

Jak mikrobiologia może wpływać na psychiatrię? Powiązania między florą bakteryjną jelit a zaburzeniami psychicznymi

Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders

Ewelina Gulas¹, Grzegorz Wysiadecki², Dominik Strzelecki³,
Oliwia Gawlik-Kotelnicka³, Michał Polgaj¹

¹ Zakład Angiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³ Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Summary

Every single human consists of thousands of genes, billions of neurons and trillions of bacteria. There is a rapidly growing number of data that links the gut microbiome to the development and functioning of the central nervous system, which is a currently proposed paradigm shift in neuroscience. Knowledge on the relationship between gut microbiota and mental disorders is constantly increasing. This phenomenon is known as “gut-brain axis”. The strongest evidence for the role of microbes in the gut-brain axis comes from animal studies. Nevertheless, the gut-brain crosstalk is a bidirectional communication system that not only provides gastrointestinal homeostasis, but can also affect motivation as well as higher cognitive functions. Moreover, gut microbiome can be associated with obesity and inflammatory gastrointestinal disorders. According to the recent studies, there is a link between the composition of gut microbiota and mental disorders in animals (response to depression and chronic stress). This subject requires further examination, especially taking into consideration potential therapeutic options.

Słowa kluczowe: mikrobiota jelitowa, oś jelito-mózg, zdrowie psychiczne

Key words: gut microbiota, gut-brain axis, mental health

Wstęp

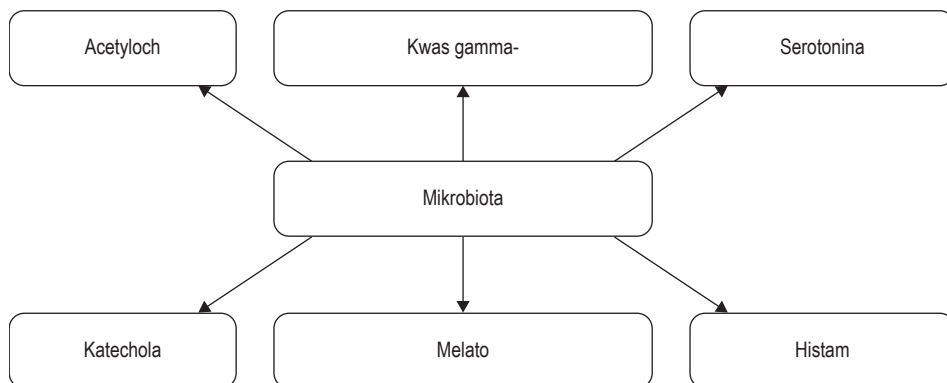
W ciągu ostatnich pięciu lat można zaobserwować przyrost wiedzy na temat wpływu flory bakteryjnej jelit na funkcjonowanie mózgowia, zachowanie oraz zdrowie

psychiczne [1]. Zwrócono uwagę, że mikrobiota jelitowa może być powiązana nie tylko z chorobami *stricte* gastroenterologicznymi [2–6], jak chociażby choroby zapalne jelit [7], lecz także z zaburzeniami psychiatrycznymi takimi jak: depresja [8–10], zaburzenia lękowe [8, 11], autyzm [12], anoreksja [13], a nawet choroba Alzheimera [14, 15] czy choroba Parkinsona [16]. Udowodniono również związek pomiędzy mikroflorą jelitową a zespołem nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD) [17]. W bazie PubMed znajduje się ponad cztery tysiące artykułów o mikrobiocie jelitowej, z których ponad 90% opublikowano pomiędzy 2010 a 2015 rokiem [18]. Pojęcie „mikrobiom” odnosi się do wszystkich organizmów i ich materiału genetycznego obecnego w ludzkim ciele, natomiast termin „mikrobiota” określa populacje organizmów obecnych w różnych ekosystemach ciała, takie jak na przykład mikrobiota jelitowa [19]. W 2012 roku szacowano, że w ludzkich jelitach bytuje 10^{14} mikroorganizmów, co stanowi liczbę 10-krotnie większą niż liczba komórek organizmu człowieka. Ponadto przyjmuje się, że genom mikrobioty jelitowej liczy około 3,3 milionów genów, co około 150-krotnie przewyższa liczbę genów genomu ludzkiego [20, 21]. W 2016 roku Sender i wsp. [22] zweryfikowali te dane i uznali, że w górnym jelicie cienkim (dwunastnica i jelito czcze) bytuje 10^3 – 10^4 mikroorganizmów, w dolnym jelicie cienkim (jelito kręte) – około 10^8 mikroorganizmów, w okrężnicy zaś 10^{11} . W ludzkich jelitach rezydują różne rodziny bakterii, jak *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria* [19]. Mikrobiota jelitowa człowieka składa się z ponad tysiąca różnych gatunków i siedmiu tysięcy podgatunków mikroorganizmów [21].

W 1989 roku powstała hipoteza higieniczna [23], wedle której *Homo sapiens* ewoluował i koegzystował z przyjaznymi mikroorganizmami przez tysiące lat. Rook i wsp. [24] uzupełnili tę tezę, twierdząc, że interakcje pomiędzy mikrobiotą jelitową i jej gospodarzem zależą od metabolitów i kwasów nukleinowych produkowanych przez mikroorganizmy, które transportowane są do krążenia systemowego i mogą indukować aktywację nieaktywnych genów poprzez mechanizmy epigenetyczne, czego finalnym efektem jest ewolucja; mogą również przyczyniać się do rozwoju stanów chorobowych [25, 26]. Współdzielenie przez bakterie i ich gospodarza szlaków sygnałów endokrynych stanowi podłoże interakcji pomiędzy systemem endokrynologicznym gospodarza a mikrobiotą i jest nazywane endokrynologią mikrobiologiczną [2]. Flora bakteryjna jelit może wpływać na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) dzięki swojej zdolności do syntezy oraz imitowania szerokiej gamy neuroaktywnych molekuł [27]. Relacja ta wydaje się dwukierunkowa. Przykłady takich cząsteczek (za: Petra i wsp. [17] oraz Barrett i wsp. [27]) zostały przedstawione na rycinie 1.

Według Iyer i wsp. [28] u mikroorganizmów produkcja neurotransmiterów przebiega dokładnie tymi samymi szlakami biochemicznymi, co u ich gospodarza. Wnioskuje się, że rozwój tych szlaków biochemicznych nastąpił pierwotnie u bakterii, a następnie poprzez horizontalny transfer genów został nabyty przez komórki eukariotyczne.

Obecnie realizowany jest *Human Microbiome Project* (HMP), podobny do *Human Genome Project*. Jego celem jest zbadanie różnorodności mikrobiomu i mikrobioty w różnych anatomicznych regionach i ustalenie roli mikroorganizmów w zdrowiu i procesach chorobowych [29, 30]. W nawiązaniu do ostatnio przeprowadzonych badań w ramach *Human Microbiome Project* ustalono, że transfer genów pomiędzy



Rycina 1. Neuroaktywne molekuly syntetyzowane lub imitowane przez mikrobiotę jelitową (opracowanie własne)

bakteriami a ssakami zachodzi w mechanizmie integracji RNA i jest to zjawisko dużo częstsze niż pierwotnie zakładano [31].

Związek pomiędzy mikrobiotą jelitową a funkcjonowaniem OUN ma swój początek jeszcze podczas okresu życia wewnątrzmacicznego i oddziałuje na niego wiele czynników, również zewnętrznych, np. antybiotykoterapia, szczepienia, intensywne używanie środków dezynfekujących oraz produktów czyszczących, zmiany w diecie [18]. Na mikrobiom mogą mieć wpływ także takie okoliczności, jak np. rodzaj porodu (siłami natury lub przez cesarskie cięcie), sposób karmienia we wczesnym okresie niemowlęcym, ekspozycja na infekcje wirusowe lub bakteryjne oraz na stres [32]. Co oczywiste, rozwój flory bakteryjnej jelit biegnie równolegle ze wzrostem i dojrzewaniem neuronów w mózgowiu [32, 33]. Geny zaangażowane w powstawanie synaps pomiędzy neuronami w mózgowiu oraz neuronami w układzie pokarmowym są podobne i jakakolwiek mutacja może doprowadzić do nieprawidłowości zarówno w mózgowiu, jak i układzie pokarmowym [34]. Theoharides i wsp. [35] opisali u osób z autyzmem, chorobą afektywną dwubiegunową, ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, schizofrenią i stwardnieniem rozsianym zmiany w transkryptomie, takie jak: zmniejszenie ekspresji genów zaangażowanych w funkcje mitochondriów i produkcję ATP oraz zwiększenie ekspresji genów biorących udział w procesach zapalnych i odpornościowych, jak również genów odpowiedzialnych za aktywność oligodendrocytów.

Wpływ bakterii jelitowych na zdrowie człowieka ma realną szansę stać się w najbliższych latach obszarem intensywnego zainteresowania nauk neurobiologicznych. Sugeruje się nawet, że mikroorganizmy mogą stać się nową grupą leków, zwaną „psychomikrobiotykami”, która znajdzie zastosowanie m.in. w psychiatrii [36].

Aby zilustrować znaczenie odpowiedniej regulacji mikrobioty jelitowej, m.in. poprzez dietę, probiotyki oraz przeszczep fekalnej flory bakteryjnej (FMT), w tabeli 1 przedstawiono zdrowotne konsekwencje zmian w kompozycji flory bakteryjnej jelit [37–45].

Tabela 1. Korelacja pomiędzy zmianami w składzie flory bakteryjnej jelit i powiązanimi z nimi zaburzeniami (opracowanie własne)

Żołądkowo-jelitowe	Inne niż żołądkowo-jelitowe
– choroby jelit powodowane przez stan zapalny [2,7]	– alergie (szczególnie alergie pokarmowe) [38-40]
– otyłość i zaburzenia metaboliczne [2-6]	– choroby autoimmunologiczne [38,41]
– zaburzenia funkcji układu żołądkowo-jelitowego [37]	– zaburzenia lękowe [8,11]
	– depresja [8-10]
	– choroba Alzheimera [14, 15]
	– choroba Parkinsona [16]
	– stwardnienie rozsiane [42]
	– zaburzenia nastroju [17]

Rozwój i dojrzewanie mikrobioty jelitowej

Skład mikrobioty jelitowej dzieci poniżej trzeciego roku życia różni się od tego u dorosłych. Jej rozwój można podzielić na dwa etapy – pierwszy etap dotyczy bakterii względnie beztlenowych, takich jak *Escherichia coli* i innych Gram (-) bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Enterococcus*, w drugim zaś wymienione bakterie, zużywając zapasy tlenu, zmieniają środowisko jelit na beztlenowe, co umożliwia ekspansję bakterii beztlenowych, takich jak *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* i *Ruminococcus* [46]. Kompozycja bioty jelit zależy od wielu czynników, takich jak rodzaj porodu, predyspozycje genetyczne, wiek, sposób odżywiania, czynniki środowiskowe, stres, infekcje, choroby współistniejące, antybiotykoterapia [17]. U dzieci urodzonych drogami natury dominują *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Sneathia* – bakterie rezydujące zarówno w przewodzie pokarmowym, jak i drogach rodnych ich matek. Dla porównania u dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie przeważają *Staphylococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium* – stanowiące mikrobiota skóry ich matek [47]. Ponadto u niemowląt urodzonych drogą cesarskiego cięcia do kolonizacji przewodu pokarmowego przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus* dochodzi 10 dni po urodzeniu, a przez *Bifidobacterium* po pierwszym miesiącu życia i może być ona opóźniona nawet do szóstego miesiąca życia [48–50].

Dane dotyczące wpływu suplementacji probiotykami podczas ciąży i karmienia piersią nie są jednoznaczne. Penders i wsp. [51] uważają, że antybiotykoterapia oraz suplementacja probiotyków u ciężarnych kobiet nie mają wpływu na mikrobiotę jelitową ich dzieci. Z drugiej strony Fallani i wsp. [52] udowodnili, że antybiotykoterapia u kobiet w ciąży powoduje wzrost liczby komensalnych bakterii w próbkach stolca, a także niższą proporcję pomiędzy *Bacteroidetes* a *Atopobium* u dzieci, w porównaniu z dziećmi kobiet, które w trakcie ciąży nie były leczone antybiotykami.

Skład mikrobioty jelitowej jest pewnego rodzaju kontinuum, stale zmieniającym się podczas trwania życia człowieka pod wpływem różnorodnych czynników, co więcej – proces ten zachodzi równolegle ze zmianami w układzie nerwowym.

Rola mikrobioty w rozwoju układu nerwowego

Zdrowie matki odgrywa kluczową rolę w rozwoju mikrobioty dziecka, a zatem także w rozwoju układu nerwowego [53]. Jednocześnie przebiegający rozwój flory bakteryjnej i układu nerwowego pozostaje pod wpływem licznych czynników zewnętrznych i wewnętrznych – diety matki, stresu ciężarnej, infekcji w trakcie ciąży. Wymienione czynniki mogą być związane z zaburzeniami rozwoju układu nerwowego, a w konsekwencji ze schorzeniami takimi jak: autyzm, ADHD czy nawet schizofrenia [54–57]. Określenie kompozycji mikrobioty jelitowej podczas ciąży i jej wpływu na rozwój układu nerwowego wydaje się zatem ważnym krokiem w opracowywaniu interwencji mających na celu zmiany w składzie ludzkiego mikrobiomu. Jak już wspomniano, rozwój bioty jelitowej występuje wspólnie ze wzrostem i dojrzewaniem neuronów w mózgowiu [32, 33].

Zarówno proces kształtowania się mikrobioty jelitowej, jak i układu nerwowego mają dokładnie te same krytyczne okna czasowe w rozwoju, charakteryzujące się największą podatnością na uszkodzenia. Okres wczesnego dojrzewania jest kluczowym etapem i cechuje się wysoką wrażliwością na czynniki patologiczne. Ponadto w okresie dorastania swój początek ma wiele zaburzeń psychicznych, takich jak schizofrenia, zaburzenia nastroju czy uzależnienia [58].

Podsumowując, możemy stwierdzić, że narażenie ludzi w okresie dojrzewania na patologiczne czynniki, takie jak: stres, używki, zła dieta w połączeniu z niestabilnością i niedojrzałością mikrobioty jelitowej sprawia, że wzrasta podatność mózgowia zarówno na rozwój, jak i ujawnienie się chorób czy też zaburzeń w tym okresie życia [32]. Jakościowa kompozycja mikrobioty jelitowej i jej stabilność zmniejszają się wraz z wiekiem [59, 60]. Starzenie się może mieć negatywny wpływ na mikrobiotę jelitową, a co za tym idzie – na utrzymanie zdrowia na tym etapie życia [61]. Zapewnienie odpowiedniej flory bakteryjnej jelit wydaje się zatem ważnym czynnikiem w prewencji chorób psychicznych, a także zaburzeń poznawczych związanych ze starzeniem się [32].

Oś jelito-mózg – połączenie między mikrobiologią a psychiatrią

Bakterie jelitowe mają zdolność dwukierunkowej komunikacji z OUN poprzez liczne mechanizmy: zmiany w składzie mikrobioty [62], stymulację układu immunologicznego [18], przez ścieżki nerwowe (nerw błędny) [18], metabolizm tryptofanu [63], odpowiedź hormonalną jelit [64] i metabolity produkowane przez bakterie [32]. Mikrobiota jelitowa wpływa na centralny układ nerwowy (CUN) poprzez zdolność do syntezy oraz imitowania szerokiej gamy neuroaktywnych molekuł, takich jak acetylocholina, katecholaminy, kwas gamma-aminomasłowy, histamina, melatonina i serotonina (5-hydroksytryptamina) [27]. Na funkcje OUN mogą także wpływać krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które są produktami fermentacji wodorowęglanów i mają zdolność przenikania do krążenia systemowego [65–67]. Ponadto mikrobiota jelitowa wydzielą neurotrofiny i białka, np. neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), synaptofizynę, postsynaptyczne białko gęstości 95 (PSD-95)

[68, 69]. Według Karakuły-Juchnowicz i wsp. [70] na funkcjonowanie osi jelito-mózg mają ponadto wpływ:

- 1) mikrobiota jelitowa,
- 2) zespół jelita przesiąkliwego,
- 3) nadwrażliwość na antygeny pokarmowe, w tym na gluten oraz kazeinę mleka krowiego.

Informacje o zmianach hormonalnych, neuronalnych, zmianach w składzie bioty jelitowej są przekazywane prosto do mózgu drogą nerwu błędnego, który stanowi bezpośrednie połączenie pomiędzy układem pokarmowym a mózgowiem [71–73]. Drogi zaangażowane w dwukierunkową komunikację w ramach osi jelito-mózg zostały przedstawione w tabeli 2 [17]. Podczas gdy jelitowe sploty nerwowe mogą funkcjonować niezależnie od OUN, OUN pozostaje pod ciągłym wpływem flory bakteryjnej jelit i jelitowych splotów nerwowych [74–76]. Neurony mają swoje zakończenia w epitelium jelit i są zdolne do bezpośredniej odpowiedzi na zawartość światła jelita, a także pośredniej na neuroprzebieżniki produkowane przez mikrobiotę jelitową lub komórki wydzielania endokrynnego [76, 77]; drogę komunikacji może stanowić też nerw błędny [78].

Tabela 2. Dwukierunkowa komunikacja pomiędzy mikrobiotą jelitową, a mózgiem (opracowanie własne)

Droga	Efekt
DROGA AFERENTNA	
Zmiana w składzie mikrobioty jelitowej spowodowana antybiotykoterapią, bądź suplementacją probiotyków	Zmiany w stężeniu krążących cytokin pro-, a także antyzapalnych, co wpływa na funkcjonowanie mózgu
Produkcja neurotransmiterów i neuromodulatorów	Komórki nabłonkowe uwalniają cząsteczki stymulujące aksony
Wpływ na metabolizm tryptofanu	Zmiany zachowania
DROGA EFERENTNA	
Aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza	Zmiany przepuszczalności, wydzielania i ruchów jelit oraz składu mikrobioty przez wpływ na regulatorowe komórki immunologiczne
Aktywacja okolic regulujących uczucie sytości w ośrodkowym układzie nerwowym	Wpływ na dostępność składników odżywczych dla mikroorganizmów jelitowych, a tym samym wpływ na skład mikrobioty

Jak opisano powyżej, liczne aferentne i eferentne drogi są zaangażowane w funkcjonowanie osi jelito-mózg. Antybiotyki, czynniki środowiskowe, czynniki zakaźne, neurotransmitery i neuromodulatory produkowane w świetle jelit, włókna czuciowe nerwu błędnego, cytokiny i niezbędne metabolity – wszystkie przekazują do OUN informacje o homeostazie mikrobioty jelitowej i jej zaburzeniach. Komunikacja jest dwukierunkowa, zatem oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, ośrodek regulacji głodu i sytości oraz neuropeptydy wydzielane przez włókna czuciowe nerwów mogą

mieć bezpośredni wpływ na kompozycję mikrobioty jelitowej lub pośredni poprzez modulowanie dostępności składników pokarmowych. Interakcje te mogą również oddziaływać na patogenezę licznych zaburzeń, których etiopatogeneza ma komponentę zapalną – zaburzenia nastroju, ADHD, autyzm [17]. Chrobak i wsp. [79] opisują, że niewielki stan zapalny może odgrywać ważną rolę w patofizjologii depresji, a zaburzenia homeostazy mikrobioty jelitowej mogą stanowić jedną z przyczyn zapalenia.

Stres jest jednym z najsilniejszych czynników będących elementem codziennego życia, które mają wpływ na skład mikrobioty jelitowej. Na kompozycję flory bakteryjnej jelit oddziałuje zarówno stres emocjonalny, jak i fizjologiczny [80]. Dinan i Cryan [81] wykazali, że u zdrowych studentów w czasie nasilonego stresu występuje w próbkach stolca mniejsza liczba bakterii *Lactobacillus* w porównaniu z próbkami pobranymi w mniej stresującym okresie.

Wciąż rośnie liczba spekulacji na temat możliwych korzyści, jakie odniełby pacjenci z chorobami psychicznymi, u których zostałyby zastosowane terapeutyczne zmiany składu mikrobioty jelitowej, jednak zagadnienie to wymaga dalszych badań [82]. W najnowszych poszukuje się odzwierciedlenia funkcjonowania osi jelito-mózg z użyciem technik obrazowania mózgowia oraz pomiaru podświadomej i świadomej reakcji mózgowia na bodźce emocjonalne, która może być nieprawidłowa u osób z zaburzeniami lękowymi czy też zaburzeniami neurotransmisji serotonergicznnej [83].

Flora bakteryjna jelit a schorzenia neuropsychiatryczne

Pisząc o chorobach neuropsychiatrycznych, należy wspomnieć, że mikrobiota jelitowa ma zdolność konwersji niestrawionych węglowodanów do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), takich jak octan, propionian czy maślan. Wymienione krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą wiązać i aktywować receptory związane z białkami G (GPR 41 oraz GPR 43) na komórkach epitelialnych jelit, co prowadzi do sekrecji peptydu YY (PYY) hamującego motorykę przewodu pokarmowego oraz opóźniającego tranzyt jelitowy [84]. SCFA wykazują także zdolność aktywacji receptora GPR 120, co wpływa na poprawę metabolizmu glukozy, uwalnianie GLP-1 oraz utrzymanie homeostazy immunologicznej (redukcja stanu zapalnego) [85]. Ponadto propionian może indukować u szczurów zachowania podobne do autystycznych [86].

Autyzm (ASD) jest jednym z zaburzeń neuropsychologicznych, w wypadku których postuluje się kluczową rolę mikrobioty. Ostatnie badania pokazały, że skład flory bakteryjnej jelit u pacjentów z rozpoznaniem autyzmem różni się od tego u zdrowej grupy kontrolnej [87]. U osób chorych na autyzm znacząco podwyższona była ilość bakterii z rodzaju *Clostridium* [88–90]. Kolejne dowody na rolę mikrobioty w patogenezie autyzmu uzyskano poprzez obserwację poprawy zachowania i umiejętności komunikacyjnych po zastosowaniu antybiotyków i probiotyków u pacjentów chorych na autyzm [91].

Zaburzenia depresyjne, które należą do najczęściej diagnozowanych schorzeń psychiatrycznych, także wydają się powiązane ze zmianami flory bakteryjnej jelit. U pacjentów z depresją stwierdza się mniejszą ilość bakterii typu *Bacteroidetes* przy podwyższonej liczbie bakterii z gatunku *Alistipes* należącego do *Bacteroidetes* [92].

Zwiększona liczba bakterii z gatunku *Alistipes* została zaobserwowana też w innych chorobach, takich jak chociażby zespół przewlekłego zmęczenia [93].

Skład ilościowy i jakościowy mikrobioty jelitowej może również wpływać na obecność zmian nastroju oraz zaburzeń lękowych. Zaburzenia lękowe bardzo często współistnieją z zespołem jelita drażliwego [94]. W badaniu Rao i wsp. [95] suplementacja *L. casei* Shiota złagodziła występowanie zaburzeń lękowych u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia.

Mikrobiota jelitowa wydaje się pełnić znaczącą funkcję w patogenezie wielu schorzeń, choćby tych wymienionych w tabeli 1, ale dokładne poznanie mechanizmów składających się na to zjawisko wymaga dalszych badań, które mogą umożliwić w przyszłości opracowanie nowych sposobów leczenia tych dolegliwości.

Nowe możliwości w leczeniu chorób psychicznych uwzględniające modyfikację składu mikrobioty jelitowej

Badania wykazały, że tzw. „niezdrowa” dieta, to jest dieta bogata w węglowodany oraz dieta wysokotłuszczowa, a także tzw. „dieta zachodnia” uboga w nieulegające strawieniu polisacharydy, może łączyć się z obecnością depresji i być czynnikiem ryzyka jej wystąpienia. Ponadto zaobserwowano, że ulepszenie diety, np. przez wprowadzenie diety śródziemnomorskiej, która stanowi złoty standard modelu zdrowego żywienia, spożywanie produktów sfermentowanych, dieta bogata w błonnik, dieta oparta głównie na produktach roślinnych, konsumpcja prebiotyków – oligosacharydów, fruktanów może redukować ryzyko wystąpienia depresji [91, 92]. Nowe technologie umożliwiają lepsze zrozumienie znaczenia odpowiedniej diety w kontekście składu mikrobioty jelitowej oraz możliwych korzyści płynących z suplementacji pre – i probiotyków, a także spożywania sfermentowanych produktów, co jest szczególnie ważne dla utrzymania zdrowia psychicznego. Związek pomiędzy sposobem odżywiania a częstością występowania zaburzeń depresyjnych został odkryty dopiero niedawno [96–98]. Lai i wsp. [98] opublikowali metaanalizę (opartą na 13 badaniach obserwacyjnych), z której można wywnioskować, że zdrowa dieta jest związana ze zmniejszonym odsetkiem występowania depresji (RR 0,84). Podobnie metaanaliza 22 badań nad wpływem diety śródziemnomorskiej na częstość chorób neuropsychiatrycznych wykazała, że dieta tego rodzaju związana jest ze zmniejszonym ryzykiem depresji (RR 0,68) [96]. Zwiększona konsumpcja cukru czy też niezdrowego jedzenia bogatego w tłuszcze koreluje ponadto ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych u dzieci i nastolatków [97]. Wyniki dwóch niedawno opublikowanych badań wskazują, że zdrowa dieta może stanowić strategię łagodzenia objawów, a nawet prewencji depresji [99, 100]. Stahl i wsp. [100] przeprowadzili randomizowane badanie, w którym wzięło udział 122 badanych w wieku 50 lat i powyżej, z wynikiem ≥ 11 w skali CES-D (*Center of Epidemiologic Studies Depression Scale*) oraz ≥ 24 w skali MMSE (*Mini-Mental State Examination*). Badanie składało się z fazy leczenia, to jest 6–8 sesji trwających w czasie 6–12 tygodni oraz dodatkowych sesji po 3, 9 i 15 miesiącach po fazie leczenia. Średnia wieku uczestników wyniosła 65,6 lat, 71% badanych stanowiły kobiety. Dwuletnie badanie ukończyło 95 osób, czyli 77,9% zakwalifikowanych. Uczestnicy

badania doświadczyli 40–50% złagodzenia symptomów depresji, co miało odzwierciedlenie w skali BDI, gdzie wynik obniżył się z 9,92 do 5,93 po trwającej dwa lata modyfikacji diety.

W 2013 roku Sánchez-Villegas i wsp. [99] opublikowali wyniki randomizowanego badania, z którego można wywnioskować, że dieta śródziemnomorska wzbogacona o 15 g orzechów włoskich, 7,5 g orzechów laskowych i 7,5 g migdałów na dobę zmniejsza ryzyko wystąpienia depresji u pacjentów z cukrzycą typu II; w porównaniu do grupy kontrolnej relatywna redukcja ryzyka wystąpienia depresji wyniosła 41%.

Co szczególnie ciekawe, istnieją dowody, że mikrobiota może nawet wpływać na wybór konkretnych produktów żywnościowych przez swojego gospodarza [101]. Może się to odbywać na dwa sposoby – pierwszy to generowanie zapotrzebowania na jedzenie, które sprzyja ich rozwojowi lub powoduje supresję rozwoju mikrobioty współzawodniczącej, drugi natomiast to wywoływanie dysforii u swojego gospodarza, trwającej do momentu spożycia pożądanego przez mikrobiota pokarmu. Biota wpływają na zachowania żywieniowe gospodarza poprzez różnorakie mechanizmy, takie jak:

- a) wywieranie wpływu na ośrodek sytości oraz ośrodek nagrody,
- b) produkcja toksyn wpływających na nastrój oraz apetyt,
- c) wpływ na receptory, takie jak receptory smaku, co oddziałuje na zachowania żywieniowe, a także receptory kannabinoidowe oraz opioidowe w jelitach,
- d) przejęcie kontroli nad nerwem błędnym, częścią osi jelito-mózg (blokada nerwu błędnego powinna zredukować uczucie pożądania konkretnych pokarmów, a także doprowadzić do utraty masy ciała) [101].

Wyżej opisane zjawisko nie zawsze jest jednak korzystne dla gospodarza, gdyż może dostarczać on tym sposobem pożywienia patologicznej florze bakteryjnej. Zwiększona różnorodność kompozycji flory bakteryjnej jelit ma natomiast zdolność ograniczania kontroli bakterii nad dietetycznymi wyborami gospodarza [101]. Według Whitakera i wsp. [102] pacjenci z symptomami depresji mogą preferować pożywienie bogate w cukry i tłuszcze nasycone. Stwierdzono również, że objawy depresyjne korelowały nieistotnie statystycznie również ze spożyciem napojów słodzonych [101, 102], co może prowadzić do przyrostu patologicznej flory bakteryjnej, a to skutkuje nasileniem objawów [91]. Zmiana diety, suplementacja probiotyków, spożywanie sfermentowanych produktów wywołuje specyficzne zmiany w aktywności mikrobioty jelitowej i fakt ten może znaleźć zastosowanie w leczeniu depresji i innych schorzeń psychicznych [103]. Odpowiednia dieta jest łatwo dostępnym i efektywnym narzędziem modyfikacji kompozycji mikrobioty jelitowej, a ponadto łatwiej akceptowalnym przez pacjentów (szczególnie z łagodnymi symptomami depresji) jako czynnik wspomagający, a w przyszłości być może nawet jako alternatywa leczenia farmakologicznego. Jakkolwiek prebiotyki i probiotyki wydają się użyteczne w psychiatrii, holistyczna zmiana diety jest niezbędna, aby można było uzyskać długoterminowe polepszenie ogólnego zdrowia pacjenta [93].

Pomimo iż pierwsze leczenie depresji probiotykami wdrożono już w 1910 roku [104], zainteresowanie tą metodą terapii wzrosło dopiero w ostatnich latach i obecnie w USA wartość rynku probiotyków dostępnych bez recepty jest szacowana na około

miliard dolarów [105]. W 2016 roku Huang i wsp. [106] opublikowali metaanalizę, z której wynika, że suplementacja probiotykami znacząco złagodziła objawy depresji. Ponadto stosowanie probiotyków wywarło pożądany efekt zarówno u populacji zdrowej, jak i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Probiotyki wykazały pozytywne działanie u badanych w wieku poniżej 60. r.ż., natomiast nie przyniosły oczekiwanych rezultatów w grupie powyżej 65. r.ż. Jak wspomniano, zakłada się, że z mikroorganizmów powstanie nowa grupa leków zwana „psychomikrobiotykami” [36]. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym dowiedziono, że zdrowe osoby, którym podawano mieszkankę probiotyków zawierającą *Lactobacillus helveticus* i *Bifidobacterium longum* przez 30 dni, zgłaszały znaczne złagodzenie objawów depresji oraz niepokoju, co znalazło odzwierciedlenie w obniżonych wskaźnikach w HADs (*Hospital Anxiety and Depression scale*) oraz HSCL-90 (*Hopkins Symptoms Checklist*) w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo [107]. Przyjmowanie probiotyków może także redukować stany zapalne, przywracać epitelium funkcję bariery i potencjalnie łagodzić zaburzenia zachowania u dzieci z autyzmem [91]. W badaniu na młodych szczurach odseparowanych od matek i umieszczonych w dwóch różnych grupach – jedne leczono suplementacją *Bifidobacterium infantis*, a drugie citalopramem (30 mg/kg wody pitnej) – Desbonnet i wsp. [108] zaobserwowali, że terapia probiotykami doprowadziła do wycofania się zaburzeń behawioralnych oraz normalizacji odpowiedzi immunologicznej, a także poziomów noradrenaliny w mózgu. Nie stwierdzono różnic w stężeniach kortykosteronu i cytokin pomiędzy grupą leczoną *Bifidobacterium infantis* a grupą leczoną citalopramem.

Inną metodą modyfikacji kompozycji flory bakteryjnej jelit jest przeszczep mikrobioty fekalnej (FMT). Mikrobiota fekalna może być ordynowana jako roztwór solankowy, wysoce dopracowany płynny produkt, który może być mrożony, a także jako liofilizowany proszek w kapsułkach, czy też zawarty w kapsułkach preparat zarodników [109]. Według Jiang i wsp. [110] każda z tych form jest równie efektywna. Do tej pory FMT było stosowane jako leczenie w infekcjach *Clostridium difficile*, w zespole jelita drażliwego i chorobach zapalnych jelit [111], lecz może zostać wykorzystane również w leczeniu chorób negastroenterologicznych, szczególnie zaburzeń neurobehawioralnych związanych z osią jelito-mózg [2, 112], a także zaburzeń rozwojowych układu nerwowego oraz chorób psychicznych [112–114]. Efektywność FMT powinna być dalej badana, szczególnie pod kątem terapii chorób psychicznych. Ten sposób leczenia ma liczne zalety, chociażby takie jak dostępność surowca, niski koszt terapii i brak znaczących działań niepożądanych. Ponadto Jiang i wsp. [115] opisali w swoim badaniu znaczący wzrost akceptacji wśród pacjentów przeszczepu mikrobioty fekalnej jako metody leczenia.

Reasumując, możemy stwierdzić, że zmiany wpływające na mikrobiotę jelitową mogą być pomocne w leczeniu wielu powszechnych chorób, zwłaszcza chorób psychicznych. Interwencje takie jak zmiana diety, suplementacja prebiotyków i probiotyków czy nawet przeszczep mikrobioty fekalnej mogą w przyszłości, po dalszych badaniach, stanowić nowe możliwości poprawy stanu pacjenta i jego zdrowia.

Podsumowanie

Świadomość wpływu mikrobioty jelitowej na ludzkie zdrowie wzrasta. Flora bakteryjna jelit odgrywa istotną rolę w utrzymaniu zdrowia, a zaburzenia jej składu jakościowego i ilościowego mogą prowadzić do dysfunkcji i w konsekwencji do pojawienia się lub nasilenia procesu chorobowego. Związek między mikrobiotą jelitową a funkcjami kognitywnymi to kolejne istotne zagadnienie wraz z wynikającymi z tego potencjalnymi konsekwencjami dla zdrowia psychicznego populacji. Postulowane patomechanizmy wielu schorzeń psychiatrycznych pozostają nadal jedynie w mniejszym lub większym stopniu hipotezami, dlatego każda nowa metoda leczenia tych inwalidyzujących i stygmatyzujących zaburzeń powinna być brana pod uwagę i poddana weryfikacji. Interwencje mające na celu modyfikację składu flory bakteryjnej jelit mogą w przyszłości otworzyć nowe możliwości leczenia i prewencji wielu chorób, w tym zaburzeń psychicznych. Niemniej jednak temat ten wymaga dalszych badań, które umożliwią lepsze zrozumienie roli mikrobioty jelitowej w fundamentalnych procesach fizjologicznych i patofizjologicznych.

Piśmiennictwo

1. Foster JA, Lyte M, Meyer E, Cryan JF. *Gut microbiota and brain function. An evolving field in neuroscience*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2016; 19(5): pyv114.
2. Lyte M. *Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing the brain and behavior*. Gut Microbes. 2014; 5(3): 381–389.
3. Yau PL, Castro MG, Tagani A, Tsui WH, Convit A. *Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence*. Pediatrics. 2012; 130(4): e856–864.
4. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. *Obesity alters gut microbial ecology*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005; 102(31): 11070–11075.
5. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A i wsp. *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101(44): 15718–15723.
6. Lyra A, Lahtinen S, Tiihonen K, Ouwehand AC. *Intestinal microbiota and overweight*. Benef. Microbes. 2010; 1(4): 407–421.
7. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. *Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders*. Gastroenterology. 2014; 146(6): 1500–1512.
8. Foster JA, McVey Neufeld KA. *Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression*. Trends Neurosci. 2013; 36(5): 305–312.
9. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlokken A, Wilson R i wsp. *Correlation between the human fecal microbiota and depression*. Neurogastroenterol. Motil. 2014; 26(8): 1155–1162.
10. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y i wsp. *Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder*. Brain Behav. Immun. 2015; 48: 186–194.
11. Cryan JF, Dinan TG. *Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behavior*. Nat. Rev. Neurosci. 2012; 13(10): 701–712.

12. Hornig M. *The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness*. Curr. Opin. Rheumatol. 2013; 25(4): 488–795.
13. Karakuła-Juchnowicz H, Pankowicz H, Juchnowicz D, Piedra JSL, Małecka-Massalska T. *Mikrobiota jelitowa – klucz do zrozumienia jądłowstrętu psychicznego?* Psychiatr. Pol. 2017; 51(5): 859–870.
14. Hill JM, Clement C, Pogue AI, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. *Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD)*. Front. Aging Neurosci. 2014; 6: 127.
15. Bhattacharjee S, Lukiw WJ. *Alzheimer's disease and the microbiome*. Front. Cell. Neurosci. 2013; 7: 153.
16. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E i wsp. *Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype*. Mov. Disord. 2015; 30(3): 350–358.
17. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. *Gut-microbiota-brain axis and effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation*. Clin. Ther. 2015; 37(5): 984–995.
18. Evrensel A, Ceylan ME. *The gut-brain axis: The missing link in depression*. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2015; 13(3): 239–244.
19. Khanna S, Tosh PK. *A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease*. Mayo Clin. Proc. 2014; 89(1): 107–114.
20. Vos de VM, Vos de EA. *Role of the intestinal microbiome in health and disease: From correlation to causation*. Nutr. Rev. 2012; 70(Suppl. 1): S45–S56.
21. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota*. Nature. 2012; 489(7415): 220–230.
22. Sender R, Fuchs S, Milo R. *Revised estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body*. PLoS Biology. 2016; 14(8): e1002533.
23. Strachan DP. *Hay fever, hygiene, and household size*. BMJ. 1989; 299(6710): 1259–1260.
24. Rook GA, Martinelli R, Brunet LR. *Innate immune responses to mycobacteria and the down-regulation of atopic responses*. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2003; 3(5): 337–342.
25. Rook GA. *99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis*. Clin. Exp. Immunol. 2010; 160(1): 70–79.
26. Rook GA, Lowry CA, Raison CL. *Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system*. Brain Res. 2015; 1617: 47–62.
27. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. *gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine*. J. Appl. Microbiol. 2012; 113(2): 411–417.
28. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC, Koonin EV. *Evolution of cell-cell signaling in animals: Did late horizontal gene transfer from bacteria have a role?* Trends Genet. 2004; 20(7): 292–299.
29. Jumpstart Consortium Human Microbiome Project Data Generation Working Group. *Evaluation of 16S rDNA-based community profiling for human microbiome research*. PLoS. 2012; 7: e39315.
30. Reardon S. *Gut-brain link grabs neuroscientists*. Nature. 2014; 515(7526): 175–177.
31. Riley DR, Sieber KB, Robinson KM, White JR, Ganesan A, Nourbakhsh S i wsp. *Bacteria-human somatic cell lateral gene transfer is enriched in cancer samples*. PLoS Comput. Biol. 2013; 9(6): e1003107.
32. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. *Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders*. Trends Mol. Med. 2014; 20(9): 509–518.

33. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. *The impact of microbiota on brain and behavior: Mechanisms & therapeutic potential*. Adv. Exp. Med. Biol. 2014; 817: 373–403.
34. Hadhazy A. *Think Twice: How The Gut's "Second Brain" Influences Mood and WellBeing*. Scientific American; 2010. <http://www.scientificamerican.com/article/gut-secondbrain/>. Ref Type: Magazine Article.
35. Theoharides TC, Zhang B, Conti P. *Decreased mitochondrial function and increased brain inflammation in bipolar disorders and other neuropsychiatric diseases*. J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31(6): 685–687.
36. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N i wsp. *The „psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review*. Pathol. Biol. (Paris). 2015; 63(1): 35–42.
37. Mayer EA, Tillisch K. *The brain-gut axis in abdominal pain syndromes*. Annu. Rev. Med. 2011; 62: 381–396.
38. Martinez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG i wsp. *Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements*. ISME J. 2013; 7(2): 269–280.
39. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. *Gut microbiota and allergy: The importance of the pregnancy period*. Pediatr. Res. 2015; 77(1–2): 214–219.
40. Kim BJ, Lee SY, Kim HB, Lee E, Hong SJ. *Environmental changes, microbiota, and allergic diseases*. Allergy Asthma Immunol. Res. 2014; 6(5): 389–400.
41. Cao S, Feehley TJ, Nagler CR. *The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens*. FEBS Lett. 2014; 588(22): 4258–4266.
42. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johnner C i wsp. *Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination*. Nature. 2011; 479(7374): 538–541.
43. Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, Nelson PA, Stroud RM, Cree BA i wsp. *Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter*. Ann. Neurol. 2012; 72(1): 53–64.
44. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A i wsp. *Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function*. Science. 2012; 336(6080): 489–493.
45. Neish AS. *Microbes in gastrointestinal health and disease*. Gastroenterology. 2009; 136(1): 65–80.
46. Matamoros S, Gras-Leguen Ch, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. *Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health*. Trends Microbiol. 2013; 21(4): 167–173.
47. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N i wsp. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107(42): 11971–11975.
48. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. *Fecal microbiota in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999; 28(1): 19–25.
49. Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. *Mode of delivery – effects on gut microbiota and humoral immunity*. Neonatology. 2008; 93(4): 236–240.
50. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli S, Bessi E, Retetangos C. *Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut*. Early Hum. Dev. 2010; 86(Suppl. 1): 13–15.

51. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I i wsp. *Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy*. Pediatrics. 2006; 118(2): 511–521.
52. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R i wsp. *Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: Geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding and antibiotics*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010; 51(1): 77–84.
53. Donnet-Hughes A, Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Banyacoub J i wsp. *Potential role of the intestinal microbiota of mother in neonatal immune education*. Proc. Nutr. Soc. 2010; 69(3): 407–415.
54. Marques AH, O'Connor TG, Roth C, Susser E, Bjorke-Monsen AL. *The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders*. Front. Neurosci. 2013; 7: 120.
55. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, Goldstein JM, Insel TR, McCarthy MM i wsp. *Early life programming and neurodevelopmental disorders*. Biol. Psychiatry. 2010; 68(4): 314–319.
56. Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. *Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: The role of obstetric complications*. Schizophr. Bull. 2008; 34(6): 1083–1094.
57. Finegold SM. *State of the art; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism*. Anaerobe. 2011; 17(6): 367–368.
58. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. *Why do psychiatric disorders emerge during adolescence?* Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9(12): 947–957.
59. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Falnner E i wsp. *Composition, variability and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108(Suppl. 1): 4586–4591.
60. Biagi F, Nylund F, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E i wsp. *Through ageing and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians*. PLoS ONE. 2010; 5(5): e10667.
61. O'Toole PW, Claesson MJ. *Gut microbiota: Changes throughout the lifespan from infancy to elderly*. Int. Dairy J. 2010; 20(4): 281–291.
62. Collins SM, Bercik P. *The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease*. Gastroenterology. 2009; 136(6): 2003–2014.
63. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. *Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut axis*. Behav. Brain Res. 2015; 277: 32–48.
64. Wren AM, Bloom SR. *Gut hormones and appetite control*. Gastroenterology. 2007; 132(6): 2116–2130.
65. Macfarlane S, Macfarlane GT. *Regulation of short-chain fatty acid production*. Proc. Nutr. Soc. 2003; 62(1): 67–72.
66. Macfabe DF. *Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: Implications in autism spectrum disorders*. Microb. Ecol. Health Dis. 2012; 23: 10.3402/mehd.v23i0.19260.
67. Kimura I, Ozawa K, Inoune D, Imamura T, Kimura K, Maeda T i wsp. *The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43*. Nat. Commun. 2013; 4: 1829.
68. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A i wsp. *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108(7): 3047–3052.
69. Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. *Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain*. JAMA Pediatr. 2013; 167(4): 374–379.

70. Karakula-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A, Dzikowska J, Juchnowicz D. *Znaczenie zaburzenia osi jelitowo-mózgowej i nadwrażliwości na antygeny pokarmowe w etiopatogenezie schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2016; 50(4): 747–760.
71. Wang X, Wang BR, Zhang XJ, Xu Z, Ding YQ, Ju G. *Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats*. World J. Gastroenterol. 2002; 8(3): 540–545.
72. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR i wsp. *Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin*. Nature. 2000; 405(6785): 458–462.
73. Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, McVey Neufeld KA, Bienenstock J i wsp. *Psychoactive bacteria Lactobacillus rhamnosus (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents*. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2013; 304(2): G211–G220.
74. Bayliss WM, Starling EH. *The movements and innervation of the small intestine*. J. Physiol. 1899; 24(2): 99–143.
75. Kunze WA, Bornstein JC, Furness JB. *Identification of sensory nerve cells in a peripheral organ (the intestine) of a mammal*. Neuroscience. 1995; 66(1): 1–4.
76. Perez-Burgos A, Mao YK, Bienenstock J, Kunze WA. *The gut-brain axis rewired: Adding a functional vagal nicotinic “sensory synapse”*. FASEB J. 2014; 28(7): 3064–3074.
77. Dockray GJ. *Enterorendocrine cell signalling via the vagus nerve*. Curr. Opin. Pharmacol. 2013; 13(6): 954–958.
78. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. *Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication*. Adv. Exp. Med. Biol. 2014; 817: 115–133.
79. Chrobak AA, Nowakowski J, Dudek D. *Interactions between the gut microbiome and the central nervous system and their role in schizophrenia, bipolar disorder and depression*. Arch. Psychiatr. Psychother. 2016; 2: 5–11.
80. Dinan TG, Cryan JF. *Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology*. Psychoneuroendocrinology. 2012; 37(9): 1369–1378.
81. Dinan TG, Cryan JF. *Melancholic microbes: A link between gut microbiota and depression?* Neurogastroenterol. Motil. 2013; 25(9): 713–719.
82. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. *Brain-gut-microbiota axis: Challenges for translation in psychiatry*. Ann. Epidemiol. 2016; 26(5): 366–372.
83. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Strains J, Ebrat B i wsp. *Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity*. Gastroenterology. 2013; 144(7): 1394–1401.
84. Musso G, Gambino R, Cassader M. *Obesity, diabetes and gut microbiota: The hygiene hypothesis expanded?* Diabetes Care. 2010; 33(10): 2277–2284.
85. Miyamoto J, Hasegawa S, Kasubuchi M, Ichimura A, Nakajima A, Kimura I. *Nutritional Signaling via Free Fatty Acid Receptors*. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17(4): 450.
86. Thomas RH, Meeking MM, Mepham JR, Tichenoff L, Posmayer F, Liu S i wsp. *The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: Further development of a rodent model of autism spectrum disorders*. J. Neuroinflammation. 2012; 9: 153.
87. Louis P. *Does the human gut microbiota contribute to the etiology of autism spectrum disorders?* Dig. Dis. Sci. 2012; 57(8): 1987–1989.
88. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E i wsp. *Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism*. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(Suppl. 1): S6–S16.

89. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. *Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorder*. J. Med. Microbiol. 2005; 54(pt10): 987–991.
90. Song Y, Liu C, Finegold SM. *Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children*. Appl. Environ. Microbiol. 2004; 70(11): 6459–6465.
91. Critchfield JW, Hemert van S, Ash M, Mulder L, Ashwood P. *The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders*. Gastroenterol. Res. Pract. 2011; 2011: 161358.
92. Dash S, Clarke G, Berk M, Jacka FN. *The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression*. Curr. Opin. Psych. 2015; 28(1): 1–6.
93. Fremont M, Coomans D, Massart S, De Meirleir K. *High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients*. Anaerobe. 2013; 22: 50–56.
94. Fond G, Loundou A, Hamdani N, Boukouaci W, Dargel A, Oliveira J i wsp. *Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): A systematic review and meta-analysis*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2014; 264(8): 651–660.
95. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM i wsp. *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome*. Gut Pathog. 2009; 1(1): 6.
96. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. *Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment and depression: A meta-analysis*. Ann. Neurol. 2013; 74(4): 580–591.
97. O’Neil A, Quirk SE, Housden SL, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA i wsp. *The relationship between diet and mental health in children and adolescents: A systematic review*. Am. J. Public Health. 2014; 104(10): e31–e42.
98. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. *A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults*. Am. J. Clin. Nutr. 2014; 99(1): 181–197.
99. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI i wsp. *Mediterranean dietary pattern and depression: The PREDIMED randomized trial*. BMC Med. 2013; 11: 208.
100. Stahl ST, Albert SM, Dew MA, Lockovich MH, Reynolds CF 3rd. *Coaching in healthy dietary practices in at-risk older adults: A case of indicated depression prevention*. Am. J. Psychiatry. 2014; 171(5): 499–505.
101. Alock J, Maley CC, Aktipis CA. *Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms*. BioEssays. 2014; 36(10): 940–949.
102. Whitaker KM, Sharpe PA, Wilcox S, Hutto BE. *Depressive symptoms are associated with dietary intake but not physical activity among overweight and obese women from disadvantaged neighborhoods*. Nutr. Res. 2014; 34(4): 294–301.
103. Selhub EM, Logan AC, Bested AC. *Fermented foods, microbiota and mental health: Ancient practice meets nutritional psychiatry*. J. Physiol. Anthropol. 2014; 33(1): 2.
104. Phillips JGP. *The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus*. Br. J. Psychiatry. 1910; 56: 422–431.
105. Vanderhoof JA, Young R. *Probiotics in the United States*. Clin. Infect. Dis. 2008; 46(Suppl. 2): S67–S72.
106. Huang R, Wang K, Hu J. *Effects of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Nutrients. 2016; 8(8): E483.

107. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. *Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers*. Gut Microbes. 2011; 2(4): 256–261.
108. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. *Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression*. Neuroscience. 2010; 170(4): 1179–1188.
109. Borody TJ, Connelly N, Mitchell SW. *Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal diseases: What practicing physician should know*. Pol. Arch. Med. Wew. 2015; 125(11): 852–858.
110. Jiang Z-D, Ajami NJ, Lasco T, Petrosino J, Hochman F, Ankoma-Sey V i wsp. *Fresh, frozen or lyophilized Fecal Microbiota Transplantation (FMT) for multiple recurrent C. difficile infection (CDI)*. Paper presented at American College of Gastroenterology, 2014; Philadelphia, United States.
111. Brandt LJ. *American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of C. difficile infection*. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108(2): 177–185.
112. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T i wsp. *Microbiota modulate behavioral and psychological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders*. Cell. 2013; 155(7): 1451–1463.
113. Bowe W, Patel NB, Logan AC. *Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: From anecdote to translational medicine*. Benef. Microbes. 2014; 5(2): 185–199.
114. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. *Mood and gut feelings*. Brain Behav. Immun. 2010; 24(1): 9–16.
115. Jiang Z-D, Hoang LN, Lasco TM, Garey KW, Dupont HL. *Physician attitudes towards the use of fecal transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in a metropolitan area*. Clin. Infect. Dis. 2013; 56: 1059–1060.

Adres: Michał Polgaj
Zakład Angiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
90-136 Łódź, ul. Narutowicza 60
e-mail: michal.polgaj@umed.lodz.pl.

Otrzymano: 18.07.2017
Zrecenzowano: 10.11.2017
Otrzymano po poprawie: 16.11.2017
Przyjęto do druku: 10.12.2017