

Associação Entre Níveis de Vitamina D e Esquizofrenia: Evidências Epidemiológicas e Pré-Clínicas

Association Between Vitamin D Levels and Schizophrenia: Epidemiological and Preclinical Evidences

Jaqueline Kalleian Eserian¹, Eugênia Aparecida Kalleian²

RESUMO

Objetivo. Realizar uma revisão da literatura sobre a associação entre baixos níveis de vitamina D e desenvolvimento de esquizofrenia. **Método.** Foi realizada uma revisão bibliográfica baseada em estudos experimentais pré-clínicos, observacionais e de revisão, através das bases de dados MEDLINE, LILACS e BIREME, utilizando os descritores vitamina D, sistema nervoso central, deficiência de vitaminas e esquizofrenia, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de inclusão compreendiam abordagem direta do tema e disponibilidade eletrônica. **Resultados.** Foram encontrados 35 artigos, sendo selecionados 13 artigos, de acordo com os critérios de inclusão. **Conclusão.** O estudo verificou a existência de uma associação entre baixos níveis de vitamina D e desenvolvimento de esquizofrenia, embora não se saiba ao certo como essa associação é estabelecida, devido à carência de estudos experimentais na área. É necessária a realização de estudos mais aprofundados, uma vez que baixos níveis de vitamina D são comuns e prevalentes na população.

Unitermos. Vitamina D, Sistema Nervoso Central, Deficiência de Vitaminas, Esquizofrenia.

Citação. Eserian JK, Kalleian EA. Associação Entre Níveis de Vitamina D e Esquizofrenia: Evidências Epidemiológicas e Pré-Clínicas.

ABSTRACT

Objective. To review in the literature the association between low levels of vitamin D and schizophrenia development. **Method.** For the search, we considered preclinical experimental, observational and review studies, in the MEDLINE, LILACS and BIREME database. The keywords vitamin D, central nervous system, avitaminosis and schizophrenia were used, in Portuguese, English and Spanish. Direct approach of the topic and electronic availability were the criteria used for the inclusion of the studies in the present review. **Results.** It was found 35 papers and 13 of them were selected, according to the inclusion criteria. **Conclusion.** There is association between low levels of vitamin D and schizophrenia development. However, it remains to be investigated the mechanisms involved in this association. Therefore, more studies are required, since the high prevalence of low levels of vitamin D in the population are common.

Keywords. Vitamin D, Central Nervous System, Avitaminosis, Schizophrenia.

Citation. Eserian JK, Kalleian EA. Association Between Vitamin D Levels and Schizophrenia: Epidemiological and Preclinical Evidences.

Trabalho realizado no Instituto Adolfo Lutz, São Paulo-SP, Brasil.

1. Farmacêutica, Mestre em Ciências pela UNIFESP, Pesquisador Científico do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo-SP, Brasil.

2. Psiquiatra, Especialista pela UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Jaqueline Kalleian Eserian
Centro de medicamentos, cosméticos e saneantes - Instituto Adolfo Lutz
Avenida Doutor Arnaldo, 355, Prédio BQ, 5º andar
CEP 01246-900, São Paulo-SP, Brasil.
E-mail: jkeserian@ial.sp.gov.br

Revisão

Recebido em: 18/12/12

Aceito em: 15/08/13

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psíquico severo que se caracteriza classicamente por sintomas cognitivos (fluência verbal prejudicada, problemas com aprendizado de séries e prejuízo na vigilância de funções executivas), sintomas negativos (achatamento afetivo, alergia, avolição, anedonia e atenção prejudicada) e positivos (alucinações e delírios)¹. Tipicamente, a instalação dos sintomas psicóticos na esquizofrenia ocorre na segunda e terceira décadas de vida do paciente², embora evidências sugiram o envolvimento de fatores de desenvolvimento neurológico adversos precoces³.

A hipótese da esquizofrenia ser um transtorno relacionado ao neurodesenvolvimento baseia-se na possibilidade da etiologia da doença envolver processos patológicos que se iniciam antes do cérebro atingir a maturidade anatômica, o que ocorre durante a fase da adolescência. Esta hipótese sugere que a ocorrência de anormalidades relacionadas ao neurodesenvolvimento durante a fase de gestação levam à ativação de circuitos neurais patológicos durante a adolescência ou fase adulta jovem, ocasionando o aparecimento de sintomas positivos e/ou negativos⁴.

A esquizofrenia é uma doença prevalente que apresenta incidência média de 15,2 por 100.000 habitantes, com estimativas variando de 7,7-43,0 em 100.000 de acordo com o local⁵. A Organização Mundial da Saúde estima que atualmente cerca de 24 milhões de pessoas sofram com esquizofrenia⁶. Além disso, são observadas diferenças na epidemiologia da esquizofrenia com relação ao gênero, havendo uma proporção de 1,4 no sexo masculino para 1 no sexo feminino⁵. Observa-se uma taxa de tentativa de suicídio de 25% a 50% entre os pacientes esquizofrênicos, sendo que aproximadamente 10% obtêm êxito, o que faz com que a taxa de mortalidade seja oito vezes maior do que na população normal¹.

Observou-se durante anos que doenças ou drogas que elevam os níveis de dopamina ampliam ou produzem sintomas psicóticos, enquanto que drogas que diminuem os níveis de dopamina, ou que bloqueiam os receptores dopaminérgicos, reduzem ou interrompem tais sintomas¹. Drogas estimulantes, como a anfetamina e a cocaína, aumentam a biodisponibilidade de dopamina na fenda sináptica, e quando administradas repetidamente,

podem ocasionar psicose semelhante à apresentada na esquizofrenia¹. Por outro lado, os antipsicóticos, ao bloquearem os receptores dopaminérgicos (particularmente os do subtipo D2) são capazes de inibir os sintomas psicóticos¹. Essas observações levaram à formulação da hipótese dopaminérgica da esquizofrenia¹, a qual propõe que sintomas positivos estão associados com uma hiperatividade da via mesolímbica, enquanto que sintomas negativos e cognitivos estão associados com uma hipoatividade da via mesocortical⁷.

Além disso, diversos estudos levantam a hipótese de que a esquizofrenia é um transtorno relacionado à neurodegeneração/neurotoxicidade, propondo que alterações neuropatológicas são decorrentes da progressão clínica da doença⁸, sendo que as alterações cerebrais observadas na fase inicial da esquizofrenia seriam resultado de um efeito tóxico inerente ao estado psicótico⁹.

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que, além de atuar na mobilização de cálcio e saúde dos ossos¹⁰, atua no sistema nervoso central, tanto na fase de desenvolvimento quanto na fase adulta¹¹. A vitamina D pode ser obtida através da exposição solar e da alimentação, principalmente de peixes, ovos e margarinas ou leites enriquecidos. Os níveis sanguíneos de vitamina D variam de acordo com a pigmentação da pele, exposição à luz solar e estações do ano, sendo esta última mais evidente em locais com maiores latitudes¹¹.

A descoberta da vitamina D ocorreu há mais de 5 décadas. Entretanto, sua função no sistema nervoso central só foi sugerida na década de 80¹², levando à classificação da mesma como um neuroesteróide¹³. As enzimas necessárias para a síntese do metabólito ativo de vitamina D, o 1,25(OH)₂D, estão presentes no cérebro¹⁴, assim como o receptor de vitamina D (RVD)^{10,15}. Isto indica que a vitamina D tem um efeito importante sobre o funcionamento do sistema nervoso central¹⁶, sendo que sua deficiência em diferentes estágios da vida está associada com eventos adversos significativos, tais como desenvolvimento de esquizofrenia, autismo e doença de Parkinson, além de declínio cognitivo¹⁰. Sendo assim, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão da literatura sobre a associação entre baixos níveis de vitamina D e desenvolvimento de esquizofrenia.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica através das bases de dados MEDLINE, LILACS e BIREME. Os descritores utilizados foram vitamina D, sistema nervoso central, deficiência de vitaminas e esquizofrenia, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de inclusão adotados foram a abordagem direta do tema e disponibilidade eletrônica, sendo considerados estudos experimentais pré-clínicos, observacionais e de revisão, publicados entre 1999 e 2012. Foram excluídos estudos publicados

fora do período selecionado e estudos nos quais a deficiência de vitamina D não estivesse relacionada diretamente ao assunto.

RESULTADOS

A partir da revisão de literatura, foram encontrados 35 estudos, a partir dos quais selecionou-se 13 artigos de acordo com os critérios de inclusão mencionados no Método. Um breve resumo de cada estudo selecionado está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1
Resumo dos estudos selecionados

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Conclusão
Kesby et al., 2011 ¹⁰	Revisão bibliográfica	Discutir o papel da vitamina D no cérebro e suas consequências, principalmente no sistema dopaminérgico	A deficiência de vitamina D durante o desenvolvimento pode levar a um risco maior de esquizofrenia
Dealberto, 2007 ¹¹	Artigo original	Propor hipóteses biológicas para o explicar o fato de haver maior risco de esquizofrenia entre os imigrantes	A hipótese da associação entre deficiência de vitamina D e esquizofrenia entre imigrantes é plausível
Harms et al., 2011 ¹⁶	Revisão bibliográfica	Discutir o papel da vitamina D no cérebro	A deficiência de vitamina D pode ser um fator de risco para doenças neuropsiquiátricas
McGrath et al., 2010 ¹⁷	Artigo original	Examinar a associação entre os níveis neonatais de vitamina D e risco de esquizofrenia	Tanto concentrações altas quanto baixas são associadas com maior risco de esquizofrenia
Kesby et al., 2006 ¹⁸	Artigo original	Examinar o efeito da administração de psicotrópicos no comportamento de ratos DVD deficientes	A deficiência DVD está associada a alterações persistentes no sistema neuronal
McGrath et al., 2010 ¹⁹	Revisão bibliográfica	Compilar dados epidemiológicos e pré-clínicos sobre o papel da deficiência de vitamina D na esquizofrenia	As evidências epidemiológicas estão de acordo com as neurocientíficas
Kesby et al., 2010 ²⁰	Artigo original	Examinar a resposta locomotora em ratos DVD deficientes	Há alteração no desenvolvimento do sistema dopaminérgico e comportamentos relacionados em fêmeas DVD deficientes
Feron et al., 2005 ²¹	Artigo original	Verificar a persistência das consequências da deficiência DVD no rato adulto após normalização da dieta	A deficiência DVD leva a mudanças persistentes na fase adulta
McGrath, 1999 ²²	Revisão bibliográfica	Propor uma hipótese de que baixos níveis neonatais de vitamina D aumentam o risco de esquizofrenia	A hipótese da associação entre deficiência de vitamina D e esquizofrenia é biologicamente plausível
Eyles, 2003 ²³	Artigo original	Verificar se há ação da vitamina D no cérebro	Baixos níveis maternos de vitamina D causam consequências no desenvolvimento cerebral
Kesby et al., 2009 ²⁴	Artigo original	Examinar o impacto da deficiência DVD no metabolismo dopaminérgico	A deficiência DVD influencia o turnover de dopamina durante o desenvolvimento
Holick, 2007 ²⁵	Revisão bibliográfica	Discutir o papel da deficiência de vitamina D	Manter níveis adequados de vitamina D durante a gravidez pode ser importante para o desenvolvimento mental do feto
McCann, 2008 ²⁶	Revisão bibliográfica	Discutir a possível associação entre deficiência de vitamina D e efeitos comportamentais ou cognitivos	Há evidência de que a vitamina D atua no desenvolvimento e função cerebral, mas os efeitos comportamentais e cognitivos parecem ser sutis

DISCUSSÃO

Vitamina D durante o neurodesenvolvimento

Para se determinar o possível papel da vitamina D no sistema nervoso central durante a fase de desenvolvimento, foi estabelecido um modelo animal no qual ratos fêmeas eram expostos à depleção de vitamina D antes do cruzamento e durante a prenhez, com retorno à dieta normal após o nascimento dos filhotes. Sendo assim, neste modelo, os filhotes são expostos à deficiência de vitamina D durante o desenvolvimento (DVDD)¹⁷.

O modelo animal de DVDD parece ser válido para pesquisa de esquizofrenia¹⁸. Etiologicamente, concentra pistas advindas de dados epidemiológicos^{10,11,16,18-20}; morfológicamente, apresenta alterações similares às encontradas em humanos portadores da enfermidade^{16,18,20,21,27}; e comportamentalmente, é verificado hiperlocomoção^{16,18,27,28} e inibição latente prejudicada. Embora não replique todas as características apresentadas na esquizofrenia (de fato, não existe um modelo animal ideal), o mesmo possibilita recriar algumas anormalidades anatómicas e comportamentais sem a utilização de métodos farmacológicos¹⁸.

O modelo animal de DVDD: aspectos bioquímicos, celulares e neuroanatômicos em modelos animais

A DVDD foi proposta como um fator de risco para diversos transtornos neuropsiquiátricos que podem ser originados durante o desenvolvimento, como a esquizofrenia e o autismo²², sendo essas hipóteses corroboradas por diversos estudos realizados em animais, os quais verificaram consequências no desenvolvimento cerebral por baixos níveis maternos de vitamina D²³, associação de DVDD com alterações persistentes no sistema neuronal¹⁸ e alterações no desenvolvimento do sistema dopaminérgico e comportamentos relacionados em fêmeas DVDD deficientes²⁰.

Alguns estudos pré-clínicos mostram que a manipulação de vitamina D tanto no desenvolvimento quanto na fase adulta afeta os níveis e turnover de dopamina no sistema nervoso central^{24,29,30}. Observou-se alteração no metabolismo dopaminérgico de neonatos DVDD e uma maior proporção de DOPAC/HVA, refletindo uma menor conversão de DOPAC em HVA²⁴. A expressão de COMT, que é a principal enzima produtora de HVA, es-

tava reduzida em 45% no cérebro de neonatos DVDD comparada com o grupo controle²⁴.

Evidências apontam que a vitamina D atua como agente neuroprotetor no que tange ao sistema dopaminérgico^{10,16}. A administração de 1,25(OH)₂D protege as células dopaminérgicas contra danos causados pela neurotoxina 6-hidróxi-dopamina (6OHDA), preserva os níveis de dopamina e serotonina após a administração de doses neurotóxicas de metanfetamina e aumenta a síntese de tirosina hidroxilase, o que consequentemente leva ao aumento dos níveis de dopamina^{10,16}.

Assim como outros neuroesteróides, os metabólitos da vitamina D conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica³¹, sendo que no cérebro adulto, a enzima pertencente ao sistema P450, CYP27B1, envolvida na conversão de 25OHD₃ em 1,25(OH)₂D, está presente nos neurônios e glia¹⁵. Esta enzima apresenta-se em grande concentração na substância negra e no núcleo supraótico e paraventricular do hipotálamo, o que indica que o cérebro tem potencial para sintetizar o metabólito ativo da vitamina D, 1,25(OH)₂D. Além disso, o RVD está expresso de forma significativa no *nucleus accumbens*, tálamo, córtex temporal, orbital e cingulado, amígdala, neurônios piramidais do hipocampo e sistema olfatório de ratos e humanos^{15,16}. Interessantemente, o processo de toxicidade em algumas destas estruturas, principalmente no córtex frontal e hipocampo, está diretamente relacionado com a fisiopatogenia da esquizofrenia^{8,9,32}. Além disso, o funcionamento anormal de outras estruturas acima citadas, como *nucleus accumbens*, tálamo e amígdala, parece mediar os sintomas positivos da esquizofrenia^{8,9,32}.

Outro conjunto de estudos investigou o efeito da DVDD em vários aspectos do desenvolvimento cerebral em ratos neonatos e embrionários. Ratos DVDD apresentaram diminuição do nível de fatores neurotróficos, aumento na mitose e diminuição da apoptose¹⁸. Além dessas mudanças, constatou-se também alteração significativa na morfologia cerebral dos neonatos DVDD deficientes quando comparado aos não deficientes. De fato, não houve diferença na largura do cérebro. No entanto, houve um aumento no volume e comprimento total do cérebro e nos ventrículos laterais, além de uma diminuição da espessura cortical¹⁶. Outros dois estudos independentes mostraram que quando a DVDD ocorre até a fase

de desmame, o aumento dos ventrículos laterais persiste na fase adulta^{20,21}. Vale ressaltar que o aumento dos ventrículos e a diminuição da espessura da substância cinzenta cortical são algumas das anormalidades neuroanatômicas mais comuns encontradas na esquizofrenia³³. Embora o aumento dos ventrículos não seja observado em todos os pacientes esquizofrênicos, é um grande preditivo da severidade dos sintomas e risco de psicose^{16,27}.

Finalmente, um conjunto de estudos mostrou a influência da vitamina D sobre o fator de crescimento derivado de células gliais (GDNF) na DVDD. O GDNF está envolvido no desenvolvimento da via dopaminérgica³⁴ e apresenta um papel crítico na regulação da apoptose de células dopaminérgicas na substância negra no período pós-natal. Alterações nos níveis de GDNF podem influenciar o desenvolvimento de neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral, afetando com isso a liberação de dopamina no nucleus accumbens³⁵. Animais DVDD apresentam redução significativa da expressão de GDNF²³, o que sugere uma relação entre GDNF e desenvolvimento anormal das vias dopaminérgicas nos animais DVDD.

O modelo animal de DVDD: aspectos comportamentais

a. Alteração na atividade locomotora espontânea

Ratos DVDD apresentam hiperlocomção espontânea quando colocados num ambiente novo^{18,27}. Tal efeito está diretamente relacionado com alterações na sinalização dopaminérgica em regiões subcorticais¹⁶. Vale ressaltar que a hiperlocomção espontânea é um achado comum em vários modelos animais de esquizofrenia, e especula-se que tal comportamento esteja relacionado com os sintomas positivos da doença¹⁶.

b. Hiperlocomção induzida por psicotomiméticos

Ratos DVDD fêmeas, mas não machos, apresentam um aumento na locomoção após administração de *d*-anfetamina²⁰, sendo este efeito comportamental associado com o aumento da densidade de transportador de dopamina (DAT) no núcleo caudado e putâmen. Sendo assim, a DVDD pode levar à alteração no desenvolvimento do sistema dopaminérgico, mudando tanto a densidade quando a dinâmica de ligação ao DAT¹⁶. A anfetamina inibe a captação de dopamina e causa um aumento

da liberação da mesma na fenda sináptica¹⁶. Observa-se alteração na locomoção e indução de comportamento estereotipado em roedores após administração da droga, sendo esta utilizada em modelos que visam o estudo da esquizofrenia²⁰. Tais efeitos comportamentais parecem estar relacionados com os sintomas positivos da doença¹⁶.

Ratos DVDD são mais sensíveis ao aumento de atividade locomotora provocado pelo MK-801 (dizocilpina), um antagonista dos receptores NMDA. Este aumento é revertido pela administração de haloperidol¹⁸. O MK-801, diferente da *d*-anfetamina, é um psicotomimético que mimetiza tanto os sintomas positivos quanto os negativos da esquizofrenia em indivíduos saudáveis e os exacerba em pacientes esquizofrênicos¹⁶.

c. Outros comportamentos

No teste de memória e aprendizado, observa-se que ratos DVDD obtêm desempenho igual ao grupo controle no paradigma de esquiva inibitória, no qual luz e som antecipam um choque nas patas, sendo que o animal deve fugir dirigindo-se a uma câmara idêntica para evitá-lo¹⁶. Entretanto, ratos DVDD apresentam inibição latente prejudicada nesta tarefa¹⁶. A inibição latente incapacita o organismo de realizar novas associações entre estímulos, sendo observada em todos os mamíferos, estando reduzida ou ausente na esquizofrenia em fase aguda¹⁶.

Vitamina D e esquizofrenia: evidências em seres humanos

A deficiência de vitamina D é mais comum durante o inverno, particularmente em altas latitudes, devido à baixa intensidade e duração da luz do sol e ao uso de mais roupas que cobrem a área exposta do corpo ao sol. A baixa exposição ao sol também é mais comum nas áreas urbanas do que nas rurais, provavelmente devido à diferença do estilo de vida¹⁶. Indivíduos com pele escura apresentam maior concentração de melanina, a qual absorve radiação UVB, inibindo a síntese de vitamina D¹⁶. Algumas evidências epidemiológicas apontam para uma associação entre baixos níveis maternos de vitamina D e risco de esquizofrenia¹⁰:

a. O achado mais consistente na epidemiologia da esquizofrenia é o efeito das estações do ano¹⁶, sendo que aqueles nascidos nos meses correspondentes ao inverno/primavera apresentam maior tendência de desenvolver

esquizofrenia ao longo da vida do que aqueles nascidos no verão/outono¹⁶, observando-se um aumento de 5 a 8% no nascimento de esquizofrênicos durante inverno/primavera¹¹. Além disso, este efeito é positivamente correlacionado com o aumento da latitude¹⁰.

b. Pessoas nascidas em áreas urbanas, ao serem comparadas às nascidas em áreas rurais, apresentam um risco maior de desenvolver esquizofrenia ao longo da vida, devido ao fato das mesmas apresentarem maior probabilidade de desenvolver deficiência de vitamina D¹⁰, independente do lugar em que vivam quando adultos¹⁶.

c. O risco relativo de desenvolver esquizofrenia é maior na segunda geração do que na primeira geração de migrantes com pele negra que migram para climas mais frios. Indivíduos com pele negra são mais propensos a desenvolver deficiência de vitamina D devido à maior quantidade de melanina da pele, aumentando a probabilidade de DVDD em seus filhos¹⁰.

d. Estudos de coorte analisando o período da grande fome na Holanda nos anos de 1944 e 1945 e na China nos anos de 1959 a 1961 relacionam a deficiência na nutrição materna durante os primeiros meses de gravidez com um aumento no número de nascimentos de esquizofrênicos¹¹. Em um estudo de coorte realizado na Finlândia, observou-se que a suplementação com vitamina D durante o primeiro ano de vida diminuiu significativamente o risco de desenvolvimento de esquizofrenia²⁰. Em outro estudo, encontraram-se níveis plasmáticos de vitamina D menores em mães cujos filhos desenvolveram esquizofrenia do que em mães cujos filhos não desenvolveram esquizofrenia, sendo esta diferença mais evidente em mães com pele negra²⁰. Entretanto, a evidência mais concreta foi obtida a partir de um estudo dinamarquês que mostrou que recém-nascidos com baixos níveis de vitamina D apresentavam um risco duas vezes maior de desenvolver esquizofrenia ao longo da vida¹⁹.

CONCLUSÃO

Os artigos analisados neste estudo de revisão destacam uma associação entre baixos níveis de vitamina D, principalmente durante o neurodesenvolvimento, com uma série de alterações bioquímicas, celulares e comportamentais em modelos animais compatíveis com aquelas relacionadas à esquizofrenia. A mesma associação foi en-

contrada em estudos com seres humanos, do ponto de vista epidemiológico. Estas evidências apontam para a necessidade de se realizar estudos mais aprofundados sobre o assunto, uma vez que baixos níveis de vitamina D são comuns e prevalentes na população.

REFERÊNCIAS

1. Stahl SM. Psicofarmacologia - Base neurocientífica e aplicações práticas. 2ed. São Paulo: MEDSI Editora médica e científica, 2002, 617p.
2. DeLisi LE. The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:209-15.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/18.2.209>
3. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
4. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009;35:528-48.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
5. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust* 2009;190:S7-9.
6. WHO Schizophrenia (endereço na Internet). Suíça: World Health Organization. (atualizado em: 30/2012; citado em: 12/2012). Disponível em: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/
7. Masana M, Bortolozzi A, Artigas F. Selective enhancement of mesocortical dopaminergic transmission by noradrenergic drugs: therapeutic opportunities in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:53-68.
<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145710000908>
8. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:487-99.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01067-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01067-8)
9. Boos HB, Cahn W, van Haren NE, Derks EM, Brouwer RM, Schnack HG, et al. Focal and global brain measurements in siblings of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:814-25.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbq147>
10. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:121-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.014>
11. Dealberto MJ. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? *Med Hypotheses* 2007;68:259-67.
12. Stumpf WE, O'Brien LP. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ sites of action in the brain. An autoradiographic study. *Histochemistry* 1987;87:393-406.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00496810>
13. McGrath JJ, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid? *Trends Neurosci* 2001;10:570-2.
14. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.86.2.888>
15. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of

- the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>
- 16.Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:657-69.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.009>
- 17.McGrath JJ, Burne TH, Feron F, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull* 2010;36:1073-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbq101>
- 18.Kesby JP, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: An animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60:591-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.033>
- 19.McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:889-94.
<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.110>
- 20.Kesby JP, Cui X, O'Loan J, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;208:159-68.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-009-1717-y>
- 21.Feron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, et al. Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005;65:141-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.12.007>
- 22.McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40:173-7.
- 23.Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641-53.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00040-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00040-X)
- 24.Kesby JP, Cui X, Ko P, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain. *Neurosci Lett* 2009;461:155-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.070>
- 25.Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- 26.McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 2008;22:982-1001.
- 27.Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yucel M, Fornito A, McGorry PD. Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic risk. *Schizophr Bull* 2008;34:322-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm149>
- 28.Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987;1:133-52.
<http://dx.doi.org/10.1002/syn.890010203>
- 29.Tekes K, Gyenge M, Folyovich A, Csaba G. Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. *Horm Metab Res* 2009;41:277-80.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1103287>
- 30.Baksi SN, Hughes MJ. Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex. *Brain Res* 1982;242:387-90.
[http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90331-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(82)90331-6)
- 31.Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem* 1985;44:1138-41.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb08735.x>
- 32.Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 2001;50:884-97.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01303-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01303-8)
- 33.Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593-624.
- 34.Burke RE. Ontogenic cell death in the nigrostriatal system. *Cell Tissue Res* 2004;318:63-72.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00441-004-0908-4>
- 35.Kholodilov N, Yarygina O, Oo TF, Zhang H, Sulzer D, Dauer W, et al. Regulation of the development of mesencephalic dopaminergic systems by the selective expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in their targets. *J Neurosci* 2004;24:3136-46.
<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4506-03.2004>