

Mikrobiota čovjeka i mentalno zdravlje - povezanost sastava mikrobiote s pojavom psihičkih poremećaja i bolesti

Mijić, Dora

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:643661>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

**Mikrobiota čovjeka i mentalno zdravlje –
povezanost sastava mikrobiote s pojavom
psihičkih poremećaja i bolesti**

Završni rad

Dora Mijić
Preddiplomski studij Znanosti o okolišu
(Undergraduate Study of Environmental sciences)
Mentor: izv. prof. dr. sc. Martina Šeruga Musić

Zagreb, 2021.

Sadržaj

| | |
|---|----|
| 1. Uvod..... | 2 |
| 2. Utjecaj mikrobiote na mentalno zdravlje..... | 3 |
| 2.1. Autizam | 5 |
| 2.2. Depresija i anksioznost | 6 |
| 2.3. Shizofrenija | 9 |
| 3. Komunikacija između crijeva i mozga..... | 10 |
| 3.1. Živac vagus..... | 11 |
| 3.2. Ledna moždina | 12 |
| 3.3. Imunološki sustav | 12 |
| 3.4. Neurotransmiteri..... | 13 |
| 4. Utjecaj prehrane na mentalno zdravlje | 14 |
| 5. Utjecaj stresa na crijevnu mikrobiotu | 16 |
| 6. Utjecaj okoliša u djetinjstvu na mentalno zdravlje | 17 |
| 7. Ostali faktori..... | 17 |
| 8. Psihobiotici | 18 |
| 9. Zaključak | 20 |
| 10. Literatura | 20 |
| 11. Sažetak | 23 |
| 12. Summary | 23 |

1. Uvod

Ljudsku mikrobiotu čine svi mikroorganizmi koji se nalazi u različitim dijelovima tijela poput kože, posteljice, maternice, rodnice, usne šupljine i crijeva te su od velike koristi za čovjeka. Pružaju mu zaštitu od patogena, održavaju barijeru između unutarnjih organa i vanjskog okoliša (mikrobiota kože), pomažu pri probavi hrane, reguliraju imunološki sustav te proizvode razne vitamine (tiamin, riboflavin, vitamin K).

Približno 95% ljudske mikrobiote nalazi se u probavnom sustavu. Procjenjuje se da ljudsko crijevo sadrži do 1018 različitih vrsta mikroorganizama, a to su bakterije (1014), virusi i gljivice (Turrone i sur., 2008). Bakterije koje žive u ljudskom crijevu čine najveću dokumentiranu koncentraciju stanica u nekom ekosustavu (Hu, Wang i Jin, 2016). Bakterijska komponenta crijevne mikrobiote sastoji se od više od 1000 filotipova, pretežno obligatnih anaeroba, pri čemu Firmicutes i Bacteroidetes predstavljaju više od 90% ukupne mikrobiote. Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Archea i Verrucomicrobia su zastupljene u manjim količinama (Grochowska i sur. 2018).

Mikroflora crijeva ima važnu ulogu u metabolizmu domaćina. Odgovorna je za probavu hrane i lijekova, apsorpciju i distribuciju masti, uključena je u sintezu vitamina K i proizvodnju sluzi izlučivanjem kratkolančanih masnih kiselina (SCFA) te izaziva regeneraciju epitela što uzrokuje veću nepropusnost crijevne barijere i potiče angiogenezu. (Grochowska i sur. 2018)

Dok mikrobi u crijevima imaju važnu ulogu u metaboličkoj funkciji zdravog domaćina, disbioza može pridonijeti patologiji mnogih bolesti. Disbioza se odnosi na poremećaje u strukturi složenih komezalnih mikrobnih zajednica. Poremećaji uključuju gubitak korisnih mikroorganizama, širenje potencijalno štetnih mikroba ili gubitak ukupne mikrobne raznolikosti. Na strukturu i funkciju crijevne mikrobiote (metagenom) utječu različiti čimbenici, uključujući fiziologija domaćina, prehrana, antimikrobni lijekovi, infekcije i okoliš.

Neke mikroorganizme u crijevima nije moguće uzgajati u laboratorijskim uvjetima te je zato odnos između crijevne mikrobiote i mentalnog zdravlja dugo bio neistražen (Turrone i sur., 2008). Danas se koriste metagenomske metode (neovisne o kulturi) i gnotobiotičke metode (uzgoj životinja u uvjetima bez mikroba). Gnotobiotičke metode uključuju korištenje

GF (*germ free*) i SPF (*specific pathogen free*) životinja. Ideja iza korištenja GF i SPF životinja je da se uloga nekog elementa može otkriti tako da se promatraju promjene u organizmu u odsustvu tog elementa. U ovom slučaju taj element su različite vrste i porodice bakterija u crijevima. GF modeli omogućuju uvođenje jedne vrste bakterije kako bi se mogao promatrati njen utjecaj na životinju. GF životinje pokazuju različito ponašanje i fiziologiju od životinja s normalnom mikrobiotom. SPF modeli uključuju komenzalne bakterije, ali im nedostaju poznati patogeni koji bi inače uzrokovali infekcije. (Prescott i sur. 2016; Grochowska i sur. 2018)

2. Utjecaj mikrobiote na mentalno zdravlje

Nedavna istraživanja ukazuju na važnost mikrobiote u održavanju homeostaze mozga domaćina. Mentalni poremećaji spadaju u kronične bolesti (NCD - *noncommunicable diseases*). Dok se kronične bolesti međusobno razlikuju u mnogim aspektima, povezuju ih imunološke disfunkcije i kronične upale koji dalje utječu na ponašanje, raspoloženje i druge mentalne funkcije. Depresija, na primjer, je obično vezana uz povišenje C-reaktivnog proteina (CRP), upalnih citokina i oksidativnog stresa. Upale u središnjem živčanom sustavu mogu izazvati promjene u neurotransmisiji. (Logan i sur. 2016) Vrlo niske razine endotoksina u krvi mogu izazvati oslobađanje citokina, promjene u kogniciji i imati negativan utjecaj na mentalno stanje. (Logan i sur. 2016)

Postoje dokazi da crijevni mikrobi utječu na ponašanje tako što njihovi nusprodukti djeluju na središnji živčani sustav. Produkti metabolizma crijevne mikrobiote, kao što su kratkolančane masne kiseline (SCFA – *short-chain fatty acids*), mogu utjecati na neuromodulaciju inhibicijom histon deacetilaze. Butirat, kao nusprodukt, pomaže u održavanju barijere krv-mozak, a acetat može imati anorektični učinak (smanjuje apetit) akumulacijom u hipotalamusu (Sani i sur. 2021). Crijevna disbioza i povećana propusnost crijeva reguliraju mitohondrijsku funkciju i tako utječu na središnji živčani sustav. Mikrobi također imaju važnu ulogu u razvoju imunskog odgovora crijevnog endotela i barijere krv-mozak sustava. GF miševi imaju zakržljali razvoj limfnog tkiva koji je vezan uz crijeva i pokazuju veću permeabilnost barijere krv-mozak. Oboje se može popraviti kolonizacijom GF miševa (Min i Rhee, 2015).

SCFA su produkti metabolizma crijevnih bakterija dobiveni fermentacijom ugljikohidrata i proteina u crijevima. Glavne SCFA proizvedene u crijevima su octena, propionska i maslačna kiselina. Mehanizmi komunikacije SCFA s tijelom uključuju posredovanje rasta epitelnih stanica debelog crijeva, jetrena kontrola lipida i ugljikohidrata, ekspresija gena i izvori energije za široki raspon tkiva. Propionska i maslačna kiselina su ligii za receptore uključene u homeostazu energije i odgovore na inflamaciju domaćina. SCFA mogu preći barijeru krv-mozak i doprinijeti razvoju određenih psihičkih poremećaja kao što je spektar autističnih poremećaja. SCFA reguliraju imunološke odgovore svojim utjecajem na T stanice, neutrofile i kolonocite. (Flowers i Ellingrod 2015)

Žučne kiseline su regulatori kompozicije crijevne mikrobiote i doprinose farmakokinetici lijekova. Stvaraju se u jetri i formiraju micele u žuči te se izlučuju u tankom crijevu nakon jela, gdje su važne za apsorpciju lipofilnih vitamina, masti i lijekova. Crijevna mikrobiota može proizvoditi sekundarne žučne kiseline, kao što su deoksiholna kiselina i litholna kiselina, koje utječu na metabolizam i imunosni odgovor domaćina. Žučne kiseline također imaju antimikrobna svojstva unatoč ulozi mikrobiote u njihovo biotransformaciji te zato mora postojati dinamična ravnoteža između mikrobiote i žučnih kiselina. (Flowers i Ellingrod 2015)

LPS (lipopolisaharidi ili endotoksini) nalaze se u vanjskoj membrani Gram-negativnih bakterija koje izazivaju snažne imunološke reakcije u životinja. To su markeri koji pokazuju dvosmjernu komunikaciju između mikroflore i mozga (Bengmark 2013). Čak i niske doze LPS -a mogu uzrokovati umor, anoreksiju, depresivno raspoloženje i apatiju karakterističnu za depresivne poremećaje te upale, poput autoimunih bolesti. LPS su snažni proupalni čimbenici koji mogu promijeniti neuronsku aktivnost u limbičkom sustavu (npr. može povećati aktivnost amigdale) i aktivirati aferentne neurone vagusa. (Grochowska i sur. 2018)

Crijevna mikrobiota utječe i na mijelinizaciju (proces stvaranja mijelinske ovojnice oko živčanoga vlakna) u prefrontalnom korteksu, koji je vezan uz pamćenje, emocionalno učenje, pažnju i ozbiljne mentalne poremećaje kao što su ASD, shizofrenija, MDD, bipolarni poremećaj i ovisnosti. Promjene u mijelinizaciji dovode do promjena u stvaranju sinapsi i njihovoj funkciji, što dovodi do porasta kognitivnih deficita tipičnih za shizofreniju (deficit pažnje, pamćenja, izvršnih funkcija). (Sani i sur. 2021)

Istraživanja pokazuju da je raznolikost crijevne mikroflore smanjena u ljudi s bipolarnim poremećajem te da su Actinobacteria i Coriobacteria prezastupljene u usporedbi sa zdravim ljudima. Visoke stope komorbidne depresije postoje među pacijentima sa upalnim bolestima kao što su upalna bolest crijeva (IBD) i reumatoidni artritis. (Flowers i Ellingrod 2015)

2.1. Autizam

Spektar autističnih poremećaja (ASD) je raznolika grupa poremećaja koje karakteriziraju poteškoće sa socijalnim interakcijama i komunikacijom. Druge značajke su atipični obrasci ponašanja, kao što su otežana tranzicija iz jedne aktivnosti na drugu, fokusiranje na detalje i neobične reakcije na osjetilne podražaje (WHO, 2017).

Pacijenti s ASD-om imaju drugačiju kompoziciju mikroflore od zdrave kontrole: razine bakterija roda *Bifidobacterium* su smanjenje, a razine patogenih bakterija *Desulfovibrio* i *Clostridia* su povećane. Omjer Firmicutes : Bacteroidetes je također povećan. Lipopolisaharidi (LPS) su sastavni dijelovi vanjske membrane Gram-negativnih bakterija. Veće razine LPS-a (lipopolisaharida) u serumu se javljaju kod autističnih ljudi s lošijim društvenim interakcijama nego kod zdrave kontrole. (Grochowska i sur. 2018)

Neki roditelji navode povezanost između trbušnih nelagoda (npr. zatvor, proljev, kolike) i simptoma autizma kod svoje djece, ali korelacija nije točno definirana. Velika učestalost gastrointestinalne disfunkcije kod autistične djece povezana je sa razdražljivošću, agresivnim ponašanjem, iscrpljenošću i smetnjama u spavanju.

Prehrana, utjecajem na mikrobiotu crijeva, indirektno utječe i na simptome ASD-a. Na primjer, zapadnjačka prehrana može uzrokovati anksiozno ponašanje i probleme s pamćenjem. Visok udio ASD-a u Indiji se povezuje s tipičnom indijskom prehranom bogatom ugljikohidratima. Porodica *Veillonellaceae*, koja se može naći u većim koncentracijama u autistične djece, također je povezana s prehranom bogatom ugljikohidratima (Grochowska i sur. 2018).

Autistične ljude također karakteriziraju veće razine fermentacijskih proizvoda od zdrave kontrole. Fenoli, amini, amonijak mogu biti toksični za debelo crijevo što upućuje na to

da su crijevna mikroflora i crijevna barijera važni u patogenezi ASD-a. Propionska kiselina je krajnji proizvod crijevnih bakterija i česti konzervans koji se dodaje rafiniranoj pšenici i mliječnim proizvodima te može utjecati na autistično ponašanje; prema nekim istraživanjima – češća je pojava simptoma autizma nakon konzumiranja namirnica s kiselinom. Nadalje, neka istraživanja pokazuju poboljšanje ponašanja nakon uklanjanja ovih proizvoda iz prehrane, pogotovo u komunikacijskim vještinama, hiperaktivnosti, fokusiranju i spavanju. (Grochowska i sur. 2018)

2.2. Depresija i anksioznost

Depresija je česti mentalni poremećaj kojeg karakteriziraju manjak dobre volje, interesa i uživanja u nekoć zadovoljavajućim aktivnostima. Također može poremetiti spavanje, apetit i koncentraciju (WHO, 2020). Anksiozne poremećaje karakteriziraju osjećaji ustrašenosti i ugroženosti, prisilne misli i poremećaji spavanja (Nih.gov, 2019).

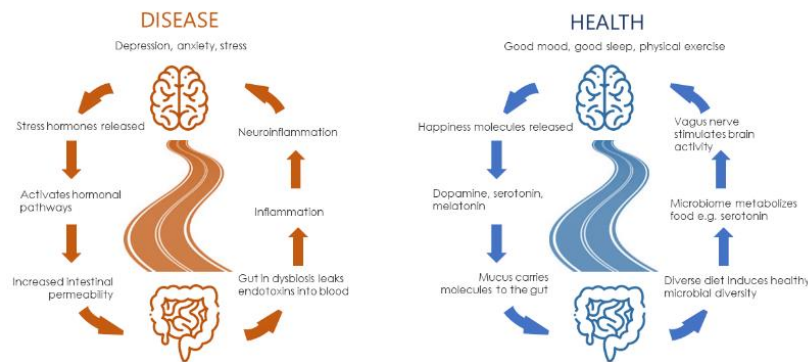
Znanstvenici su primijetili da se depresija često pojavljuje uz različite upalne bolesti (npr. reumatske bolesti, upale crijeva, multipla skleroza). Također je primijećena povezanost depresije s abnormalnostima u serumskim citokinima (Dantzer i sur., 2008). Veće razine proinflammatoryh citokina (IL-6 i TNF- α) su otkrivene kod depresivnih pacijenata s obzirom na zdravu kontrolu. Tretmani antidepresivima su smanjili razine ovih citokina u serumu (Hannestad, DellaGioia i Bloch, 2011).

Dok izravna povezanost crijevne mikrobiote i depresije ostaje nejasna, postoje neizravni dokazi, na primjer razlika sastava mikrobiote pacijenata se depresijom i zdrave kontrole. U ljudi s depresijom su povećane razine porodica *Enterobacteriaceae* i *Alistipes* spp, na što može utjecati prehrana. *Alistipes* spp. su prezastupljeni kod ljudi s IBS-om. Postoji korelacija između većeg omjera Firmicutes : *Bacteroides* u ljudi s IBS-om i pojačanih simptoma depresije i anksioznosti. Pacijenti s MDD-om (kliničkom depresijom) pokazuju smanjene razine *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i Bacteroidetes i povišene razine Actinobacteria, Firmicutes i *Faecalibacterium*, a jedna studija pokazuje znatnu prezastupljenost *Bacteroides* enterotipa 2. Bakterije *Faecalibacterium* i *Coprococcus* su povezane s višom kvalitetom života, a *Coprococcus* i *Dialister* su umanjene u ljudi s

depresijom. Također je pokazana i negativna korelacija između pojave depresije i ekspresije bakterija *Faecalibacterium* spp. i *Bacteroidetes* (Valles-Colomer i sur., 2019).

Istraživanja na glodavcima pokazuju kako akutni stres povećava propusnost crijeva (*leaky gut syndrome*). GF miševi pokazuju smanjenu anksioznost i povećanu motoričku aktivnost u usporedbi s SPF miševima. GF miševi također pokazuju veću reaktivnost na stres, manji su i imaju više razine anksioznosti od SPF miševa. Neonatalni stres u štakora (odvajanje od majke) uzrokuje dugoročne promjene u raznolikosti i sastavu crijevne mikroflore, kao što su povećanje koncentracije *Clostridium* spp. i smanjenje *Verrucobacteria*. (Grochowska i sur. 2018) Prijenos mikrobiote iz životinja pod stresom u zdrave kontrole uzrokovalo je depresivne fenotipove tj. uzrokovalo je ponašanje nalik depresiji te smanjenu neurogenezu u hipokampusu. Prijenos disbiotičke mikrobiote iz pacijenata s MDD-om (kliničkom depresijom) u GF miševa izazvao je ponašanje nalik depresiji te poremećaje u metabolitima domaćina koji su uključeni u metabolizam ugljikohidrata i aminokiselina. Promjene u ponašanju i metabolizmu su bile različite od onih uočenih nakon kolonizacije GF miševa mikrobiotom zdravih ljudi (Zheng i sur., 2016).

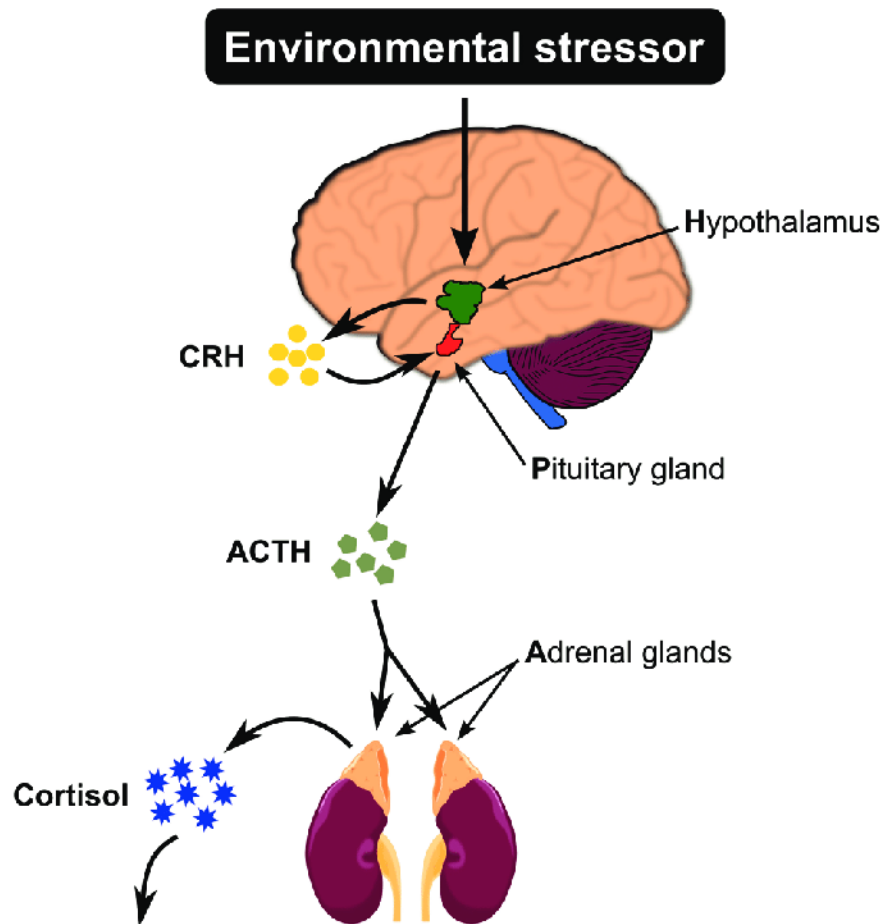
Opetovano korištenje antibiotika je povezano s povećanim rizikom od depresije i anksioznosti. Postoje i dokazi da crijevna barijera može biti ugrožena u depresiji, što podupire teoriju da endotoksini proizvedeni od strane crijevnih mikroba mogu izazvati upale i promjene raspoloženja. Disbioza uzrokovana antibioticima u GF životinja izazvala je depresivno i anksiozno ponašanje, a u više životinjskih modela je prikazano kako promjene u strukturi mikrobiote crijeva uzrokovane stresom mogu izazvati depresivno ponašanje. Stres se povezuje sa ugroženom crijevnom barijerom i poremećajima u mikrobioti te nastala upala posreduje utjecaj na ekspresiju neuropsihijatrijski simptoma. Stres utječe na sintezu i lučenje hormona stresa (npr. kortikosteron) i neurotransmitera vezanih za raspoloženje (dopamin, serotonin) te može uzrokovati promjene u mezokortikolimbickom sustavu za koje se smatra da uzrokuju MDD. Disbioza i *leaky gut* mogu utjecati na regulaciju imunološkog sustava, oksidativni i nitrozativni stres i neuroplastičnost. (Choi i sur. 2020)



Slika 1. Dvosmjerna komunikacija između mozga i crijeva prikazana u bolesnom i u zdravom tijelu (preuzeto s lifetimeomics.com, 2021)

Postoji i korelacija između depresije i načina života, osobito s obzirom na prehranu. Studije pokazuju kako miševi hranjeni govedinom pokazuju veću mikrobnu raznolikost, bolje pamćenje i smanjenu anksioznost od miševa bez govedine u prehrani. Postoje i dokazi da voda obogaćena bakterijama *Lactobacillus helveticus* i *Bifidobacterium longum* može povećati otpornost živčanih stanica tijekom inducirano­g fiziološkog stresa kod štakora. (Grochowska i sur. 2018)

Predloženo je nekoliko mehanizama utjecaja crijevne mikroflore na simptome depresije i anksioznosti. Neizravni mehanizam je prikazan u životinjskim modelima, gdje je pokazano kako je mikrobiota potrebna za promjene u upalnim procesima koji su inducirani stresom. Stres povećava permeabilnost crijeva te tako daje bakterijama priliku da se translociraju preko sluznice crijeva i dobiju direktan pristup imunim i živčanim stanicama crijevnog živčanog sustava. Drugi mehanizam opisan je preko hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda osi (*hypothalamic–pituitary–adrenal axis* – HPA). Abnormalne aktivnosti HPA osi su dijagnosticirane kod ljudi s različitim mentalnim poremećajima, poput depresije, shizofrenije i PTSD-a. Izravna poveznica između mikrobiote i HPA otkrivena je kada je prikazan buran odgovor kortikosterona i adrenokortikotropin na stres u GF miševima u usporedbi sa SPF miševima. GF miševi nemaju komenzalnu mikrobiotu te zato imaju nerazvijen imunski sustav. Još jedan način utjecaja mikrobiote na simptome mentalnih poremećaja je ometanjem signalizacije neurotransmitera. GABA (γ -aminomaslačna kiselina) je glavni inhibicijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu. Disfunkcije u GABA signaliziranju su povezane s depresijom i anksioznošću. Crijevne bakterije *Lactobacillus brevis* i *Bifidobacterium dentium* mogu sintetizirati GABA (Foster i McVey Neufeld, 2013).



Slika 2. Utjecaj stresa na HPA os. Stres iz okoliša aktivira HPA os. Hipotalamus luči hormon koji oslobađa kortikotropin (CRH - *corticotropin-releasing hormone*). CRH zatim potiče lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH - *adrenocorticotropic hormone*) u hipofizi (*pituitary gli*) koji potiče nadbubrežne žlijezde (*adrenal glis*) da proizvode kortizol. Kortizol tada proizvodi reakciju na stres. (preuzeto iz Lanoix i Plusquellec, 2013)

2.3. Shizofrenija

Shizofrenija je mentalna bolest koju karakteriziraju distorzije u razmišljanju, percepciji sebe i stvarnosti, emocijama i ponašanju. Često uključuje halucinacije, zablude, abnormalno ponašanje, nejasan govor i uznemirujuće emocije (WHO, 2019). Ljudi sa shizofrenijom i njihovi članovi obitelji imaju veću učestalost autoimunih poremećaja, atopijskih bolesti i celijakije. Celijakija je zapravo faktor rizika za razvoj shizofrenije, što upućuje na povezanost shizofrenije s imuno-upalnim djelovanjem (Severance i sur., 2012). Danas se smatra da

crijevna disbioza može imati štetni utjecaj na razvoj i rad mozga, regulaciju imunološkog sustava i metaboličke funkcije u ljudi oboljelih od shizofrenije, ali još uvijek nema izravnih dokaza.

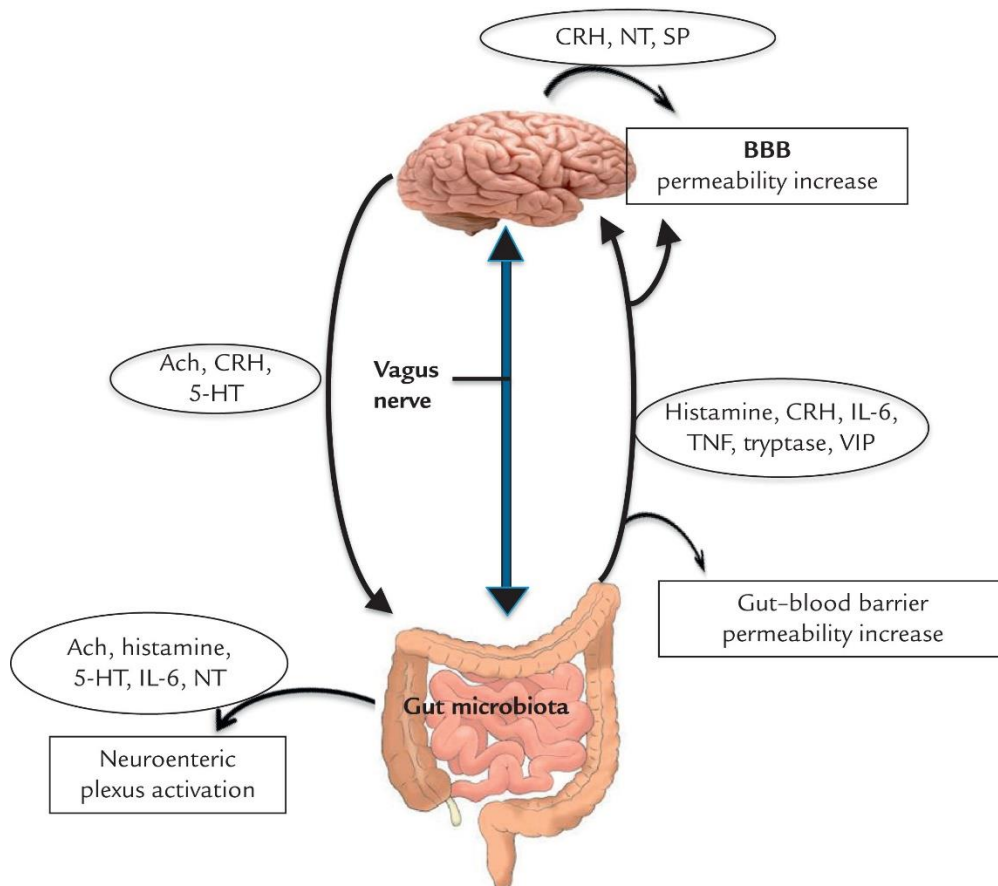
Neki znanstvenici smatraju da imunološki poremećaji mogu biti posljedica disfunkcije osi crijevo-mozak koju uzrokuje LGS (*leaky gut syndrome*). Dokazi o oštećenju crijevne barijere su histološki (kolitis, enteritis i gastritis česti kod bolesnika sa shizofrenijom), imunološki (pristunost markera upale crijeva – više razine proinflammatoryh citokina) i markeri bakterijske translokacije (povišena razina antitijela protiv *Saccharomyces cerevisiae* u serumu). (Severance i sur., 2012)

Ljudi sa shizofrenijom imaju abnormalnu osjetljivost na gluten i goveđi kazein (Severance i sur. 2010). Prehrana bez glutena je poboljšala ponašanje i povećala razinu slobodnog L triptofana, što ukazuje na to da LGS može biti odgovoran za osjetljivost na gluten/kazein (Jackson i sur., 2012). Smatra se da ljudi sa shizofrenijom imaju takvu patologiju međustaničnog spoja koja dozvoljava fragmentima peptida nastalih iz probave kravljeg mlijeka da se probiju kroz gastrointestinalni trakt i uđu u krvotok.

Crijevna mikrobiota pacijenata sa shizofrenijom koji nisu koristili lijekove sadržavala je mnoge fakultativne anaerobe (npr. *Lactobacillus fermentum*, *Enterococcus faecium*, *Alkaliphilus oremliii*, *Cronobacter sakazakii/turicensis*) koji su rijetki u zdravim crijevima. Kada se transplacirala *Streptococcus vestibularis*, bakterija koja je također asocirana sa shizofrenijom, u crijeva miševa, uzrokovala je promjenu u razinama neurotransmitera u perifernim tkivima te je utjecala na negativne promjene u društvenom ponašanju. (Zhu i sur., 2020)

3. Komunikacija između crijeva i mozga

Crijeva se ponekad nazivaju „drugim mozgom“ jer se crijevni živčani sustav sastoji od istih tipova neurona i neurotransmitera kao i središnji živčani sustav (CNS) te može funkcionirati nezavisno od CNS-a. Mikroflora u gastrointestinalnom (GI) traktu je uključena u ponašanje čovjeka i mentalne poremećaje. Između mozga i crijeva postoji dvosmjerna komunikacija, a može se odvijati preko živčanih, hormonalnih ili imunoloških mehanizama.



Slika 3. Prikaz mikrobiota-crijeva-mozak osi (preuzeto iz Petra i sur., 2015)

3.1. Živac vagus

Živac vagus je dio parasimpatičkog živčanog sustava koji regulira nesvjesnim funkcijama tijela kao što su probava, disanje i kucanje srca te skuplja informacije iz različitih organa (GI trakt, dišni i kardiovaskularni sustav). Na primjer, aferentni neuroni vagusa osjete fizičke promjene u crijevima. Stanična tijela se nalaze u nodoznim ganglijima i povezana su sa mnogim jezgrama moždanog debla. Tkiva vagusa povezana sa GI traktom su vezana za jezgru solitarnog trakta (NTS, niz osjetnih živčanih stanica u produženoj moždini). Sinapse iz NTS-a su povezane sa paraventrikularnom jezgrom hipotalamusa (PVN) i parabrahijalnom jezgrom (PBN). PVN i PBN su povezani sa dijelovima srednjeg mozga koji stvaraju dopamin. Tako vagus živac može regulirati ponašanje – kontroliranjem oslobađanja dopamina. (Breit i sur. 2018)

Vagus živac predstavlja izravan put komunikacije između crijeva i mozga pomoću mikroba. Ovaj put može potaknuti anksiozno ponašanje u životinja nakon izlaganja patogenim mikrobima ili nakon crijevne upale. Također može olakšati anksiolizu (stanje u kojem je osoba jako opuštena) nakon unosa korisni mikroba. Dodavanje probiotika u prehranu zdravih životinja je smanjilo anksiozno i depresivno ponašanje nakon različitih načina izazivanja stresa. Promjene u ponašanju su vezane sa promjenama u ekspresiji GABA receptora u područjima mozga koji upravljaju emocijama. (Logan i sur. 2016)

Uloga vagusa u komunikaciji između crijeva i mozga može se promatrati pomoću dvije metode: vagotomija i stimulacija vagus živca. BDNF je moždani neurotrofni faktor čija je ekspresija odgovorna za kognitivnu disfunkciju. Vagotomija (kirurško presijecanje vagus živca) izvedena na miševima smanjuje ekspresiju BDNF-a i neurogenezu u hipokampusu. Vagotomija također inhibira prijenos informacija o raspoznavanju nutrijenata u crijevima. Stimulacija vagusa se koristi za liječenje depresije i kroničnih bolova. Električna stimulacija vagusa uzrokuje stvaranje više stanica i povećava ekspresiju BDNF-a. Iz ovih razloga je vagus važan u održavanju homeostaze mozga. Manja koncentracija BDNF-a je nađena u bolesnika sa shizofrenijom, anksioznim poremećajima i Alzheimerovom bolešću. (Choi i sur. 2020)

3.2. Leđna moždina

Osim vagus živca, mozak i crijeva su fizički povezani i s leđnom moždinom. Leđnom moždinom se prenose određene fiziološke informacije kao što su bol i ozljede. Ozljede leđne moždine uzrokuju disfunkcije GI trakta (povećana propusnost crijeva i disbioza) i neravnotežu mikroba. Takva neravnoteža mikrobiote može imati utjecaj na neurološke funkcije. Leđna moždina takvom kontrolom nad crijevima može utjecati na zdravlje i ponašanje. (Choi i sur. 2020)

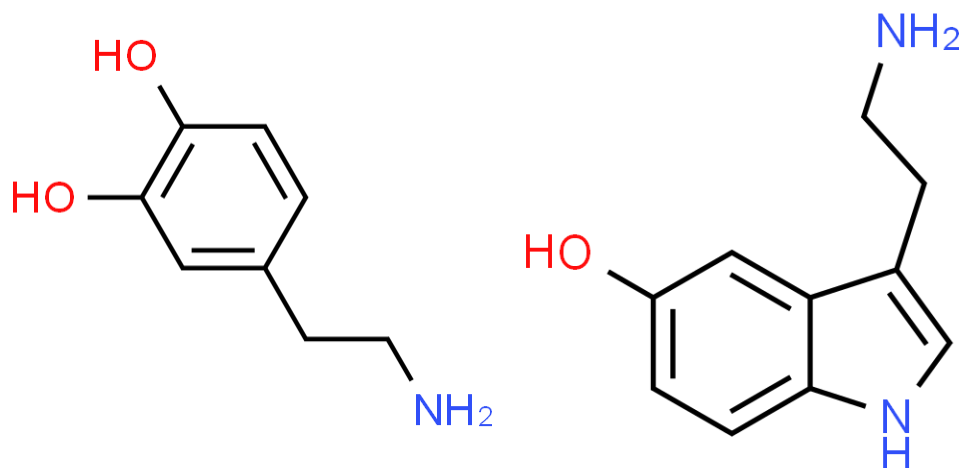
3.3. Imunološki sustav

Mikroorganizmi u crijevima nemaju direktan utjecaj na ostatak GI trakta jer su fizički odvojeni. Sluz koju izlučuju epitelne stanice crijeva onemogućava direktan kontakt između

crijevne mikrobiote i crijevnih tkiva. Unatoč barijerama, imunološke stanice u crijevima mogu biti u interakciji sa bakterijama. Stanice crijevnog epitela također mogu lučiti citokine i hemokine. Enteroendokrine stanice GI trakta proizvode neuroendokrine molekule kao što su grelin („hormon gladi“) i somatostatin. Receptori na epitelu mogu prepoznati antigene u crijevnim bakterijama (peptidoglikani i polisaharidi), što aktivira odgovor imunološkog sustava. Određeni hormoni, npr. kortizol, utječu na imunski odgovor i propusnost crijeva. (Choi i sur. 2020)

3.4. Neurotransmiteri

Serotonin (5-hidroksitriptamin), poznat kao hormon sreće, je neurotransmiter koji regulira raspoloženje. Sintetiziraju ga Kulchitsky stanice u crijevima. Mikrobi crijeva utječu i na stvaranje dopamina (poznat kao „feel-good“ hormon) ili njegovog prekursora, L-DOPA. *Enterococcus faecalis* sadrži enzim koji pretvara L-DOPA u dopamin (González-Arancibia i sur. 2019). Dodatkom bakterija *Lactobacillus reuteri* prehrani miševa su porasle razine dopamina u serumu. Bakterije mliječne kiseline također sintetiziraju neurotransmiter GABA. Smatra se da se neurotransmiteri sintetizirani u crijevima koriste za komunikaciju sa mozgom, ali mehanizam nije poznat. Serotonin i dopamin stvoreni u crijevima se ne mogu prenijeti do mozga jer ne mogu preći krv-mozak barijeru, ali se smatra da mogu direktno utjecati na neurone u GI traktu. Još jedan mogući mehanizam je da se prekursori (triptofan, L-DOPA) sintetiziraju u crijevima pa se onda prenose u mozak gdje se pretvaraju u neurotransmitere. (Choi i sur. 2020)



Slika 4. Dopamin i serotonin (preuzeto s ChemSpider.com, 2019)

Drugi neuroaktivni spojevi koje proizvode bakterije, a utječu na mentalne bolesti uključuju noradrenalin, histamin i acetilkolin. Neke bakterije imaju receptore za takve spojeve, što ukazuje na njihovu moguću ulogu posrednika između bakterija i domaćina.

4. Utjecaj prehrane na mentalno zdravlje

Mijenjanje sastava crijevne mikrobiote može utjecati na upalne mehanizme i oštetiti crijevnu barijeru te tako olakšati dotok štetnih tvari poput bakterijskih metabolita iz crijeva u lumen. Prehrana s visokim udjelom šećera izaziva upalu crijeva i mijenja komunikaciju mozga i crijeva preko vagusa, a prehrana s visokim udjelom masti uzrokuje remodeliranje vagusa što može biti razlog promjene neuronske signalizacije. Konzumiranje previše šećera može uzrokovati upalu crijeva ili smanjiti propusnost crijeva, što uz disbiozu može utjecati na endotoksemiju (Sen i sur., 2017). Istraživanja pokazuju značajno povećanje bogatstva bakterijskih gena nakon povećane konzumacije voća, povrća i vlakana, što pokazuje utjecaj prehrane na mikrobiotu. Veća raznolikost mikroflore povezana je sa smanjenim rizikom od kroničnih bolesti. (Cotillard i sur. 2013)

Zdrava, tradicionalna prehrana, poput mediteranske prehrane, vodi do značajnih promjena u crijevnoj mikrobioti i veće proizvodnje fekalnih kratkolančanih masnih kiselina (SCFA) što pozitivno utječe na mentalno stanje, kogniciju i kronični umor. Suvremena zapadnjačka prehrana se razlikuje od tradicionalne na 2 glavna načina: sadrži mnogo veće

udjele prerađene hrane, dodanih masti, šećera i natrija te isključuje neprerađenu biljnu hranu, fermentiranu hranu, hranu bogatu vlaknima i prirodnim mastima (npr. meso i riba). Zapadnjačka prehrana je također povezana s manjim unosom esencijalnih masnih kiselina, vitamina i minerala. Visoke koncentracije fruktoze i natrija, krajnji produkti glikacije, aditivi, neadekvatna količina omega-3, prekomjerna konzumacija alkohola i niska razina vitamina D uzrokuju značajne promjene u crijevnoj mikrobioti. Gubitak raznolikosti potaknut takvom prehranom može se širiti preko nekoliko generacija. Izbjegavanje zapadnjačke prehrane vodi do raznolikosti i bogatstva crijevne mikrobiote. (Prescott i sur. 2016)

Zbog manjka voća, povrća i drugih namirnica biljnog porijekla dolazi do gubitka složenih fitokemikalija koje bi inače ušle u gastrointestinalni trakt. Te fitokemikalije imaju ključnu ulogu u potpori antioksidacijskog obrambenog sustava i njegovoj sposobnosti da smanji upale. Istraživanja pokazuju kako fitokemikalije iz kurkume, jabuka, grožđa, šljiva, borovnica i trešanja mogu poboljšati ponašanje u stresu, anksioznosti i depresiji. (Logan i sur. 2016)

Proizvodi poput zelenog čaja, kave, kakaa, kurkume i druga hrana bogata polifenolima koji su povezani sa smanjenjem umora, pozitivnim raspoloženjem i smanjenim rizikom od depresije mogu također utjecati na rast bakterija i spriječiti disbiozu. Fitokemikalije koje transformiraju mikrobi (npr. kvercetin) mogu izmijeniti crijevnu mikrobiotu tako da utječu na rast *Bifidobacteria* i smanjuju omjer Firmicute : Bacteroidetes. (Logan i sur. 2016)

Omega-3 masne kiseline imaju važnu ulogu u sprječavanju propusnosti crijeva. Veća razina omega-3 u tkivu, putem povećanja crijevne alkalne fosfataze, vodi do promjena u crijevnoj mikrobioti, manje proizvodnje lipopolisaharida (LPS) i smanjene crijevne permeabilnosti. Razine omega-3 mogu biti niske u depresiji, a istraživanja pokazuju njihovu korist u liječenju i prevenciji anksioznih poremećaja. Zapadnjačka prehrana uključuje veći unos biljnih ulja bogatih s omega-6, što može dovesti do niže koncentracije omega-3 masti. (Logan i sur. 2016)

Istraživanja djelovanja mikroba na fitokemikalije i mikroba u fermentiranoj hrani pokazuju potencijalni utjecaj mikroba na mentalno zdravlje preko njihove sposobnosti da transformiraju hranu. Konzumacija fermentirane hrane povezana je s manjom socijalnom anksioznošću, pogotovo u ljudi s gorim neuroticizmom. Konzumacija strukturni dijelova

mikroba uključenih u fermentaciju također može imati pozitivan učinak na crijevni ekosustav. (Hilimire i sur. 2015)

Istraživanja na životinjama su pokazala daljnju vezu između inflamacije, metaboličkih bolesti i mozga. Fekalna transplantacija u miševa prikazuje povezanost mikrobiote i prehrane. Kada su mršavi zdravi miševi primili fekalnu mikrobiotu od miševa odraslih na prehrani bogatoj masti, došlo je do značajne promjene u ponašanju, uključujući znakove anksioznosti i kognitivne poteškoće. Proizvodnja kratkolančanih masnih kiselina mikroba može imati ključnu ulogu u razvoju i funkciji mikroglija stanica. SCFA iz debelog crijeva mogu preći krvno-moždanu barijeru i utjecati na cikluse transcelularnih neurotransmitera. Mikroglija stanice su važne za postizanje ravnoteže između obrane domaćina i sinaptičke plastičnosti (neravnoteža povezana s neuroinflamacijom). Pokazano je da dodatak bakterija *Mycobacterium vaccae* prehrani poboljšava kogniciju i smanjuje anksioznost u glodavaca. (Logan i sur. 2016)

5. Utjecaj stresa na crijevnu mikrobiotu

Istraživanja na ljudima podržavaju ideju da psihološki stres pridonosi disbiozi. Dojenčad koje su rodile majke s visokim kumulativnim stresom i visokim koncentracijama kortizola tijekom trudnoće imaju znatno veće udjele proteobakterijskih skupina i manje udjele bakterija mliječne kiseline (*Lactobacillus*, *Lactococcus* i *Aerococcus*) i *Bifidobacteria*. Takve zastupljenosti bakterija povezane su s zdravstvenim tegobama u dojenčadi. (Prescott i sur. 2016)

Postoje mnogi načini na koje stres može uzrokovati disbiozu. Psihološki stres može promijeniti želučane sekrecije i fiziologiju probavnog sustava. Stres također pridonosi promjenama u prehrani. Mnogi ljudi pod stresom se okreću visoko prerađenoj hrani za umanjeње stresa, ali takva hrana može uzrokovati disbiozu. (Logan i Jacka 2014)

6. Utjecaj okoliša u djetinjstvu na mentalno zdravlje

Unutar prvih 1000 dana života izvan maternica, povećava se stabilnost i raznolikost crijevne mikrobiote te ona poprima strukturu sličnu onoj od odrasle osobe. Na mikrobnu kolonizaciju predadolescentnog crijeva utječu: gestacijska dob, hrana tokom ranog djetinjstva (formula ili dojenje), uvođenje krute hrane i vrsta hrane, način poroda (vaginalni ili cezarski rez) i genetika. (Prescott i sur. 2016)

Izloženost psihološkom stresu, polutantima, poremećaji u cirkadijskom ritmu, sjedilački način života i prehrana u ranom životu imaju velik utjecaj na pojavu kroničnih bolesti kasnije u životu. Također pridonose upalnim procesima i pojavi psihičkih poremećaja kao što je depresija. Nekoliko studija je pokazalo kako djeca koja su bila izložena perinatalnom stresu pokazuju niske razine *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Takve promjene su povezane s povišenom anksioznošću i oslabljenim kognitivnim funkcijama, što počinje još u djetinjstvu. (Prescott i sur. 2016)

Međunarodna istraživanja ukazuju na velik utjecaj okoliša u kojem dijete odrasta, pogotovo u prve dvije godine života, na rizik od kroničnih bolesti (NCD). Kvaliteta perinatalne prehrane je povezana s mentalnim zdravljem u kasnijim godinama. Postoje i znakovi da bi se korištenjem probiotika u djetinjstvu mogle preventirati alergije te određeni poremećaji u mentalnom zdravlju (npr. hiperaktivnost s nedostatkom pažnje i Aspergerov sindrom). (Logan i sur. 2016)

Moguće je da bi unošenje mikroba u tijelo u ranoj dobi moglo pomoći u smanjenju rizika od razvijanja NCD-ova. Neke studije sugeriraju da korištenje antibiotika tijekom trudnoće i u ranoj dobi može izazvati promjene u ponašanju, čak i anksioznost, ali nema dovoljno dugoročnih istraživanja koja bi mogla biti izravan dokaz. (Logan i sur. 2016)

7. Ostali faktori

Prehrana nije jedini čimbenik bioraznolikosti u ljudskom tijelu. Prekomjerna upotreba antibiotika, manjak kontakta s prirodnom okolinom te pretjerana higijena smanjuju raznolikost mikroba. Istraživanja pokazuju kako zapadnjački način života, u koji spadaju prehrana bogata

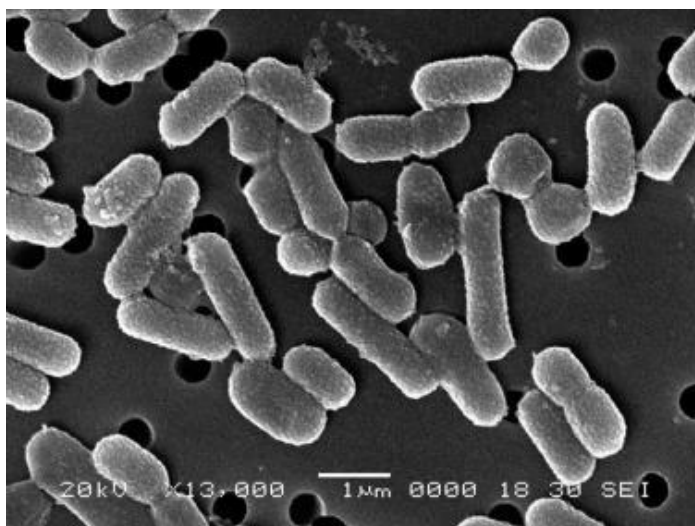
visoko obrađenom hranom, poremećaji u cirkadijskom ritmu i smanjena tjelesna aktivnost, negativno utječe na kronične bolesti, uključujući i psihičke poremećaje. Ljudi koji žive tradicionalnim, „nezapadnjačkim“ životom imaju veću raznolikost mikroflore. Aspekti zapadnjačkog načina života gore utječu na dio stanovništva koji je socioekonomski ugrožen. Higijena (korištenje antimikrobnih sredstava) također utječe na promjene u ekologiji ljudske mikrobiote. (Segata 2015)

Drveće, lišće i tlo su bogati različitim mikrobima te provođenje vremena u takvom okruženju može povećati raznolikost mikroba u i na tijelu, pogotovo jer se mikrobi u takvim okolišima mogu lako raspršiti u zraku. Susretanje s biološkom raznolikošću mikroba, osobito u ranom životu, može imati pozitivan učinak na zdravlje individualca. Smanjeni kontakt ljudi s prirodnim okolišem i njegovom bioraznolikošću dovodi do smanjenja raznolikosti u ljudskoj mikrobioti, što kasnije dovodi do problema u imunološkom sustavu te do oboljenja od raznih bolesti. (Prescott i sur. 2016)

8. Psihobiotici

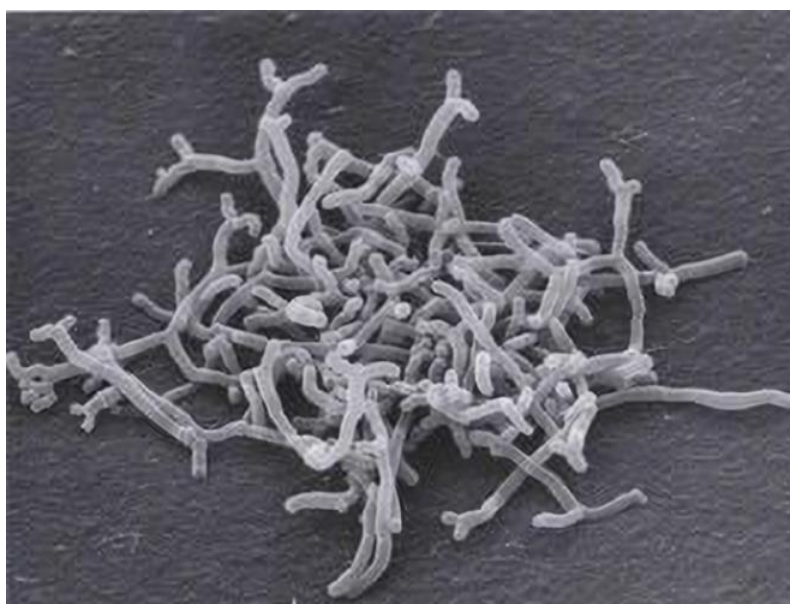
Nedavno je uvedena ideja psihobiotika, nepatogenih mikroba koji utječu na stres, raspoloženje i anksioznost. Pojam psihobiotika se odnosi na farmaceutske proizvode koji sadržavaju žive mikrobe u određenim količinama koje su djelotvorne u liječenju psihijatrijskih bolesti. Najčešće korištene porodice u psihobioticima su *Bifidobacteria* i *Lactobacillus*. Neki sojevi ovih bakterija proizvode GABA i serotonin, koji su jako važni za reguliranje kognicije i emocija te se istražuju kao potencijalni mehanizmi za olakšanje simptoma psihičkih poremećaja. S obzirom na manjak *Coprococcus* i *Dialistera* u ljudi s depresijom, danas se razmatraju kao mogući psihobiotici (Dinan, Stanton i Cryan, 2013).

Depresivno ponašanje u životinjama kojima je induciran stres je bilo poboljšano unosom ovih bakterija. *L. reuteri* može olakšati ponašanje vezano za ASD u životinjama. *Lactobacillus plantarum* djeluje protuupalno i može regulirati imunološke odgovore domaćina kad je konzumiran. Osim reduciranja upala, *L. plantarum* smanjuje razine kortikosterona i povisuje razine dopamina i serotonina u životinja s depresivnim i anksioznim ponašanjem. *L. helveticus* također povisuje serotonin i BDNF u hipokampusu. (Choi i sur. 2020)



Slika 5. *Lactobacillus plantarum* (preuzeto iz Valan Arsu, Al-Dhabi i sur., 2015)

Korist probiotika kao psihobiotika je dokazana i na ljudima, *B. longum* je ublažio stres i povećao kognitivne funkcije u zdravih ljudi. Pacijenti koji su uzimali mješavinu *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* i *Bifidobacterium bifidum* su znatno smanjili BDI (Beck Depression Inventory- test koji pacijenti sami popunjavaju kako bi se mogla odrediti jačina depresije) u odnosu na placebo. Također su imali manje razine inzulina u serumu i veće razine glutationa u plazmi. Postoje i istraživanja koja sugeriraju da *Bifidobacteria* i *Lactobacillus* mogu poboljšati kognitivne sposobnosti u životinjama s Alzheimerovom. (Prescott i sur. 2016)



Slika 6. *Bifidobacterium longum* (preuzeto s ingredientsnetwork.com)

9. Zaključak

Stope mentalnih bolesti i poremećaja u društvu su u velikom porastu zadnjih nekoliko desetljeća te je pretpostavka da će samo nastaviti rasti što je bez sumnje rezultat modernog načina života. Kroz povijest znanstvenici su promatrali mentalne bolesti s više stajališta, ponajviše smatrajući ih posljedicama neuroloških problema. Za mozak se kaže da je organ uma pa nije čudno da se on najčešće smatra uzrokom psihičkih poremećaja. Drugi česti pogled je sa socioekonomskog stajališta, gdje se smatra da naš društveni okoliš uvelike utječe na naše mentalno zdravlje što podupiru mnoge studije koje pokazuju da ljudi nižeg socioekonomskog statusa su od većeg rizika razvijanja mentalnih bolesti. U novije doba znanstvenici se sve više okreću mikrobiološkom aspektu gledanja na mentalno zdravlje. S obzirom na sve podatke prezentirane u ovom radu, možemo sa sigurnošću reći da mikrobiota ima utjecaj na mentalno zdravlje, ali nam je još uvijek potrebno mnogo više istraživanja za bolje razumijevanje tog utjecaja i kako nam ta nova saznanja mogu pomoći u tretiranju mentalnih bolesti. Studije pokazuju obećavajuće rezultate korištenja određenih mikroba u olakšavanju simptoma raznih psihičkih poremećaja.

Ljudski um je kompleksan te se njegovi problemi ne mogu promatrati samo s jednog stajališta. Na njega utječe sve od genetike, socijalnog statusa, prirodnog okoliša te naravno mikroba unutar i van čovjeka. Nemoguće je kvantificirati utjecaj svakog od ovih faktora pa se zato svi moraju jednako uzeti u obzir kada govorimo o uzrocima i liječenju mentalnih bolesti.

10. Literatura

Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development i function. *Pharmacological Research*, 69(1).

Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G. i Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric i Inflammatory Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9.

Choi, T.-Y., Choi, Y.P. i Koo, J.W. (2020). Mental Disorders Linked to Crosstalk between The Gut Microbiome i The Brain. *Experimental Neurobiology*, 29(6).

Cotillard, A. i sur. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 500(7464).

Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W. i Kelley, K.W. (2008). From inflammation to sickness i depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1).

Dinan, T.G., Stanton, C. i Cryan, J.F. (2013). Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10).

Flowers, S.A. i Ellingrod, V.L. (2015). The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease i Pharmacotherapy Management. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology i Drug Therapy*, 35(10).

Foster, J.A. i McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety i depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5).

González-Arancibia, C., Urrutia-Piñones, J., Illanes-González, J., Martínez-Pinto, J., Sotomayor-Zárate, R., Julio-Pieper, M. i Bravo, J.A. (2019). Do your gut microbes affect your brain dopamine?. *Psychopharmacology*, 236(5).

Grochowska, M., Wojnar, M. i Radkowski, M. (2018). The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. *Acta Neurobiol Exp*, 2018, pp.69–81.

Hannestad, J., DellaGioia, N. i Bloch, M. (2011). The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36(12).

Hilimire, M.R., DeVlyder, J.E. i Forestell, C.A. (2015). Fermented foods, neuroticism, i social anxiety: An interaction model. *Psychiatry Research*, 228(2).

Hu, X., Wang, T. i Jin, F. (2016). Alzheimer's disease i gut microbiota. *Science China Life Sciences*, 59(10).

Hugenholtz, P., Goebel, B.M. i Pace, N.R. (1998). Impact of Culture-Independent Studies on the Emerging Phylogenetic View of Bacterial Diversity. *Journal of Bacteriology*, 180(18).

Jackson, J.R., Eaton, W.W., Cascella, N.G., Fasano, A. i Kelly, D.L. (2012). Neurologic i Psychiatric Manifestations of Celiac Disease i Gluten Sensitivity. *Psychiatric Quarterly*, 83(1).

Lanoix, D. i Plusquellec, P. (2013). Adverse effects of pollution on mental health: the stress hypothesis. *OA Evidence-Based Medicine*, 1(1).

Logan, A.C., Jacka, F.N., Craig, J.M. i Prescott, S.L. (2016). The Microbiome i Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clinical Psychopharmacology i Neuroscience*, 14(2).

Logan, A.C. i Jacka, F.N. (2014). Nutritional psychiatry research: an emerging discipline i its intersection with global urbanization, environmental challenges i the evolutionary mismatch. *Journal of Physiological Anthropology*, 33(1).

Min, Y.W. i Rhee, P.-L. (2015). The Role of Microbiota on the Gut Immunology. *Clinical Therapeutics*, 37(5).

Petra, A.I., Panagiotidou, S., Hatziagelaki, E., Stewart, J.M., Conti, P. i Theoharides, T.C. (2015). Gut-Microbiota-Brain Axis i Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clinical Therapeutics*, 37(5).

Prescott, S.L., Millstein, R.A., Katzman, M.A. i Logan, A.C. (2016). Biodiversity, the Human Microbiome i Mental Health: Moving toward a New Clinical Ecology for the 21st Century?. *International Journal of Biodiversity*, 2016.

Sani, G., Manchia, M., Simonetti, A., Janiri, D., Paribello, P., Pinna, F. i Carpiniello, B. (2021). The Role of Gut Microbiota in the High-Risk Construct of Severe Mental Disorders: A Mini Review. *Frontiers in Psychiatry*, 11.

Segata, N. (2015). Gut Microbiome: Westernization i the Disappearance of Intestinal Diversity. *Current Biology*, 25(14).

Sen, T., Cawthon, C.R., Ihde, B.T., Hajnal, A., DiLorenzo, P.M., de La Serre, C.B. i Czaja, K. (2017). Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling i obesity. *Physiology & Behavior*, 173.

Severance, E.G., Alaedini, A., Yang, S., Halling, M., Gressitt, K.L., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Vaughan, C., Khushalani, S., Leweke, F.M., Dickerson, F.B. i Yolken, R.H. (2012). Gastrointestinal inflammation i associated immune activation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 138(1).

Severance, E.G., Dickerson, F.B., Halling, M., Krivogorsky, B., Haile, L., Yang, S., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Bossis, I., Xiao, J., Dupont, D., Haasnoot, W. i Yolken, R.H.

(2010). Subunit i whole molecule specificity of the anti-bovine casein immune response in recent onset psychosis i schizofrenia. *Schizophrenia Research*, 118(1–3).

Turroni, F., Ribbera, A., Foroni, E., van Sinderen, D. i Ventura, M. (2008). Human gut microbiota i bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie van Leeuwenhoek*, 94(1).

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., van Oudenhove, L., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S. i Raes, J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life i depression. *Nature Microbiology*, 4(4).

Zheng, P. i sur. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6).

Zhu, F. i sur. (2020). Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizofrenia. *Nature Communications*, 11(1).

11.Sažetak

Mentalne bolesti postaju sve češće te se još uvijek istražuju njihovi uzroci i moguća liječenja. Danas se sve više istražuje os mozak-crijeva kao mogući uzrok te općeniti utjecaj crijevne mikrobiote na mentalno zdravlje. U ovom radu dan je pregled mogućih načina komunikacije između mozga i crijeva, različitih faktora koji utječu na mikrobiotu crijeva i mozak te utjecaj specifičnih bakterija na specifične bolesti. Također su prezentirani mogući tretmani za mentalne bolesti u obliku probiotika i prehrane koja obogaćuje crijevnu mikrofloru.

12.Summary

Mental illnesses are becoming more common i their causes i possible treatments are still being researched. Today, the gut-brain axis is being looked at as a possible cause i there is more research about the general effect of the gut microbiota on mental health. In this paper a review is given of possible communication methods between the brain i the gut, different

factors that affect the gut microbiome as well as the brain i the effect of specific bacteria on specific illnesses. Possible treatments for mental illnesses are also presented in the form of probiotics i gut-microflora-enriching diets.