

Wydzielanie i metabolizm serotoniny u kobiet z czynnościowymi zaburzeniami przewodu pokarmowego w okresie pomenopauzalnym

Serotonin secretion and metabolism in postmenopausal women with gastrointestinal functional disorders

Maria Wiśniewska-Jarosińska, Grażyna Klupińska, Grażyna Kulig, Ewa Walecka-Kapica, Cezary Chojnacki

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Chojnacki

Przeгляд Menopauzalny 2009; 4: 239-243

Streszczenie

U kobiet w okresie pomenopauzalnym często pojawiają się dolegliwości przewodu pokarmowego. Patogeneza tych zaburzeń jest złożona i dostatecznie niewyjaśniona. Przypuszcza się, że jednym z czynników może być zaburzona homeostaza serotoniny.

Cele pracy: Ocena wydzielania serotoniny i wydalania jej metabolitu, kwasu 5-hydroksyindoloocetowego z moczem u kobiet przed menopauzą i po niej.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono w grupie 50 kobiet w wieku 55–63 lat (średnia wieku 57,3 ± 3,9 roku) będących od 2 do 12 lat po ustaniu miesiączkowania i u 25 kobiet klinicznie zdrowych – grupa (K) w wieku 29–36 lat. U 25 pacjentek rozpoznano dyspepsję czynnościową (*functional dyspepsia* – FD), a u pozostałych czynnościowe zaparcie (*functional constipation* – FC) zgodnie z kryteriami rzymskimi III.

Stężenie serotoniny w surowicy oraz kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w moczu oznaczano metodą ELISA przy użyciu przeciwciał firmy IBL.

Wyniki: Stężenie serotoniny w surowicy wynosiło w grupach: K – 163,52 ± 29,39 ng/ml, FD – 136,15 ± 27,58 ($p < 0,001$), FC – 139,67 ± 21,40 ng/ml ($p < 0,01$). Zawartość 5-hydroksyindoloocetowego w moczu wynosiła odpowiednio: K – 5,77 ± 2,33 mg/24 godz., FD – 3,15 ± 2,52 mg/24 godz. ($p < 0,01$), FC – 4 ± 2,13 mg/24 godz. ($p < 0,05$). Wyniki obu badanych parametrów wykazywały ujemną zależność od nasilenia dolegliwości.

Wnioski:

1. Wydzielanie serotoniny u kobiet w okresie pomenopauzalnym jest zmniejszone.
2. Względny niedobór serotoniny może być przyczyną zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: serotonina, menopauza, dyspepsja czynnościowa, zaparcie czynnościowe

Summary

In postmenopausal women ailments of the gastrointestinal tract often occur. Pathogenesis of these disorders is complex and remains to a large extent unknown. It has been suggested that one of the factors to be considered may be an impaired homeostasis of serotonin.

Aims: The study aimed at evaluating serotonin secretion and urinary excretion of its major metabolite – 5-hydroxyindole acetic acid in pre- and postmenopausal women.

Materials and methods: The study comprised 50 women, aged 55–63 years (mean age 57.3 ± 3.9), from two to twelve years after the last menstruation and 25 clinically healthy women – the control group (K), aged 29–36 years. In 25 of the studied patients functional dyspepsia (FD) was diagnosed, and in the other 25 functional constipation (FS). The diagnoses were based on the Rome III Criteria. Serotonin serum concentration and 5-hydroxyindole acetic acid in urine were measured by ELISA method applying IBL antibodies.

Results: Serotonin serum concentration was as follows: in the controls (K) – 163.52 ± 29.39 ng/ml, in women with FD – 136.15 ± 27.58 ng/ml ($p < 0.001$) and in those with FC – 139.67 ± 21.40 ng/ml ($p < 0.01$). The amount of 5-hydroxyindole acetic acid in urine collection was respectively: K – 5.77 ± 2.33 mg/24 h, FD – 3.15 ± 2.52 mg/24 h ($p < 0.01$), FC – 4.00 ± 2.13 mg/24 h ($p < 0.05$). The results obtained of both measured parameters negatively correlated with the symptoms severity.

Conclusions:

1. Serotonin secretion in women in the postmenopausal period is decreased.
2. Relative depletion of serotonin may be the cause of functional disorders of the gastrointestinal tract.

Key words: serotonin, menopause, functional dyspepsia, functional constipation

Adres do korespondencji:

dr med. **Maria Wiśniewska-Jarosińska**, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, plac Hallera 1, 90-647 Łódź, tel./faks +48 42 639 30 49; e-mail: maria.wisniewska-jarosinska@umed.lodz.pl, gastro@achilles.wam.lodz.pl

W okresie pomenopauzalnym u kobiet pojawiają się różnorodne dolegliwości. W sferze psychoemocjonalnej występuje drażliwość nerwowa, objawy lęku, zaburzenia snu, obniżenie nastroju aż do depresji włącznie [1, 2]. W sferze somatycznej często występują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak bóle i wzdęcia brzucha, uporczywe zaparcia, zaburzenia łaknienia i inne [3]. Patogeneza tych zaburzeń jest złożona, ale ciągle podejmowane są próby ustalenia ich wspólnych przyczyn i racjonalnej terapii. Niewątpliwie ważną rolę odgrywają wygasanie funkcji gonad oraz pierwotne i wtórne zaburzenia hormonalne. Nowoczesna terapia hormonalna (HT) łagodzi objawy okresu przekwitania, ale poprawa dotyczy głównie sfery psychoemocjonalnej. Znacznie trudniej uzyskać zmniejszenie objawów somatycznych. Wskazuje to na udział dodatkowych czynników niekorzystnie oddziałujących na funkcję przewodu pokarmowego. Jedną z domniemych przyczyn mogą być zaburzenia homeostazy serotoniny [4]. Serotonina ma właściwości hormonu i neuroprzekaźnika. Wydzielana jest głównie przez komórki enterochromafinowe (*enterochromaffin cells* – EC) zlokalizowane na całej długości przewodu pokarmowego.

W układzie trawiennym znajduje się ponad 90% całkowitej puli serotoniny w organizmie i pełni tam ważną rolę fizjologiczną [6]. Serotonina inicjuje ruchy perystaltyczne poprzez pobudzenie receptorów 5-HT_{1p} i 5-HT₄ na neuronach trzewnych i receptorów 5-HT₃ na zakończeniach nerwów błędnych [7, 8]. Ponadto, poprzez receptory 5-HT₃, 5-HT₄ i 5-HT_{1–4} bierze udział w regulacji wydzielania jelitowego. Powoduje przechodzenie wody oraz jonów chlorkowych i potasowych do światła jelit oraz hamuje absorpcję jonów sodowych w jelicie cienkim [9]. Serotonina uczestniczy także w regulacji czucia trzewnego. Bodźce czuciowe z układu pokarmowego za pośrednictwem receptorów 5-HT₃ rozmieszczonych na włóknach czuciowych nerwu błędnego są przewodzone do ośrodkowego układu nerwowego. Po osiągnięciu mózgowia impulsy nerwowe są przekazywane do układu limbicznego, który odpowiada za afferentną składową reakcji na ból trzewny, takich jak nadmierne emocje czy lęk, a także do kory czuciowej, gdzie odbywa się lokalizacja i świadomy odbiór wrażeń bólowych [10].

Podstawą prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego jest dwukierunkowa oś mózgowo-trzewna, a głównym nośnikiem informacji w tym układzie jest serotonina [11]. Wynika z tego, że nadmiar lub niedobór serotoniny w organizmie może w istotny sposób zmieniać czynność przewodu pokarmowego i być przyczyną różnych dolegliwości. Uważa się również, że za występowanie innych objawów związanych z okresem przekwitania u kobiet może odpowiadać serotonina [12]. Jest ona jednym z najważniejszych neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym. Układ serotoniner-giczny wywiera hamujący wpływ na szereg innych neuroprzekaźników w obrębie mózgu, co manifestuje się

m.in. obniżeniem zachowań agresywnych i utrzymywaniem dobrego nastroju [13]. Niedobór serotoniny jest natomiast przyczyną zaburzeń łaknienia, snu, procesów termoregulacji i wielu innych ważnych czynności życiowych.

Serotoninowa koncepcja depresji zakłada, że jej niedobór w ośrodkowym układzie nerwowym jest jedną z najważniejszych przyczyn obniżenia nastroju. Mechanizm działania serotoniny jest bardziej złożony, gdyż oprócz działania receptorowego wpływa na uwalnianie noradrenaliny, kortykotropiny (ACTH), gonadoliberyny, tyreoliberyny i innych związków biologicznie czynnych.

Duże znaczenie w patogenezie depresji przypisuje się również hormonom płciowym. Depresję poporodową czy okołomenstruacyjną wiąże się z gwałtownym zmniejszeniem stężenia estrogenów, głównie estradiolu, a zwiększeniem stężenia prolaktyny. Korzystne działanie estrogenów w tej sferze prawdopodobnie jest związane ze zwiększeniem wydzielania serotoniny i wzrostem jej aktywności przekaźnikowej. Niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie może być także przyczyną zaburzeń psychoemocjonalnych. Patogeneza depresji menopauzalnej jest jednak bardziej złożona, gdyż HT nie zawsze jest skuteczna. Podobnie rola serotoniny w patogenezie zaburzeń czynnościowych nie jest do końca poznana, co inspiruje do prowadzenia badań w tym zakresie.

Celem pracy było określenie podstawowych wykładników wydzielania i metabolizmu serotoniny u kobiet w okresie pomenopauzalnym, cierpiących na uporczywe dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w grupie 50 kobiet w wieku 55–63 lat (średnia – 57,3 ± 3,9 roku) w okresie pomenopauzalnym. Czas, jaki upłynął od ostatniej miesiączki wynosił 2–12 lat (średnio 6,9 ± 3,8 roku). Wyodrębniono dwie grupy po 25 kobiet. Do pierwszej zaliczono pacjentki, u których dominowały objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego, w postaci bólów poposiłkowych, uczucia szybkiego przesylenia i zalegania pokarmu w żołądku, nudności, osłabienia łaknienia. Na podstawie kryteriów rzymskich III rozpoznano u nich dyspepsję czynnościową – B1a (*functional dyspepsia* – FD). Do grupy drugiej zaliczono 25 kobiet, u których dominowały objawy ze strony jelit, w szczególności wzdęcia brzucha i uporczywe zaparcia. Na podstawie ww. kryteriów rozpoznano zaparcie czynnościowe – C.3. (*functional constipation* – FC). Zgodnie z powyższymi kryteriami z badania wykluczono pacjentki z chorobami organicznymi, układowymi lub metabolicznymi, a także przyjmujące przewlekłe jakiegokolwiek leki. Włączono natomiast tylko kobiety z wyraźnie zaznaczonymi objawami okresu przekwitania, u których pierwsze dolegliwości ze strony układu pokarmowego pojawiły się po ustaniu miesiączkowania. Nasilenie dolegliwości oceniano w skali

10-punktowej: objawy umiarkowane 1–5 pkt, nasilone 6–10 pkt. Wśród objawów psychoemocjonalnych dominowały zaburzenia snu oraz koncentracji uwagi i pamięci, wzmożona potliwość, uczucie niepokoju, obniżenie nastroju. Przy użyciu skali Hamiltona poziom lęku oceniano jako łagodny i umiarkowany (18–23 pkt), na podstawie skali Becka i Raskina wykluczano zaś jawną depresję. W badaniach biochemicznych stwierdzono natomiast zmniejszone stężenie 17 β -estradiolu w surowicy (10,9 \pm 6,1 pg/ml) oraz wzrost FSH (89,5 \pm 11,4 j.m./l).

Grupę kontrolną stanowiło 25 kobiet klinicznie zdrowych, w wieku 29–36 lat, rodzinnie obciążonych występowaniem nowotworów przewodu pokarmowego, u których badania diagnostyczne przeprowadzono w celach profilaktycznych.

Na 7 dni przed badaniem wszystkim pacjentkom zalecono jednakową dietę lekko strawną, z ograniczeniem produktów bogatych w L-tryptofan. W dniu badania badane otrzymały standardowe posiłki płynne (Nutridrink 3 \times 400 ml) o wartości energetycznej 1800 kcal i wypijały 1500 ml wody mineralnej niegazowanej. Krew do badania pobierano na czczo z żyły odłokciowej i surowicę po odwirowaniu zamrażano w temperaturze -70°C . Podobnie przechowywano próbki z dobowej zbiórki moczu.

Stężenie serotoniny w surowicy oraz kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w moczu oznaczano metodą immunoenzymatyczną, za pomocą zestawu przeciwciał firmy Immuno-Biological Laboratories (nr katalogowy RE 59121 i RE 5931) oraz czytnika Expert 96, MicroWin 2000 Sc firmy Biogenet.

Na wykonanie badania uzyskano pisemną zgodę badanych oraz akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN 266/04/KB).

Do analizy statystycznej wyników badania użyto testów Kruskala-Wallis'a i U-Manna-Whitneya (pakiet Statistica-Microsoft Co).

Wyniki badań

Stężenie serotoniny w grupie kobiet zdrowych przed menopauzą wynosiło 163,52 \pm 29,39 ng/ml. Niższe wyniki uzyskano w grupie kobiet po menopauzie odczuwających dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Dotyczyło to zarówno pacjentek z dyspepsją czynnościową – 136,15 \pm 27,58 ng/ml ($p = 0,002$), jak i zaparciami czynnościowymi – 139,67 \pm 21,40 ng/ml ($p = 0,003$).

Podobne różnice stwierdzono w wynikach dobowego wydalania kwasu 5-hydroksyindoloocetowego z moczem. W grupie kontrolnej uzyskano 5,77 \pm 2,33 mg/24 godz., natomiast w grupie z dyspepsją czynnościową – 3,15 \pm 2,52 mg/24 godz. ($p = 0,002$), a z zaparciami – 4,00 \pm 2,13 mg/24 godz. ($p = 0,005$).

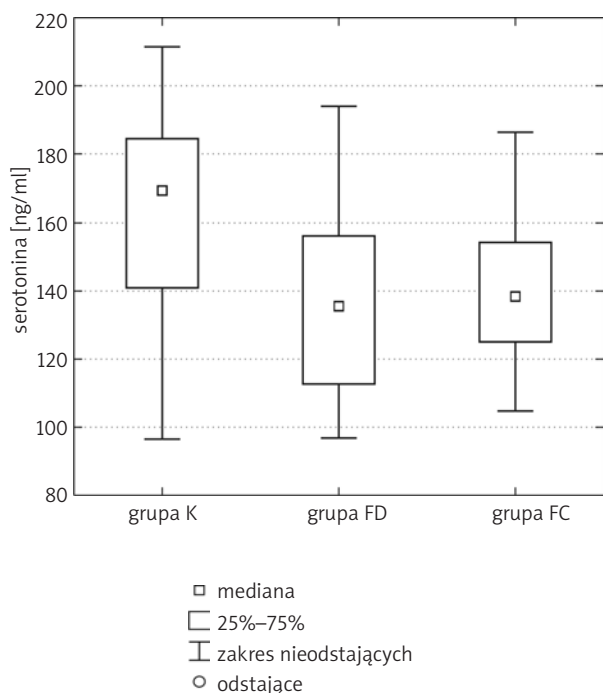
Wydalanie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego z moczem wykazywało zależność od obrazu klinicznego chorób czynnościowych. W dyspepsji czynnościowej z umiarko-

wanymi dolegliwościami wynosiło 4,17 \pm 2,60 mg/24 godz., natomiast u kobiet z dolegliwościami nasilonymi – 2,21 \pm 2,14 mg/24 godz. ($p = 0,019$). Podobny kierunek zmian, chociaż słabiej wyrażony, stwierdzono w grupie kobiet z zaparciami czynnościowymi – odpowiednio – 4,60 \pm 2,61 i 3,53 \pm 1,59 mg/24 godz. ($p = 0,041$).

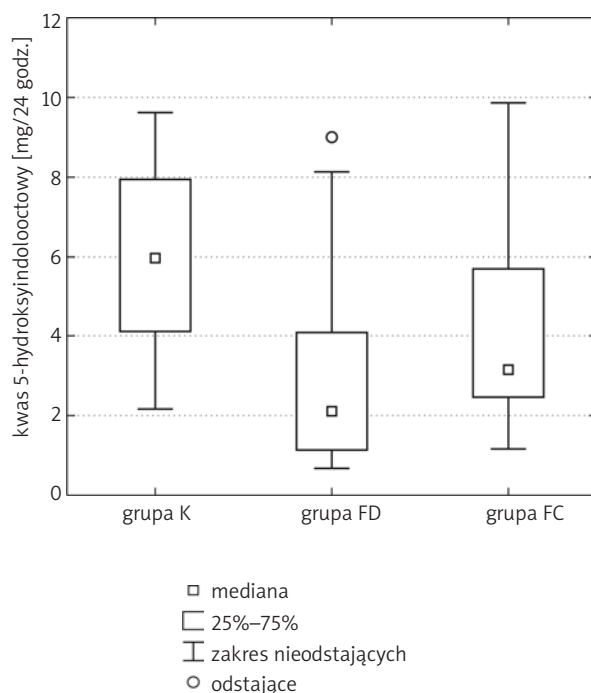
Omówienie

Uzyskane wyniki wskazują, że u kobiet w okresie menopauzalnym wydzielanie serotoniny ulega w istotnym stopniu zmniejszeniu. Mechanizm tego zjawiska jest niejasny, ale udział w nim hormonów płciowych jest prawdopodobny. Wcześniej wykazano m.in., że zarówno estradiol, jak i progesteron hamująco wpływają na aktywność enzymów odpowiadających za rozkład serotoniny [14]. Występowanie korelacji pomiędzy stężeniem estradiolu a serotoniny w surowicy potwierdziło w badaniach wielu autorów [4, 15, 16]. Gennazzani i wsp. [16] w doświadczeniach na zwierzętach obserwowali istotny wzrost wydzielania serotoniny po podaniu estrogenów egzogennych. Oprócz wpływu na enzymy biorące udział w metabolizmie serotoniny, estrogeny zwiększają ekspresję receptorów serotonergicznymi, głównie 5-HT₂, które są odpowiedzialne za antydepresyjne działanie serotoniny [17]. Sherwin [18] wykazał istnienie zależności między obniżonym nastrojem u kobiet po menopauzie a stężeniem estradiolu. Inni klinicyści stwierdzili korzystny wpływ terapii estrogenami na stan psychiczny kobiet w okresie menopauzy [19, 20].

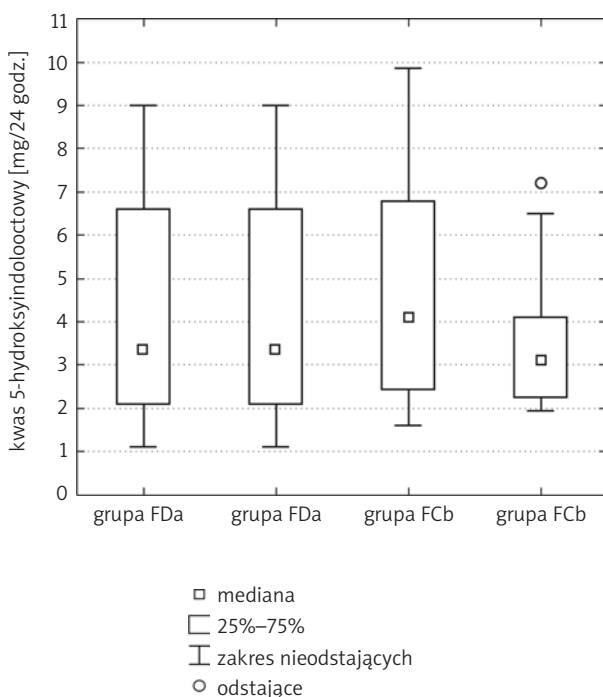
Małe stężenie serotoniny w surowicy może być także przyczyną zaburzeń czynności innych narządów, w tym przewodu pokarmowego. We wcześniejszych badaniach Harasiuk [21] u osób młodych z dyspepsją czynnościową pod postacią dyskomfortu poposiłkowego obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia serotoniny w surowicy. Znacznie więcej obserwacji poczyniono w chorobach czynnościowych jelit. Moskwa i wsp. [22] u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) zarówno w postaci z zaparciami, jak i biegunkami obserwowali większe stężenia serotoniny w surowicy, ale badania te przeprowadzono u osób w wieku 19–48 lat i dotyczyły one obu płci. Badania nad udziałem serotoniny w patogenezie zaburzeń czynnościowych jelit prowadziło wielu klinicystów, ale nie uzyskano zgodnych wyników. Ponadto oznaczanie stężenia serotoniny we krwi na czczo jest tylko skriningowym wykładnikiem jej wydzielania. Większą wartość ma oznaczanie jej stężenia po obciążeniu posiłkiem, gdyż produkty żywnościowe są silnym stymulatorem wydzielania tego hormonu w przewodzie pokarmowym. Bearcroft i wsp. [23] wykazali, że w postaci biegunkowej zespołu jelita nadwrażliwego poposiłkowe stężenie serotoniny we krwi jest większe niż u osób zdrowych. Podobne obserwacje poczynili Houghton i wsp. [24]



Ryc. 1. Stężenie serotoniny w surowicy na czczo u kobiet zdrowych (K) oraz z dyspepsją czynnościową (FD) i zaparciami czynnościowymi (FC) w okresie pomenopauzalnym



Ryc. 2. Dobowe wydalanie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego u kobiet zdrowych (K) oraz z dyspepsją czynnościową (FD) i czynnościowymi zaparciami (FC) w okresie pomenopauzalnym



Ryc. 3. Dobowe wydalanie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego u kobiet w okresie pomenopauzalnym z umiarkowanymi i nasilonymi objawami dyspepsji czynnościowej (FDa, FDb) oraz z zaparciami (FCa, FCb)

i zwrócili uwagę, że zwiększenie to dotyczyło głównie kobiet z tą postacią choroby. Dunlop i wsp. [25] stwierdzili natomiast, że osoby z zaparciową postacią IBS mają zmniejszone poposiłkowe wydzielanie serotoniny. Z kolei Atkinson i wsp. [26] wykazali, że bodziec pokarmowy nie powodował wzrostu wydzielania serotoniny u osób z zaparciową postacią IBS. Cenne spostrzeżenia poczyniono również w badaniach błony śluzowej jelita grubego osób z IBS. Spiller [27] zaobserwował zwiększenie liczby komórek EC u pacjentów z biegunkową postacią IBS. El-Salhy i wsp. [28] wykazali natomiast, że osoby z zaparciową postacią IBS mają zmniejszoną liczbę EC w okrężnicy. Coates i wsp. [29] zaobserwowali natomiast mniejsze stężenie serotoniny i osłabioną ekspresję hydroksylazy tryptofanu przy niezmięnionej liczbie komórek EC i sugerowali upośledzenie syntezy serotoniny przez te komórki w obu postaciach IBS.

Cennym wykładnikiem homeostazy serotoniny jest oznaczenie zawartości w dobowym moczu jej głównego metabolitu, tj. kwasu 5-hydroksyindoloocetowego. Badanie to pozwala uniknąć „przypadkowości czasowej” przy pobieraniu krwi lub topograficznej przy pobieraniu biopłatów z jelita. We wspomnianych wcześniej badaniach Bearcroft i wsp. [23], a także Miwa i wsp. [30] nie stwierdzono istotnych poposiłkowych zmian w stężeniu kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w moczu w różnych postaciach IBS, mimo obserwowanych zmian stę-

żenia serotoniny w surowicy. Z tych powodów w badaniach własnych oceniano nie stężenie, ale zawartość kwasu 5-hydroksyindolooctowego, czyli całą ilość wydalaną z moczem w ciągu doby. Potwierdzono, że wydalanie tego metabolitu z moczem u kobiet w okresie pomenopauzalnym jest zmniejszone. W doborze materiału wykluczono choroby organiczne i zapalne przewodu pokarmowego oraz zaburzenia czynności wątroby i nerek, co uwiarygodnia uzyskane wyniki. Mechanizm zmniejszenia wydzielania serotoniny w tej grupie kobiet jest niejasny. Być może przyczyną tego zjawiska należy szukać na poziomie ekspresji genowej dla enzymów odpowiadających za jej syntezę. Nie można także pominąć roli hormonów płciowych. Zmiany te mogą być odpowiedzialne za częste występowanie zaburzeń czynnościowych i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Uzyskane wyniki badań potwierdzają także opinie innych autorów [31], że poprawa homeostazy serotoniny jest kluczem do skutecznej terapii czynnościowych chorób przewodu pokarmowego.

Wnioski

1. Wydzielanie serotoniny u kobiet w okresie pomenopauzalnym jest zmniejszone.
2. Względny niedobór serotoniny może być przyczyną zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego.

Badania finansowane przez MNiSW – grant nr N 402-4819-37.

Piśmiennictwo

1. Fournet N, Judel HL. Menopause overview. In: Reproductive medicine and surgery. Wallack EE, Zaccur HA (eds). Mosby, St. Louis 1995: 961-81.
2. Garamszegi C, Donnerstein L, Dudley E, et al. Menopausal status: subjectively and objectively defined. J Psychosom Obstet Gynaecol 1998; 19: 165-73.
3. Schiff I, Walsh B. Menopause. In: Principles practice endocrinology metabolism. Becher KJ (ed.). Lippincott Co, Philadelphia 1995: 915-24.
4. Warenik-Szymczakiewicz A, Męczekalski B, Słopeń R. Neuroendokrynnne uwarunkowania objawów zespołu klimakterycznego na podstawie oceny stężenia serotoniny neuropeptydu Y w surowicy. Prz Menopauz 2003; 4: 15-21.
5. Corwell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. Br J Pharmacol 2004; 141: 1285-93.
6. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. Gut 2004; 53: 1520-35.
7. Erspamer V, Testini A. Observation of the release and turnover rate of 5-hydroxytryptamine in gastrointestinal tract. J Pharm Pharmacol 1959; 11: 618-23.
8. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (suppl 2): 15-30.
9. Gershon MD. Serotonin receptors and transporters – role in normal and abnormal gastrointestinal motility. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl 7): 3-14.
10. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology 2007; 132: 397-414.
11. Kim DY, Camillieri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2698-709.
12. Dudek D, Siwek M. Zaburzenia depresyjne u kobiet. Dyskusje o Depresji 2006; 26: 3-10.
13. López-Ibor JJ Jr. The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behavior. Br J Psychiatry Suppl 1988; 3: 23-39.
14. Kilkens TO, Honig A, Rozendaal N, et al. Systematic review: serotonergic modulators in the treatment of irritable bowel syndrome-influence on psychiatric and gastrointestinal symptoms. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 43-51.
15. Dorner R. Sex hormone dependent brain organization, sexual behavior and ovarian function. In: Neuroendocrinology of sex steroids. Rossmannith WG, Scherbaum WA (eds). Berlin, Waller de Gruyter 1492: 67-76.
16. Genazzani AR, Petraglia F, Mercuri N, et al. Effect of steroid hormones and antihormones on hypothalamic beta-endorphin concentrations intact and castrated female rats. J Endocrinol Invest 1990; 13: 91-6.
17. Schneider MA, Brotherton PL, Hailes J. The effect of exogenous oestrogens on depression in menopausal women. Med J Aust 1997; 2: 162-3.
18. Sherwin BB. The impact of the different doses of estrogen and progesterin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 336-43.
19. Dittkoff EC, Cray WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological functioning in asymptomatic postmenopausal women. Obstet Gynecol 1991; 78: 991-5.
20. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi E. Estrogen therapy for severe persistent depression in women. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 550-4.
21. Harasiuk A. Kliniczna wartość oznaczania serotoniny i melatoniny w surowicy i ich metabolitów w moczu u osób z dyspepsją czynnościową. Praca doktorska, UM, Łódź 2007.
22. Moskwa A, Chojnacki J, Wiśniewska-Jarosińska M i wsp. Stężenie serotoniny w surowicy krwi i wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem u osób z zespołem jelita nadwrażliwego. Pol Merk Lek 2007; 131: 366-8.
23. Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJ. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. Gut 1998; 42: 42-6.
24. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, et al. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhea predominant irritable bowel syndromes. Gut 2003; 52: 663-70.
25. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 349-57.
26. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, et al. Altered hydroxytryptamine signaling in patients with constipation and diarrhea predominant bowel syndrome. Gastroenterology 2006; 130: 34-43.
27. Spiller R. Serotonergic modulating drugs for functional gastrointestinal disease. Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 11-20.
28. El-Salhy M, Norrgård O, Spinneli S. Abnormalities endocrine cell in patients with chronic idiopathic slow-transit constipation. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 1007-11.
29. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 126: 1657-64.
30. Miwa J, Echizen H, Matsueda K, Umeda N. Patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS) may have elevated serotonin concentrations in colonic mucosa as compared with diarrhea predominant patients and subjects with normal bowel habits. Digestion 2001; 63: 188-94.
31. Mawe GM, Coates MD, Moses PL. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1067-76.