

Proteininntak og atferd

Mulig sammenheng mellom opptak av peptider til sirkulasjonen og deres påvirkning på sentralnervesystemet

Hanne Isaksen



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet

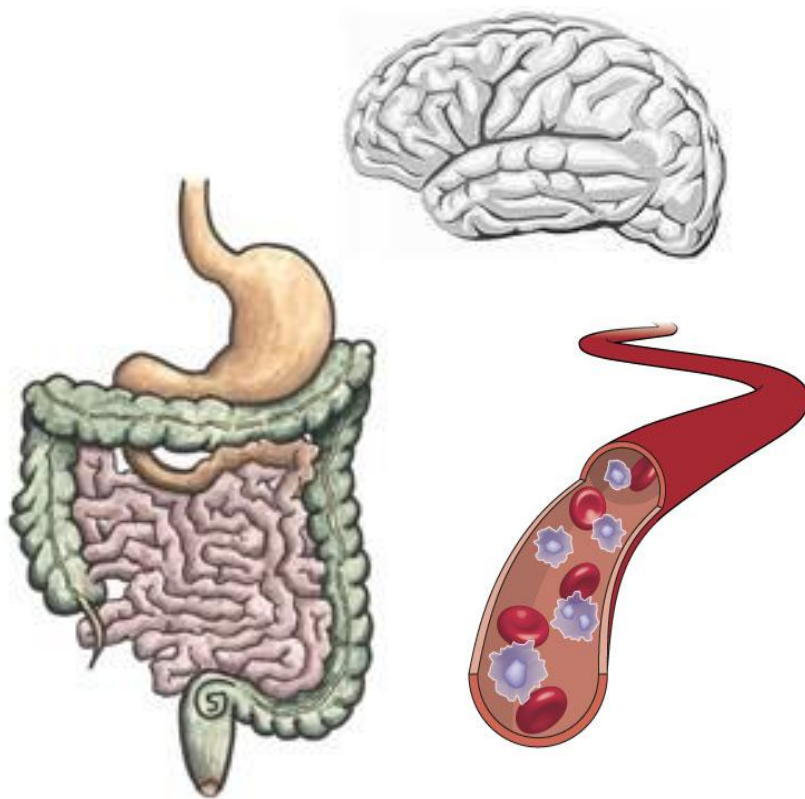
UNIVERSITETET I OSLO

09.03.2012

Proteininntak og atferd

Mulig sammenheng mellom opptak av peptider til sirkulasjonen og deres påvirkning på sentralnervesystemet.

Hanne Isaksen



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

09.03.2012

© Forfatter: Hanne Isaksen

År: 2012

Tittel: Proteininntak og atferd

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

During the last decades it has become more and more focus on what we eat and how that may affect our body and mind. Many studies suggest that some groups of people have a more permeable gut, and a state where the tight junction in the intestinal epithelium is down-regulated. With a leaky gut undigested peptides can reach the circulation. It is claimed by some researchers that people with autism and schizophrenia have an increased permeability of the intestine, and an increased incidence of peptides derived from gluten and casein, and antibodies against these peptides, in the circulation. Much research supports this, but it's also done some studies where an increase in incidence is not found. With an increased occurrence of peptides in the circulation it is hypothesized that these may have a biological effect. It is known that β -casomorphin 7 and β -casomorphin 8, which are peptides derived from casein, and glutenexorphin A5, which is a peptide derived from gluten, has an opioid effect. However, it is not yet fully understood how these opioid peptides affects the central nervous system. The theory is that many of the symptoms of people with autism or schizophrenia is due to such opioid effects. There have been some studies on how a diet without gluten and / or casein may affect the symptoms in people with these conditions. However, these studies provide no simple answer. It is found significant improvement in one group of individuals with autism who have started the gluten-and casein diet, but no change of symptoms in another study. In the case of schizophrenia, we find different results. There is found some improvement in some studies, but no change in others. Alternative hypothesis is that there are antibodies to gluten and casein that cross-react with tissues in the brain. It is in this context, revealed several conditions with neuropathies in people with celiac disease, for example. There is much evidence to suggest a link between gut and brain. However, the exact explanation for this link is not yet fully mapped.

Forord

Helt siden jeg oppdaget at mine to barn ikke tåler melk har jeg vært interessert i hva som skjer ved forskjellige typer matintoleranser. Etter å ha vært hos ulike leger med mange spørsmål og få svar ønsket jeg å selv å se litt på problemstillingen. Det finnes få diagnostiske tester for matintoleranser og mye av både diagnostisering og oppfølging er overlatt til foreldrene selv. Jeg oppdaget også at mange leger var veldig skeptiske til hva foreldre selv opplever at barna reagerer på. Mange leger har kanskje opplevd ekstreme foreldre som setter barna sine på ekstrem dietter og de er derfor bekymret for at barn skal bli feilernærte. En ting er i alle fall sikkert, norske leger trenger mer kunnskap omkring denne problemstillingen.

Et av fenomenene jeg selv oppdaget hos mine barn var at urinproduksjonen om natta økte ved inntak av melk. Begge barna mine har hatt problemer med sengevæting. Førts når vi fjernet all melk fra kostholdet sluttet begge to å tisse på seg om natten. Jeg har vært veldig nysgjerrig på om dette virkelig kunne være tilfelle og har søkt litteraturen etter svar. Bortsett fra lignende historier fra andre foreldre har jeg ikke funnet noe forskning som kan gi svar på mulige mekanismer for dette. Derimot så er det gjort en del forskning på andre sammenhenger mellom matintoleranser og atferd. Gjennom denne oppgaven ønsker jeg å belyse hva forskningen gir av svar og diskutere ulike sammenhenger knyttet til dette temaet.

Jeg vil rette en stor takk til Jan Oxholm Gordeladze for god veiledning på denne oppgaven.

Innholdsfortegnelse

1	Bakgrunn	1
2	Metode.....	2
3	Fra munn til hjerne	4
3.1	Lekk tarm:.....	4
3.2	Kasein- og glutenpeptider.....	7
3.3	Peptidanalyse av urin.....	9
3.4	Transport over blod-hjerne barrieren.....	10
3.5	Kasein- og gluten peptiders strukturellhet med endogene peptider	11
3.5.1	Somatotropin	11
3.5.2	Neuromedin (neurotensin).....	12
3.5.3	ACTH	13
3.5.4	Substance P	13
4	Fenomener	14
4.1.1	Autisme	14
4.1.2	Schizofreni	16
5	Diskusjon.....	20
6	Konklusjon	25
7	Vedlegg	26
7.1	Strukturellheter med beta-casomorphin 4:	26
7.2	Strukturellheter med beta-casomorphin 5:	27
7.3	Strukturellheter med beta-casomorphin 7:	29
7.4	Strukturellheter med Gliadophorin (43-49).....	31
7.5	Strukturellheter med Gluteneksorfin A5 (Exorphin A5):.....	34
	Litteraturliste	36

1 Bakgrunn

Mange personer mener i dag at det finnes sammenhenger mellom inntak av ulike matvarer og atferden hos enkelte mennesker. I den vestlige verden er det stadig mer fokus på hva vi spiser og hva dette gjør med kroppen vår. Nye teorier på hva som er skadelig å tilføre kroppen dukker opp i nyhetene nesten daglig. En av disse teoriene er at matvarer som inneholder gluten fra ulike melsorter eller kasein fra melk kan gi enkelte personer en såkalt proteinintoleranse. På Norsk proteinintoleranseforenings hjemmeside, skriver man at disse matvarene kan gi symptomer som dårlig sosial fungering, økt eller redusert aktivitetsnivå, konsentrasjonsproblemer, aggresjon, depresjon, lærevansker, overømfintlighet og sengevæting, hos mennesker som ikke klarer å bryte ned disse proteinene tilstrekkelig. Mange enkeltindivider påstår at de har fått et helt nytt liv etter oppstart på glutenfrie og melkefrie dietter.

Teorien bak proteinintoleranse er at gluten- og melkeproteinene ikke fordøyes tilstrekkelig i tarmen før det tas opp i kroppen. Gluten- og kaseinproteinene brytes bare delvis ned og danner peptider som kalles casomorfiner og gluteneksorfiner og som består av 3-8 aminosyrer. Hos noen personer, som av ulike årsaker har en permeabel tarmslimhinne, tas disse peptidene opp i sirkulasjonen. Tanken er så at casomorfine og gluteneksorfinene vil kunne virke på sentralnervesystemet som kroppens egne neuropeptider, hormoner eller andre signalmolekyler.

I denne oppgaven ønsker jeg å se på hvordan disse peptidene kan tas opp i kroppen, om det er en mulighet for at de krysser blod hjernebarrieren, hvordan strukturen av disse peptidene er, og sammenligne disse peptidene med kroppens egne neuropeptider og hormoner. Jeg vil også diskutere forskning som er gjort på området vedrørende gastrointestinale plager og atferd. Spesielt hos personer med autisme og schizofreni har det vært forsket på sammenhenger mellom GI problemer og symptomene som er karakteristiske for disse tilstandene. Det er også beskrevet en del ulike nevrologiske funn hos personer som lider av cøliaki. Hva er så sammenhengen mellom tarm og hjerne?

2 Metode

Oppgaven jeg har skrevet er en litteraturstudie hvor jeg har brukt lærebøker, oversiktsartikler, artikler fra randomiserte kontrollerte studier og elektroniske oppslagsverk. I en del av oppgaven har jeg også brukt databaser over kjemisk strukturer på peptider. For å finne forskningsartikler så har jeg søkt i databasene Medline, Chocrane library, Best practice, også har jeg brukt litteraturlister på artikler jeg har lest. United States National Library of Medisin – ChemIDplus Advanced er en database over biokjemiske molekyler. I denne basen har jeg søkt etter struktur på ulike peptider. Jeg har i «ChemIDplus Advanced» også søkt etter strukturer som har en likhet på 80 % eller mer med ulike kasein- og glutenpeptider. Jeg har i denne databasen brukt «similarity search», som er en søkemotor som leter opp til andre stoffer som inneholder strukturer like som det jeg ønsker å sammenligne med. Man kan finne stoffer som er relativ lik i størrelse og som har områder med samme struktur, ved denne metoden. Stoffene kan ha, men har ikke nødvendigvis samme biologiske virkning. Jeg har deretter valgt ut de peptidene som har kjent virkning enten som nevropeptid, nevrotransmitter, nevroregulator eller hormon og lagd en oversikt over disse. Jeg har også søkt etter informasjon i AnaSpec sine databaser og i ulike forskningsartikler etter peptider og deres virkning.

Søkerord artikler;

1. autism treatment evidence based
2. schizofreni and treatment evidence based
3. schizophrenia and proteinintoleranse
4. leaky gut
5. leaky gut syndrome
6. beta casomorphines
7. opioid receptor ligands derived from food proteins
8. autisme and gastrointestinal symptoms
9. autism and diet
10. autism and food and RCT
11. autism review
12. transport of peptides across the blood-brain barrier
13. urinary compounds and autism

Søkerord på peptider ved søk etter lignende strukturer.

1. β -Casomorfin 4
2. β -Casomorfin 5

3. β -Casomorfin 7
4. Gliadophorin (43-49)
5. Exorphin A5

Jeg valgte ut disse kasein- og glutenpeptidene da det var disse jeg fant i ChemIDplus Advanced sin database og dermed disse det var mulig å bruke for å finne peptider med lignende struktur.

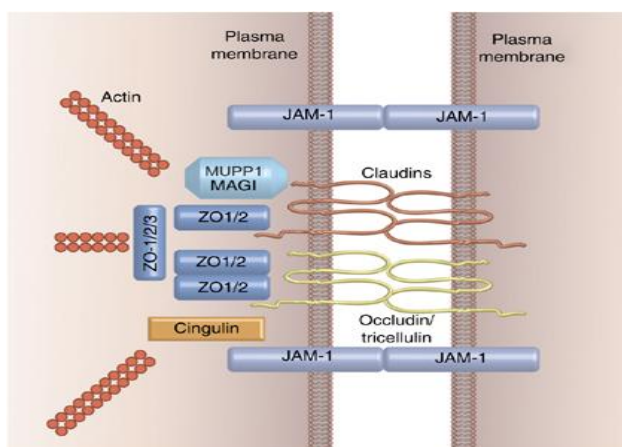
En svakhet ved metoden min er at temaet jeg skriver om er veldig stort. Søkene i de ulike databasene fanger derfor bare opp små mengder av de artiklene som foreligger på området. For å få en mest mulig balansert oppgave har jeg derfor forsøkt å finne og bruke mest mulig oppsummeringsartikler hvor mye kunnskap er samlet på et sted.

Søket i databasene over strukturlikhet er heller ikke bevis for noen felles biologisk virkning. Det blir mer som et redskap for finne mulige sammenhenger mellom peptider og deres virkning og hvor videre forskning på området må vise om dette faktisk er tilfelle.

3 Fra munn til hjerne

3.1 Lekk tarm:

Tarmslimhinnen er en av kroppens viktige barriere mot inntrengning av uønskede mikroorganismer. I tarmen er det kun et lag med epitelceller som skiller innholdet i tarmen fra lamina propria og immuncellene i de peyerske plakk. For å kunne holde seg frisk og for å hindre opptak av toksiner eller uønskede antigener, som kan starte utviklingen av immunreaksjoner, er en intakt barriere nødvendig. Ved en del sykdommer ser man at epitelet ikke lenger er kontinuerlig. Det viser seg at dette kan gjelde flere tilstander som irritabel tarm syndrom, cøliaki, ulcerøs colitt og morbus crohn. Men, også ved allergier, astma, diabetes type 1, og autisme tror man det kan finnes sammenhenger med en økt permabilitet i tarmslimhinnen og utviklingen av sykdom (4).



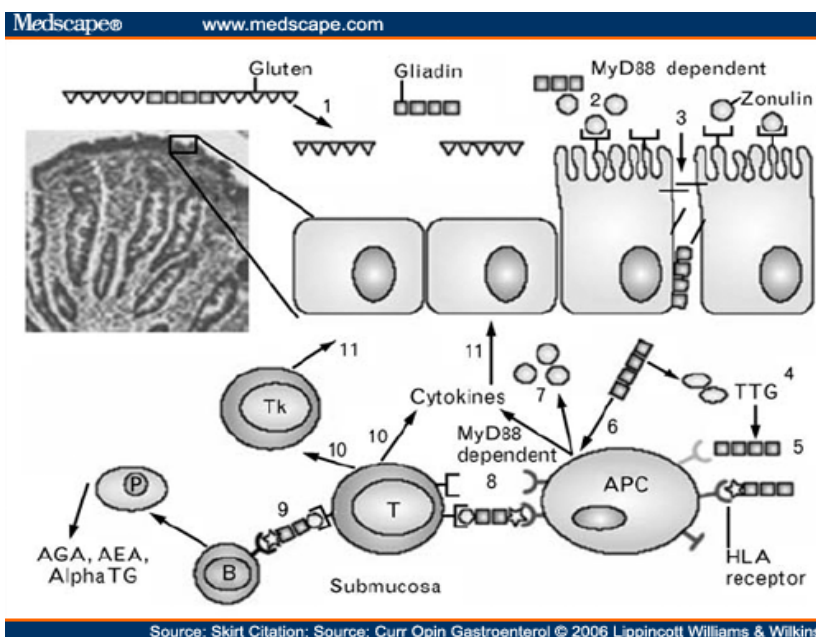
Figur 1

Illustrasjon av et Tight junction protein mellom to plasmamembraner. De tre proteinene occludin, claudin og JAM-1 utgjør barrieren mellom cellene. Figuren er hentet fra Journal of Investigative Dermatology (3).

Lekk tarm er et begrep som blir brukt om en tilstand der man har hatt en nedbrytning av tight junctions mellom epitelcellene i tarmen og fått en økt tarmpermabilitet. Med en nedbrytning av denne barrieren er det kort vei for potensielle patogene komponenter inn til kroppens interne miljø og immunforsvar. Molekyler og ioner kan passere gjennom tarmslimhinnen ved at de diffunderer paracellulært. Dette i motsetning til det normale som er passasje transcellulært i form av aktiv transport, passiv transport eller diffusjon. I en normal tarm finnes det altså en type transmembrane proteiner i tarmslimhinnen, kalt tight junctions. Disse proteinene danner bånd rundt hele cellen og virker som en barriere mot diffusjon av molekyler og ioner. I flere typer sykdommer har man funnet en tilstand der tight junction proteinene er nedregulert og man har en økt tarmpermabilitet hvor større peptider og molekyler lettere kan tas opp i sirkulasjonen. En hypotese er at personer med cøliaki i oppstart

av sin sykdom har en slik nedregulering av tight junctions (5) (6). Dette fører til en paracellulær transport av gliadin over tarmslimhinnen. Gliadinet eller fraksjoner av gliadinet binder seg til antigenpresenterende celler som uttrykker HLA DQ2 eller HLA DQ8. Bindingen fasiliteres av vevs transglutaminase som virker som antigenet i cøliaki, og man får en eksponering av gliadin og transglutaminase i det lymfoide vevet i tarmen. Her vil antigenpresenterende celler presenterer antigenet til T- celler som igjen stimulerer til antistoff produksjon og utskillelse av ulike cytokiner. Cytokinene starter så den inflammatoriske prosessen i tarmen som er karakteristisk for cøliaki (7).

Hos noen personer kan man altså få en nedregulering av tight junction proteinet i tarmen. I en studie av Lammer og co er det funnet at gliadin binder seg til et protein kalt CXCR3 og fører til et MyD88 avhengig zonulin utslipp (6). CXCR3 er et protein som er til stede i epitelet i tarmslimhinnen og i lamina propria. Det humane proteinet zonulin virker som en regulator av barrieren mellom epitelcellene ved å demontere molekylene som danner tight junctions. Det er vist at ved noen autoimmune sykdommer som, cøliaki, diabetes type 1 og MS, har man kunne finne økte mengder av zonulin i serum (4). Lammer og co har også funnet at gliadin, hos pasienter med cøliaki, induserer og øker permeabiliteten i tarmen ved en økt utskillelsen av zonulin (6). Det er her også beskrevet at det hos personer med cøliaki finnes større mengder av CXCR3 proteinet når de har gluten i kosten. Etter en periode med glutenfri diett viser det seg at mengden av CXCR3 proteinet reduseres kraftig (6).



Figur 2

Illustrasjon av glutens nedbryting av tight junctions og avflating av tarmepitelet (1).

I andre studier tror man økt permabilitet i tarmen har sammenheng med en inflammatorisk prosess der transcellulær transport av antigener presenteres for Th-celler som deretter gir en utskillelse av cytokiner. T hjelpeceller er lymfocytter som hjelper B celle til å dele seg, differensiere og produsere antistoffer. Th celler kan deles inn i undergrupper Th1 og Th2 ut i fra hvilke typer cytokiner de skiller ut. Th1 cellene er involvert i forsvaret mot intracellulære patogener og produserer pro-inflammatoriske cytokiner som IL-2 og IFN- γ . Det har vist seg at IFN- γ har egenskapen til å oppløse tight junction komplekset og skape økt tarm permabilitet (8). IFN- γ øker også den transcellulære transporten av antigener ved oppregulering av MHC I og MHC II molekyler som igjen gir økt inflammasjon og utskillelse av IFN- γ og TNF- α . Det hevdes også at Th1 celler er involvert i flere typer kroniske inflammatoriske sykdommer som multiple sklerose, diabetes og rheumatoid artritt. Th2 cellene er hovedsakelig involvert i forsvar mot ekstracellulære parasitter og de utskiller IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 og IL-13. Man tenker seg at allergi og atopi hovedsakelig er en Th2 dominert tilstand. Man vet også at tarmens utallige bakterier fungerer i et tett samspill med tarmslimhinnens epitelceller. Nye forskning tyder på at bakterier er direkte involvert i moduleringen av menneskers immunsystem og hjelper til å hindre dysregulering av cytokiner og opprettholder balansen mellom Th1 celler og Th2 celler (9).

En annen teori er at mikroorganismer produserer toksiner som i seg selv kan gi økt utskillelse av inflammasjonsparametere og som dermed øker inflammasjonen i tarmen. Toksiner fra ulike bakterier vet man også virker direkte på tight junction komplekset og bryter dette ned. Et eksempel er her *Escherichia coli* som bryter ned tight junction ved å flytte occludin molekylet inn i cytosol (4).

Omega-3, EPA og gammalinolensyre er kjent for å virke anti-inflammatoriske. Studier tyder også på at disse fettsyrene er med på å oppregulere tight junctions og dermed hindre nedbryting av den intestinale barrieren (10).

Mekanismene bak en såkalt lekk tarm er ikke helt klarlagt og synes å kunne ha ulike forklaringer. Den kan skyldes både maten vi spiser, tilstedeværelse av bakteriene vi har i tarmen og hvilken genetisk disposisjon vi har for immunologisk sykdom.

3.2 Kasein- og glutenpeptider

Med en økt permeabilitet i tarmen kan ulike molekyler diffundere paracellulært og tas opp i sirkulasjonen. Dette kan være kortkjedede polypeptider som ikke brytes ned til tripeptider, dipeptider eller videre til aminosyrer. Noen av disse peptidene, blant annet fra melk og gluten, har en kjent opioide virkning og binder seg enten som agonist eller antagonist til μ , κ , eller δ -opioide reseptorer (11). Casomorfiner er slike peptidsekvenser som finnes i casein proteinet. Gliadorfin og gluteneksorfiner er peptidsekvenser som finnes i gluten. En oversiktsartikkel skrevet av H. Teschemacher viser en tabell over hvilke proteiner derivert fra mat som har opioid virkning. Deriblant β -Casomorfin 7 og β -Casomorfin 8 som virker som en agonist på hovedsakelig μ -reseptoren men også κ - og δ -reseptoren. Glutenexorphin A5 virker som en agonist på δ -reseptoren (11).

De opioide reseptorene er alle G-protein koblede reseptorer og en aktivering fører til en hemming av adenylat cyclase der man får enten en aktivering av K^+ kanalen eller en inaktivering Ca^{++} kanalen (11). De opioide reseptorene befinner seg hovedsakelig i sentralnervesystemet, det perifere nervesystemet, i det endokrine systemet og i immunsystemet. De har en rekke ulike funksjoner der den mest kjente er nociseption, men også respirasjon og kardiovaskulær regulering. Forskning viser også at man finner opioide reseptorer involvert i nevroendokrin og nevroimmun regulering, stresshåndtering og angst (12).

Kroppens egne opioider kalles endorfiner. Det finnes flere grupper med ulik utbredelse i sentralnervesystemet og de springer ut fra tre hovedgrupper, proenkephaliner, proopiomelanocortiner og prodynorphiner og danner henholdsvis enkephaliner, endorphiner og dynorphiner.

Tabell 1. Kaseinpeptider

GRUPPE	STRUKTUR	KJEMISK FORMEL
β -Casomorfin 1-3	H-Tyr-Pro-Phe-OH (YPF)	$C_{23}H_{27}N_3O_5$
β -Casomorfin 4	H-Tyr-Pro-Phe-Pro-OH (YFPF)	$C_{28}H_{34}N_4O_6$
β -Casomorfin 1-4,	H-Tyr-Pro-Phe-Pro-NH ₂	$C_{28}H_{39}N_5O_7$

amid		
β -Casomorfin 5	H-Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-OH (YFPFG)	$C_{30}H_{37}N_5O_7$
β -Casomorfin 7	H-Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-OH (YFPFGPI)	$C_{41}H_{55}N_7O_9$
β -Casomorfin 8	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-OH (YFPFGPIP)	$C_{46}H_{62}N_8O_{10}$
Neocasomorphin-6	Tyr-Pro-Val-Glu-Pro-Phe	

Tabell 2. Glutenpeptider

GRUPPE	STRUKTUR	KJEMISK FORMEL
Gluteneksorfin A4	H-Gly-Tyr-Tyr-Pro-OH (GYYP)	$C_{25}H_{30}N_4O_7$
Gluteneksorfin A5	H-Gly-Tyr-Tyr-Pro-Thr-OH (GYYPPT)	$C_{29}H_{37}N_5O_9$
Gluteneksorfin B4	H-Tyr-Gly-Gly-Trp-OH (YGGW)	$C_{24}H_{27}N_5O_6$
Gluteneksorfin B5	H-Tyr-Gly-Gly-Trp-Leu-OH (YGGWL)	$C_{30}H_{38}N_6O_7$
Gluteneksorfin C	H-Tyr-Pro-Ile-Ser-Leu-OH (YPISL)	$C_{29}H_{45}N_5O_8$
Gliadophorin (43-49)	H-Tyr-Pro-Gln-Pro-Gln-Pro-Phe-OH (YPQPQPF)	$C_{43}H_{57}N_9O_{11}$

Foruten opioid virkning kan man tenke seg at peptider tatt opp gjennom mukosa også kan ha en autoimmun påvirkning som for eksempel ved cøliaki. Cøliaki forekommer hovedsakelig blant personer som innehar et helt spesielt MHC II molekyl henholdsvis HLA DQ2 eller HLA DQ8. Det er dette MHC II molekylet som presenterer gliadinet for T-cellene (13). Det er hevdet at personer med cøliaki også er disponert for å utvikle ulike typer nevropatier. Blant de mest vanlige er aksonal nevropati og cerebellar ataxi. Man tenker seg her at man har en kryssreaksjon hvor antistoffene som dannes oppfører seg som antigener og reagerer med nervevev. Det er funnet at anti-gliadin antistoffer binder seg til et protein synapsin I som befinner seg i cellenes cytosol i både det perifere og sentrale nervesystem. Synapsin I er medlem av en familie av phosphoproteiner og er involvert i regulering av utslipp av

neurotransmittere (13). Hvilken eksakt virkning denne bindingen gir har man ikke helt klarlagt, og man kan bare spekulere på om den er med å påvirke neurotransmitteres naturlige funksjon.

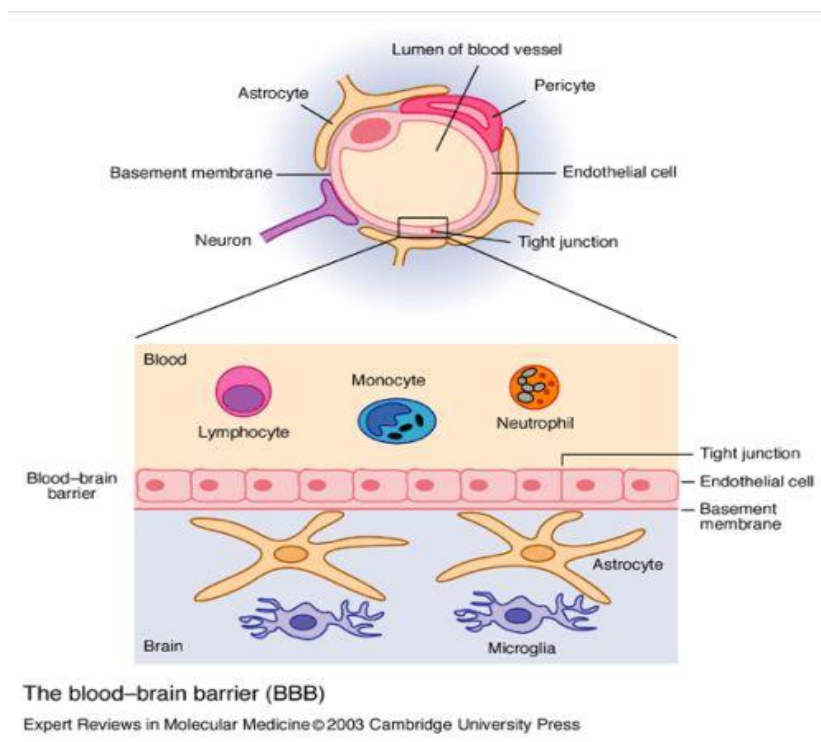
3.3 Peptidanalyse av urin

Det er hevdet at personer med ulike psykiatriske tilstander ofte har en økt forekomst av opioide peptider i urinen. Dette er forsket på både hos personer med autisme, schizofreni, ADHD, bipolar lidelse, depresjoner og postpartum psykose. For å påvise peptider i urinen hos personer der det er mistanke om en peptidintoleranse har man vanligvis brukt en metode som kalles HPLC (high pressure liquid chromatography/høytrykksvæskekromatografi). Her lages det en peptidprofil ut i fra de ulike peptidenes retensjonstid. Det er påstått at urinen til barn med autisme har en økt forekomst av opioide peptider. Etter flere søk i Chocrane library og Medline har jeg funnet sprikende resultater fra forskning rundt denne hypotesen. Jeg fant en artikkel «urinary compounds in autism» hvor det ble konkludert med at barn med autisme hadde helt spesifikke biokjemiske urin profiler sammenliknet med normale barn (14). I en artikkel forfattet av Cass og co ble det undersøkt for peptider i urinen hos en gruppe barn med autisme og sammenliknet med urinen til en kontrollgruppe. Her fant de ingen signifikant forskjell når det gjelder HPLC profiler hos de to gruppene (15). I dette forsøket brukte de både HPLC for å se på ulike profiler og MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorbition ionisation-time of flight mass spectrometry) for å si mer om komponentene som ble funnet. Det ble her konkludert med at toppene i profilene ikke representerte opioide peptider. Cass og co kritiserer også bruken av HPLC ved at metoden ikke gir noen svar på hvilke peptider som gir topper i profilen. I en artikkel skrevet av Dettmer og co ble det heller ikke funnet forskjeller peptidprofilene til autistiske barn sammenliknet med en kontrollgruppe (16). Det samme gjelder en norsk studie utført av Sponheim og co. Her ble det ikke funnet noen signifikant forskjell i utskilling av peptider eller IgA mellom en gruppe med autisme og kontrollgruppen (17). I en artikkel forfattet av Reichelt og co 1995 presenteres resultater hvor det er funnet signifikant høyere verdier av IgA antistoffer mot gluten, gliadin og casein hos en gruppe personer med schizofreni i forhold til hos en kontrollgruppe (18). Hyperpeptiduria har også ved flere undersøkelser blitt påvist hos schizofrene av Reichelt og co 1981 og 1998 (19). I en undersøkelse av kvinner med en post partum psykose fant Lindstrøm og co økt forekomst av casomorfin i CSF (20). Det ser ut til at en del eldre studier, spesielt de utført av Dr Reichelt

ved Rikshospitalet, har funnet økt forekomst av peptider i urinen hos enkelte grupper personer. Dette ser ikke alltid ut til å kunne verifiseres i de nyeste studiene jeg har funnet.

3.4 Transport over blod-hjerne barrieren

For at peptider som casomorfiner, gliadorfin og gluteneksorfiner skal kunne ha en innvirkning på sentralnervesystemet, så er det nødvendig at de kan passere blod-hjerne barrieren. Blod-hjerne barrieren er en barriere som skiller det sirkulerende blodet fra cerebrospinalvæsken i hjernen. Hjernens kapillærer har sammenhengende okludenskontakter mellom endotelcellene. Og alle stoffer som passerer blod-hjerne barrieren går gjennom endotelcellenes membraner og cytoplasma. Fettløselige stoffer diffunderer lett gjennom membranene mens hydrofile molekyler bruker reseptorformidlede transportere.



Figur 3.

Illustrasjon over blod-hjerne barrieren (2).

Normalt foregår det kun en begrenset transport av makromolekyler over blod-hjerne barrieren (21). Men, blod-hjerne barrieren kan svekkes under ulike forhold. Man har blant annet vist at barrieren blir mer lekk ved infeksjoner i sentralnervesystemet og ved ulike degenerative sykdommer som multippel sklerose, parkinsons sykdom og alzheimer (21). Hva er det så som gir en økt permabilitet i blod-hjerne barrieren? I følge en artikkel i Nature så er det en rekke stoffer som øker permabiliteten til blod-hjerne barrieren. Eksempler på slike stoffer er TNF,

IL-1, IL-6 og C5a komponenten til komplementkaskaden, adrenalin, kokain, nikotin og kronisk hypertensjon. Omega-3, EPA, gamma-linolensyre er alle faktorer som reduserer permabiliteten til barrieren (2). Enkelte studier tyder også på at endotel i hjernen uttrykker NMDA reseptorer som binder til seg glutamat og gjennom denne bindingen reduserer hjernens barriere. Faktorer som opprettholder barrieren i hjernen er kortikosteroider og IFN α og IFN β (2).

Under fosterutviklingen har fosteret ennå ikke utviklet en tett blod-hjerne barriere. Man kan da tenke seg at antistoffer fra mor som kan krysse placenta også har direkte tilgang til fosterets nervesystem og muligheten til påvirke utviklingen av fosterets hjerne (2). Leboyer og co har publisert en artikkel hvor de finner forhøyede verdier av β -endorfin protein immunreaktivitet hos halvparten av mødre med autistiske barn (22).

3.5 Kasein- og gluten peptiders strukturellhet med endogene peptider

Jeg ønsket å se på muligheten for at peptider fra kasein eller gluten kan ha en bioaktiv virkning hos mennesker. Jeg tok for meg noen kjente kasein- og gliadin peptider, beta-casomorphin 4, beta-casomorphin 5, beta-casomorphin 7, gluteneksorfin A5 og gliadophorin (43-49), og sammenligne strukturen på disse med kjente neuropeptider, neurotransmittere, nevroregulatorer eller hormoner. Jeg avgrenset søket i United States National Library of Medisin – ChemIDplus Advanced med en strukturellhet på 80 %. Med en slik strukturellhet tenker jeg muligheten for at en felles bioaktiv virkning kan være til stede. Noen av peptidene jeg fant gikk igjen med ulike grad av strukturellhet til kasein og glutenpeptidene. Jeg har valgt ut noen peptider, somatotropin, neuromedin, ACTH og substance P, og ønsker å se litt nærmere på virkningen til disse.

3.5.1 Somatotropin

I søket etter strukturellheter med kasein- og gliadinpeptider dukket deler av somatotropinpeptidet opp en rekke ganger. Somatotropin (32-38) hadde en 82,61 % strukturellhet med beta-casomorphin 4. Somatotropin (32-46) hadde en 81,74 % strukturellhet med beta-casomorphin 5. Somatotropin (32-46) hadde en 89,19 % strukturellhet med beta-casomorphin 7. Somatotropin (32-38) hadde en 88,01 % strukturellhet med Gliodophorin (43-

49). Somatotropin (32-46) hadde en 87,77 % strukturlikhet med Gluteneksorfin A5. Somatotropin er et veksthormon som produseres i hypofysens forlapp og består av 191 aminosyrer. Veksthormonproduksjonen reguleres ut ifra to nevrohormoner, et som virker stimulerende GH-RH og et som virker hemmende GH-IH (somatostatin). På bakgrunn av en rekke signaler fra sentralnervesystemet regulerer hypotalamus sekresjonen av veksthormoner i en pulsatil sekresjon med topp ca. hver 5. time. Høyest sekresjon under søvn. Veksthormonet stimulerer igjen produksjonen av et annet peptidhormon kalt insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1) som sammen med GH har en negativ tilbakekoblingseffekt på produksjonen av veksthormonet. Tilbakekoblingseffekten virker både på hypotalamus og direkte på hypofysen. Veksthormonet har virkning på de fleste vev i kroppen. Blant annet så stimulerer de differensieringen av umodne bruskceller i epifyseskivene til å produsere IGF-1 som igjen stimulerer modne bruskceller til økt celledeling. Veksthormon har også en direkte stimulering av proteinsyntesen i de fleste vev og den har en stimulering på nedbryting av fettvev og reduserer glukoseopptaket i cellene. Veksthormon stimulerer også vekst av alle indre organer inkludert hjernen (23).

3.5.2 Neuromedin (neurotensin)

I søket mitt etter strukturlikeheter fant jeg også et peptid kalt neuromedin, H - Lys - Ile - Pro - Tyr - Ile - Leu - OH. Neuromedin hadde 83,65 % strukturlikhet med beta-casomorphin 4, 92,29 % strukturlikhet beta-casomorphin 7, 86,69 % strukturlikhet med gliadophorin (43-49) og 84,46 % strukturlikhet med gluteneksorfin A5. Neuromedin er et peptid som ble funnet i svineryggmarg med lik aminosyresekvens som den terminal COOH-sekvensen til neurotensin. Neurotensin er et nevropeptid bestående av 13 aminosyrer, pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu-OH. Det virker i hjernen og i gastrointestinal tractus. Det er funnet tre neurotensin reseptorer hvor to er G-protein koblede og en er en ny type nevropeptid reseptor liknende gp95/sortilin som er et transmembrant protein. Disse tre reseptorene kjenner alle igjen den terminale 8-13 sekvensen av neurotensin peptidet (24). Neurotensin ser ut til å ha ulike effekter etter som hvor det virker. Sentralt reduserer det spontan motorisk aktivitet, det virker hypotermisk, smertestillende, muskelrelakserende, kataleptisk og reduserer matinntaket. Perifert gir det hypotensjon, vasodilatasjon, hyperglykemia, hyperinsulinemia, hyperglucagonemia og histaminutslipp. Det gir også økt utskillelse av vasopressin og SRIF og redusert utslipp av TSH, PRL GH og LH (25).

3.5.3 ACTH

Når det gjelder ACTH så fant jeg 87,26 % strukturlikhet mellom ACTH(19-24) og beta-casomorphin 4. Jeg fant 88,59 % strukturlikhet med beta-casomorphin 5, 89,14 % strukturlikhet med gliadophorin (43-49) og 83,82 % strukturlikhet med gluteneksorfin A5. ACTH (adrenocorticotropida hormone) produseres i hypofysens forlapp og slippes ut som en respons på sekresjon av CRH (corticotropin realising hormone) fra hypothalamus. ACTH virker hovedsakelig ved å stimulere ACTH-reseptorene i binyrebarken. Den er koblet til stressresponser og stimulering av reseptoren fører til en syntese og utslipp av glucocorticoider, mineralcorticoider og androgene steroider.

3.5.4 Substance P

Substans P (1-7) har 80,07 % strukturlikhet med beta-casomorphin 5. Substance P (1-9) har 84,26 % strukturlikhet med gliadophorin (43-49). Substans P er et bioaktivt peptid som ser ut til å virke i alle deler av sentralnervesystemet, det perifere nervesystem og enteriske nervesystem. Den har en høy affinitet til NK1-reseptoren og hevdes å virke som en neurotransmitter, cotransmitter og nevromodulator. Forskning tyder på at Substance P er koblet til stress-responser, affektive lidelser og angst. Den er også med på å regulere smerteresponser, respirasjon, termoregulering og kardiovaskulær kontroll (26).

4 Fenomener

4.1.1 Autisme

Autisme regnes i dag som en av de gjennomgripende utviklingsforstyrrelsene hos barn og beskrives av fagmiljøet som en nevropsykiatrisk tilstand med både nevrobiologiske- nevrokjemiske- og nevroanatomiske forandringer. Tilstanden kjennetegnes ved at barnet viser avvikende atferdsmønster, nedsatt sosial interaksjon og avvik i språk og kommunikasjon. Tistranden oppdages som regel før barnet er 3 år gammelt og barnet kan ofte ha en stagnasjon eller regresjon av utviklingen fra 1,5 års alder.

Barn med autisme har ofte avvik i sosiale ferdigheter. Dette kan vise seg ved at barnet unngår øye kontakt, motsetter seg fysisk kontakt, ikke reagerer på sitt eget navn, ønsker og leke alene og ikke reagerer på andres følelser. Når det gjelder språket så har barn med autisme ofte en forsinket språkutvikling, de kan snu om på pronomen og gjentar setninger uten å forstå meningen med dem. Atferden kan avvike med sære vaner og ritualer, repeterende bevegelse, selvskading som å stange hodet i veggen og hyperaktivitet. Ca. 75 % av autistiske barn er også mentalt tilbakestående (27).

Prevalensen av autisme i befolkningen varierer sterkt fra ulike typer studier, men i en review fra H. V. Ratajczak angis den å ligge på 1/110 barn i USA og 1/64 barn i U.K (28).

Årsaken til autisme synes å ha en arvelig komponent. Man finner også en del nevrobiologiske forandringer som utviklingsforsinkelse, mental retardasjon, epilepsji, obstretiske komplikasjoner. Gutter er 3-4 ganger hyppigere rammet enn jenter. Forskning har vist at man også finner færre nevroner og redusert antall dendrittiske kontakter i visse områder av hjernen. Dette gjelder områder i det limbiske system- i amygdala, i septum og fremre cingula- og i cerebellum og hippocampus (29). Et av de mest uavhengige tegn hos barn med autisme er økt hjernestørrelse. Det har vist seg at hjernen hos barn med autisme, vokser mye raskere frem til 5 års alder og kan være 2-10 % større i denne perioden enn hos normale barn (30).

Årsaken til autisme er ennå et mysterium for forskere og praktiserende klinikere. Kanskje er det ikke ett hendelsesforløp som munner ut i sykdommen. Trolig så er det heller mange forskjellige årsaker som gir lignende symptombilder. I en review av H. V. Ratajczak mener hun det er dokumentert at autisme skyldes en genetisk defekt og/eller en inflammasjon i

hjernen som kan være forårsaket av en rekke ulike hendelser som f.eks. virusinfeksjoner, miljøtoksiner, forhold under svangerskapet eller en genetisk tilbøyelighet for utviklingsforstyrrelse (28).

Ofte ser man en sterk komorbiditet hos barn med autisme. Noen hevder at de har en økt innsidens av gastrointestinale plager med økte forekomst av for eksempel inflammatorisk tarm syndrom, gastritt, gastroøsofageal reflux, matallergier, matintoleranser, nedsatt utskillelse fra pancreas, diare og obstipasjon (31). Andre igjen, deriblant Black og co mener det ikke finnes noen dokumenter sammenheng mellom gastrointestinale plager og autisme. Men, i sin artikkel fra 2002 anerkjenner Black og co muligheten for at det kan forekomme undergrupper av individer med autisme som kan ha økt forekomst av GI symptomer (32).

Et søk i «Best practice» med søkerord «autism treatment evidence based» ga meg et treff på en oversiktsartikkel fra The Chocrane library som er relevant i forhold til denne oppgaven. Tittelen på artikkelen er «Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder» og er en oppsummering av randomiserte kontrollerte studier der glutenfri, kaseinfri eller glutenfri og kaseinfri dietter ble innført hos barn med autisme spekter forstyrrelser (33).

I denne artikkelen var det gjort søk i CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ERIC, LILACS og the National Research register frem til år 2007. Det ble kun funnet to RTC studier, Knivsberg 2002 og Elder 2006, som tilfredstilte inklusjonskriteriene. Begge studiene var små studier hvor Knivsberg og co hadde 20 deltagere og Elder og co hadde femten. I studiene ble det målt på utfall som; konsentrasjoner av peptider i urinen, observasjoner av atferd og standardiserte vurderinger av autistisk atferd, kommunikasjon og språklige evner, kognitiv funksjon, motoriske evner, ulemper, skader, kostnader og konsekvenser for livskvalitet. Resultatene i de to studiene viste at Knivsberg studien hadde en forbedring av autistiske symptomer i forhold til atferd, kommunikasjon og språkferdigheter etter diettbehandling mens Elder ikke kunne vise til noen signifikant bedring hos diettgruppen i forhold til kontrollgruppen. Hos Knivsberg og co ble det brukt et dansk verktøy, DIPAB, for å måle utfallet på autistiske symptomer. Områdene det ble målet på var vegring mot kommunikasjon, sær oppførsel, mellommenneskelig kommunikasjon og interaksjon og sosial isolasjon. Med bakgrunn i DIPAB ble det regnet ut en verdi for autistiske symptomer basert på skår fra sosial isolasjon og sær oppførsel. Etter intervensjon hadde diettgruppen en gjennomsnittsskår på 5,60 (SD=2,41) og kontrollgruppen hadde en skår på 11,20 (SD=5,00). Gjennomsnittlig forskjell er her 5,60 (95 % KI-9,02 til -2,18), $z=3,21$, $p=0,001$. Det vil si en

signifikant bedring hos intervensjonsgruppen. Når det gjelder kommunikasjon og språkferdigheter ble det brukt en standardisert norsk språktest (Reynells språktest) hvor det ble gitt en språklig alder. Etter intervensjon hadde diettgruppen en gjennomsnittlig språklig alder på 66,60 måneder (SD=35,10) og kontrollgruppen hadde en alder på 55,70 måneder (SD=28,30). Pga. skjevfordeling i materialet kunne ikke gjennomsnittlig forskjeller beregnes. I forhold til kognitiv funksjon og motorisk ferdigheter ble det ikke funnet noen signifikant bedring, hverken hos Knivsberg eller hos Elder. Det ble ikke rapportert om ulemper, skader eller nedsatt livskvalitet ved en bruk av melkefrie eller glutenfrie dietter.

En av svakhetene ved disse to studiene er at de kun består av 20 og femten deltagere. Ved et så lite utvalg vil det lett kunne oppstå tilfeldig feil. Hos Elder og co varte studien bare i tolv uker med en «cross over» etter seks uker og uten en «wash out» periode i mellom. Pga. usikkerheten for et behov for en "wash out" periode, så ble bare resultatene for de første seks ukene tatt med i oversiktsartikkelen. Hos Knivsberg og co varte studien i tolv måneder, noe som etter min mening gir et mye mer troverdig resultat.

Når det gjelder autisme og gluten og kaseins mulige påvirkning av tilstanden gjenstår det fortsatt mye forskning for å kunne si noe med sikkerhet. Har gluten og kasein innvirkning på sentralnervesystemet? Finnes det økte mengder av gluten- og kaseinpeptider hos individer diagnostisert med autisme? Har individer med autisme økt forekomst av GI symptomer? Forskningen gir ingen klare svar. Likevel velger veldig mange foreldre til autistiske barn å sette sine barn på gluten- og kaseinfrie dietter (34).

4.1.2 Schizofreni

Schizofreni er en tilstand som rammer 7-15 per 100 000 innbyggere i Norge hvert år. Det er en krevende og kostbar tilstand for samfunnet og alle involverte, der 25 % av de med diagnosen schizofreni blir kronisk syke. Schizofreni er alvorlig psykisk lidelse. Tilstanden har ingen eksakt forklaringsmodell og utarter seg som et syndrom med en rekke ulike manifestasjoner. Syndromet diagnostiseres etter kriterier i følge ICD-10 eller DSM-VI og preges av psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekning og svekket sosial fungering (35). Schizofrene personer har ofte en kognitiv dysfunksjon med en grunnleggende endring av tenkning, persepsjon og affekt. De vanligste symptomene deles ofte inn i positive symptomer

med vrangforestillinger, tankeforstyrrelser og hallusinasjoner. Negative symptomer som tap av motivasjon, tap av ansiktsmimikk, tap av intonasjon, tap av evnen til å glede seg og tap av interessen for sosial interaksjon. Og kognitive symptomer som konsentrasjonsvansker, hukommelse, språklige forstyrrelser, nedsatt utøvende funksjon og affektive symptomer som depresjon, angst og bisarre responser.

Arveligheten til schizofreni anslås til over 70% (36). Og innen den ledende forskningen forklares schizofreni i dag, med at det foreligger en arvelig predisposisjon for sykdom som kan utløses av ulike miljøfaktorer. Mange forslag på miljøfaktorer har vært foreslått, og det er beskrevet forklaringsmodeller som vanskelige oppvekstvilkår, infeksjoner og underernæring under svangerskapet, fødselskomplikasjoner, det å bo i urbane strøk og cannabisbruk (35). Reichelt og co hevder også at utviklingen av schizofreni hos enkelte kan skyldes genetik kombinert med intoleranser for gluten og kasein.

Makroskopiske ser man en rekke forandringer i hjernen hos personer med schizofreni. Forandringene er blant annet utvidelse av sideventriklene og utvidede og redusert antall sulci på hjernens overflate. Det kan se ut til å være størst affeksjon av anatomien i prefrontale cortex, temporalregionen og det limbiske system med hippocampus og gyrus cinguli. Undersøkelser viser at det hos noen schizofrene forekommer en progredierende neurodegenerativ utvikling. Hos andre igjen ser man ingen slik progrediering av sykdommen i hjernen. Mikroskopisk kan man se en forstyrret struktur spesielt i prefrontale cortex og i hippocampus. Det mest fremtredende er her en reduksjon av antall dendritter og synapser, noe som vil kunne gi mangelfulle forbindelser innenfor cortex og mellom cortex og andre strukturer. Det er også funnet at det foreligger en pre- og/eller postsynaptisk hypersensitivitet for dopaminfrigjøring i striatum og en nedsatt dopaminerg funksjon i cortex. Det er spekulert på om unormal serotonin frigjøring også kan ha påvirkning på den schizofrene hjerne eller om dette igjen skyldes en interaksjon mellom dopamin og serotonin. Hvordan dette kan ha seg er ennå ikke kartlagt. I følge Hole og co 1979 mener man at reopptaket av dopamin til de striatale synaptosomene hemmes av opioider (37). Forskning antyder også at det kan være en for lav glutamaterg aktivitet i deler av den schizofrene hjerne. Når det gjelder neuropeptider så er det funnet nedsatt nevrointensivnivåer i spinalvesken til schizofrene (38). Konsentrasjoner ser ut til å kunne økes ved bruk av antipsykotika.

Når det gjelder komorbiditet så ser man en økt forekomst av cøliaki hos personer med schizofreni. Personer med schizofreni har også målt en høyere konsentrasjon av antistoffer

forbundet med cøliaki og glutenintoleranse (36). Det er gjort mange studier på schizofreni og effekten av glutenfrie dietter og dens mulige påvirkning på symptomene ved schizofreni. Jeg har gått gjennom en review, “The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease”, skrevet av Kalaydjian og co 2006 (39). I denne artikkelen ønsker Kalaydjian og co å se på forskning som underbygger hypotesen om at det er sammenhenger mellom glutenintoleranse og schizofreni. I denne artikkelen beskrives det blant annet hvordan forekomsten av schizofreni gikk ned i perioder hvor mat med gluten ikke lenger var tilgjengelig i like stor grad, som under 2.verdenskrig, og at prevalensen av schizofreni er lavere i land med mindre bruk av kornprodukter (39). Kalaydjian og co har også søkt etter studier som ser på effekten av glutenfrie dietter hos personer med schizofreni se tabell 3.

Table3. Review of clinical trials on the effect of gluten withdrawal on schizophrenics (39).

Author	Date	Subjects	Trial results
Dohan et al. (37)	1969	102 acutely relapsed male schizophrenics	62% discharged to non-locked ward within 7 days vs. 36% of controls
Dohan and Grasberger (38)	1973	115 acutely relapsed male schizophrenics	37% discharged to open ward within 90 days of admission vs. 16% of controls
Singh and Kay (39)	1976	14 male chronic in-patients	Improvement on 30 of 39 measures of psychopathology
Rice et al. (40)	1978	16 chronic cases	Two patients improved in functioning during withdrawal, and one severely regressed during gluten challenge
Potkin et al. (42)	1981	8 chronic in-patients	No reported change in functioning
Storms et al. (43)	1982	26 chronic in-patients	No reported change in functioning
Osborne et al. (44)	1982	4 chronic cases	No reported change in functioning
Vlissides et al. (41)	1986	24 chronic in-patients	Improvement on five dimensions of psychotic in-patient profile for the group and two patients improved during withdrawal

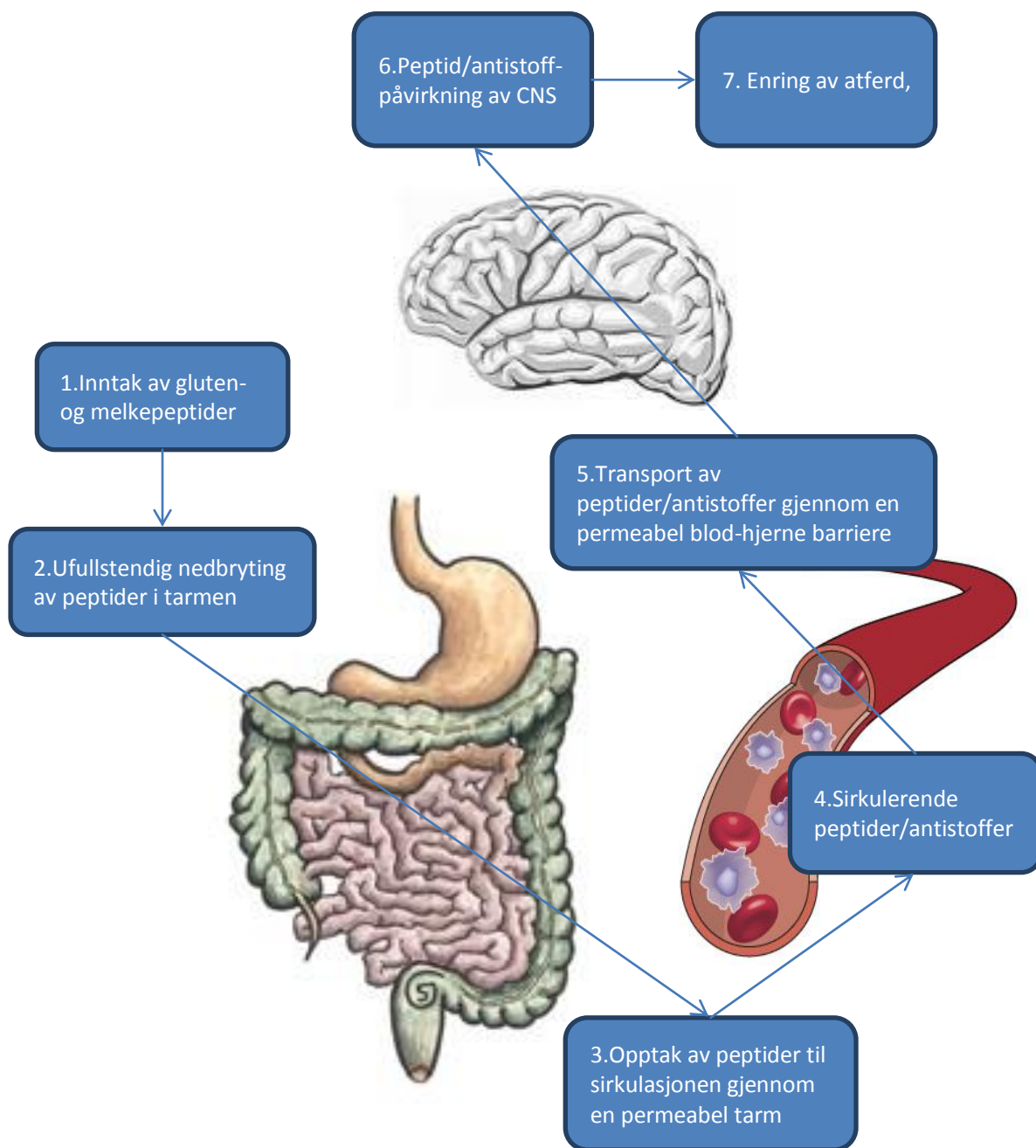
Ut i fra sine funn i litteraturen på daværende tidspunkt, konkluderer Kalaydjian og co i denne oversiktsartikkelen med at det kan være hensiktsmessig med en glutenfri diett hos noen undergrupper av schizofrene. Svakheten i litteraturen er at mye av forskningen kommer fra de samme forskningsgruppene (39). Nye randomiserte kontrollerte studier må til for å kunne si noe mer sikkert om sammenhengen mellom schizofreni og glutenintoleranse er tilstede.

En lang rekke forskning indikerer også at glutenintoleranse og cøliaki er med på å forverre eller utløse psykiatrisk sykdom eller ulike nevrologiske tilstander. Eksempel på dette er studiene av Hadjivassiliou og co hvor han ser på pasienter med perifer nevropati. Han fant

sensorisk ganglionpati ved biopsi hos tre av pasientene med nevropati, og foreslår basert på forsøk, at dette bør kunne bedres ved glutenfri diett (40). Andre tilstander Hadjivassiliou har sett på er cerebellær ataksi, myopati, myelopati, stiff-man syndrom, corea og nevromyeopati (41). Her har han basert sammenhengen, mellom glutenintoleranse og nevrogene tilstander, på måling av antigliadin antistoffer hos personer med disse tilstandene og funn av økt forekomst av antistoffer hos disse i forhold til normalbefolkningen.

5 Diskusjon

Gjennom en årrekke har det vært forsket på ulike teorier for en mulig sammenheng mellom hva man spiser og hvordan man oppfører seg. Gjennom denne oppgaven har jeg sett på en modell som forsøker å forklare dette.



Figur 4. Modell av oppgavens hypotese.

At noen mennesker ser ut til å ha en mer permeabel tarm er en av forklaringene på at noen mennesker har større andel av peptider i sirkulasjonen enn andre. Andre teorier kan være at man har en nedsatt enzymaktivitet hvor man ikke bryter peptidene tilstrekkelig ned før de tas opp, eller at man har en redusert utskillelse av disse peptidene etter at de har nådd sirkulasjonen. Mange studier støtter teorien om at enkelte personer har en økt tarmpermeabilitet (4, 6, 10, 42). Hva er det da som gjør barrieren i tarmslimhinnen mer permeabel? Her legges det også frem ulike forklaringsmodeller. Vi kan ha en økt permeabilitet pga. av en direkte reaksjon med peptider fra mat, som ved gliadin induisert permeabilitet, gjennom en inflammasjonsprosess med utskillelse av cytokiner eller ved påvirkning på tarmslimhinnen av toksiner fra bakterier. Forskning antyder også at det foreligger bevis for at en riktig sammensetning av bakteriene i tarmen kan regulere permeabiliteten i tarmen gjennom en modulering av immunsystemet (9).

Hvilken virkning har så eventuelle peptider som tas opp i sirkulasjonen? En del peptider fra gluten og kasein har en kjent opioid virkning. Blant annet β -Casomorfin 7 og β -Casomorfin 8 som virker som en agonist på μ -reseptoren, κ - og δ -reseptoren og glutenexorphin A5 virker som en agonist på δ -reseptoren (11). Forskning hevder at dette er en del av årsaken til en rekke symptomer i tilstander som autisme og schizofreni. Bakgrunnen for dette er at man så likheter ved atferd hos personer med schizofreni og autisme som når man var under påvirkning av heroin. En rekke forsøk hvor man har forsøkt å fjerne gluten og kasein fra kosten har vært gjort hos personer med autisme og schizofreni. Resultatene har vært sprikende og man har funnet effekt i enkelte studier, men ikke i alle (33, 39). I en oversiktsartikkel fra Chocrane library er det gjort et søk etter studier hvor man forsøker diettbehandling hos personer med autisme for å se etter bedring av symptomer. Kun to studier ble inkludert i artikkelen (29). Den ene studien gjort av Elder og co 2006 fant ingen signifikant sammenheng mellom gluten- og kaseinfrie dietter og endring av symptombilde, mens den andre studien Knivsberg og co 2002 fant en bedring av noen symptomer ved en gluten- og kaseinfri diett. I en oversiktsartikkel gjort av Kalaydjian og co 2006 (39) ble det sett på effekten av et glutenfritt kosthold hos schizofrene. Her ble det også funnet både studier med effekt og studier uten effekt. Det er dermed vanskelig å konkludere med noe helt sikkert. Men, det kan se ut til at noen grupper av personer med autisme eller schizofreni kan ha glede av å gå på gluten- og kaseinfrie dietter. Et annet aspekt ved økt peptidforekomst i sirkulasjonen er om dette kan gi en immunologisk virkning hvor det produseres antistoffer som senere kryssreagerer med vev i sentralnervesystemet. Dette hevdes å kunne skje ved tilstander som

cøliaki, hvor man har observert en rekke nevrologiske tilstander deriblant cerebellær ataksi og aksonal nevropati (13).

Forskningen på sammenhengen mellom tarmproblematikk og ulike psykiatriske tilstander spriker mye. I en del artikler så har man beskrevet at visse grupper med mennesker har sirkulerende antistoffer i blodet. For eksempel Hadjivassiliou og co viser til at personer med ulike uforklarlige nevropatier har økt forekomst av antistoffer fra antigliadin (41). Det påstås også at barn med autisme og schizofrene har økt forekomst av slike antistoffer i sirkulasjonen. Hva da med alle friske som har slike antistoffer. Hvorfor blir ikke disse syke? I en artikkel fra Nature viser de her til at det ikke bare krever at antistoffet er til stede, men man må også ha en defekt i blod-hjerne barrieren for at disse antistoffene skal kunne nå sentralnervesystemet (2). Kan dette være forklaringen på at mange studier gir så ulike svar? Er det slik at kun noen av de med lekk tarm også har en permeabel blod-hjerne barriere og dermed en økt risiko for påvirkning av sentralnervesystemet?

Hva kan vi så gjøre for å hindre at peptider som ikke brytes ned får påvirket sentralnervesystemet? En måte man kan hindre peptidene å nå sirkulasjonen på er ved å opprettholde barrieren i tarmen. Dette kan man gjøre rett og slett ved å unngå å spise gluten og/eller kasein. Men, dette er et kosthold som krever ganske mye kunnskap både i forhold til det å få i seg riktig sammensetning av næringsstoffer, men også kunnskap om hva ulike matprodukter inneholder. I det norske kostholdet bruker vi enormt mye brød, og melk tilsettes i nesten alt av ferdigprodukter fra pølser, sauser, kaker til fiskeretter og pålegg som leverpostei og savelat. Man blir nødt til å lage det meste av maten sin fra grunn. Man må bake sitt eget brød og erstatte melk med andre produkter som soyamelk eller rismelk. Dette kostholdet koster både i tid og penger. Og ved et kosthold uten melk mister man ikke bare en god kilde til kalsium, men man mister også melks positive virkning på blodtrykket. Forskning har vist at kaseinderiverte tripeptider som Ile-Pro-Pro og Val-Pro-Pro virker inn på angiotensinsystemet og reduserer blodtrykket hos personer med mild form for hypertensjon (43). Likevel tror jeg at et kosthold uten melk og mel vil kunne være et overkommelig tiltak for mange dersom alternativet ville være å bli nødt til å starte på medikamenter, som f.eks. antipsykotika.

Et annet tiltak for å opprettholde tarmbarrieren kan være bruk av probiotika. Nyere forskning viser nå god effekt ved bruk av probiotika mot ulike inflammasjonstilstander i tarmen som f.eks. ulserøs colitt og morbus crohn, men også ved tilstander som luftveisinfeksjoner,

gastrointestinale infeksjoner og ved profylakse og behandling av allergiske symptomer har man sett gode effekter av probiotika (44). Probiotika er levende bakterier som man kan tilsette tarmen enten ved å svelge en kapsel eller ved at de er tilsatt i forskjellige melkeprodukter som blant annet Biola og ulike typer yoghurt. Disse bakteriene hører til den naturlige tarmfloraen og de hindrer patogene bakterier i å kolonisere seg i tarmen ved økt konkurranse om næringen og ved at de skiller ut en kortkjedet fettsyre som gjør tarmen ugjestmild for de patogene bakteriene. Studier tyder også på at den naturlige tarmbakteriefloraen spiller en stor rolle i utviklingen av immunologisk toleranse i forhold til antigener som når tarmen gjennom maten (44). Og det ser også ut til at bakteriene kan virke direkte på epitelcellen i tarmen og stimulere disse til opprettholdelse av barrieren i epitelet. Det er observert at makrofager som eksponeres for probiotika skiller ut store mengder cytokiner. To viktige cytokiner i denne forbindelse er IL-12 og IL-10. IL-12 komplementerer cellulær immunitet og IL-10 er med på å nedregulere inflammasjonsprosesser. Probiotika er også med på å hemme sekresjonen av IL-6 og IL-8 som begge er inflammasjonsfremmende cytokiner. Som nevnt tidligere i oppgaven så er IL-6 med på å gjøre blod-hjerne barrieren mer permeabel. Ved å hindre en slik cytokinsekresjon vil også probiotika kunne hjelpe til med å opprettholde blod-hjerne barrieren og hindre eventuelle antistoffer eller opioide peptider å nå sentralnervesystemet. For å opprettholde en tett blod-hjerne barriere kan man også øke inntaket av Omega-3, EPA og gamma-linolensyre. Som nevnt tidligere i oppgaven, så er disse fettsyrene med på å opprettholde blod-hjerne barrieren og de virker antiinflammatoriske.

Når det gjelder peptidene jeg har funnet med strukturlikehet opp i mot en del gluten og kaseinpeptider, så er det vanskelig å komme med noen konklusjon. Jeg har kun ønsket å se på den teoretiske muligheten for at det kan finnes en felles biologisk virkning. Om det foreligger en felles biologisk virkning gjenstår å se, men jeg synes likevel det er interessant å se at neuropeptider som f.eks. nevrotenzin har en strukturlikeheter med flere av gluten og kaseinpeptidene. Spesielt med tanke på at det er funnet nedsatt nevrotenzinnivåer i spinalvesken til schizofrene og en antagelsen om at nevrotenzin er koblet til en antipsykotisk virkning (38). Jeg fant også en strukturlikhet mellom gluten- og kaseinpeptider med substance P. Dette er interessant med tanke på hvordan substance P er koblet til stress-responser, affektive lidelser og angst. Både affektive lidelser og angst er knyttet opp til tilstander som schizofreni og autisme. Og mye forskning er gjort i forhold til gluten- og kaseinpeptiders påvirkning til depresjon, bipolar lidelse og ADHD uten at jeg har valgt å gå nærmere inn på det i denne oppgaven her.

Genene våre moduleres hele tiden under påvirkning av miljøet rundt oss. Om det er toksiner i naturen, stråling eller en dårlig oppvekst, så har dette mye å si for hvem som utvikler forskjellige sykdommer. Tanken på at det vi spiser også kan ha mye å si for vår utvikling står for meg nesten som en selvfølge. Det er forsket veldig mye på hvordan dette kan henge sammen, men jeg kan ikke se at vi på nåværende tidspunkt har bevis for en enkel teori. Mye tyder på at sammenhengen mellom tarm og hjerne er tilstede, men det gjenstår en del forskning for at man skal kunne si dette med sikkerhet.

6 Konklusjon

Mye spennende forskning er gjort på temaet proteinintoleranse og proteins mulige påvirkning på sentralnervesystemet. Jeg har også funnet mange interessante sammenhenger som støtter opp om ulike forklaringsmodeller for hvordan mat skal kunne ha en bioaktiv virkning. Men, bevis for en enkel forklaringsmodell synes jeg ikke foreligger på nåværende tidspunkt. Til dette synes jeg resultatene er for sprikende. For å styrke de ulike hypotesene om mat virkelig kan virke bioaktivt, bør forskningen utføre flere blindede, randomiserte, kontrollerte forsøk, der man ser på effekten av kosthold uten gluten og kasein. Flere forsøk bør gjøres både hos personer med autisme og schizofreni, men også hos personer med ulike andre psykiatriske og nevrologiske manifestasjoner som ikke lar seg forklare.

7 Vedlegg

7.1 Strukturlikheter med beta-casomorphin 4:

GRUPPE	STRUKTUR	KJEMISK FORMEL	LIKHET	VIRKNING/OPPRINNELSE
Acth (19-24)			87,26%	Regulerer sekresjon av binyrebarkhormoner.
Neuromedin N	H - Lys - Ile - Pro - Tyr - Ile - Leu - OH		83,65%	Et peptid fra svineryggmarg med lik aminosyresekvens som den terminal COOH-sekvensen til neurotensin
Somatotropin (32-38)	Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-COOH		82,61%	Somatotropin syntetisert vekst hormon(GH), regulerer vekst og IGF-I sekresjon.
Fibroblast growth factor (1-10)	Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Tyr-COOH		82,37%	Fibroblast growth factor er involvert i proliferasjonen og differensieringen av rekke ulike celler og vev.
Phorphin		C36-H50-N6-O8-S	80,14%	Phorphin er det fjerde repeterende peptid i prodinorphin som er et opioid involvert i celletransduksjon celle kommunikasjon. Det er også en forløper til hjernens endorphiner.

7.2 Strukturlikheter med beta-casomorphin 5:

GRUPPE	STRUKTUR	KJEMISK FORMEL	LIKHET	VIRKNING/OPPRINNELSE
Alpha-gliadin	Tyr-pro-gln-pro-gln		95,88%	En sekvens av gliadinpeptidet biologisk aktivt og blokkert av naloxone.
Alpha-gliadin	Tyr-pro-gln-pro-gln-pro-phe	C43-H57-N-O11	95,56%	En sekvens av gliadinpeptidet som induserer inhibisjon av leukocyttmigrasjonen, kan blokkeres av naloxone.
Enkephalin, ala(2)-prnh2(5)-		C28-H36-N6-O6	91,48%	Enkephalin er et endogent pentapeptid lokalisert i hypofysen, hjernen, og ryggmargen. Har smertestillende opiat aktivitet.
Enkephalin-leu	gly-pro-(lys-pro-pro-pro)2-ome-	C78-H115-N17-O17	88,92%	Leu-enkephalin er en endogen agonist som virker på reseptorer stimulert av opiate alkaloider. Har flere effekter på CNS, deriblant hypothalamus.
Acth (19-24)	Pro-Val-Lys-Tyr-Pro-COOH		88,59%	Regulerer sekresjon av binyrebarkhormoner.
p2Ca Peptide		C47-H66-N8-O12	87,71%	Et peptid som dannes av enzymet alpha-ketoglutarat-dehydrogenase
Dermorphin	H-Tyr-D-ala-phe-gly-tyr-pro-ser-NH2		86,87%	Et opioid klassifisert som analgetic, CNS-aktivator/hemmer, virker i det perifere nervesystem og i det sensoriske systemet.
Lactoferrin (673 - 679)	H - Lys - Tyr - Leu - Gly - Pro - Gln - Tyr - OH		86,59%	Fragmente av lactoferrin (673-679) virker som en antagonist på opioid κ -reseptorer.
Somatotropin -Human growth hormone	Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-COOH		85,33%	Somatotropin syntetisert vekst hormon(GH), regulerer vekst og IGF-I sekresjon.
Fibroblast growth factor	Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Tyr-			Fibroblast growth factor er involvert i proliferasjonen og differensieringen

(1-10)	COOH			av rekke ulike celler og vev.
Myelopeptides			84,66%	Peptid fra benmargen, involvert i immunsystemet virker analgetisk og immunregulerende.
Insulin-like growth factor I (57-70)		C71-H119-N17-O19-S	82%	Insulin-like growth factor I Stimulerer cellevekst og celleoverlevelse.
Somatotropin (32-46)		C87-H129-N19-O27	81,74%	Somatotropin syntetisert vekst hormon(GH), regulerer vekst og IGF-I sekresjon.
Substance P (1-7)	H - Arg - Pro - Lys - Pro - Gln - Gln - Phe - NH ₂	C41-H66-N14-P9	80,09%	Et neuropeptid med virkning som neurotransmitter og nevromodulator. Er involvert i smerte- og inflammatoriske prosesser.

7.3 Strukturlikheter med beta-casomorphin 7:

GRUPPE	STRUKTUR	KJEMISK FORMEL	LIKHET	VIRKNING/OPPRINNELSE
Neuromedin N	H - Lys - Ile - Pro - Tyr - Ile - Leu - OH		92,29%	Et peptid fra svineryggmarg med lik aminosyresekvens som den terminal COOH-sekvensen til neurotensin
Enkephalin-leu		C78-H115- N17-O17	91%	Leu-enkephalin er en endogen agonist som virker på reseptorer stimulert av opiate alkaloider. Har flere effekter på CNS, deriblant hypothalamus.
Somatotropin (32-46)		C87-H129- N19-O27	89,19%	Somatotropin syntetisert vekst hormon(GH), regulerer vekst og IGF-I sekresjon.
Fibroblast growth factor (1-10)		C44-H64- N10-O17	85,74%	Fibroblast growth factor er involvert i proliferasjonen og differensieringen av rekke ulike celler og vev.
Myelopeptide 1		C35-H48-N6- O8	84,84%	Peptid fra benmargen, involvert i immunsystemet virker analgetic og immunregulerende.
Dermorphin		C40-H50-N8- O10	84,09%	Et opioid klassifisert som analgetic, CNS-aktivator/hemmer, virker i det perifere nervesystem og i det sensoriske systemet.
Insulin-like growth factor I (57-70)		C71-H119- N17-O19-S	83,62%	Insulin-like growth factor I Stimulerer cellevekst og celleoverlevelse.
Dynorphin (1-13)	H - Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu - Arg - Arg - Gln - Phe - Lys - Val - Val - Thr - OH	C75-H126- N24-O15	83,46%	Potent endogent opioid peptid.
Neurotensin (8-13)		C38-H64- N12-O8	82,42%	Binder seg til same område i hjernen hos mennesker som neurotensin bare med større affinitet. Fører til en økt striatal og pallidal GABA sekresjon

				(45).
Parathyroid hormone (68-84)		C78-H133-N21-O27	82,11%	Paratyroideahormonet regulerer kalsium- og fosfatmetabolismen.
C-Peptide		C129-H211-N35-O48	81,99%	Produseres sammen med insulin i proinsulinmolekylet. Har egen bioaktiv effekt på mikrovaskulær blodstrøm og reduserer sannsynligvis insulinindusert nevropati.
Relaxin C-peptide		C75-H118-N20-O24	81,66%	Syntetisk aminosyrepeptid man finner i desidua og placenta hos mennesker. Er deler av det humane relaxin peptidet.
Angiotensin II (4-8)	H - Tyr - Ile - His - Pro - Phe - OH		80,87%	Angiotensin øker blodtrykket ved kontraksjon av efferente arterioler.
Acetylneurotensin (8-13)	H - Arg - Arg - Pro - Tyr - Ile - Leu - OH		80,78%	Binder seg til same område i hjernen hos mennesker som neurotensin bare med større affinitet. Fører til en økt striatal og pallidal GABA sekresjon (45).
Sperm acrosomal peptide P23	Val-Ala-Lys-Lys-Pro-Lys		80,68%	P23 setter i gang prosessen i egget som klargjør egget til fertilisering (46).
Corticotropin-like intermediate lobe peptide (human)		C112-H165-N27-O36	80,67%	Er en del av ACTH molekylet ACTH(18-39), er bioaktivt i den basale del av hypothalamus, trolig involvert i autonome og fysiologiske funksjoner (47).

7.4 Strukturlikheter med Gliadophorin (43-49)

GRUPPE	STRUKTUR	KJEMISK FORMEL	LIKHET	VIRKNING/OPPRINNELSE
Enkephalin-leu, gly-pro-(lys-pro-pro-pro)2-ome-			91,15%	Leu-enkephalin er en endogen agonist som virker på reseptorer stimulert av opiate alkaloider. Har flere effekter på CNS, deriblant hypothalamus.
Acth(19-24)	Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-COOH		89,14%	Regulerer sekresjon av binyrebarkhormoner.
p2Ca Peptide		C47-H66-N8-O12	89,1%	Et peptid som dannes av enzymet alpha-ketoglutarat-dehydrogenase
Enkephalin, ala(2)-prnh2(5)-		C28-H36-N6-O6	88,66%	
Somatotropin (32-38)	Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-COOH		88,01%	Somatotropin syntetisert vekst hormon(GH), regulerer vekst og IGF-I sekresjon.
Fibroblast growth factor (1-10)	Pro-Ala-Leu-Pro-Gly-Gly-Ser-Tyr-COOH	C44-H64-N10-O17	86,72%	Fibroblast growth factor er involvert i proliferasjonen og differensieringen av rekke ulike celler og vev.
Neuromedin N	H - Lys - Ile - Pro - Tyr - Ile - Leu - OH		86,69%	Et peptid fra svineryggmarg med lik aminosyresekvens som den terminal COOH-sekvensen til neurotensin
Dermorphin		C40-H50-N8-O10	86,3%	Et opioid klassifisert som analgetic, CNS-aktivator/hemmer, virker i det perifere nervesystem og i det sensoriske systemet.
Somatotropin (32-46)		C87-H129-N19-O27	84,82%	Somatotropin syntetisert vekst hormon(GH), regulerer vekst og IGF-I sekresjon.
Insulin-like growth factor I (57-70)		C71-H119-N17-O19-S	84,49%	Insulin-like growth factor I Stimulerer cellevekst og

				celleoverlevelse.
Substance P (1-9)			84,26%	Et neuropeptid med virkning som neurotransmitter og nevromodulator. Er involvert i smerte- og inflammatoriske prosesser.
Enkephalin, met(2)-pro(5)-			84,23%	En av to enkephaliner, involvert i fenomener assosiert med hukommelse, regulere smerte, følelser, matinntak og regulering av immunsystemet .
Phorphin		C36-H50-N6-O8-S	83,01%	Phorphin er det fjerde repeterende peptid i prodinorfin som er et opioid involvert i celletransduksjon celle kommunikasjon. Det er også en forløper til hjernens endorphiner.
Acth (11-24)		C77-H134-N24-O16	82,66%	Regulerer sekresjon av binyrebarkhormoner.
Substance P (1-7)		C41-H66-N14-P9	82,63%	Et neuropeptid med virkning som neurotransmitter og nevromodulator. Er involvert i smerte- og inflammatoriske prosesser.
Amidorphin		C131-H200-N30-O43-S2	82,01%	Er et delprodukt av proenkephalin, finnes i hele den humane hjerne.
Acth (15-24)		C59-H103-N19-O12	81,43%	Regulerer sekresjon av binyrebarkhormoner.
Dopamine, N-benzyloxycarboxyl-lys-pro-amide-		C27-H34-N4-O7	80,65%	Dopamine r en neurotransmitter involvert i hjernens læring og belønningssystem.
alpha-Endorphin			80,54%	Klassifiiseres som neurotransmitter og et opioid peptid.
alpha-Endorphin			80,54%	Klassifiiseres som neurotransmitter og et opioid peptid
Relaxin C-peptide		C75-H118-N20-O24	80,39%	Syntetisk aminosyrepeptid man finner i desidua og placenta hos mennesker. Er deler av det humane

				relaxin peptidet.
Thrombin receptor peptide (42-55)		C81-H118-N20-O23	80,14%	Aktiverer blodplater og plateaggregering.

7.5 Strukturlikheter med Gluteneksorfin A5 (Exorphin A5):

GRUPPE	STRUKTUR	KJEMISK FORMEL	LIKHET	VIRKNING/OPPRINNELSE
Myelopeptides		C35-H48-N6-O8	94,62%	Peptid fra benmargen, involvert i immunsystemet virker analgetic og immunregulerende.
Enkephalin, ala(2)-prone(5)-		C28-H36-N6-O6	92,32%	
Somatotropin (32-46)		C87-H129-N19-O27	87,77%	Somatotropin syntetisert vekst hormon(GH), regulerer vekst og IGF-I sekresjon.
Fibroblast growth factor (1-10)	Pro-Ala-Leu-Pro-Gly-Gly-Ser-Tyr-COOH	C44-H64-N10-O17	86,85%	Fibroblast growth factor er involvert i proliferasjonen og differensieringen av rekke ulike celler og vev.
p2Ca Peptide		C47-H66-N8-O12	86,45%	Et peptid som dannes av enzymet alpha-ketoglutarat-dehydrogenase
Enkephalin, met(2)-pro(5)-			85,88%	En av to enkephaliner, involvert i fenomener assosiert med hukommelse, regulere smerte, følelser, matinntak og regulering av immunsystemet.
Somatotropin (32-38)			85,49%	Somatotropin syntetisert vekst hormon(GH), regulerer vekst og IGF-I sekresjon.
Enkephalin, met(2)-prone(5)-		C30-H40-N6-O6-S	84,98%	En av to enkephaliner, involvert i fenomener assosiert med hukommelse, regulere smerte, følelser, matinntak og regulering av immunsystemet.
Neuromedin N	Lys-ile-pro-tyr-ile-leu		84,46%	Et peptid fra svineryggmarg med lik aminosyresekvens som den terminal COOH-sekvensen til neurotensin

Phorphin		C36-H50-N6-O8-S	84,34	Phorphin er det fjerde repeterende peptid i prodinorphan som er et opioid involvert i celletransduksjon celle kommunikasjon. Det er også en forløper til hjernens endorphiner.
Acth (19-24)	Pro-Val-Lys-Tyr-Pro-COOH		83,82%	Regulerer sekresjon av binyrebarkhormoner.
alpha-Endorphin			83,77%	Klassifiseres som neurotransmitter og et opioid peptid
alpha-Endorphin			83,77%	Klassifiseres som neurotransmitter og et opioid peptid
Enkephalin-leu, gly-pro-(lys-pro-pro-pro)2-ome-			73,7%	Leu-enkephalin er en endogen agonist som virker på reseptorer stimulert av opiate alkaloider. Har flere effekter på CNS, deriblant hypothalamus.
Amidorphan		C131-H200-N30-O43-S2	82,25%	Er et delprodukt av proenkephalin, finnes i hele den humane hjerne.
Insulin B (22-30)			82,2%	Insulin regulerer glukosemetabolismen.
Insulin-like growth factor I (57-70)		C71-H119-N17-O19-S	81,94%	Insulin-like growth factor I Stimulerer cellevekst og celleoverlevelse.
Insulin B (20-30)			81,81%	Insulin regulerer glukosemetabolismen.
beta-Endorphin			81,34%	Et 31 aminosyrer langt peptid som er en den terminale delen av et fragment av beta-lipotropin. Virker på opoide reseptorer og har analgetic virkning.

Litteraturliste

1. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2006;22(6):674-9. Epub 2006/10/21.
2. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nature reviews Immunology*. 2009;9(6):449-56. Epub 2009/05/09.
3. Niessen CM. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *The Journal of investigative dermatology*. 2007;127(11):2525-32. Epub 2007/10/16.
4. Rapin JR, Wiernsperger N. Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(6):635-43. Epub 2010/07/09.
5. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(4):408-19. Epub 2006/04/26.
6. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*. 2008;135(1):194-204 e3. Epub 2008/05/20.
7. Grossman G. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? *Practical neurology*. 2008;8(2):77-89. Epub 2008/03/18.
8. Heyman M, Desjeux JF. Cytokine-induced alteration of the epithelial barrier to food antigens in disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;915:304-11. Epub 2001/02/24.
9. Mazmanian SK, Kasper DL. The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the host immune system. *Nature reviews Immunology*. 2006;6(11):849-58. Epub 2006/10/07.
10. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr*. 2005;94(4):386-93. Epub 2005/08/12.
11. Teschemacher H. Opioid receptor ligands derived from food proteins. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(16):1331-44. Epub 2003/05/29.
12. Faber ES, Sah P. Opioids inhibit lateral amygdala pyramidal neurons by enhancing a dendritic potassium current. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004;24(12):3031-9. Epub 2004/03/27.
13. Alaedini A, Okamoto H, Briani C, Wollenberg K, Shill HA, Bushara KO, et al. Immune cross-reactivity in celiac disease: anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol*. 2007;178(10):6590-5. Epub 2007/05/04.
14. Alcorn A, Berney T, Bretherton K, Mills M, Savery D, Shattock P. Urinary compounds in autism. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2004;48(Pt 3):274-8. Epub 2004/03/18.
15. Cass H, Gringras P, March J, McKendrick I, O'Hare AE, Owen L, et al. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(9):745-50. Epub 2008/03/14.
16. Dettmer K, Hanna D, Whetstone P, Hansen R, Hammock BD. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC-tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2007;388(8):1643-51. Epub 2007/05/24.

17. Sponheim E, Myhre AM, Reichelt KL, Aalen OO. [Urine peptide patterns in children with milder types of autism]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2006;126(11):1475-7. Epub 2006/05/30. Peptidmonstre i urin hos barn med mildere former for autisme.
18. Reichelt KL, Landmark J. Specific IgA antibody increases in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 1995;37(6):410-3. Epub 1995/03/15.
19. Reichelt KL, Stensrud M. Increase in urinary peptides prior to the diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia research*. 1998;34(3):211-3. Epub 1998/12/16.
20. Lindstrom LH, Nyberg F, Terenius L, Bauer K, Besev G, Gunne LM, et al. CSF and plasma beta-casomorphin-like opioid peptides in postpartum psychosis. *The American journal of psychiatry*. 1984;141(9):1059-66. Epub 1984/09/01.
21. Brodal P. *Sentralnervesystemet*. Oslo: Universitetsforlaget; 2007.
22. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guilloud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, et al. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biological psychiatry*. 1999;45(2):158-63. Epub 1999/02/10.
23. Sand O, Sjaastad, Ø.V., Haug, E. *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal Norske Forlag; 2008.
24. Vincent JP, Mazella J, Kitabgi P. Neurotensin and neurotensin receptors. *Trends in pharmacological sciences*. 1999;20(7):302-9. Epub 1999/07/03.
25. Prange AJ, Jr., Nemeroff CB. The manifold actions of neurotensin: a first synthesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;400:368-75. Epub 1982/01/01.
26. Ebner K, Singewald N. The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino acids*. 2006;31(3):251-72. Epub 2006/07/06.
27. Dyb G, Sponheim, E., Johannessen, T. *Autisme*. Norsk Elektronisk Legehåndbok2011.
28. Ratajczak HV. Theoretical aspects of autism: causes--a review. *Journal of immunotoxicology*. 2011;8(1):68-79. Epub 2011/02/09.
29. Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of infantile autism. *Molecular psychiatry*. 2002;7 Suppl 2:S12-3. Epub 2002/07/27.
30. Stevenson RE, Schroer RJ, Skinner C, Fender D, Simensen RJ. Autism and macrocephaly. *Lancet*. 1997;349(9067):1744-5. Epub 1997/06/14.
31. Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Current gastroenterology reports*. 2002;4(3):251-8. Epub 2002/05/16.
32. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2002;325(7361):419-21. Epub 2002/08/24.
33. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003498. Epub 2004/04/24.
34. Cubala-Kucharska M. The review of most frequently occurring medical disorders related to aetiology of autism and the methods of treatment. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2010;70(2):141-6. Epub 2010/07/16.
35. Larsen TK, Thorsen, O. *Schizofreni*. Norsk Elektronisk Legehåndbok2011.
36. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004;363(9426):2063-72. Epub 2004/06/23.
37. Hole K, Bergslien H, Jorgensen HA, Berge OG, Reichelt KL, Trygstad OE. A peptide-containing fraction in the urine of schizophrenic patients which stimulates opiate receptors and inhibits dopamine uptake. *Neuroscience*. 1979;4(12):1883-93. Epub 1979/01/01.

38. Lingjaerde O. [Neurobiological findings in schizophrenia]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2002;122(21):2123-7. Epub 2003/01/31. Nevrobiologiske funn ved schizofreni.
39. Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2006;113(2):82-90. Epub 2006/01/21.
40. Hadjivassiliou M, Rao DG, Wharton SB, Sanders DS, Grunewald RA, Davies-Jones AG. Sensory ganglionopathy due to gluten sensitivity. *Neurology*. 2010;75(11):1003-8. Epub 2010/09/15.
41. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet neurology*. 2010;9(3):318-30. Epub 2010/02/23.
42. Kiefer D, Ali-Akbarian L. A brief evidence-based review of two gastrointestinal illnesses: irritable bowel and leaky gut syndromes. *Alternative therapies in health and medicine*. 2004;10(3):22-30; quiz 1, 92. Epub 2004/05/25.
43. Turpeinen AM, Ehlers PI, Kivimaki AS, Jarvenpaa S, Filler I, Wiegert E, et al. Ile-Pro-Pro and Val-Pro-Pro tripeptide-containing milk product has acute blood pressure lowering effects in mildly hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(6):388-96. Epub 2011/06/09.
44. Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends in immunology*. 2008;29(11):565-73. Epub 2008/10/07.
45. Sotty F, Brun P, Leonetti M, Steinberg R, Soubrie P, Renaud B, et al. Comparative effects of neurotensin, neurotensin(8-13) and [D-Tyr(11)]neurotensin applied into the ventral tegmental area on extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2000;98(3):485-92. Epub 2000/06/28.
46. Gould MC, Stephano JL. Peptides from sperm acrosomal protein that initiate egg development. *Developmental biology*. 1991;146(2):509-18. Epub 1991/08/01.
47. Leger L, Lema F, Chastrette N, Charnay Y, Cespuglio R, Mazie JC, et al. A monoclonal antibody directed against CLIP (ACTH 18-39). Anatomical distribution of immunoreactivity in the rat brain and hypophysis with quantification of the hypothalamic cell group. *Journal of chemical neuroanatomy*. 1990;3(4):297-308. Epub 1990/07/01.