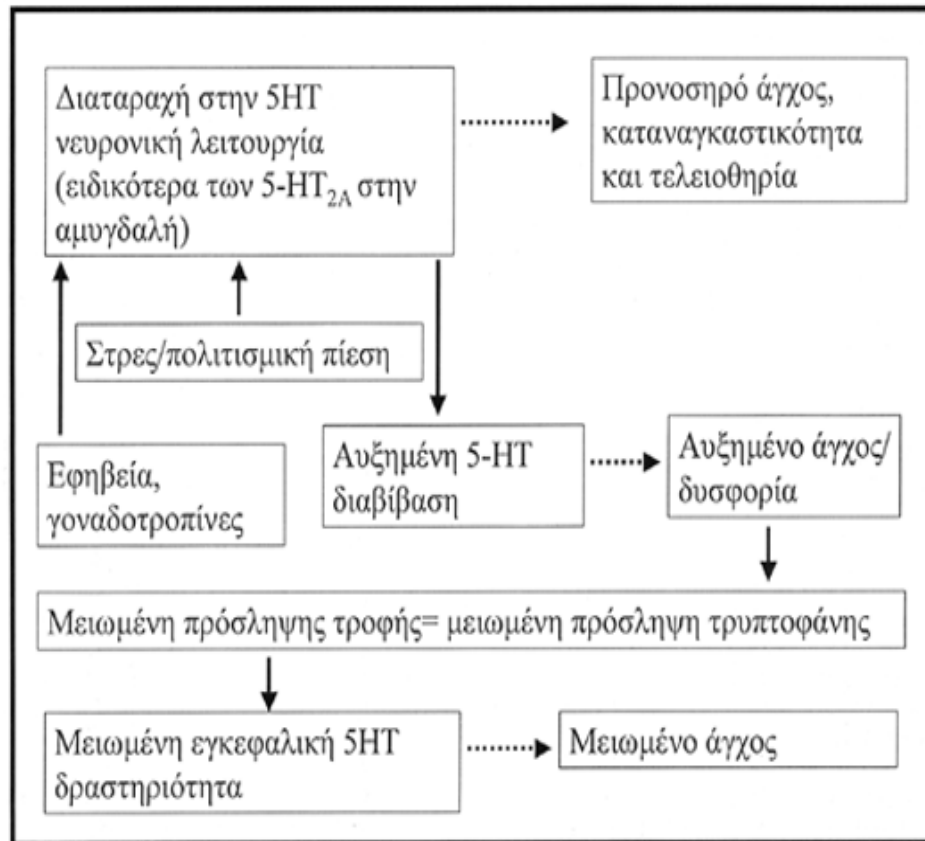
Το εύρημα αυτό οδήγησε τους Kaye και συν το 2005 να διατυπώσουν την υπόθεση ότι η νευρογενής ανορεξία αποτελεί μια προσπάθεια του οργανισμού που παρουσιάζει σεροτονινεργική υπερδραστηριότητα, μέσα από τον διαιτητικό περιορισμό, να μειώσει την πρόσληψη τρυπτοφάνης και κατά συνέπεια την σύνθεση σεροτονίνης στο ΚΝΣ. Η αντιμετώπιση της σεροτονινεργικής υπερδραστηριότητας σε κλινικό επίπεδο μεταφράζεται σε καλύτερο έλεγχο της τελειοθρίας, της καταναγκαστικότητας και του άγχους που χαρακτηρίζουν την προσωπικότητα των ανορεκτικών ασθενών.

Στο Σχήμα 3.1 περιγράφεται η επίδραση των επιπέδων σεροτονίνης και πως αυτά επηρεάζουν την διάθεση του ατόμου στην Νευρογενή Ανορεξία.

Σύμφωνα με τους Kaye et al το 2005, διαταραχή της 5-HT στην νευρονική λειτουργία και ειδικότερα του 5-HT_{2A} υποδοχέα οδηγεί στην εμφάνιση προνοσηρού άγχους, καταναγκαστικότητας και τελειοθρίας. Αυξημένη διαβίβαση της 5-HT οδηγεί στην εμφάνιση άγχους και δυσφορίας, ενώ αντίθετα μειωμένα επίπεδα 5-HT, μειώνει το άγχος του ατόμου.

Σχήμα 3.1

Σχήμα 1: Η σεροτονινεργική δυσλειτουργία στην Νευρογενή Ανορεξία



(Kaye W, Frank G, Bailer U, Henry S. Neurobiology of Anorexia Nervosa: Clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. Int J Eat Disord, 2005; 37: S15-S19)

3.2.3 Παχυσαρκία.

Η επιθυμία λήψης τροφής, η οποία διαδραματίζει ουσιώδη ρόλο στην διαμόρφωση του σωματικού βάρους, καθορίζεται από τον εγκέφαλο, ως αίτημα αποκατάστασης του ισοζυγίου των ενεργειακών αναγκών αλλά και ως αίτημα συναισθηματικής εκφράσεως και κοινωνικής συμπεριφοράς, η οποία μεταβάλλεται κατά περιόδους.(Fabricatore και Wadden 2006).

Ο καθορισμός των νευρωνικών μηχανισμών, οι οποίοι αναπτύσσονται για την διαμόρφωση του σωματικού βάρους του ατόμου περιλαμβάνει κυρίως

- την ευρεία περιοχή του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, ουσιώδους σημασίας για την ανάπτυξη του συναισθήματος και της συμπεριφοράς του ατόμου,
- την ευρεία περιοχή του κρικοειδούς λοβού ή μεταιχμιακού συστήματος, όπου συμμετέχει συνήθως στην ανάπτυξη της συναισθηματικής ομοιόστασης και
- την περιοχή του υποθαλάμου, το οποίο ασκεί καθοριστική βαρύτητα στον έλεγχο του σωματικού βάρους και σταθμίζεται μεταξύ των σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Η επίδραση της σεροτονίνης, στους νευρώνες επηρεάζει σε πολύ μεγάλο βαθμό την συμπεριφορά του ατόμου, ως προς την λήψη τροφής αλλά και στην διαμόρφωση του ενεργειακού ισοζυγίου.

Αρχικά πρέπει να τονίσουμε ότι οι Wurtman και Wurtman το 1989 ανέφεραν ότι μεγάλη πρόσληψη υδατανθράκων από παχύσαρκα άτομα αντικατοπτρίζει την προσπάθεια «αυτό –θεραπείας» τους, καθώς όπως έχουμε αναφέρει πίστευαν ότι η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων ενισχύει την σύνθεση σεροτονίνης.

Μετά την διεξαγωγή πειραμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς, των οποίων τα προβλήματα βάρους είχαν συσχετιστεί με την κατάθλιψη και την μη ελεγχόμενη πρόσληψη υδατανθράκων, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι ασθενείς αυτοί κατανάλωναν υδατάνθρακες λόγω των ψυχοφαρμακολογικών επιπτώσεων που είχαν. Συγκεκριμένα τα άτομα αυτά, που καταβάλλονταν από την έντονη επιθυμία κατανάλωσης υδατανθράκων ανέφεραν ότι επέλεξαν να καταναλώσουν σχεδόν μόνο τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες (Wurtman και Wurtman το 1989) διότι μετά από την κατανάλωση τους αισθάνονταν πιο ήρεμοι, λιγότερο καταθλιπτικοί και βρίσκονται σε μεγαλύτερη εγρήγορση (Benton 2002). Παρόλαυτά όμως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα σνακ που καταναλώθηκαν περιείχαν αρκετή ποσότητα πρωτεΐνης ώστε να υποθέσουμε ότι οι επιδράσεις αυτές οφείλονται στην αύξηση των επιπέδων τρυπτοφάνης αίματος, άρα και της σεροτονίνης.

Ένα άλλο πείραμα τα, ST Breisch, et al τόνισε την σημαντικότητα μείωσης των επιπέδων της σεροτονίνης του εγκεφάλου, καθώς συνδέθηκε με την αυξημένη κατανάλωση τροφής και την αύξηση του σωματικού βάρους. Στην έρευνα αυτοί χορήγησαν (με ένεση) στα ενδοκοιλιακά τοιχώματα των ποντικών, την p-chlorophenylalanine, όπου αποτελεί αναστολέας του ενζύμου υδροξυλάση της τρυπτοφάνης. Μετά από τρεις ημέρες παρατηρήθηκε το εξής: τα πειραματόζωα αύξησαν την

κατανάλωση της ποσότητας τροφίμων, (το γεγονός αυτό χαρακτηρίστηκε από τους ερευνητές ως ενδεικτική υπερφαγία), αλλά και το σωματικό τους βάρος για μια με δυο εβδομάδες. Τα δεδομένα αυτά σχετίστηκαν με την δόση του φαρμάκου και τον βαθμό και την χρονική διάρκεια όπου τα επίπεδα της σεροτονίνης του εγκεφάλου ήταν μειωμένα. Έτσι οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η αλλοίωση του υποθαλάμου ή η χαμηλή πρόσληψη της τρυπτοφάνης, μειώνουν επιλεκτικά και αποτελεσματικά τα επίπεδα σεροτονίνης, οδηγώντας έτσι στην υπερφαγία.

Η εξασθένηση πρόσληψης τροφής, παρατηρείται μετά από την αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης (5-HT) το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στην επιθυμία ανάπτυξης φαρμακοθεραπειών κατά της παχυσαρκίας. Εντούτοις, η εμφάνιση σημαντικών παρενεργειών μερικών φαρμακευτικών σκευασμάτων έχει μειώσει την κλινική χρησιμότητα τους σχετικά με τα επίπεδα σεροτονίνης. Στις μέρες μας ο αριθμός των παχύσαρκων ατόμων αυξάνει όλο και περισσότερο, έτσι γίνεται μια μεγάλη προσπάθεια για την ανάπτυξη φαρμάκων τα οποία βασιζόμενα στο σεροτονεργικό σύστημα θα αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά την συγκεκριμένη νόσο.

Συμπερασματικά, φαρμακολογικές και γενετικές έρευνες έχουν επιδείξει επανειλημμένα την ισχύ του σεροτονεργικού συστήματος στην ρύθμιση της όρεξης. Μερικά φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία αυξάνουν την σηματοδότηση της ενδογενούς σεροτονίνης έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά για την μείωση της ποσότητας της καταναλισκόμενης τροφής και την μείωση του ποσοστού αύξησης του βάρους.

Αλλά πάλι σκευάσματα που δρουν κατά της παχυσαρκίας καταλήγουν τελικά στο να μην αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά την νόσο λόγω της μικρής μείωσης του βάρους ή λόγω παρενεργειών που παρουσιάζουν.

Πρόσφατα, οι 5-HT_{2c}R και οι 5-HT₆R υποδοχείς έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον στην προσπάθεια ανακάλυψης φαρμακευτικών σκευασμάτων με βάση την σεροτονίνη. Η επιτυχία οποιουδήποτε αγωνιστή των 5-HT_{2c}R αλλά και των 5-HT_{2B}R υποδοχέων είναι αποτέλεσμα της ιδιότητας που έχουν να δρουν επιλεκτικά. Αντίθετα οι ανταγωνιστές των 5-HT₆R υποδοχέων επιδεικνύουν μικρή συγγένεια με άλλους ανταγωνιστές υποδοχέων σεροτονίνης. Παρόλο που πρέπει να ερευνηθούν περισσότερες ιδιότητες των υποδοχέων, ώστε να γνωρίζουμε τον ακριβή τρόπο δράσης τους, σύμφωνα με κλινικές μελέτες αρκετά από αυτά τα σκευάσματα έχουν αντιμετωπίσει αποτελεσματικά την παχυσαρκία.

Γνωρίζουμε ότι όταν ένα άτομο το οποίο καταναλώνει τροφές οι οποίες περιέχουν περισσότερη ενέργεια από εκείνη που χρησιμοποιεί για τις καθημερινές του ανάγκες ένα μέρος από τις θρεπτικές ουσίες που πλεονάζουν μετατρέπονται σε λίπος το οποίο αποθηκεύεται στο σώμα μας. Αυτό είναι το θετικό ισοζύγιο ενέργειας που οδηγεί στην αύξηση βάρους και τελικά στην παχυσαρκία. Το αντίθετο είναι το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας που είναι συνώνυμο της απώλειας του βάρους όπου το άτομο προσλαμβάνει λιγότερες θερμίδες από εκείνες που το άτομο καταναλώνει.

Γενετικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι το MC4R ρυθμίζει την κινητικότητα του εντέρου, την θερμογενετική επίδραση της τροφής και την λιπόλυση, (Ellacott & Cone 2006), πρέπει όμως να διευκρινιστεί εάν το MC4R είναι ένα σκεύασμα το οποίο μειώνει την σεροτονεργική μεσολάβηση της ενεργειακής δαπάνης, διότι ένας συνδυασμός όλων αυτών των στοιχείων θα μπορούσε να είναι πολύ αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. (Connoley et al 1995, Hayashi et al 2004b, Golozoubova et al 2006, Lam et al 2008)

Είναι λοιπόν προφανές ότι το σεροτονεργικό σύστημα φέρει θεραπευτικές ιδιότητες για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Επιπλέον φαρμακευτική έρευνα, σε συνδυασμό με τον καθορισμό περισσότερων γενετικών μοντέλων θα μας οδηγήσουν σε ακόμη πιο αποτελεσματικούς τρόπους αντιμετώπισης της νόσου.

Τέλος μετά την ανάλυση των διαταραχών λήψης τροφής, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο διαιτολόγος αποτελεί σημαντικό ρόλο για την αντιμετώπιση τους, ωστόσο δε θα μπορούσε να είναι αποτελεσματικός παρά μόνο στα πλαίσια μιας ομάδας επιστημόνων, η οποία περιλαμβάνει την συνεργασία ψυχολόγου, ψυχίατρου και γιατρού, ώστε να οδηγηθούν στον καθορισμό του θεραπευτικού πλάνου του ασθενούς. Οι διαιτολογικοί στόχοι για τους ασθενείς με διαταραχές λήψης τροφής σίγουρα δεν είναι επικεντρωμένοι μόνο στο βάρος ή στην απώλεια αυτού, όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις της παχυσαρκίας. Ο επαγγελματίας διαιτολόγος καλείται περισσότερο να εξυγιάνει την επαφή των ατόμων με διαταραχές λήψης τροφής με το φαγητό και να διαμορφώσει πιο σωστές διατροφικές αντιλήψεις, μέσα από επιμορφωτικές ατομικές ή ομαδικές συνεδρίες

3.3 Αναφορά φαρμακευτικών σκευασμάτων. Χρήση και επιπτώσεις στην όρεξη και την διάθεση του ατόμου.

3.3.1 α Τρίκυκλικά / Πολυκυκλικά Αντικαταθλιπτικά. (TCAs)

Τα τρικυκλικά και πολυκυκλικά αντικαταθλιπτικά εμποδίζουν μεταβίβαση της σεροτονίνης στο νευρώνα. Μακροχρόνια θεραπεία ίσως να προκαλεί μεταβολές σε ορισμένους υποδοχείς του ΚΝΣ. Άτομα τα οποία προσλαμβάνουν (TCAs) εμφανίζουν μικρότερο αίσθημα πείνας και λιγότερη πρόσληψη τροφής από όσο συνήθως.

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η ιμιπραμίνη (imipramine), η αμιτριπτυλίνη (amitriptyline), η δισιπραμίνη (desipramine), η νορτριπτυλίνη (nortriptyline), η προτρυπτυλίνη (protriptyline) και η δοξεπίνη (doxepine), αλλά και οι αμοξαπίνη (amoxapine) και μαπροτιλίνη (maprotiline) και χαρακτηρίζονται ως αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς. Όλα τα τρίκυκλα αντικαταθλιπτικά (TKA) έχουν παρόμοια θεραπευτική αποτελεσματικότητα και η επιλογή του φαρμάκου εξαρτάται καθαρά από την περίπτωση του κάθε ασθενή. (Φαρμακολογία, Richard A Harvey, Pamela C. Champre, 1995).

Τα TKA αναστέλλουν προσυναπτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης στις τελικές απολήξεις των νευρώνων. Αποκλείοντας την κύρια οδό απομάκρυνσης της σεροτονίνης, τα TKA αυξάνουν την συγκέντρωση της σεροτονίνης στο συνοπτικό χάσμα γεγονός που οδηγεί στην εμφάνιση των αντικαταθλιπτικών αποτελεσμάτων. Η συγκεκριμένη θεωρία όμως έχει απορριφθεί από κάποιους ερευνητές καθώς υποστηρίζουν ότι η ισχύς των TKA στο να αναστέλλουν την επαναπρόσληψη του νευροδιαβιβαστή, συχνά δεν παρουσιάζει συσχέτιση με τα αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα που παρατηρούνται κλινικά. Επίσης ενώ η αναστολή της επαναπρόσληψης του νευροδιαβιβαστή παρατηρείται αμέσως μετά την χορήγηση του φαρμάκου, η αντικαταθλιπτική δράση των TKA εμφανίζεται μετά από εβδομάδες συνεχούς θεραπείας. Πρόσφατα έχει υποστηριχθεί ότι οι συγκεντρώσεις των υποδοχέων της σεροτονίνης στον εγκέφαλο μπορεί να μεταβάλλονται μετά από την χρήση του φαρμάκου για μια περίοδο 2-4 εβδομάδων και ίσως το γεγονός αυτό να είναι σημαντικό για την έναρξη της δράσης των TKA.

Μετά την χορήγηση TKA παρατηρείται βελτίωση της ψυχικής διάθεσης, αύξηση της πνευματικής εγρήγορης και βελτίωση της σωματικής δραστηριότητας. Η ανοχή στις χολινεργικές ιδιότητες των

TKA αναπτύσσονται σε σύντομο χρονικό διάστημα. Χρησιμοποιούνται σε αρκετά προχωρημένο στάδιο κατάθλιψης και σε άτομα που πάσχουν από φοβίες.

Τα TKA απορροφώνται καλά όταν χορηγηθούν από το στόμα και επειδή είναι λιπόφιλα κατανέμονται ευρέως και διεισδύουν εύκολα στο ΚΝΣ. Λόγω της διαλυτότητας τους στα λιποειδή κύτταρα, τα φάρμακα αυτά έχουν μεγάλη διάρκεια ημιζωής, όπως για παράδειγμα η ιπραμίμη στις 4-17 ώρες. Μεταβολίζονται από το μικροσωματικό σύστημα στο ήπαρ, και υφίσταται σύζευξη με το γλυκουρονικό οξύ. Τελικά τα TKA αποβάλλονται ως αδρανείς μεταβολίτες από τους νεφρούς.

3.3.2 Αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς

α. Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης SSRI

Η νέα αυτή ομάδα αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με εντελώς διαφορετική χημική δομή αναστέλλει εκλεκτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και προκαλεί αλλαγές στη όρεξη του ατόμου και την απώλεια βάρους. Η ιδιότητα αυτή τα διαφοροποιεί από τα TKA τα οποία αναστέλλουν χωρίς εκλεκτικότητα την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης. Συγκρινόμενα με τα TKA τα φάρμακα αυτά μπορεί να έχουν λιγότερες αντιχολινεργικές δράσεις και χαμηλότερη καρδιοτοξικότητα. Παρόλα αυτά απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

β. Φλουοξετίνη

Η φλουοξετίνη είναι ένα νέο αντικαταθλιπτικό που αναστέλλει εκλεκτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και μειώνει την όρεξη του ατόμου, συγκεκριμένα έχει αναφερθεί ότι το φαρμακευτικό αυτό σκεύασμα ίσως να οδηγήσει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (The Department of Nutrition and Bromatology, University of the Basque Country.) Έχει την ίδια αποτελεσματικότητα στην θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης με τα TKA. Το φάρμακο αυτό είναι απαλλαγμένο από τις περισσότερες ανησυχητικές παρενέργειες των TKA, συμπεριλαμβανομένου και της αύξησης του σωματικού βάρους.

γ. Τραζοδόνη

Η τραζοδόνη αποτελεί ένα φαρμακευτικό σκεύασμα το οποίο έχει αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές ιδιότητες. Όπως και η φλουοξετίνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και αυξάνει την όρεξη του ατόμου.

3.3.3 Φαρμακευτικά σκευάσματα που επηρεάζουν τα επίπεδα σεροτονίνης

Η σεροτονίνη μόνη της δεν έχει κάποιες κλινικές εφαρμογές ως φάρμακο. Παρόλα αυτά πολλές ουσίες μπορούν να επηρεάσουν τα ενδογενή επίπεδα σεροτονίνης στους ιστούς.

α. Τρυπτοφάνη

Αν και υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι η τρυπτοφάνη έχει αντικαταθλιπτική δράση, οι περισσότερες υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε αντικαταθλιπτικούς ασθενείς. Σύμφωνα με έρευνες η εξωγενής χορηγούμενη τρυπτοφάνη βοηθά στην ρύθμιση της όρεξης και στην αύξηση τα επίπεδων της σεροτονίνης του εγκεφάλου, καθώς η υδροξυλάση της τρυπτοφάνης (ένζυμο το οποίο μετατρέπει την τρυπτοφάνη σε 5-HTP), δεν υφίσταται κορεσμό από την τρυπτοφάνη, άρα όσο μεγαλύτερη ποσότητα του αμινοξέος χορηγηθεί τόσο περισσότερο θα αυξηθεί και ο ρυθμός σύνθεσης της σεροτονίνης.

β. Αναστολείς της αποδόμησης της σεροτονίνης

Οι αναστολείς της μονοαμινοξυδάσης (ΜΑΟ), είναι πιο σημαντική ομάδα φαρμάκων που αναστέλλουν την αποδόμηση της σεροτονίνης. Η χρήση τους έχει σαν αποτέλεσμα, να αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης στην σύναψη του κυττάρου. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη όρεξη, αυξημένη επιθυμία κατανάλωσης γλυκών και αύξηση του σωματικού βάρους.

γ. Αναστολείς της πρόσληψης και αποθήκευσης σεροτονίνης από τα νευρωνικά κυστίδια

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν τα εξής φαρμακευτικά σκευάσματα: η ρεσερπίνη (reserpine), η οποία έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την όρεξη του ατόμου και η τετραβεναζίνη (tetrabenazine) η οποία σε αντίθεση με την ρεσερπίνη μειώνει την όρεξη. Τα φάρμακα αυτά δρουν εξαντλώντας τις αποθήκες της σεροτονίνης στους νευρώνες

δ. Κυπροεπταδίνη (Cyproheptadine)

Το φάρμακο αναστέλλει την δράση των 5HT₂ υποδοχέων της σεροτονίνης, καθώς δρα ως ανταγωνιστής. Έχει παρατηρηθεί ότι διεγείρει την όρεξη σε ελλειποβαρή άτομα, όπως τα άτομα με νευρική ανορεξία.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

4.1 Περιεκτικότητα τροφίμων σε σεροτονίνη

Η σεροτονίνη βρίσκεται στα μανιτάρια και στα φυτά, συμπεριλαμβάνοντας τα φρούτα αλλά και τα λαχανικά. (Udenfriend 5, et al 1959).

Η μεγαλύτερη ποσότητα σεροτονίνης, που αντιστοιχεί στα 25-400 mg/kg έχει βρεθεί ότι περιέχεται στα καρύδια (Juglans) και στην άσπρη καρύδα (Carya).

Συγκεντρώσεις σεροτονίνης που αντιστοιχούν από 3-30 mg/kg έχουν βρεθεί, σε ένα είδος μπανάνας (plantain), στον ανανά, στην κοινή μπανάνα, στο ακτινίδιο στα δαμάσκηνα και στις ντομάτες (Πίνακας 4.1).

Η συγκέντρωση σεροτονίνης των κόκκινων (5,7 μg/g), των μπλε -κόκκινων (3.6 μg/g) και των μπλε (4.3 μg/g) δαμασκηνών διαφέρουν μεταξύ τους.

Μέτριες ποσότητες σεροτονίνης από 0,1-3 mg/kg έχουν βρεθεί σε αρκετά είδη λαχανικών. Δέκα φρούτα και λαχανικά είχαν μέτρια συγκέντρωση σεροτονίνης (0,1 -3,0 μg/g). Πίνακας 1. Η συγκέντρωση της σεροτονίνης των ακτινιδίων Haas και ακτινιδίων Fuerte ήταν 7 φορές μεγαλύτερη από την συγκέντρωση των κοινών ακτινιδίων. (Πίνακας 4.1).

Τα υπόλοιπα φρούτα και λαχανικά είχαν μικρή συγκέντρωση σεροτονίνης (< 0.1 μg/g): οι φράουλες, blueberries, raspberries, cranberries, (διάφορα είδη μούρων) τα φραγκόσυκα, τα σμέουρα, το ρόδι, ο διόσπυρος, το μήλο, το αγριόμηλο, τα κεράσια, παπάγια, το μάνγκο, τα σταφύλια (Tokay), αχλάδι, ροδάκινο, πορτοκάλι, μανταρίνι, λεμόνι, γλυκολέμονο (lime), κουμκουάτ, ραπανάκι, καρότα, φασολάκια, κόκκινη πιπεριά, αγγούρι, μαρούλι (iceberg), σπαράγγι, lima beans, καλαμπόκι, μπιζέλια, πίνιατς, είναι μερικά από αυτά.

Επίσης πραγματοποιήθηκε έρευνα σχετικά με το πόσο επηρεάζει η ωριμότητα των φρούτων και των λαχανικών τις συγκεντρώσεις σεροτονίνης. Εντούτοις η συγκέντρωση της σεροτονίνης στις μπανάνες (και στο είδος plantain) δεν αποδείχθηκε ότι είναι διαφορετική στην πιο ώριμη ή στην πιο άγουρη κατάσταση του φρούτου.

Επίσης αναφέρονται είδη τροφίμων με χαμηλή συγκέντρωση σεροτονίνης (<0.1 μg/g): μοσχαρίσια μπριζόλα (ψημένη), αλλαντικά (ψημένο) κοτόπουλο (ψημένο), τυρί παρμεζάνα, καλαμπόκι, πατάτες, ρύζι,

wheat germ. Τα αφειρήματα έχουν μικρή συγκέντρωση σεροτονίνης (<1 µg/ml): καφές, τσάι, γάλα αλλά και η μπύρα και το κρασί Chianti.

Πίνακας 4.1 *Συγκεντρώσεις σεροτονίνης σε διάφορες ομάδων

Είδος φρούτου ή λαχανικού ανά ισοδύναμο.	Συγκέντρωση σεροτονίνης µg/g
Τροφές με υψηλή συγκέντρωση σε σεροτονίνη > 3.30 µg/g	
Plantain	30 ± 7.5
Ανανάς	17.0 ± 5.1
Μπανάνα	15.0 ± 2.4
Ακτινίδιο	5.8 ± 0.9
Δαμάσκηνα	4.7 ± 0.8
Ντομάτες	3.2 ± 0.6
Μέτρια συγκέντρωση σεροτονίνης (0.1-3.0 µg/g)	
Αβοκάντο	1.6 ± 0.40
Ακτινίδιο - Haas (California)	1.5 ± 0.21
Ακτινίδιο - Fuerte (California)	0.2 ± 0.04
Ακτινίδιο - Booth (Florida)	1.3
Ακτινίδιο - Dates	0.9
Grapefruit	0.9
Cantaloupe	0.6
Honeydew πεπόνι	0.2
Ελιές (Μαύρες)	0.2
Μπρόκολο	0.2
Μελιτζάνα	0.2
Σύκα	0.1
Σπανάκι	0.1
Cauliflower Κουνουπίδι	0.1

* The American Journal of Clinical Nutrition 42: OCTOBER 1985, pp 639-643. Printed in USA 1985
American Society for Clinical Nutrition

Ο Πίνακας 4.2 μας δείχνει ότι όλα τα είδη ξηρών καρπών (Kirberger E, et al. , 1961), έχουν υψηλή συγκέντρωση σεροτονίνης. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε διαφορά στην ποσότητα σεροτονίνης της Αγγλικής καρύδας και της λευκής καρύδας αλλά και μεταξύ των ξηρών καρπών με κέλυφος και των συσκευασμένων.

Εφτά είδη ξηρών καρπών είχαν μια μέτρια συγκέντρωση σεροτονίνης (0,1 -3,0 µg/g). Συγκεκριμένα το φουντούκι και τα καρύδια Βραζιλίας περιέχουν 2.1 και 1.3 µg/g σεροτονίνη. Η συγκέντρωση σεροτονίνης στα αμύγδαλα, των beech nuts, cashew nuts, Macadamia nuts περιέχουν από 0.2 -0.6 µg/g σεροτονίνη.

Οι παρακάτω ξηροί καρποί και σπόροι έχουν μικρή συγκέντρωση σεροτονίνης (0.1 µg/g): η καστανιά, φιστίκια Αιγίνης, καρύδια πεύκων, horse chestnuts, buckeye nuts (yellow), acorns (λευκές και κόκκινες βελανιδιές), μοσχοκάρυδο, σπόροι ηλίανθων

Πίνακας 4.2 **Συγκέντρωση ξηρών καρπών σε σεροτονίνη

Είδος καρυδιών	Συγκέντρωση σεροτονίνης σε µg/g
Ξηροί καρποί με υψηλή συγκέντρωση σεροτονίνης > 3.0 µg/g	
Butternuts (<i>Juglans cinerea</i>)	398 ± 90
Μαύρα καρύδια (<i>Juglans nigra</i>)	304 ± 46
Καρύδια Αγγλίας (<i>Juglans regia</i>)	87 ± 20
Shagbark (<i>Caraya ovata</i>)	143 ± 23
Mockernut (<i>Caraya tomentosa</i>)	67 ± 13
Pecans (<i>Caraya illinoensis</i>)	29 ± 4
Sweet Pignuts (<i>Caraya ovalis</i>)	25 ± 8

**The American Journal of Clinical Nutrition 42: OCTOBER 1985, pp 639-643. Printed in USA 1985
American Society for Clinical Nutrition

Πίνακας 4.3 *Κατανομή ποσότητας σεροτονίνης στα φρούτα.**

Κατανομή της σεροτονίνης στην περιοχή ενός φρούτου.	
Φρούτα	Σεροτονίνη µg/g
Μπανάνα	
Φλούδα	31.8
Πολτοποιημένη – Φέτα	14.0
Πολτοποιημένο – Κεντρικό μέρος	26.6
Πολτοποιημένη – Άκρη	6.3
Plantain	
Φλούδα	17.4
Πολτοποιημένη – Φέτα	20.0
Πολτοποιημένο – Κεντρικό μέρος	27.7

Πολτοποιημένη – Άκρη	8.8
Ανανάς	
Πολτοποιημένη – Άκρη	31.5
Πυρήνας – Κέντρο	8.7
Φλούδα	2.7
Ακτινίδιο	
Πολτοποιημένη – Άκρη	6.8
Πολτοποιημένο – Κεντρικό μέρος	3.0
Φλούδα	0.3
Ντομάτες	
Πολτός ντομάτας	3.7
Σπόροι	3.2
Φλούδα	0.8
Αβοκάντο - Haas	
Πολτός	1.10
Σπόροι	0.06

Ο Πίνακας 4.3 απεικονίζει την ποσότητα σεροτονίνης η οποία περιέχεται σε διαφορετικά τμήματα των φρούτων. Μεγάλη συγκέντρωση σεροτονίνης βρίσκουμε στην φλούδα, της μπανάνας και plantain, αλλά είναι πολύ μικρή στην φλούδα του ανανά, στο ακτινίδιο και της ντομάτας. Η συγκέντρωση σεροτονίνης είναι υψηλότερη στο κεντρικό τμήμα του φρούτου όπου βρίσκονται οι σπόροι, όπως στην μπανάνα, στο plantain, αλλά όχι στο περιεχόμενο τμήμα του ακτινιδίου, ντομάτας και του αβοκάντο. Η συγκέντρωση σεροτονίνης είναι υψηλότερη στη μαλακότερη πλευρά του ανανά παρά στον λιγότερο εύγευστο κεντρικό πυρήνα. (***) The American Journal of Clinical Nutrition 42: OCTOBER 1985, pp 639-643. Printed in USA1985 American Society for Clinical Nutrition)

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σεροτονίνη, εκτός από τις πρόδρομες ενώσεις, 5-HT και την τρυπτοφάνη, δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, το οποίο σημαίνει ότι καταναλώνοντας σεροτονίνη μέσω τροφής δεν επηρεάζει τα επίπεδα σεροτονίνης εγκεφάλου.

4.2 Επίπεδα σεροτονίνης και πως αυτά σχετίζονται με την ψυχική μας διάθεση και την σωματική μας υγεία.

Σύμφωνα με τον οργανισμό του WHO, υγής είναι κάποιος ο οποίος ευημερεί σωματικά, ψυχικά και κοινωνικά και όχι μόνο εάν ασθενεί ή όχι .

Τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, ένα θέμα το οποίο έχει απασχολήσει πολλές έρευνες στην βιολογική ψυχιατρική είναι το πώς μπορούμε να χειριστούμε το σεροτονεργικό σύστημα χωρίς την χρήση φαρμάκων. Έρευνες οι οποίες συνδέουν την εμφάνιση της κατάθλιψης υποστηρίζουν ότι η σεροτονίνη παίζει πολύ σημαντικό ρόλο, όχι μόνο στην θεραπεία της κατάθλιψης αλλά και την αυτοκτονία. Είναι πραγματικά εντυπωσιακό ότι στο μέλλον βασιζόμενοι στα επίπεδα σεροτονίνης εγκεφάλου θα μπορούμε να προβλέψουμε με ακρίβεια τα άτομα τα οποία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κατάθλιψη.

Μπορεί να ακούγεται υπερβολικό αλλά η θετική διάθεση κατά τη διάρκεια της ζωής μας είναι ένας σημαντικός παράγοντας που οδηγεί στην ψυχική και σωματική υγεία και την μακροβιότητα. Στοιχεία από έρευνες αναφέρουν ότι άτομα τα οποία είχαν κακή διάθεση, για ένα δεδομένο χρονικό διάστημα παρουσίασαν χαμηλότερη λειτουργία των 5-HT υποδοχέων στα αιμοπετάλια (Williams E et al,2006) ενώ άτομα με καλή διάθεση παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις σεροτονίνης στο αίμα (Zald DH et al.2001).Επίσης έχει σημειωθεί μεγαλύτερη απελευθέρωση προλακτίνης (πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης, η σεροτονίνη διεγείρει την παραγωγή της) σε άτομα με καλή διάθεσης (Flory JD, et al,2004, Marije aan het Rot M, et al,2006) ενώ χαμηλά επίπεδα προλακτίνης ,συσχετίστηκαν με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο γνωρίζουμε ότι αποτελεί παράγοντα ανάπτυξης νόσου η οποία σχετίζεται με την καρδιακή λειτουργία (Perreau - Linck E, et al2007).

Ένας λοιπόν πολύ σημαντικός παράγοντας για την αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης είναι η διατροφή. Η τρυπτοφάνη η οποία αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης στα πειραματόζωα (Young SN, et al1981) αποτελεί και ήπιο αντικαταθλιπτικό για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.(Young SN,1986, Thomson J, et al.1982).Σε υγιή άτομα, η χορήγηση τρυπτοφάνης μείωσε την επιθετικότητα τους, αυξάνοντας ταυτόχρονα την θετική τους διάθεση (Muldoon MF, et al2004).

Η τρυπτοφάνη στις ΗΠΑ, ταξινομείται ως διαιτητικό συστατικό, αλλά στον Καναδά και σε μερικές χώρες της Ευρώπης θεωρείται φαρμακευτικό σκεύασμα. Χαρακτηρίζοντας την τρυπτοφάνη ως σκεύασμα, είναι απόλυτα λογικό καθώς το σκεύασμα τρυπτοφάνης και η τρυπτοφάνη που προέρχεται από τροφή έχουν τελείως διαφορετικές επιπτώσεις στην σεροτονίνη του εγκεφάλου.

Ενώ η τρυπτοφάνη φαρμακευτικού σκευάσματος αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο, τα τρόφιμα που περιέχουν τρυπτοφάνη δεν την αυξάνουν (Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E, 1980). Καθώς για να γίνει η μεταφορά της στον εγκέφαλο ανταγωνίζεται τα ουδέτερα αμινοξέα, έτσι μετά την κατανάλωση ενός γεύματος το οποίο περιέχει πρωτεΐνη, η αύξηση του επιπέδου των ανταγωνιστών αμινοξέων, στο πλάσμα του αίματος εμποδίζει την αύξηση των επιπέδων τρυπτοφάνης του πλάσματος.

Μια πολύ γνωστή άποψη που επικρατεί, είναι ότι η κατανάλωση ενός τροφίμου πλούσιο σε τρυπτοφάνη όπως για παράδειγμα η γαλοπούλα μπορεί να αυξήσει την τρυπτοφάνη εγκεφάλου, η οποία βέβαια είναι λανθασμένη, λόγω του μηχανισμού μεταφοράς της που αναφέρθηκε παραπάνω. Όπως και η άποψη ότι η κατανάλωση μπανάνας βελτιώνει την διάθεση ενός ατόμου λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε σεροτονίνη, στην πραγματικότητα όμως η σεροτονίνη που προέρχεται από την διατροφή δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Αντίθετα έχει βρεθεί ότι η α-λακταλβουμίνη (α -Lactalbumin), η οποία είναι μια πρωτεΐνη η όπου βρίσκεται σε μικρή ποσότητα στο γάλα, περιέχει σχετικά το μεγαλύτερο ποσοστό τρυπτοφάνης από όλες τις άλλες πηγές πρωτεΐνης. Άμεση πρόσληψη της α-λακταλβουμίνη από τους ανθρώπους μπορεί να προκαλέσει βελτίωση της διάθεσης και αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης. (Booij L, et al. 2006, Markus CR et al, 2002).

Οι ιθαγενείς πολιτισμοί της Αμερικής στηρίχθηκαν πολύ στην χρήση του καλαμποκιού χρησιμοποιούσαν αλάλι κατά την διάρκεια της διαδικασίας μαγειρέματος (βράζοντας το καλαμπόκι σε γλυκολέμονο όταν έφτιαχναν tortillas). Αυτό ενίσχυε την διατροφική ποιότητα του καλαμποκιού αυξάνοντας την βιοδιαθεσιμότητα και της νιασίνης και της τρυπτοφάνης, μια πράξη η οποία προλάμβανε την εμφάνιση της πελλάγρας (διατροφική διαταραχή η οποία οφείλεται στην χαμηλή κατανάλωση πρωτεϊνών) (Katz SH, Hediger ML, Valleroy LA, 1974) Οι Ευρωπαίοι διέδωσαν την χρήση του καλαμποκιού σε όλο τον κόσμο αλλά δεν διέδωσαν την παραδοσιακή διαδικασία προσθήκης αλακίου, έχοντας ως αποτέλεσμα την εμφάνιση επιδημίας, της πελλάγρας τους περασμένους αιώνες.

Η κατανάλωση καλαμποκιού σε συνδυασμό με την υψηλή περιεκτικότητα σε τρυπτοφάνη έγινε γνωστό το 1980 για την αποφυγή της εμφάνισης της πελλάγρας (Xue-Cun C, Tai-An Y, Xiu-Zhen T, et al,1983),και στην αύξηση της σεροτονίνης.

Σε ένα πρόσφατο κεφάλαιο της Βιοτεχνολογίας της Φύσης, οι Morris and Sands το 2006, έθεσαν το εξής ερώτημα «Μπορεί η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε τρυπτοφάνη να επηρεάσει μειώνοντας την εμφάνιση της κατάθλιψης ή της βίας στην κοινωνία μας;» Πολλές έρευνες έχουν επισημάνει κάποια συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης της τρυπτοφάνης και την συχνότητα αυτοκτονιών (Voracek M, Tran US,2007).Αν και υπάρχουν ήδη κάποια στοιχεία για τις συγκεντρώσεις της σεροτονίνης και πως επηρεάζουν την ψυχική υγεία ενός πληθυσμού, περαιτέρω έρευνες θα πρέπει να πραγματοποιηθούν.

Έτσι λοιπόν πρέπει να τονίσουμε ότι στην προσπάθεια μας να επινοήσουμε νέους τρόπους αύξησης των επιπέδων της σεροτονίνης θα πρέπει να στηρίζουμε και την πραγματοποίηση ερευνών με βάση την διατροφή. Επιπλέον πρέπει να γίνει εκτενέστερη μελέτη σχετικά με τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης και πως αυτά επηρεάζουν την διάθεση μας.

4.3 Επιπτώσεις ορισμένων ομάδων τροφίμων στα επίπεδα σεροτονίνης.

Ανακεφαλαίωση ομάδων και είδους διαιτολογίων για την καλύτερη σύνθεση ενός διαιτολογίου στοχεύοντας στην αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης εγκεφάλου.

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών πραγματοποιήθηκε σε άτομα τα οποία εξέφρασαν έντονη επιθυμία για την κατανάλωση κάποιου είδους τροφίμου (self-identified frequent cravers) και σε άτομα με επεισοδιακή υπερφαγία, με σκοπό τον έλεγχο της επίδρασης των μακροθρεπτικών στοιχείων, των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών. (Rogers, et al 2000, Drewnowski, A. (1995), Drewnowski, A., et al 1992)

Χρησιμοποιήθηκαν τρία διαφορετικά είδη διαίτων χρησιμοποιήθηκαν, υψηλή σε πρωτεΐνες, υψηλή σε υδατάνθρακες και ένας συνδυασμός πρωτεϊνών και υδατανθράκων με τις ίδιες θερμίδες και την ίδια ποσότητα λιπών.

Τα σημαντικότερα στοιχεία αυτής της έρευνας ήταν ότι το διαιτολόγιο με την υψηλή ποσότητα πρωτεϊνών είχε ως επακόλουθο την αύξηση της επιθυμίας για την κατανάλωση γλυκών, εύγευστων τροφίμων σε σύγκριση με τα άλλα δυο είδη διαιτολογίων.

Επίσης έρευνα (Joyce A. Et al. 2008) η οποία πραγματοποιήθηκε σε 24 γυναίκες με προεμμηνορροϊκό σύνδρομο (βασισμένο σε double –blind σχέδιο διασταυρώσεων), έδειξε ότι η κατανάλωση ισοθερμικών μεταξύ τους ποτών τα οποία περιείχαν υψηλή συγκέντρωση υδατανθράκων μείωσαν τα συμπτώματα της αρνητικής διάθεσης σε 180 λεπτά και την επιθυμία κατανάλωσης τους σε 90 λεπτά. Το ποτό με την αυξημένη ποσότητα υδατανθράκων ήταν σχεδιασμένο να αυξήσει την αναλογία τρυπτοφάνης και των μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων, ενώ το ποτό ελέγχου να μην την αυξήσει.

4.3.1 Μακροθρεπτικά στοιχεία

α. Υδατάνθρακες :

Η επιθυμία κατανάλωσης γλυκών είναι αρκετά συνδεδεμένη με τα επίπεδα σεροτονίνης του εγκεφάλου. Όπως αναλυτικά αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 2, ένα γεύμα υψηλό σε υδατάνθρακες ή ένα σνακ ή γλυκών (ζάχαρης) διεγείρει την απελευθέρωση της ινσουλίνης, η οποία μειώνει την συγκέντρωση όλων των μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων εκτός από την τρυπτοφάνη. Υπό κανονικές συνθήκες η τρυπτοφάνη θα έπρεπε να ανταγωνιστεί όλα τα άλλα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα, αλλά η ινσουλίνη μειώνει τον ανταγωνισμό επιτρέποντας τα επίπεδα τρυπτοφάνης του εγκεφάλου να αυξηθούν. Η τρυπτοφάνη τότε μετατρέπεται σε σεροτονίνη .

β. Λίπη:

Ω-3 λιπαρά οξέα:

Τα ωμέγα -3 λιπαρά οξέα αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης, ο μηχανισμός επίδρασης όμως δεν έχει καθοριστεί ακόμη (Olsson, N.et al 1998).

Μεγάλος αριθμός ερευνών σε πειραματόζωα έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων και την επιρροή που έχουν στα επίπεδα σεροτονίνης. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι η λειτουργία των σεροτονεργικών νευρώνων μπορεί να επηρεαστεί από την ποσότητα σύνθεσης των ω-3 λιπαρών οξέων στους ιστούς. Ο Olsson και οι συνεργάτες του (1998) ανέφεραν ότι ένα διαιτολόγιο χαμηλό σε ω-3 λιπαρά οξέα μειώνει την συγκέντρωση σεροτονίνης και 5-HIAA

(DeLion, S et al 1996) σε ορισμένα τμήματα του εγκεφάλου των τρωκτικών, συμπεριλαμβάνοντας και τον μετωπιαίο φλοιό. Οι DeLion και οι συνεργάτες του (1996) ανέφεραν ότι χρόνια έλλειψη των ω-3 λιπαρών οξέων οδήγησαν σε μείωση των 5-HT₂ υποδοχέων κατά 18-46 % στο μετωπιαίο φλοιό(36,37), ενώ οι Mann and Durand (1983), μείωση κατά 44%(Heron, D, et al (1980).Επιπλέον ο Heron, και οι συνεργάτες του (1980) επέδειξαν ότι αλλαγή του τρόπου σύνθεσης των λιπαρών οξέων άλλαξε τις βιοφυσικές ιδιότητες των 5-HT συνδεδεμένων μεμβρανών ,έχοντας ως αποτέλεσμα την εμφανώς διαστρεβλωμένη σύνδεση τους (Baker, H, et al 1973). Επίσης υποστηρίζεται ότι μεγαλύτερη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων είναι πιθανόν να αυξήσει τα επίπεδα σεροτονίνης.

Σύμφωνα με τα (DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 0.6-1.2 gr/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 0,6-1,2 gr /d

Σημαντικές πηγές ω-3 λιπαρών οξέων:

Ψάρια, όπως ο σολομός, πέστροφα, σαρδέλες, ρέγκα, κολιός, τόνος, στα οστρακόδερμα, στα αμύγδαλα και τα καρύδια. Κάποια φυτικά έλαια όπως η canola (έλαιο το οποίο παράγεται από την ελαιοκράμβη) και το έλαιο από λιναρόσπορο είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα.

γ. Τρυπτοφάνη:

Κατανάλωση τρυπτοφάνης συνάγει αύξηση και όλων των άλλων τα ουδέτερων μεγάλων αμινοξέων στα επίπεδα αίματος, μετά από την πρόσληψη πρωτεϊνών. Έτσι μόνο μικρές ποσότητες τρυπτοφάνης φτάνουν στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα τα επίπεδα σεροτονίνης του εγκεφάλου να μην αυξάνονται και η «έντονη» επιθυμία για υδατάνθρακες (craving for carbohydrates) να ενισχύεται ακόμη περισσότερο.

Πίνακας 4.4 Ποσότητα τρυπτοφάνης ανά μερίδα ποικίλων τροφίμων.****

Είδος τροφίμου	Ποσότητα μερίδας	Ποσότητα Τρυπτοφάνης
Κοτόπουλο	100 g	360 mg
Γαλοπούλα	100 g	340 mg
Τόνος	85 g	280 mg
Σολομός	85 g	260 mg
Φασόλια	170 g	180 mg
Βρώμη	85 g	175 mg
Φακές	200 g	160 mg
Chickpeas	200 g	140 mg
Κολοκυθόσποροι	30 g	120 mg
Ηλιόσποροι	30 g	100 mg
Ψημένες πατάτες (μη ξεφλουδισμένες)	1 μεγάλη	75 mg
ταχίνι	1 κ.σούπας	56 mg
καρύδια	25 g	50 mg
αβοκάντο	1 μέτριο	40 mg
Βούτυρο αμυγδάλου	1 κ.σούπας	40 mg

**** The American Journal of Clinical Nutrition 42: OCTOBER 1985, pp 639-643. Printed in USA1985 American Society for Clinical Nutrition

4.3.2 Βιταμίνες

α. Νιασίνη ή βιταμίνη B3:

Επειδή η σύνθεση της 5-HT εξαρτάται από την τρυπτοφάνη, την πρόδρομη ένωση της νιασίνης, μικρότερη πρόσληψη νιασίνης μπορεί να αυξήσει την σχετιζόμενη ποσότητα της τρυπτοφάνης που μετατρέπεται σε νιασίνη που θα έχει ως επίπτωση την επακόλουθη μείωση της μετατροπής της τρυπτοφάνης σε 5-HT.

Η ικανότητα μετατροπής της τρυπτοφάνης σε νιασίνη και η αποδοτικότητα της μετατροπής εξαρτάται από το κάθε είδος οργανισμού. Στον άνθρωπο η αποδοτικότητα της μετατροπής είναι μικρότερη και αντιστοιχεί κατά μέσο όρο μεταξύ 50:1 και 60:1.(FIRTH J. et al 1956, HORWITF, M. K, et al 1961).Σύμφωνα με πειράματα μικρή πρόσληψη νιασίνης μέσω τροφής, η οποία προκαλεί μια αύξηση στην συγκέντρωση τρυπτοφάνης του διεγκεφάλου δεν είχε κάποια επίδραση στην 5-HT, σημειώθηκε

όμως μια αύξηση στην 5-HIAA διεγκεφάλου, κάτι που εμμέσως αποδεικνύει την πιθανή σημαντικότητα της στα επίπεδα σεροτονίνης.

Σύμφωνα με τα(DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη νιασίνης είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 16 mg/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 14 mg/d

Σημαντικές πηγές νιασίνης:

Κρέας, πουλερικά, ψάρι, εμπλουτισμένα δημητριακά, πατάτες, γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγά.

β. Βιταμίνη B6 ή Πυριδοξίνη

Η βιταμίνη B6 βοηθά στην παραγωγή της σεροτονίνης. Ανεπάρκεια της Βιταμίνης B6 μειώνει την παραγωγή σεροτονίνης και επηρεάζει την διάθεση και την επιλογή τροφίμων (craving).

Η πυριδοξίνη παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην βιοσύνθεση της σεροτονίνης. Μέσω της ιδιότητας αυτής, σύμφωνα με έρευνες συνδέεται άμεσα και με τον μεταβολισμό της, άρα έμμεσα και με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και ή την σχιζοφρένεια καθώς έχει αναφερθεί ότι έχει ευεργετικές ιδιότητες στα συμπτώματα κατάθλιψης. Σε πείραμα που πραγματοποιήθηκε σε σχιζοφρενείς, με έντονη κατάθλιψη, η πρόσληψη πυριδοξίνης αντιστοιχούσε στα 150 mg / ημέρα, σε συνδυασμό με την φαρμακευτική τους αγωγή για 4 συνεχόμενες εβδομάδες. Παρατηρήθηκε ότι το 22% παρουσίασε καλύτερη απόδοση των συμπτωμάτων τους, ακόμη άτομα τα οποία ήταν μεγαλύτερα σε ηλικία και μεγαλύτερη χρονική διάρκεια ασθενείς παρουσίασαν κάποια βελτίωση στα συμπτώματα κατάθλιψης (Shiloh R, et al,2001). Παρόλο που οι έρευνες αυτές δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε ψυχικά υγιή άτομα, η έρευνα αυτή μας οδηγεί στην υπόθεση ότι η βιταμίνη B6 είναι πιθανότερο να παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της σεροτονίνης άρα και στην αύξηση των επιπέδων της στον εγκέφαλο που έχει ως επακόλουθο σε συνδυασμό με άλλους νευροδιαβιβαστές να βελτιώνει την διάθεση του ατόμου.

Σύμφωνα με τα(DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη της Βιταμίνης B6 είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 1.3 mg/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 1.3 mg/d

Σημαντικές πηγές Βιταμίνης Β6:

Εντόσθια, αυγά, μπανάνες, αποξηραμένα δαμάσκηνα, φασόλια, δημητριακά ολικής άλεσης, εμπλουτισμένα δημητριακά.

γ. Βιταμίνη Β12 ή κοβαλαμίνη και Βιταμίνη Β10 ή φυλλικό οξύ ή φολικό οξύ

Η ανεπάρκεια Βιταμίνης 12 και φολικού οξέος συχνά συνδέεται με τις συναισθηματικές διαταραχές (affective disorders) κυρίως με όσους πάσχουν από κατάθλιψη (Fafouti M et al, 2002). Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα κάποιας έρευνας που βασίζεται σε ένα περιστατικό 42άχρονης γυναίκας με μικτά συμπτώματα κατάθλιψης / μανιακά γνωρίσματα, το οποίο οφειλόταν στην ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 και του φολικού οξέος. Αμέσως μετά την πρόσληψη της απαραίτητης ποσότητας Βιταμίνης Β12 και φολικού οξέος ακολούθησε πλήρης κλινική ύφεση των συμπτωμάτων και νευροψυχολογική βελτίωση του ατόμου. Ακόμη και μετά από 1 χρόνο η κατάσταση της ήταν σταθερή. Συνεπώς τα επίπεδα της βιταμίνης Β12 και του φολικού οξέος θα πρέπει να προσδιορίζονται. Βασιζόμενοι στην αναφορά που έχουμε κάνει στο Κεφάλαιο 3 για την κατάθλιψη και την μανία και πως αυτές οι διαταραχές συνδέονται με τα επίπεδα σεροτονίνης, η έρευνα αυτή θα μπορούσε να μας οδηγήσει στην σκέψη ότι εμμέσως τα επίπεδα Βιταμίνης Β12 και του φολικού οξέος επίσης παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο και στα επίπεδα σεροτονίνης.

Σύμφωνα με τα(DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη της βιταμίνης Β12 είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 2.4 μg/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 2.4 μg/d

Σημαντικές πηγές Βιταμίνης Β12:

Κρέας, πουλερικά, ψάρια, θαλασσινά, προϊόντα γάλακτος

Σύμφωνα με τα(DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη φυλλικού οξέος είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 400 μg/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 400 μg/d

Σημαντικές πηγές φυλλικού οξέος:

Ωμά πράσινα φυλλώδη λαχανικά, πορτοκάλια, εμπλουτισμένα δημητριακά και εμπλουτισμένα τρόφιμα.

δ. Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C είναι συμπράγοντας για την τρυπτοφάνη-5 υδροξυλάση η οποία απαιτείται για την μετατροπή της τρυπτοφάνης σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη (Cooper JR 1961 και για την παραγωγή σεροτονίνης.

Σύμφωνα με τα (DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη της Βιταμίνης C είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 90 mg/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 75 mg/d

Σημαντικές πηγές Βιταμίνης C:

Εσπεριδοειδή, ντομάτες, πατάτες, κουνουπίδι, μπρόκολο, φράουλες, λάχανο, πιπεριές, σπανάκι.

4.3.3 Μακροστοιχεία

Μαγνήσιο

Έχει αναφερθεί ότι άτομα τα οποία έχουν μειωμένα επίπεδα μαγνησίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό έχουν την τάση να έχουν και χαμηλότερη συγκέντρωση 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid), μεταβολίτη της σεροτονίνης, καταλήγοντας σε ενδείξεις όπου αναφέρουν μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Banki CM.1985 & Banki CM 1986)

Σύμφωνα με τα (DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη νιασίνης είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 2.3 mg/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 1.8 mg/d

Σημαντικές πηγές Μαγνησίου:

Πράσινα φυλλώδη λαχανικά (σπανάκι), μη επεξεργασμένα δημητριακά (ρύζι μη αποφλοιωμένο), ξηροί καρποί, μοσχαρίσιο κρέας, αποξηραμένα δαμάσκηνα.

4.3.4 Ιχνοστοιχεία:

α. Σίδηρος Fe

Έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους in vitro εξέτασε, τις επιπτώσεις μέτριας και μεγάλης έλλειψης σιδήρου στον εγκέφαλο και στο ήπαρ, σύμφωνα με τα επίπεδα μη αιμικού σιδήρου και της απελευθέρωση της 5-υδροξυτρυπταμίνης (σεροτονίνης ή 5-HT). Τα στοιχεία από την έρευνα αυτή έδειξαν ότι οποιοδήποτε ποσοστό έλλειψης σιδήρου (είτε μεγάλο είτε μικρό), η πρόσληψη της 5-HT από τα κυστίδια του εγκεφάλου μειώθηκε και συνδυάζεται με μια μείωση των επιπέδων μη αιμικού σιδήρου στον εγκέφαλο και το ήπαρ. Μετά την αποκατάσταση των επιπέδων σιδήρου σε χρονική περίοδο 4 εβδομάδων, στην ομάδα που αρχικά είχε χαμηλά επίπεδα σιδήρου παρατηρήθηκε σταθεροποίηση της συγκέντρωσης των κυστιδίων σε 5-HT σε φυσιολογικά επίπεδα και της περιεκτικότητας του ήπατος σε μη αιμικό σίδηρο. Επίσης η παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη της 5-HT από τα συναπτικά κυστίδια του εγκεφάλου μειώνονται με την έλλειψη μη αιμικού σιδήρου γεγονός το οποίο εισηγεί έναν πιθανώς πολύ σημαντικό ρόλο για τον σίδηρο στην αποθήκευση της 5-HT στον εγκέφαλο.

Σύμφωνα με τα(DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σιδήρου είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 8 mg/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 18 mg/d

Σημαντικές πηγές Σιδήρου Fe:

Συκώτι, μοσχαρίσιο κρέας, πουλερικά(πηγές αιμικού σιδήρου),αποξηραμένα φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, εμπλουτισμένα τρόφιμα (πηγές μην αιμικού σιδήρου)

β. Ψευδάργυρος (Zn):

Ο ψευδάργυρος εμπλέκεται στη μεταφορά συνάψεων διεγείροντας ή αναστέλλοντας την μεταφορά του. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα ιόντα ψευδαργύρου παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εξωκυτταρική σηματοδότηση στο νευρικό σύστημα, συγκεκριμένα ο ψευδάργυρος απελευθερώνεται

μαζί με τον νευροδιαβιβαστή και μετά δρα για την διαμόρφωση μεταφοράς των συνάψεων. Ακόμη σύμφωνα με έρευνες ο ψευδάργυρος αυξάνει την πρόσληψη της 5-HT. Ελευθέρως μόρια ψευδαργύρου μπορεί να συμβάλλουν στην διαμόρφωση των εξωκυτταρικών επιπέδων της 5-HT και την μετακίνησή τους. Επίσης έχει αναφερθεί ότι ο ψευδάργυρος σχετίζεται με τις διατροφικές διαταραχές καθώς είναι απαραίτητος για την αύξηση βάρους στην νευρική ανορεξία, μετά από κάλυψη της απαραίτητης ποσότητας έχει παρατηρηθεί επαναφορά των επιπέδων προλακτίνης σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυξημένη παραγωγή προλακτίνης συνδέεται με αυξημένη παραγωγή σεροτονίνης καθώς η προλακτίνη (πεπτιδική ορμόνη η οποία συνδέεται με την γαλουχία), αποτελεί επίσης πρόδρομη ένωση για την διάδοση πρόδρομων κυττάρων, υπεύθυνων για τον σχηματισμό κυττάρων ΚΝΣ.

Σύμφωνα με τα (DRIs) η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη νιασίνης είναι:

Σε άνδρες :19-30 ετών στα 11 mg/d

Σε γυναίκες: 19-30 ετών στα 8 mg/d

Σημαντικές πηγές ψευδαργύρου:

Κόκκινο κρέας, αυγά, μη επεξεργασμένα δημητριακά, εμπλουτισμένα τρόφιμα, ορισμένα θαλασσινά.

4.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά από την ανάλυση όλων αυτών των στοιχείων κατανοούμε ότι ο νευροδιαβιβαστής σεροτονίνη ασκεί επιρροή με πολλούς τρόπους σε αρκετές λειτουργίες του οργανισμού μας, καθώς λαμβάνει μέρος στη ρύθμιση της όρεξης, της διάθεσης, της συμπεριφοράς και της μνήμης ενός ατόμου. Ο τρόπος μετάδοσης των πληροφοριών για την αντίστοιχη επιρροή του νευροδιαβιβαστή γίνεται με την βοήθεια των 5-HT υποδοχέων, οι οποίοι βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρικών κυττάρων και μεταδίδουν την πληροφορία με την μετάδοση των σημάτων. Η σημαντικότητα της σεροτονίνης στην συμμετοχή των λειτουργιών του οργανισμού θα μπορούσε να υποστηριχθεί και από την υψηλή συγκέντρωση της στα εντεροχρωμιόφιλλα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος, αλλά και από την κατανομή της στις περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου.

Βασιζόμενοι σε πειράματα που έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους, τα οποία έχουν και την μεγαλύτερη σημαντικότητα από εκείνα που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα η περιεκτικότητα ενός γεύματος σε μακροθρεπτικά στοιχεία επηρεάζει τα επίπεδα της τρυπτοφάνης, μετά την κατανάλωση του. Συγκεκριμένα η κατανάλωση γεύματος με μικρή ποσότητα πρωτεΐνης, οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της τρυπτοφάνης στον ορό, κάτι το οποίο μας οδηγεί και στην υπόθεση ότι και η κατανάλωση των υδατανθράκων από ανθρώπους θα πρέπει να έχει την ίδια επίπτωση. Η κατανάλωση γευμάτων που περιέχουν μέτριες ποσότητες πρωτεΐνης (**75 γρ**) δεν σχετίζεται με κάποια αλλαγή στην συγκέντρωση της τρυπτοφάνης ορού, ενώ η κατανάλωση υψηλής ποσότητας πρωτεΐνης (**150 γρ**) συνάγει μια ολική μείωση στην αναλογία της τρυπτοφάνης ορού και των LNAA (Fernstrom JD, et al 1979). Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία μπορούμε να υποθέσουμε ότι ανάλογη αύξηση ή μείωση των επιπέδων της τρυπτοφάνης στο αίμα έχει ως αποτέλεσμα την αντίστοιχη επίπτωση στα επίπεδα της σεροτονίνης του εγκεφάλου.

Επιπρόσθετες έρευνες τεκμηριώνουν την σημαντικότητα της 5-HT καθώς υποστηρίζουν ότι υφίσταται στενή σχέση μεταξύ κορεσμού, διαιτητικών προτιμήσεων και σεροτονινεργικής δραστηριότητας. Ωστόσο δεν έχει διευκρινιστεί ο ακριβής ρόλος των υποδοχέων της 5-HT στον κορεσμό και στην επιλογή τροφής πλούσιας σε υδατάνθρακα, λίπος ή πρωτεΐνη.

Πραγματοποιήθηκαν επίσης μελέτες οι οποίες τεκμηρίωσαν τις επιπτώσεις της σεροτονίνης με τον αντίθετο τρόπο, απέδειξαν δηλαδή ότι μειωμένα επίπεδα της σεροτονίνης εγκεφάλου συνδέονται με την υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων, ώστε να επέλθει αντίστοιχη αύξηση μέσω του μηχανισμού δράσης της αναλογίας τρυπτοφάνης και των LNAA. Κάτι αντίστοιχο αποδείχθηκε και σε πειραματόζωα, τα οποία μετά την πρόσληψη 5-HT, μείωσαν την πρόσληψη γευμάτων και το μέγεθος τους.

Παρόλ'αυτα τα στοιχεία κάτι το οποίο προκαλεί μεγάλη σύγχυση για τον καθορισμό σημαντικότητας της διατροφής στα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή είναι ότι σύμφωνα με μελέτες η ποσότητα πρόσληψης πρωτεΐνης θα πρέπει αν αντιστοιχεί στο 2% της συνολικής πρόσληψης θερμίδων, ώστε να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης εγκεφάλου. Αυτό είναι πρακτικά αδύνατον αφού δεν υπάρχει κάποιο τρόφιμο το οποίο να έχει το αντίστοιχο ποσοστό πρωτεϊνών, για παράδειγμα στις πατάτες το 10% των θερμίδων προέρχονται από τις πρωτεΐνες, στο ψωμί το 15%, και στην σοκολάτα γάλακτος 15%. Τα

στοιχεία αυτά όμως έχουν προκύψει από πειράματα σε πειραματόζωα κάτι το οποίο δεν αποδυναμώνει τελείως τις προηγούμενες θεωρίες οι οποίες όπως αναφέραμε έχουν αποδειχθεί σε ανθρώπους.

Έτσι λοιπόν, είναι ήδη κατανοητό ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τις λειτουργίες του εγκεφάλου σε πολύ μεγάλο βαθμό. (Dunner IL, et al 1972). Παρόλαυτα θα πρέπει να συλλεχθούν περισσότερα στοιχεία για να εκτιμηθεί αν η σχέση αυτή μπορεί να γενικευτεί. Για παράδειγμα χρειάζονται να απαντηθούν συγκεκριμένα ερωτήματα, όπως: Η αύξηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης του αίματος συμβαίνει μόνο όταν ένα γεύμα καταναλώνεται μετά από την κατανάλωση ενός άλλου γεύματος και για πόσο χρονικό διάστημα ισχύουν οι αλλαγές στην συγκέντρωση τρυπτοφάνης στο αίμα.

Όπως ήδη αναφέρθηκε η σεροτονίνη (5-HT) ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην όρεξη, για τον λόγο αυτόν έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων ώστε να υπάρξει μια καλύτερη αντιμετώπιση ασθενών με διαταραχές πρόσληψης τροφής. Στο 3ο Κεφάλαιο αναφέρθηκε αναλυτικά ότι η ανεπάρκεια της σεροτονίνης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο, ακόμη και στην εμφάνιση ψυχιατρικών ασθενειών, όπως την κατάθλιψη και την μανία, την νευρογενή ανορεξία και βουλιμία και την παχυσαρκία.

Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο μειώνουν την επιθυμία πρόσληψης τροφής, ενώ η συμπεριφορά υπερφαγίας αποδίδεται σε διαταραχή της λειτουργίας της σεροτονίνης

4.5 Σύνθεση Διαιτολογίου που αποσκοπεί στην αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης εγκεφάλου.

Έτσι λοιπόν μετά την τεκμηρίωση του σημαντικού ρόλου που παίζει η διατροφή στα επίπεδα σεροτονίνης θα προσπαθήσουμε να συνθέσουμε ένα διαιτολόγιο το οποίο θα αποσκοπεί στην αύξηση των επιπέδων της στον εγκέφαλο, αφού αρχικά προηγηθεί η αύξηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης προς μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα, αυτό θα ήταν δυνατόν να επιτευχθεί με την αύξηση της ελεύθερης τρυπτοφάνης στο αίμα.

Συλλέγοντας όλα τα στοιχεία που αναφέρθηκαν παραπάνω, θα συμπεριλάβουμε γάλα καθώς αναφέρθηκε ότι λόγω της υψηλής περιεκτικότητας του σε τρυπτοφάνη τείνει να αυξήσει τα επίπεδα σεροτονίνης. Έπειτα αφού καθορίσαμε την σημαντικότητα βιταμινών και μετάλλων και αναφέραμε την Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη τους από του ενήλικες (σύμφωνα με American Dietetic Association) σημειώνοντας τις σημαντικότερες πηγές θα σχεδιάσουμε ένα διαιτολόγιο διατήρησης βάρους.

Στοιχεία ατόμου:

Φύλο:Θηλυκό

Ηλικία:23 ετών

Ύψος:1,65 m

Βάρος:53 kg

Χρησιμοποιώντας τον τύπο Mifflin –St Jeor,1990

Υπολογισμός **Βασικού Μεταβολισμού:**

$$\text{RMR} = 9,99 \times \text{βάρος} + 6,25 \times \text{ύψος} - 4,92 \times \text{ηλικία} - 161$$

$$= 9,99 \times 53 \text{ kg} + 6,25 \times 165 \text{ cm} - 4,92 \times 23 - 161$$

$$= 529.47 + 1031.25 - 113.16 - 161$$

$$= 1560.72 - 274.16$$

$$= 1286.56 \text{ kcal}$$

Το PAL =1,5.(Εργασία γραφείου και μέτρια ΦΔ εκτός εργασίας)

Το σύνολο **Ενεργειακών Αναγκών** προκύπτει:

$$\text{EA: BM (Mifflin)} * \text{PAL(kcal/24h)}$$

$$\text{EA: } 1286,56 \text{ kcal} * 1,5$$

$$\text{EA:}1929,84.\approx 1930 \text{ kcal}$$

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ -1930 KCAL

Πίνακας 4.5.αντιστοίχισης μακροθρεπτικών σε ισοδύναμα

	ΙΣΟΔ	ΥΔ / ΚΕΣ gr	ΠΡΩΤ gr	ΛΙΠΗ gr	ΣΥΝΟΛΟ Kcal
ΓΑΛΑ (με μειωμένα λιπαρά)	2	24	16	10	240
ΦΡΟΥΤΑ	6	90	-	-	360
ΛΑΧΑΝΙΚΑ	6	30	12	-	150
ΑΜΥΛΟ	9	135	27	9	720
ΚΡΕΑΣ (άπαχο)	5	-	35	5	175
ΛΙΠΟΣ	7	-	-	35	315
Σύνολο					1930
Σύνολο που έπρεπε		279	90	59	1960
Ποσοστά μακροθρεπτικών στοιχείων.		≈ 56%	≈18%	≈25%	-

Επιλέξαμε τα συγκεκριμένα ποσοστά μακροθρεπτικών στοιχείων, ώστε να συμφωνούν με τα αντίστοιχα ποσοστά για την κάλυψη των πρωτεϊνικών αναγκών και την κάλυψη των προτεινόμενων ποσοστών (DRIs):

50-60% Υδατάνθρακες

15-20% Πρωτεΐνες

15-30% Λίπη

Έλεγχος πρωτεϊνικών αναγκών: $0,8\text{gr} * 53\text{ kg} = 42,4\text{ gr}$

Που σημαίνει ότι καλύπτουμε την συνιστώμενη πρόσληψη πρωτεϊνών, καθώς το διαιτολόγιο συμπεριλαμβάνει 83 gr.

Έτσι γίνεται η σύνθεση του παρακάτω διαιτολογίου:

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΟ 1960 kcal

ΠΡΩΙΝΟ → Ωρα: 8-00

1 ποτήρι φυσικό χυμό πορτοκάλι (2 ισοδύναμα φρούτου)

1 φέτα ψωμί ολικής αλέσεως ή χωριάτικο ή 30 γρ (1 ισοδύναμο αμύλου)

1κ.σούπας μέλι (1 φρούτου)

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ → Ωρα: 11-00

1 ποτήρι γάλα 1,5% ή 240 γρ (1 ισοδύναμο ημιάπαχου γάλακτος)

ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ → Ωρα: 14-00

2 μικρές ψητές πατάτες ή 180γρ (ισοδύναμα αμύλου)

120 γρ τόνο φρέσκο ψητό (3 ισοδύναμα άπαχου κρέατος)

με 2κ.γλυκού ελαιόλαδο (2 ισοδύναμα λίπους)

Σαλάτα:

2 φλιτζ μαρούλι ή 120 γρ (2 ισοδύναμο λαχανικών)

1 φλιτζ ντομάτα ωμή ή 180 γρ (1 ισοδύναμο λαχανικών)

1κ.γλυκού ελαιόλαδο (1 ισοδύναμο λίπους)

ξύδι, λεμόνι

ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΟ → Ωρα; 17-00

4 μισά καρύδια ή 8 γρ (1 ισοδύναμο λίπους)

30 γρ μαύρη σοκολάτα (2 ισοδύναμα αμύλου = 160 θερμίδες)

1 μικρή μπανάνα ή 140 γρ (2 φρούτου)

ΒΡΑΔΙΝΟ → Ωρα: 20-00:

Σαλάτα:

1 φλιτζάνι φασόλια ή 180 γρ (2 ισοδύναμα αμύλου + 2 ισοδύναμα άπαχου κρέατος)

1 φλιτζ λάχανο ψιλοκομμένο ή 140 γρ (2 ισοδύναμα λαχανικών)

½ φλιτζ κόκκινη πιπεριά ή 70 γρ (1 ισοδύναμο λαχανικών)

1 φλιτζ βραστό καλαμπόκι ή 160 γρ (2 ισοδύναμα αμύλου)

2κ.γλυκ ελαιόλαδο ή 8 γρ (2 ισοδύναμα λίπους)

ΠΡΟ ΥΠΙΝΟΥ → Ωρα: 11-40:

1 ποτήρι γάλα άπαχο 1,5% ή 240 γρ (1 ισοδύναμο άπαχου γάλακτος)

1 ¼ φλιτζ φράουλες ή 190 γρ (1 φρούτου)

Σύμφωνα με το Diet Analysis έχουμε τα παρακάτω στοιχεία:

Πίνακας 4.6 Αναλυτική αναφορά κάλυψης απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων

Θρεπτικά στοιχεία	Ποσότητα στο διαιτολόγιο	DRIs (Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη) για ενήλικες γυναίκες	Ποσοστό κάλυψης αναγκών
Ω-3 λιπαρά οξέα	5.34 g	0,6-1,2 g	445%
Νιασίνη ή Βιταμίνη Β3	20.12 mg	14 mg	144%
Πυριδοξίνη ή Βιταμίνη Β6	1.88 mg	1.3mg	145%
Βιταμίνη Β12	14.75 mcg	2.4 mcg	614%
Βιταμίνη C	399.88 mg	75 mg	533%
Φυλλικό οξύ	444.52 mcg	400 mcg	111%
Σίδηρος Fe	13.54 mg	18 mg	75%
Μαγνήσιο Mg	358.15 mg	320 mg	116%
Ψευδάργυρος Zn	8.50 mg	8 mg	106%

Να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τα στοιχεία από το Diet Analysis, τα μεγαλύτερο μέρος των απαραίτητων στοιχείων που αναφέρθηκαν παραπάνω, ώστε τα επίπεδα τρυπτοφάνης στο αίμα να αυξηθούν, άρα και τα επίπεδα σεροτονίνης του εγκεφάλου, καλύπτουν την απαραίτητη ημερήσια πρόσληψη σύμφωνα με τα DRIs 2003.

Το μόνο στοιχείο που δεν καλύπτεται πλήρως στο διαιτολόγιο είναι η ποσότητα πρόσληψης σιδήρου, καθώς αντιστοιχεί στα 13.54 mg, ενώ η απαραίτητη ποσότητα πρόσληψης για ενήλικη γυναίκα είναι 18 mg. Γνωρίζουμε όμως ότι σε ημερήσιο διαιτολόγιο είναι δύσκολο να καλύψουμε τις απαραίτητες ποσότητες όλων των απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων.

4.6 ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

Σε αυτό το διαιτολόγιο όλες οι τροφές επιλέχθηκαν προσεκτικά ώστε να επιτευχθεί κατά το καλύτερο δυνατό τρόπο η αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης του εγκεφάλου, στηριζόμενοι πάντα σε στοιχεία που συλλέχθηκαν από έρευνες και θεωρίες οι οποίες αναλύθηκαν στην εργασία αυτή.

Επιλέχθηκαν λοιπόν τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες, όπως ψωμί, πατάτες, καλαμπόκι, σοκολάτα καθώς σύμφωνα με πειράματα που έχουν ήδη αναφερθεί η υψηλή κατανάλωση τους έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης στον ορό αίματος, η οποία έπειτα με την βοήθεια της ινσουλίνης μεταφέρεται στον εγκέφαλο και στην συνέχεια μετατρέπεται σε σεροτονίνη.

Ο συνδυασμός, ψωμιού, μελιού και του χυμού για πρωινό αποτελεί ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες. Η ξεχωριστή κατανάλωση γάλακτος, ως ενδιάμεσο γεύμα επιλέχθηκε διότι έχει διευκρινιστεί ότι περιέχει σχετικά το μεγαλύτερο ποσοστό τρυπτοφάνης από όλες τις άλλες πηγές πρωτεΐνης. Όπως αναφέρθηκε άμεση πρόσληψη της α-λακταλβουμίνης από τους ανθρώπους μπορεί να προκαλέσει βελτίωση της διάθεσης και αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης.

Η επιλογή των κυρίως γευμάτων βασίστηκε κυρίως στον Πίνακα 4.4 και επιλέχθηκαν τρόφιμα με αρκετά μεγάλη περιεκτικότητα τρυπτοφάνης, έχοντας ως στόχο την αύξηση των επιπέδων της ελεύθερης μορφής του αμινοξέος στο αίμα. Επιπλέον στα γεύματα αυτά επιλέχθηκε ποικιλία τροφίμων,

ώστε να καλύψουμε την ποσότητα όλων των απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων, τα οποία επηρεάζουν με κάποιο τρόπο τα επίπεδα της σεροτονίνης.

Συγκεκριμένα ο φρέσκος τόνος περιέχει ω-3 λιπαρά οξέα τα οποία όπως αναφέρθηκε παραπάνω τείνουν να αυξάνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης, σημαντική ποσότητα νιασίνης και B12, ακόμη σύμφωνα με τον πίνακα 4.4 περιέχει και μια σημαντική ποσότητα τρυπτοφάνης (ανά 85 γρ περιέχει 280 mg). Το γεύμα αυτό συνδυάστηκε με πατάτες οι οποίες αποτελούν αμυλούχο τρόφιμο και περιέχουν μια σημαντική ποσότητα νιασίνης. Η τρυπτοφάνη αποτελεί πρόδρομη ένωση της νιασίνης, χαμηλή πρόσληψη της βιταμίνης οδηγεί στην έλλειψη της, την οποία ο οργανισμός προσπαθεί να την καλύψει μετατρέποντας μεγαλύτερη ποσότητα τρυπτοφάνης σε νιασίνη, με αυτόν τον τρόπο όμως έμμεσα μειώνονται τα επίπεδα σεροτονίνης καθώς μειώνεται η διαθέσιμη τρυπτοφάνη η οποία θα μετατραπεί σε αυτή.

Η σοκολάτα αποτελεί ένα τρόφιμο πλούσιο σε υδατάνθρακες, σε συνδυασμό με τα καρύδια τα οποία περιέχουν ω-3 λιπαρά οξέα και την ποσότητα των 16 mg τρυπτοφάνης στα 8 γρ, αποτελούν ένα καλό συνδυασμό για την αύξηση των επιπέδων της τρυπτοφάνης. Η μπανάνα περιέχει επίσης αρκετά σάκχαρα.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 4.4 τα 170 γρ φασόλια περιέχουν 180 mg τρυπτοφάνης και βιταμίνης B6. Λαχανικά, όπως το μαρούλι, η ντομάτα, λάχανο, πιπεριά, καλαμπόκι, και φρούτα όπως οι φράουλες και το πορτοκάλι συμπληρώνουν την απαραίτητη ποσότητα πρόσληψης άλλων θρεπτικών στοιχείων όπως, του φολλικού οξέος και της βιταμίνης C, η οποία αποτελεί συμπαραγοντα του ενζύμου υδροξυλάσης, για την μετατροπή της τρυπτοφάνης σε 5-HTP.

Τέλος πρέπει να αναφερθεί ότι το διαιτολόγιο αυτό αποσκοπεί στην αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης του εγκεφάλου η οποία θα οδηγήσει στην βελτίωση της διάθεσης μας. Για κάποιο πειραματικό σκοπό θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν μικρογέυματα όπως το πρωινό, ή το ενδιάμεσο γεύμα το απόγευμα, ενώ θα ήταν δύσκολο να χρησιμοποιηθούν κάποια από τα κυρίως γεύματα καθώς περιλαμβάνουν μια ποικιλία τροφίμων η οποία δεν θα διευκόλυνε την ερμηνεία των αποτελεσμάτων του πιθανού πειράματος. Παρόλ'αυτά η χρήση ενός τέτοιου διαιτολογίου, σε συνεργασία με μια ομάδα ιατρών για την σωστή καταγραφή των αποτελεσμάτων και μια ομάδα ψυχιάτρων ώστε να σημειωθούν οι αλλαγές στην διάθεση των ατόμων που θα συμμετέχουν στο πείραμα, θα οδηγούσε σε μια πληρέστερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων, κατά την πραγματοποίηση του πειράματος.

Θα πρέπει να συζητηθεί εάν θα χορηγηθεί κάποια συγκέντρωση ανταγωνιστών ή αναστολέων καθώς , η χρήση τους επιδρά στην όρεξη κάτι το οποίο δεν θα αποδείκνυε 100% την σημαντικότητα των ομάδων τροφίμων ,στην διατροφική συμπεριφορά του ατόμου και την επιρροή που έχει στην διάθεση του. Άρα η ανάπτυξη πιο ευαίσθητων ανιχνευτών για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα διευκόλυνε ακόμη περισσότερο την διεξαγωγή του πειράματος αλλά ταυτόχρονα θα αποδείκνυε και την σπουδαιότητα της διατροφής , στα επίπεδα της σεροτονίνης του εγκεφάλου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(John D Fernstrom, PhD ,Dietary effects on brain serotonin synthesis: relationship to appetite regulation | Am J Clin Nutr 1985;42:1072-1082.)

Anderson GH, Blendis LM. Plasma neutral amino acid ratios in normal man and in patients with hepatic encephalopathy: correlations with self-selected protein and energy consumption. Am J Clin Nutr 1981;34: 377-85.

Anderson GH, Glanville NT, Li ETS. Amino acids and the regulation of quantitative and qualitative aspects of food intake. In: Blackburn GL, Grant JP, Yoiumg yR. eds. Amino acids: metabolism and medical applications. Boston, MA: John Wright/PSG, 1983 ; 225-38.

Anderson GH. Regulation of protein intake by plasma amino acids. In: Draper HH, ed. Advances in nutritional research. Vol 1. New York, NY: Plenum, 1977: 145-66.

Antelman SM, Rowland N, Kocan D. Anorectics: lack of cross tolerance among serotonergic drugs and sensitization of amphetamine's effects. In: Garattini S, Samanin R, eds. Anorectic agents: mechanisms of action and tolerance. New York, NY: Raven Press, 1981:45-62.

Ashley DVM, Anderson GH. Correlation between the plasma tryptophan to neutral amino acid ratio and protein intake in the self-selecting weanling rat. J Nutr 1975;105: 1412-21.

Ashley DVM, Anderson GH. Food intake regulation in the weanling rat: effects of the most limiting essential amino acids of gluten, casein, and zein on the selfselection of protein and energy. J Nutr 1975;105: 1405-11.

Ashley DVM, Coscina DV, Anderson GH. Selective decrease in protein intake following brain serotonin depletion. Life Sci 1979;24:973-84.

Askenazy F, Candito M, Caci H, Myquel M, Chambon P, Darcourt G, Puech AJ, Whole blood serotonin content, tryptophan concentrations and impulsivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*, 1998; 43:188-195

Astrid Nehlig; Philadelphia, Taylor & Francis, *Coffee, Tea, Chocolate, and the Brain* 2004, 248 page

Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Vaeraet M, Goethals I, Slegers G, et al. Decreased 5HT_{2a} receptor binding in patients with anorexia nervosa. *J Nucl Med*, 2003; 44(2): 163-169

Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Weissfeld L et al. Altered brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl-¹¹C] WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(9): 1032-41

Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA, Frank GK, Weissfeld L et al. Altered 5HT_{2a} receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(6): 1143-1155

BAKER, H., ALLEN, N. K. & KIZISS, A. J. (1973) Efficiency of tryptophan as a niacin precursor in the young chick. 1. *Anim. Sci.* 36: 299:302.

Basic Neurochemistry, Editors: George J. Siegel / Bernard W. Agranoff R. Wayne, Albers / Perry B Molinoff 1993, Raven Press, New York

Benton D (2002) Carbohydrate ingestion, blood glucose and mood. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 293-308.

Benton D and Danohoe, R.T (1999), The effects of nutrients on mood. *Public Health Nutrition* 2, 403-409.

Biological Psychology, James W. Kalat, Cole Publishing Company, A Division of International Thomson Publishers Inc, 1995

Blundell JE, Halford JCG. Serotonin and appetite regulation. *CNS Drugs* 1998, 9: 473-495.

Blundell JE, Leshem MB. Central action of anorexic agents: effects of amphetamine and fenfluramine in rats with lateral hypothalamic lesions. *Eur J Pharm* 1974;28:8 I -8.

Booij L, Merens W, Markus CR, et al. Diet rich in alpha-lactalbumin improves memory in unmedicated recovered depressed patients and matched controls. *J Psychopharmacol* 2006; 20:526-35.

Booth DA. Neurochemistry of appetite mechanisms. *Proc Nutr Soc* 1978;37:181-91.

Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev.* 1996 Dec;54(12):382-90

Breisch ST, Zemlan FP, Hoebel BG. Hyperphagia and obesity following serotonin depletion by intraventricular p-chlorophenylalanine. *Science* 1976;192:382-5.

Brewerton T, Steiger H. Neurotransmitter dysregulation in Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder. In *Clinical Handbook of Eating Disorders* (Brewerton T ed), 2004

Bruce DW. Serotonin in pineapple. *Nature* 1960;188:147.

Cambell DA, Sundaramurthy D, Markham AF, Pieri LF. Lack of association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to anorexia nervosa. *Lancet.* 1998; 351:499

Chee KM, Romsos DR, Bergen WG, Leveille GA. Protein intake regulation and nitrogen retention in young obese and lean mice. *J Nutr* 1981;111:58-67.

Clineschmidt By, McGuffin JC, Pflueger AB. Central, serotonin-like activity of 6-chloro-2-(1-piperazinyl) pyrazine. *Eur J Pharm* 1977;44:65-74.

Collier G, Leshner AI, Squibb RL. Dietary self-selection in active and non-active rats. *Physiol Behav* 1969;4:79-82.

Crandall EA, Fernstrom JD. Acute changes in brain tryptophan and serotonin after carbohydrate or protein ingestion by diabetic rats *Diabetes* 1980;29:460-6.

DA SILVA, A. C., FRIED, R. & DE ANGEUS, R. C. (1952) The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. *J. Nutr.* 46: 399-406.

De Vry J, Schreiber R, Daschke A, Jentsch KR. Effects of serotonin 5-HT_{1/2} receptor agonists in a limited-access operant food intake paradigm in the rat. *Eur Neuropsychopharmacology* 2003, 13: 337-345

De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000, 24: 341-353.

De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000, 24: 341-353.

DeLion, S., Chalon, S., Guilloteau, D., Besnard, J. C., & Durand, G. (1996). Alpha-linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 66, 1582–1591.

DeLion, S., Chalon, S., Guilloteau, D., Lejeune, B., Besnard, J. C., & Durand, G. (1997). Age-related changes in phospholipid fatty acid composition and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus of rats fed a balanced or an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet. *Journal of Lipid Research*, 38, 680–689.

Di Bella DD, Catalano M, Cavaleini MC, Ribolti C, Bellodi L. Serotonin transporter linked polymorphic region in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2000 May;5(3):233-4

Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals, Elements, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. <http://www.nap.edu>.

Dourish CT. Multiple serotonin receptors: opportunities for new treatments for obesity. *Obes Res* 1995, 3 (Suppl.): 449S-462S.

Drewnowski, A. (1995) Metabolic determinants of binge eating. *Addict. Behav.* 20:733-745.

Drewnowski, A., Krahn, D. D., Demitrack, M. A., Nairn, K. & Gosnell, B. A. (1995) Naloxone, an opiate blocker, reduces the consumption of sweet high-fat foods in obese and lean female binge eaters. *Am. J. Clin. Nutr.* 61:1206-1212. American Society for Clinical Nutrition, 1985.

Drewnowski, A., Krahn, D. D., Demitrack, M. A., Nairn, K. & Gosnell, B. A. (1992) Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: evidence for opioid involvement. *Physiol. Behav.* 51:371-379.

Dunner IL, Goodwin FK. Effect of L-tryptophan on brain serotonin metabolism in depressed patients. *Arch Gen Psychiat* 1972;26:364-6.

Encephalos Journal, Archives of Neurology and Psychiatry, VOLUME 45, ISSUE 2, APRIL-JUNE 2008

Fafouti M, Paparrigopoulos T, Liappas J, Mantouvalos V, Typaldou R, Christodoulou G. Mood disorder with mixed features due to vitamin B(12) and folate deficiency. *Gen Hosp Psychiatry.* 2002 Mar-Apr;24(2):106-9.

Fafouti M, Paparrigopoulos T, Liappas J, Mantouvalos V, Typaldou R, Christodoulou G. Mood disorder with mixed features due to vitamin B(12) and folate deficiency. *Gen Hosp Psychiatry.* 2002 Mar-Apr;24(2):106-9

Fernstrom JD, Faller DV, Shabshelowitz H. Acute reduction of brain serotonin and 5-H1AA following food consumption: correlation with the ratio of serum tryptophan to the sum of competing neutral amino acids. *J Neural Transm* 1975; 36: 1 13-21.

Fernstrom JD, Faller DV. Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem* 1978;30:1531-8.

Fernstrom JD, Wurtman Ri, Hammarstrom-Wiklund B, Rand WM, Munro HN, Davidson CS. Diurnal variations in plasma neutral amino acid concentrations: effect of dietary protein intake. *Am J Clin Nutr* 1979;32: 19 12-22.

Fernstrom JD, Wurtman Ri. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 1972;178:414-6.

Fernstrom JD. Role of precursor availability in the control of monoamine biosynthesis in the brain. *PhysiolRev* 1983;63:484-546.

Finocchiaro LM, Polack E, Nahmod VE, Glikin GC. Cultured peripheral blood mononuclear leukocytes from anorexia nervosa patients are refractory to visible light. *Life Sci*, 1995; 57: 559-569

FIRTH J. & JOHNSON, B. C. (1956) Quantitative relationships of tryptophan and nicotinic acid in the baby pig. *J. Nutr.* 59:223-234.

Flory JD, Manuck SB, Matthews KA, et al. Serotonergic function in the central nervous system is associated with daily ratings of positive mood. *Psychiatry Res* 2004;129:11-9.

Frank GK, Kaye WH, Meltzer CC, Price JC, Greer P, McConaha C et al. Reduced 5HT_{2a} receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*, 2002; 52: 896-906

Frazer A, Hensler JG (1999). "Chapter 13: Serotonin Receptors". in Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. Philadelphia: Lippincott-Raven. pp. 263–292.

Fuentes JA, Lauzurica N, Hurtado A et al. Analysis of the 1438G/A polymorphism of the 5-HT_{2A} serotonin receptor gene in bulimia nervosa patients with or without a history of anorexia nervosa. *Psychiatric Genetics*.2004;14:07-109

Gerner PH, Cohen DL, Fairbanks L, Anderson GM, Young JG, Scheinin M, et al CSF neurochemistry of women with anorexia nervosa and normal women. *Am J Psychiatry*, 1984; 141:948-949

Ghosh MN, Parvathy S. The effect of cyproheptadine on water and food intake and on body weight in fasted adult and weanling rats. *Br J Pharm* 1973;48:328-9.

Giannini AJ, Nakoneczie AM, Melemis SM, Ventresco J, Condon M. Magnesium oxide augmentation of verapamil maintenance therapy in mania. *Psychiatry Res*. 2000 Feb 14;93(1):83-7.

Giorgetti M, Tecott LH. Contributions of 5-HT_{2C} receptors to multiple actions of central serotonin systems. *Eur J Pharmacol* 2004, 488: 1-9.

Glennon RA, Dukat M, Westkaemper RB (2000-01-01). "Serotonin Receptor Subtypes and Ligands". American College of Neurophyscopharmacology. <http://www.acnp.org/g4/GN401000039/Ch039.html>. Retrieved on 2008-04-11.

Goeathals I, Vervaet M, Audenaert K, Van de Wiele C, Ham H, Vandecapelle M et al. Comparison of cortical 5-HT_{2A} receptor binding in bulimia nervosa patients and healthy volunteers. *Am J Psychiatry*, 2004; 161(10): 1916-1918.

GOLDSMITH,G. A., MILLER,O. N. & UNGLAUB,W. G. (1961),Efficiency of tryptophan as a niacin precursor in man. *1. Nutr.* 73: 172-176.

Gordon Parker a, Isabella Parker b, Heather Brotchie, Mood state effects of chocolate, School of Psychiatry, University of New South Wales, Australia, Black Dog Institute, Sydney, Australia, Received 22 September 2005; received in revised form 2 February 2006; accepted 3 February 2006

Halford JCG, Smith BK, Blundell JE. Serotonin (5-HT) and serotonergic receptors in the regulation of macronutrient intake. In: Berthoud HR, Seeley RJ (eds): *Neural and metabolic control of macronutrient intake*. CRC Press, New York, 2000: 425-454.

Hallman J, Sakurai E, Orelund L. Blood platelet monoamine oxidase activity, serotonin uptake and release rates in anorexia and bulimia patients and in healthy controls. *Acta Psychiatr Scand*, 1989; 81:73-77

Harper AE, Benevenga NJ, Wohlheuter RM. Effects of ingestion of disproportionate amounts of amino acids. *Physiol Rev* 1970;50:428-588.

Heron, D., Shinitzky, M., Hershkowitz, M, & Samuel, D. (1980). Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 77, 7463–7467.

Hinney A, Barth N, Ziegler A, von Prittwitz S, Hamann A, Hennighausen K et al. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci.* 1997;61(21): 295-303.

HORWITZ M.K., HARVEY C., ROTHWELL S., CLIFLER J., HAPPRON D. (1961) Tryptophan - niacin relationships in man. *J. Nutr.* 60 (Suppl. 1): 143

Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP (1994). "International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin)". *Pharmacol. Rev.* 46 (2): 157–203.

Hoyer D, Hannon PJ, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol, Biochem Behav* 2002, 71: 533-554.

Hu X, Giotakis O, Li T et al. Association of the 5HT2C gene with susceptibility and minimum body mass index in anorexia nervosa. *Neuroreport.* 2003; 14: 781-783

International Union of Basic and Clinical Pharmacology IUPHAR. "5-Hydroxytryptamine Receptors". Receptor Database. <http://www.iuphar-db.org/GPCR/ChapterMenuForward?chapterID=1288>. Retrieved on 2008-04-11.

Janick J, Scherg RW, Woods FI, Ruttan VW. *Plant science-an introduction to world crops.* 3rd ed. San Francisco, CA: WH Freeman and Co, 1981.

Jerome M Feldman, MD and Ellen M Lee Serotonin content of foods: effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, www.ajcn.org on June 20, 2009

Jesús García - Colunga 1 *, Daniel Reyes - Haro 1, I. Ulises Godoy - García 1, Ricardo Miledi 1 Zinc modulation of serotonin uptake in the adult rat corpus callosum, Laboratory of Cellular and Molecular Neurobiology, Department of Neurobiology and Behavior, University of California, Irvine, California

Jimerson D and Wolfe B. Psychobiology of eating disorders. In: *Annual Review of Eating Disorders* part 2-2006. Wondelich S, Mitchell J, Zwaan M, Steiger H eds. Rudcliffe Publishing LTD, Oxford, 2006

Jimerson DC, Lesem MD, Kaye WH, Brewerton TD. Low serotonin and dopamine metabolite concentrations in CSF from bulimic patients with frequent binge episodes. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49:132-138

Joyce A. Corsicaa, and Bonnie J. Springb Carbohydrate craving: A double-blind, placebo-controlled test of the self-medication hypothesis, Rosalind Franklin University of Health Sciences/Chicago Medical School, Rush University Medical Center, USA, University of Illinois at Chicago, Northwestern University, USA Received 20 April 2008;

Joyce D, Mrosovsky N. Eating, drinking, and activity in rats following 5-hydroxytryptophan administration. *Psychopharmacologia* 1964;5:41 7-23.

Kaladhar M, Narasinga Rao BS. Effects of iron deficiency on serotonin uptake in vitro by rat brain synaptic vesicles

Kaplan BJ, Crawford SG, Gardner B, Farrelly G. Treatment of mood lability and explosive rage with minerals and vitamins: two case studies in children. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002 Fall;12(3):205-19.

Katz SH, Hediger ML, Valleroy LA. Traditional maize processing techniques in the new world: traditional alkali processing enhances the nutritional quality of the maize. *Science* 1974;184:765-73.

Kaxiu.W. A., Samra P, TEPLYL, J. & ELVEHJEM, (1946) Factors affecting the dietary niacin and tryptophan requirement of the growing rat. *J. Nutr.* 31 : 85”106.

Kaye WH, Bailer UF, Frank GK, Wagner A, Henry SE. Brain imaging of serotonin after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav.* 2005 15; 86(1-2):15-7.

Kaye WH, Ebert MH, Gwirtsman HE, Weiss SR. Differences in brain serotonergic metabolism between non bulimic and bulimic patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 1984; 141: 1598-1601

Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, Price JC, McConaha CW, Vogel V et al. Altered serotonin 2A receptor activity in women who have recovered from bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*, 2001; 158(7): 1152-1155

Kaye WH, Greeno CG, Moss A, Fernstrom J, Fernstrom M, Linefeld LR, Weltzin TE, Mann JJ. Alterations in serotonin activity and psychiatric symptoms after recovery from bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*, 1998; 55: 927-935

Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert MH. Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long-term restoration. *Arch Gen Psychiatry* 1991a; 48: 556-562

Kennett GA, Curzon G. Evidence that hypophagia induced by m-CPP and TFMPP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors, hypophagia induced by RU24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. *Psychopharmacology* 1988, 96: 93-100.

Kennett GA, Wood AG, Glen A, Grewal S, Forbes I et al. In vivo properties of SB 200646 A, a 5-HT_{2C/2B} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1994, 111: 797-802.

Kerem Z, Lev-Yadun S, Gopher A, et al. Chickpea domestication in the Neolithic Levant through the nutritional perspective. *J Archaeol Sci* 2007;34:1289-93.

Kirberger E, Braun L. Uber das vorkommen von 5-hydroxytryptamine in der walnuss (*Juglans regia*). *Biochim Biophys Acts* 1961 ;49:39 1-3.

Lambert KG. Rising rates of depression in today's society: Consideration of the roles of effort-based rewards and enhanced resilience in day-to-day functioning. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:497-510.

Latham O, Blundell JE. Evidence for the effect of tryptophan on the pattern of food consumption in free feeding and food deprived rats. *Life Sci* 1979;24: 197 1-8.

Lawton CL, Blundell JE. 5-HT manipulation and dietary choice: variable carbohydrate (polycose) suppression demonstrated only under specific experimental conditions. *Psychopharmacology* 1993, 112: 375-382.

Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic Serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 1998, 44: 851-864.

Leshner AI, Collier GH, Squibb RL. Dietary self-selection at cold temperatures. *Physiol Behav* 1971;6:1-3.

Leung PMB, Rogers QR. Food intake: regulation by plasma amino acid pattern. *Life Sci* 1969;8:19.

Lilenfeld LR, Kay WH, Greeno CG, Merikangas K, Plotnikov K, Pollice C, Rao R, Strober M, Bulik C, Nagy L. A controlled family study of restricting anorexia and bulimia nervosa: comorbidity in probands and disorders in first-degree relatives. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998, 55:603-610.

Lorden iF, Callahan M, Dawson R. Effects of forebrain serotonin depletion on fenfluramine-induced taste aversions. *Physiol Psychol* 1979;7:97-101.

Marazziti D, Macchi E, Rotondo A, Placidi GF, Cassano GB. Involment of serotonin system in bulimia. *Life Sci*, 1988; 43: 2123-2126

Marije aan het Rot M, Moskowitz DS, Pinard G, et al. Social behaviour and mood in everyday life: effects of tryptophan in quarrelsome individuals. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:253-62.

Markus CR, Olivier B, de Haan EH. Whey protein rich in alphas-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1051-6.

Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, Nishiguchi N, Hishimoto A, Takeda et al Serotonin transporter regulatory region polymorphism is associated with anorexia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;128(1):114-7.

Mawson AR, Jacobs KW. Corn consumption, tryptophan, and cross-national homicide rates. *J Orthomolec Psychiatry* 1978;7:227-30.

Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, et al. Hypothalamic Dopamine and Serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000, 16: 843-857

Melmon K, Sjoerdsma A. Serotonin in platelets: its uptake and disappearance after administration of the amine by mouth. *Lancet* 1963;2:316-8.

Morris CE, Sands DC. The breeder's dilemma - yield or nutrition? *Nat Biotechnol* 2006;24:1078-80.

Muldoon MF, Mackey RH, Williams KV, et al. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:266-71.

Oldendorf WH. Brain uptake of radio labelled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. *Am J Physiol* 1971;221:1629-39.

Olsson, N. U., Shoaf, S., & Salem Jr., N. (1998). The effect of dietary polyunsaturated fatty acids and alcohol on neurotransmitter levels in rat brain. *Nutritional Neurosciences*, 1,133–140

Orthen-Gambill N, Kanarek RB. Differential effects of amphetamine and fenfluramine on dietary self-selection in rats. *Pharm Biochem Behav* 1982;16:303-9.

Overmann SR. Dietary self-selection by animals. *Psychol Bull* 1976;83:218-35.

Panskepp J, Booth DA. Decreased feeding after injections of amino acids into the hypothalamus. *Nature* 1971;233:341-2.

Pardridge WM, Oldendorf WH. Kinetic analysis of blood brain barrier transport of amino acids. *BiochimBiophys Ada* 1975;401:128-36

Peirson AR, Heuchert JW. Correlations for serotonin levels and measures of mood in a nonclinical sample. *Psychol Rep* 2000;87:707-16.

Perreau-Linck E, Beauregard M, Gravel P, et al. In vivo measurements of brain trapping of α -[11C] methyl-L-tryptophan during acute changes in mood states. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32:430-4.

Peters JC, Harper AE. Protein and energy consumption, plasma amino acid ratios, and brain neurotransmitter concentrations. *Physiol Behav* 1981;27:287-98.

Peterson NA, Raghupathy E. Amino acid inhibition of sodium-dependent synaptosomal proline uptake. *Neurosci* 1211 1977;4:171-6.

Pollock JD, Rowland N. Peripherally administered serotonin decreases food intake in rats. *Pharm Biochem Behav* 1981;15:179-83.

Ricca V, Nacmias B, Boldrini M et al. Psychopathological traits and 5HT (2A) receptor promoter polymorphism (1438 G/A) in patients suffering from anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neuroscience Letters*. 2004; 365:92-96

Rogers, P. J. & Smit, H. J. (2000) Food craving and food "addiction": a critical review of the evidence from a biopsychosocial perspective. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66:3-14.

Rozin P. Are carbohydrate and protein intakes separately regulated *J Comp Physiol Psychol* 1968;65:23-9.

Sarah Mirk and Brian Wemcrantz, Caffeine inhibits serotonin's enhancement of EJP amplitude in crayfish deepextensor muscle, Department of Biology, Grinnell College, Grinnell, Iowa

Schmidt U. Aetiology of eating disorders in the 21st century. New answers to old questions. *Eur Child Adol Psychiatry*. 2003; 12 (suppl 1): 30-37

Schröder P, Abele C, Gohr P, Stuhlfauth-Roisch U, Grosse W. (1999). "Latest on enzymology of serotonin biosynthesis in walnut seeds". *Adv Exp Med Biol*. 467: 637-644. PMID 10721112.

Shah NM. A double-blind study on appetite stimulation and weight gain with cyproheptadine as adjunct to specific therapy in pulmonary tuberculosis. *Curr Med Pract* 1968;12:961-4.

Shiloh R, Weizman A, Weizer N, Dorfman-Etrog P, Munitz H. [Antidepressive effect of pyridoxine (vitamin B6) in neuroleptic-treated schizophrenic patients with co-morbid minor depression--preliminary open-label trial] *Harefuah*. 2001 May;140(5):369-73, 456.

Shoulson I, Chase TN. Fenfluramine in man: hypophagia associated with diminished serotonin turnover. *Clin Pharm Ther* 1975;17:616-21.

Simansky KJ. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res* 1996, 73: 37-42

ST Breisch, FP Zemlan, and BG Hoebel,(Hyperphagia and obesity following serotonin depletion by intraventricular p-chlorophenylalanine)Received 30 September 2008; accepted after revision 20

November 2008; first published online 24 November 2008)Corresponding author L. K. Heisler:
Department of Pharmacology, University of Cambridge, Tennis Court Road.

Stanley, M., Mann, J., & Durand, G (1983). Increased serotonin-2 binding in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*, 1, 214–216.

Steiger H, Joober R, Israel M, Young SN, Ng Ying Kin NM, et al. The 5HTTLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet [3H-] paroxetine binding in bulimic syndromes. *Int J Eat Disord*. 2005 Jan;37(1):57-60

Stunkard A, Rickels K, Hessbacher P. Fenfluramine in the treatment of obesity. *Lancet* 1973;i:503-5.

Sved AF, Goldberg IM, Fernstrom JD. Dietary protein intake influences the antihypertensive potency of methyl dopa in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;214:147-51.

Tauscher J, Pirker W, Willeit M, de Zwaan M, Bailer U, Neumeister A, et al. [123I] beta-CIT and single photon emission computed tomography reveal reduced brain serotonin transporter availability in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2001; 49(4): 326-32.

The American Journal of Clinical Nutrition 42: NOVEMBER 1985, pp 1072-1082. Printed in USA

The Department of Nutrition and Bromatology of the Faculty of Pharmacy of Gasteiz, University of the Basque Country , Fluoxetine: antidepressant and a possible new drug for the treatment of obesity, http://www.innovations-report.com/html/reports/medicine_health/report-11685.html

Thomson J, Rankin H, Ashcroft GW, et al. The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychol Med* 1982;12:741-51.

Tiihonen J, Keski-Rahkonen A, Loppinen M, Muhonen M, Kajander J, Allonen T et al Brain serotonin 1A receptor binding in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2004, 15; 55(8): 871-873

Twarog and Page 1953, Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. http://ajplegacy.physiology.org/cgi/pdf_extract/175/1/157

Udenfriend S, Lovenberg W, Sjoerdsma A. Physiologically active amines in common fruits and vegetables. *Arch Biochem Biophys* 1959;85:487-90.

Voracek M, Tran US. Dietary tryptophan intake and suicide rate in industrialized nations. *J Affect Disord* 2007;98:259-62.

Waalkes TP, Sjoerdsma A, Creveling CR, Weissbach H, Udenfriend S. Serotonin, norepinephrine, and related compounds in bananas. *Science* 1958;127:648-

Wall MJ. A role for zinc in cerebellar synaptic transmission *Cerebellum*. 2005;4(4):224-9.

Weinberger SB, Knapp S, Mandell AJ. Failure of tryptophan load-induced increases in brain serotonin to alter food intake in the rat. *Life Sci* 1978;22: 1595-602.

Weizman R, Carmi M, Tyano S, Apter A, Rehavi M. High affinity [³H]imipamine binding and serotonin uptake to platelets of adolescent females suffering from anorexia nervosa. *Life Sci*, 1986b; 38:1235-1242

Wesolowska A (2002). "In the search for selective ligands of 5-HT₅, 5-HT₆ and 5-HT₇ serotonin receptors" (PDF). *Polish Journal of Pharmacology* 54 (4): 327–41. PMID 12523486. http://www.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2002/4_327.pdf.

Wesołowska A (2002). "In the search for selective ligands of 5-HT₅, 5-HT₆ and 5-HT₇ serotonin receptors" (PDF). *Polish Journal of Pharmacology* 54 (4): 327–41.

West GB. Tryptamine in edible fruit. *J Pharm Pharmacol* 1958;10:589-90.

Williams E, Stewart-Knox B, Helander A, et al. Associations between whole-blood serotonin and subjective mood in healthy male volunteers. *Biol Psychol* 2006;71:171-4.

Woodger TL Sirek A, Anderson GH. Diabetes, dietary tryptophan, and protein intake regulation in weanling rats. *Am J Physiol* 1979;236:R307-11.

Wurtman ii, Wurtman Ri. Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. *Science* 1977;198:178-80.

Wurtman JJ, Wurtman Ri, Growdon JH, Henry P, Lipscomb A, Zeisel SH. Carbohydrate craving in obese people: suppression by treatments affecting serotonergic transmission. *Int J Eat Dis* 1981;1:2-15.

Wurtman JJ, Wurtman Ri. Drugs that enhance serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. *Life Sci* 1979;24:895-904.

Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacol Rev* 1980;32:315-35.

Xue-Cun C, Tai-An Y, Xiu-Zhen T, et al. Opaque-2 maize in the prevention and treatment of pellagra. *Nutr Res* 1983;3:171-80.

Young SN, Gauthier S. Effect of tryptophan administration on tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid, and indoleacetic acid in human lumbar and cisternal cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:323-7.

Young SN. The clinical psychopharmacology of tryptophan. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ, editors. *Food constituents affecting normal and abnormal behaviors*. New York: Raven Press; 1986. p. 49-88.

Zald DH, Depue RA. Serotonergic functioning correlates with positive and negative affect in psychiatrically healthy males. *Pers Individ Dif* 2001;30:71-86.

Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 1999; 38(8): 1083-1152