

Crijevno-mozgovna os

Gut-brain axis

Antonijo Grčić¹, Lara Batičić^{1*}, Dijana Detel¹, Natalia Kučić², Edvard Bedoić³, Jadranka Varljen¹

¹ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Zavod za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Zavod za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Rijeka, Hrvatska

³ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Crijevno-mozgovna os predstavlja termin za dvosmjernu komunikaciju između središnjeg živčanog sustava i živčanog sustava crijeva koja kontrolira homeostazu gastrointestinalnog trakta i povezuje ga s emocionalnim i kognitivnim područjima mozga. U ovoj složenoj komunikaciji sudjeluju i simpatički i parasimpatički autonomni živčani sustav, hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna os, a novija istraživanja navode i važnu ulogu mikrobiote crijeva. Jedna od ključnih komponenti crijevno-mozgovne osi jest vagalni živac koji prikuplja informacije s aferentnih vlakana od unutrašnjih organa koje zatim šalje do mozga, a eferentnim vlaknima pokreće odgovarajući živčani refleks tako što šalje povratnu informaciju od mozga prema unutrašnjim organima. Na ovaj način vagalni živac povezuje različite sustave što omogućuje njihovu dvosmjernu komunikaciju. Novija istraživanja pokazala su kako mikrobiota crijeva ima važnu ulogu u crijevno-mozgovnoj osi s obzirom na mogućnost lučenja neurotransmitera i metabolita koji stimuliraju živčane reflekse u središnjem živčanom sustavu i živčanom sustavu crijeva. Osim što mogu utjecati povoljno na crijevno-mozgovnu os, mogu imati i nepovoljan utjecaj koji je primijećen kod neuropsiholoških i gastrointestinalnih poremećaja. Istraživanja na mikrobioti crijeva omogućila su bolje razumijevanje crijevno-mozgovne osi te postala tema daljnjih istraživanja, kao i meta za razvoj novih terapijskih metoda.

Ključne riječi: crijevno-mozgovna os; mikrobiota crijeva; neuropeptidi; neuroprijenosnici

Abstract. The gut-brain axis is a term for the two-way communication between the central nervous system and the enteric nervous system that controls the homeostasis of the gastrointestinal tract and connects it to the emotional and cognitive areas of the brain. Both the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous systems and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis participate in this complex communication. Recent researches emphasize the important role of the intestinal microbiota. One of the key components of the gut-brain axis is the vagal nerve, which collects information from afferent fibers from internal organs and then sends them to the brain, and with efferent fibers triggers the corresponding nerve reflex by sending feedback from the brain to internal organs. In this way, the vagal nerve connects different systems allowing their two-way communication. Recent research has shown that the intestinal microbiota plays an important role in the gut-brain axis given the possibility of secreting neurotransmitters and metabolites that stimulate nervous reflexes in the central nervous system and the enteric nervous system. In addition to being able to have a beneficial effect on the gut-brain axis, they can also have an adverse effect that has been observed in neuropsychological and gastrointestinal disorders. The research on the intestinal microbiota has enabled a better understanding of the gut-brain axis and has become a topic of further research as well as a target for the development of new therapeutic strategies.

Key words: brain-gut axis; gastrointestinal microbiome; neuropeptides; neurotransmitter agents

***Dopisni autor:**

Izv. prof. dr. sc. Lara Batičić
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet,
Zavod za medicinsku kemiju, biokemiju i
kliničku kemiju
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: lara.baticic@uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Velik broj istraživanja ukazuje kako postoji interakcija između središnjeg živčanog sustava (engl. *central nervous system*; CNS) i gastrointestinalnog trakta (engl. *gastrointestinal tract*; GIT)¹. Za CNS se pokazalo da ima vrlo važnu ulogu u modulaciji različitih funkcija crijeva, uključujući pokretljivost, izlučivanje, protok krvi, te može utjecati na imunološki odgovor u crijevima kroz brojna psihološka stanja². Poznato je kako stres, depresija, anksioznost i brojna druga emocionalna stanja mogu utjecati na GIT. Na primjer, kronični stres može se prepoznati kao faktor rizika ili pokretač niza događaja koji mogu rezultirati razvojem komplikacija kod bolesnika s ulceroznim kolitisom (engl. *ulcerative colitis*; UC)³ i sindromom iritabilnog crijeva (engl. *irritable bowel syndrome*; IBS)⁴. Također, izražena je signalizacija od GIT-a prema CNS-u, pa tako aferentni neuroni koji inerviraju GIT prenose informacije o njegovom stanju, kao što je na primjer osjećaj boli i nelagode u crijeva što može biti uzrokovano upalom sluznice ili osjećajem gladi i sitosti⁵.

Živčani sustav GIT-a koji se još naziva crijevni živčani sustav (engl. *enteric nervous system*; ENS) jedan je od glavnih dijelova autonomnog živčanog sustava (engl. *autonomic nervous system*; ANS). ANS je dio perifernog živčanog sustava (engl. *peripheral nervous system*; PNS), koji se dijeli na simpatički i parasimpatički živčani sustav s funkcijom nadziranja fizioloških funkcija organizma koje nisu pod utjecajem naše volje¹. ENS je jedini dio PNS-a koji sadrži veliki broj živčanih stanica koje imaju sposobnost za lokalnu, autonomnu funkciju koja uspostavlja izravnu komunikaciju s CNS-om te surađuje s njime u kontroli GIT-a u kontekstu lokalnih i fizioloških potreba cijelog organizma. Upravo se ENS može smatrati "drugim mozgom" zbog svoje veličine, složenosti i stupnja autonomije⁶. Dvosmjerna komunikacija između CNS-a i ENS-a naziva se crijevno-mozgovna os (engl. *gut-brain axis*; GBA), a u ovoj složenoj komunikaciji također sudjeluju simpatički i parasimpatički živčani sustav, hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna os (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*; HPA axis)⁷. Nadalje, novija istraživanja ukazuju i na vrlo značajnu ulogu mikrobiote crijeva⁸ u navedenoj komunikaciji.

CRIJEVNO-MOZGOVNA OS

Crijevni živčani sustav (ENS)

Stijenke GIT-a, od jednjaka pa sve do anusa, sadrže značajnu količinu živčanog tkiva koji izgrađuje ENS. Prepostavlja se da ENS sadrži 200 – 600 milijuna neurona, što ga čini sustavom s najvećom nakupinom živčanih stanica u ljudskom organizmu. Neuroni su raspoređeni u više od tisuću malih enteričkih ganglija⁹, a oni su iznimno kompaktni

Crijevno-mozgovna os predstavlja termin za dvosmjernu komunikaciju između središnjeg živčanog sustava i živčanog sustava crijeva koja kontrolira homeostazu gastrointestinalnog trakta i povezuje ga s emocionalnim i kognitivnim područjima mozga. U ovoj složenoj komunikaciji sudjeluju i simpatički i parasimpatički autonomni živčani sustav, hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna os, a novija istraživanja navode i važnu ulogu mikrobiote crijeva.

te sadrže u svojoj građi enterične neurone, enterične glija stanice (engl. *enteric glial cells*; EGC) i izdanke živčanih stanica. Ono što razlikuje enterične ganglije od ostalih, jest što ne sadrže krvne žile, vezivno tkivo i kolagena vlakna. Upravo nedostatak ovih elemenata daje glavnu karakteristiku enteričkim ganglijima, a to je vizualna sličnost s CNS-om. Kako enterični gangliji u svojoj građi ne sadrže krve žile, onda se oni opskrbljuju hranjivim tvarima procesom difuzije iz okolnih krvnih žila⁶.

Velik broj enteričkih ganglija raspoređen je u dva enterička pleksusa: mijenteričkom i submukoznom. Mijenterički pleksus je neprekidna mreža živčanih vlakana i enteričnih ganglija koji se protežu duž GIT-a, a nalazi se između vanjskog uzdužnog i unutarnjeg kružnog mišićnog sloja probavne cijevi. On uglavnom ima ulogu u reguliranju opuštanja i kontrakcije crijevne stijenke. Submukozni pleksus je skup živčanih vlakana koji se nalazi ispod sluzičnog sloja stijenke u podsluznici u tankom i debelom crijevu (ovaj pleksus se ne nalazi u jednjaku i želucu), a ima ulogu u regulaciji protoka krvi te kontrolira funkciju epitelnih stanica¹⁰.

Enterički neuroni međusobno se mogu razlikovati s obzirom na njihov oblik, funkciju te vrstu neurotransmitora koje koriste za slanje signala od stanice do stanice. Prema obliku, enterični neuroni klasificirani su kao Dogielove stanice te razlikujemo sedam različitih tipova: Dogiel tip I do tip VII. Velik broj enteričkih neurona po obliku su Dogiel tip I, II i III, a Dogiel tip I i II najzastupljeniji su kod sisavaca, dok su Dogiel tip III nešto rjeđe zastupljeni⁶. Dogielove stanice tipa I male su do srednje veličine s većim brojem spljoštenih dendrita (4 do 20) i jednim aksonom, dok Dogielove stanice tipa II po obliku su veće od tipa I s nešto manjim brojem dendrita (3 – 10) i jednim aksonom¹¹. Na temelju njihovih funkcija, enterični neuroni su podijeljeni u tri glavne vrste: unutarnji primarni aferentni neuroni (senzorni neuroni, engl. *intrinsic primary afferent neurons*; IPAN), interneuroni i motorički neuroni¹². Druga je podjela enteričnih neurona prema vrsti neurotransmitora te razlikujemo dvije vrste: kolinergičke neurone koji primarno koriste acetilkolin (ACh) i nekolinergičke neurone koji koriste neku drugu vrstu neurotransmitora. Osim acetilkolina, utvrđeni su i drugi vrlo važni neurotransmitori koji također imaju ključnu ulogu u ENS-u, a to su: vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), supstancija P, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), adenozin trifosfat (ATP), dušikov(II) oksid (NO), galanin (GAL), peptid sličan kalcitoninu (engl. *calcitonin gene-related peptide*; CGRP), CART (engl. *cocaine and amphetamine regulated transcript*), PACAP (engl. *pitui-*

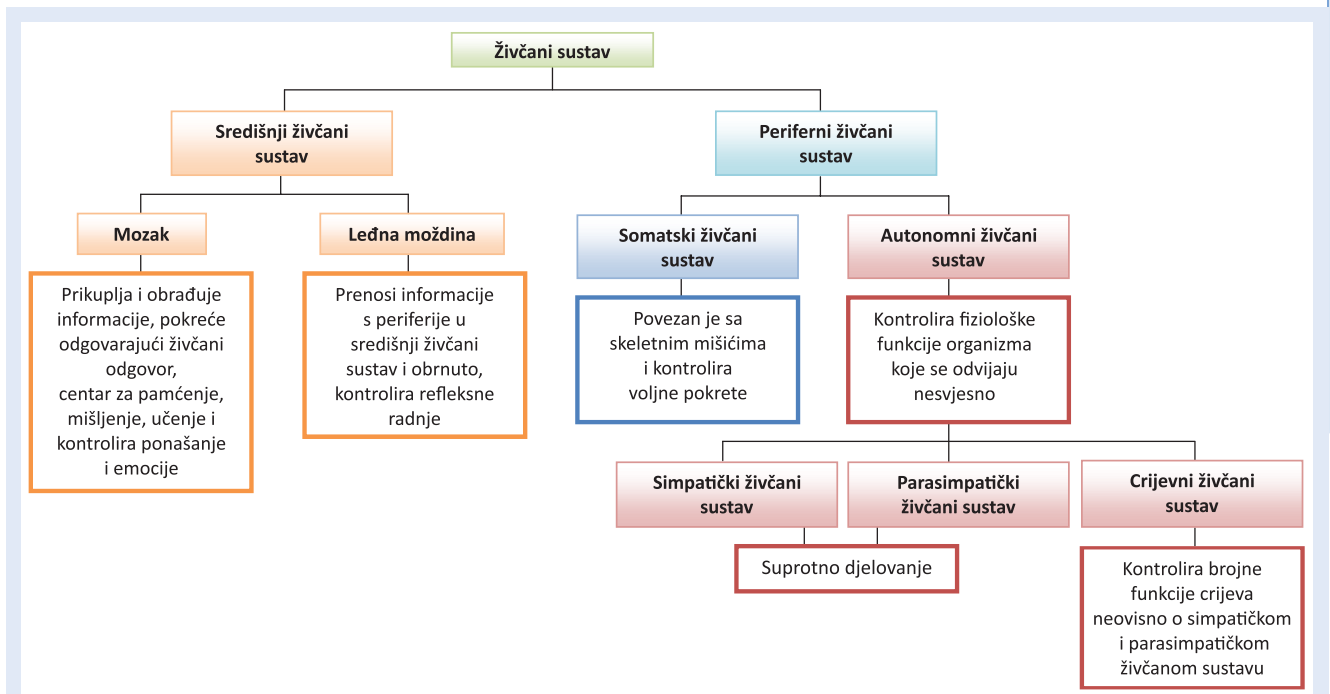
tary adenylate cyclase-activating polypeptide) te mnogi drugi^{13,14}. Navedeni neurotransmitori mogu djelovati kao neuromedijatori i/ili neuromodulatori, a u tablici 1. prikazana je njihova uloga u regulaciji različitih funkcija GIT-a.

IPAN-ovi su raspoređeni u mijenteričkom i submukoznom pleksusu te imaju glavnu ulogu u otkrivanju fizičkog stanja crijeva i reagiraju na luminalne kemijske podražaje. Ovi neuroni šalju senzorne signale do drugih IPAN-ova i interneurona koji zatim prosljeđuju signale do motoričkih neurona. Interneuroni imaju važnu ulogu u povezivanju senzornih i motoričkih neurona te na taj način omogućuju međusobnu komunikaciju između tih dvaju neurona¹⁵. Također, neki IPAN-ovi mogu djelovati kao interneuroni i direktno prosljeđuju signale do vlastitih motoričkih neurona⁶. Motorički neuroni koji su raspoređeni u mijenteričkom pleksusu dijele se na dva tipa: ekscitacijske neurone koji potiču crijevnu pokretljivost te inhibicijske neurone koji smanjuju crijevnu pokretljivost¹². Do crijevne pokretljivosti dolazi nakon stimulacije sluznice, što uzrokuje oslobađanje serotonina iz enterokromafinih stanica do IPAN-a koji zatim oslobađaju acetilkolin, supstanciju P i CGRP u interneurone, a oni prosljeđuju neurotransmitore do ekscitacijskih motoričkih neurona, što u konačnici potakne pokretljivost crijeva. Nakupljanje acetilkolina, supstancije P i CGRP-a dovodi do oslobađanja VIP-a, NO i ATP-a u mišiće koji dolaze u kontakt s inhibicijskim motoričkim neuronima te na taj način dolazi do smanjivanja

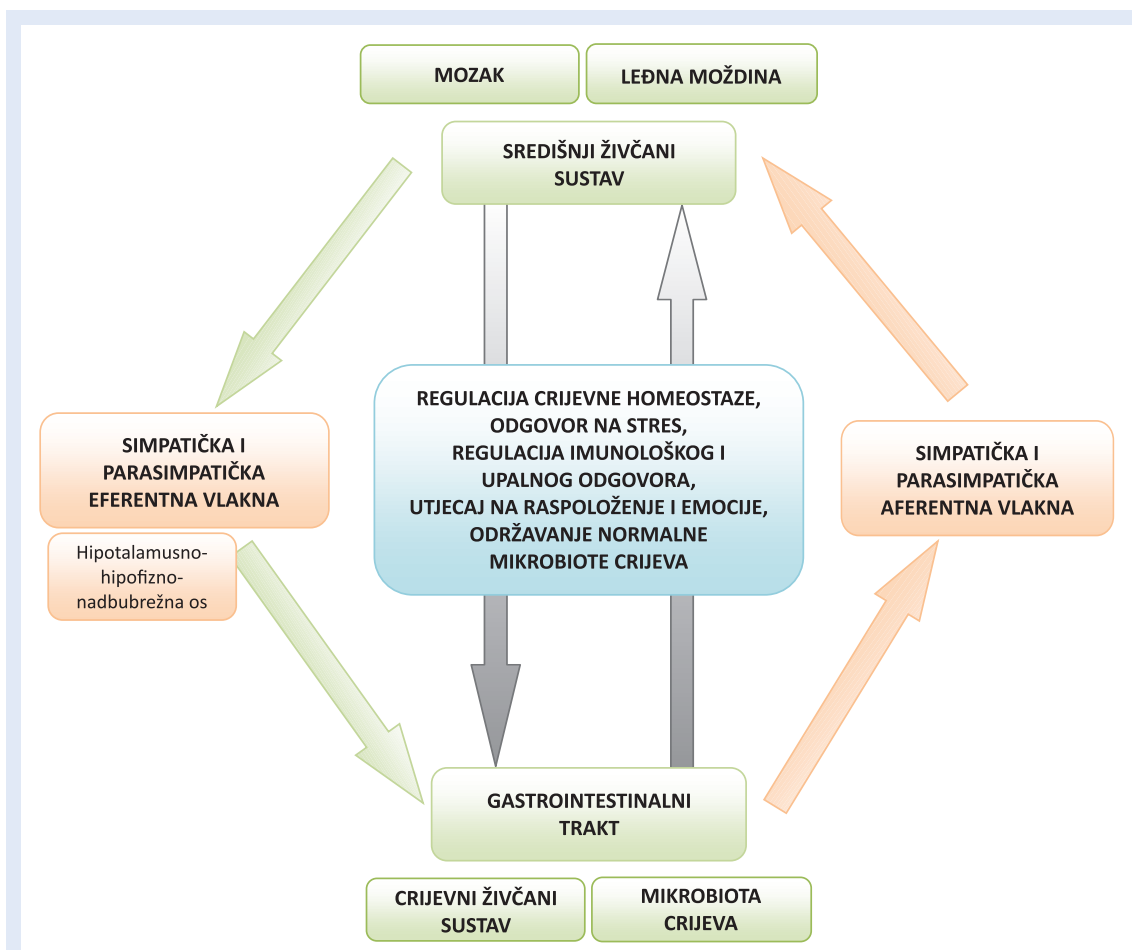
Tablica 1. Važniji neurotransmitori i njihove funkcije (prilagođeno prema literaturi 13 i 14)

Funkcija	Neurotransmitori
Regulacija crijevne pokretljivosti	Acetilkolin, CART, CGRP, GAL, NO, PACAP, supstancija P, VIP, serotonin, ATP
Regulacija izlučivanja elektrolita, vode i bioaktivnih peptida	Acetilkolin, GAL, NO, PACAP, supstancija P, VIP, serotonin, ATP
Regulacija protoka krvi	Acetilkolin, CGRP, NO, PACAP, VIP, serotonin
Protuupalno i imunostimulirajuće djelovanje	Acetilkolin, CGRP, GAL, NO, supstancija P, VIP, serotonin
Inhibicija izlučivanja želučane kiseline	CGRP, CART
Sudjelovanje u provođenju osjetilnih i bolnih podražaja	CGRP, supstancija P
Utjecaj na crijevnu apsorpciju	CGRP
Kontrola unosa hrane	Serotonin
Regulacija funkcije žučnog mjehura	Acetilkolin, NO, VIP, serotonin
Regulacija funkcije gušterače	Acetilkolin, supstancija P, VIP, serotonin

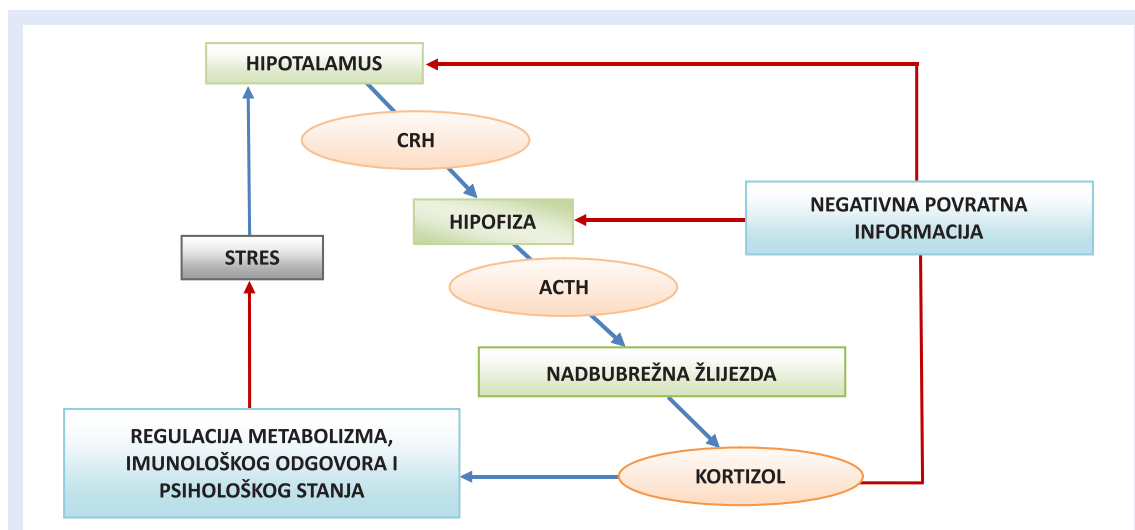
CART (engl. *cocaine and amphetamine regulated transcript*); CGRP (engl. *calcitonin gene-related peptide*); GAL (galanin); NO (dušikov(II) oksid); PACAP (engl. *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*); VIP (vazoaktivni intestinalni peptid); ATP (adenozin-trifosfat)



Slika 1. Podjela živčanog sustava



Slika 2. Shematski prikaz crijevno-mozgovne osi



Slika 3. Shematski prikaz hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežne osi
CRH (engl. *corticotropin-releasing hormone*); ACTH (engl. *adrenocorticotrop hormone*)

crijevne pokretljivosti¹³. U submukoznom pleksusu raspoređena su druga dva tipa motoričkih neurona: sekretomotorni koji reguliraju crijevno izlučivanje i vazodilatacijski neuroni koji reguliraju protok krvi¹⁵. Sekretomotorni neuroni zajedno s IPAN-ovima koji imaju živčane završetke u sluznici čine sekretomotorni refleks koji nije prisutan samo lokalno, nego se pojavljuje i u drugim dijelovima crijeva, a taj refleks potaknut je interakcijom luminalnog sadržaja sa sluznicom¹⁶. Za lokalni sekretomotorni refleks prvenstveno su odgovorni nekolinergički neuroni koji koriste neurotransmitore kao što su supstancija P, VIP i ATP, te oni potiču lučenje kloridnih iona u lumen crijeva, a pritom povlače za sobom molekule vode¹³. Za razliku od njih, kolinergički neuroni potiču sekretomotorni refleks u drugim dijelovima crijeva tako što djeluju na muskarinske receptore na epitelu sluznice¹⁶. Nakon podražaja sluznice, enterokromafinske stanice izlučuju serotonin koji će aktivirati IPAN-ove da prosljede signale do kolinergičkih sekretomotornih neurona, a oslobođeni acetilkolin vezat će se za epitelne muskarinske receptore i potaknuti izlučivanje tekućine i kloridnih iona, a inhibirati apsorpciju natrijevih iona¹³. Enterični vazodilatacijski neuroni uglavnom reguliraju samo lokalni protok krvi u sluznici kako bi je opskrbili hranjivim tvarima i omogućili izmjenu tekućina, dok je glavni protok krvi u GIT-u kontroliran od strane simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava¹⁷. Također, razlikujemo još jednu

vrstu enteričnih neurona, a to su neuroni koji inerviraju enteroendokrine stanice. Enteroendokrine stanice su specifične stanice koje se nalaze u sluznici želuca, crijeva i gušterače te one reagiraju na luminalni sadržaj i otpuštaju gastrointestinalne hormone ili peptide kao što su kolekistokinin, sekretin i somatostatin¹⁰. Opuštanje tih hormona aktivirat će IPAN-ove i vanjske neurone (vagalne i moždinske aferentne neurone). Do sada, još uvijek postoji vrlo malo podataka na koji način ti neuroni kontroliraju rad enteroendokrinih stanica¹⁶. Za slanje informacija iz GIT-a do moždinskih aferentnih neurona zaduženi su unutarnji intestino-fugalni aferentni neuroni (engl. *intrinsic intestinal-fugal afferent neurons*; IFAN)¹⁵.

U početku se smatralo kako EGC-ovi prvenstveno služe kao strukturna potpora enteričkim neuronima i da samo sudjeluju u procesima kao što su razvoj (prolifracija i diferencijacija) i zaštita enteričkih neurona te njihovo opskrbljivanje hranjivim tvarima, ali novija istraživanja ukazuju da su oni uključeni u mnoge procese neophodne za održavanje crijevne homeostaze. Znači, oni imaju i druge važne funkcije pa tako EGC-ovi utječu na sintezu i oslobađanje neurotransmitora za regulaciju različitih funkcija GIT-a, reguliraju proliferaciju epitelnih stanica i funkciju crijevne epitelne barijere te imaju vrlo važnu ulogu tijekom patoloških stanja¹⁴. Uslijed razvoja crijevnih bolesti kao što je na primjer ulcerozni kolitis, EGC-ovi će sudjelovati u modulaciji imunoloških stanica. Za

vrijeme upalnih procesa dolazi do njihove proliferacije i povećane proizvodnje proupalnih citokina kao što su interleukin (IL) 1 i 6. Osim toga, EGC-ovi mogu sudjelovati u prepoznavanju patoloških podražaja tako što se ponašaju kao antigen-prezentirajuće stanice¹⁸. Za normalno funkcioniranje ENS-a vrlo je važna komunikacija između enteričkih neurona i EGC-a te komunikacija između samih EGC stanica. Najbolje opisan komunikacijski put između neurona do glije ili glije do glije jest međustanični val(ovi) kalcija (engl. *intercellular calcium waves*) koji se postiže vezanjem ATP-a na purinske receptore što će izazvati oslobađanje kalcijevih iona koji prelaze od stanice do stanice koje međusobno komuniciraju¹⁹.

Razvitak ENS-a

Živčane stanice ENS-a nisu nastale unutar GIT-a, nego su nastale iz neuronskih grebenastih stanica (engl. *neural crest cells*; NCC) koje su prekursor-ske stanice nastale iz neuronskog grebena, početne, privremene strukture koja nastaje u ranijim fazama formiranja neuronske cijevi (prekursora mozga i leđne moždine)²⁰. Neuronski greben podijeljen je u četiri glavne funkcionalne domene: kranijalnu, trunkalnu, vagalnu i sakralnu, te srčanu. NCC-ovi iz svih četiriju domena migriraju duž cijelog embrija i sudjeluju u ključnim procesima za razvoj embrija, te kasnije fetusa²¹. Za stvaranje funkcionalnog ENS-a bitni su vagalni i sakralni NCC-ovi koji migriraju duž cijele duljine probavne cijevi te prolaze kroz procese proliferacije i diferencijacije kako bi nastali enterični neuroni i EGC-ovi koji zatim sudjeluju u stvaranju enteričnih ganglija koji se raspoređuju u enterične pleksuse²². Kranijalni NCC-ovi stvaraju kranijalne ganglije te još uz vagalne i sakralne NCC-ove sudjeluju u stvaranju parasimpatičkih ganglija, dok trunkalni NCC-ovi sudjeluju u stvaranju simpatičkih ganglija²¹.

Vagalni živac – veza između CNS-a i ENS-a

Iz mozga izravno se odvaja 12 pari živaca koji se nazivaju kranijalni živci. Kranijalni živci inerviraju područje glave i vrata, osim desetog kranijalnog živca koji se naziva vagalnim živcem (lat. *nerus vagus*). Vagalni živac, po izlasku iz produljene moždine, proteže se kroz vrat do prsnog koša pa sve do trbušne šupljine te na svom putu inervira

ždrijelo, grkljan, dušnik, pluća, aortu, srce i cijeli GIT²³. Ovaj je živac opisan kao „živac lutilica“ upravo zbog svoje duljine putovanja²⁴. To je najduži živac u ljudskom tijelu te se sastoji od senzornih i motoričkih živčanih vlakana. Oko 80 % živčanih vlakana vagalnog živca su aferentna (senzorna) vlakna koja prenose informacije o stanju unutarnjih organa do mozga²⁵. Ostalih 20-ak % čine eferentna (motorička) vlakna koja šalju signale iz mozga do unutarnjih organa. Također, eferentna vlakna vagalnog živca predstavljaju glavnu komponentu parasimpatičkog živčanog sustava te zajedno s njime kontroliraju rad unutarnjih organa²⁶. Glavna funkcija vagalnog živca jest senzorna, to jest primanje informacija od mehanoreceptora, kemoreceptora, termoreceptora i nociceptora koji su raspoređeni u cijelom tijelu²³. Na primjer, mehanoreceptori i kemoreceptori u želucu otkrivaju njegov luminalni sadržaj te putem aferentnih vlakana vagalnog živca šalju informaciju u mozak o gladi ili sitosti²⁵. Mozak dobivene informacije obrađuje te putem eferentnih vlakana vagalnog živca aktivira odgovarajući parasimpatički refleks tako što iz sinaptičkih spojeva oslobađa acetilkolin koji se zatim veže na nikotinske i muskarinske receptore²⁷. Aktivacijom parasimpatičkog refleksa dovodi do inhibicije simpatičkog, što kazuje da vagalni živac služi kao antagonist simpatičkom živčanom sustavu²⁸. Simpatička eferentna vlakna komponenta su moždinskih živaca, a zajedno s parasimpatičkim živčanim sustavom kontroliraju brojne fiziološke funkcije organizma tako što suprotno djeluju jedan na drugi²⁹. Simpatički živčani sustav ima, uglavnom, inhibitorni učinak na mišiće u GIT-u što dovodi do smanjene crijevne aktivnosti (pokretljivosti i izlučivanja). On je ujedno glavni regulator protoka krvi, pa će tako smanjiti protok krvi u crijevima kako bi omogućio veći protok krvi u srcu i mišićima. Kako bi povećao protok krvi u srcu, simpatički živčani sustav će stimulirati nadbubrežnu žlijezdu da izlučuje adrenalin. U ustima, utječe na smanjeno izlučivanje sline. S druge strane, parasimpatički živčani sustav može vršiti ekscitacijski i inhibicijski učinak na mišiće i time kontrolira rad želučane i crijevne aktivnosti (pokretljivost, izlučivanja, defekacija), što upućuje na precizniju kontrolu aktivnosti GIT-a. Također, utje-

će i na protok krvi, pa suprotno od simpatičkog, on će povećati protok krvi u crijevima, a u ustima, za razliku od simpatičkog, parasimpatički živčani sustav će potaknuti izlučivanje sline³⁰. Bez obzira na to što simpatički i parasimpatički živčani sustavi sudjeluju u kontroli GIT-a, ENS u većini slučajeva ima autonomiju i može neovisno o njima samostalno kontrolirati GIT. Upravo interakcija između vagalnog živca i ENS-a dovodi do dvosmjernog protoka informacija i aktivacije odgovarajućeg odgovora¹⁰.

Dvosmjerni protok informacija između CNS-a i ENS-a naziva se crijevno-mozgovna os koja kontrolira homeostazu GIT-a te povezuje emocionalna i kognitivna područja mozga s GIT-om. U crijevno-mozgovnoj osi, osim CNS-a (mozga i leđne moždine) i ENS-a, sudjeluju simpatički i parasimpatički živčani sustav te HPA os i mikrobiota crijeva, a njihova je međusobna suradnja vrlo bitna za normalno odvijanje svih funkcija GIT-a¹. Ključna komponenta u crijevno-mozgovnoj osi upravo je vagalni živac koji sa svojim aferentnim vlaknima prikuplja sve potrebne informacije, a s eferentnim vlaknima pokreće odgovarajući živčani refleks²⁹. Na primjer, tijekom unosa hrane u organizam, vagalni će živac potaknuti refleks gutanja u ždrijelu i uputiti hranu prema jednjaku do želuca. Zatim će s aferentnim vlaknima prikupljati sve informacije o probavljenoj hrani te koliko je hranjivih tvari u cirkulaciji i koliko je skladišteno. S druge strane, njegova će eferentna vlakna potaknuti odgovarajući živčani refleks koji će odrediti brzinu apsorpcije, skladištenja i mobilizacije hranjivih tvari³¹. Glavnu ulogu u metabolizmu ima jetra, a vagalna eferentna vlakna reguliraju njezinu metaboličku funkciju³². Kako je već navedeno, aferentna vlakna vagalnog živca prikupljaju mnoge informacije od mehanoreceptora, kemoreceptora, termoreceptora i nociceptora koji se nalaze na vagalnim živčanim aferentnim završecima u jednjaku, želucu, jetri, gušterači, tankom i debelom crijeva. ENS, za razliku od vagalnog živca, ima veći broj svojih živčanih stanica u tankom i debelom crijevu pa mu upravo to omogućuje veću autonomiju i može dijelovati neovisno o vagalnom živcu²⁹. Na mehanoreceptore i kemoreceptore ciljano djeluju gastrointestinalni hormoni ili peptidi koje otpuštaju enteroendokrine stanice, a te se stanice nalaze u neposrednoj

blizini živčanih završetaka aferentnih vlakana vagalnog živca. Ti hormoni i peptidi mogu izravno ili neizravno utjecati na vagalne aferentne i eferentne odgovore²⁵. Na primjer, kolekistokinin vezanjem na CCK-1 receptor na aferentnim vlaknima vagalnog živca će poslati informaciju u mozak o sitosti i time potaknuti refleks smanjenog unosa hrane. Također, kolekistokinin će potaknuti proizvodnju želučane kiseline i smanjiti pražnjenje želuca te aktivirati rad gušterače i žučnog mjehura, što u konačnici omogućuje lakšu probavu hrane²⁹. Termoreceptori su smješteni u sluznici i sposobni su osjetiti promjenu temperature u GIT-u. Ti receptori imaju širok raspon osjetljivosti temperature pa je za hladno od 10 °C do 36 °C, a za toplo od 39 °C do 50 °C³³. Promjena temperature u GIT-u može biti uzrokovana hranom ili pojavom upalnih procesa, a točna uloga vagalnog živca u termoregulaciji u GIT-u nije još u potpunosti razjašnjena³⁴. Nociceptori šalju informaciju vagalnom živcu o osjećaju boli ako dođe do upalnih procesa ili nekih drugih promjena na sluznici GIT-a²³. Vagalni živac također sudjeluje u uspostavi protuupalnog odgovora, i to na tri načina: putem HPA osi, stimulacijom simpatičkih živaca u slezeni i kolinergičkim protuupalnim putem²⁷. Prvi način je putem HPA osi koja je pod direktnim utjecajem vagalnih aferentnih putova, a njezina aktivacija prilagođava organizam na različite vrste stresora. Na primjer, proupalni citokini kao što su TNF- α (engl. *tumor necrosis factor- α*), IL-1 i IL-6 aktivirat će HPA os koja će stimulirati nadbubrežnu žlijezdu da oslobađa kortizol koji je glavni „hormon stresa“. Nakon oslobađanja iz nadbubrežne žlijezde, kortizol putem krvi dolazi do različitih organa te na njih utječe kako bi riješio stresne situacije²⁹. Drugi se način odvija u slezeni gdje vagalni živac može indirektno stimulirati simpatički živčani sustav da potakne oslobađanje noradrenalina. Oslobođeni noradrenalin vezat će se na receptore limfocita slezene i time potaknuti oslobađanje acetilkolina koji će vezanjem na receptore makrofaga slezene blokirati da proizvode i oslobađaju proupalne citokine²³. Treći je način kolinergički protuupalni put koji se odvija na način da će vagalna eferentna vlakna potaknuti enteričke neurone da oslobađaju acetilkolin koji će se vezati na receptore makrofaga i time ih spriječiti u proizvodnji i oslobađanju proupalnih citokina²⁷.

Hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna (HPA) os

HPA os jedan je od najvažnijih neuroendokrinih sustava koji reguliraju različite fiziološke funkcije³⁵. Osim nje, još u neuroendokrini sustav ubrajamo hipotalamusno-hipofizno-tiroidnu os (engl. *hypothalamic-pituitary-thyroid axis*; HPT axis), hipotalamusno-hipofizno-gonadalnu os (engl. *hypothalamic-pituitary-gonadal axis*; HPG axis) i hipotalamičko-neurohipofizni sustav (engl. *hypothalamic-neurohypophyseal system*)³⁶. HPA os ima glavnu ulogu u regulaciji fiziološkog odgovora na stres, a čine je tri komponente koje međusobno komuniciraju: hipotalamus, hipofiza i nadbubrežna žlijezda. Kao odgovor na psihološki ili fiziološki stres, hipotalamus oslobađa kortikotropin-oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone*; CRH) koji će potaknuti hipofizu da oslobađa adrenokortikotropni hormon (engl. *adrenocorticotrophic hormone*; ACTH) u sustavnu cirkulaciju, a zatim će ACTH potaknuti koru nadbubrežne žlijezde da oslobađa kortizol koji je glavni glukokortikoid³⁵. Kortizol sudjeluje u regulaciji metabolizma, imunološkog odgovora i psihološkog stanja što u konačnici pomaže organizmu da se nosi sa stresom³⁷. On također može poslati negativnu povratnu informaciju što sprječava proizvodnju i oslobađanje CRH i ACTH, pa na taj način dijeluje na svoje vlastito oslobađanje iz kore nadbubrežne žlijezde i regulaciju odgovora na stres³⁸. Ova negativna povratna regulacija od strane kortizola vrlo je važna kako bi se upravo spriječila prekomjerna aktivacija HPA osi³⁶.

Do disfunkcije HPA osi može dovesti kronični stres koji poništava negativnu povratnu informaciju, što rezultira trajnom aktivnošću HPA osi i povećanom razinom kortizola, a te trajne promjene u regulaciji HPA osi mogu dovesti do nastanka i razvoja poremećaja raspoloženja i anksioznosti³⁹. Povećana razina kortizola negativno utječe na rad mozga, a osim toga pretjerana aktivacija HPA osi koja je nastala zbog kroničnog stresa može utjecati i na mikrobiotu crijeva, što dovodi do disbioze, to jest do promjene sastava mikrobiote crijeva i translokacije bakterija iz GIT-a u sustavnu cirkulaciju. Disbioza može dovesti do kronične upale niskog stupnja što je opaženo kod bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva ili depresijom³⁵. S druge strane, mikrobiota crijeva također može

imati povoljan utjecaj na HPA os i sudjelovati u inhibiciji povećanog oslobađanja kortizola⁴⁰. Mesaoui i suradnici proveli su dva istraživanja, i to na štakorima i zdravim dobrovoljcima. Kod štakora koji su dobivali probiotike dokazali su da dolazi do smanjenog anksioznog ponašanja u odnosu na placebo grupu. Također, kod zdravih ljudi koji su dobivali probiotike dokazali su da dolazi do ublažavanja psihološkog stresa u odnosu na placebo grupu⁴¹. Iz navedenog proizlazi da probiotici mogu ublažavati simptome depresije i anksioznosti, a ujedno ukazuje da mikrobiota crijeva utječe na HPA os⁴⁰.

Utjecaj mikrobiote crijeva na crijevno-mozgovnu os

Ljudska crijeva sadrže više od 100 različitih bakterijskih vrsta od kojih su najbrojniji *Firmicutes* (poput *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* i *Ruminococcus*) koji čine 60 % mikrobiote crijeva i *Bacteroidetes* (poput *Bacteroides* i *Pervotella*) koji čine 15 %⁴². Mikrobiota crijeva uključena je u regulaciju metabolizma glukoze, lipida i aminokiselina, a osim toga, utječe i na imunološki odgovor te služi kao barijera koja štiti domaćina od patogenih mikroorganizama. Upravo simbiotski odnos mikrobiote crijeva vrlo je važan za normalno održavanje crijevne homeostaze². U regulaciji crijevne homeostaze od strane mikrobiote crijeva zaslužni su njihovi metaboliti kao što su kratkolančane masne kiseline (engl. *short-chain fatty acid*; SCFA)⁴³. SCFA su organske kiseline s duljinom lanca do šest atoma ugljika, koje nastaju anaerobnom fermentacijom neprobavljivih polisaharida poput vlakna ili rezistentnog škroba u debelom crijevu. Uglavnom mikrobiota crijeva proizvodi octenu (C2), propionsku (C3) i maslačnu (C4) kiselinu koje imaju vrlo povoljan učinak na zdravlje domaćina jer njihovi lokalni učinci održavaju crijevnu barijeru, stvaraju sluz i reguliraju upalu (imaju protuupalno djelovanje)⁴⁴. Osim njih, mikrobiota crijeva proizvodi i druge spojeve koji imaju povoljan učinak na domaćina, a to su vitamini, žučne soli i bakteriocini⁴⁵.

Dosadašnja istraživanja ukazuju da mikrobiota crijeva ima utjecaj na crijevno-mozgovnu os tako što proizvodnjom neurotransmitora i metabolita može stimulirati živčane reflekse u CNS-u i ENS-u, pa se iz toga razloga sve češće počinje koristiti

termin mikrobiota-crijevno-mozgovna os (engl. *microbiota-gut-brain axis*; MGBA)⁴³. Proizvodnjom neurotransmitora kao što su gama-amino-maslačna kiselina (engl. *γ-aminobutyric acid*; GABA), serotonin, dopamin, noradrenalin, histamin i acetilkolin, mikrobiota crijeva može na lokalnoj razini stimulirati ENS, te putem njega slati signale do CNS-a⁴⁵. S druge strane, sa SCFA, mikrobiota crijeva može utjecati na ENS i CNS tako što stimulira enteroendokrine stanice da oslobađaju gastrointestinalne hormone ili peptide kao

Poznavanje interakcije bioaktivnih molekula, kao i isprepletenosti organskih sustava, ključno je u razumijevanju neuroimunoendokrinih mehanizama koji reguliraju homeostazu organizma, ali predstavljaju i ciljne mete za razvijanje novih terapijskih pristupa.

što su kolekistokinin, neuropeptid Y, peptid YY, glukagonu sličan peptid 1 (engl. *glucagone like peptide 1*; GLP-1) i druge, a oni mogu djelovati lokalno na ENS te putem vagalnog živca ili sustavnim cirkulacijom na CNS⁴⁶. Nadalje, kako je već navedeno, mikrobiota crijeva može utjecati na HPA os, a to je dokazano istraživanjima koja su provedena na životinjama bez mikroba (engl. *germ-free*; GF)⁴⁷. Na primjer, Crumeyrolle-Arias i suradnici proveli su istraživanje na GF i SPF (engl. *specific pathogen free*) štakorima. Kod GF štakora, kao odgovor na stres, utvrđeno je povećano oslobađanje CRH-a i ACTH-a u odnosu na SPF štakore. Ovo ukazuje da postoji interakcija između HPA osi i mikrobiote crijeva⁴⁸. Mikrobiota crijeva može direktno ili indirektno utjecati na metabolizam triptofana koji je esencijalna aminokiselina, a razlikuje se od ostalih aminokiselina po tome što u svojoj strukturalnoj građi sadrži indolni prsten. Metaboliziranjem triptofana nastaju serotonin, kinurenin, triptamin i indolni spojevi koji mogu poslužiti mikrobioti crijeva da utječe na crijevno-mozgovnu os⁴³.

Još jedna od važnih molekula izvedenih iz mikrobiote crijeva jest lipopolisaharid (LPS) koji čini glavnu komponentu vanjske membrane gram-negativnih bakterija. LPS se oslobađa kada gram-negativne bakterije odumru ili ako je njihova stanična membrana uništena⁴⁹. Ova je molekula

proupalni endotoksin koji se veže na TLR4 (engl. *toll-like receptor 4*)⁴⁰. TLR4 je član obitelji *toll-like* receptora koji imaju vrlo važnu, dvojaku ulogu – prepoznavanje patogenih mikroorganizama i aktivacija imunološkog sustava⁴⁶. Receptor je izražen na imunološkim stanicama pa te stanice mogu prepoznati LPS, što u konačnici potiče proizvodnju proupalnih citokina i aktivacije upalnog procesa⁴⁹. Također, TLR4 je izražen na vagalnim aferentnim neuronima, enteričkim neuronima i EGC-ima, što ukazuje na to da mikrobiota crijeva putem LPS-a može utjecati na crijevno-mozgovnu os i na taj način aktivirati imunološki odgovor^{46,50}. Ako se naruši integritet crijevne barijere, dolazi do translokacije crijevnih gram-negativnih bakterija što će aktivirati imunološki sustav, a ovakav imunološki odgovor povezan je s depresijom i anksioznošću jer je kod takvih bolesnika primijećena povećana ekspresija TLR4⁵¹.

Sve veći broj istraživanja ukazuje na to da mikrobiota crijeva ima ulogu u razvoju neuropsiholoških, gastrointestinalnih i metaboličkih poremećaja, pa iz toga razloga mogu biti vrlo važni u razvijanju terapijskih metoda koje ciljano djeluju na mikrobiotu crijeva⁵². GABA je glavni inhibitory neurotransmitor u CNS-u, a poremećaj u GABAergicnom sustavu povezan je s depresijom, anksioznošću i shizofrenijom⁵¹. Utjecaj mikrobiote crijeva na GABAergicni sustav pokazali su Bravo i suradnici u svojem istraživanju koje su proveli na miševima. Oni su utvrdili da *Lactobacillus rhamnosus* može povećati koncentraciju GABA-e u hipokampusu i time smanjiti anksiozno i depresivno ponašanje kod miševa. Nadalje, utvrdili su da mikrobiota crijeva regulira GABA signalizaciju putem vagalnog živca⁵³. Također i druga istraživanja pokazuju povoljan učinak mikrobiote crijeva, pa se preporučuje primjena prebiotika i probiotika koji mogu utjecati na navedene poremećaje⁵¹. Prebiotici (neprobavljiva vlakna) mogu pomoći u održavanju zdrave mikrobiote crijeva tako što poboljšavaju homeostazu crijeva, smanjuju propusnost crijevne barijere i pridonose povećanom proizvodnjom SCFA-a. Isto, probiotici (žive bakterije) imaju povoljan učinak tako što poboljšavaju sastav i raznolikost mikrobiote crijeva, smanjuju propusnost crijevne barijere i sprječavaju translokaciju bakterija, poboljšavaju cijeljenje rana u crijevima, potiskuju rast patogenih bakterija, a

pojačavaju rast dobrih bakterija koje čine normalnu mikrobiotu crijeva⁵². Stoga, primjena prebiotika i probiotika može pomoći kao dodatna terapija u ublažavanju simptoma i liječenju navedenih poremećaja⁵¹.

CRIJEVNO-MOZGOVNA OS I NEUROPSIHOLOŠKI POREMEĆAJI

Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest (engl. *Parkinson's disease*; PD), odmah nakon Alzheimerove bolesti (engl. *Alzheimer's disease*; AD), predstavlja najzastupljeniji neurodegenerativni poremećaj⁵⁴. Ova bolest zahvaća većim dijelom stariju populaciju, od 65 godina i više, a češće se pojavljuje kod muškaraca nego kod žena⁵⁵. Obilježje PD-a jest izumiranje dopaminergičkih neurona u bazalnom gangliju (lat. *substantia nigra*) smještenom u srednjem mozgu, a to u konačnici rezultira nedostatkom dopamina unutar striatuma i stvaranjem inkluzivnih tijela, to jest Lewyjevih tijela koja nastaju abnormalnom agregacijom proteina α -sinukleina⁵⁶. Također, kod bolesnika s PD-om primijećeno je da se abnormalna agregacija α -sinukleina pojavljuje ne samo u mozgu nego i u leđnoj moždini, simpatičkom i parasimpatičkom živčanom sustavu te ENS-u.

Pojava abnormalnih agregacija α -sinukleina u ostalim živčanim sustavima može biti povezana s nemotoričkim simptomima⁵⁷. Motorički simptomi PD-a su drhtanje u mirovanju, ukočenost mišića i posturalna nestabilnost, dok su nemotorički simptomi poremećaj sensorike (osjeta mirisa i boli), depresija i gastrointestinalna disfunkcija. Nemotorički simptomi smatraju se vrlo važnima za rano dijagnosticiranje PD-a jer se pojavljuju puno prije motoričkih simptoma⁵⁸. Gastrointestinalna disfunkcija jedan je od najčešćih nemotoričkih simptoma, a pojavljuje se u obliku mučnine, zatvora, disfagije, nadutosti, odgođenog pražnjenja želuca i defekacijske disfunkcije⁵⁹. Kako se ovi simptomi pojavljuju puno prije motoričkih simptoma, mnoga istraživanja predložila su hipotezu da sve započinje od poremećaja ENS-a. Na primjer, Braak i suradnici prepostavljaju da abnormalna agregacija α -sinukleina započinje u ENS-u i zatim se širi putem vagalnog živca do mozga⁶⁰. Nasuprot tome, neka istraživanja upu-

ćuju da se zapravo abnormalna agregacija α -sinukleina širi od CNS-a do ENS-a, pa se pretpostavlja da je gastrointestinalna disfunkcija nastala zbog oštećenja CNS-a⁵⁹.

Naime, kada dolazi do oštećenja CNS-a ili ENS-a kod bolesnika s PD-om, odgovor možda može dati upravo mikrobiota crijeva. Dakle, neka istraživanja predlažu da agregacija može biti potaknuta promjenama na razini mikrobiote crijeva, a pritom se misli na to da nije uzrokovano patogenim bakterijama ili toksinima unesenim u organizam⁵⁸. Neuravnotežena mikrobiota crijeva, to jest disbioza može povećati propusnost crijevne barijere i dovesti do translokacije bakterija, što u konačnici stimulira imunološki sustav zbog povećane ekspresije TLR4. Povećana ekspresija TLR4 dovodi do povećane razine oksidativnog stresa u crijevima, a oksidativni stres može aktivirati enterične neurone i EGC-ove koji mogu pridonijeti abnormalnoj agregaciji α -sinukleina i njegovom nakupljanju u ENS-u, koja se zatim može proširiti do mozga vagalnim ili sistemskim putem^{56,61}. Naime, nemoguće je utvrditi je li disbioza uzrok ili posljedica PD-a, ali nam može pomoći u boljem razumijevanju komunikacijskih putova koji se događaju u crijevno-mozgovnoj osi i dovesti do razvoja novih terapijskih metoda⁵⁸. Trenutačno ne postoji pravi lijek za PD, a za ublažavanje simptoma koristi se levodopa. Istraživanja koja su provedena o utjecaju probiotika, prebiotika i sinbiotika u prehrani, pokazuju da se njima može utjecati na mikrobiotu crijeva na način da smanjuju propusnost crijevne barijere, sprječavaju translokaciju bakterija i smiruju prouplani odgovor, što povoljno utječe na ENS, a putem vagalnog živca povoljno djeluje na CNS. Primjenom probiotika, prebiotika i sinbiotika vraća se normalna funkcija crijeva, što može dovesti do bolje adsorpcije levodope i boljeg ublažavanja simptoma^{56,58}.

Stres, anksioznost i depresija

Stres, anksioznost i depresija, iako se razlikuju, tri su međusobno povezana pojma. Stres je jedan od najčešćih uzroka za razvoj psiholoških poremećaja kao što su anksioznost i depresija³⁹. Razlikujemo akutni i kronični stres, a oba tipa mogu utjecati na mikrobiotu crijeva i time povećati rizik za razvoj neuropsiholoških poremećaja⁴⁰. Kod akutnog stresa može doći do promjene sastava

mikrobiote crijeva, dok kod kroničnog stresa može doći do neuravnotežene mikrobiote crijeva i pojave kronične upale niskog stupnja^{35,40}. Anksioznost i depresija najčešći su psihološki poremećaji i predstavljaju javno-zdravstveni problem. Anksioznost je okarakterizirana kao emocionalno stanje koje prate napetost, zabrinutost, strah i fizičke promjene poput ubrzanog rada srca, bolova u mišićima, stezanju u prsima i druge. S druge strane, depresija je okarakterizirana kao stanje lošeg raspoloženja, gubitka interesa, osjećaja krivnje, gubitka apetita, nesanice i beznada⁶². Veza između stresa, anksioznosti i depresije jest ta što jedno stanje može dovesti do drugog ako se ne liječi. Na primjer, anksioznost može biti posljedica stresa, a dugotrajna i neliječena anksioznost može se razviti u depresiju⁶³.

Kako kod stresa tako i kod anksioznosti i depresije primijećena je promjena u sastavu i stabilnosti mikrobiote crijeva⁶⁴. Na primjer, Yu i suradnici utvrdili su da kod štakora s depresivnim poremećajem dolazi do značajnog povećanja relativne količine gram-negativnih bakterija roda *Bacteroides*, dok se značajno smanjila relativna količina gram-pozitivnih bakterija koljena *Firmicutes*⁶⁵. Također su Jiang i suradnici utvrdili da je u uzorcima stolice kod pacijenata s depresijom prisutna prekomjerna zastupljenost gram-negativnih bakterija koljena *Bacteroidetes* i *Proteobacteria* te gram-pozitivnih bakterija koljena *Actinobacteria*, a nedovoljna zastupljenost gram-pozitivnih bakterija koljena *Firmicutes*⁶⁶. Upravo neuravnotežena mikrobiota crijeva, to jest povećane količine gram-negativnih bakterija, dovest će do povećane razine LPS-a koji se vežu na TLR4 i time potiču imunološke stanice da proizvode proupalne citokine. Povećana količina proupalnih citokina aktivirat će imunološki sustav i HPA os, a konstantna neuravnoteženost mikrobiote crijeva može dovesti do disfunkcije ovih sustava⁶⁷. Ovo je, na primjer, primijećeno kod kroničnog stresa koji uzrokuje povećanu propusnost crijevne barijere i time dovodi do dugotrajnog upalnog procesa i prekomjerne aktivnosti HPA osi, a ovako izazvana kronična upala čini imunološki sustav neosjetljivim na inhibicijske učinke kortizola⁶⁸. Navedene promjene primijećene su kod bolesnika s depresijom koji pokazuju povećanu propusnost crijevne barijere i povišena serumska antitijela protiv

LPS-a⁶⁷. Iz navedenog proizlazi da anksioznost i depresija nisu samo psihološki poremećaj nego i sistemski jer dovode i do poremećaja u probavnom, imunološkom i neuroendokrinom sustavu⁶⁴. To nam ujedno ukazuje na ulogu crijevno-mozgovne osi jer oštećenje jednog ili više njezinih komunikacijskih putova upravo vodi ka razvoju psiholoških poremećaja⁶⁹. Još bolje možemo razumjeti ulogu crijevno-mozgovne osi pomoću mikrobiote crijeva koja može uzrokovati ponašanje slično anksioznosti i depresiji, a to se dokazalo u istraživanjima provedenim na GF životinjama⁶⁷. Na primjer, Zheng i suradnici transplantirali su fekalnu mikrobiotu od bolesnika s depresijom u GF miševе te su time dokazali da se kod njih razvilo ponašanje slično depresiji uspoređujući s GF miševima kojima je transplantirana fekalna mikrobiota zdravih ljudi. Također, ističu da se ponašanje slično depresiji razvilo kroz promjene u metabolizmu domaćina⁷⁰. Drugi primjer, Kelly i suradnici prvo su štakorima osiromašili mikrobiotu crijeva liječenjem antibiotskim koktelima te su jednoj skupini štakora transplantirali fekalnu mikrobiotu bolesnika s depresijom, a drugoj, kontrolnoj skupini transplantirali su fekalnu mikrobiotu zdravih ljudi. Time su dokazali da je kod štakora kojima je transplantirana fekalna mikrobiota od bolesnika s depresijom došlo do razvoja ponašanja sličnog depresiji, ali i do anhedonije, anksioznosti i poremećaj metabolizma triptofana uspoređujući s kontrolnom skupinom⁷¹.

Nadalje, istraživanja upućuju da antibiotici i loša prehrana mogu dovesti do neuravnotežene mikrobiote crijeva i dovesti do disfunkcije crijevno-mozgovne osi, što u konačnici može povećati rizik za razvoj psiholoških poremećaja i drugih bolesti⁶⁹. Lurie i suradnici u svojem su istraživanju dokazali da antibiotici mogu povećati rizik za razvoj anksioznosti i depresije, a rizik ovisi o dozi i vremenu upotrebe antibiotika⁷². S druge strane, loša prehrana, odnosno hrana koja sadrži prekomjernu količinu zasićenih masti, šećera i aditiva može štetno dijelovati na mikrobiotu crijeva i pritom povećati rizik za razvoj anksioznosti i depresije, što ukazuje i na to da loša prehrana može dovesti do disfunkcije crijevno-mozgovne osi⁶⁹.

Kako mikrobiota crijeva može utjecati na psihološke poremećaje, onda ona može omogućiti razvoj novih terapijskih metoda u liječenju tih

poremećaja. Dosadašnja istraživanja pokazuju da probiotici imaju pozitivan učinak u liječenju stresa, anksioznosti i depresije tako što ublažavaju simptome, ali potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli važni mehanizmi crijevno-mozgovne osi, što može pridonijeti razvoju boljih terapijskih metoda^{62, 67}. Trenutačno se za novu terapijsku metodu koristi termin „psihobiotici“, koji ne uključuje samo probiotike nego i prebiotike, prehranu i vježbanje kako bi se na povoljan način utjecalo na mikrobiotu crijeva i ujedno na crijevno-mozgovnu os⁶⁴. Za psihobiotike potrebno je još provesti daljnja istraživanja kako bi postali izravna i/ili dodatna terapija za psihološke, ali i neurodegenerativne poremećaje. Možda se u budućnosti pojave kao nova terapija u liječenju neuropsiholoških poremećaja⁷³.

CRIJEVNO-MOZGOVNA OS I GASTROINTESTINALNI POREMEĆAJI

Gastrointestinalni poremećaji, koji pokazuju sve veću učestalost u svijetu, upalna su bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*; IBD) i sindrom iritabilnog crijeva (IBS)⁷⁴. IBD je kronično upalno stanje koje zahvaća GIT, a razlikujemo dvije podvrste: Crohnovu bolest (engl. *Crohn's disease*; CD) i ulcerozni kolitis (UC), koje imaju neke slične karakteristike⁷⁵. CD se može pojaviti u tankom i debelom crijevu, a ima simptome poput bolova u trbuhu, proljeva, mučnine, povraćanja i gubitka težine, dok se UC pojavljuje samo u debelom crijevu (prvenstveno u rektalnom području) i ima simptome poput bolova u trbuhu, rektalnog krvarenja i krvavog proljeva⁷⁶. Za sada još uvijek nije poznat točan uzrok IBD-a, ali pretpostavlja se da ulogu u nastajanju i napredovanju bolesti ima genetska osjetljivost, čimbenici okoliša, neuravnotežena mikrobiota crijeva i disfunkcionalni imunološki sustav⁷⁵. S druge strane, IBS je funkcionalni poremećaj crijeva sa simptomima poput bolova u trbuhu, nadutosti i abnormalne defekacije⁷⁷. IBS se može pojaviti kao kronični ili ponavljajući poremećaj, a točan uzrok još uvijek nije u potpunosti razjašnjen⁴³. Dosadašnja istraživanja ukazuju na to da se IBS može razviti nakon upalnog ili zaraznog procesa⁷⁴, ili čak može biti posljedica intolerancije na hranu, stresa, disbalansa hormona ili neuravnotežene mikrobiote crijeva⁷⁸.

Trenutačne spoznaje o crijevno-mozgovnoj osi možda mogu pomoći u boljem razumijevanju i daljnjem istraživanju IBD-a i IBS-a. Kako kod obiju bolesti dolazi do poremećaja u mikrobioti crijeva, onda upravo ona može biti ključna za njihovo bolje razumijevanje te razumijevanje uloge crijevno-mozgovne osi⁴³. Kod bolesnika s IBD-om dolazi do disbioze koja uzrokuje smanjen broj bakterija koljena *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, a povećan broj bakterija koljena *Proteobacteria*, posebno *Escherichia coli*⁷⁹. Disbioza dovodi do upalnih procesa, ali i do promjene metabolizma mikrobiote crijeva⁸⁰. Na primjer, promjena u metabolizmu triptofana može dovesti do preusmjerenja sinteze serotonina u kinurenin, a promjene u homeostazi serotonina mogu dovesti do razvoja poremećaja raspoloženja kod bolesnika s IBD-om⁴³. Isto, upalni procesi uzrokovani disbiozom dovode do povećane razine proupalnih citokina koji mogu putem vagalnog živca ili sustavnim krvotokom djelovati na CNS i HPA os što za posljedicu dovodi do promjena u ponašanju⁷⁹. Ovo nam ukazuje kako promjene u metabolizmu mikrobiote crijeva i upalni procesi uzrokovani disbiozom mogu putem crijevno-mozgovne osi dovesti do razvoja depresije kod bolesnika s IBD-om⁴³. Pellissier i suradnici u svojem su istraživanju otkrili da je polovica bolesnika s IBD-om u stanju psihološke ranjivosti, a takva stanja čak mogu prethoditi početnoj dijagnozi IBD-a⁸¹. Također, i ostala istraživanja navode da progresija bolesti dovodi do loših psiholoških stanja⁸⁰. Ujedno, stres, anksioznost i depresija isto mogu putem crijevno-mozgovne osi dovesti do neuravnotežene funkcije imunološkog, neuroendokrinog i probavnog sustava, što može utjecati na progresiju IBD-a⁸². Za psihološki se stres pokazalo da kod bolesnika s UC-om može inducirati LPS-stimulirane proupalne citokine, infiltraciju upalnih stanica, aktivaciju trombocita i reaktivne metabolite kisika sa smanjenim protokom krvi u sluznici i u rektalnoj sluznici⁸³, dok kod bolesnika s CD-om može dovesti do promjena u neupalnim područjima i pogoršati upalne lezije⁸⁴. Naime, treba naglasiti kako su istraživanja ukazala da postoji interakcija između mikrobiote crijeva i IBD-a, ali ujedno to ne znači da je mikrobiota crijeva uzročnik⁸⁰. Kako mikrobiota crijeva ima ulogu u IBD-u, onda se preporučuje uporaba probiotika ili prebiotika, ali samo kod bolesnika s

UC-om jer su dosadašnja istraživanja pokazala da kod bolesnika s CD-om probiotici i prebiotici ne pokazuju povoljne učinke. Znači, kod bolesnika s UC-om primjena određenih probiotika može pomoći u induciranju i održavanju remisije, dok prebiotici mogu uspješno smanjiti upalu i postići remisiju⁷⁹. Isto, uporaba antidepresiva može kod bolesnika s IBD-om imati blagotvorne učinke⁸⁵, ali potrebna su daljnja istraživanja jer ne postoje konkretni dokazi da antidepresivi mogu ublažiti upalne procese, to jest da imaju protuupalno djelovanje⁸⁶.

Kod IBS-a razlikujemo četiri podvrste: IBS sa zatorom (engl. *IBS with constipation*; IBS-C), IBS s proljevom (engl. *IBS with diarrhea*; IBS-D), IBS s miješanim crijevnim navikama (engl. *IBS with mixed bowel habits*; IBS-M) i nerazvrstani IBS⁸⁷. Dosadašnji podatci pokazuju da je IBS-M najrasprostranjenija podvrsta, a zatim slijede IBS-D i IBS-C⁸⁸. Disbioza kod IBS-a dovodi do promjene u sastavu mikrobiote crijeva što uzrokuje promjene u crijevnoj pokretljivosti, povećava propusnost crijevne barijere, dovodi do pojave kronične upale niskog stupnja, a to ujedno sve utječe na ENS i ostale dijelove crijevno-mozgovne osi. Naime, mnoga istraživanja pokazuju različite podatke o promjeni sastava mikrobiote crijeva, a pogotovo se unutar samih podvrsta IBS-a razlikuju te promjene⁸⁷. Općenito, kod bolesnika s IBS-om podatci navode da dolazi do relativnog povećanja proupalnih bakterijskih vrsta u koje ubrajamo i bakterije obitelji *Enterobacteriaceae*, uz paralelno smanjenje bakterijskih vrsta roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Smanjen broj bakterijskih vrsta roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* može pridonijeti smanjenom proizvodnjom SCFA-a i bakteriocina, a ti su spojevi vrlo važni jer povoljno djeluju na imunološki sustav domaćina i onemogućuju rast patogenim bakterijama u crijevima⁸⁹. Mnoga istraživanja pretpostavljaju da postoji korelacija između promjena u sastavu mikrobiote crijeva i razvoja IBS-a⁴³. Na primjer, Halvorson i suradnici svojim su istraživanjem pokazali da se nakon akutnog zaraznog gastroenteritisa može znatno povećati rizik za pojavu predisponiranog IBS-a, takozvanog poslijezaraznog IBS-a (engl. *post-infectious IBS*; PI-IBS)⁹⁰. Kako su i ostala istraživanja utvrdila ovu činjenicu, onda se navodi da bi PI-IBS možda mogao biti

najsnažniji dokaz da je mikrobiota crijeva važna za razvoj IBS-a⁹¹. Također, istraživanja navode da nakon akutnog zaraznog gastroenteritisa može doći do razvoja anksioznosti i depresije što ujedno može utjecati na daljnje razvijanje PI-IBS-a⁷⁷. Ovo je isto primijećeno kod bolesnika s IBS-om te se navodi da je razvoj psiholoških poremećaja učestao kod tih bolesnika, a razlog pojave anksioznosti i depresije povezuje se s promjenom u metabolizmu triptofana, slično kao kod bolesnika s IBD-om⁴³. Osim mikrobiote crijeva, istraživanja navode da i psihološki stres pogoduje razvoju IBS-a jer stres može utjecati na crijevnu osjetljivost, pokretljivost, izlučivanje, propusnost barijere i imunološki sustav putem crijevno-mozgovne osi⁸⁸. Istraživanja su pokazala da je kronični stres jedan o važnih čimbenika koji može inducirati disbiozu, pa zbog toga ima ključnu ulogu u patogenezi IBS-a⁹². Kako mikrobiota crijeva i psihološki poremećaji utječu na razvoj IBS-a, onda se na temelju njih razvijaju terapijske metode. Dosadašnja istraživanja navode kako primjena probiotika ima povoljan utjecaj na poboljšavanje simptoma IBS-a, dok se za prebiotike navode pozitivni i negativni učinci pa su za prebiotike potrebna daljnja istraživanja^{87, 89}. Primjena antidepresiva može imati blagotvorne učinke kod bolesnika s IBS-om, ali kao i kod IBD-a, potrebna su daljnja istraživanja zbog organičenog broja podataka⁹³.

ZAKLJUČAK

Crijevno-mozgovna os, kao dvosmjerna komunikacija posredovana različitim signalnim molekulama, utječe na brojne fiziološke i patološke procese u organizmu. Poznavanje interakcije bioaktivnih molekula, kao i isprepletenosti organskih sustava, ključno je u razumijevanju neuroimunoendokrinih mehanizama koji reguliraju homeostazu organizma, ali predstavljaju i ciljne mete za razvijanje novih terapijskih pristupa.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015;28:203-9.

2. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:306-14.
3. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213-20.
4. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1992;33:825-30.
5. Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:184-93.
6. Furness JB. *The Enteric Nervous System*. 1st Edition. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2006;3-78.
7. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53:865-71.
8. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146:1500-12.
9. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:286-94.
10. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol* 2014;817:39-71.
11. Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:338-51.
12. Dong H, Jiang Y, Srinivasan S, Mittal RK. Morphological, immunocytochemical, and functional characterization of esophageal enteric neurons in primary culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;305:129-38.
13. Hansen MB. The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. *Pharmacol Toxicol* 2003;92:249-57.
14. Gonkowski S, Gajęcka M, Makowska K. Mycotoxins and the enteric nervous system. *Toxins* 2020;12:461.
15. Yoo BB, Mazmanian SK. The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity* 2017;46:910-26.
16. Fleming MA, Ehsan L, Moore SR, Levin DE. The enteric nervous system and its emerging role as a therapeutic target. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2020; 8024171. [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2020/8024171/>.
17. Furness JB. Integrated neural and endocrine control of gastrointestinal function. *Adv Exp Med Biol* 2016;891:159-73.
18. Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S et al. Enteric glial cells: a new frontier in neurogastroenterology and clinical target for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:433-49.
19. Boesmans W, Hao MM, Fung C, Li Z, Van den Haute C, Tack J et al. Structurally defined signaling in neuro-glia units in the enteric nervous system. *Glia* 2019;67:1167-78.
20. Goldstein AM, Hofstra RMW, Burns AJ. Building a brain in the gut: development of the enteric nervous system. *Clin Genet* 2013;83:307-16.
21. Rothstein M, Bhattacharya D, Simoes-Costa M. The molecular basis of neural crest axial identity. *Dev Biol* 2018;444:170-80.
22. Nagy N, Goldstein AM. Enteric nervous system development: a crest cell's journey from neural tube to colon. *Semin Cell Dev Biol* 2017;66:94-106.
23. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, Panetsos F, Gines RF, Papa M et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I – a physiological perspective. *Front Neurosci* 2019;13:854.
24. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 2011;334:98-101.
25. Browning KN, Verheijden S, Boeckstaens GE. The vagus nerve in appetite regulation, mood and intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2017;152:730-44.
26. Howland RH. Vagus nerve stimulation. *Curr Behav Neurosci Rep* 2014;1:64-73.
27. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol* 2016;594:5781-90.
28. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. *Physiol Meas* 2017;38:89-118.
29. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front Psychiatry* 2018;9:44.
30. Browning KN, Travagli RA. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol* 2014;4:1339-68.
31. Berthoud HR. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:64-72.
32. Metz CN, Pavlov VA. Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicatome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018;315:651-8.
33. Wang YB, de Lartigue G, Page AJ. Dissecting the role of subtypes of gastrointestinal vagal afferents. *Front Physiol* 2020;11:643.
34. Chang RB. Body thermal responses and the vagus nerve. *Neurosci Lett* 2019;698:209-16.
35. Farzi A, Fröhlich EF, Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics* 2018;15:5-22.
36. Rachdaoui N, Sarkar DK. Pathophysiology of the effects of alcohol abuse on the endocrine system. *Alcohol Res* 2017;38:255-76.
37. Karin O, Raz M, Tendler A, Bar A, Korem Kohanim Y, Milo T et al. A new model for the HPA axis explains dysregulation of stress hormones on the timescale of weeks. *Mol Syst Biol* 2020;16:9510.
38. Rao RT, Androulakis IP. Modeling the sex differences and interindividual variability in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 2017;158:4017-37.
39. Tafet GE, Nemeroff CB. Pharmacological treatment of anxiety disorders: the role of the HPA axis. *Front Psychiatry* 2020;11:443.
40. Liu L, Zhu G. Gut-brain axis and mood disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:223.

41. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdj A et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105:755-64.
42. Wang SZ, Yu YJ, Adeli K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis. *Microorganisms* 2020;8:527.
43. Bosi A, Banfi D, Bistoletti M, Giaroni C, Baj A. Tryptophan metabolites along the microbiota-gut-brain axis: an interkingdom communication system influencing the gut in health and disease. *Int J Tryptophan Res* 2020;13:1-25.
44. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol* 2020;11:25.
45. Baj A, Moro E, Bistoletti M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci* 2019;20:1482.
46. Cani PD, Knauf C. How gut microbes talk to organs: the role of endocrine and nervous routes. *Mol Metab* 2016;5:743-52.
47. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 2016;13:43.
48. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Daugé V et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42:207-17.
49. Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J* 2020;133:826-33.
50. Cerantola S, Caputi V, Marsilio I, Ridolfi M, Faggin S, Bistoletti M et al. Involvement of enteric glia in small intestine neuromuscular dysfunction of toll-like receptor 4-deficient mice. *Cells* 2020;9:838.
51. Kim YK, Shin C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Curr Neuropharmacol* 2018;16:559-73.
52. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs* 2016;30:1019-41.
53. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16050-5.
54. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17013.
55. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017;124:901-5.
56. Caputi V, Giron MC. Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2018;19:1689.
57. Santos SF, de Oliveira HL, Yamada ES, Neves BC, Pereira A. The gut and Parkinson's disease – a bidirectional pathway. *Front Neurol* 2019;10:574.
58. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:4121.
59. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:10609-20.
60. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
61. Bullich C, Keshavarzian A, Garssen J, Kraneveld A, Perez-Pardo P. Gut vibes in Parkinson's disease: the microbiota-gut-brain axis. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6:639-51.
62. Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S, Li Y, Lv W, Chen W et al. Effects of probiotics on depressive and anxiety variables in healthy participants under stress conditions or with a depressive or anxiety diagnosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol* 2020;11:421.
63. Lew LC, Hor YY, Yusoff NAA, Choi SB, Yusoff MSB, Roslan NS et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr* 2019;38:2053-64.
64. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. *Neurotherapeutics* 2018;15:36-59.
65. Yu M, Jia H, Zhou C, Yang Y, Zhao Y, Yang M et al. Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. *J Pharm Biomed Anal* 2017;138:231-9.
66. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015;48:186-94.
67. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci* 2019;13:1361.
68. de Punder K, Pruimboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol* 2015;6:223.
69. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci* 2018;19:1592.
70. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by host's metabolism. *Mol Psychiatry* 2016;21:786-96.
71. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016;82:109-18.
72. Lurie I, Yang YX, Haynes K, Mamtani R, Boursi B. Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1522-8.
73. Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2020;60:477-502.
74. Ozer M, Bengi G, Colak R, Cengiz O, Akpınar H. Prevalence of irritable bowel syndrome-like symptoms using Rome IV criteria in patients with inactive inflammatory bowel disease and relation with quality of life. *Medicine* 2020;99:20067.

75. Zeng Z, Mukherjee A, Varghese AP, Yang XL, Chen S, Zhang H. Roles of G protein-coupled receptors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2020;26:1242-61.
76. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA* 2013;309:2150-8.
77. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol* 2014;20:14105-25.
78. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:715-23.
79. Sinagra E, Utzeri E, Morreale GC, Fabbri C, Pace F, Anderloni A. Microbiota-gut-brain axis and its affect inflammatory bowel disease: pathophysiological concepts and insights for clinicians. *World J Clin Cases* 2020;8:1013-25.
80. Zhao L, Xiong Q, Sary CM, Mahgoub OK, Ye Y, Gu L et al. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke. *J Neuroinflammation* 2018;15:339.
81. Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:653-62.
82. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;144:36-49.
83. Mawdsley JE, Macey MG, Feakins RM, Langmead L, Rampton DS. The effect of acute psychologic stress on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;131:410-9.
84. Magro F, Vieira-Coelho MA, Fraga S, Serrão MP, Veloso FT, Ribeiro T et al. Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:216-24.
85. Hall BJ, Hamlin PJ, Gracie DJ, Ford AC. The effect of antidepressants on the course of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;2047242. [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2018/2047242/>.
86. Collins SM. Interrogating the gut-brain axis in the context of inflammatory bowel disease: a translational approach. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:493-501.
87. Mari A, Baker FA, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The evolving role of gut microbiota in the management of irritable bowel syndrome: an overview of the current knowledge. *J Clin Med* 2020;9:685.
88. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes* 2016;7:365-83.
89. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther* 2018;35:289-310.
90. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-9.
91. Bennet SMP, Öhman L, Simrén M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2015;9:318-31.
92. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:14126-31.
93. Oh SJ, Takakura W, Rezaie A. Shortcomings of trials assessing antidepressants in the management of irritable bowel syndrome: a critical review. *J Clin Med* 2020;9:2933.