



## **Bolesne czynnościowe zaburzenia jelitowe: czynniki psychologiczne**

Bolesne czynnościowe zaburzenia jelitowe, takie jak zespół jelita drażliwego i czynnościowa dyspepsja (Functional Dyspepsia), charakteryzują się występowaniem niewyjaśnionego stałego lub nawracającego bólu brzucha. Zespoły te występują na całym świecie, dotykając 15-20% populacji [3,10,12,15]. Proponowano liczne mechanizmy wyjaśniające te zaburzenia, z których dwa dominują w piśmiennictwie [10]. Pierwszy – nadwrażliwość trzewna na mechaniczne rozszerzanie, został rozpoznany u znacznej liczby pacjentów i wydaje się korelować z bólem występujących po spożyciu posiłku [14,18,22]. Drugi to problemy psychologiczne i psychiatryczne, które występują bardzo często i powszechnie uznaje się, że pełnią rolę patogenną, wzięwszy pod uwagę fakt, że pacjenci z dyspepsją czynnościową wykazują wyższy poziom lęku i depresji w porównaniu do osób zdrowych [3,12,15,21]. W badaniu klinicznym obejmującym ustrukturyzowany wywiad psychiatryczny badacze odkryli, że 87% pacjentów z dyspepsją czynnościową, w porównaniu do 25% pacjentów z dyspepsją organiczną, miało postawione rozpoznanie psychiatryczne [15]. Czynniki psychologiczne związane z dyspepsją czynnościową obejmują: poważne zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe i somatyzację [10,12].

### **Czynniki psychologiczne jako regulatory objawów żołądkowo-jelitowych**

Każdy kto doświadczył uczucia “motylków w brzuchu” lub związanych ze stresem zmian w funkcjonowaniu jelit wie, że mózg może wpływać na funkcjonowanie i odczucia z jelit. Wyniki kilku badań klinicznych sugerują, że podatność psychospołeczna jest głównym czynnikiem decydującym o nasileniu dyspepsji czynnościowej i jej wpływie na jakość życia [19]. Wyniki te są poparte znaczną liczbą badań eksperymentalnych, w których odkryto powiązania pomiędzy stresem i depresją a nasilonymi motorycznymi i sensorycznymi objawami żołądkowo-jelitowymi [1,5,6,9,17]. Łącznie te odkrycia doprowadziły do rozpowszechnionego przekonania, że fizyczne objawy FD są odzwierciedleniem somatyzacji lub zaburzeniami fizjologii żołądkowo-jelitowej wywołanymi stresem. W rzeczy samej skuteczne leczenie pacjentów z funkcjonalnymi zaburzeniami jelitowymi wymaga uwzględnienia czynników psychospołecznych, często w konsultacji ze specjalistami zajmującymi się zdrowiem psychicznym.

### **Problemy żołądkowo-jelitowe jako regulatory objawów psychologicznych**

Pomimo wyników badań przedstawionych powyżej, ciągle pozostaje niejasne, czy związek pomiędzy funkcjonalnymi zaburzeniami jelitowymi a objawami psychologicznymi stanowi przyczynę czy skutek. To pytanie wymaga przeprowadzenia badań porównań podłużnych dokumentujących występowanie dysfunkcji psychospołecznych w relacji do objawów trzewnych. Rzeczywiście wyniki ostatnich badań wskazują, że związek ten może być dwukierunkowy – objawy jelitowe mogą prowadzić do problemów psychologicznych i vice versa. Przykładowo badacze z Australii obserwowali prospektywnie grupę pacjentów w okresie 12 lat i odkryli, że w grupie pacjentów nie wykazujących na początku czynnościowych objawów żołądkowo – jelitowych, wyższy poziom lęku na początku stanowił znaczący niezależny predyktor powstania tych dolegliwości 12 lat później. I odwrotnie, wśród osób, które nie wykazywały podwyższonego poziomu lęku i depresji na początku, te które cierpiały z powodu czynnościowych dolegliwości żołądkowo – jelitowych na początku, miały znacząco wyższy poziom lęku i depresji w końcowej fazie badania [7]. Wyniki te są popierane przez odkrycia pochodzące z badań eksperymentalnych sugerujące, że niewielkie, krótkotrwałe podrażnienie

jelita u nowo narodzonych zwierząt może prowadzić do objawów lękowych i depresyjnych utrzymujących się do okresu dorosłości [11].

## Oś mózg –jelito i jej podłoże biologiczne i neuronalne

Biologiczna podstawa tych dolegliwości dopiero zaczyna być rozumiana. Jelito i mózg komunikują się ze sobą przez liczne powiązania, włączając mechanizmy hormonalne i neuronalne. Ważnym przykładem udziału czynników hormonalnych jest CRF (czynnik uwalniający kortykotropinę, *corticotropin-releasing factor*), hormon wydzielany przez podwzgórze. Eksperymentalne nasilenie wydzielania CRF i ekspresji jego receptora CRF1 wpływało na patofizjologię stresu oraz lęku i depresji, jak również zmian w zakresie motoryki żołądkowo-jelitowej i czucia trzewnego [16,20]. Różnorodni antagoniści receptora CRF wykazują ponadto zdolność do blokowania wzmożonej aktywności jelitowej i bolesnych odczuć wywołanych przez ostry lub przewlekły stres [13].

Jelito przekazuje również informacje do wielu różnorodnych istotnych jąder w mózgu poprzez włókna wstępujące nerwu błędnego z potencjalnie daleko sięgającymi konsekwencjami. Ciało migdałowe przykładowo przekształca szkodliwe i stresujące sygnały w reakcje behawioralne i autonomiczne, które obejmują lęk i depresję. Ostatnie doniesienia wskazują, że probiotyk (*Lactobacillus rhamnosus*) może zmniejszać poziom związanego ze stresem kortykosteronu oraz zachowań związanych z lękiem i depresją u myszy, ale ten korzystny efekt może być odwrócony przez wagotomię [2,8]. Elektryczna stymulacja nerwu błędnego została zatwierdzona przez the U.S. Food and Drug Administration w leczeniu depresji [4]. Zatem nerw błędny może modulować emocjonalne reakcje na stymulację żołądkowo-jelitową.

## Fakty i mity

Jest oczywiste, że występowanie objawów psychologicznych jest częste u pacjentów z funkcjonalnymi zespołami bólu trzewnego, a zrozumienie tego faktu jest kluczowe dla optymalnego leczenia tych zaburzeń. Nie jest natomiast wyjaśnione na ile objawy psychologiczne stanowią przyczynę, a na ile skutek. Jakkolwiek uznanie tego związku doprowadziło do licznych niezamierzonych konsekwencji, włączając stygmatyzację tych zaburzeń jako „będących tylko w głowie pacjenta”, lekceważenie cierpienia pacjenta i brak zorganizowanego podejścia w rozwoju nowych metod farmakoterapii. Pozostało wiele do odkrycia w odniesieniu do złożonych korelacji pomiędzy „dużym mózgiem” w głowie i „małym mózgiem” w jelicie oraz tego, w jaki sposób patologia jednego ośrodka może powodować zmiany w drugim. Badania w tym zakresie mogłyby w znacznym stopniu wspomóc praktykę kliniczną i leczenie tych zaburzeń.

## Piśmiennictwo

- [1] Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Johansson SE, Bolling-Sternevald E, Agreus L. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology* 2009;137:94–100.
- [2] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:16050–5.
- [3] Choung RS, Talley NJ. Novel mechanisms in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:673–7.
- [4] Grimm S, Bajbouj M. Efficacy of vagus nerve stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Neurother* 2010;10:87–92.
- [5] Hsu YC, Liou JM, Liao SC, Yang TH, Wu HT, Hsu WL, Lin HJ, Wang HP, Wu MS. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based on Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2534–42.
- [6] Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz HR, Quigley EM, Smout AJ. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology* 2006;130:1412–20.
- [7] Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguire J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012;61:1284–90.
- [8] Konsman JP, Luheshi GN, Bluthé RM, Dantzer R. The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis. *Eur J Neurosci* 2000;12:4434–46.
- [9] Langeluddecke P, Goulston K, Tennant C. Psychological factors in dyspepsia of unknown cause: a comparison with peptic ulcer disease. *J Psychosom Res* 1990;34:215–22.
- [10] Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:707–16.
- [11] Liu L, Li Q, Sapolsky R, Liao M, Mehta K, Bhargava A, Pasricha PJ. Transient gastric irritation in the neonatal rats leads to changes in hypothalamic CRF expression, depression- and anxiety-like behavior as adults. *PLoS One* 2011;6:e19498.
- [12] Magni G, di Mario F, Bernasconi G, Mastropaolo G. DSM-III diagnoses associated with dyspepsia of unknown cause. *Am J Psychiatry* 1987;144:1222–3.
- [13] Martinez V, Tache Y. CRF1 receptors as a therapeutic target for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des* 2006;12:4071–88.
- [14] Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42:814–22.
- [15] Mimidis K, Tack J. Pathogenesis of dyspepsia. *Dig Dis* 2008;26:194–202.
- [16] Tache Y, Kiank C, Stengel A. A role for corticotropin-releasing factor in functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:270–7.

- [17] Tache Y, Martinez V, Million M, Wang L. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G173–7.
- [18] Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526–35.
- [19] Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:549–57.
- [20] Trimble N, Johnson AC, Foster A, Greenwood-van Meerveld B. Corticotropin-releasing factor receptor 1-deficient mice show decreased anxiety and colonic sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:754–60.
- [21] Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Fischler B, Demyttenaere K, Tack J. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatisation? *Gut* 2008;57:1666–73.
- [22] Vandenberghe J, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Janssens J, Tack J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut* 2005;54:914–9.