

Paweł Liśkiewicz, Justyna Pełka-Wysiecka, Michał Wroński, Agata Bąba-Kubiś,  
Jerzy Samochowiec

Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

# Flora jelitowa a patomechanizm powstawania zaburzeń afektywnych i lękowych — aktualny stan wiedzy i dalsze perspektywy

*Intestinal flora and the pathophysiology of depression and anxiety disorders — current state of the art and future perspectives*

## Abstract

Depressive and anxiety disorders are a significant diagnostic and therapeutic problem, as they cause serious health, social and financial implications. Due to their disabling effect on life and functioning, new and effective treatment directions are needed. In recent years, researchers have been looking for alternative pathomechanisms of depression and anxiety, which has triggered interest in exploration of neuroimmune, endocrine and microbiological phenomena and processes. The relationship between symptoms of mental disorders and functioning of the intestinal flora have been intensively investigated. Most studies involved analyses conducted on animal models. So far, the results have been promising, but they are still insufficient to elaborate specific standards of diagnostic and therapeutic procedures. The authors of this review hope that they will help the reader to comprehend the discussed pathomechanisms and encourage their own, original research.

*Psychiatry 2018; 15, 2: 70–76*

**Key words:** *microbiota, microbiome, affective disorders, depression, depressive disorders, anxiety disorders, inflammation, probiotics*

## Wstęp

W ostatnich latach uwaga badaczy kieruje się w stronę zagadnień dotyczących wpływu flory jelitowej na procesy psychiczne człowieka. W czasach, gdy Ludwik Pasteur badał zjawisko fermentacji, a Robert Koch obserwował prątki gruźlicy pod mikroskopem, zapewne nikt nie podejrzewał, że małe drobnoustroje zamieszkujące ciało człowieka mogą wpływać na sposób, w jaki myślimy, czujemy i postrzegamy. Widziano w nich bardziej wroga niż sprzymierzeńca oraz poszukiwano skutecznych metod ich eliminacji. Główną broń do walki z bakteriami

stanowią antybiotyki, a ich skuteczność oraz szeroka dostępność doprowadziły do powszechnego stosowania, często bez wyraźnych wskazań. Do niedawna zajmowano się głównie krótkoterminowymi negatywnymi skutkami zaburzeń składu i funkcji flory jelitowej, będących następstwem antybiotykoterapii.

Ostatnie doniesienia naukowe mówią o długofalowych następstwach dysbiozy i zwraca się w nich uwagę na jej negatywny wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego oraz innych narządów. Zagłębiając się w tematykę związaną z florą jelitową, należy się zaznajomić z terminami, takimi jak mikrobiom oraz mikrobiota.

„Mikrobiota” oznacza ogół mikroorganizmów żyjących w danym siedlisku — w kontekście człowieka i zwierząt mówi się o mikrobiocie na przykład skóry, dróg moczowych, przewodu pokarmowego.

Adres do korespondencji:  
Paweł Liśkiewicz  
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM  
e-mail: [pjliiskiewicz@gmail.com](mailto:pjliiskiewicz@gmail.com)

„Mikrobiom” jest terminem oznaczającym cały zbiór genomów mikrobyoty. Po raz pierwszy nazwę tę zaproponował Joshua Lederberg, nieżyjący już amerykański genetyk i mikrobiolog, laureat Nagrody Nobla.

Kolejnym hasłem, którego znajomość jest niezbędna do poruszania się w omawianej problematyce i zagadnieniach, jest „dysbioza”. Definiuje się ją jako zaburzenie ilości, składu i funkcji mikroflory jelitowej [1]. Istnieją silne korelacje między dysbiozą a występowaniem otyłości, alergii, chorób autoimmunologicznych, zapalnych chorób jelit czy zespołu jelita drażliwego [2]. Poszukując przyczyn zaburzeń oraz chorób psychicznych, środowiska psychiatryczne zwróciły uwagę na zmiany w składzie mikroflory jelitowej pacjentów i potencjalne tego następstwa. Aktualny stan wiedzy wprawdzie nie pozwala jeszcze na formułowanie konkretnych wniosków oraz zaleceń diagnostycznych i leczniczych, lecz z pewnością zachęca do prowadzenia dalszych badań.

Mikrobiom jelitowy to osobniczo indywidualna kompozycja mikroorganizmów, na którą składają się: bakterie w liczbie przeszło  $10^{14}$ , wirusy oraz grzyby. Taka ich ogromna ilość sprawia, że w ludzkim organizmie jest 10 razy więcej komórek prokariotycznych niż eukariotycznych [3]. Odpowiedni balans między poszczególnymi populacjami bakteryjnymi zapewnia homeostazę przewodu pokarmowego.

Mikrobiom kształtuje się i dojrzewa w ciągu pierwszych 3 lat życia [4]. Do chwili porodu przewód pokarmowy jest jałowy. Powszechnie uznaje się, że kolonizacja jelit bakteriami ma swój początek w trakcie porodu, jednak wykryto obecność bakterii we krwi pępowinowej, płynie owodniowym, łożysku i błonach płodowych, co może wskazywać na rozpoczęcie zasiedlania przewodu pokarmowego przez drobnoustroje już w trakcie życia płodowego. Konstelacja mikroorganizmów u osób dorosłych w ciągu życia pozostaje względnie stabilna. Powyżej 90% całej populacji bakteryjnej stanowią dwie gromady: *Firmicutes* i *Bacteroidetes* [5]. Wyniki badań wykazały, że obecność mikrobiomu zawierającego dużą liczbę bakterii z rodzaju *Bacteroidetes* koreluje z utratą masy ciała oraz szczupłą budową ciała gospodarza [6, 7]. W składzie mikrobiomu jelitowego społeczeństw zachodnich przeważają jednakże bakterie z rodzaju *Firmicutes*, a ich liczebność rośnie wraz z wyższym spożyciem kalorii [6, 8].

Bakterie przewodu pokarmowego pełnią kilka zasadniczych funkcji. Syntetyzują witaminy, aminokwasy, są zaangażowane w konwersję polifenoli, transformację kwasów żółciowych. Przekształcają związki karcinogenne, takie jak heterocykliczne aminy, związki N-nitrozowe [9]. Bakterie jelitowe mogą również „bardziej bezpośrednio” wpływać na zachowanie i zaburze-

nia neuropsychiatryczne. Istnieją gatunki bakterii zdolne do syntezy neuroprzekaźników i neuromodulatorów, wpływających na komórki endokrynne enterocytów. Gatunki *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* mogą produkować kwas gamma-aminomasłowy. *Escherichia*, *Bacillus* i *Saccharomyces* mogą produkować norepinefrynę, a *Candida*, *Streptococcus* i *Escherichia* serotoninę. Te neuroprzekaźniki mogą oddziaływać na komórki jelita, modulując jelitowo-neuronalną komunikację. Poza tym flora jelitowa jest odpowiedzialna za produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, *short-chain fatty acids*): octanu, propionianu i maślanu. Kwasy te wpływają na pH w świetle przewodu pokarmowego, zwiększają wchłanianie jonów (wapń, magnez, żelazo), są materiałem energetycznym dla kolonocytów. Ponadto wpływają na zachowanie równowagi między saprofitami i patogenami, skutecznie hamując rozrost tych drugich. Mają troficzne działanie na nabłonek jelitowy oraz pomagają utrzymać prawidłową przepuszczalność jelit. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą również bezpośrednio oddziaływać na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), przekraczając barierę krew–mózg. Nie należy zapominać o ich działaniu przeciwzapalnym, które polega na hamowaniu aktywacji makrofagów NF B oraz wydzielania przez nie cytokin prozapalnych [10]. Metabolity bakteryjne reagują z receptorami związanymi z białkiem G na komórkach nabłonkowych jelit i współczulnych neuronach zwojowych [11].

Błona śluzowa przewodu pokarmowego stanowi ogromną powierzchnię, przez którą organizm ludzki kontaktuje się ze światem zewnętrznym. Przyjmuje się, że jej pole wynosi około 400 m<sup>2</sup>. Tak duży rozmiar wymusza funkcjonowanie sprawnego aparatu ochrony przed licznymi drobnoustrojami. Takim systemem obrony jest GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), czyli tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi jelit. Strukturalnie występują ona pod postacią grudek chłonnych pojedynczych, ich skupisk, limfocytów, kępek Peyera, węzłów chłonnych, grudek i krypt chłonnych [12]. Bakterie przewodu pokarmowego wchodzi w interakcje z GALT, wpływając na dojrzewanie układu immunologicznego oraz wydzielanie cytokin. Zasadniczą rolę w okresie kształtowania składu i funkcji flory jelitowej mają takie czynniki, jak: sposób porodu (siłami natury czy cięciem cesarskim), dieta noworodka (mleko matki czy sztuczne mieszanki), dieta w późniejszym okresie życia (mięsna czy wegańska), stosowanie antybiotyków, aktywność fizyczna, choroby somatyczne [5, 13]. Noworodki urodzone siłami natury w pierwszej kolejności mają styczność z florą jelitową pochwy i odbytu swoich matek (transfer wertykalny). W następstwie tego początkowo w składzie mikrobiomu jelit dominują *Lactobacillus*, *Prevotella*,

*Sneathia*, w następnych miesiącach przewagę swoją zaczynają zaznaczać: *Bifidobacterium* i *Bacteroides*. U dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego dominują bakterie bytujące na skórze. Myślimy tu głównie o: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* oraz w mniejszym stopniu *Bifidobacterium* i *Bacteroides*. Sposób porodu, a co za tym idzie droga kolonizacji, niesie istotne implikacje kliniczne i zdrowotne. *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* mają prozdrowotny potencjał, z kolei *Staphylococcus* i *Clostridium* znane są jako patogenne [14]. Potwierdzono, że sposób karmienia także jest kluczowy. U dzieci karmionych piersią zaznacza się przewaga *Bacteroides*, zaś otrzymujących sztuczne mieszanki *Firmicutes* i *Verrucomicrobia* [15].

Mleko ludzkie zawiera, oprócz składników budulcowych i energetycznych, związki biologicznie czynne, które wspomagają niedojrzały układ immunologiczny noworodka, mają działanie przeciwzapalne, wpływają na przepuszczalność błony śluzowej jelita oraz ograniczają zasiedlanie przewodu pokarmowego patogenami. Kluczową rolę odgrywają tu białka odporności nieswoistej, takie jak: laktoferyna, laktoperoksydaza, alfalaktoglobulina, lizozym, białko wiążące mannozę, układ dopełniacza, białka odporności swoistej: immunoglobuliny oraz inne jak cytokiny, czynniki wzrostu, białka ostrej fazy [16]. Spośród wymienionych kluczowe wydają się matczyne SIgA, czyli wydzielnicze IgA. To najliczniejsza grupa przeciwciał występujących na błonach śluzowych człowieka oraz innych ssaków. Ich produkcja zapewnia ochronę przed jelitowymi patogenami oraz kieruje jakością i ilościową kontrolą bakterii komensalnych. Ich obecność gwarantuje utrzymywanie procesów prozapalnych pod kontrolą oraz integralność i prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej gospodarza. W okresie noworodkowym, gdy brak jest jeszcze endogennych SIgA, obecność i działanie tej immunoglobuliny jest zapewniona właśnie przez podaż mleka matki [17].

Hipoteza higieny, po raz pierwszy sformułowana przez Davida Strachana w 1989 roku, tłumaczy w pewnym zakresie rolę mikroorganizmów w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Zakłada, że życie w dużych aglomeracjach miejskich, z dala od przyrody oraz utrzymywanie wyższych standardów higieny sprzyja występowaniu chorób alergicznych [18]. Powiązana z nią hipoteza „starych przyjaciół” mówi, że człowiek w toku ewolucji stale miał kontakt z niegroźnymi drobnoustrojami, w następstwie czego układ immunologiczny zaczynał je tolerować i traktował jako nieszkodliwe. W wyżej wymienione procesy zaangażowane są limfocyty T regulatorowe oraz pomocnicze, które z powodu utrzymywania nadmiernej higieny nie są stymulowane, co może prowadzić do niedostatecznej supresji i zaburzeń funkcjonowania ukła-

du odpornościowego. Niesie to następstwa w postaci zwiększonej częstości występowania chorób autoimmunologicznych i alergicznych [19].

Oś mózg–jelita–mikrobiota to dwukierunkowy szlak komunikacyjny obejmujący drogi neuronalne, endokryne oraz immunologiczne. Sygnały z mózgu do jelit są przesyłane przez włókna nerwowe współczulne i przywspółczulne oraz przez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza. Kluczową rolę odgrywa tutaj nerw błędny i jego włókna parasympatyczne. Nerw ten odbiera sygnały z przewodu pokarmowego włóknami dośrodkowymi, a wysyła je za pośrednictwem włókien odśrodkowych oraz poprzez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza. Udowodniono, że cytokiny prozapalne mogą aktywować aferentne włókna tego nerwu poprzez receptor dla interleukiny 1. W następstwie pobudzone są neurony jądra pasma samotnego, które z kolei wysyłają projekcje do komórek uwalniających CRF (*corticotropin releasing factor*), czyli kortykoliberynę, która pobudza wydzielanie ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) zwiększającej syntezę i uwalnianie kortyzolu przez nadnercza. Finałem jest hamowanie przez glikokortykosteroidy procesów zapalnych [20].

Drugim mechanizmem, poprzez który nerw błędny moduluje odpowiedź zapalną organizmu jest bezpośrednio droga nerwowa, odśrodkowa. Uwalniana na zakończeniu włókien eferentnych acetylocholina łączy się z podjednostką receptora 7nAChR na powierzchni makrofagów, co prowadzi do zahamowania uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*), IL-1B, IL-6 (*interleukin*) oraz zwiększenia uwalniania cytokin przeciwzapalnych, tj. IL-10 [21]. Opisane powyżej szlaki neuronalne, endokryne i immunologiczne pozostają pod wpływem jelitowej mikrobioty. Granicą między ludzkim organizmem a światem zewnętrznym mikrobioty jest bariera jelitowa. Z jednej strony musi ona umożliwiać koegzystencję z symbiontami, a z drugiej — zapobiegać zagrożeniu ze strony patogenów. Udokumentowano, że do zmian przepuszczalności jelit dochodzi w takich stanach, jak: ostre zapalenie trzustki, niewydolność wielonarządowa, zabiegi chirurgiczne, ciężkie urazy. Tłumaczy to, dlaczego częściej występuje wówczas posocznica gram-ujemna i wysoka śmiertelność [22]. Bariera jelitowa reguluje absorpcję składników odżywczych, elektrolitów, wody ze światła jelita do krążenia oraz zapobiega przedostawaniu się tam mikroorganizmów i toksycznych substancji. Strukturalnie i czynnościowo tworzą ją: warstwa śluzu, komórki nabłonkowe, złączone ścisłymi połączeniami (*tight junctions*), komórki kubkowe, komórki Panetha, komórki enteroendokryne, limfocyty oraz komórki dendrytyczne. Można porównać ją do tarczy, której przepuszczalność modyfikują emikrobiota

i jej metabolity. Mechanizmy tej regulacji są złożone. Ostatnie doniesienia wskazują na mikroRNA jako pośredników interakcji między komórkami nabłonkowymi gospodarza, bakteriami a układem immunologicznym. Podobieństwa strukturalne między barierą jelitową a barierą krew–mózg skłaniają do rozważań, że skoro flora przewodu pokarmowego wpływa na jedną, to może również modulować drugą [23].

Braniste i wsp. [24] porównali przepuszczalność bariery krew–mózg u myszy pozbawionych flory bakteryjnej (*Germ-free*), wyhodowanych w sterylnym środowisku oraz u myszy posiadających florę jelitową pozbawioną patogenów (*pathogen-free*). Wyniki badań wskazały, że przepuszczalność jest większa w pierwszej grupie. Poddali również ocenie ekspresję głównych białek tworzących tak zwane ściśle złącza: kładyny-5, okładyny oraz ZO-1 (*Zonula Occludens-1*) w korze czołowej, prążkowie i hipokampie. Białka te odpowiadają za szczelność bariery krew–mózg. Wykazano istotnie niższą ekspresję białek okładyny i kładyny-5 w grupie myszy GF niż w grupie PF, tymczasem ekspresja ZO-1 pozostawała w obu grupach podobna. Kolonizacja myszy GF florą pochodzącą od myszy SF doprowadziła do zwiększenia szczelności bariery krew–mózg. Należy dodać, że w pewnym zakresie odpowiedzialne są za to krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Świadczy o tym fakt, że monokolonizacja myszy GF szczepami bakteryjnymi produkującymi te kwasy prowadzi do normalizacji przepuszczalności bariery krew–mózg [24].

Wpływ czynników stresowych na patogenezę chorób przewodu pokarmowego został już dowiedziony. Stres może wpływać na fizjologiczne funkcje układu trawiennego, takie jak: motorykę i przepuszczalność jelit, wydzielanie żołądkowe, przepływ krwi przez błonę śluzową, wrażliwość trzewną. Objawy kliniczne stresu mogą się manifestować pod postacią: dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej, biegunki, dyspepsji, nudności [25]. Zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej prowadzi do przemieszczenia się bakterii gram-ujemnych ze światła jelita do krwi i wywoływania reakcji zapalnej. Uczestniczące w tym procesie cytokiny prozapalne IL-1, TNF- $\alpha$  oraz IFN- $\gamma$  (*interferone gamma*) modulują transmisję serotonergiczną, zwiększając wychwyty zwrotny serotoniny oraz modyfikując działanie receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, a także 5-HT<sub>2</sub>. Jednocześnie oddziałują na metabolizm enzymów szlaku kinureninowego, w rezultacie obniżając stężenie serotoniny oraz podwyższając stężenia metabolitów tryptofanu o działaniu niekorzystnym na mózgowie [26].

Depresja to choroba, która dotyka ludzi w każdym wieku, z różnych środowisk. Szacuje się, że na całym świecie choruje na nią ponad 300 mln ludzi. Depresja zwiększa

ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia i cukrzycę. Nieleczona skraca życie i pogarsza jego jakość. Jest główną przyczyną niepełnosprawności (*World Health Organization 2017*). Konsekwencje zdrowotne i społeczne depresji zmuszają badaczy do poszukiwania przyczyn tej jednostki chorobowej, pojawiają się nowe koncepcje patogenezy i leczenia. W ostatnich latach depresję oraz zaburzenia lękowe zaczęto postrzegać jako konsekwencje procesów zapalnych w organizmie ludzkim. Istotne związki między działaniem bakterii jelitowych a objawami depresyjnymi i lękowymi zaobserwowano na modelach zwierzęcych. Zainfekowanie myszy bakterią gram-ujemną *Campylobacter jejuni* doprowadziło do pojawienia się objawów lękowych u tych zwierząt w mechanizmie indukcji białka c-FOS, markera aktywności neuronalnej. W następstwie kolonizacji jelita tymi patogenami doszło do aktywacji czuciowych jąder w pniu mózgu (jądra pasma samotnego oraz bocznego jądra przyramiennego). Warte uwagi jest to, że nie towarzyszyło temu pojawienie się wykładników aktywacji immunologicznej: stężenia TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6 były niewykrywalne lub/i niezmienione. Może to świadczyć o tym, że informacja o infekcji jest faktycznie przekazywana drogą nerwową do struktur czuciowych w mózgu i tym właśnie szlakiem może wpływać na objawy lęku i zachowanie [27]. Jiang i wsp. [28] wykazali, że w kale pacjentów z depresją występowała zwiększona liczebność bakterii *Enterobacteriaceae* i *Alistipes* oraz zmniejszona liczebność *Faecalibacterium* i *Ruminococcus*. Ze zmianami tymi współwystępowało obniżone stężenie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego we krwi (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*). Hoban i wsp. [29] udowodnili związek pomiędzy obecnością bakterii jelitowych w przewodzie pokarmowych szczurów a występowaniem objawów depresyjnych i zaburzeń poznawczych, popierając te wnioski zmianami na poziomach: genetycznym i neurochemicznym. Naukowcy wykazali, że pozbawienie dorosłych szczurów flory jelitowej poprzez długotrwałą antybiotykoterapię prowadzi do zaburzeń pamięci przestrzennej ocenianej labiryntem wodnym Morrisa oraz do pojawienia się objawów depresyjnych w teście wymuszonego pływania. Towarzyszyły temu zmiany: w stężeniu serotoniny w OUN, w poziomie mRNA receptorów dla CRH i glikokortykosteroidów, a także w ekspresji BDNF [29]. Z kolei Malick i wsp. [30] udowodnili, że nerw błędny pośredniczy w działaniu przeciwzapalnym probiotyków *Lactobacillus helveticus* i *Bifidobacterium longum*. W tym celu badacze wywołali zawał serca w grupach szczurów po przebytych zabiegu wagoatomii/bez zabiegu wagoatomii oraz przyjmujących/nieprzyjmujących probiotyki. Równolegle oznaczano aktywność kaspazy-3 oraz kaspazy-8 w jądrze migdałowa-

tym, tj. enzymów uczestniczących w zjawisku apoptozy. Naukowcy stwierdzili, że przyjmowanie probiotyków nie wpływało na rozległość zawału serca, ale zabieg wagotomii już tak — zakres zawału u tych szczurów był większy. Wniosek: w grupie szczurów, u których przeprowadzono zabieg wagotomii, nie doszło do przeciwzapalnej reakcji ze strony nerwu błędnego. Zauważono również, że aktywność kaspaz była większa u szczurów nieoperowanych, czyli — „odcięty” nerw błędny nie mógł aktywować jądra migdałowatego i zmniejszyć odpowiedzi proapoptotycznej mediowanej przez te enzymy [30]. Fascynujące i innowacyjne wydaje się również spojrzenie przez pryzmat potencjalnego wpływu mikroflory jelitowej na rozwój, cechy osobowości oraz temperament człowieka. Już pod koniec lat 80. ubiegłego wieku badacze zauważyli, że osoby leczone z powodu zapalnych chorób jelit przejawiają pewne podobne cechy osobowości. Najczęściej wskazywano na: neurotyczność, zależność, lękowość, perfekcjonizm, cechy obsesyjno-kompulsyjne. Robertson i wsp. [31] przebadali 80 pacjentów, spośród których 44 chorowało na chorobę Crohna, a 36 na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Ocenili pacjentów przy użyciu 3 narzędzi diagnostycznych: 1) autorskiego kwestionariusza badającego przystosowanie do życia z chorobą zapalną jelit, 2) kwestionariusza osobowości Eysencka, 3) szpitalnej skali lęku i depresji. Wyniki badań wykazały, że wśród chorych najczęściej występowały cechy, takie jak neurotyzm i introwersja. Najważniejszym jednak wnioskiem było stwierdzenie, że wyżej wymienione cechy występowały u pacjentów przed postawieniem diagnozy zapalnej choroby jelit i nie były po prostu konsekwencją przewlekłego stanu somatycznego, lecz częścią osobowości przedchorobowej. Badania nad populacjami myszy wykazały, że bakterie jelitowe odgrywają istotną rolę w programowaniu i prezentowaniu prawidłowych interakcji społecznych oraz regulacji zachowania. Myszy pozbawione bakterii jelitowych (*Germ-free*) przejawiają mniej inicjatywy i zachowań społecznych niż gryzonie posiadające prawidłową florę jelitową. Kolonizacja bakteriami jelitowymi myszy GF powoduje normalizację tych zachowań [32].

Nowe koncepcje rodzą wiele pytań. Czy oby na pewno prowadząc terapię depresji i zaburzeń lękowych lekami przeciwdepresyjnymi działamy jedynie objawowo? A może przede wszystkim przyczynowo przez modulowanie składu i funkcji mikrobiomu, wpływając na przepuszczalność, funkcję jelit, układ immunologiczny, a co za tym idzie procesy zapalne, które są aktualnie głównym podejrzanym w patogenezie zaburzeń depresyjnych i lękowych? Może dotychczas poznane mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych stanowią zaledwie przysłowiowy wierzchołek góry lodowej? Z reguły nowa-

torskie idee, pomysły rodzą wielkie oczekiwania. Zastanawiające jest, czy nie będziemy zbyt wiele „wymagać” od bakterii, których do tej pory należycie nie doceniailiśmy. Akkasheh i wsp. [33] zbadali odpowiedź kliniczną oraz ocenę stanu metabolicznego u pacjentów przyjmujących probiotyki, u których rozpoznano „dużą depresję” (*major depressive disorder*) zgodnie z kryteriami *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Badacze ci przeprowadzili randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym wzięto udział 40 osób w przedziale wiekowym 20–55 lat. Pacjentów rozlosowano do 2 grup po 20 osób. Pierwsza przyjmowała przez okres 8 tygodni mieszanek szczepów bakterii: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, zaś drugiej podawano placebo. U pacjentów przyjmujących wyżej wymienione probiotyki odnotowano wyższe wskaźniki poprawy klinicznej mierzone skalą depresji Becka niż u pacjentów przyjmujących placebo. Ponadto w pierwszej grupie zaobserwowano poprawę w zakresie parametrów metabolicznych pod postacią istotnego obniżenia: stężenia insuliny oraz hs-CRP (*high-sensitive C-reactive protein*) w surowicy krwi, insulinooporności mierzonej metodą oceny homeostazy (HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment*) oraz zwiększenie stężenia glutationu w porównaniu z drugą grupą. Przyjmowanie probiotyków nie miało wpływu na: stężenie glukozy na czczo, funkcję komórek beta mierzoną metodą oceny homeostazy (HOMA-B), wartości ilościowego wskaźnika kontroli wrażliwości na insulinę (QUICKI), profil lipidowy i całkowite poziomy zdolności antyoksydacyjnych [33]. Oceniając powyższe badanie kliniczne, błędne wydaje się założenie autorów, że terapia „dużej depresji” jedynie probiotykiem może być wysoce skuteczna i wystarczająca. W dostępnej literaturze brakuje jakichkolwiek dowodów przemawiających za pełną skutecznością i bezpieczeństwem tego typu terapii. Aktualny stan wiedzy skłania do wniosków, że terapia probiotykami miałaby uzasadnienie, jeśli byłaby prowadzona równolegle z przyjmowaniem leku przeciwdepresyjnego. Bampling i wsp. [34] wysunęli hipotezę, że depresja lekooporna może mieć podłoże biologiczne związane ze zjawiskami dysbiozy i zapalenia. Przeprowadzili badanie, w którym grupa 12 pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej jednocześnie przyjmowała leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz kombinację probiotyków (*L. acidophilus*, *B. bifidum* i *S. thermophiles*) i orotan magnezu przez okres 8 tygodni. Orotan magnezu jest źródłem kwasu orotowego, który może mieć unikalną aktywność przeciwdepresyjną poprzez wpływ na czynniki, takie jak: sygnalizacja neuronalna, funkcja

mitochondriów i synteza kwasów tłuszczowych. Wyniki powyższego badania były następujące: stwierdzono, że u 8 spośród 12 uczestników zaobserwowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych oraz poprawę w zakresie samooceny. W czasie trwającej 16 tygodni obserwacji, gdy nadal stosowano leki z grupy SSRI, a zaprzestano podawania kombinacji probiotyków i orotanu magnezu, doszło do nawrotu objawów depresyjnych. Te fascynujące rezultaty sugerują, że nowa forma augmentacji pod postacią orotanu magnezu z probiotykami może pomóc złagodzić objawy depresji u osób opornych na leczenie. Autorzy planują przeprowadzenie badań randomizowanych na większą skalę [34].

Prowadzi to do wniosków, że istotną rolę w leczeniu i profilaktyce depresji, zaburzeń lękowych będą również odgrywać czynniki kształtujące florę jelitową. Jednak, żeby rozpocząć ukierunkowane leczenie, najpierw należy zdiagnozować przyczynę zaburzenia czy choroby. Dostępne obecnie metody diagnostyczne pozwalają określić jakościowy i ilościowy skład ludzkiego mikrobiomu jelit, oznaczyć stężenie kalprotektyny w stolcu, markera stanu zapalnego przewodu pokarmowego czy stężenie zonuliny, markera przepuszczalności jelitowej. Pomocne diagnostycznie może być również oznaczenie markerów zapalnych w surowicy krwi, na przykład TNF- $\alpha$ .

Nie można wykluczyć, że wyżej wymienione badania staną się przydatne w ocenie ryzyka zachorowania na depresję czy zaburzenia lękowe. Być może ich wartości będą korelować z poprawą i/lub pogorszeniem objawów klinicznych, jak również wskazywać pacjentów potencjalnie lekoopornych.

Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników wyżej wymienionych badań leczenie będzie kompleksowe i bardziej zindywidualizowane. W kontekście opisywanych patomechanizmów zaburzeń depresyjnych i lękowych wydaje się, że standardem w procesie diagnostyczno-terapeutycznym stanie się współpraca specjalistów z zakresu: psychiatrii, gastroenterologii i dietetyki. Pacjenci, poprzez modyfikowalne czynniki, takie jak: styl życia, dieta, suplementacja probiotykami, będą mieć istotny wpływ na stan zdrowia psychicznego i zachowanie. Z kolei dobre rady lekarskie w stylu: „więcej ruchu, więcej warzyw” przyjmą postać bardzo konkretnego zalecenia równie ważnego klinicznie jak np. systematyczne przyjmowanie leków czy psychoterapia. Uwzględniając powyższe informacje, kolejnym krokiem w poszerzaniu naszej wiedzy klinicznej będzie przeprowadzenie rzetelnych badań mających na celu określenie wpływu probiotyków na efektywność stosowanego leczenia antydepresyjnego.

### Streszczenie

Zaburzenia depresyjne i lękowe stanowią istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny, niosą poważne implikacje zdrowotne, społeczne i finansowe. Z uwagi na inwalidyzujący wpływ tych schorzeń na życie i funkcjonowanie człowieka potrzebne są nowe, skuteczne kierunki leczenia. W ostatnich latach badacze, w poszukiwaniu potencjalnych patomechanizmów zaburzeń depresyjnych i lękowych, zaczęli eksplorować zjawiska i procesy neuroimmunologiczne, endokrynologiczne, mikrobiologiczne. Intensywnie analizowano zależności między objawami zaburzeń psychicznych a funkcjonowaniem flory bakteryjnej przewodu pokarmowego.

W przypadku większości badań odbywało się to na modelach zwierzęcych. Dotychczasowe wyniki są zachęcające, ale zdecydowanie niewystarczające do opracowania konkretnych standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Autorzy niniejszej pracy poglądowej liczą, że pomogą czytelnikowi zaznajomić się w przystępny sposób z omawianymi patomechanizmami oraz zachęcić do własnych, autorskich badań.

**Psychiatria 2018; 15, 2: 70–76**

**Słowa kluczowe:** mikrobiom, mikrobiota, zaburzenia afektywne, depresja, zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, zapalenie, probiotyki

### Piśmiennictwo

- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014; 16(7): 1024–1033, doi: [10.1111/cmi.12308](https://doi.org/10.1111/cmi.12308), indexed in Pubmed: [24798552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798552/).
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26: 26191, indexed in Pubmed: [25651997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651997/).
- Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, et al. The „psychomicrobiotic“: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris).* 2015; 63(1): 35–42, doi: [10.1016/j.patbio.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.10.003), indexed in Pubmed: [25468489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468489/).
- Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, et al. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011; 13(1): 55–62, indexed in Pubmed: [21485746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21485746/).
- Lach G, Schellekens H, Dinan TG, et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(1): 36–59, doi: [10.1007/s13311-017-0585-0](https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0), indexed in Pubmed: [29134359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29134359/).
- Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014; 7(1): 17–44, doi: [10.3390/nu7010017](https://doi.org/10.3390/nu7010017), indexed in Pubmed: [25545101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25545101/).
- Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(1): 16–24, doi: [10.1097/MCG.0b013e31823711fd](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31823711fd), indexed in Pubmed: [22064556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064556/).

8. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(33): 14691–14696, doi: [10.1073/pnas.1005963107](https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107), indexed in Pubmed: [20679230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679230/).
9. Schipka S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014; 6(12): 5786–5805, doi: [10.3390/nu6125786](https://doi.org/10.3390/nu6125786), indexed in Pubmed: [25514560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25514560/).
10. Kuczyńska B, Wasilewska A, Biczysko M, et al. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe – mechanizmy działania, potencjalne zastosowania kliniczne oraz zalecenia dietetyczne. *Nowiny Lekarskie*. 2011; 80(4): 299–304.
11. Kanji S, Fonseka TM, Marshe VS, et al. The microbiome-gut-brain axis: implications for schizophrenia and antipsychotic induced weight gain. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 268(1): 3–15, doi: [10.1007/s00406-017-0820-z](https://doi.org/10.1007/s00406-017-0820-z), indexed in Pubmed: [28624847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624847/).
12. Działo J, Niedźwiedzka-Rystwej P, Mękal A, et al. Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego. *Alergia Astma Immunologia*. 2010; 15(4): 197–202.
13. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(29): 8787–8803, doi: [10.3748/wjg.v21.i29.8787](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787), indexed in Pubmed: [26269668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26269668/).
14. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, et al. The infant microbiome. Implications for infant health and neurocognitive development. *Nurs Res*. 2016; 65(1): 76–88.
15. John GK, Mullin GE. The Gut Microbiome and Obesity. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18(7): 45, doi: [10.1007/s11912-016-0528-7](https://doi.org/10.1007/s11912-016-0528-7), indexed in Pubmed: [27255389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27255389/).
16. Lis J, Orczyk-Pawilowicz M, Kątnik-Prastowska I. Proteins of human milk involved in immunological processes. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2013; 67: 529–547, doi: [10.5604/17322693.1051648](https://doi.org/10.5604/17322693.1051648).
17. Mathias A, Pais B, Favre L, et al. The role of secretory immunoglobulin A in the natural sensing of commensal bacteria by mouse Peyer's patch dendritic cells. *J Biol Chem*. 2012; 287(47): 40074–40082, doi: [10.1074/jbc.M112.405001](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.405001), indexed in Pubmed: [23027876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027876/).
18. Evrensel A, Ceylan ME. The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015; 13(3): 239–244, doi: [10.9758/cpn.2015.13.3.239](https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.3.239), indexed in Pubmed: [26598580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598580/).
19. Mękal A, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Mikroorganizmy — nasi mali przyjaciele, czyli wybrane dane o hipotezie higieny. *Probl Hig Epidemiol*. 2011; 92(3): 377–381.
20. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol*. 2017; 8: 1452, doi: [10.3389/fimmu.2017.01452](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01452), indexed in Pubmed: [29163522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29163522/).
21. Kuzior K, Gorczyca W. Odruch zapalny jako przykład współzależności pomiędzy układem odpornościowym i nerwowym. *Chemistry, Environment, Biotechnology 2010, XIV*. : 139–151.
22. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 628157, doi: [10.1155/2015/628157](https://doi.org/10.1155/2015/628157), indexed in Pubmed: [26582965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582965/).
23. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 392, doi: [10.3389/fncel.2015.00392](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392), indexed in Pubmed: [26528128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26528128/).
24. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014; 6(263): 263ra158, doi: [10.1126/scitranslmed.3009759](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759), indexed in Pubmed: [25411471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411471/).
25. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011; 62(6): 591–599, indexed in Pubmed: [22314561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314561/).
26. Rudzki L, Frank M, Szulc A, et al. Od jelit do depresji - rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcza aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*. 2012; 7(2): 76–84.
27. Gaykema RPA, Goehler LE, Lyte M. Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni*: analysis with Fos immunohistochemistry. *Brain Behav Immun*. 2004; 18(3): 238–245, doi: [10.1016/j.bbi.2003.08.002](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2003.08.002), indexed in Pubmed: [15050651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050651/).
28. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 186–194, doi: [10.1016/j.bbi.2015.03.016](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016), indexed in Pubmed: [25882912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882912/).
29. Hoban AE, Moloney RD, Golubeva AV, et al. Corrigendum to „Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat” [Neuroscience 339 (2016) 463–477]. *Neuroscience*. 2017; 344: 418, doi: [10.1016/j.neuroscience.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.01.008), indexed in Pubmed: [28089601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089601/).
30. Malick M, Gilbert K, Daniel J, et al. Vagotomy prevents the effect of probiotics on caspase activity in a model of postmyocardial infarction depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(5): 663–671, doi: [10.1111/nmo.12540](https://doi.org/10.1111/nmo.12540), indexed in Pubmed: [25786501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25786501/).
31. Robertson DA, Ray J, Diamond I, et al. Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1989; 30(5): 623–626, doi: [10.1136/gut.30.5.623](https://doi.org/10.1136/gut.30.5.623).
32. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry*. 2014; 19(2): 146–148, doi: [10.1038/mp.2013.65](https://doi.org/10.1038/mp.2013.65), indexed in Pubmed: [23689536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23689536/).
33. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016; 32(3): 315–320, doi: [10.1016/j.nut.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003), indexed in Pubmed: [26706022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706022/).
34. Bambling M, Edwards SC, Hall S, et al. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacology*. 2017; 25(2): 271–274, doi: [10.1007/s10787-017-0311-x](https://doi.org/10.1007/s10787-017-0311-x), indexed in Pubmed: [28155119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28155119/).