

MECHANISMY INTERAKCE TRÁVICÍHO A CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU VE VZTAHU K ÚZKOSTNÝM PORUCHÁM

souborný článek

Jaroslav Pokorný
Jindřich Mourek

Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Praze

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.
Fyziologický ústav 1. LF UK
Albertov 5
128 00 Praha 2
e-mail: pokorny@lf1.cuni.cz

Práce byla podpořena grantem
P-34/LF1/7.

SOUHRN

Pokorný J, Mourek J. Mechanismy interakce trávicího a centrálního nervového systému ve vztahu k úzkostným poruchám

Úzkost představuje kombinaci emocí zahrnujících strach, obavy a očekávání nebezpečí či stresu a je doprovázena řadou somatických projevů. Při reálné či domnělé hrozbě bývá jednou z reakcí posilujících pravděpodobnost přežití i příjem potravy – jídlo. Potrava představuje nejen energetický a stavební substrát, ale je i zdrojem řady specifických a nespecifických podnětů. Příklad příjem potravy má kromě základního homeostatického významu i důležitou úlohu při vývoji, dosažené míře a stabilitě emočních a kognitivních funkcí.

Interakce gastrointestinálního i nervového systému má několik úrovní: je zprostředkovávána jak nervovými spoji, tak i humorálním tokem signálních molekul, ať již to jsou vstřebané neuroaktivní složky potravy, endogenní humorální faktory tvořené v GIT, nebo cytokiny imunitního systému. Spolupráce a provázanost funkcí obou systémů je zřetelná i v patogenezi některých chorob jak trávicího, tak i nervového systému.

Klíčová slova: cytokiny, enterický nervový systém, neuroaktivní složky potravy, neurotransmitery, úzkost.

SUMMARY

Pokorný J, Mourek J. Mechanisms of interaction between the gastrointestinal and central nervous system in relation to anxiety disorders

Anxiety is a combination of emotions including fear, worry and anticipation of danger or stress, and is accompanied by a number of somatic symptoms. At a real or imagined threat, one of the reactions reinforcing the likelihood of survival is eating. Food is not only energy and building substrate, but is also the source of a number of specific and nonspecific stimuli. In addition to the basic homeostatic significance, food has an important role in the development and stability of the emotional and cognitive functions.

Interaction of gastrointestinal and nervous system has several levels: it is mediated by neural connections as well as by the humoral transport of signaling molecules, whether they are absorbed neuroactive food components, endogenous humoral factors formed in the GIT or cytokines of the immune system. Cooperation and complex interaction are also evident in the pathogenesis of various diseases of the gastrointestinal and nervous systems.

Key words: anxiety, cytokines, enteric nervous system, neuroactive food components, neurotransmitters.

ÚVOD

Úzkost doprovází nejistotu jedince v situacích ohrožujících jeho přežití (bytí). Představuje kombinaci emocí zahrnujících strach, obavy a očekávání nebezpečí. Úzkost je primárně signálem nebezpečí či stresu. Úzkost u lidí se může objevit i v situacích, kdy objektivní příčina ani neexistuje. Již Freud rozlišoval reálný a nereálný strach,¹ dnes můžeme spíše mluvit o úzkosti normální a úzkosti patologické. Rozdíl by snad vystihovala dvojice anglických výrazů *fear* × *anxiety*. Z klinického hlediska může pocit úzkosti vznikat při nerovnováze jednotlivých neurotransmiterů ve specifických oblastech mozku,^{2,3} která se může objevit jako důsledek narušené percepční homeostázy.

Úzkost je doprovázena řadou somatických projevů (zvýšená aktivita sympatiku i parasympatiku – zrychlená akce srdeční, pocení, mydriáza), které jsou fyzickými příznaky přípravy organismu na únik z nebezpečí – *fight-flight response*. Vznik úzkosti má prvky učení se zapojením procedurální paměti (nedeklarativních paměťových mechanismů). Vlastní proces učení je pak založen hlavně na mechanismech klasického podmiňování. Lze předpokládat, že nepodmíněný podnět má averzivní charakter, který vyplývá z doprovodného stavu nelibosti. V některých případech se může uplatnit i mechanismus učení, který obsahuje prvky napodobování.

Strach, který je součástí úzkosti, může mít z hlediska přežití i pozitivní význam. Může navodit psychickou i somatickou aktivaci vedoucí k vytvoření plánu na přežití nebo ke vzniku širší strategie pro budoucí chování.

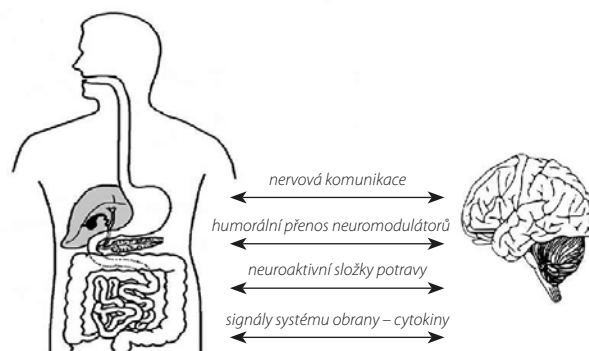
Specializovaný systém mozku dokáže vyhodnotit zdroje úzkosti a specificky odměnit efektivitu chování směřujícího k zachování jedince (příjem potravy, tekutin, nalezení bezpečí či pozitivních sociálních interakcí) nebo zachování rodu (vyhledávání partnera, sexuální chování, péče o potomstvo). Pro organismus prospěšné chování je aktivováno *apetitivní* motivací a přináší příjemné pocity (pohodlí, bezpečí, rozkoš; *beneception*). Chování zaměřené na zdolání nepříjemných podnětů (nepohodlí, bolest; *nociception*) je spuštěno *averzivní* motivací.⁴

Fylogeneze úzkosti naznačuje, že na počátku je strach z objektivně existujících příčin:

- přímé ohrožení života;
- zásahy do teritoria;
- hlad (nedostatek potravy);
- samota (u sociálních živočichů = ohrožení).

INTERAKCE GASTROINTESTINÁLNÍHO I NERVOVÉHO SYSTÉMU

Při působení těchto dezintegrujících vlivů bývá jednou z reakcí posilujících pravděpodobnost přežití příjem potravy – jídlo. Jídlo má díky své zpětnovazební pozitivní emoční složce výrazné benecepční působení. Představuje proto nejen případný energetický a stavební substrát, ale prostřednictvím mechanismu odměny zasahuje do řízení emocí. Jídlo je tak zdrojem pozitivních emocí (tzv. postprandiální euforie starých autorů). Souhra mezi činností



Obr. 1. Interakce mezi orgány trávicího systému a mozkem

Poznámka: Výměna signálů zajišťuje nejen energetickou homeostázu a optimální činnost trávicího systému, ale ovlivňuje i emoční, motivační a pravděpodobně i kognitivní činnost mozku. Dysfunkce této souhry může vést k úzkosti, obavám, strachu a depresi.

trávicího a centrálního nervového systému má kromě základního homeostatického významu i podstatnou úlohu při vývoji, míře a stabilitě emočních a kognitivních funkcí.

Interakce mezi trávicím traktem a mozkem má mnoho úrovní. Nejužší vztahy můžeme klasicky sledovat mezi centrálním nervovým systémem a **enterickým nervovým systémem**. Tento systém nervových buněk a jejich spojů je mimořádně rozsáhlý (obvykle se uvádí kolem 100 milionů neuronů, tady přibližně tisícina počtu neuronů v CNS). Komplexnost vazeb a pestrost zapojených neurotransmiterů vyjadřuje často používaný termín „The Second Brain“.⁵ Neuronální okruhy enterického systému pracují se všemi klasickými typy neuronů – sensorické a aferentní, eferentní řídící motoriku i sekreci GIT a četné interneurony s integračními funkcemi (včetně mechanismů učení) i známkami spánkových cyklů. Některé buňky enterického nervového systému jsou podobné gliovým elementům a pravděpodobně mají podobnou úlohu jako astroglie v hematoencefalické bariéře. Molekuly neurotransmiterů mohou působit i jako humorální faktory, a to jak parakrinně, tak po přestupu do krve i na vzdálené cílové buňky (endokrinně). Oboustranné spojení s CNS zprostředkovává parasympatikus a sympatikus.

Kromě lokálního řízení přenáší enterický nervový systém do CNS informace o složení a množství přijaté potravy, o průběhu trávení a vstřebávání, případně o náplni a jejich přesunech trávicí trubici. Signály z CNS jsou základem řízení činnosti trávicího systému mechanismy nepodmíněných a podmíněných reflexů i její modulace např. v rámci somatických projevů emocí.⁶ Široké klinické problematice spojené s tímto systémem se věnuje nově tvořený obor „Neurogastroenterologie“.

Další úroveň interakce GIT a CNS může být působení vstřebaných **neuroaktivních složek potravy**.⁷ Do této kategorie patří velmi obecné látky, jako jsou živiny. Předpokládá se jejich orexigenní působení v systému řízení příjmu potravy (glukostat, aminostat, lipostat), případně mohou mít další specifické účinky. Týká se to např. některých nenasycených mastných kyselin nebo aminokyselin.

Specifičtější účinek mají látky jako vitamin C, při jehož nedostatku jsou popisovány úzkost a deprese. Účinek lze odvodit z úlohy vitamínu C při konverzi dopaminu na nor-

adrenalin a tryptofanu na serotonin. Podobně je tomu při nedostatku vitamínu B₁₂, který se rovněž účastní syntézy některých neurotransmiterů.⁸

Pravděpodobně ještě vyšší stupeň specifické interakce mají známé látky, jako je kofein,⁹ nebo neuroaktivní komponenty v čokoládě.¹⁰ Specifitě endogenních látek se pak blíží látky charakteru kanabinoidů¹¹ či sloučeniny označované jako exorfiny. Jsou to peptidy uvolňované a vytvářené při trávení kaseinu (kasomorfiny), z glutenu a dalších látek.¹²

V souvislosti s možnými centrálními účinky látek přijatých v potravě je třeba zmínit funkci hematoencefalické bariéry, která odděluje vnitřní prostředí mozku od krve a limituje transport látek. Přes hematoencefalickou bariéru mohou volně přecházet látky rozpustné v tucích a dýchací plyny. Ostatní látky jsou různým způsobem transportovány, případně je jejich transport velmi omezen. Hematoencefalická bariéra je v některých oblastech mozku propustnější. Patří k nim některé struktury přiléhající k mozkovým komorám, tedy i části hypotalamu.¹³

Největší pozornost ve vztazích mezi GIT a CNS si zaslouží mnohovrstevná **humorální interakce**. Teoreticky k ní patří již zmíněné neuroaktivní složky potravy, v užším smyslu však jde o signální molekuly tvořené v různých částech GIT, které cestou krevního proudu mohou mít vliv na činnost CNS. Přestože jde o endogenní látky, i zde platí omezení daná hematoencefalickou bariérou.

První skupinu představují látky řazené mezi neurotransmitery. Ty mohou mít, kromě klasického účinku na synapsích, i parakrinní a endokrinní efekt. Hlavním představitelem této skupiny je **serotonin**. Využívá jej 95 % neuronů enterického nervového systému, hlavně při řízení motility a sekrece. Tvořen je také enterochromafinními buňkami GIT (90 % v těle vytvořeného serotoninu) a uvolňován do krve. Většina je pravděpodobně využita při činnosti krevních destiček nebo jako růstový faktor při obnově a hojení tkání. Jeho plazmatická koncentrace stoupá po jídle, a přestože jeho přestup přes hematoencefalickou bariéru je pravděpodobně minimální, předpokládá se jeho účast při řízení příjmu potravy (pocit sytosti), případně je spoluodpovědný za pocit libosti po jídle. Hladina serotoninu může být ovlivněna dietou (dostupností tryptofanu).¹⁴ Známe je také působení farmak zvyšujících dostupnost serotoninu v mozku, které současně zrychlují peristaltiku – diareta. Serotonergní okruhy mozku patří k systémům, o kterých se předpokládá, že mohou být ovlivněny časnou zkušeností (viz dále).¹⁵

Dopamin patří rovněž k neurotransmiterům s významným podílem na řízení funkcí GIT. Uplatňuje se hlavně v řízení motoriky prostřednictvím D₁ receptorů (inhibuje motilitu tenkého střeva) a D₂ receptorů (stimuluje motilitu tlustého střeva).¹⁶ V CNS je známa jeho role v modulaci výdeje glutamátu a s tím související úloha při učení a tvorbě paměťových stop. Významný je vztah dopaminu k řízení emocí, nálady a jejich patologickým formám. Dopaminergní okruhy limbického systému a prefrontální mozkové kůry jsou součástí neuronálních okruhů odměny a jsou aktivovány v souvislosti s uspokojením tělesných potřeb.¹⁷

GABA je dalším neurotransmiterem neuronů enterického systému s parakrinním i endokrinním působením.

Řídí (stimuluje) motilitu, sekreci, transport (absorpci) a obnovu buněčných systémů sliznice. V GIT jsou přítomny jak excitační GABA_A receptory, tak inhibiční GABA_B receptory. V CNS γ -aminomáselná kyselina moduluje emoce strachu a úzkosti (má anxiolytický účinek).¹⁸

S modulací strachu a úzkosti (anxiolytickým účinkem) jsou spojovány GABA_A receptory (benzodiazepinové receptory). Tyto receptory jsou zapojeny také do řízení pozornosti, spánku, přenosu bolesti a dalších prvků činnosti CNS. Prokazované endogenní benzodiazepiny jsou látky tvořené hlavně v GIT při jídle s možnou spoluúčastí střevních bakterií. Jsou uvolňovány do krve a jejich centrální účinek je zatím jen předpokládán.¹⁹

Význam **acetylcholinu** v činnosti neuronů enterického systému není přímo prokázán. Souvislosti však naznačují klinická pozorování pacientů s Alzheimerovou chorobou, u kterých se často vyskytuje zácpa jako projev poruchy motility GIT.²⁰

Důležitým mediátorem GIT je také **cholecystokin** (CCK). Jeho sekrece se zvyšuje po jídle, kdy roste i jeho plazmatická koncentrace. Toto zvýšení je spojováno se vznikem pocitu sytosti a tím i ukončením příjmu potravy. Výdej CCK je i součástí stresové reakce, má analgetický účinek a je spojován se stimulací mechanismů strachu, úzkosti a panického chování.²¹

V tenkém i tlustém střevě se nacházejí opiatové receptory v podobném množství jako v mozku. V souvislosti s trávením potravy, žaludek, duodenum i tenké střevo uvolňují **endorfiny** jak pro parakrinní, tak i endokrinní působení. Uplatňují se při řízení motility, předpokládá se však i jejich centrální účinek (pocit sytosti, postprandiální euforie).^{22, 23, 24} Změny citlivosti opiatových receptorů a s nimi spojených mechanismů vykazují změny při chronickém podávání opiatů, které mají charakter zvyšování tolerance, podobně jako je tomu v CNS.

Enterochromafinní buňky GIT jsou také zdrojem **melatoninu**. Na rozdíl od pineálního melatoninu je „střevní“ melatonin uvolňován hlavně ve dne. Jeho účinek je převážně parakrinní, určitá část však přechází do krve. Řídí pre- i postprandiální motilitu a zvyšuje trofiku enterocytů (antioxidační působení).²⁵ Vyšší plazmatické hladiny melatoninu po jídle mohou záviset na množství vstřebaného tryptofanu, který je konvertován na melatonin. Významně vyšší hladiny melatoninu po některých jídlech by mohly ovlivnit i spánkové cykly – navodit fázový posun endogenního diurnálního rytmu (ospalost po bohatém jídle?). Centrální účinek melatoninu má opačný vliv na úzkost a strach než serotonin.

Interakce mezi GIT a CNS je součástí i další významné funkce GIT – podíl na obranných mechanismech organismu. Trávicí trakt představuje největší oddíl imunitního systému (obsahuje 70–80 % imunokompetentních buněk těla). Jeho úkolem je nejen zabraňovat pronikání mikroorganismů a dalších látek ze střeva do vnitřního prostředí organismu, ale i nastavovat (ladit) imunitní systém pro optimální obranu proti dalším cizím antigenům.

Imunitní systém je po narození aktivován hlavně prostřednictvím antigenů přijatých v trávicím traktu.²⁶ Bakteriální kolonizace střeva je významným preventivním faktorem bránícím proliferaci patogenním mikroorganis-

mům, vede však i k tvorbě některých protilátek, a trvale mění expresi genů řady buněčných řídicích faktorů (cytokinů). Postnatální období a později údobí odstavu je z tohoto a dalších hledisek považováno za kritické, tj. trvale ovlivňující nejen vývoj imunitního systému, ale i dalších systému těla, včetně systému nervového.^{27, 28}

Interakce GIT a CNS prostřednictvím cytokinů je pravděpodobně limitována hematoencefalickou bariérou. Pro nezralost systémů bariery v období časného vývoje však toto omezení může být menší. Mezi cytokiny můžeme řadit i neurotrofní faktory (NGF – *Nerve growth factor*, BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor*, FGF – *Fibroblast growth factor*, IL-9 – *Interleukin 9*).

Cytokiny v mozku představují signál pro migraci a diferenciaci neuronů (a glie), řídí přežívání a zánik buněk, růst dendritů a axonů, tvorbu synapsí a další procesy, zahrnované pod mechanismy neuroplasticity.

Experimentální a klinická pozorování ukazují, že nerovnováha cytokinů v průběhu embryogeneze, způsobená např. infekcí matky, virovou infekcí plodu, podvýživou, stresem, může ovlivnit vývoj mozku a způsobit poruchy chování i kognitivních funkcí.

Je popsána úloha cytokinů při vzniku deprese jako odpovědi na zvýšenou hladinu prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α) v mikroprostředí mozku. U pacientů je nacházen zvýšený titr protilátek proti lipopolysacharidům bakteriální stěny (gram-negativní bakterie) jako důsledek omezené barierové funkce stěny střevní.²⁹ Stav je označován jako *Leaky Gut Syndrome*.^{30, 31} Uvolňované cytokiny mohou být zodpovědné za zvýšenou propustnost hemato-encefalické bariéry *Leaky Brain Syndrome*, která se tak stává prostupnější pro další potenciálně patogenní substance.²⁹

Vztah mezi funkcí trávicího systému a kognitivními funkcemi, případně mezi dysfuncí GIT a depresí nebo úzkostí vyjadřuje hypotéza „gut-brain axis“.^{32, 33}

Vrátíme-li se k prvním měsícům života dítěte, tedy ke kritickému období pro vývoj optimální struktury nervového systému, úrovně (kvality) kognitivních funkcí, ale současně i pro vývoj imunitních mechanismů, vidíme úlohu matky v širším pohledu. Matka představuje hlavní zdroj pro mikrobiální kolonizaci střeva, a to jak přímým kontaktem, tak prokazovanou přítomností probiotických mikroorganismů v mléce. Imunitní systém matky může spolupracovat s imunitním systémem dítěte právě pro-

střednictvím společné bakteriální flory, která při nezralosti imunitního systému dítěte může indukovat tvorbu protilátek v mateřském těle a po jejich přenosu mlékem mít ochrannou funkci v GIT dítěte. Mateřské mléko obsahuje i některé buněčné řídicí faktory (cytokiny), které prostupují mechanismem transcytózy střevní stěnu a dostávají se do kontaktu s imunitním systémem dítěte. Matka a její dítě tak představují tzv. imunologickou diádu, ve které GIT dítěte hraje důležitou cestu vzájemné interakce. Mateřská péče tedy znamená nejen komplexní senzoryckou stimulaci, limitující působení stresových podnětů, ale určuje i podobu aktivace funkce trávicího systému, aktivace imunitního systému a tak přímo či nepřímo řadu dalších funkčních systémů dítěte, včetně systému nervového.

Interakce a obousměrný tok signálů mezi trávicím a nervovým systémem jsou nezbytné nejen pro optimální činnost trávicího systému, ale i pro řadu funkcí nervového systému, počínaje řízením spánku a bdění, emoční aktivitou, až k mechanismům učení a jiným formám kognitivních procesů. Spolupráce a provázanost funkcí obou systému je zřetelná i v patogenezi řady chorob jak trávicího, tak i nervového systému. Společné jsou i kritické etapy vývoje obou systémů.

ZÁVĚR

Úzkost představuje kombinaci emocí zahrnujících strach, obavy a očekávání nebezpečí či stresu. Příjem potravy je v takové situaci zdrojem pozitivních emocí a přispívá k stabilitě emočních a kognitivních funkcí.

Funkce GIT a CNS je podmíněna vzájemnou interakcí a komunikací a má řadu společných prvků.

Interakce GIT a CNS má několik úrovní: nervové spoje mezi centrálním nervovým systémem a enterickým nervovým systémem; vstřebané neuroaktivní složky potravy; endogenní humorální faktory tvořené v GIT a přenesené krvním proudem do CNS; cytokiny a další signální molekuly imunitního systému.

Mateřská péče znamená nejen komplexní senzoryckou stimulaci, ale určuje i podobu aktivace funkce trávicího systému, aktivace imunitního systému a přímo či nepřímo i systému nervového.

Optimalizace funkce trávicího systému má pozitivní vliv na vývoj a funkci nervového systému.

Patologické stavy GIT a CNS jsou vzájemně provázané.

LITERATURA

1. Freud S. Introductory Lectures on Psychoanalysis, from Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse. London; 1971.
2. Scott S, Parenting quality and children's mental health: biological mechanisms and psychological interventions. *Curr Opin Psychiatry* 2012; (4): 301–306.
3. Uher R, Caspi A, Houts R, Sugden K, Williams B, et al. Serotonin transporter gene moderates childhood maltreatment's effects on persistent but not single-episode depression: replications and implications for resolving inconsistent results. *J Affect Disord* 2011; 135: 56–65.
4. Bindra D. A unified interpretation of emotion and motivation. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 159 (A3): 1071–183
5. Gershon MD. *The Second Brain*, New York: HarperCollins; 1998
6. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453–466.

7. Smith KS, Berridge KC, Aldridge JW. Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: E255–E264.
8. Harris E, Kirk J, Rowsell R, Vitetta L, Sali A, et al. The effect of multivitamin supplementation on mood and stress in healthy older men. *Human Psychopharmacol* 2011; 26 (8): 560–567.
9. Pechlivanova DM, Tchekalarova JD, Alova LH, Petkov VV, Nikolov RP et al. Effect of long-term caffeine administration on depressive-like behavior in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Behav Pharmacol* 2012; 23 (4): 339–347.
10. Herraiz T, Tetrahydro-beta-carbolines, potential neuroactive alkaloids, in chocolate and cocoa. *J Agricultural and Food Chemistry* 2000; 48 (10): 4900–4904.
11. McLaughlin RJ, Gobbi G. Cannaboids and emotionality: A Neuroanatomical Perspective. *Neurosci* 2012; 204: 134–144.
12. Cieslinska A, Kostyra E, Kostyra H, Olenski K, Fiedorowicz E, et al. Milk from cows of different beta-casein genotypes as a source of beta-casomorphin-7. *Int J Food Sci and Nutr* 2012; 63 (4): 426–430.
13. Abbott JN, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 41–53.
14. Schek A. Influence of nutrition on depression and stress tolerance. *Ernährungs-Umschau* 2003; 50 (5): 164–169.
15. Raftogiannia A, Diamantopoulou A, Alikaridis B, Stamatakisa A, Stylianopoulou F. Effects of interaction of an early experience of reward through maternal contact or its denial with social stress during adolescence on the serotonergic system and the stress responsiveness of adult female rats. *Neurosci* 2012; 209: 84–96.
16. Li ZS, Chalazonitis A, Huang YY, Mann JJ, Margolis KG, et al. Essential Roles of Enteric Neuronal Serotonin in Gastrointestinal Motility and the Development/Survival of Enteric Dopaminergic Neurons. *J Neurosci* 2011; 31 (24): 8998–9009.
17. Pokorný J. Physiological mechanisms of motivation and reward. *Čes a slov Psychiat* 2012; 108 (3): 144–147
18. Krantis A. GABA in the Mammalian Enteric Nervous System. *News in Physiol Sci* 2000; 15 (6): 284–290.
19. Nutt DJ, Malizia AL. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 390–396.
20. Benarroch EE. Enteric nervous system – Functional organization and neurologic implications. *Neurology* 2007; 69 (20): 1953–1957.
21. Zwanzger P, Domschke K, Bradwejn J. Neuronal network of panic disorder: the role of the neuropeptide cholecystokinin. *Depression Anxiety* 2012; 29 (9): 762–774.
22. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002; 36: 199–211.
23. Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 2003; 13: 1064–1071.
24. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453–466.
25. Bubenik GA, Pang SF. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology – ontogeny, regulation of food-intake, and mutual serotonin-melatonin feedback. *J Pineal Res* 1994; 16 (2): 91–99.
26. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1035S–1045S
27. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* 2010; 10 (10): 735–744.
28. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol* 2011; 4 (1): 15–21
29. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29 (1): 117–124.
30. Fasano A. Leaky Gut and Autoimmune Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 42: 71–78
31. Kiefer D, Ali-Akbarian L. A brief evidence-based review of two gastrointestinal illnesses: irritable bowel and leaky gut syndromes. *Altern Ther Health Med* 2004; 10 (3): 22–30.
32. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 405–413.
33. Prins A. The brain-gut interaction: the conversation and the implications. *S Afr J Clin Nutr* 2011; 24 (3): S8–S14.

referáty z literatury

Lee S-Y, Lee S-J, Han Ch et al.

Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: Targets for novel antidepressants

(Oxidativní a nitrosativní stres a antidepressiva: cíle pro nová antidepressiva)

Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry 2013; 46: 224–235.

Mozek je orgán náchylný vůči oxidativnímu či nitrosativnímu stresu. To obzvláště platí v případě stárnutí i u různých neurodegenerativních chorob. Za takových okolností úbytek mechanismů normální antioxidační obrany vede ke zvýšení zranitelnosti mozku vůči oxidativnímu

poškození. Vysoce reaktivní druh kyslíku nebo dusíku poškozuje lipidy, proteiny a mitochondriální a neuronální geny. Jestliže antioxidační obrana nereaguje přiměřeně na poškození způsobené volnými radikály, mohou neuroly utrpět mikrozměny, mikrodysfunkce a degeneraci.

Autoři z Jižní Koreje (různá univerzitní pracoviště v Soulu) a USA (pracoviště Durham, NC a New York, NY) posoudili, jak oxidativní a nitrosativní stavy přispívají k patogenezi depresivních poruch a jak ovlivňují účinky antidepressiv. Též posoudili klinické důsledky různých antioxidačtů jako budoucích cílů pro antidepressivní léčbu.

MUDr. Jaroslav Veselý