

La serotonina y los dos cerebros: Directora de orquesta de la fisiología intestinal y del estado de ánimo

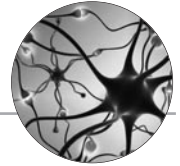
Papel en el síndrome del intestino irritable

Juan J. Sebastián Domingo (1) y Beatriz Sebastián Sánchez (2)

(1) Consulta de Trastornos Funcionales Digestivos Hospital Royo Villanova, Zaragoza

(2) Psicóloga. Universidad de Almería

Email: jsebastiand@comz.org



Recibido: 25/3/2018

Aceptado: 30/4/2018

RESUMEN

La serotonina, o 5-HT, también denominada enteramina o amina intestinal, es el neurotransmisor principal en el llamado segundo cerebro, el Sistema Nervioso Entérico, y uno de los más importantes en el Sistema Nervioso Central: el primer cerebro o cerebro propiamente dicho. Tener en mente sus funciones y su metabolismo, reconocer los síntomas derivados de su déficit funcional y saber cómo y cuándo aumentar su actividad, ya sea por métodos farmacológicos o no farmacológicos, nos ayudará a entender lo que está pasando en las “tripas” y en las emociones de nuestros pacientes, y, por tanto, a poder mejorar sus síntomas y su calidad de vida. En el artículo, se revisan los conocimientos actuales sobre el papel de aquella en la fisiología intestinal y en el estado de ánimo, así como la implicación de su transportador, el SERT, en la fisiopatología del Síndrome del Intestino Irritable, condición en la que se están utilizando, con aceptables resultados, los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Finalmente, se refieren diferentes formas de elevar los niveles de serotonina de forma no farmacológica (con la dieta, el ejercicio físico y la meditación o Mindfulness), en línea con la Medicina Naturista, en un intento de mejorar con ello algunos de los síntomas del Síndrome del Intestino Irritable.

Palabras clave: serotonina, sistema nervioso entérico, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, síndrome del Intestino Irritable, medicina naturista.

Serotonin and the two brains: Conductor of orchestra of intestinal physiology and mood

Role in irritable bowel syndrome

ABSTRACT

Serotonin, or 5-HT, also known to as enteroamine or intestinal amine, is the main neurotransmitter in the second brain (i.e. the Enteric Nervous System) and one of the most important in the first brain: the Central Nervous System. Keeping in mind its functions and metabolism, recognizing its deficit and knowing how to increase its activity will help us understand what happens in the gut and emotions of our patients and, therefore, be able to improve their symptoms and quality of life. In this article, we review current knowledge about its role in intestinal physiology and mood, as well as the involvement of its transporter, the SERT, in the pathophysiology of irritable bowel syndrome, a condition in which Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) are being used with acceptable results. Finally, we review different ways for raising serotonin levels in a non- pharmacological way (e.g. diet, physical exercise and meditation or Mindfulness) in line with Naturist Medicine, in an attempt to improve some of the symptoms of irritable bowel syndrome.

Keywords: serotonin, enteric nervous system, serotonin uptake inhibitors, irritable bowel syndrome, naturist medicine.

En la consulta monográfica de trastornos funcionales digestivos (TFD) de nuestro Servicio, atiendo e intento tratar dichos procesos, en particular el síndrome del intestino irritable (SII), en el que, de forma muy im-

portante, está muy implicada la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT).

Desde hace tiempo, investigo sus efectos en el tracto digestivo y sobre cómo las alteraciones en su metabolismo,

en su función y recaptación, pueden condicionar la aparición de diferentes síntomas y TFD, tanto a nivel del tracto superior (dispepsia funcional), como, sobre todo, del inferior (estreñimiento y diarrea funcionales; SII, y dolor abdominal mediado centralmente, antes llamado funcional).

A la par, este tipo de pacientes presenta, con mucha más frecuencia que la población general, trastornos psicológicos y comorbilidades psiquiátricas que también hay que conocer y tratar. Un psicólogo sería de gran ayuda en el manejo de estos complejos pacientes.

Una psicóloga y un digestólogo, pretendemos revisar el papel de la serotonina en algunas de sus funciones a nivel del (primer) cerebro, particularmente en el estado de ánimo, y del segundo cerebro, como hace algún tiempo se está llamando al sistema nervioso entérico (SNE), muy interrelacionadas entre sí, en un intento de conocer un poco más acerca de la directora de orquesta de ambos cerebros, la serotonina.

Recordar las funciones y el metabolismo de la serotonina, reconocer los síntomas derivados de su déficit funcional y saber cómo y cuándo aumentar su actividad, ya sea por métodos farmacológicos o no farmacológicos, nos ayudará mucho a entender lo que está pasando en las "tripas" y con las emociones de nuestros pacientes, que tan relacionados están, y, por ende, a poder mejorar sus síntomas y su calidad de vida.

Si del digestólogo que escribe dependiera, dejaría de llamarla "serotonina", como se viene haciendo desde hace casi un siglo (1), porque esa fusión del término latino serum y de la palabra griega tonic, a causa de su presencia en el suero y de sus propiedades vasoconstrictoras, no está reflejando las principales acciones, tanto fisiológicas como fisiopatológicas, de este neurotransmisor y hormona al mismo tiempo. Porque la 5-HT, además de estar presente en la sangre y ser capaz de inducir vasoconstricción cuando es liberada de las plaquetas, produce, fundamentalmente, una serie de acciones, mucho más importantes y complejas, a nivel intestinal, por lo que, personalmente, seguiría llamándola enteramina, o amina intestinal, como lo hicieron, en primer lugar, Vittorio Erspamer y Viali (2), en 1937.

Como digestólogo que estudia y trata los TFD, prefiero utilizar, en adelante, este último término, o la abreviatura 5-HT, más bioquímica, que refleja mejor las funciones y el lugar predominante de acción de esta molécula, y que no antepone una función que no es, precisamente, la más importante: la de aumentar el tono de los vasos sanguíneos. El 95% de la enteramina se encuentra en el tubo digestivo, mientras que el 5% restante está presente a nivel del sistema nervioso central (SNC). En el primero, el 90% de la 5-HT allí producida es sintetizada en las células

enterocromafines (CEC) y el 10% restante en las neuronas serotoninérgicas del plexo mientérico (3) del SNE. Toda la 5-HT presente en el torrente sanguíneo procede del aparato digestivo (4).

Para poder entender y actuar sobre los efectos de la 5-HT en el aparato digestivo, y en el cerebro, conviene recordar los aspectos básicos del metabolismo de la misma (4-6). Se sintetiza a partir del triptófano ingerido en la dieta, en ambos sistemas, y la síntesis ocurre en dos pasos. En primer lugar, se lleva a cabo una hidroxilación del triptófano, por medio de la triptófano-hidroxilasa (Tph), que da lugar a 5-hidroxitriptófano. Existen dos isoformas de Tph, la Tph1, localizada en las CEC, y la Tph2, localizada en las neuronas serotoninérgicas del SNC. Posteriormente, este metabolito sufre una descarboxilación, por medio de la enzima amoníacodecarboxilasa, que da lugar, finalmente, a la serotonina. Tras su síntesis, es almacenada en vesículas intracelulares a la espera de ser liberada, cuando surja un estímulo adecuado.

Una vez en el plasma, suele almacenarse en las plaquetas, en las que hay niveles importantes del Transportador Selectivo de Serotonina (SERT, por sus siglas en inglés), que captan las moléculas del plasma para ingresarlas en el citoplasma plaquetario. En el tracto gastrointestinal, el SERT está presente en la mucosa (CEC y enterocitos) y en los nervios del SNE. En el SNC, el SERT está en las neuronas presinápticas serotoninérgicas y permite la recaptación de la 5-HT desde la hendidura intersináptica, una vez que ha actuado aquella.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), actúan, precisamente, bloqueando este transportador selectivo, uniéndose específicamente al SERT, con lo que aumenta la disponibilidad de la 5-HT en la hendidura sináptica (5), lo que alarga e intensifica las acciones de aquella.

La 5-HT en los tejidos es metabolizada, principalmente, por la enzima monoamino oxidasa (MAO), que la convierte en ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA), que es excretado por la orina. En el SNC, el metabolismo por la MAO tiene lugar dentro del citoplasma de las neuronas, aunque existe una vía alternativa en la glándula pineal, donde la 5-HT se convierte en melatonina, que regula el ritmo sueño-vigilia.

Dentro del SNC, la 5-HT es sintetizada y almacenada en las neuronas presinápticas serotoninérgicas. Fuera del SNC, la síntesis de aquella está limitada a las CEC, y, en mucha menor medida, a las plaquetas, que representan el mayor lugar de almacenamiento de 5-HT fuera del SNC. La 5-HT originada en las CEC es liberada dentro de la circulación portal y eliminada del plasma mediante la captación dentro de las plaquetas y el metabolismo hepático.

12

La 5-HT también es detectable en la saliva humana, probablemente derivada de la sangre (7). Se ha sugerido que esta serotonina salivar puede ser útil en la valoración de las funciones serotoninérgicas y que puede jugar un papel clave en la modulación de los estados emocionales (8).

La 5-HT es liberada por las CEC en base a varios estímulos, el más potente de los cuales es la estimulación mecánica de la pared intestinal, en contacto con el alimento, que ocasiona distensión intraluminal del intestino y actividad propulsiva (9).

Cuando se ingieren alimentos, hay una liberación muy rápida, en forma de pico, en apenas 5 minutos, después de la ingesta y que dura varias horas (6). Este pico pondrá en marcha el reflejo peristáltico, con activación de la capa muscular longitudinal y relajación de la circular, alternativamente, a lo largo del tubo digestivo. A la vez, aumentará la secreción ileal y duodenal, el flujo sanguíneo a la mucosa y facilitará la acomodación gástrica. Ese pico será rápidamente neutralizado por el SERT, para evitar una sobreestimulación prolongada (10).

La estimulación química alimenticia, en especial por los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), producidos por la microbiota del colon, también favorece su secreción (11,12). Las bacterias indígenas formadoras de esporas de la microbiota humana, por medio de sus metabolitos, promueven la biosíntesis de 5-HT de las CEC colónicas, que suministran 5-HT a la mucosa y a la luz intestinal, lo que afecta significativamente a la fisiología del huésped, modulando la motilidad gastrointestinal (13). Por otro lado, se ha demostrado que hay determinadas cepas bacterianas, como *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus* o *L. lactis* subsp. *lactis*, que pueden producir serotonina a partir de triptófano, al menos in vitro (14).

Se ha demostrado que la 5-HT puede ejercer acciones opuestas sobre la actividad motora intestinal y el reflejo peristáltico. Por un lado, puede estimular contracciones a través de la liberación de acetil-colina (ACh) de las neuronas colinérgicas. Por otro lado, puede facilitar la relajación del músculo liso entérico, por la liberación de óxido nítrico de las neuronas nitrérgicas (15). Los diferentes efectos intestinales de 5-HT están mediados por diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos localizados en el SNC, neuronas entéricas, músculo liso gastrointestinal y células epiteliales secretoras (16).

Sin entrar en detalles, de los 7 grupos que se han descubierto hasta estos momentos (5-HT 1-7), los tres receptores de la 5-HT más importantes que están implicados en la regulación de las funciones gastrointestinales de la misma, son los subtipos 5-HT1, 5-HT3 y 5-HT4 (6,16). La

activación de los receptores 5-HT1A (localizados fundamentalmente en el plexo submucoso y mientérico del SNE) inhibe la liberación de ACh, lo que ocasiona una reducción de la contracción del músculo liso intestinal -efecto anticolinérgico- que tiene gran importancia en el control de la diarrea de los TFD inferiores mediante el uso de los ISRS, en particular paroxetina. Los 5-HT3 (que se expresan en las neuronas entéricas y células del músculo liso) están implicados en la contracción del músculo liso intestinal y en la comunicación del intestino con el cerebro (esto último a través de fibras aferentes vagales), activando las neuronas que median el dolor (15). Los 5-HT4 se sitúan a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y su activación libera ACh desde las neuronas eferentes excitatorias, promoviendo y manteniendo la motilidad propulsiva (16). Junto con los 5-HT3, regulan la hipersensibilidad visceral, negativamente en el caso de los 5-HT4, en el sentido de disminuir el estímulo nociceptivo, lo que puede tener alguna implicación en el control del dolor en algunos TFD como el síndrome del intestino irritable (SII).

En el SNE, también llamado segundo cerebro o cerebro del intestino, que representa la segunda fuente de 5-HT dentro del tracto digestivo, después de las CEC, aquella es el neurotransmisor que juega el papel más fundamental, que modula la motilidad, la secreción y la sensibilidad visceral (6).

En cuanto a esta última, está bien demostrado el papel clave de las señales serotoninérgicas en la regulación de la sensibilidad visceral (17). La 5-HT ejerce este papel actuando principalmente en los receptores 5-HT3 y 5-HT4 (18), como se ha indicado, tanto en TFD como en procesos orgánicos. Otra posible vía implicada en ello es a través de la interacción de la 5-HT con receptores en los nervios aferentes vagales (19). Como se comentará más adelante, este hecho es la base para tratar el dolor visceral de varios TFD, en particular el SII, con ISRS.

En otro orden de cosas, en lo que a la motilidad intestinal y sus trastornos se refiere, está bien demostrado el papel central de la 5-HT en el control del tránsito intestinal en el hombre, como lo soporta el hecho de la mejora -alargamiento- del tiempo de tránsito que ocasiona la paroxetina, que es uno de los ISRS más utilizados en estos casos (20).

Por otro lado, en pacientes con dispepsia funcional (DF) se ha observado una alteración de la señalización de la 5-HT. En estos pacientes, la disfunción serotoninérgica, en concreto una reducción significativa de los niveles plasmáticos postprandiales de dicho neurotransmisor, puede ser responsable de la presencia tanto de síntomas funcionales gastrointestinales, como la saciedad precoz (21), como de la alta comorbilidad psicosocial, como la ansiedad y la de-

presión que presentan estos pacientes (22). En estos pacientes, también se han detectado trastornos centrales de la neurotransmisión 5-HT, con una expresión anormal del SERT central, particularmente en el mesencéfalo y el tálamo (23). Algunas observaciones sugieren que una liberación aumentada de 5-HT por las CEC puede contribuir a la patogenia del SII-postinflamatorio o a la hipersensibilidad visceral postinfecciosa (24), y parece evidente que el SERT también juega un papel clave en modular los efectos proinflamatorios de la 5-HT: una potenciada interacción de la 5-HT con los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ produciría la activación de nervios viscerales aferentes, con el consiguiente aumento de la sensibilidad visceral y liberación de ACh, todo lo cual determina un aumento de los reflejos secretorios y peristálticos, que parecen contribuir a la aparición de diarrea asociada a inflamación (6).

Por esto último, se ha postulado que los fármacos que actúan inhibiendo el SERT, en particular los ISRS, pueden proporcionar un nuevo enfoque terapéutico como agentes antiinflamatorios, si bien todo ello necesita ser corroborado con los correspondientes estudios clínicos (6).

En lo que a los TFD se refiere, cada vez se le está dando mayor importancia al papel de la 5-HT y al SERT en la fisiopatología del SII. Todo parece apuntar a que el SERT desempeña un papel esencial en la patogenia de dicho síndrome, y se espera que sea un nuevo objetivo terapéutico para el mismo (25).

Los ISRS actúan bloqueando el SERT, como se ha comentado anteriormente, por lo que pueden tener efectos en el control de algunos síntomas del SII mediados por la 5-HT, pero, ¿qué evidencias hay acerca del uso de aquellos en el tratamiento de dicho síndrome? En general, los estudios son heterogéneos y de baja calidad metodológica, por lo que es difícil extraer resultados fehacientes. Los hay que demuestran un beneficio significativo de estos frente al placebo (26), en concreto el citalopram (27) y duloxetina, (28-30), aunque esta última es un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Por el contrario, otros estudios parecen demostrar que ni citalopram (31, 32) ni paroxetina (33) son eficaces en el control de los síntomas del SII. Otros estudios arrojan datos conflictivos (34,35).

En cualquier caso, todos recomiendan realizar estudios controlados aleatorizados bien diseñados, que incluyan un mayor número de pacientes que cumplan bien los criterios de Roma (IV), y de larga duración, para llegar a conocer el verdadero papel de los ISRS en el tratamiento de los síntomas relacionados con el SII. La historia de trastornos de ansiedad y/o depresión comórbidas no parece estar asociada con la mayor o menor respuesta de los ISRS en el control de los síntomas del SII (36). En experiencia del digestólogo

de los autores (datos no publicados), después de muchos años de tratar a muchos pacientes con SII de intensidad moderada-grave con ISRS, en una consulta monográfica de TFD, la paroxetina, en particular, a dosis de 20-40 mg al día, durante, al menos, seis meses, es altamente eficaz en el control del dolor, en ocasiones muy intenso, y la diarrea de estos pacientes (SII-D), además de mejorar significativamente la ansiedad y los rasgos depresivos que presentan, y, con ello, su calidad de vida.

Dado que muchos de estos fármacos cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE), pueden interactuar con receptores implicados en el procesamiento central del dolor, así como en las vías neurales aferentes primarias. Las acciones en ambos sitios pueden producir un efecto terapéutico beneficioso, ya sea potenciando las vías antinociceptivas centrales o reduciendo la sensibilidad de las neuronas aferentes primarias en el intestino (37).

No hay que olvidar que la inhibición de la recaptación de la 5-HT se produce poco después de que se inicie el uso de los ISRS y que los efectos terapéuticos completos de los mismos pueden no aparecer hasta las tres e, incluso, ocho semanas o más después del inicio del tratamiento (38).

El problema de los ISRS es que, a menudo, causan efectos secundarios adversos. Una encuesta telefónica realizada a 401 pacientes tratados con un ISRS (para la depresión) encontró que el 55% sufrió, al menos, un efecto secundario molesto durante los primeros tres meses de tratamiento (39). La incidencia de cada efecto secundario molesto fue: disfunción sexual (17%); somnolencia (17%); ganancia de peso (12%); insomnio (11%); ansiedad (11%); mareos (11%) y dolor de cabeza (10%), entre otros. Pueden consultarse, de forma más extensa, otros posibles efectos secundarios de los ISRS en una revisión de Moret (40).

Si, en definitiva, se trata de que el organismo disponga de más 5-HT para que se prolonguen sus efectos, pero sin las reacciones adversas de los ISRS, puede ser útil conocer otras formas, no farmacológicas, de elevar los niveles de 5-HT (41):

I) La felicidad y los cambios autoinducidos en el estado anímico (42), incluyendo la risa y la risoterapia (43).

II) La exposición a la luz (solar) brillante (44), habiéndose demostrado una correlación positiva entre la síntesis de serotonina y las horas de luz solar, independientemente de la estación (41). En el cerebro humano post-mortem, los niveles de serotonina son mayores en aquellos que han muerto en verano respecto a los que han fallecido en invierno (45).

III) El ejercicio físico tiene unos efectos ansiolíticos y antidepressivos bien demostrados (46). El ejercicio aumenta la función de la serotonina cerebral en el cerebro humano (47).

IV) La dieta: el triptófano puede aumentar la serotonina

cerebral en humanos (48) y mejora el humor (49). En este sentido, hay que tener en cuenta que, aunque el triptófano purificado sí que aumenta los niveles de serotonina cerebral, los alimentos que contienen triptófano no lo hacen tanto (50) por su relativa baja dosis del mismo, con la excepción de los garbanzos, en los que casi dos terceras partes del triptófano está en forma libre (41,51).

Los alimentos que contienen más triptófano son los frutos secos (anacardos, nueces, cacahuetes y almendras), las semillas (sésamo, calabaza, girasol y soja) y los granos, como trigo, arroz y maíz (52). Hay cereales comercializados enriquecidos con triptófano, cuyo consumo ha demostrado que aumenta los niveles de serotonina y melatonina, lo que parece mejorar el estado de ánimo y el sueño nocturno cuando se consumen en desayuno y cena (53).

La idea, común en la cultura popular, de que una comida con alto contenido de proteína puede aumentar el contenido cerebral de triptófano y serotonina, es falsa. Otro mito popular, que circula por Internet, es que los plátanos mejoran el humor debido a su contenido en serotonina. Aunque es cierto que contienen serotonina, esta no atraviesa la BHE (41).

Dentro de la dieta, son particularmente importantes los prebióticos, mezclas de oligosacáridos, el alimento de los probióticos, que median la formación de AGCC. Las bacterias intestinales metabolizan fácilmente esas fibras no digeribles y producen dichos AGCC, incluyendo acetato, butirato, lactato y propionato, que luego entran en la circulación desde el intestino grueso. A pesar de que la mayoría de estos metabolitos de fermentación entran en el hígado y el músculo, una pequeña proporción permea el cerebro, donde se han documentado sus acciones sicotrópicas (54).

Actualmente se está investigando con psicobióticos, entendiendo por tal un organismo vivo que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio para la salud en pacientes que sufren alguna enfermedad psiquiátrica. Estas bacterias son capaces de producir y suministrar sustancias neuroactivas, como el ácido gammaaminobutírico y la serotonina, que actúan sobre el eje cerebro-intestino. La evaluación preclínica en roedores sugiere que ciertos psicobióticos poseen actividad antidepressiva o ansiolítica. Hasta el momento, algunos psicobióticos, como *Bifidobacterium infantis*, han demostrado beneficios en la comorbilidad psiquiátrica en pacientes con SII. Tales beneficios pueden estar relacionados con las acciones antiinflamatorias de ciertos psicobióticos y con su capacidad para reducir la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (55,56).

V) La meditación, particularmente durante la primera hora (57-59). Ciertas prácticas derivadas de la tradi-

ción budista, como el Mindfulness, o atención plena, y la meditación, entre otras, producen importantes beneficios sobre la salud física y psicológica. En términos generales, estas técnicas suponen un entrenamiento en la observación de los eventos psicológicos privados (emociones, pensamientos, sensaciones corporales, etc.), sin juzgarlos ni intentar cambiarlos.

Una revisión reciente (58) ha mostrado que el Mindfulness o atención plena parece contribuir a mejorar las funciones inmunes, disminuir la inflamación, disminuir la reactividad del sistema nervioso autónomo, y a aumentar la actividad de la telomerasa -asociada a la longevidad-, niveles de melatonina plasmática y de serotonina (59). En concreto, la práctica de Mindfulness (60) ha mostrado ser beneficiosa para numerosas condiciones que cursan con niveles alterados de serotonina, como la ansiedad y depresión, el insomnio o trastornos alimentarios.

En definitiva, señalados algunos de los efectos de la 5-HT sobre los dos cerebros, puede resultar interesante aumentar sus niveles, buscando un efecto terapéutico por otras vías, no solo farmacológicas. Así, algunos cambios en la dieta, el ejercicio físico, tomar el sol o incorporar la práctica de la meditación (Mindfulness), en la medida de lo posible, en nuestras vidas, pueden llegar a ser más que un complemento a la medicación empleada en muchos de los TFD. Estas alternativas forman parte de un estilo de vida saludable, en el que la persona adquiere un rol más activo en el cuidado de su salud física y psicológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janeway T, Richardson H, Park E. Experiments on the vasoconstrictor action of blood serum. *Archives of Internal Medicine* 1918;21:565-71.
2. Erspamer V. *Arch Fisiol* 1937;37:156-69.
3. Gershon MD, Drakontides AB, Ross LL. Serotonin: synthesis and release from the myenteric plexus of the mouse intestine. *Science* 1965;149:197-9.
4. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009;403(1-2):47-55.
5. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31(3):187-99.
6. Cirillo C, Vanden Berghe P, Tack J. Role of serotonin in gastrointestinal physiology and pathology. *Minerva Endocrinol*. 2011;36(4):311-24.
7. Tan ZL, Bao AM, Tao M, Liu YJ, Zhou JN. Circadian rhythm of salivary serotonin in patients with major depressive disorder. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007; 28(4): 395-400.
8. Matsunaga M, Ishii K, Ohtsubo Y, Noguchi Y, Ochi

M, Yamasue H. Association between salivary serotonin and the social sharing of happiness. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180391

9. Bulbring E, Lin RC. The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity. *J Physiol*. 1958;140(3):381-407.

10. Spiller R. Serotonin and GI clinical disorders. *Neuropharmacology*. 2008;55(6):1072-80.

11. Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, et al. Shortchain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 ;284(5):R1269-76.

12. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015;29(4):1395-403.

13. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264-76.

14. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015 Jan 15;277:32-48.

15. Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2698-709.

16. Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol*. 2014;18(7):613-2.

17. Tack J, Samelli G. Serotonergic modulation of visceral sensation: upper gastrointestinal tract. *Gut*. 2002;51 Suppl 1:i77-80.

18. Morteau O, Julia V, Eeckhout C, Bueno L. Influence of 5-HT₃ receptor antagonists in visceromotor and nociceptive responses to rectal distension before and during experimental colitis in rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 1994;8(6):553-62.

19. Zhang LY, Dong X, Liu ZL, Mo JZ, Fang JY, Xiao SD, et al. Luminal serotonin time-dependently modulates vagal afferent driven antinociception in response to colorectal distention in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(1):62-9, e6.

20. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. 5-Hydroxytryptamine and human small intestinal motility: effect of inhibiting 5-hydroxytryptamine reuptake. *Gut* 1994;35:496-500.

21. Cheung CK, Lee YY, Chan Y, Cheong PK, Law WT, Lee SF, et al. Decreased Basal and postprandial plasma serotonin levels in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1125-9.

22. Geeraerts B, Van Oudenhove L, Boesmans W, Vos R, Vanden Berghe P, Tack J. Influence of acute tryptophan depletion on gastric sensorimotor function in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 201;300(2):G228-35.

23. Tominaga K, Tsumoto C, Ataka S, Mizuno K, Takahashi K, Yamagami H, et al. Regional brain disorders of serotonin neurotransmission are associated with functional dyspepsia. *Life Sci*. 2015;137:150-7.

24. Choi YD, Sung TS, Kim HJ, La JH, Kim TW, Yang IS. Increased 5- hydroxytryptamine mediates post-inflammatory visceral hypersensitivity via the 5-hydroxytryptamine 3 receptor in rats. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2909-16.

25. Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F, et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8137-48.

26. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2009;58(3):367-78.

27. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2006 ;55(8):1095-103.

28. Lewis-Fernández R, Lam P, Lucak S, Galfalvy H, Jackson E, Fried J, et al. An Open-Label Pilot Study of Duloxetine in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 ;36(6):710-5.

29. Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV, Ransom D, Lebovitz PJ. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(1):11-5.

30. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG Jr, Hudson JI. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol*. 2009 ;24(5):423-8.

31. Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, Zhao WK, Chung E, Bacchetti P, et al. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(1):42-8.

32. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, Tennant C, Huskic S, Jones M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2008;53(1):108-15.

33. Masand PS, Pae CU, Krulewicz S, Peindl K, Manelli P, Varia IM, et al. A doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics*. 2009;50(1):78-86.
34. Wilkins T, Agabin E, Blake L. Effectiveness of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Irritable Bowel Syndrome. *Am Fam Physician*. 2015;92(9):Online.
35. Bundeff AW, Woodis CB. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of irritable bowel syndrome. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):777-84.
36. Marks DM, Han C, Krulewicz S, Pae CU, Peindl K, Patkar AA, et al. History of depressive and anxiety disorders and paroxetine response in patients with irritable bowel syndrome: post hoc analysis from a placebo-controlled study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(5):368-75.
37. Garvin B, Wiley JW. The role of serotonin in irritable bowel syndrome: implications for management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(4):363-8.
38. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1217.
39. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:959.
40. Moret C, Isaac M, Briley M. Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol*. 2009;23(8):967-74
41. Young SN. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32(6):394-9
42. Perreau-Linck E, Beauregard M, Gravel P, Paquette V, Soucy JP, Diksic M, et al. In vivo measurements of brain trapping of C-labelled alpha-methyl-L-tryptophan during acute changes in mood states. *J Psychiatry Neurosci*. 2007 ;32(6):430-4.
43. Cha MY, Hong HS. Effect and Path Analysis of Laughter Therapy on Serotonin, Depression and Quality of Life in Middle-aged Women. *J Korean Acad Nurs*. 2015;45(2):221-30.
44. Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet*. 2002;360(9348):1840-2.
45. Carlsson A, Svennerholm L, Winblad B. Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. *Acta Psychiatr Scand*. 1980; 61(S280):75-85.
46. Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin Psychol Rev*. 2001;21(1):33-61.
47. Wilson WM, Marsden CA. In vivo measurement of extracellular serotonin in the ventral hippocampus during treadmill running. *Behav Pharmacol*. 1996;7(1):101-4.
48. 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(4):323-8.
49. Rot M, Moskowitz DS, Pinard G, Young SN. Social behaviour and mood in everyday life: the effects of tryptophan in quarrelsome individuals. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31(4):253-62.
50. Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacol Rev*. 1980 ;32(4):315-35.
51. Kerem Z, Lev-Yadun S, Gopher A, Weinberg P, Abbo S. Chickpea domestication in the Neolithic Levant through the nutritional perspective. *J Archaeol Sci* 2007; 34:1289-93.
52. Strasser B, Gostner JM, Fuchs D. Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):55-61.
53. Bravo R, Matito S, Cubero J, Paredes SD, Franco L, Rivero M, et al. Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. *Age (Dordr)*. 2013;35(4):1277-85.
54. Burnet PW, Cowen PJ. Psychobiotics highlight the pathways to happiness. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):708-9.
55. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720-6.
56. Kali A. Psychobiotics: An emerging probiotic in psychiatric practice. *Biomed J*. 2016;39(3):223-4.
57. Solberg EE, Holen A, Ekeberg Ø, Østerud B, Halvorsen R, Sandvik L. The effects of long meditation on plasma melatonin and blood serotonin. *Med Sci Monit*. 2004;10(3):CR96-101.
58. Thanh-Lan Ngô. Revue des effets de la méditation de pleine conscience sur la santé mentale et physique et sur ses mécanismes d'action. *Santé mentale au Québec* 2013; 38 (2):19-34.
59. Bujattli M, Riederer P. Serotonin, noradrenaline, dopamine metabolites in transcendental meditation-technique. *J Neural Transm*. 1976;39(3):257-67.
60. Singleton O, Hölzel BK, Vangel M, Brach N, Carmody J, Lazar SW. Change in Brainstem Gray Matter Concentration Following a Mindfulness-Based Intervention is Correlated with Improvement in Psychological Well-Being. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:33.