

JAGNA ŻAKOWICZ^{1,2}, ALEKSANDRA BRAMORSKA^{1,2}, WANDA ZARZYCKA¹,
ANNA KOVBASIUK¹, KATARZYNA KUĆ¹, ANETA BRZEZICKA^{1,3}

¹*Instytut Psychologii*

SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny

Chodakowska 19/31, 03-815 Warszawa

²*Polsko-Japońska Akademia Technik Komputerowych*

Koszykowa 86, 02-008 Warszawa

³*Department of Neurosurgery*

Cedars-Sinai Medical Center

8631 W 3rd St, Los Angeles, CA 90048, USA

E-mail: jagna.zakowicz@gmail.com

WPŁYW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA MÓZG, FUNKCJE POZNAWCZE I EMOCJE

WSTĘP

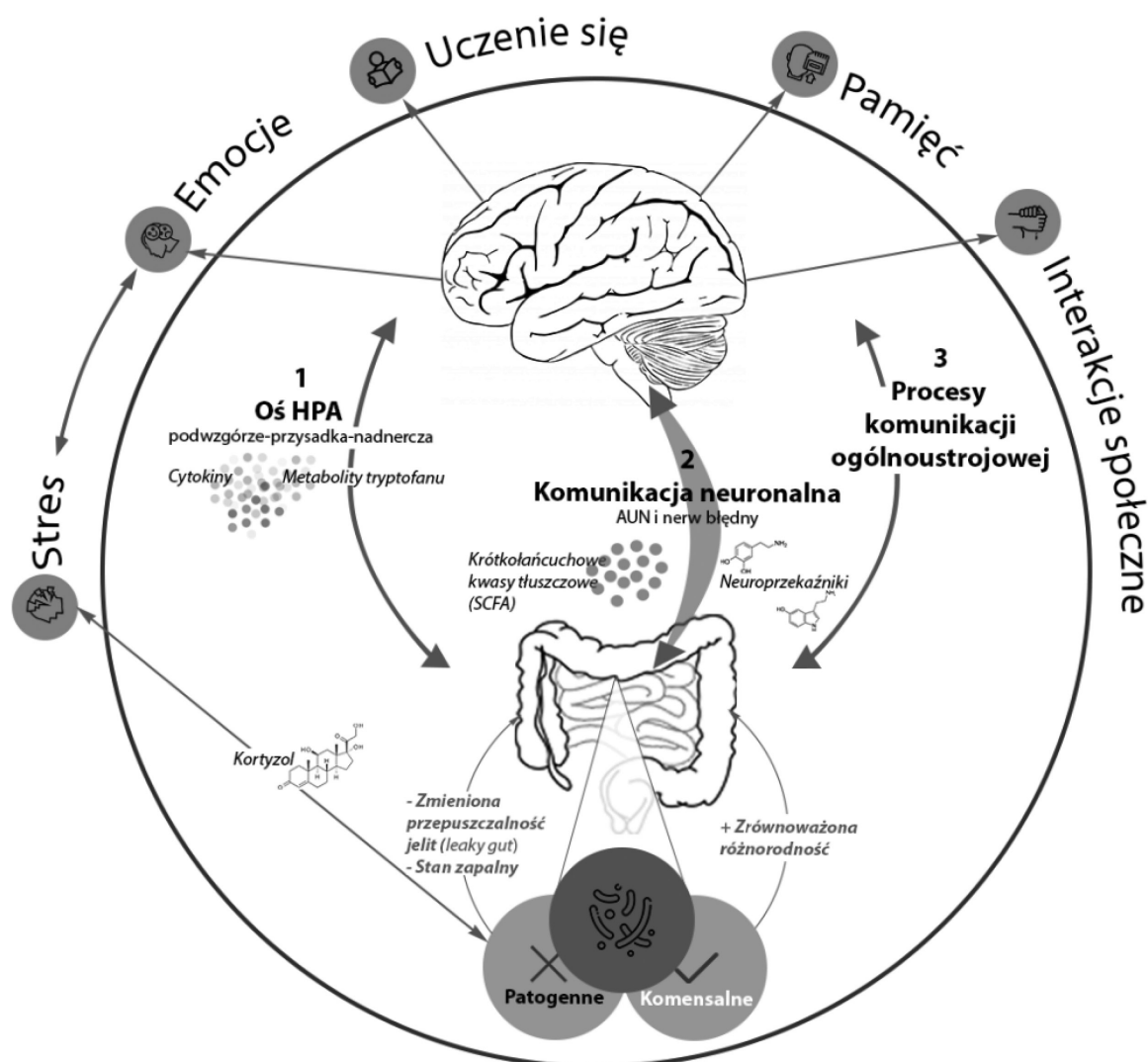
Od kilkunastu lat naukowcy intensywnie badają mikrobiotę, czyli mikroorganizmy kolonizujące organizm człowieka (a także innych zwierząt). Ogół mikroorganizmów zasiedlających dany habitat wraz z ich genami oraz otaczającymi warunkami środowiskowymi nazywa się mikrobiomem, natomiast termin mikrobiota odnosi się do zasiedlających mikrobiom mikroorganizmów (problemy z poprawną definicją poszczególnych terminów w odniesieniu do mikrobiomu zostały przedstawione np. w: MARCHESI i RAVEL 2015).

Szczególną uwagę badacze poświęcają badaniu mikrobioty jelitowej, najbardziej różnorodnej zarówno pod względem gatunków mikroorganizmów, jak i różnorodności genetycznej. Mikrobiotę jelitową tworzą przede wszystkim bakterie oraz grzyby, archea, pierwotniaki i wirusy (DINAN i współaut. 2013). Pierwsze szacunki wskazywały, że liczebność mikrobioty jelitowej 10-krotnie przewyższa liczbę wszystkich komórek ludzkiego organizmu. Obecnie, dokładniejsze i bardziej zaawansowane obliczenia wskazują na stosunek 1,3:1 liczby mikroorganizmów w stosunku do liczby wszystkich komórek organizmu człowieka (SENDER i współaut. 2016). Wiadomo, że mikrobiota jelitowa ma kluczowe znaczenie dla zdrowia: bierze udział w tworzeniu odporności (HOOPER i

współaut. 2012), procesach trawiennych, w efekcie których powstają istotne metabolity, tj. witaminy czy hormony (LE CHATELIER i współaut. 2013), a nawet neuroprzekazniki, takie jak np. serotonina (TSAVKELOVA i współaut. 2000). Ostatnie lata badań nad mikrobiotą jelitową przyniosły zaskakujące dowody na możliwość jej komunikowania się oraz wpływu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), a więc również na procesy psychiczne i zachowanie. Według najnowszych doniesień, mikrobiota jelitowa pośrednio lub bezpośrednio może wiązać się z rozwojem zaburzeń lękowych i depresyjnych (FOSTER i MCVEY NEUFELD 2013). Co więcej, zaobserwowano jej związek z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (z ang. autism spectrum disorder, ASD) (FINEGOLD i współaut. 2010) oraz niebagatelną rolę w chorobach neurodegeneracyjnych: Parkinsona i Alzheimerera (CRYAN i współaut. 2019a).

JAK MIKROBIOTA JELITOWA KOMUNIKUJE SIĘ Z MÓZGIEM?

Komunikacja między jelitami a mózgiem jest ciągła, dwukierunkowa, istotna dla prawidłowego rozwoju organizmu i utrzymania homeostazy (Ryc. 1) (FORSYTHE i współaut. 2016). Funkcjonowanie mikrobioty jest zależne od prawidłowej lub zaburzonej fizjolo-



Ryc. 1. Drogi komunikacji łączące mikrobiom jelitowy z mózgiem.

(i) bezpośrednią drogą komunikacji jest nerw błędny – przez niego komórki przekazują mózgowi informacje zebrane z narządów trzewnych i dostarczają im informacji zwrotnej; (ii) mikrobiota jelitowa może wpływać na działanie mózgu zmieniając aktywność nerwu błędnego poprzez: a, metabolizm, którego końcowym produktem są SCFA (krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, ang. short chain fatty acids). SCFA regulują działanie osi jelitowo-mózgowej (wykazując właściwości przeciwzapalne i regulując produkcję hormonów jelitowych); b, wytwarzanie substancji neuroaktywnych; c, bezpośrednie działanie na układ odpornościowy oraz pośrednią produkcję cytokin przeciw- i prozapalnych; (iii) osłabiona kondycja psychiczna, spowodowana np. długotrwałym stresem, obniżonym nastrojem, czy przewlekłe odczuwanym lękiem, może przyczynić się do zmiany składu mikrobioty i w konsekwencji wpływać na działanie układu trawiennego (Obraz jelit Clker-Free-Vector-Images - Pixabay; obraz mózgu – clipart-library.com; ikony przygotowane przez Smashicon, Freepik, scrip, Good Ware na stronie www.flaticon.com).

gii jelit (MARTIN i współaut. 2018), natomiast zaburzenie równowagi mikrobioty jelitowej, czyli dysbioza, może być spowodowana, m.in. chorobą, zbyt dużą liczbą patogenów (BESTED i współaut. 2013), czy nieodpowiednią dietą (BROWN i współaut. 2012). Przyjmuje się, że komunikacja mikrobiota-jelita-mózg jest ciągła i dwukierunkowa. Osłabiona kondycja psychiczna, spowodowana np. długotrwałym stresem, obniżonym nastrojem czy przewlekłe odczuwanym lę-

kiem, może przyczynić się do zmiany składu mikrobioty i w konsekwencji wpływać na działanie układu trawiennego (FOSTER i współaut. 2017). Jedno z pierwszych badań tego rodzaju przeprowadzono na zwierzętach laboratoryjnych, wystawiając je na różne czynniki stresogenne. Okazało się, że myszy pozbawione dostępu do jedzenia miały w jelitach więcej bakterii *Escherichia coli*, a mniej *Lactobacillus* w porównaniu do myszy, które nie były głodzone (TANNOCK i SAVAGE.

1974). Inny rodzaj stresu: umieszczenie myszy w klatce z agresywnym gryzoniem tego samego gatunku, także powodowało zmianę składu mikrobioty, lecz w innych populacjach mikroorganizmów. Myszy wystawione na stresogenny czynnik miały więcej bakterii *Clostridium* i *Roseburia*, a mniej *Bacteroides* i *Parabacteroides* w przeciwieństwie do myszy z grupy kontrolnej (BAILEY i współaut. 2011).

W badaniach funkcjonalnym obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego (ang. functional magnetic resonance imaging, fMRI) pokazano, że także funkcjonowanie poznawcze oraz procesy emocjonalne są ściśle powiązane z pracą układu pokarmowego (TILLISCH i współaut. 2013). Bakterie jelitowe wpływają nie tylko na nabłonek jelitowy i unerwienie jelit (ang. enteric nervous system, ENS), ale także na ośrodkowy układ nerwowy przez syntezę neuroprzekazników i neuromodulatorów, tj. serotoniny czy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) (DINAN i współaut. 2015). Bakterie jelitowe fermentują węglowodany i błonnik, a jako końcowe produkty tego metabolizmu, powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. short chain fatty acids, SCFA) (MACFARLANE i MACFARLANE 2003). SCFA mają znaczący wpływ na regulację działania osi jelitowo-mózgowej, m.in. wykazują właściwości przeciwzapalne, regulują produkcję serotoniny (FORSYTHE i współaut. 2016) i hormonów jelitowych (SARKAR i współaut. 2016) i wpływają na prawidłową pracę mózgu, m.in. przez regulację aktywności mikrogleju (ERNY i współaut. 2015).

Bezpośrednią drogą komunikacji pomiędzy jelitami a mózgiem jest nerw błędny. To dziesiąty nerw czaszkowy, składający się z włókien aferentnych i eferentnych, które zbierają informacje z narządów trzewnych, następnie przekazują je do mózgu i dostarczają do tych narządów informacje zwrotne (CRYAN i współaut. 2019a). Jądro pasma samotnego (łac. *nucleus tractus solitarius*, NTS), znajdujące się w rdzeniu przedłużonym, odgrywa w tej komunikacji ważną rolę, ponieważ jest pierwszą strukturą, która otrzymuje sygnał z przewodu pokarmowego przez nerw błędny (SUAREZ i współaut. 2019). W badaniach na gryzoniach pokazano, że dieta i czynniki metaboliczne wpływają na wrażliwość aferentnych włókien nerwu błędnego, reagujących na hormony układu trawiennego, które wywołują uczucie sytości. W przypadku niezdrowej diety wrażliwość ta zmniejsza się, co przekłada się na nadmierną konsumpcję u zwierząt (SUAREZ i współaut. 2019). Badania na zwierzętach pokazały także, że zakażenie bakteriami *Campylobacter pylori* wpływało na rozwój nad-

miernych zachowań lękowych, co związane było z aktywacją nerwu błędnego (GOEHLER i współaut. 2005). W celu potwierdzenia, czy komunikacja zachodząca przez nerw błędny jest jedną z kluczowych dróg osi jelitowo-mózgowej, na grupie gryzoni przeprowadzono zabieg wagotomii, czyli przecięcia nerwu błędnego. Zabieg ten spowodował pojawienie się zachowań lękowych i zmniejszoną neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa (CRYAN i współaut. 2019a).

Światło jelit od tkanki ściany jelita oddziela jedna warstwa komórek nabłonka. W tej warstwie rozproszone są komórki enteroendokrynowe, które „wyczuwają” dostarczone z pożywieniem substancje i metabolity procesów bakteryjnych. Tak jak receptory smaku czy węchu, komórki te generują potencjały czynnościowe w obecności określonych substancji. Długo sądzono, że ich aktywność ogranicza się do wydzielania hormonów. W 2018 r. opublikowano wyniki badań wskazujące, że komórki te mają wypustki, które tworzą połączenia z nerwem błędnym (KAELBERER i współaut. 2018). Dla komórek tych autorzy zaproponowali nową nazwę - komórki neuropodowe. Grupa Kaelberera ustaliła również w serii badań, że neuroprzekaznikiem w tym systemie jest glutaminian. To przełomowe odkrycie było pierwszym dowodem na bezpośrednią drogę komunikacji jelit i mózgu, którą zespół nazwał obwodem neuroenteroendokrynowym. Zadaniem tych komórek jest m.in. odróżnianie właściwości fizycznych i chemicznych pokarmu, odbiór reprezentacji czuciowej konkretnych obszarów przewodu pokarmowego, modulowanie funkcjonowania przewodu pokarmowego przez nerw błędny i szybkie przekazanie mózgowi wszystkich informacji związanych ze spożytym pożywieniem. Odkrywczy zasugerowali również, że ta bezpośrednia droga może być dla patogenów portem wejściowym przez układ pokarmowy do mózgu.

Pośrednia droga komunikacji między mikrobiotą jelitową a ośrodkowym układem nerwowym zachodzi m.in. przez autonomiczny układ nerwowy, układ endokryny i immunologiczny (DINAN i współaut. 2015). Mikrobiota jelitowa, jako jeden z komponentów owej komunikacji, może wpływać na działanie mózgu, zmieniając aktywność nerwu błędnego, np. przez bezpośrednie działanie na układ odpornościowy (DANTZER 2009, ROGERS i współaut. 2016), przez fermentację dostarczonej przez gospodarza żywności (DE LARTIGUE i współaut. 2011) czy produkcję SCFA lub regulację wydzielania hormonów jelitowych, które mogą oddziaływać na OUN (SARKAR i współaut. 2016).

W celu sprawdzenia wpływu określonych populacji bakterii na zachowanie, w bada-

niach na zwierzętach wykorzystuje się myszy pozbawione mikroorganizmów, tzw. myszy sterylne (ang. germ-free). Zwierzęta te rodzą się i są hodowane w ściśle sterylnych i kontrolowanych warunkach, uniemożliwiających kolonizację ich organizmów przez drobnoustroje. Zaobserwowano, że rozwój myszy sterylnych nie przebiega w taki sposób, jak myszy hodowanych w warunkach standardowych. Zwierzęta sterylne wykazują wyższy poziom stresu i lęku wyrażony nadmierną aktywacją osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA), tzw. osi stresu. W badaniach zaobserwowano, że zwierzęta te mają problemy z pamięcią i uczeniem się (GAREAU i współpracownicy. 2011), a w badaniach biochemicznych zauważono u nich obniżony poziom neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) oraz białka c-Fos (SUDO i współpracownicy. 2004), białek istotnych dla wymienionych procesów poznawczych.

Za koordynowanie pracy jelit i reagowanie na metabolity powstające w wyniku aktywności mikrobioty jelitowej, odpowiedzialny jest jelitowy układ nerwowy (ang. enteric nervous system, ENS) (FURNESS i współpracownicy. 2014), którego komunikacja z OUN ma na celu kontrolowanie funkcji trawiennych i odbywa się poprzez rdzeń kręgowy, nerw błędny, nerw miedniczny oraz ścieżki współczulne (FURNESS i współpracownicy. 2014, CRYAN i współpracownicy. 2019a). Niektóre badania sugerują, że konkretne gatunki bakterii mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju oraz funkcjonowaniu ENS i w konsekwencji wpływać na komunikację z OUN (CRYAN i współpracownicy. 2019a). U myszy sterylnych zaobserwowano mniejszą liczbę neuronów w jelitowym układzie nerwowym i deficyt w sygnalizacji zmysłowej, podczas gdy odbudowanie mikrobioty jelitowej u myszy przywróciło prawidłową fizjologię jelit (MAO i współpracownicy. 2013, DE VADER i współpracownicy. 2018).

W badaniu BERCIK i współpracownicy. (2011) uwzględniono dwa typy myszy laboratoryjnych, sterylne i SPF (ang. specific pathogen free), czyli zwierzęta z kontrolowanymi populacjami bakterii w jelitach, wolne od konkretnych patogenów. Obie grupy zwierząt istotnie różniły się zachowaniem. Myszy SPF wykazywały więcej zachowań eksploracyjnych i charakteryzowały się niższym nasileniem lęku w porównaniu do myszy kontrolnych. Następnie, jelita zwierząt sterylnych skolonizowano mikrobiotą jelitową pobraną od myszy SPF. Po zabiegu zachowanie myszy sterylnych zmieniło się na podobne do zachowania myszy SPF. Poziom lęku i zachowanie zwierząt zależały od tego, jakie mikroorganizmy bytowały w ich jeli-

tach. W innym doświadczeniu, myszom sterylnym przeszczepiono mikrobiotę od myszy otyłych, co w przyczyniło się do zmiany ich zachowania: zaczęły jeść więcej i wybierały bardziej kaloryczne produkty (TURNBAUGH i współpracownicy. 2006). Natomiast w doświadczeniu BRAVO i współpracownicy. (2011), podawanie grupie zwierząt probiotycznego szczepu bakterii *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) obniżało ich poziom lęku i zachowań depresyjnych w stosunku do grupy, która probiotyku nie przyjmowała (BRAVO i współpracownicy. 2011). Powyższe badania wskazywać mogą na to, iż mikrobiota jelitowa jest jednym z czynników wpływających na rozwój poznawczy (TURNBAUGH i współpracownicy. 2006) i zdrowie psychiczne (GAREAU i współpracownicy. 2010, BERCIK i współpracownicy. 2011, BRAVO i współpracownicy. 2011, FORSYTHE i współpracownicy. 2016).

Mikrobiota jelitowa oddziałuje także na aktywność osi stresu (LEUNG i THURET 2015) i ma duży wpływ na produkcję cytokin przeciw- i prozapalnych (SARKAR i współpracownicy. 2016). Oś HPA ma kluczowe znaczenie dla fizjologicznej adaptacji organizmu na sytuację stresową oraz przygotowującą organizm do sprostania oddziaływaniu stresorów (SUDO 2014), ponadto jest podatna na wpływy środowiska, szczególnie we wczesnym okresie życia (ROGERS i współpracownicy. 2016). Przeprowadzono eksperyment, w którym jako stresor występujący na początkowym etapie życia zastosowano separację od matki, co doprowadziło młode szczury do rozwoju zachowań lękowych i depresyjnych oraz spowodowało znaczące zmiany w składzie mikrobioty jelitowej (SCHMIDT i współpracownicy. 2002). W innym eksperymencie sprawdzano, czy bakterie mogą zmienić reakcje osi HPA na sytuację stresową. U myszy sterylnych odpowiedź na stres była silniejsza, miały one również wyższe stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w osoczu niż myszy SPF. Następnie, myszom sterylnym skolonizowano jelita populacjami bakterii, które posiadały myszy SPF i ponownie wystawiono je na sytuację stresową. Kolonizacja jelita odpowiednimi szczepami bakterii zredukowała nadaktywność osi HPA, ale tylko w przypadku, kiedy kolonizacja nastąpiła do sześciu tygodni od narodzin, kolonizacja dorosłych myszy była nieskuteczna (SUDO 2014). Istnieje więc okres krytyczny w rozwoju, w którym mikrobiota jelitowa kształtuje się i oddziałuje na inne układy. Mikrobiota jelitowa wpływa zatem na rozwój i regulację mechanizmów odpowiedzialnych za reakcję organizmu na stres (SUDO 2014). Dysbioza, czyli zaburzenie równowagi bariery jelitowej, może nasilić indukowane stresem wydzielanie glikokortykoidów, co umożliwia migrację bakterii z komponentem prozapalnym, a w

następstwie, zwiększenie stanu zapalnego oraz spowodowanie wzrostu poziomu cytokin prozapalnych w wyniku reakcji układu immunologicznego (SARKAR i współaut. 2016).

ZWIĄZEK MIKROBIOTY JELITOWEJ ZE STRESEM, DEPRESJĄ I AUTYZMEM

Szereg doświadczeń wykazał również związek mikrobioty jelitowej z procesami afektywnymi i depresją oraz z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD). Jednym z nich było badanie przeprowadzone przez KELLY'EGO i współaut. (2016), w którym wykorzystano metodę przeszczepu mikrobioty jelitowej (ang. fecal microbiota transfer, FMT) od pacjentów ze zdiagnozowaną depresją do zwierząt sterylnych. U zwierząt poddanych temu zabiegowi zaobserwowano zachowania lękowe i anhedonię. Wskaźnikiem pojawienia się lęku było unikanie przebywania w otwartych przestrzeniach, natomiast jako anhedonię interpretowano rzadszy (niż przed przeszczepem) wybór roztworu wody z sacharozą zamiast czystej wody. Zmianom zachowania towarzyszyły również zmiany na poziomie chemicznym, takie jak podwyższone stężenie kinureniny w osoczu, co przełożyło się również na nieprawidłowy stosunek poziomu kinureniny względem tryptofanu.

Zaburzenia aktywacji szlaku kinureninowego pojawiają się w wyniku nieprawidłowości w działaniu układu odpornościowego oraz nadaktywności osi HPA. Sugeruje się, że w etiologii depresji kluczową rolę odgrywają czynniki zapalne, które powodują nadmierną aktywację indoloamino-2,3-dioxygenazy (IDO), przekształcającej dostępne zasoby tryptofanu w kinureninę. Kinurenina wywiera działanie toksyczne na układ nerwowy, a tryptofan wykorzystany do jej wytworzenia, tym samym nie może zostać przekształcony w serotoninę, której niedobór, według monoaminergicznej teorii depresji, odgrywa kluczową rolę w patofizjologii tej choroby (MÜLLER i SCHWARZ 2007).

W depresji istotnym czynnikiem jest także pojawienie się stanu zapalnego o niewielkim natężeniu, który może powstać na skutek zaburzeń ciągłości bariery jelitowej (zespół jelita przesiąkliwego). W rezultacie, bakterie jelitowe lub ich metabolity przedostają się do krwiobiegu, prowokując tym samym układ immunologiczny do odpowiedzi (BUTLER i współaut. 2019). Wzrasta liczba cytokin prozapalnych, takich jak: interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6) czy czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), które modulują wydzielanie kortykoliberyny (ang. corticotropin-release factor, CRF). Podwyższenie poziomu CRF inicjuje reakcję osi HPA, w konsekwencji wzrasta poziom adre-

nokortykotropiny (ACTH) i kortyzolu (O'BRIEN i współaut. 2004).

Niektóre badania wskazują na poprawę samopoczucia u pacjentów z depresją w efekcie długoterminowego stosowania probiotyków. Suplementacja probiotyków zawierających w składzie bakterie takie jak: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* i *Streptococcus thermophiles* przez 8 tygodni wiązała się z obniżeniem wyników Skali Depresji Becka u pacjentów z depresją, opornych na leczenie lekami z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) (BAMBLING i współaut. 2017). W innym badaniu, w konsekwencji przyjmowania koktajlu probiotycznego (*L. acidophilus*, *B. bifidum* i *Lactobacillus casei*) przez 8 tygodni, pacjenci z depresją również uzyskali niższe wyniki w teście Becka, a dodatkowo terapia spowodowała redukcję poziomu insuliny i wzrost poziomu glutationu, który korzystnie wpływa na zdrowie organizmu; m.in. usuwa toksyny, wspomaga odporność, obniża poziom kortyzolu (AKKASHEH i współaut. 2016). W badaniach z udziałem osób zdrowych, podawanie przez 30 dni probiotyków *Lactobacillus helveticus* i *Bifidobacterium longum* wiązało się obniżeniem stężenia kortyzolu w moczu w porównaniu z grupą kontrolną (za: CHROBAK i współaut. 2016).

Pomimo obiecujących doniesień o potencjalnych korzyściach płynących z przyjmowania probiotyków, w metaanalizie z 2018 r., w której porównywano wyniki 10 badań nad wpływem terapii probiotycznych na nastrój, wykazano jedynie niewielki, pozytywny efekt, przy czym, po wyłączeniu z analizy badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami nastroju, efekt ten nie utrzymał się (NG i współaut. 2018). Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie przeprowadzonej rok później, uwzględniającej 19 badań z użyciem probiotyków. Badania podzielono według grup klinicznych na te z udziałem osób zdrowych, z diagnozą depresji oraz z innymi schorzeniami klinicznymi. Probiotyki skutecznie zmniejszyły objawy depresyjne w grupie osób z depresją, jednak, co ciekawe, u osób z innymi chorobami, uzyskujących podobne wyniki w samoopisowych testach mierzących natężenie objawów depresji, pozytywnego efektu nie zaobserwowano. Nie zaobserwowano także statystycznie istotnego efektu wpływu probiotyków na nastrój w grupie osób zdrowych (GOH i współaut. 2019).

Pozytywne działanie stwierdzono natomiast w przypadku podawania niektórych prebiotyków (czyli substancji stymulujących wzrost bakterii komensalnych). Ochotnicy, którzy przez 3 tygodnie codziennie przyjmowali galaktoooligosacharydy (GOS), po zakończeniu terapii mieli niższe poranne stęże-

nie kortyzolu w ślinie oraz poświęcali mniej uwagi negatywnie nacechowanym bodźcom (na co wskazywały wyniki uzyskane w zadaniu „dot-probe”, które polegało na przetwarzaniu informacji nacechowanych emocjonalnie). W grupach, które przyjmowały fruktoooligosacharydy (FOS, inny rodzaj prebiotyków) lub *placebo* (maltodekstrynę), nie zaobserwowano natomiast żadnych istotnych efektów (SCHMIDT i współaut. 2015).

W 2019 r. VALLES-COLOMER i współaut. wykorzystali metodę sekwencjonowania genetycznego 16S rRNA do analizy próbek kału pochodzących od 1070 osób, celem opisanie zawartości i zróżnicowania ich mikrobioty jelitowej. Badacze chcieli sprawdzić, czy występowanie określonych szczepów bakterii koreluje ze wskaźnikami depresji i jakości życia. Okazało się, że populacje bakterii *Dialister* i *Coprococcus* spp. były mniej liczne u osób, których wyniki wskazywały na depresję, natomiast obecność *Faecalibacterium* i *Coprococcus* wytwarzających SCFA, konsekwentnie wiązała się z wyższymi wskaźnikami na skali jakości życia. Dalsze analizy wykazały, że jakość życia koreluje pozytywnie również z produkowanymi przez mikroorganizmy jelitowe metabolitami dopaminy (kwasem 3,4-dihydroksyfenylooctowym). Wyniki te potwierdzają, że mikrobiota jelitowa odgrywa istotną rolę w kształtowaniu procesów afektywnych.

Odmienny profil mikrobiotyczny jelit zaobserwowano także u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD). Jest to zaburzenie neurorozwojowe, które charakteryzuje się trudnościami w komunikowaniu się, w nawiązywaniu więzi społecznych, w interpretowaniu emocji (własnych i innych ludzi) oraz w przejawianiu sztywnych wzorców zachowań. Co ciekawe, aż u ok. 70% dzieci z ASD obserwuje się współwystępujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe, co sugeruje, że funkcjonowanie mikrobioty jelitowej może odgrywać znaczącą rolę w etiologii ASD (SKONIECZNA-ŻYDECKA i współaut. 2017). W badaniu przeprowadzonym przez zespół STRATI i współaut. (2017), zaobserwowano występowanie odmiennego wzorca kompozycji mikrobioty jelitowej u osób z ASD: stosunek bakterii z rodzaju *Firmicutes* do bakterii rodzaju *Bacteroidetes* był zaburzony ze względu na uszczuploną populację *Bacteroidetes*, w porównaniu do grupy kontrolnej. Hipotezę o udziale mikrobioty jelitowej w kształtowaniu objawów autyzmu wspierają dodatkowo obserwacje z badania grupy Sharon (SHARON i współaut. 2019). Badacze ci przeszczepili myszom GF mikrobiotę od pacjentów z diagnozą ASD i zaobserwowali u nich częstsze występowanie powtarzalnych wzorców zachowań, zmniejszoną komunika-

tywność (wokalizacje ultradźwiękowe - sygnały kierowane w stronę innych myszy) i mniejszą potrzebę przemieszczania się w porównaniu do myszy, które otrzymały mikrobiotę jelitową od zdrowych osób. Autorzy badania podkreślają jednak, że etiologia autyzmu jest złożona, a zmiany w kompozycji mikrobioty jelitowej należy traktować jako jedną z możliwych jego przyczyn, obok czynników genetycznych i środowiskowych.

Nie znaczy to jednak, że nie możemy poszukiwać nowych kierunków w terapii osób z ASD, które mogłyby pomóc złagodzić objawy tych zaburzeń. Zespół Dae-Wook Kang przeprowadził badanie MTT (ang. microbiota transfer therapy) z udziałem grupy 18 dzieci (w wieku 7-17 lat) z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, którego celem było zweryfikowanie skuteczności leczenia z wykorzystaniem przeszczepu kałowego. Dzieci te przez okres 2 tygodni przeszły przez procedury przygotowujące do przeszczepu, polegające na otrzymywaniu wankomycyny, a następnie, oczyszczeniu jelit z resztek antybiotyku. Przez kolejne 7-8 tygodni dzieci codziennie przyjmowały przeszczepy mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy. Terapia przyniosła korzyści w postaci redukcji nieprzyjemnych objawów ze strony układu pokarmowego (o ok 80%) oraz zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych ASD, a efekty te utrzymywały się przez kolejne 8 tygodni (KANG i współaut. 2017). Autorzy postanowili poddać dzieci ponownej ocenie zdrowia 2 lata po zakończeniu leczenia. Okazało się, że zarówno efekty związane ze sprawniejszym funkcjonowaniem układu pokarmowego, jak i z mniejszym natężeniem zachowań autystycznych utrzymały się. Dodatkowo, przy pomocy sekwencjonowania genetycznego 16S rRNA udało się potwierdzić wystąpienie trwałej zmiany profilu mikrobiotycznego. Po 2. latach mikrobiota jelitowa obserwowanej grupy dzieci była w dalszym ciągu bardziej zróżnicowana niż przed terapią, a przeszczepione szczepy bakterii (*Bifidobacteria* i *Prevotella*) wciąż obecne (KANG i współaut. 2019).

WPLYW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA FUNKCJE POZNAWCZE

W literaturze coraz częściej pojawiają się doniesienia na temat związku mikrobioty jelitowej z funkcjonowaniem poznawczym: uczeniem się, uwagą czy pamięcią, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Autorzy tych badań wskazują, że mikrobiota jelitowa może odpowiadać za trudności poznawcze, które widzimy u osób z cukrzycą, ASD, otyłością, zespołem jelita drażliwego, chorobą Alzheimera czy też zarażonych wirusem HIV (patrz: CRYAN i współaut. 2019b). Dla przykładu, ba-

dania osób z otyłością pokazują, że istnieje związek między składem mikrobioty jelitowej a wynikami w Teście Łączenia Punktów (ang. Trial Making Test, TMT), który mierzy efektywność procesów uwagi i elastyczność poznawczą (FERNANDEZ-REAL i współaut. 2015). Badanie wykazało, że osoby uzyskujące lepsze wyniki w TMT mają większą proporcję *Actinobacteria*, co jest również związane z anizotropią frakcyjną (FA) we wzgórzu, podwzgórzu i ciele migdałowatym. W literaturze pojawiła się nawet koncepcja psychobiotyków określająca probiotyki, które po spożyciu przynoszą korzyści dla zdrowia psychicznego i funkcji poznawczych przez interakcje z bakteriami jelitowymi (SARKAR i współaut. 2016). Obecnie prowadzone są dyskusje czy podawanie probiotyków oraz bardziej zróżnicowany skład mikrobioty mogą mieć pozytywny wpływ na funkcje poznawcze osób zdrowych (SARKAR i współaut. 2018). Badania na osobach, którym podawano probiotyk nie są liczne, a wcześniejsze doniesienia o korzystnym wpływie probiotyków na funkcje poznawcze bazują w większości na małych, homogenicznych próbach.

Wstępne doniesienia MANDERINO i współaut. (2017) wskazują na to, że większy udział bakterii *Verrucomicrobia* w mikrobiocie jest pozytywnie związany ze wskaźnikami pamięci, uwagi i funkcji wykonawczych u zdrowych osób starszych. Badanie to wykazało również istotnie dodatnią korelację między udziałem bakterii *Firmicutes* w mikrobiocie a pamięcią. Z kolei większy udział *Bacteroidetes* i *Proteobacteria* był ujemnie związany z wynikami w testach funkcji poznawczych. W innym badaniu zdrowych osób starszych wykazano, że po podawaniu *Lactobacillus helveticus* przez 12 tygodni, uzyskały one poprawę w testach uwagi i pamięci roboczej w porównaniu do grupy kontrolnej (CHUNG i współaut. 2014). Badania na dzieciach wykazały poprawę w funkcjonowaniu szkolnym i społecznym, związaną z codziennym pić jogurtu z synbiotykiem zawierającym połączenie probiotyku i prebiotyku *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* i *Bifidobacterium animalis* oraz 1 g inuliny (RINGEL-KULKA i współaut. 2015). Bardzo ciekawe badanie, pokazujące związek mikrobioty z funkcjonowaniem poznawczym, przedstawił CARLSON i współaut. (2018). Zbadali oni mikrobiotę z kału 89 jednorocznych dzieci i wyłonili wśród nich trzy grupy (klastry C1, C2 i C3), w zależności od dominującego rodzaju bakterii. Grupa (klastry) C1 charakteryzowała się wysokim poziomem *Faecalibacterium*, C2 wysokim poziomem *Bacterioides*, a C3 wysokim poziomem *Ruminococcaceae*. Posiadanie mikrobioty z określonego klastra w wieku jednego roku okazało się być

predyktorem poziomu rozwoju poznawczego w wieku dwóch lat. Dzieci z mikrobiotą C2 wykazywały najwyższy poziom wykonania zadań poznawczych, a dzieci z mikrobiotą C1 najniższy. Ponieważ badania te są badaniami wyłącznie korelacyjnymi, nie można na ich podstawie wyciągać wniosków przyczynowo-skutkowych, natomiast mogą one stanowić krok w kierunku wsparcia rozwoju poznawczego przez planowy proces dojrzewania mikrobioty (CARLSON i współaut. 2018).

ALLEN i współaut. (2016) zaobserwowali, że podawanie zdrowym ochotnikom probiotyku zawierającego konkretny szczep bakterii: *Bifidobacterium longum*1714 wiązało się z niewielką poprawą efektywności pamięci wzrokowo-przestrzennej w zadaniu na zapamiętywanie par słów (ang. paired associate learning test). Z kolei badanie CHONG i współaut. (2019) na większej próbie, wykazało pozytywny wpływ przyjmowania *Lactobacillus plantarum* DR7 przez 12 tygodni na pamięć, uwagę, uczenie się asocjacyjne, poznanie społeczno-emocjonalne u osób z grupy przyjmującej probiotyk, przy czym większą poprawę zaobserwowano u osób powyżej 30 roku życia, w porównaniu do młodych dorosłych oraz grupy *placebo*. Z kolei przyjmowanie probiotyku przyczyniło się do polepszenia uczenia się werbalnego i pamięci u młodych dorosłych (CHONG i współaut. 2019). Inne badanie neuroobrazowe z użyciem fMRI na grupie kobiet wykazało, że podawanie przez 4 tygodnie sfermentowanego produktu mlecznego z probiotykami *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* i *Lactococcus lactis* może wpływać na aktywność mózgu w obszarach związanych z przetwarzaniem emocji, w odpowiedzi na prezentacje twarzy wyrażających różne emocje (TILLISCH i współaut. 2013).

Trzeba jednak zwrócić uwagę, że istnieją również wyniki, które nie potwierdzają dobroczynnego wpływu stosowania probiotyków. W badaniu niemowląt, którym podawano probiotyki, nie zaobserwowano ich wpływu na rozwój umysłowy w porównaniu do grupy, w której jej nie stosowano (AKAR i współaut. 2016). Inna grupa badaczy wykazała negatywny wpływ zróżnicowania mikrobioty jelitowej na funkcjonowanie poznawcze niemowląt. Niższa różnorodność bakteryjna jelit w pierwszym roku życia była związana z lepszymi wynikami poznawczymi w testach przetwarzania informacji wzrokowej i ekspresji językowej (CARLSON i współaut. 2018). KELLY i współaut. (2017) badali zdrowych mężczyzn i nie stwierdzili różnic między osobami, które przyjmowały *Lactobacillus rhamnosus* w ciągu 8 tygodni, w porównaniu do grupy *placebo*, w testach poznawczych

przełączania uwagi, pamięci wzrokowo-prze-strzennej, przetwarzania informacji wzrokowych, rozpoznawania emocji, a także w elektroencefalograficznym pomiarze spoczynkowym mózgu (ang. resting state EEG). Badanie to nie wykazało również różnic między poziomem nastroju, snu i stresu u członków obu grup.

Powyższe doniesienia mogą wskazywać na potrzebę większej liczby badań na grupach osób zdrowych, gdyż wyniki doświadczeń, w których wykazano poprawę po przyjmowaniu probiotyków nie są jednoznaczne. Warto również zauważyć, że badania na gryzoniach wykazują, że efekt wpływu mikrobioty może być modulowany takimi czynnikami jak: stan mikrobioty przed podaniem probiotyków, dieta, poziomem aktywności fizycznej, wykonywanym zadaniem sprawdzającym funkcje poznawcze i podawanym probiotykiem, które należy również brać pod uwagę (SMITH i WISSEL 2019). O jednym z tych czynników, diecie, piszemy szerzej w następnej części artykułu.

WPLYW DIETY NA MIKROBIOTĘ JELITOWĄ

Jednym z najważniejszych czynników determinujących skład i różnorodność mikrobioty jelitowej jest dieta (TURNBAUGH i współaut. 2009). Dostarczana żywność ma istotne znaczenie dla składu i funkcjonowania mikrobioty jelitowej (ROGERS i współaut. 2016) i wiąże się ze zmienioną różnorodnością drobnoustrojów (WU i współaut. 2016). Prawidłowo funkcjonująca i różnorodna mikrobiota jelitowa dostarcza organizmowi niezbędnych składników odżywczych, a także unieszkodliwia patogeny, utrzymując organizm w zdrowiu. Dodatkowo, niektóre populacje bakterii wytwarzając substancje neurochemiczne z substratów obecnych w spożywanej żywności, czy też reagując na neuroaktywne składniki żywności, wpływają tym samym na działanie mózgu i w konsekwencji na funkcjonowanie całego organizmu (LYTE 2014).

Część z prowadzonych w tym obszarze badań dotyczy tzw. diety zachodniej (ang. western diet, WD), która charakteryzuje się wysokim spożyciem tłuszczów nasyconych i cukrów (NOBLE i współaut. 2017). Badanie to pokazało, że już dwutygodniowa ekspozycja myszy na wysokotłuszczową i wysokocukrową dietę (ang. high fat/sugar diet, HFSD) wywołuje zmiany w ich mikrobiocie jelitowej. U zwierząt będących na diecie wysokocukrowej zanotowano zwiększony udział bakterii *Clostridiales* a zmniejszony *Bacteroidales*, w stosunku zarówno do grupy kontrolnej, jak i będącej na diecie wysokotłuszczowej.

Wywołany dietą wzrost udziału bakterii ze szczepu *Clostridiales* i spadek *Bacteroidales* w mikrobiomie był jednocześnie związany z pogorszeniem elastyczności poznawczej i gorszym wykonywaniem zadania labiryntu wodnego Morrisa. Najgorsze wyniki w tym zadaniu uzyskały myszy z grupy wysokocukrowej. Choć nie zmieniała się różnorodność mikroorganizmów, a tylko dominacja poszczególnych składowych mikrobioty, otrzymane wyniki sugerują, że określone rzędy bakterii mogą przyczyniać się do obserwowanego związku HFSD z funkcjami poznawczymi (MAGNUSSEN i współaut. 2015, BEILHARZ 2016). Zmiany takie mogą zachodzić bardzo szybko, co pokazuje badanie, w którym zmiana diety u myszy z niskotłuszczowej i roślinnej na WD zmieniła skład mikrobioty i powiązane z nim ścieżki metaboliczne w ciągu jednego dnia (KOŁODZIEJCZYK i współaut. 2019). Również ograniczony do 2 godzin dziennie przez okres 28 dni dostęp do HFSD zredukował liczbę zachowań społecznych u szczurów, pogorszył wykonanie testu rozpoznawania nowych obiektów, a także zmienił liczebność bakterii, których występowanie w poprzednich badaniach (PARASHAR i UDAYABANU 2016) było skorelowane z zachowaniami społecznymi i testami pamięciowymi. Ponadto, limitowany dostęp do pożywienia HFS wiązał się z obniżeniem białka BDNF w korze przedczołowej (PFC) (REICHELT i współaut. 2018), które bierze udział w ochronie komórek nerwowych i regulacji ich plastyczności związanej z procesami uczenia się i zapamiętywania (TYLER i współaut. 2002). W innym badaniu zaobserwowano obniżenie pod wpływem HFSD ilości BDNF w obszarze hipokampa - towarzyszyło mu obniżenie produkcji białka CREB, które jest niezbędne w procesie formowania śladów pamięciowych (MOLTENI i współaut. 2002). Obniżenie poziomu tych substancji wpływa niekorzystnie na procesy plastyczności neuronalnej, wiąże się z uszkodzeniami i szybszym starzeniem się neuronów, co przekłada się na gorsze funkcjonowanie poznawcze (MOLTENI i współaut. 2002).

Wydaje się jednak, że negatywne skutki szkodliwego sposobu odżywiania można odwrócić przez zastosowanie odpowiedniej diety. W badaniu LAWRENCE i HYDE (2017) przez okres 4 tygodni uczestnicy dostawali specjalnie opracowaną dietę „The Gut Makeover”, mającą wywołać pozytywne zmiany w mikrobiocie jelitowej. W wyniku tej interwencji, poza spadkiem wagi u uczestników badania i poprawą dolegliwości takich jak nudności, zaparcia czy bóle żołądka, badaczki zanotowały też redukcję negatywnych symptomów dotyczących pamięci, koncentracji i nastroju.

Wpływ diety na mikrobiotę wydaje się być na tyle znaczący, że kompozycja mikrobioty może stanowić potencjalny biomarker pozwalający identyfikować nawyki żywieniowe poszczególnych osób. Większa liczebność w mikrobiocie *Bacteroidetes* wskazuje na spożywanie mniejszej ilości białka zwierzęcego w diecie. Osoby, które ściśle stosują się do zaleceń diety śródziemnomorskiej cechują się zwiększoną liczebnością *Christensenellaceae*, a *Bifidobacteria* w większym natężeniu występuje u osób, które stosują w swojej diecie dużo produktów pochodzenia roślinnego (GARCIA-MANTRANA i współaut. 2018). Z przytoczonych badań zdaje się wynikać wniosek, że charakterystyka mikrobioty może stać się cenną wskazówką oceny związku funkcji poznawczych i stosowanej diety oraz pomóc w opracowywaniu odpowiednich interwencji dietetycznych. (LEO i CAMPOS 2019).

MIKROBIOTA A CHOROBY NEURODEGENERACYJNE NA PRZYKŁADZIE CHOROBY PARKINSONA

Mikrobiota jelitowa zdaje się odgrywać ważną rolę również w patofizjologii chorób neurodegeneracyjnych, tj. chorobie Parkinsona (ang. Parkinson disease, PD) czy Alzheimera. Takich obserwacji dokonano w badaniach klinicznych i przedklinicznych oraz w badaniach na modelach zwierzęcych (CRYAN i współaut. 2019a). Szczególnie obiecujące, lecz wymagające jeszcze dogłębnego zbadania wydają się związki mikrobioty jelitowej z PD.

PD jest jedną z najczęściej występujących chorób neurozwyrodnieniowych, która charakteryzuje się drżeniem spoczynkowym i ograniczeniem sprawności ruchowej. Objawy te związane są z zanikiem komórek istoty czarnej w śródmózgowiu i zmniejszeniem ilości dopaminy wydzielanej w strukturach prążkowania (FRIEDMAN 1999). Już 15 lat temu pojawiła się sugestia, że PD może mieć swój początek w jelitach. Wiele z ostatnio prowadzonych badań zdaje się potwierdzać tę teorię, czego przykładem jest badanie, w którym sterylnym myszom przeszczepiono mikrobiotę osób z PD. U tych zwierząt pojawiły się objawy zaburzeń ruchowych, charakterystycznych dla PD (CRYAN i współaut. 2019a). Kiedy zaś zwierzęta z mikrobiotą osób chorych na PD poddano kuracji antybiotykowej, następowała wyraźna poprawa w ich stanie zdrowia (FRIEDMAN 1999). Objawy gastryczne należą do bardzo częstych objawów współwystępujących z rozwijającą się chorobą Parkinsona, na wiele lat przed pojawieniem się objawów ruchowych (MARIZZONI i współaut. 2017) i obserwowane są u prawie wszyst-

kich chorych (SUN i SHEN 2018); na zaparcia cierpi prawie 80% osób z PD (BROWN i współaut. 2018).

W patogenezie PD zauważyć można odkładanie się białka alfa-synukleiny (ASyn) o nieprawidłowej budowie (FRIEDMAN 1999). ASyn to białko, które normalnie funkcjonuje w OUN i uważa się, że jest zaangażowane w neurotransmisję (SAMPSON i współaut. 2016). Nieprawidłowa forma tego białka kumuluje się początkowo w nerwowym systemie jelitowym (ENS) i może powodować zaburzenia układu pokarmowego (PEREZ-PARDO i współaut. 2017). Nerw błędny jest drogą, poprzez którą ASyn przemieszcza się do mózgu (KIM i współaut. 2019). Z kolei agregacja ASyn w mózgu prowadzi do aktywacji mikrogleju, a wzrost jego aktywności może powodować produkcję cytokin prozapalnych. Konsekwencją tego procesu jest powstanie błędnego koła, bo stan zapalny może wzmacniać odkładanie ASyn, co z kolei jeszcze bardziej aktywuje komórki mikrogleju. W mysim modelu PD proces ten prowadzi do śmierci komórek nerwowych (SAMPSON i współaut. 2016). Wydaje się, że kumulowaniu się złogów tego białka sprzyja lipopolisacharyd (LPS) (CRYAN i współaut. 2019a), który występuje w ścianach komórkowych bakterii Gram-ujemnych (MARIZZONI i współaut. 2017). LPS może powodować stan zapalny i przeciekanie jelita oraz aktywować cytokiny prozapalne (SUN i SHEN 2018). U pacjentów z PD obserwuje się nieszczelność jelit, co powoduje przedostawanie się endotoksyn, takich jak LPS, do krwiobiegu i przenikanie ich w głąb organizmu. Dodatkowo, LPS może przedostać się do mózgu przez nerw błędny i nasilić odkładanie alfa-synukleiny oraz stan zapalny, a w konsekwencji neurodegenerację systemu nerwowego (MARIZZONI i współaut. 2017, BROWN 2019). Podawanie szczurom LPS dotrzewnowo powodowało aktywację mikrogleju, która utrzymywała się przynajmniej przez 12 miesięcy i powodowała utratę neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej (BROWN 2019). Znaczenie nerwu błędnego pokazała wago-tomia. Okazało się, że wago-tomia pnia trzewnego (ang. truncal vagotomy) chroni przed PD (CRYAN i współaut. 2019a), natomiast wago-tomia selektywna, dotycząca tylko produkcji kwasu żołądkowego, nie wykazuje takiej funkcji ochronnej (PEREZ-PARDO i współaut. 2017).

W ostatnim czasie pojawiło się wiele doniesień wskazujących na to, że mikrobiota osób z PD różni się od mikrobioty zdrowej populacji. Znacząco podwyższony poziom zaobserwowano w przypadku *Enterobacteriaceae*, których występowanie dodatkowo koreluje z zaburzeniami postawy i chodu u osób z PD. W badaniu na chińskiej populacji poka-

ziano, że liczebność bakterii *Clostridium IV*, *Aquabacterium*, *Holdemania*, *Sphingomonas*, *Clostridium XVIII*, *Butyricoccus* i *Anaerotruncus* była podwyższona u chorych na PD (CRYAN i współaut. 2019a). Kolejne badania pokazały, że w przewodzie jelitowym osób z PD występuje zdecydowanie mniej *Prevotella* (o 77,6% w porównaniu do kontroli). Bakterie te są odpowiedzialne za syntezę śluzu i produkcję SCFA. Obniżenie ich liczby w przewodzie pokarmowym może skutkować zwiększoną przepuszczalnością jelit i narażeniem organizmu na stałą ekspozycję na endotoksyny bakteryjne (MARIZZONI i współaut. 2017). *Prevotella* odpowiada też za produkcję witamin B1 (thiamina) i B9 (acidum folicum) (PEREZ-PARDO i współaut. 2017). Dodatkowo, u chorych na PD notuje się wzrost *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* (CHAPELET i współaut. 2019). Wspomniane wcześniej obniżenie poziomu *Prevotella* oraz wzrost *Lactobacillaceae* zmniejsza koncentrację greliny, hormonu, który może być zaangażowany w prawidłowe przekazywanie dopaminergiczne. Zaburzone wydzielanie greliny jest często raportowane u PD (PEREZ-PARDO i współaut. 2017). Podawanie myszom bakterii *Proteus mirabilis*, której poziom jest również podwyższony u osób z PD, powoduje zaburzenia funkcji ruchowych i utratę neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej oraz kumulację ASyn. Wydaje się, że do zmian powodowanych przez tę bakterię przyczynia się LPS (CHAPELET i współaut. 2019). Wspomniane wcześniej podwyższenie stanu zapalnego w organizmie osób z PD może być spowodowane (i) zmniejszoną liczbą bakterii *Blautia*, *Coprococcus* i *Roseburia*, które są producentami SCFA i uznawane są za bakterie przeciwzapalne oraz (ii) podwyższeniem poziomu bakterii *Ralstonia*, uważanej za prozapalną (MARIZZONI i współaut. 2017). SCFA (ang. short chain fatty acids: octan, maślan, propionian) są jednymi z ważnych produktów metabolizmu bakterii jelitowych. SCFA przekraczają barierę krew-mózg i m.in. wpływają na dojrzewanie komórek mikrogleju. Mają również działanie przeciwzapalne (SUN i SHEN 2018). Zmniejszenie liczby bakterii produkujących przeciwzapalne SCFA, tak jak to ma miejsce u osób z PD, może prowadzić do zespołu przeciekającego jelita i nieprawidłowości w funkcjonowaniu mięśni gładkich w przewodzie pokarmowym (ang. dysmotility) (PEREZ-PARDO i współaut. 2017), a poziom maślanu jest ujemnie skorelowany z tym zaburzeniem (UNGER i współaut. 2016).

U wielu pacjentów z PD stwierdzono też zmiany w ścieżkach związanych z metabolizmem składników pochodzenia roślinnego, co również wskazuje na związek diety z roz-

wojem choroby (MARIZZONI i współaut. 2017). W ostatnich latach sprzedaż i konsumpcja żywności wysoko przetworzonej wzrosła i dieta ta wydaje się być jednym z głównych sprawców niekorzystnych zmian w konfiguracji mikrobioty. Istnieją badania wskazujące, że stosowanie prebiotyków (składniki pożywienia, które nie ulegają trawieniu, ale pobudzają wzrost lub aktywność korzystnych dla organizmu bakterii obecnych w naszych jelitach) (GIBSON i ROBERFROID 1995) działa korzystnie na problemy związane z przewodem pokarmowym, neuroprotekcję i funkcje immunologiczne. Do tej pory nie przeprowadzono jednak takich badań na osobach chorych na PD. Wspomniane wcześniej obniżenie liczby bakterii produkujących maślan można odwrócić spożywając odpowiednie ilości błonnika pokarmowego (LEO i CAMPOS 2019). Interwencja taka może wpływać na skład mikrobioty, zwiększać szczelność jelit i zmniejszać stan zapalny wpływając, być może, na spowolnienie rozwoju procesu neurodegeneracyjnego (PEREZ-PARDO i współaut. 2017).

PODSUMOWANIE

Niniejsza praca stanowi przegląd najnowszych doniesień na temat wpływu mikrobioty jelitowej na działanie ośrodkowego układu nerwowego. Choć szczegółowe obserwacje roli mikrobioty jelitowej w organizmie trwają dopiero kilkanaście lat, to przyniosły już niezbita dowody na jej udział w rozwoju i aktywności ośrodkowego układu nerwowego. Jest to możliwe za sprawą zdolności mikrobioty jelitowej do syntezy neuroprzekazników oraz oddziaływania na ENS, układ immunologiczny i oś HPA. Z badań na modelach zwierzęcych wiemy, że mikrobiota jest niezbędna do kształtowania prawidłowej reakcji na stres, reguluje również procesy lękowe i emocjonalne. Te obserwacje wskazują na prawdopodobną jej rolę w patogeniezie zaburzeń lękowych i afektywnych. Co więcej, zaobserwowano jej znaczenie w etiopatogenezie chorób neurorozwojowych (ASD) i neurodegeneracyjnych (np. chorobie Parkinsona). Oczywiście, należy ostrożnie podchodzić do tych pionierskich wyników, zwłaszcza biorąc pod uwagę trudności bezpośredniego przełożenia obserwacji z badań na zwierzętach do badania na ludziach. Niemniej te fascynujące odkrycia mogą w przyszłości przyczynić się do lepszego zrozumienia podłoża chorób neurologicznych i psychicznych, oraz opracowania nowych metod terapeutycznych.

Streszczenie

W jelitach człowieka znajduje się około dwóch kilogramów mikroorganizmów, nazywanych mikrobiotą.

Wśród nich znajdują się bakterie komensalne, których rolą jest dostarczanie organizmowi energii, produkcja metabolitów, czy unieszkodliwianie bakterii patogennych. Niektóre bakterie komensalne są w stanie wytwarzać substancje neuroaktywne, wpływające na funkcjonowanie mózgu. Komunikacja mikroflory z ośrodkowym układem nerwowym zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem nerwu błędnego, osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, systemu immunologicznego czy produkowanych przez mikroflorę metabolitów. Szczególnie w ostatnich latach zaobserwowano szereg zależności między substancjami produkowanymi przez bakterie składające się na mikrobiom a funkcjonowaniem mózgu. Zauważono także, iż mikrobiota jelitowa może brać udział w procesach neurorozwojowych i neurodegeneracyjnych. Co więcej, z badań tych wylania się związek między działaniem mikrobiomu a funkcjonowaniem psychicznym, co odzwierciedla się w sposób szczególny w zaburzeniach depresyjnych i lękowych. Zaobserwowano także zależność między funkcjonowaniem układu trawiennego a kondycją psychiczną – stresogenne czynniki czy nieodpowiednia dieta mogą się przyczynić do zmiany składu mikroflory jelitowej, co w konsekwencji może wpłynąć na funkcjonowanie mózgu i umysłu.

LITERATURA

- AKAR M., ERAS Z., ONCEL M. Y., ARAYICI S., GUZOGLU N., CANPOLAT F. E., URAS N., OGUZ S. S., 2016. *Impact of oral probiotics on neurodevelopmental outcomes in preterm infants*. J. Maternal-Fetal Neonat. Med. 30, 411-415.
- AKKASHEH G., KASHANI-POOR Z., TAJABADI-EBRAHIMI M., JAFARI P., AKBARI H., TAGHIZADEH M., MEMARZADEH M.R., ASEMI Z., ESMAILLZADEH A., 2016. *Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Nutrition 32, 315-20.
- ALLEN A. P., HUTCH W., BORRE Y. E., KENNEDY P. J., TEMKO A., BOYLAN G., MURPHY E., CRYAN J. F., DINAN T. G., CLARKE G., 2016. *Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers*. Translat. Psychiatry 6, 939-939.
- BAILEY M. T., DOWD S. E., GALLEY J. D., HUFNAGLE A. R., REBECCA G., LYTE M., 2011. *Exposure to social stressors alters the structure of the intestinal microbiota*. Brain Behav. Immun. 25, 397-407.
- BAMBLING M., EDWARDS S.C., HALL S., VITETTA L., 2017. *A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested*. Inflammopharmacology 25, 271-274.
- BEILHARZ J. E., 2016. *Brain, behavior, and immunity*. Brain Behav. Immun. 57, 304-313.
- BERCIK P., DENOUE E., COLLINS J., JACKSON W., LU J., JURY J., DENG Y., BLENNERHASSETT P., MACRI J., MCCOY K. D., VERDU E. F., COLLINS S. M., 2011. *The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice*. Gastroenterology 141, 599-609.
- BESTED A. C., LOGAN A. C., SELHUB E. M., 2013. *Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: III. Convergence toward clinical trials*. Gut Pathog. 5, 4.
- BRAVO J. A., FORSYTHE P., CHEW M. V., ESCARAVAGE E., SAVIGNAC H. M., DINAN T. G., BIENENSTOCK J., CRYAN J. F., 2011. *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 16050-16055.
- BROWN E. G., TANNER C. M., GOLDMAN S. M., 2018. *The microbiome in neurodegenerative disease*. Curr. Geriatr. Rep. 7, 81-91.
- BROWN G. C., 2019. *The endotoxin hypothesis of neurodegeneration*. J. Neuroinflammat. 16, 1-10.
- BROWN K., DECOFFE D., MOLCAN E., GIBSON D. L., 2012. *Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease*. Nutrients 4, 1095-1119.
- BUTLER M. I., SANDHU K., CRYAN J. F., DINAN T. G., 2019. *From isoniazid to psychobiotics: the gut microbiome as a new antidepressant target*. Brit. J. Hosp. Med. 80, 139-145.
- CARLSON A. L., XIA K., AZCARATE-PERIL M. A., GOLDMAN B. D., AHN M., STYNER M. A., THOMPSON A. L., GENG X., GILMORE J. H., KNICKMEYER R. C., 2018. *Infant gut microbiome associated with cognitive development*. Biol. Psychiatry 83, 148-159.
- CHAPELET G., LECLAIR-VISONNEAU L., CLAIREMBAULT T., NEUNLIST M., DERKINDEREN P., 2019. *Can the gut be the missing piece in uncovering PD pathogenesis?* Parkinsonism Relat. Disord. 59, 26-31.
- CHONG H. X., YUSOFF N. A. A., HOR Y. Y., LEW L. C., JAAFAR M. H., CHOI S. B., YUSOFF M. S. B., WAHID N., ABDULLAH M.F. I. L., ZAKARIA N., ONG K. L., PARK Y. H., LIONG M. T., 2019. *Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Benef. Microbes 10, 355-373.
- CHROBAK A. A., NOWAKOWSKI J., DUDEK D., 2016. *Interactions between the gut microbiome and the central nervous system and their role in schizophrenia, bipolar disorder and depression*. Arch. Psychiatry Psychotherapy 2, 5-11.
- CHUNG Y., JIN H., CUI Y., KIM D. S., JUNG J. M., PARK J., JUNG E., CHOI E., CHAE S., 2014. *Fermented milk of Lactobacillus helveticus IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults*. J. Funct. Foods 10, 465-474.
- CRYAN J. F., O'RIORDAN K. J., COWAN C. S. M., SANDHU K. V., BASTIAANSEN T. F. S., BOEHME M., CODAGNONE M. G., CUSSOTTO S., FULLING CH., GOLUBEVA A. V., GUZZETTA K. E. i współaut., 2019a. *The microbiota-gut-brain axis*. Physiol. Rev. 99, 1877-2013.
- CRYAN J. F., O'RIORDAN K. J., SANDHU K., PETERSON V., DINAN T. G., 2019b. *The gut microbiome in neurological disorders*. Lancet Neurol., doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4.
- DANTZER R., 2009. *Cytokine, sickness behavior, and depression*. Immunol. Allergy Clin. North Am. 29, 247-264.
- DE LARTIGUE G., DE LA SERRE C. B., RAYBOULD H. E., 2011. *Vagal afferent neurons in high fat diet-induced obesity; intestinal microflora, gut inflammation and cholecystokinin*. Physiol. Behav. 105, 100-105.
- DE VADDER F., GRASSET E., HOLM L. M., KARSEN-TY G., MACPHERSON A. J., OLOFSSON L. E., BÄCKHED F., 2018. *Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115, 6458-6463.
- DINAN T. G., STANTON C., CRYAN J. F., 2013. *Psychobiotics: a novel class of psychotropic*. Biol. Psychiatry 74, 720-726.

- DINAN T. G., STILLING R. M., STANTON C., CRYAN J. F., 2015. *Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior*. *J. Psychiatric Res.* 63, 1-9.
- ERNY D., DE ANGELIS A. L. H., JAITIN D., WIEGHOFER P., STASZEWSKI O., DAVID E., KEREN-SHAUL H., MAHLAKOIV T., JAKOBSHAGEN K., BUCH T., SCHWIERZECK V., UTERMÖHLEN O., CHUN E., GARRETT W. S., MCCOY K. D., DIEFENBACH A., STAEHELI P., STECHER B., AMIT I., PRINZ M., 2015. *Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the ONS*. *Nat. Neurosci.* 18, 965-977.
- FERNANDEZ-REAL J. M., SERINO M., BLASCO G., PUIG J., DAUNIS-I-ESTADELLA J., RICART W., BURCELIN R., FERNÁNDEZ-ARANDA F., PORTERO-OTIN M., 2015. *Gut microbiota interacts with brain microstructure and function*. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 100, 4505-4513.
- FINEGOLD S. M., DOWD S. E., GONTCHAROVA V., LIU C., HENLEY K. E., WOLCOTT R. D., YOUNG E., SUMMANEN P. H., GRANPEESHEH D., DIXON D., LIU M., MOLITORIS D. R., GREEN J. A., 2010. *Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children*. *Anaerobe* 16, 444-453.
- FORSYTHE P., KUNZE W., BIENENSTOCK J., 2016. *Moody microbes or fecal phrenology: What do we know about the microbiota-gut-brain axis?* *BMC Med.* 14, 1-14.
- FOSTER J. A., MCVEY NEUFELD K. A., 2013. *Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression*. *Trends Neurosci.* 36, 305-312.
- FOSTER J. A., RINAMAN L., CRYAN J. F., 2017. *Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome*. *Neurobiol. Stress* 7, 124-136.
- FRIEDMAN, A., 1999. *Choroba Parkinsona*. *Kosmos* 48, 193-199.
- FURNESS J. B., CALLAGHAN B. P., RIVERA L. R., CHO H. J., 2014. *The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control*. [W:] *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. LYTE M., CRYAN J. (red.). *Adv. Exp. Med. Biol.*, Springer, New York, 817, 39-71.
- GARCIA-MANTRANA I., SELMA-ROYO M., ALCANTARA C., COLLADO M. C., 2018. *Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population*. *Front. Microbiol.* 9, 1-11.
- GAREAU M. G., SHERMAN, P. M., WALKER W. A., 2010. *Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease*. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 503-514.
- GAREAU M. G., WINE E., RODRIGUES D. M., CHO J. H., WHARY M. T., PHILPOTT D. J., MACQUEEN G., SHERMAN P. M., 2011. *Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice*. *Gut* 60, 288-289.
- GIBSON G. R., ROBERFROID M. B., 1995. *Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics*. *J. Nutrit.* 125, 1401-1412.
- GOEHLER L. E., GAYKEMA R. P. A., OPITZ N., REDDAWAY R., BADR N., LYTE M., 2005. *Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: Early responses to intestinal infection with Campylobacter jejuni*. *Brain Behav. Immun.* 19, 334-344.
- GOH K.K., LIU Y., KUO P., CHUNG Y.E., CHEN C., 2019. *Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies*. *Psychiatry Res.*, doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112568.
- HOOPER L. V., LITTMAN D. R., MACPHERSON A. J., 2012. *Interactions between the microbiota and the immune system*. *Science* 336, 1268-1273.
- KAELBERER M. M., BUCHANAN K., KLEIN M. E., BARTH B. B., MONTOYA M. M., SHEN X., BOHORQUEZ D. V., 2018. *A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction*. *Science* 361, doi: 10.1126/science.aat5236.
- KANG D., ADAMS J. B., GREGORY A. C., BORODY T. J., CHITTICK L., FASANO A., KHORUTS A., GEIS E., MALDONADO J., MCDONOUGH-MEANS S. I., POLLARD E. L., ROUX S., SADOWSKY M. J., LIPSON K. S., SULLIVAN M. B., CAPORASO J. G., KRAJMALNIK-BROWN R., 2017. *Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study*. *Microbiome* 5, 10.
- KANG D., ADAMS J. B., COLEMAN D. M., POLLARD E. L., MALDONADO J., MCDONOUGH-MEANS S. I., CAPORASO J. G., KRAJMALNIK-BROWN R., 2019. *Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota*. *Sci. Rep.* 9, 5821.
- KELLY J. R., BORRE Y., O' BRIEN C., PATTERSON E., EL AIDY S., DEANE J., KENNEDY P. J., BEERS S., SCOTT K., MOLONEY G., HOBAN A. E., SCOTT L., FITZGERALD P., ROSS P., STANTON C., CLARKE G., CRYAN J. F., DINAN T. G., 2016. *Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat*. *J. Psychiatric Res.* 82, 109-118.
- KELLY J. R., ALLEN A. P., TEMKO A., HUTCH W., KENNEDY P. J., FARID N., MURPHY E., BOYLAN G., BIENENSTOCK J., CRYAN J. F., CLARKE G., DINAN T. G., 2017. *Lost in translation? The potential psychobiotic Lactobacillus rhamnosus (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects*. *Brain Behav. Immun.* 61, 50-59.
- KIM S., KWON S. H., KAM T. I., PANICKER N., KARUPPAGOUNDER S. S., LEE S., LEE JUN H., KIM W. R., KOOK M., FOSS C. A., SHEN C., LEE H., KULKARNI S., PASRICHA P. J., LEE G., POMPER M. G., DAWSON V. L., DAWSON T. M., KO H. S., 2019. *Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease*. *Neuron* 103, 627-641.
- KOLODZIEJCZYK A. A., ZHENG D., ELINAV E., 2019. *Diet-microbiota interactions and personalized nutrition*. *Nat. Rev. Microbiol.* 17, 742-753.
- LAWRENCE K., HYDE J., 2017. *Microbiome restoration diet improves digestion, cognition and physical and emotional wellbeing*. *Plos One* 12, 1-14.
- LE CHATELIER E., NIELSEN T., QIN J., PRIFTI E., HILDEBRAND F., FALONY G., ALMEIDA M., ARUMUGAM M., BATTO J., KENNEDY S., LEONARD P., LI J., BURGDORF K., GRARUP N., JØRGENSEN T., BRANDSLUND I., NIELSEN H. B., JUNCKER A. S. i współprac., 2013. *Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers*. *Nature* 500, 541-546.
- LEO E. E. M., CAMPOS M. R. S., 2019. *Ultra-processed diet-gut microbiota- and its role in neurodegenerative diseases*. *Nutrition* 71, doi: 10.1016/j.nut.2019.110609.
- LEUNG K., THURET S., 2015. *Gut microbiota: A modulator of brain plasticity and cognitive function in ageing*. *Healthcare* 3, 898-916.
- LYTE M., 2014. *Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 817, 3-24.

- MACFARLANE S., MACFARLANE G. T., 2003. *Regulation of short-chain fatty acid production*. Proc. Nutrit. Soc. 62, 67-72.
- MAGNUSSON K. R., HAUCK L., JEFFREY B. M., ELIAS V., HUMPHREY A., NATH R., PERRONE A., BERMUDEZ L. E., 2015. *Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility*. Neuroscience 300, 128-140.
- MANDERINO L., CARROLL I., AZCARATE-PERIL M. A., ROCHETTE A., HEINBERG L., PEAT C., STEFFEN K., MITCHEL J., GUNSTAD J., 2017. *Preliminary evidence for an association between the composition of the gut microbiome and cognitive function in neurologically healthy older adults*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 23, 700-705.
- MAO Y. K., KASPER D. L., WANG B., FORSYTHE P., BIENENSTOCK J., KUNZE W. A., 2013. *Bacteroides fragilis polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons*. Nat. Comm. 4, 1465.
- MARCHESI J. R., RAVEL J., 2015. *The vocabulary of microbiome research: a proposal*. Microbiome 3, 31.
- MARIZZONI M., PROVASI S., CATTANEO A., FRISONI G. B., 2017. *Microbiota and neurodegenerative diseases*. Curr. Opin. Neurol. 30, 630-638.
- MARTIN C. R., OSADCHYI V., KALANI A., MAYER E. A., 2018. *The brain-gut-microbiome axis*. Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 6, 13-3-148.
- MOLTENI R., BARNARD R. J., YING Z., ROBERTS C. K., GÓMEZ-PINILLA F., 2002. *A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning*. Neuroscience 112, 803-814.
- MÜLLER N., SCHWARZ, M. 2007. *The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression*. Mol. Psychiatry 12, 988-1000.
- NG Q.X., PETERS C., HO C.Y., LIM D.Y., YEO W., 2018. *A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms*. J. Affect. Disord. 228, 13-19.
- NOBLE E. E., HSU T. M., KANOSKI S. E., 2017. *Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment*. Front. Behav. Neurosci. 11, doi: 10.3389/fnbeh.2017.00009.
- O'BRIEN S. M., SCOTT L. V., DINAN T. G., 2004. *Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment*. Human Psychopharmacol. 19, 397-403.
- PARASHAR A., UDAYABANU M., 2016. *Gut microbiota regulates key modulators of social behavior*. Eur. Neuropsychopharmacol. 26, 78-91.
- PEREZ-PARDO P., KLIEST T., DODIYA H. B., BROERSEN L. M., GARSSEN J., KESHAVARZIAN A., KRANEVELD A. D., 2017. *The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies*. Eur. J. Pharmacol. 817, 86-95.
- REICHEL T. A. C., LOUGHMAN A., BERNARD A., RAIPURIA M., ABBOTT K. N., DACTLER J., VAN T. T. H., MOORE R. J., 2018. *An intermittent hypercaloric diet alters gut microbiota, prefrontal cortical gene expression and social behaviours in rats*. Nutrit. Neurosci., doi.org/10.1080/1028415X.2018.1537169.
- RINGEL-KULKA T., KOTCH J. B., JENSEN E. T., SAVAGE E., WEBER D. J., 2015. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children*. J. Pediatrics 166, 1475-1481.
- ROGERS G. B., KEATING D. J., YOUNG R. L., WONG M. L., LICINIO J., WESSELENGH S., 2016. *From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways*. Mol. Psychiatry 21, 738-748.
- SAMPSON T. R., DEBELIUS J. W., THRON T., JANSSEN S., SHASTRI G. G., ILHAN Z. E., CHALLIS C., SCHRETTTER C. E., ROCHA S., GRADINARU V., CHESSELET M. F., KESHAVARZIAN A., SHANNON K. M., KRAJMALNIK-BROWN R., WITTING-STAF-SHEDE P., KNOGHT R., MAZMANIAN S. K., 2016. *Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease*. Cell 167, 1469-1480.
- SARKAR A., LEHTO S. M., HARTY S., DINAN T. G., CRYAN J. F., BURNET P. W. J., 2016. *Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals*. Trends Neurosci. 39, 763-781.
- SARKAR A., HARTY S., LEHTO S. M., MOELLER A. H., DINAN T. G., DUNBAR R. I. M., CRYAN J. F., BURNET P. W. J., 2018. *The microbiome in psychology and cognitive neuroscience*. Trends Cognit. Sci. 22, 611-636.
- SCHMIDT K., COWEN P. J., HARMER C. J., TZORTZIS G. J., ERRINGTON S., BURNET P.W., 2015. *Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers*. Psychopharmacology 232, 1793-801.
- SCHMIDT M., OITZL M. S., LEVINE S., DE KLOET E. R., 2002. *The HPA system during the postnatal development of CD1 mice and the effects of maternal deprivation*. Develop. Brain Res. 139, 39-49.
- SENDER R., FUCHS S., MILO R., 2016. *Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans*. Cell 164, 337-340.
- SHARON G., CRUZ N. J., KANG D., GANDAL M. J., MAZMANIAN S. K., 2019. *Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice*. Cell 177, 1600-1618.
- SKONIECZNA-ZYDECKA K., ŁONIEWSKI I., MACIEJEWSKA D., MARLICZ W., 2017. *Mikrobiota jelitowa i składniki pokarmowe jako determinanty funkcji układu nerwowego. Część I. Mikrobiota przewodu pokarmowego*. Aktual. Neurol. 17, 181-188.
- SMITH L. K., WISSEL E. F., 2019. *Microbes and the mind: How bacteria shape affect, neurological processes, cognition, social relationships, development, and pathology*. Perspect. Psychol. Sci. 14, 397-418.
- STRATI F., CAVALIERI D., ALBANESE D., FELICE C. D., DONATI C., HAYEK J., JOUSSON O., LEONCINI S., RENZI D., CALABRÒ A., FILIPPO C. D., 2017. *New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders*. Microbiome 5, 24.
- SUAREZ A. N., NOBLE E. E., KANOSKI S. E., 2019. *Regulation of memory function by feeding-relevant biological systems: Following the breadcrumbs to the hippocampus*. Front. Mol. Neurosci. 12, 1-21.
- SUDO N., 2014. *Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut*. [W:] Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. LYTE M., CRYAN J. (red.). Adv. Exp. Med. Biol., Springer, New York, 817, 177-194.
- SUDO N., CHIDA Y., AIBA Y., SONODA J., OYAMA N., YU X. N., KUBO C., KOGA Y., 2004. *Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice*. J. Physiol. 558, 263-275.
- SUN M. F., SHEN Y. Q., 2018. *Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease*. Ageing Res. Rev. 45, 53-61.

- TANNOCK G. W., SAVAGE D. C., 1974. *Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract*. *Infect. Immun.* 9, 591-598.
- TILLISCH K., LABUS J., KILPATRICK L., JIANG Z., STAINS J., EBRAT B., GUYONNET D., LEGRAIN-RASPAUD S., TROTIN B., NALIBOFF B., MAYER E. A., 2013. *Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity*. *Gastroenterology* 144, 1394-1401.
- TSAVKELOVA E. A., BOTVINKO I. V., KUDRIN V. S., OLESKIN A. V., 2000. *Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography*. *Doklad. Biochem.* 372, 115-117.
- TURNBAUGH P. J., LEY R. E., MAHOWALD M. A., MAGRINI V., MARDIS E. R., GORDON J. I., 2006. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. *Nature* 444, 1027-1031.
- TURNBAUGH P. J., RIDAURA V. K., FAITH J. J., REY F. E., GORDON J. I., 2009. *Metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice*. *Sci. Translat. Med.* 1, 1-19.
- TYLER W. J., ALONSO M., BRAMHAM C. R., POZZO-MILLER L. D., 2002. *From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning*. *Learn. Mem.* 9, 224-237.
- UNGER M. M., SPIEGEL J., DILLMANN K. U., GRUNDMANN D., PHILIPPEIT H., BÜRMANN J., FASSBENDER K., SCHWEITZ A., SCHÄFER K. H., 2016. *Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls*. *Parkinsonism Relat. Disord.* 32, 66-72.
- VALLES-COLOMER M., FALONY G., DARZI Y., TIGCHELAAR E. F., WANG J., TITO R. Y., SCHIWECK C., KURILSHIKOV A., JOOSSENS M., WIJMENGA C., CLAES S. J., OUDENHOVE L.V., ZHERNAKOVA A., VIEIRA-SILVA S., RAES J., 2019. *The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression*. *Nat. Microbiol.* 4, 623-632.
- WU G. D., COMPHER C., CHEN E. Z., SMITH S. A., SHAH R. D., BITTINGER K., CHEHOUD CH., ALBENBERG L. G., NESSEL L., GOLROY E., STAR J., WELJIE A. M., FLINT H. J., METZ D. C., BENNET M. J., LI H., BUSHMAN F. D., LEWIS J. D., 2016. *Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production*. *Gut* 65, 63-72.

KOSMOS Vol. 69, 1, 45-58, 2020

ŻAKOWICZ JAGNA^{1,2}, BRAMORSKA ALEKSANDRA^{1,2}, ZARZYCKA WANDA¹, KOVBASIUK ANNA¹, KUĆ KATARZYNA¹, BRZEZICKA ANETA^{1,3}

¹Faculty of Psychology, WPS University of Social Sciences and Humanities, 19/31 Chodakowska Str., 03-815 Warsaw, ²Polish-Japanese Academy of Information Technology, 86 Koszykowa Str., 02-008 Warsaw, ³Department of Neurosurgery, Cedars-Sinai Medical Center, 8631 W 3rd St, Los Angeles, CA 90048, USA, E-mail: jagna.zakowicz@gmail.com

THE INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA ON THE BRAIN, COGNITIVE FUNCTIONS AND EMOTIONS

Summary

The human intestines contain commensal bacteria (microbiota) whose role is to supply the body with energy, metabolite production, and neutralization of pathogenic bacteria. Some of the commensal bacteria are able to produce neuroactive substances that affect the brain. The microbiota communicates with the central nervous system via the vagus nerve, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, immune system and metabolites produced by microbiota. Studies have found a relationship between the substances produced by bacteria and brain function; it was also found that intestinal microbiota can participate in neurodevelopmental and neurodegenerative processes. What's more, research reveals a link between microbiome activity and mental functions, which is particularly exemplified in depressive and anxiety disorders. A relationship between the functioning of the digestive system and mental condition was also observed - stressors or an inadequate diet can contribute to a change in the composition of the intestinal microbiota, which in turn can affect the brain.

Key words: anxiety, cognitive functioning, depressive disorder, gut-brain axis, intestinal microbiota, microbiome