

Mikrobióm, psychobiotiká, teória "druhého mozgu" a ich miesto v psychiatrii

MUDr. Kamila Ivanová

Psychiatrické oddelenie FN Trnava

Duševné zdravie predstavuje v súčasnosti bezpochyby veľký problém hodný všeobecnej a zvýšenej pozornosti. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) v súvislosti so psychickými poruchami hovorí o epidémii 21. storočia. Pred viac ako 2 000 rokmi Hippokrates vyhlásil, že „všetky choroby začínajú v črevách“ (1). Ľudské črevo možno skutočne prirovnať k akémusi anaeróbnemu "bioreктору", rezervoáru obrovskej populácie mikroorganizmov nazývaných mikrobióm, ktorému dominujú určité kmene. Existujú nevyvrátiteľné dôkazy o obojsmernej interakcii medzi centrálnym nervovým systémom (CNS) a gastrointestinálnym traktom (GIT). Mikrobióm významným spôsobom determinuje ľudské zdravie. Dysbióza črevného mikrobiómu sa v procese vývoja nespočetných somatických a neuropsychiatrických ochorení považuje priam za kľúčový faktor. Gastrointestinálne symptómy sú v súvislosti s psychickými poruchami často referované (2, 3, 4, 5, 6). Súčasné výskumy konštantne dokazujú významnú úlohu črevného mikrobiómu pri regulácii úzkosti, nálady, spánku, kognície a bolesti. Odborná literatúra a výsledky štúdií skutočne poukazujú na to, že pacienti trpiaci rôznymi psychickými poruchami a neuropsychiatrickými ochoreniami vykazujú výrazné rozdiely v zložení črevného mikrobiómu, hladinách zápalových a protizápalových krvných markerov, kortizolu atď. O probiotikách sa veľa diskutuje nielen medzi nami lekármi, ale aj v rámci bežnej populácie. Téma probiotík „rezonuje“ v médiách čoraz častejšie ako v minulosti. Laici i odborná spoločnosť prináša množstvo otázok. Probiotiká (psychobiotiká) sú „živým mikroorganizmom, ktorý, ak je prijímaný v adekvátnom množstve, prináša pacientom trpiacim psychickými poruchami zdravotné benefity“ (7, 8). Psychobiotikami "na mieru šitá" liečba sa stáva v súčasnosti veľkou výzvou. Potenciál psychobiotík v prevencii a liečbe psychických porúch sa vážne diskutuje a skúma. V súčasnosti je potrebné, aby sa psychiatri, ale aj lekári všeobecne, podrobne zaoberali touto problematikou, správne chápali a interpretovali súčasný súbor dôkazov.

Kľúčové slová: črevný mikrobióm, dysbióza, psychiatria, neuropsychiatria, probiotiká, prebiotiká, psychobiotiká, druhý mozog, depresia, úzkosť

Microbioma, psychobiotics, the "second brain" theory and their place in psychiatry

Mental health without doubt represents a great problem worthy of general attention and increased vigilance. The WHO talks about an epidemic of the 21st century. More than 2000 years ago, Hippocrates declared that "all disease begins in the gut" (1). Indeed, the human intestine can be compared to an anaerobic bioreactor, a reservoir of a huge population of microorganisms (called the microbiome). The bidirectional connection and interactions between the brain, the gut, and the gut microbiome is firmly established and undeniable. The microbiome plays a serious role in the field of human health. Dysbiosis of the intestinal microbiota is believed to be a key factor in the development of myriad physical and psychiatric/neuropsychiatric disorders. Current research and studies continuously demonstrate the important role of the gut microflora in the regulation of anxiety, mood, sleep, cognition and pain. Emerging literature and research results really point out that patients suffering from various neuropsychiatric disorders show significant differences in the composition of their gut microbiome, levels of inflammatory and anti-inflammatory blood markers (the mechanism of intestinal protective barrier disruption due to local inflammation, transfer of microbial products from the intestine, systemic activation of inflammation in psychiatric disorders), cortisol etc. Probiotics have been widely discussed not only among us - doctors/physicians, but also among the general population. The topic is being mentioned in the media more and more often than before. Patients and physicians have brought manifold queries. Probiotics are expound as "a live microorganism that, when ingested in adequate amounts, produces a health benefit in patients suffering from psychiatric illness" (7, 8). Probiotics (psychobiotics) and "targeted tailored" treatment with them have become a great challenge in neuropsychiatry nowadays. The potential of psychobiotics in the prevention and treatment of neuropsychiatric disorders is being seriously discussed and investigated. For psychiatrists and physicians in general it is necessary to deep dive into this issue and correctly understand the current body of evidence. Subsequently we need to be able to provide accurate and valid recommendations to our patients about probiotics (psychobiotics) and possibilities of microbiome interventions.

Key words: gut microbiome, dysbiosis, psychiatry, neuropsychiatry, probiotics, prebiotics, psychobiotics, second brain, depression, anxiety

Psychiatr. prax, 2023;24(2):50-55

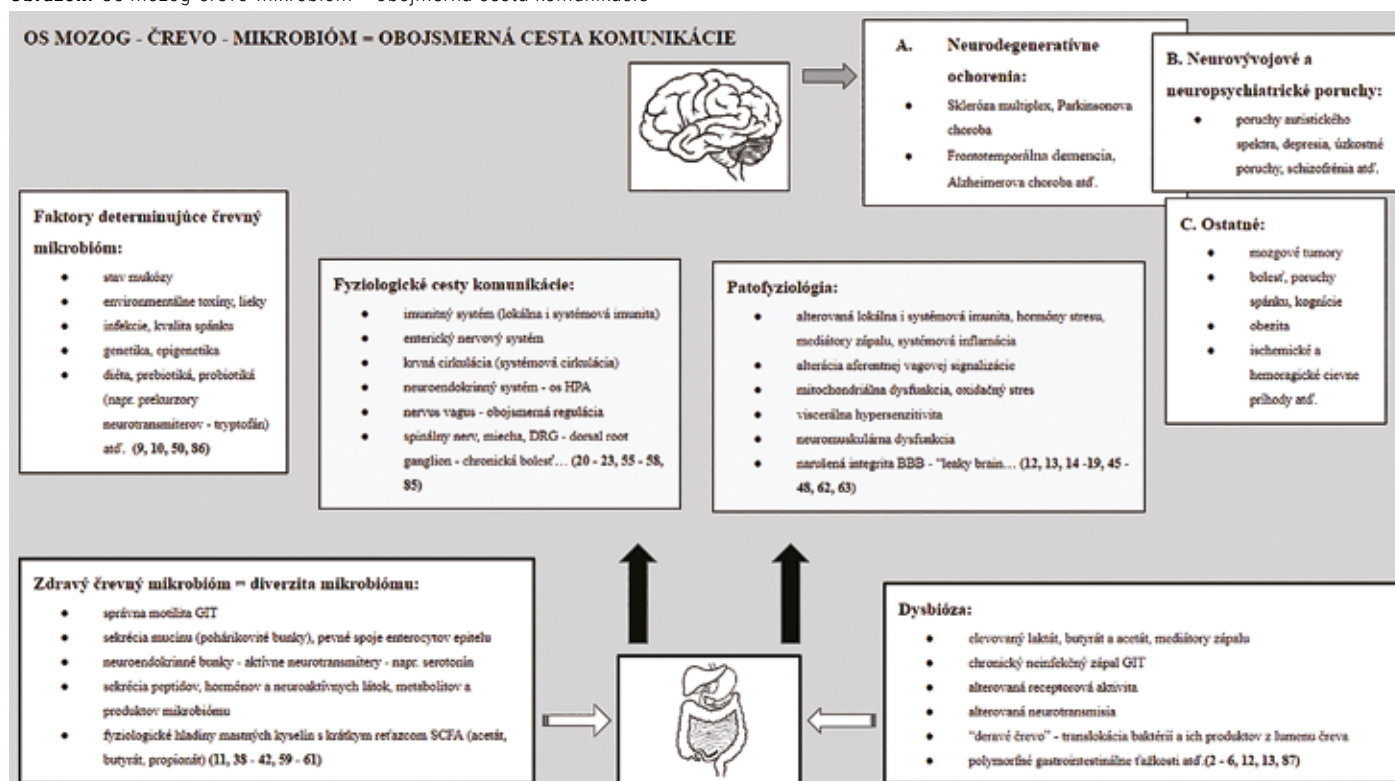
„All disease begins in the gut.“
Hippocrates

Úvod

Súčasnosť a celosvetovo enormná a stále narastajúca ekonomická záťaž duševnými poruchami nás všetkých tlačí do hľadania a vyvíjania všeobecne prístup-

nejších a minimálne invazívnych postupov s cieľom efektívne a čo najrýchlejšie zvládnuť stres, úzkosť a depresiu. Črevo ako „druhý mozog“ sa stáva súčasťou povedomia verejnosti. Nutričné prístupy zažívajú, hlavne v posledných rokoch, renesanciu a predstavujú novú, sľubnú nádej, nielen na pôde psychiatrie, ale

celej medicíny. Vďaka tisíciam štúdií boli podniknuté obrovské kroky v oblasti objasňovania etiopatogenézy a liečby psychických porúch. Zdá sa, že črevný mikrobióm zohráva významnú úlohu v etiopatogenéze mnohých z nich. Chronický neinfekčný zápal gastrointestinálneho traktu v súvislosti s črevnou dysbiózou

Obrázok. Os mozog-črevo-mikrobióm = obojsmerná cesta komunikácie

(ako jeden z mnohých faktorov) môže viesť k zvýšenému riziku vzniku psychických porúch. Široko diskutovaná je inklúzia psychobiotík (t.j. živých bakteriálnych kultúr/probiotík a prebiotík, napr. galaktooligosacharidov GOS a fruktooligosacharidov FOS, ktoré podporujú rast prospešných črevných baktérií, čím vytvárajú symbiotický efekt) ako nového spôsobu liečby. Zoznam potenciálnych prebiotík sa rozrastá o polydextrózu, sójové oligosacharidy, izomaltoligosacharidy, glukooligosacharidy, xylooligosacharidy, palatinózu, polyfenoly, laktitol, sorbitol, maltitol, atď.

Nové pojmy v psychiatrii

V anglickej literatúre sa stretávame s novým pojmom "nutritional psychiatry" (psychiatria zameraná na vzťah výživy a duševného zdravia), ktorá kladie dôraz na psychobiotiká (probiotiká, prebiotiká), omega 3 mastné kyseliny, vitamíny B a D, diétu bohatú na živiny a vlákninu, a vyzdvihuje ich miesto v modernej psychiatrii (9, 10). Kuhn vo svojej knihe *The structure of scientific revolutions* uvádza, že moderná psychofarmakológia prechádza za posledných 70 rokov významnou zmenou paradigmy, čo má za následok značný pokrok v štúdiu patofyziológie a liečby neuropsychiatrických porúch (11). Hypotéza "deravého čreva" (z anglickej literatúry „leaky gut“), zaoberajúca sa zvýšenou črevnou permeabilitou v dôsledku chronického zápalu, sa rozširuje o hypotézu tzv. „leaky brain“, zameranú na redoxnú homeostázu, zápal a mitochondrie a ich vplyv na hematoencefalickú bariéru mozgu a jej priepustnosť (12, 13). Koncept osi "črevo – mozog" nie je nový. Začiatkom milénia sa ťažisko záujmu psychiatrie z oblasti "centra" (mozgových neurónov, receptorov, synaptických spojov, neurotransmisie, monoamínov a ich funkcií, atď.) presunulo doslova na perifériu ľudského organizmu. Centrom záujmu sa stal periférny nervový systém, črevo a mikrobióm, mitochondrie a oxidačný stres, imunitný systém a zápal (14, 15, 16, 17, 18, 19). Predklinické animálne modely jasne dokázali obojsmerné prepojenie medzi mozgom a GIT. Táto obojsmerná komunikácia je komplexným a dynamickým dejom, ktorý je zabezpečovaný konkrétnymi jadrovými signálnymi molekulami a najmenej tromi komunikačnými cestami. Hovoríme o centrálnom nervovom systéme a enterickom nervovom systéme (20, 21). Komplexnosť väzieb a pestrosť zapojených neurotransmiterov GIT vyjadruje často používaný termín "druhý mozog" (z angl. literatúry „the second

brain") (22, 23). Všeobecne populárnou je Mayerova publikácia zaoberajúca sa črevným nervovým systémom a komunikáciou biliónov črevných baktérií s bunkami enterického nervového systému (ktoré svojim počtom výrazne prevyšujú) (24). Enterický nervový systém je mimoriadne rozsiahla sieť s viac ako 100 miliónmi neurónov (čo predstavuje cca tisícinu počtu neurónov v CNS) a viac ako 30 neurotransmitermi (25, 26). Zdravá črevná mikrobiota je okrem iného dôležitá aj pre tvorbu serotonínu. 95 % serotonínu tvorí naše telo v črevných bunkách (27, 28).

Črevný mikrobióm

Mikroorganizmy kolonizujú takmer každú oblasť ľudského tela (29). Objavujú sa odborné články zaoberajúce sa mikrobiómom mozgu (30, 31, 32). Črevný trakt je najväčším imunitným orgánom ľudského tela a rezervoárom obrovského množstva mikrobioty. Epitel tráviaceho traktu má plochu veľkosti tenisového kurtu a je najväčším slizničným povrchom v ľudskom tele. Enterocyty sú navzájom pevne spojené a sekrutujú hlien. Hlienová ochranná vrstva zabraňuje škodlivým látkam dostať sa do krvného obehu. Črevný mikrobióm pozostáva prevažne z baktérií (95 % je

neškodných/ochranných), ale zahŕňa aj vírusy (viróm), prvoky, kvasinky, plesne (mykobióm) a archeóny. V skutočnosti je v ľudskom tele viac bakteriálnych buniek (10 na 13, t.j. niekoľko desiatok biliónov) ako ľudských (33, 34). Genóm bakteriálnych buniek črevného mikrobiómu (9,9 milióna génov) výrazne prevyšuje množstvo ľudskej DNA. Mikrobióm môže vážiť približne toľko ako mozog (35, 36).

Dominantnými črevnými mikrobiálnymi kmeňmi sú Firmicutes, Bacteroidetes, Aktinobaktérie, Proteobaktérie, Fusobacteria a Verrucomicrobia. Dva kmene, Firmicutes a Bacteroidetes predstavujú 90 % črevného mikrobiómu. Dominantný kmeň Firmicutes (60 % mikrobiómu) sa skladá z viac ako 200 rôznych rodov (grampozitívne baktérie), ako sú *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium* (predstavujú 95 % Firmicutes), *Eubacterium*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Enterococcus* a *Ruminococcus*. Bacteroidetes (predovšetkým gramnegatívne baktérie) pozostáva z prevládajúcich rodov ako *Bacteroides* a *Prevotella*. Kmeň Aktinobaktérie (bifidobaktérie) je menej početný a je zastúpený najmä rodom *Bifidobacterium* (37). Ďalej *Proteobacteria* (*Escherichia*) a nemenej významné *Verrucomicrobia* (*Akkermansia*). Zdravý črevný mikrobióm a jeho prospešné metabolity komunikujú s črevnými epitelmi a imunitnými bunkami a hrajú kľúčovú úlohu v procesoch absorpcie, metabolizmu, udržiavania zdravej imunitnej a mozgovej funkcie a môžu ovplyvniť kogníciu a správanie hostiteľa (38, 39, 40, 41, 42). Niektoré myšie animálne modely poukazujú na to, že črevná dysbióza je spojená s dysreguláciou hipokampálneho serotonínového systému a indukciou úzkostného správania (43).

Črevná slizničná ochranná bariéra môže byť narušená z rôznych dôvodov (napr. stres, infekcie, lieky a endotoxíny vedúce k dysbióze) a výsledkom môže byť práve vyššie zmieňované „deravé črevo“. V tom prípade môžu baktérie a ich toxické metabolity interferovať s krvou a indukovať zápal (44). Medzi črevnou mikroflórou, črevnou epitelialnou vrstvou a lokálnym slizničným imunitným systémom existuje zložitá súhra. Práve v čreve sa nachádza 70 – 80 % imunitných buniek. Črevný mikrobióm

ovplyvňuje okrem lokálnych imunitných reakcií aj systémovú imunitu (45, 46, 47, 48). Chronický stres priamo ovplyvňuje mikrobióm a rezultuje do zníženia počtu prospešných baktérií a zároveň zvýšenia počtu škodlivých baktérií (napr. znižuje podiel *Bacteroides* a zvyšuje podiel *Clostridium* v mikrobióme hostiteľa) (49). Spánková deprivácia a zmeny cirkadiálneho rytmu môžu tiež zvýšiť hladiny kortizolu a alterovať aktivitu osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (50). Niektoré psychofarmaká (napr. atypické antipsychotikum olanzapín, psychofarmaká určené na liečbu depresie) preukazujú „antibakteriálny“ efekt tým, že zvyšujú množstvá Firmicutes a znižujú hladiny Proteobacteria, Actinobacteria atď. (51, 52, 53). Šoltýsová a kolektív sa vo svojej publikácii zamerali na štúdie zaoberajúce sa rozdielmi zloženia črevného mikrobiómu u detí a dospievajúcich s psychickými poruchami (54).

Mechanizmy komunikácie črevného mikrobiómu a CNS sú zabezpečované prostredníctvom rozličných ciest:

1. N. vagus (parasimpatiková vagová signalizácia), ktorý predstavuje kľúčovú cestu komunikácie (55, 56, 57).
2. Neuroendokrinnej osi:
 - aktivita osi HPA – hypotalamus-hypofýza-nadobličky (odpoveď na stres a následná produkcia stresových hormónov);
 - dôkaz priaznivého ovplyvnenia funkcie osi HPA psychobiotikami;
 - redukcia hladín kortizolu (58).
3. Imunitného systému:
 - zdravý mikrobióm a jeho metabolizmus determinuje lokálnu črevnú imunitu i tú systémovú;
 - protizápalový účinok psychobiotík rezultuje do zníženia hladín zápalových cytokínov (čím sa znižuje závažnosť symptómov spojených napr. s „deravým črevom“ a neurozápalom) (57, 58).
4. Biochemických procesov črevného mikrobiómu, pričom zásadná je produkcia rozličných bakteriálnych metabolitov s neuroaktívnym pôsobením, napr. mastných kyselín s krátkym reťazcom SCFA (z anglickej literatúry short chain fatty acids), najmä acetátu, butyrátu a propionátu, dôležitých produktov

anaeróbnej bakteriálnej fermentácie nestráviteľných polysacharidov v hrubom čreve, ktoré ovplyvňujú motilitu čreva, pomáhajú udržiavať integritu črevnej sliznice, zúčastňujú sa produkcie hlienu, pôsobia protizápalovo, majú rôzne neuroaktívne vlastnosti a ktoré následne ovplyvňujú:

- syntézu prekursorov neurotransmiterov (NT) (napr. esenciálnej aminokyseliny tryptofánu, prekursora serotonínu, melatonínu a niacínu) a ich metabolizmus;
 - stimuláciu produkcie a uvoľňovania NT (konkrétne GABA – kyselina gama-aminomaslová) a serotonínu (zvýšenie dostupnosti serotonínu);
 - receptory NT;
 - synaptickú transmisu (11);
 - redukciu hladiny kynurenínu (vplyv na zlepšenie kognitívnych funkcií, nakoľko sa predpokladá, že kynureníny zohrávajú významnú úlohu pri depresii a môžu mať neurotoxické a neurodegeneratívne účinky) (59, 60, 61).
5. Osi GIT-CNS (centrálny nervový systém) a vplyv na hematoencefalickú bariéru (62, 63) atď.

Na ktoré psychobiotiká sa v súčasnosti najčastejšie zameriavajú klinické štúdie?

Laktobacily a bifidobaktérie sú jednoznačne najznámejšími probiotikami (64). Úspešné využitie laktobacilov v liečbe depresie (v pôvodnom článku nazvaná melanchóliou) bolo prvýkrát publikované už začiatkom roku 1910 (65). Posledné minimálne dve desaťročia sa postupne publikujú sľubné výsledky desiatok klinických štúdií, ktoré sa zameriavajú na konkrétne kmene baktérií (resp. ich kombinácie) a ich predpokladaný mechanizmus účinku. Najčastejšie skloňovanými sú *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus kefiranoformans* a galaktooligosacharidy (66, 67, 68).

Problematika mikrobiómu, psychobiotík a klinických štúdií zameraných na ich implementáciu v psychiatrii je taká rozsiahla, že ju kapacita článku umožňuje spomenúť iba okrajovo, napr.:

- kombinácia *L. acidophilus*, *B. bifidum* a *B. longum* zmiernuje stres a vyčerpanie (69),
- suplementácia *L. casei* redukuje úzkosť (70),
- kombinácia *B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. salivarius* a *L. lactis* redukuje hnev, nepokoj, ruminujúce myšlienky v súvislosti s depresiou (71),
- administrácia kombinácie *L. acidophilus*, *L. casei* a *B. bifidum* zmiernuje depresiu (72),
- v prípade syndrómu dráždivého čreva sa uplatňujú *B. infantis* 35624, *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 alebo komplex pozostávajúci z *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* a *Streptococcus thermophilus* (51, 73),
- *L. plantarum* PS128TM má priaznivé účinky v prípade úzkostí, stresu, porúch spánku, u detí s poruchou autistického spektra, pacientov s veľkou depresívnou poruchou a znižuje hladiny kortizolu (74, 75),
- je dokázané, že probiotiká ako *Lactobacillus* GG a *Bifidobacterium infantis* zvyšujú hladiny protizápalového cytokínu IL-10, znižujú hladiny prozápalových cytokínov a znižujú permeabilitu hematoencefalickej bariéry ("leaky brain") (76, 77),
- *L. casei* Shirota: zlepšenie nálady u ľudí s depresiou, zmiernuje príznaky úzkosti, znižuje hladiny kortizolu, zlepšuje biosyntézu serotonínu, redukuje zápalové cytokíny – špeciálne IL-6 (78, 79, 80, 81), atď.

Koreláciou a meraním plazmatických hladín biomarkerov zápalu v súvislosti s vybranými psychickými poruchami a aktiváciou zápalovej reakcie sa zaoberá vo svojej práci Jansen. Zameriava sa na detekciu a hladiny IL-6 (interleukínu 6), TNF-alfa (tumor nekrotizujúceho alfa faktora), ACTH (adrenokortikotropného hormónu), kortizolu, chemokinového liganda 25 (CCL25) a rozpustnej adhézne mole-

kuly-1 slizničných vaskulárnych buniek (sMAdCAM-1), proteínu viažuceho lipopolysacharid (LBP) a proteínu viažuceho črevné masťné kyseliny (I-FABP) atď. (82).

Záver

Posledné roky priniesli do nášho chápania vzťahu medzi gastrointestinálnym traktom a mozgom zásadné zmeny. GIT, CNS a ich komplexné nepretržité obojsmerné interakcie vedú k revolučnému prehodnoteniu patofyziológie viacerých ochorení nielen v psychiatrii. Začlenenie črevného mikrobiómu do patofyziológie duševných porúch zákonite vedie k renesancii záujmu o aktívne zapojenie výživy a mikrobiómu do ich liečby. Tento prístup, označovaný ako „terapia založená na mikrobióme“ zahŕňa využitie prebiotík, probiotík a fekálnu mikrobiálnu transplantáciu (83). Výsledky animálnych štúdií sú sľubné. Sľubne vyznievajú i personalizované terapie vychádzajúce zo základného zloženia mikrobiómov a použitia geneticky upravených mikróbov. To nás núti zamýšľať sa nad možnosťami využitia psychobiotík v liečbe vybraných psychických porúch (t.j. zacielené na určitú subpopuláciu pacientov, napr. s úzkosťami, depresiou, syndrómom vyhorenia), či už ako samostatná liečba, výlučne sprievodná liečba psychofarmakami alebo v rámci preventívnej stratégie v záťažových a krízových obdobiach života človeka. Ako vyplýva z prieskumu, prevažne mladí pacienti by uprednostnili ako liečbu prvej línie práve nefarmakologické intervencie (84). Sme stále na začiatku skúmania a objasňovania problematiky. Nevýhodou doterajších klinických štúdií je ich heterogenita. Nevyhnutná je realizácia mnohých ďalších s cieľom bližšej špecifikácie indikácií, výberu, dávkovania probiotických kmeňov a dĺžky liečby.

Autorka článku vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease [online]. The New England Journal Of Medicine. 2016;375(24):2369-2379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974040/>

2. Privitera GJ, et al. From weight loss to weight gain: appetite changes in major depressive disorder as a mirror into brain-environment interactions [online]. Front Psychol. 2013;4:873. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836014/>
3. Mussell M, et al. Gastrointestinal symptoms in primary care: prevalence and association with depression and anxiety [online]. J Psychosom Res. 2008;64(6):605-612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501261/>
4. McElhanon BO, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis [online]. Pediatrics. 2014;133(5):872-883. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24777214/>
5. Severance EG, et al. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters [online]. Curr Psychiatry Rep. 2015;17(5):27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4437570/>
6. Edwards L, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study [online]. Mov Disord. 1993;8(1):83-86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8093549/>
7. Dinan TG, et al. Psychobiotics: a novel class of psychotropic [online]. Biol Psychiatry. 2013;74:720-726. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759244/>
8. Dinan TG, Butler MI, Cryan JF. Psychobiotics: Evolution of Novel Antidepressants [online]. Mod Trends Psychiatry. 2021;32:134-143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032650/>
9. Jacka FN. Nutritional psychiatry: where to next? [online]. EBio-Medicine. 2017;17:24-29. [https://www.thelancet.com/article/S2352-3964\(17\)30079-8/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S2352-3964(17)30079-8/fulltext)
10. Karakula-Juchnowicz H, et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind [online]. Nutr J. 2019;18(1):1-13. https://www.researchgate.net/publication/335563223_The_study_evaluating_the_effect_of_probiotic_supplementation_on_the_mental_status_inflammation_and_intestinal_barrier_in_major_depressive_disorder_patients_using_gluten-free_or_gluten-containing_diet
11. Kuhn TS. The Structure of Scientific Revolutions. Second Edition [online]. The University of Chicago, IL, USA: 1970. ISBN: 0-226-45803-2. <https://www.lri.fr/~mbl/Stanford/CS477/papers/Kuhn-SSR-2ndEd.pdf>
12. Smythies LE, Smythies JR. Microbiota, the immune system, black moods and the brain: melancholia updated [online]. Front Hum Neurosci. 2014;8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00720/full>
13. Morris G, et al. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences [online]. Aust N Z J Psychiatry. 2018;52(10):924-948. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231628/>
14. Wu H, et al. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity [online]. Pharmacol. Res. 2018;6618:30301-30303. https://www.researchgate.net/publication/325982302_Beyond_a_neurotransmitter_The_role_of_serotonin_in_inflammation_and_immunity
15. Anderson G. Linking the biological underpinnings of depression: Role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress, with consequences for classification and cognition [online]. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2018;80:255-266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433458/>
16. Evrensel A, et al. Gut-Brain Axis and Psychiatric Disorders [online]. Curr. Psych. Rev. 2018;14:178-186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9709456/>
17. Spohn SN, Mawe GM. Non-conventional features of peripheral serotonin signaling—The gut and beyond [online]. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017;14:412-420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28487547/>
18. Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: Mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders [online]. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011;35:730-743. <https://www.semanticscholar.org/paper/Beyond-the-serotonin-hypothesis-is-3A-Mitochondria-2C-and-Gardner-Boles/5e165e291663a-30b59722b5177d9597265b82cab>

19. Han B, et al. Microbial genetic composition tunes host longevity [online]. *Cell*. 2017;169:1249-1262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635830/>
20. Mayer EA, Karina Nance, Shelley Chen. The Gut-Brain Axis [online]. *Annual Review of Medicine*. 2022;73(1):439-453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669431/>
21. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment-Resistant Psychiatric Disorders in Treatment Resistance in Psychiatry. Kim Y.K., ed. Springer; Singapore: 2019:369-376.
22. Mayer E. The Mind-Gut Connection: How the Hidden Conversation Within Our Bodies Impacts Our Mood, Our Choices, and Our Overall Health. Harper Wave; New York: 2016.
23. Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain [online]. *Hosp Pract* (1995). 1999;34(7):31-2, 35-8, 41-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10418549/>
24. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication [online]. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-466. <https://www.nature.com/articles/nrn3071>
25. Martinucci I, et al. Genetics and pharmacogenetics of aminergic transmitter pathways in functional gastrointestinal disorders [online]. *Pharmacogenomics*. 2015;16(5):523-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916523/>
26. Smitka K, et al. The role of „mixed“ orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain axis: relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa [online]. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:483145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782835/>
27. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health [online]. *Integr Med (Encinitas)*. 2018;17(4):28-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469458/>
28. Terry N, Margolis KG. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance [online]. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:319-342. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526216/>
29. Rieder R, et al. Microbes and mental health: A review [online]. *Brain Behav. Immun*. 2017;66:9-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131791/>
30. Branton WG, et al. Brain microbial populations in HIV/AIDS: α -proteobacteria predominate independent of host immune status [online]. *PLoS ONE*. 2013;8. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054673>
31. Roberts RC, et al. The human brain microbiome; there are bacteria in our brains! [online]. *Psychiatry and Behavioral Neurobio*. 2018. <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2018/bacteria-may-live-naturally-inside-human-brain/>
32. Link CD. Is There a Brain Microbiome? [online]. *Neurosci Insights*. 2021;16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165828/>
33. Enaud R, et al. The Mycobiome: A Neglected Component in the Microbiota-Gut-Brain Axis [online]. *Microorganisms*. 2018;6(1):22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874636/>
34. Sender R, et al. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [online]. *PLoS Biol*. 2016;14. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002533>
35. Lozupone CA, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota [online]. *Nature*. 2012;489(7415):220-230. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3577372/>
36. Butler MI, et al. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients? Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale: que Devrions-Nous dire à nos Patients? [online]. *Can J Psychiatry*. 2019;64(11):747-760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530002/>
37. Arumugam M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome [online]. *Nature*. 2011;473:174-180. <https://www.nature.com/articles/nature09944>
38. Clemente JC, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view [online]. *Cell*. 2012;148(6):1258-1270. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050011/>
39. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain [online]. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735-742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000955/>
40. Clarke G, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner [online]. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):666-673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688187/>
41. Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis [online]. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:3-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24997027/>
42. Zhao L, et al. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke [online]. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):339. <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-018-1382-3>
43. De Palma G, et al. Microbiota and host determinants of behavioral phenotype in maternally separated mice [online]. *Nat Commun*. 2015;6:7735. <https://www.nature.com/articles/ncomms8735>
44. Desbonnet L, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression [online]. *Neuroscience*. 2010;170(4):1179-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696216/>
45. Wiersma SP, et al. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies [online]. *Nutrients*. 2021;13(3):886. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8001875/>
46. Bäckhed F, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine [online]. *Science*. 2005;307(5717):1915-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15790844/>
47. Butler MI, et al. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients? Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale: que Devrions-Nous dire à nos Patients? [online]. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2019;64(11):747-760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31530002/>
48. Shoubridge AP, et al. The gut microbiome and mental health: advances in research and emerging priorities [online]. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):1908-1919. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35236957/>
49. Bailey MT, et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation [online]. *Brain Behav. Immun*. 2011;25:397-407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040780/>
50. Reynolds AC, et al. The shift work and health research agenda: considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease [online]. *Sleep Med Rev*. 2017;34:3-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568341/>
51. Evrensel A, et al. Therapeutic potential of the microbiome in the treatment of neuropsychiatric disorders [online]. *Medical Sciences*. 2019;7(2):21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410187/>
52. Sarkar A, et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals [online]. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763-781. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102282/>
53. Davey KJ, et al. Olanzapine induced weight gain in the rat: Impact on inflammatory, metabolic and microbiota parameters [online]. *Psychopharmacology*. 2013;221:155-169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234378/>
54. Soltysova M, Tomova A, Ostatnikova D. Gut Microbiota Profiles in Children and Adolescents with Psychiatric Disorders [online]. *Microorganisms*. 2022;10(10):2009. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102009>
55. Yissachar N, et al. An intestinal organ culture system uncovers a role for the nervous system in microbe-immune crosstalk [online]. *Cell*. 2017;168:1135-1148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262351/>
56. Bravo JA, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [online]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:16050-16055. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1102999108>
57. Desbonnet L, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression [online]. *Neuroscience*. 2010;170:1179-1188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20696216/>
58. Sudo N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [online]. *J Physiol*. 2004;558:263-275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133062/>
59. Marx W, et al. The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies [online]. *Molecular Psychiatry*. 2021;26(7):3419-3429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230205/>
60. Bartoli F, et al. The kynurenine pathway in bipolar disorder: a meta-analysis on the peripheral blood levels of tryptophan and related metabolites [online]. *Molecular Psychiatry*. 2021;26(7):3419-3429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077852/>
61. Beta-defensin 1, aryl hydrocarbon receptor and plasma kynurenine in major depressive disorder: metabolomics-informed genomics [online]. *Translational Psychiatry*. 2018;10(8). <https://www.nature.com/articles/s41398-017-0056-8>
62. Wei Tang, et al. The Impact of Gut Microbiota Disorders on the Blood-Brain Barrier [online]. *Dove Press journal: Infection and Drug Resistance*. 2022;13. <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.2147/IDR.S254403?needAccess=true&role=button>
63. Frohlich EE, et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication [online]. *Brain Behav Immun*. 2016;56:140-155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923630/>
64. Wallace CJK, Milev RV. The efficacy, safety, and tolerability of probiotics on depression: clinical results from an open-label pilot study [online]. *Front Psychiatry*. 2021;12:1-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658952/>
65. Phillips J. The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus [online]. *J. Mental. Sci*. 1910;56:422-430. <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-mental-science/article/abs/treatment-of-melancholia-by-the-lactic-acid-bacillus/8F-FA58CD6E82E8F015379FD130552CD4>
66. Messaoudi M, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers [online]. *Gut Microbes*. 2011;2(4):256-261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983070/>
67. Marcos A, et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress [online]. *Eur J Nutr*. 2004;43(6):381-389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309418/>
68. Talbot SM, et al. Effect of coordinated probiotic/prebiotic/phytobiotic supplementation on microbiome balance and psychological mood state in healthy stressed adults [online]. *Funct Foods Health Dis*. 2019;9(4):265-275. https://www.researchgate.net/publication/332961486_Effect_of_Coordinated_ProbioticPrebioticPhytobiotic_Supplementation_on_Microbiome_Balance_and_Psychological_Mood_State_in_Healthy_Stressed_Adults
69. Gruenewald J, et al. Effect of a probiotic multivitamin compound on stress and exhaustion [online]. *Adv Ther*. 2002;19(3):141-150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12201355/>
70. Rao AV, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome [online]. *Gut Pathogens*. 2009;1(1):1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338686/>
71. Steenbergen L, et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood [online]. *Brain Behav Immun*. 2015;48:258-264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25862297/>
72. Akkasheh G, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [online]. *Nutrition*. 2016;32(3):315-320. <https://europepmc.org/article/med/26706022>
73. Collins SC. Probiotics: Improve Gut Health With Probiotic Supplements [online]. *Today's Dietitian*. 2015;17:3(14). <https://www.todaysdietitian.com/newarchives/031115p14.shtml>

74. Chen Z, et al. Gut Microbial Profile Is Associated with the Severity of Social Impairment and IQ Performance in Children with Autism Spectrum Disorder [online]. *Front. Psychiatry*. 2021;12:789864. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975585/>
75. Cao X, et al. Dysbiotic Gut Microbiota and Dysregulation of Cytokine Profile in Children and Teens With Autism Spectrum Disorder [online]. *Front. Neurosci*. 2021;15:635925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33642989/>
76. O'Mahony L, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles [online]. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541-551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15765388/>
77. Maes M, et al. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut [online]. *J. Affect. Disord*. 2012;141(1):55-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410503/>
78. Logan AC, et al. The microbiome and mental health: looking back, moving forward with lessons from allergic diseases [online]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857870/>
79. Sarkar A, et al. Psychobiotics and the Manipulation of bacteria-gut-brain signals [online]. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763-781. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793434/>
80. Zhang X, et al. Effects of fermented milk containing lactocaseibacillus paracasei strain shirota on constipation in patients with depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [online]. *Nutrients*. 2021;13(7):2238. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8308326/>
81. Kato-Kataoka A, et al. Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress [online]. *Benef Microbes*. 2016;7(2):153-156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689231/>
82. Jensen SB, et al. Elevated Systemic Levels of Markers Reflecting Intestinal Barrier Dysfunction and Inflammasome Activation Are Correlated in Severe Mental Illness [online]. *Schizophr Bull*. 2022;191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36462169/>
83. Wu Z, et al. Gut microbiota and its roles in the pathogenesis and therapy of endocrine system diseases [online]. *Microbiol Res*. 2023;268:127291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36542917/>
84. Hughes-Morley A, et al. Factors affecting recruitment into depression trials: Systematic review, meta-synthesis and conceptual framework [online]. *J Affect Disorders*. 2015;172:274-290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25451427/>
85. Ahimsadasan N, et al. Neuroanatomy, Dorsal Root Ganglion [online]. *StatPearls* [Internet]. 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335324>
86. Cryan JF, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis [online]. *Physiol. Rev*. 2019;99:1877-2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/>
87. Sundaram S, Ponnambath DK, Nair SS. Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurological Disorders [online]. In: Springer. 2022. <https://www.sctimst.ac.in/Academic%20and%20Research/Academic/Publications/resources/List%20of%20Publications%20%202022.pdf>

MUDr. Kamila Ivanová

Psychiatrické oddelenie FN Trnava
Andreja Žarnova 11, 917 75 Trnava
kamila.ivanova@gmail.com

