SciCell

ODBORNÝ MAGAZÍN

WWW.SCICELL.ORG

2026



ISSN 2585-9137
Vydavateľstvo SciCell

SciCell Magazín

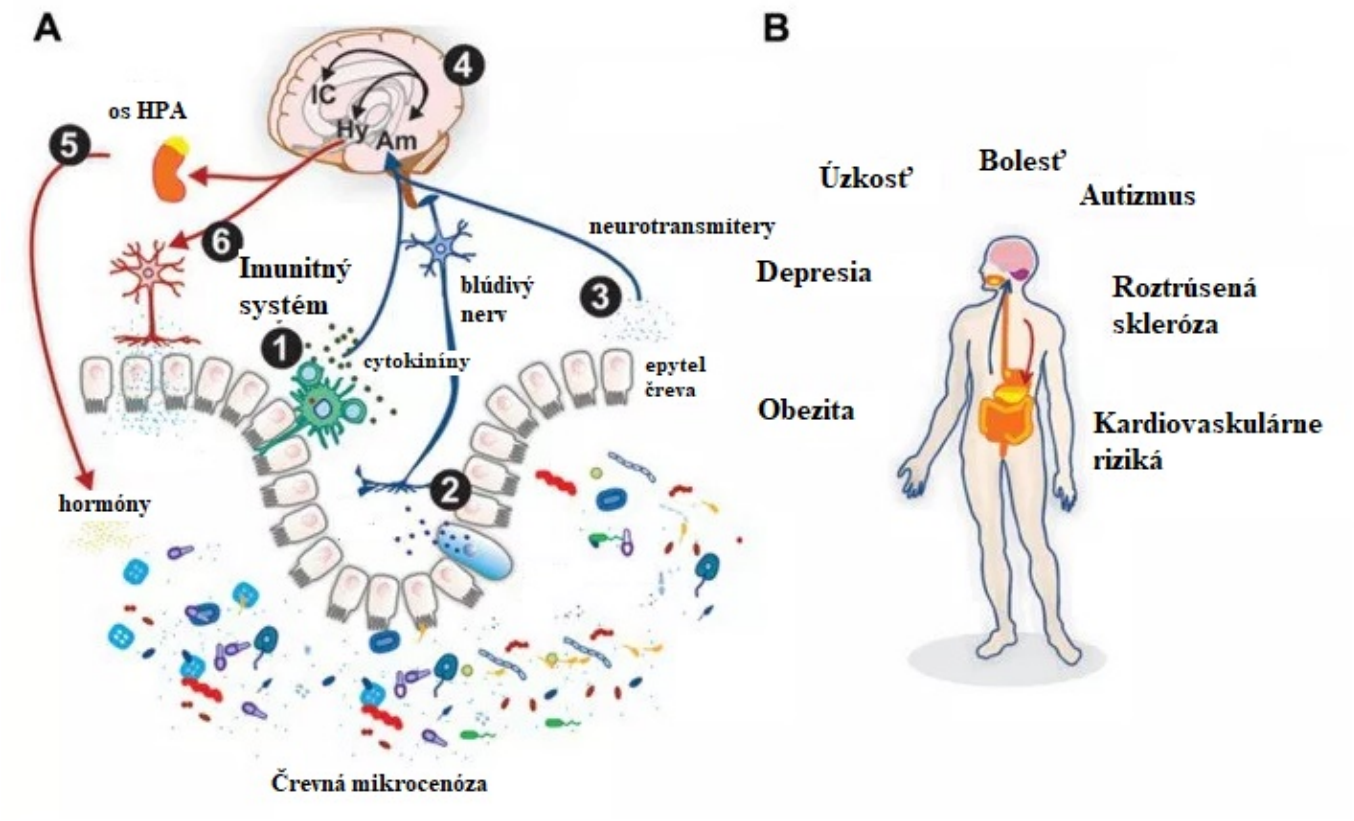


Ako mikróby ovplyvňujú činnosť mozgu

Publikované 29. mája 2018

Úvod

V poslednej dobe sa na svetlo sveta dostávajú informácie, že činnosť mikroorganizmov v črevách má vplyv na činnosť centrálneho nervového systému. Existuje medzi nimi obojsmerná komunikácia. Dnes už neurovedci berú v úvahu tento fakt a poukazujú na vplyv zdola nahor. Ako sme už spomínali v minulých článkoch, mikroorganizmy sú v našom bití dôležité z viacerých aspektov zdravia. Najväčšie množstvo žije v črevnom systéme, kde ich je u ľudí až 10 na 14-stu až 10 na 15-stu, čo v prepočte znamená počet s 15 nulami. Ich prítomnosť je rozhodujúca pre správny chod imunity, spracovanie živín ale i ďalšie aspekty fyziológie. Dnes sa do popredia dostáva dôležitá funkcia nervovej sústavy. Na to aby sme pochopili úplne celý mikrobióm sú potrebné moderné metodiky, ktoré sú často založené na genetických štúdiách, pretože v dnešných časoch ešte nie je možné kultivovať všetky druhy mikroorganizmov. Používajú sa tzv. multi-genomické štúdie, kde sa izoluje všetká DNA a na základe nej sa určuje rozmanitosť, početnosť a príslušnosť druhov. Aj napriek tomuto sofistikovanému systému sme ešte ďaleko k pochopeniu úlohy mikrobiómu v ľudskom organizme, pretože mikrobióm je dynamická entita, ktorá sa mení v závislosti od mnohých faktorov. Ovplyvňuje ju genetika, strava, metabolizmus, vek, geografia, antibiotická liečba alebo stres. Mikrobiálny profil človeka, by mohol byť veľmi dobrý indikátorom rôznych počiatočných štádií ochorení.



Obrázok č. 1: Vplyv mikrobiómu čriev na funkcie mozgu (Montiel-Castro et al., 2013)
Legenda: (A) Priame a nepriame dráhy podporujúce obojsmerné interakcie medzi črevnou mikrocenózou a centrálnym nervovým systémom (CNS), vrátane endokrinných, imunitných a neurálnych ciest. V obrázku sa nachádzajú modré šípky (1) lymfocyty môžu reagovať na lúmen čreva a vnútorne uvoľnovať cytokiníny, ktoré môžu mať endokrinné alebo parakrínové účinky, (2) senzorické neurónové terminály, ako napr. blúdivý nerv, môžu byť aktivované črevnými peptidmi a uvoľnovanými enteroendokrinnými bunkami, (3) neurotransmitery alebo ich prekurzory, ktoré sú produkované mikroorganizmami a môžu sa dostať do epitelu a mať účinky endokrínne alebo parakrínne. (4) mozog a jeho diskrétne nervové siete, (Am) amygdálna časť, insulárny kortex (IC) a (Hy) hypotalamus, ktorý na základe odozvy reguluje tvorbu hormónov (5) kortikosteroidov. (B) Možné dôsledky nesprávneho fungovania obojsmernej interakcie CNS a črevného mikrobiómu.

Mikróby a stres

Je známe, že pri strese je ovplyvnená dráha, alebo vzniká dysregulácia medzi hypotalamom, hypofýzou a nadobličkami. Vo vedeckých prácach sa uvádzajú aj zistenia, kedy bola priama spojitosť medzi mikroorganizmami a týmto systémom. Počas experimentov sa prišlo na to, že črevná mikrocenóza zohráva úlohu pri programovaní osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HHN) v rannom veku a reaktivite počas celého života. Systém stresovej odpovede je ihneď po narodení ešte nezrelý, vyvíja sa počas postnatálneho obdobia a toto obdobie sa spája s kolonizáciou čreva mikroorganizmami. Je známe, že stres ovplyvňuje intestinálnu permeabilitu a tým umožňuje mikroorganizmom premiestňovať sa cez stenu čreva a priamo pristupovať k imunitným bunkám a neurónovým bunkám. Tu sa ukazuje priama cesta ovplyvňovania CNS látkami, ktoré mikroorganizmy produkujú. Podporila to štúdia, v ktorej sa popisuje ovplyvnenie črevnej permeability u potkanov s použitím druhu *Lactobacillus farciminnis*, kde sa u potkanov znížil podiel stresu a dokonca zabránil súvisiacej hyperaktivite.

Intestinálny trakt – mozog a správanie

Uskutočnilo sa mnoho experimentov, ktoré potvrdzujú, že mikrobiálne zastúpenie v črevách ovplyvňuje mozog a tým aj správanie sa živočíchov. Najčastejšie používané sú myši. U nich sa sledoval vplyv rôznych zásahov do mikrobiómu čreva, či už antibiotikami, probiotikami, prebiotikami, infikovaním patogénnymi mikroorganizmami a všetky štúdie naznačujú, že sa mení chovanie hlodavcov ak je tento mikrobióm ovplyvnený. Je nutné tiež poznamenať, že sa správanie živočíchov líšilo v závislosti od plemena, alebo genetického začlenenia. V nasledujúcom texte si opíšeme presne identifikované zmeny vzorov správania u myší pri zmene mikrobiómu.

Zistilo sa, že po užívaní širokospektrálnych antibiotík v pitnej vode sa výrazne znížil počet a rôznorodosť mikroorganizmov u zdravých dospelých jedincov. V prípadoch indukovanej obezity diétou a geneticky modifikovaných obéznych sa po podaní širokospektrálnych antibiotík zlepšila tolerancia glukózy, znížil sa prírastok hmotnosti a tuku, a rovnako sa znížil aj podiel zápalových markerov. V tomto prípade bola navrhnutá hypotéza, že pozitívny zdravottný obraz pri zmene mikrobiómu je výsledkom znižovania intestinálnej permeability a tým zníženie zápalovej reakcie. Samci potkanov, ktorým bola aplikovaná kombinácia antibiotík neomycínu a bacitracínu spolu s antifungálnou látkou pimaricínom počas 7 dní, vykazovali znížené úzkostné správanie, naopak sa u nich prejavilo prieskumné správanie. Ako protiklad boli antibiotiká podávané aj myšiam, ktoré nemali v črevách žiadnu mikrocenózu. Tento experiment odhalil, že antibiotiká nemali na správanie u týchto myší žiaden efekt. To podporilo tvrdenie, že mikroorganizmy majú určitý vplyv na správanie potkanov. Pri neskoršom prenose mikrobiómu z kolonizovaných poskusných skupín do myší sterilných sa aj u nich prejavili podobné vzory chovania, ako u už kolonizovaných myší mikroorganizmami.

Probiotiká, ktoré ovplyvňujú úzkostné a depresívne správanie

Existuje štúdia, v ktorej sa zdravý samci potkanov kŕmili probiotickým kmeňom *Lactobacillus rhamnosus*, ktorý u nich znížil úzkostné a depresívne správanie pri testovaní v bludisku, núteného plávania alebo v otvorenom poli. Skupiny, ktorým boli podávané probiotiká mali oveľa viacero vstupov do ramien bludiska, rýchlejšie časy v plávaní a iných testoch. V podobnej štúdii, kde sa po narodení myši odobrali matke sa po liečbe probiotickým kmeňom *Bifidobacterium infantis* pozoroval behaviorálny efekt po podaní antidepresív.

Infekcia a zápal čreva zvyšujú úzkostné stavy

Pri infikovaní potkanov *Campylobacter jejuni* boli pozorované úzkostné stavy pri testovaní v bludisku a zaujímavosťou bolo, že sa tieto stavy prejavili oveľa skôr ako samotná infekcia. Pri infekcii inými druhmi sa prejavili úzkostné stavy už oveľa skôr, už 8 hodín po infikovaní. Znova bez preukázateľných zápalových faktorov, ktoré boli porovnávané z kontrolnými skupinami. Aj tieto štúdie naznačujú a poukazujú na vplyv mikroorganizmov na správanie sa zvierat. Zistilo sa, že pri zápalových ochoreniach sa zvyšuje náchylnosť k úzkostnému správaniu. Pri liečbe probiotikami sa prinavrátila aj pôvodná mikrobiota a úzkostné správanie ustúpilo a vrátilo sa do normálu.

Štúdie vyššie popisujú a naznačujú, že zápalové procesy spôsobené mikroorganizmami majú úzky vzťah k úzkostnému správaniu sa zvierat. Treba poukázať aj na to, že probiotická liečba môže tento proces zvrátiť znížením zápalovej reakcie a znížiť tak úzkostné správanie. V oblasti neurovedy sú však potrebné ďalšie štúdie, aby sa dostatočne dokázal pozitívny vplyv probiotík na pozitívne ovplyvňovanie správania a naopak. Ak sa tak raz stane, môže to byť výrazný posun aj v psychiatrickej liečbe.

Klinické dôkazy probitických preparátov u ľudí voči depresii a úzkosti

Vo vedeckých prácach existuje mnoho dôkazov o tom ako probiotické kmene ovplyvňujú správanie živočíchov, hlavne potkanov. V klinických štúdiách zaoberajúcich sa človekom je toho už pomenej. Z obmedzeného množstva prác však existujú dôkazy, že probiotické preparáty majú podobné antidepresívne a anxiolytické účinky, ako tie, ktoré boli pozorované v predklinických štúdiách. Pri experimente, kde sa vytvorili dve skupiny, jedna s probiotickým preparátom obsahujúcim

Lactobacillus helveticus a *Bifidobacterium longum* a druhý ako placebo sa počas 30 dňového experimentu dokázalo pomocou rôznych dotazníkov na posúdenie úzkosti, depresie, stresu a mechanizmov ich zvládania u ľudí konzumujúcich probiotiká menšia psychologická námaha ako u placebo skupiny. Pri ďalšom experimente sa jednej skupine podával kyslo-mliečny nápoj obsahujúci probiotiká a druhej skupine placebo. Test prebiehal 3 týždne a hodnotila sa nálada a kognícia pred a po experimente. Ukázalo sa, že skupiny ľudí, ktorí mali na začiatku posudzovania vysokú mieru depresie, podávanie probiotických liečiv znížil tieto symptómy. Rovnako sa zistilo, že chronický únavový syndróm, ktorý sa klasifikuje ako somatická porucha a často sa spája s úzkosťou a poruchami gastro-intestinálneho traktu má pôvod v zmene mikrobiálneho spoločenstva v čreve. Taktiež existuje štúdia, v ktorej sa pacientom s chronickým únavovým syndrómom podával probiotický preparát s obsahom *Lactobacillus casei* počas 2 mesiacov, kde sa u pacientov zaznamenal výrazný posun k zlepšeniu psychického stavu a znížil sa podiel úzkostných stavov na rozdiel od placebo skupiny. Aj ked doposiaľ existuje len málo štúdií venujúcich sa tomuto problému, je tu veľký predpoklad, že práve mikroorganizmy by mohli zohrať veľkú úlohu pri liečení psychiatrických ochorení, akými sú úzkostné stavy, zmeny nálad či depresii.

Záver

Počas posledných desaťročí sa zaznamenal výrazný pokrok pri spojení významu črevnej mikrocenózy pre funkcie mozgu. Zistilo sa, že stres ovplyvňuje mikrobiálne spoločenstvo v črevách a že existuje obojsmerná komunikácia medzi črevnou mikrocenózou a centrálnou nervovou sústavou. Niekoľko štúdií potvrdilo, že mikroorganizmy ovplyvňujú správanie, a že imunitné problémy, ktoré ovplyvňujú správanie podobné úzkosti a depresii sú spojené a majú pôvod v zmene mikrobiómu čriev. Nové práce potvrdzujú že zmeny v mikrobiálnom zložení modifikujú systolické, serotoninogénne a GABAergické signalizačné systémy v centrálnej nervovej sústave. Bolo by preto múdre v budúcnosti zvážiť, ako komunikácia črevo vs. mozog a hlavne nové nástroje umožnia pochopiť, ako dysharmónia mikroorganizmov ovplyvňuje duševné zdravie ľudí. S tým budú spojené aj inovatívne prístupy pri prevencii a liečbe stresových porúch, vrátane úzkostných stavov a depresie. Znova sa aj v tomto smere potvrdzuje fakt, že mikroorganizmy tu boli skôr a my sme sa vyvinuli medzi nimi a nie oni medzi nami. Je preto úlohou nás samotných chrániť rozmanitosť prospešných druhov v organizme pre zachovania rovnováhy v organizme a zlepšenie svojho vlastného zdravotného stavu.

Ako prílohu pridávam videá v angličtine:

(TEDx Talks, 2013 – zdroj: Youtube)

(SciShow, 2017 – zdroj: Youtube)

(What I’ve Learned, 2018 – zdroj: Youtube)

Literatúra:

Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., ... & Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *science*, *312*(5778), 1355-1359.

Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., ... & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3047-3052.

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., ... & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *science*, *308*(5728), 1635-1638.

Hooper, L. V., Wong, M. H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P. G., & Gordon, J. I. (2001). Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, *291*(5505), 881-884.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Mende, D. R. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, *464*(7285), 59.

Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., ... & Bertalan, M. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*, *473*(7346), 174.

Bennet, R., Eriksson, M., & Nord, C. E. (2002). The fecal microflora of 1–3-month-old infants during treatment with eight oral antibiotics. *Infection*, *30*(3), 158-160.

Barden, N. (2004). Implication of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the physiopathology of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *29*(3), 185.

Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., ... & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry*, *18*(6), 666.

Kunze, W. A., Mao, Y. K., Wang, B., Huizinga, J. D., Ma, X., Forsythe, P., & Bienenstock, J. (2009). Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *Journal of cellular and molecular medicine*, *13*(8b), 2261-2270.

Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet–induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, *57*(6), 1470-1481.

Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X., ... & Berger, B. (2011). The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication. *Neurogastroenterology & Motility*, *23*(12), 1132-1139.

Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H., & Rougeot, C. (2011). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut microbes*, *2*(4), 256-261.

Foster, J. A., & Neufeld, K. A. M. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, *36*(5), 305-312.

Citované obrázky:
Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes, R. M., Bravo-Ruiseco, G., & Pacheco-López, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in integrative neuroscience*, *7*, 70. (prerobené Lukáš Hleba, 2018)

Ilustračný obrázok:
Citované zo zdroja SeaFoodNet.info, prerobené: Lukáš Hleba, 2018. link: http://editimage.club/voip.html

Citované videá z youtube:

TEDx Talks, 2013. Mind-altering microbes: how the microbiome affects brain and behavior: Elaine Hsiao et TEDxCaltech. link: https://www.youtube.com/watch?v=FWT_BLVOASI

SciShow, 2017. Your Microbiome and Your Brain. link: https://www.youtube.com/watch?v=2ycHwcV9MvM&t=370s

What I've Learned, 2018. How the Gut microbiome affects the brains and mind. link: https://www.youtube.com/watch?v=2ycHwcV9MvM&t=370s