

Uloga mikrobioma u mentalnom zdravlju

The Role of the Microbiome in Mental Health

ALEKSANDAR SAVIĆ^{1,2}

¹Zavod za prve psihotične poremećaje, Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb;

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK — Svjedoci smo evolucije razumijevanja psihijatrijskih poremećaja kroz prizmu osi crijevo-mozak naglašavajući pomak prema integrativnim modelima koji uključuju upalne procese, imuni odgovor i ulogu mikrobioma. Mikrobiom, koji obuhvaća brojne mikroorganizme i njihove metabolite, prepoznat je kao ključni modulator mentalnoga zdravlja, a interakcija se odvija putem neuralnih (živac vagus), imunoloških i endokrinih putova. Crijevne bakterije izravno sudjeluju u sintezi neurotransmitera poput serotonina, GABA-e i dopamina, te proizvode kratkolančane masne kiseline i vitamine (B, K2). Poremećaj ove ravnoteže (disbioza) povećava propusnost crijevne barijere, što dovodi do sistemske upale i neuroinflamacije. Istraživanja potvrđuju specifične mikrobne profile kod brojnih psihijatrijskih poremećaja. Osim veze s psihičkim poremećajima, prepoznat je i potencijal psihobiotika (probiotika i prebiotika), mediteranske prehrane te transplantacije fekalne mikrobiote kao komplementarnih metoda liječenja. Iako su rezultati obećavajući, osobito u modulaciji stresa i kognitivnih funkcija, jasna je potreba za dodatnim strukturiranim istraživanjima. Integracija znanosti o mikrobiomu u psihijatriju nudi put prema personaliziranijem i holističkom pristupu liječenju mentalnih poremećaja.

KLJUČNE RIJEČI: mikrobiom, disbioza, os crijevo-mozak, neuroinflamacija

SUMMARY — We are witnessing an evolution in the understanding of psychiatric disorders through the lens of the gut-brain axis, highlighting a shift toward integrative models that include inflammatory processes, immune response, and the role of the microbiome. The microbiome, which encompasses numerous microorganisms and their metabolites, has been recognized as a key modulator of mental health, with interactions occurring through neural (vagus nerve), immunological, and endocrine pathways. Gut bacteria directly participate in the synthesis of neurotransmitters such as serotonin, GABA, and dopamine, and produce short-chain fatty acids and vitamins (B, K2). A disruption of this balance (dysbiosis) increases the permeability of the intestinal barrier, leading to systemic inflammation and neuroinflammation. Research confirms specific microbial profiles in numerous psychiatric disorders. Beyond the link to mental disorders, the potential of psychobiotics (probiotics and prebiotics), a Mediterranean diet, and fecal microbiota transplantation have been recognized as complementary treatment methods. Although the results are promising, particularly in the modulation of stress and cognitive functions, there is a clear need for additional structured research. The integration of microbiome science into psychiatry offers a path toward a more personalized and holistic approach to treating mental disorders.

KEY WORDS: microbiome, dysbiosis, gut-brain axis, neuroinflammation



1. Uvod

Posljednje desetljeće svjedoči pojačanom interesu za nove modele objašnjavanja psihijatrijskih poremećaja koji nadilaze tradicionalne biološke modele. Ne znači to da se u teorijskim raspravama i znanstvenim istraživanjima nude potpuno novi, nikada viđeni, modeli jer je većina današnjih konceptualizacija mentalnih poremećaja i čimbenika koji na njih utječu bila poznata u nekom obliku i u ranijim fazama. Svijest o ograničenjima modela koji su prevladavali u drugoj polovici 20. stoljeća, kao i sve veći broj kvalitetnih istraživanja o različitim aspektima nastanka i liječenja mentalnih poremećaja, doveli su do potrebe za produbljivanjem znanja o pojedinim zaboravljenim modelima, otkrivanjem novih te njihovom integracijom s već potvrđenim teorijama. Kao dio trenda pomaka od dugo dominantnih monoaminskih teorija u psihijatriji, što se pokazuje i u dolasku u kliničku praksu određenog broja lijekova i terapijskih intervencija koje dje-

luju drugim mehanizmima ili neizravno moduliraju monoaminske sustave na kojima je ranije bio fokus (npr. transkranijnska magnetska stimulacija, ketamin u liječenju depresije ili ksanomelin/trospij klorid u liječenju shizofrenije), bilježi se značajan fokus na teorije koje postuliraju značaj upale i imunog odgovora, kao i veza mozga i probavnog sustava te mikroorganizama koji se nalaze u ljudskom tijelu.

Os mozak-probavni sustav sve se češće identificira kao ključno područje istraživanja u neuroznanosti, a postaje i sve jasnije kako kroz različite mehanizme koji uključuju modulaciju imunog i neuroendokrinog odgovora te proizvodnju neuroaktivnih spojeva ta os može utjecati na psihičke funkcije pa i nastanak ili održavanje psihičkih poremećaja (1, 2, 3). Mikroorganizmi u probavnom sustavu jedna su od ključnih sastavnica spomenute osi i njezina funkcioniranja pa je u skladu s tim istraživanjima pokazano kako poremećaj njihova sastava i ravnoteže utječe na funkcioniranje mozga

i posljedično na mentalno zdravlje. Kako rastući broj istraživanja ovih mehanizama opetovano jasno dokazuje njihovu značajnu ulogu, očito je da se time otvara prostor mogućih novih intervencija koje bi kao isključive ili komplementarne, u rasponu od protektivnih i preventivnih do kurativnih, pomogle u rješavanju terapijskih slijepih pjega i slabosti u suvremenoj psihijatriji (4).

2. Mikrobiom

Ljudsko tijelo je dom velikog broja mikroorganizama koji su neophodni za održavanje fiziološke ravnoteže. U literaturi se navodi kako se u našem gastrointestinalnom sustavu nalaze bilijuni mikroorganizama (1). Iako se mikrobiota i mikrobiom često upotrebljavaju kao jednoznačni pojmovi, postoje razlike koje mogu biti značajne u kontekstu razumijevanja uloge tih mikroorganizama. Skup svih mikroorganizama u nekom sustavu ili na nekom području zajednički je poznat kao mikrobiota, a premda se često misli da uključuje samo bakterije, zapravo obuhvaća sve mikroorganizme. Bakterije ipak čine više od 90 % mikroorganizama u probavnom sustavu. S druge strane, mikrobiom je nešto širi pojam te podrazumijeva osim mikroorganizama i njihova genoma i sve njihove metaboličke produkte te uvjete sustava u kojemu se nalaze. Preko kojega god od tih pojmova pristupili temi mikroorganizama u našem probavnom sustavu, njihova raznolikost i ravnoteža bitni su za zdravlje organizma, a zdrav mikrobiom karakterizira primarno visoka bioraznolikost. Sastav mikrobiote oblikuje se od rođenja i evoluirao pod utjecajem prehrane, okoliša i stila života. Među velikim brojem proizvoda tih mikroorganizama su i kratkolančane masne kiseline, vitamini poput vitamina K2 i vitamina iz skupine B te neurotransmiteri. Proizvodi probavne mikrobiote očekivano su značajni za probavu, ali i za regulaciju imunog odgovora i održavanje barijere probavnog sustava (1, 5). Poremećaji u ravnoteži i raznolikosti mikroorganizama, poznati kao disbioza, mogu potaknuti kaskadu fizioloških promjena, uključujući neuroinflamaciju i oksidativni stres. Iako su njihove uloge u probavi i imunitetu dobro utvrđene, novija istraživanja ukazuju na to kako mikrobi značajno utječu i na funkciju mozga i ponašanje, sa značajnim implikacijama na mentalno zdravlje.

2.1. Mikrobiota probavnoga sustava i neurotransmiteri

Mikrobi u crijevima igraju ključnu ulogu u proizvodnji i regulaciji neurotransmitera, kemijskih glasnika koji izravno utječu na psihičke funkcije. Nekoliko ključnih neurotransmitera sintetiziraju izravno crijevne bakterije ili se iste sustave modulira njihovom aktivnošću, iako isto neće uvijek imati izravan utjecaj na mozak jer ne prolaze svi produkti procesa u probavnom sustavu krvno-moždanu barijeru. Približno 90 % tjelesnog serotonina sintetizira se u gastrointestinalnom traktu. Bakterijski sojevi poput *Lactobacillus*

i *Bifidobacterium* utječu na razine serotonina modulirajući metabolizam triptofana, usmjeravajući triptofan od kinureninskog puta, aktivnog u stresu i upali, k procesima koji dovode do sinteze serotonina (1, 6). U proizvodnji serotonina sudjeluju velikim dijelom i *Enterococcus spp.*, *Candida spp.*, *Escherichia spp.* (7). Osim sudjelovanja u skretanju putova k sintezi serotonina, crijevne bakterije utječu i na pretvaranje triptofana u indol i druge metabolite, koji sudjeluju u modulaciji imunog odgovora, ali i reguliranju populacije bakterija te održavanju cjelovitosti intestinalne barijere (1, 8). Kao primjer utjecaja ovih spojeva na funkcioniranje mozga, pa i mentalno zdravlje, može se navesti djelovanje jednog metabolita triptofanskih bakterijskih procesa, indol-3-propionske kiseline koja modulira imuni odgovor i oksidativni stres u mozgu (1).

Bakterije kao što su *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* i *Staphylococcus aureus* mogu proizvesti dopamin ili njegove prekursore (tirozin i L-DOPA), a uloga različitih skupina bakterija u metabolizmu prekursora dopamina mogu utjecati i na učinkovitost liječenja Parkinsonove bolesti. Iako dopamin ne može prolaziti krvno-moždanu barijeru, dopamin koji nastane u probavnom sustavu može preko dopaminskih receptora na imunim stanicama modulirati imuni/upalni odgovor pa tako neizravno utjecati i na os mozga i probavnoga sustava (1, 9).

Gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA), glavni inhibitorni neurotransmiter u središnjemu živčanom sustavu, iz glutamata mogu sintetizirati sojevi bakterijskih vrsta *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium dentium*, a premda GABA neće značajno prelaziti moždanu barijeru, dokazan je njezin posredan učinak, dijelom i preko živca vagusa (1, 10). Ovi mikrobi u nekim eksperimentalnim modelima mogu utjecati na ekspresiju GABA receptora u regijama mozga poput amigdale i hipokampusu, potencijalno smanjujući anksiozno ponašanje (1, 11). Kao i dopamin, i GABA proizvedena u probavnom sustavu može utjecati na imuni odgovor i integritet crijevne barijere te tako imati značajan posredan utjecaj.

2.2. Metaboliti i vitamini

Među brojnim metabolitima mikroorganizama u probavnom sustavu kao osobito značajni izdvajaju se kratkolančane masne kiseline i već spomenuti metaboliti triptofana koji mogu utjecati na moždane funkcije. Ranije spomenuto skretanje ka kinureninskom putu može rezultirati neurotoksičnim produktima ili čimbenicima koji će dovesti do disfunkcije glutamatnih NMDA receptora, što je mehanizam koji se postulira i u nekim modelima shizofrenije i drugih psihijatrijskih poremećaja.

Kratkolančane masne kiseline nastaju fermentacijom vlakana iz hrane, a za razliku od nekih drugih proizvoda procesa u probavnom sustavu ove masne kiseline mogu prolaziti

krvno-moždanu barijeru (1). Kratkolančane masne kiseline utječu na propusnost moždane barijere, ali utječu i na upalni odgovor i nastanak neurotransmitera, te preko glija stanica utječu i na razinu određenih neurotrofnih čimbenika. Istraživanja utjecaja ovih masnih kiselina na funkcioniranje središnjega živčanog sustava ukazuje nam na potencijalno značajnu ulogu prehrane (vlakana) na psihičke funkcije i mogući razvoj psihijatrijskih poremećaja.

S obzirom na dobro poznatu značajnu ulogu vitamina skupine B i vitamina K2 u brojnim procesima, među kojima je i proizvodnja neurotransmitera, jasno je kako poremećaj njihove proizvodnje posredovan bakterijama u probavnom sustavu može dovesti do poremećaja u funkcioniranju središnjega živčanog sustava pa tako i nastanka psihijatrijskih simptoma i sindroma. Tako, recimo, vitamin B6 koji proizvode *Bacteroides fragilis*, *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* posreduje sintezu prethodno spomenutih neurotransmitera serotonina, dopamina i GABA-e pa promjene u njegovoj proizvodnji mogu uzrokovati simptome depresivnih i anksioznih poremećaja (1). Vitamin K2, koji proizvode *Lactococcus*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Enterobacter* i *Escherichia coli*, značajan je u protuupalnim procesima i za neuroprotekciju pa njegov nedostatak može dovesti do promjena u kognitivnim funkcijama.

3. Modeli i mehanizmi utjecaja mikrobiote na mentalno zdravlje

Komunikacija između mikrobiote crijeva i mozga odvija se putem dvosmjerne mreže poznate kao os „crijevo-mozak“ (7). Spomenuta komunikacija odvija se putem složenih neuralnih, imunoloških, metaboličkih i endokrinih mehanizama, koje smo barem djelomično već spomenuli, a velikim dijelom ovisi i o krvno-moždanoj i crijevnoj barijeri, odnosno integritetu i propusnosti spomenutih barijera. Govorimo li o neuralnoj komunikaciji, bitno je naglasiti kako živac vagus čini najveći dio živčanih završetaka u probavnom sustavu i služi kao ključni neuralni komunikacijski put koji omogućuje mikrobnoj aktivnosti izravan utjecaj na funkcioniranje mozga, pa tako i procesiranje emocija i ponašanje. Produkti mikrobne aktivnosti, među kojima su i spomenute kratkolančane masne kiseline, neurotransmiteri i njihovi metaboliti, mogu potaknuti aferentne signale preko receptora u probavnom sustavu, a ti signali mogu uz druge funkcije regulirati i hiperaktivnost osi stresa, odnosno osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Mikrobiota, osim utjecaja na aferentne signale, regulira i sistemsku upalu i aktivnost imunoloških stanica. Disbioza može narušiti crijevnu barijeru stvarajući crijevo pojačane propusnosti, tzv. *leaky gut*, omogućujući tvarima poput lipopolisaharida (LPS) koji su komponente gram-negativnih bakterija ulazak u cirkulaciju te u konačnici aktivaciju mikroglije što potiče neuroinflamaciju i može stvoriti podlogu

za nastanak različitih psihijatrijskih poremećaja (12). Propusnost crijevne barijere povećava se zbog negativnog utjecaja na proteine tijesnog spoja endotelnih stanica, kao što su kladin-3 ili zonulin. Crijevna disbioza istovremeno dovodi i do perifernog porasta proupalnih citokina, kao što su IL-1 β , CRP, TNF- α , IL-6 i IL-2, koji prolaze krvno-moždanu barijeru i u mozgu pokreću aktivaciju mikroglije kao medijatora upalnog odgovora (13, 14).

Značaj spomenutih mehanizama u nastanku psihijatrijskih poremećaja dokazana je brojnim istraživanjima. Uzmemo li kao primjer serotonin koji nastaje u probavnom sustavu, a koji stimulira periferne senzoričke putove utječući tako i na procesiranje u središnjem živčanom sustavu, istraživanja su pokazala povišene vrijednosti serotonina u plazmi kod djece s poremećajem iz spektra autizma (7, 15). S obzirom na široku neuro/imuno/endokrino-modulirajuću ulogu spomenutih mehanizama, razumljivo je kako gotovo nema psihijatrijskog poremećaja u kojemu se nije dokazao mogući utjecaj probavne disbioze, bilo na nastanak bilo na održavanje ili specifičan tijek poremećaja.

4. Psihijatrijski poremećaji i mikrobiom

4.1. Shizofrenija

Upalna teorija shizofrenije stekla je popularnost kao komplementarna vodećim neurotransmitterskim teorijama, a uzevši u obzir mehanizme kojima promjena mikrobiote utječe na aktivaciju ili umirivanje upalnog odgovora, jasno je kako se promjene ravnoteže mikroorganizama u probavnom sustavu lako uklapaju u upalnu teoriju. Aktivacija upalnog procesa dovodi do promjena u metabolizmu triptofana i skretanja u kinureninski put koji u konačnici utječe na glutamatnu neurotransmisiju. Kao mogući dokaz spomenutog mehanizma u shizofreniji može se navesti istraživanje u kojemu se pokazalo kako prijenos mikroba iz probavnoga sustava osoba sa shizofrenijom u životinjske modele dovodi upravo do promjene metabolizma triptofana s preferencijom za kinureninski put (16). Općenito, studije prijenosa fekalne mikrobiote na životinjskim modelima pokazale su kako mikrobiota pacijenata sa shizofrenijom može izazvati shizofreniji slična ponašanja kod primatelja (17).

Iako postoji neslaganje u nekim istraživanjima, što se može pripisati metodološkim poteškoćama, ali i činjenici kako se istraživalo specifične podskupine poremećaja (npr. dominantno negativni ili dominantno pozitivni simptomi, kasniji tijek bolesti ili poremećaj ranog tijeka), dokazane su značajne razlike mikrobioma osoba sa shizofrenijom i opće populacije. Jedno od istraživanja je kod osoba sa shizofrenijom koji nisu liječeni antipsihotikom našlo nekoliko fakultativnih anaeroba koji nisu uobičajeni u općoj populaciji, među kojima su *Lactobacillus fermentum* i *Enterococcus faecium*, dok su druga istraživanja našla kako je u shizofreniji manje vjerojatno pronaći *Coprococcus*, *Blautia*, *Ruminococcus*,

Roseburia, *Adlercreutzia*, *Anaerostipes* i *Faecalibacterium* (18, 4). Istraživanja su identificirala i povezanost određenih bakterija s intenzitetom simptoma, odnosno vjerojatnošću postojanja simptoma iz specifičnih domena. Jedno istraživanje je tako našlo da prisustvo skupine *Corynebacterium* negativno korelira s postojanjem negativnih simptoma shizofrenije (19).

Neovisno o specifičnim nalazima, većina danas dostupnih istraživanja postulira učinak mikrobiote na neurokemijsku mozga u shizofreniji putem modulacije ciklusa glutamat-glutamin-GABA.

4.2. Autizam (poremećaji iz spektra autizma – ASD)

Dokazi upućuju na to kako mikrobiom igra ulogu u ASD-u, posebno tijekom ranoga razvoja. Kao i za shizofreniju, istraživanja pokazuju jasnu razliku mikrobioma djece s poremećajem iz spektra autizma i onih bez te dijagnoze. Autistična djeca često pokazuju smanjenu mikrobnu raznolikost i povećano obilje bakterija vrste *Clostridia*, koje proizvode potencijalno neurotoksične metabolite, a povećana crijevna propusnost omogućuje molekulama upale ulazak u krvotok i utjecaj na razvoj mozga. Metaboliti povezani s ovom skupinom bakterija (npr. 3-hidroksi hipurna kiselina) nađeni su kod zahvaćene djece i interferiraju s metabolizmom fenilalanina, a ista skupina bakterija utječe i na aksonalni rast talamičkih neurona, čime bi se moglo objasniti neke od mehanizama nastanka poremećaja (7, 20, 21). Istraživanje djece s Pitt-Hopkinsovim sindromom pokazalo je kako ta djeca imaju više *Clostridium bolteae* nego njihovi članovi obitelji, a *Clostridium difficile* i *Clostridium clostridioforme* nađeni su samo kod djece s poremećajem iz tog spektra (1, 22, 23). Osim *Clostridium spp.*, kod djece s autističnim poremećajem nalazi se i više *Actinobacteria*, *Proteobacteria* te skupine *Bacilli*, uz redukciju *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium* i *Agathobacter* (7, 24). Mikrobiom se povezuje i s intenzitetom poremećaja pa je tako intenzitet simptoma autizma bio povezan s redukcijom u populacijama *Faecalibacterium* i *Agathobacter* (25).

4.3. Depresija i anksioznost

Depresivni i anksiozni poremećaji najčešći su psihijatrijski poremećaji pa ne iznenađuje kako su i najviše proučavani poremećaji u kontekstu osi crijevo-mozak. Očekivano, pojedinci s depresijom često pokazuju smanjenu mikrobnu raznolikost i manjak korisnih rodova poput *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, kao i manje skupina bakterija koje proizvode kratkolančane masne kiseline i porast populacije bakterija koje promoviraju upalne procese (1, 26, 27). Disbioza doprinosi upalnom odgovoru, između ostalog i povećanjem crijevne propusnosti, a promjene u metabolizmu triptofana usmjeravaju se prema kinureninskom putu umjesto sinteze serotonina, što rezultira proizvodnjom neurotoksičnih me-

tabolita povezanih s depresijom. Velika metaanaliza iz 2023. pokazala je kako se u depresiji nalazi porast *Eggerthella*, *Flavonifractor* i *Enterococcus* te redukcija bakterija koje proizvode kratkolančane masne kiseline kao što su *Butyricicoccus*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus*, *Fusicatenibacter* (7, 28). U skladu s onim što je viđeno i za druge poremećaje, kao što je prethodno spomenuto za shizofreniju, prenošenje mikrobiote od osoba s depresijom, ili životinja izloženih stresu, u životinjski model dovodi do javljanja ponašanja koje odgovara depresivnom/anksioznom, uz istovremeni porast biljega neuropeptidnog procesa koji odgovara onom viđenom kod donora (1). Osim toga, pretpostavlja se kako na javljanje depresivnih i anksioznih simptoma može utjecati i pad u broju bakterija koje proizvode serotonin. Navedena istraživanja ukazuju na značaj upalnih procesa u nastanku depresivnog poremećaja te otvaraju prostor i za terapijske intervencije modifikacijom mikrobiote probavnog sustava.

4.4. Ostali psihijatrijski poremećaji

Crijevna mikrobiota povezana je, očekivano, i s drugim psihijatrijskim stanjima pa bi znatno jednostavnije bilo prikazati poremećaje za koje ne bismo imali impresivan i rastući popis istraživanja. Djeca s ADHD-om često imaju smanjen broj bakterija rodova *Agathobacter* i *Anaerostipes*, no značajniji broj *Fusobacterium*, a jedno istraživanje pokazalo je i raznolikiju mikrobiotu kod osoba s ADHD-om, pa se pretpostavilo kako bi neke od tih bakterija mogle potencijalno predstavljati i biljeg poremećaja (29).

Istraživanja osoba s opsesivno-kompulzivnim poremećajem pokazuju smanjenje rodova koji proizvode butirne (poput *Oscillospira* i *Anaerostipes*), što pridonosi upali i narušavanju crijevne barijere. Kod osoba s bipolarnim poremećajem, nalazi se više *Clostridiaceae* i *Collinsella*, manje *Ruminococcaceae* i *Faecalibacterium*, a promjene u sastavu mikrobioma povezane su s disfunkcijom imunološkog sustava i sistemskom upalom. Pacijenti često imaju smanjenu raznolikost mikrobioma uz povišene razine upalnih markera poput C-reaktivnog proteina (CRP) i IL-6. Postoji povezanost promjena mikrobiote s disregulacijom serotonininskih i dopaminskih putova, što je ključno za stabilizaciju raspoloženja tijekom maničnih i depresivnih epizoda. Konačno, i u poremećajima za koje su ključni jasni psihosocijalni čimbenici, kao što je PTSP (posttraumatski stresni poremećaj), nalazi se povezanost poremećaja s disbiozom. Za PTSP je pokazano kako osobe kojima je dijagnosticiran taj poremećaj imaju veći broj *Mitsuokella*, *Odoribacter*, *Catenibacterium* i *Olsenella*, a jedno je istraživanje pokazalo kako su *Eubacterium hallii* i *Bacteroides eggerthii* bili povezani s vjerojatnošću ponovnog javljanja PTSP simptoma kod zdravstvenih djelatnika tijekom pandemije COVID-19 (4, 30).

5. Terapijske intervencije

Uzevši sve do sada napisano u obzir, ne kao iscrpno izvješće, nego dokaz modela utjecaja mikrobioma, osobito podatke o mogućnosti „transplantacije“ simptoma psihičkih poremećaja u životinjske modele skupa s mikrobiotom, postavlja se jasno pitanje mogućnosti terapijskog interveniranja u mikrobiom kao način preveniranja i liječenja psihijatrijskih poremećaja. Kao i u slučaju povezanosti mikrobioma s psihijatrijskim poremećajima, raste i broj istraživanja o specifičnim intervencijama koje utječu na mikrobiom, a neke od informacija o učinkovitosti određenih pripravaka već su postale „opće znanje“, stoga je dobro znati koje su od intervencija zapravo podržane dostatnim dokazima.

5.1. Probiotici i prebiotici

Probiotici smatramo žive mikroorganizme koji, primijenjeni u odgovarajućim količinama, donose prednosti za zdravlje. Jedno od prijašnjih istraživanja je pokazalo kako primjena *Lactobacillus helveticus* i *Bifidobacterium* smanjuje vjerojatnost kasnijih psihičkih poteškoća u toj populaciji, dok je drugo istraživanje ukazalo na mogućnost popravljanja kognitivnog funkcioniranja i raspoloženja primjenom probiotika iz mlijeka (31, 32). Sojevi *Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium longum* pokazali su istovremeno i potencijal u smanjenju simptoma depresije i anksioznosti. Istraživanja su sugerirala i kako bi možda postojala prednost kod primjene kombiniranih pripravaka. Jedno od takvih istraživanja na 156 ispitanika sa simptomima psihičkih poremećaja pokazalo je djelotvornost kombinacije *Lactobacillus reuteri* i *Bifidobacterium adolescentis* za regulaciju spavanja i poboljšanje mentalnih funkcija (33). Pretpostavlja se kako probiotici svoj učinak postižu poticanjem protuupalnih mehanizama, djelovanjem na metabolizam neurotransmitera (npr. serotonin, dopamin i GABA), os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, kao i na porast BDNF-a (4).

Prebiotici su one tvari koje mijenjaju djelovanje mikroorganizama u probavnom sustavu (inulin, galaktooligosaharidi) pa je potpuno jasno kako mogu posredno dovesti do istih konačnih ishoda kao i promjena sastava ili ravnoteže probavnih mikrororganizama. Istraživanja su tako pokazala i da primjena prebiotika konačno dovodi do porasta BDNF-a (7). Tu primarno govorimo o vlaknima bogatoj hrani koja potiču rast korisnih bakterija i proizvodnju kratkolančanih masnih kiselina, koje i same mogu biti primjenjivane kao postbiotici. Jedno dvostruko-slijepo randomizirano istraživanje koje je uključilo 64 adolescentice pokazalo je da primjena prebiotika (galakto-oligosaharidi) tijekom 4 tjedna dovela do redukcije anksioznosti i porasta populacije *Bifidobacterium* (34). Dodatno je ukazano i na korist istovremene primjene prebiotika i probiotika (sinbiotici), čak i u kontekstu ublažavanja nekih nuspojava antipsihotika (7).

5.2. Prehrana

Mediterranska prehrana, bogata vlaknima i omega-3 masnim kiselinama, kao i fermentirani proizvodi promiču mikrobnu raznolikost i smanjuju upalu. Mliječni proizvodi moduliraju crijevnu mikrobiotu, a s obzirom na to da se u fermentiranim proizvodima nalaze i prebiotici i neki probiotici, od istih proizvoda se može očekivati i značajniji učinak. Tako je primjena fermentiranog mlijeka s *Lactiplantibacillus plantarum* kod životinjskog modela autističnog poremećaja dovela do promjene određenog ponašanja povezanog s autističnim spektrom (35).

Neki začini i polifenoli također su preko različitih medijatorskih mehanizama odgovorni za promjenu funkcioniranja središnjega živčanog sustava. Nekoliko je studija potvrdilo neuroprotektivni učinak kurkumina, dijelom i preko održavanja integriteta krvno-moždane barijere, te zbog antiagregacijskog učinka u Alzheimerovoj i Parkinsonovoj bolesti (7). Kurkumin je u životinjskim modelima kojima je farmakološki inducirana anksioznost doveo do redukcije anksioznosti i korekcije sastava crijevnih bakterija (4). Osim kurkumina, i kapsaicin koji nalazimo u čili papričicama u eksperimentalnim uvjetima doveo je do korekcije induciranih simptoma depresije, ali i korekcije sastava mikrobiote s pojačanom zastupljenošću *Ruminococcus* i *Prevotella*.

5.3. Transplantacija fekalne mikrobiote

Transplantacija fekalne mikrobiote, koristeći nazogastrični, nazointestinalni ili endoskopski pristup kako bi se materijal prenio iz zdrave populacije osobama s određenim poteškoćama, pokazuje potencijal u obnavljanju raznolikosti mikrobioma kod teških poremećaja, iako su potrebna daljnja istraživanja o dugoročnoj sigurnosti. Najveći dio istraživanja je dosad učinjen na životinjskim modelima i obećava mogućnost interveniranja kod neurodegenerativnih poremećaja. Kao i za pitanja prehrane, a u određenoj mjeri i probiotika i prebiotika, svi autori naglašavaju potrebu za dodatnim dobro osmišljenim istraživanjima koja bi pomogla kod identificiranja specifičnih skupina mikroorganizama i protokole koji bi mogli biti uključeni u kliničku praksu.

Zaključak

Nije upitan rastući interes za mikrobiom probavnog sustava i njegov utjecaj na psihičke funkcije i psihijatrijsko zdravlje. Brojna istraživanja pokazala su jasnu povezanost specifičnog sastava i ravnoteže mikrobiote probavnoga sustava i psihičkih poremećaja, a kao mehanizmi koji su u podlozi te veze najčešće se spominju moduliranje neurotransmitterske komunikacije, utjecaj na crijevnu i krvno-moždanu barijeru te izravno ili neizravno moduliranje upalnog odgovora. Unatoč obećavajućim rezultatima, bilježe se i neki suprotstavljeni rezultati koji su posljedica složenih mehanizama u podlozi utjecaja mikrobiote, ali i metodoloških problema

koji zahtijevaju dodatne veće i dobro strukturirane studije. Upravo rješavanje spomenutih problema nudi mogućnost ulaska u kliničku praksu te optimiziranja i individualizacije potencijalnih intervencija, od kojih su se neke i bez dostatnih dokaza već probile u svijest javnosti. Integracija znanosti o mikrobiomu u psihijatrijsku skrb mogla bi dovesti do promjene paradigme nudeći personalizirani i holistički pristup upravljanju mentalnim zdravljem.

LITERATURA

- Ataei P, Kalantari H, Bodnar TS, Turner RJ. The gut-brain connection: microbes' influence on mental health and psychological disorders. *Front Microbiomes*. 2026 Jan 7;4:1701608. doi: 10.3389/frmbi.2025.1701608.
- Singh S, Sharma P, Pal N, Kumawat M, Shubham S, Sarma DK i sur. Impact of Environmental Pollutants on Gut Microbiome and Mental Health via the Gut-Brain Axis. *Microorganisms*. 2022 Jul 19;10(7):1457. doi: 10.3390/microorganisms10071457.
- Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73:439-453. doi: 10.1146/annurev-med-042320-014032.
- Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY i sur. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*. 2023 Jul 23;15(14):3258. doi: 10.3390/nu15143258.
- Lee JY, Tsolis RM, Bäumlér AJ. The microbiome and gut homeostasis. *Science*. 2022 Jul;377(6601):eabp9960. doi: 10.1126/science.abp9960.
- Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 31;23(15):8493. doi: 10.3390/ijms23158493.
- Singh J, Vanlallawmzuali, Singh A, Biswal S, Zomuanisangi R, Lalbiaktluangi C i sur. Microbiota-brain axis: Exploring the role of gut microbiota in psychiatric disorders - A comprehensive review. *Asian J Psychiatr*. 2024 Jul;97:104068. doi: 10.1016/j.ajp.2024.104068.
- Ye X, Li H, Anjum K, Zhong X, Miao S, Zheng G i sur. Dual Role of Indoles Derived From Intestinal Microbiota on Human Health. *Front Immunol*. 2022 Jun 17;13:903526. doi: 10.3389/fimmu.2022.903526.
- Scott SA, Fu J, Chang PV. Dopamine receptor D2 confers colonization resistance via microbial metabolites. *Nature*. 2024 Apr;628(8006):180-185. doi: 10.1038/s41586-024-07179-5.
- Tette FM, Kwofie SK, Wilson MD. Therapeutic Anti-Depressant Potential of Microbial GABA Produced by *Lactobacillus rhamnosus* Strains for GABAergic Signaling Restoration and Inhibition of Addiction-Induced HPA Axis Hyperactivity. *Curr Issues Mol Biol*. 2022 Mar 22;44(4):1434-1451. doi: 10.3390/cimb44040096.
- Jarosz ŁS, Socała K, Michalak K, Wiater A, Ciszewski A, Majewska M i sur. The effect of psychoactive bacteria, *Bifidobacterium longum* Rosell®-175 and *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, on brain proteome profiles in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2024 May;241(5):925-945. doi: 10.1007/s00213-023-06519-z.
- Candelli M, Franza L, Pignataro G, Ojetti V, Covino M, Piccioni A i sur. Interaction between Lipopolysaccharide and Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 10;22(12):6242. doi: 10.3390/ijms22126242.
- Tang W, Zhu H, Feng Y, Guo R, Wan D. The Impact of Gut Microbiota Disorders on the Blood-Brain Barrier. *Infect Drug Resist*. 2020 Sep 29;13:3351-3363. doi: 10.2147/IDR.S254403.
- Vakili K, Fathi M, Yaghoobpoor S, Sayehmiri F, Nazerian Y, Nazerian A i sur. The contribution of gut-brain axis to development of neurological symptoms in COVID-19 recovered patients: A hypothesis and review of literature. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Dec 22;12:983089. doi: 10.3389/fcimb.2022.983089.
- Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, Peters B, Williams KC, McDonnell E i sur. Brief Report: Whole Blood Serotonin Levels and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Mar;46(3):1124-30. doi: 10.1007/s10803-015-2646-8.
- Zhu F, Guo R, Wang W, Ju Y, Wang Q, Ma Q i sur. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. *Mol Psychiatry*. 2020 Nov;25(11):2905-2918. doi: 10.1038/s41380-019-0475-4.
- Vasiliiu O. Is fecal microbiota transplantation a useful therapeutic intervention for psychiatric disorders? A narrative review of clinical and preclinical evidence. *Curr Med Res Opin*. 2023 Jan;39(1):161-177. doi: 10.1080/03007995.2022.2124071.
- Zhu F, Ju Y, Wang W, Wang Q, Guo R, Ma Q i sur. Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia. *Nat Commun*. 2020 Mar 31;11(1):1612. doi: 10.1038/s41467-020-15457-9.
- Zhang X, Pan LY, Zhang Z, Zhou YY, Jiang HY, Ruan B. Analysis of gut mycobiota in first-episode, drug-naïve Chinese patients with schizophrenia: A pilot study. *Behav Brain Res*. 2020 Feb 3;379:112374. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112374.
- Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016 Jun 23;324:131-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.013.
- Yaguchi K, Nishimura-Akiyoshi S, Kuroki S, Onodera T, Itohara S. Identification of transcriptional regulatory elements for *Ntng1* and

- Ntng2 genes in mice. *Mol Brain*. 2014 Mar 19;7:19. doi: 10.1186/1756-6606-7-19.
22. Dillmore AH, McDonald D, Nguyen TT, Adams JB, Krajmalnik-Brown R, Elijah E i sur. The Fecal Microbiome and Metabolome of Pitt Hopkins Syndrome, a Severe Autism Spectrum Disorder. *mSystems*. 2021 Dec 21;6(6):e0100621. doi: 10.1128/mSystems.01006-21.
 23. Kandeel WA, Meguid NA, Bjørklund G, Eid EM, Farid M, Mohamed SK i sur. Impact of Clostridium Bacteria in Children with Autism Spectrum Disorder and Their Anthropometric Measurements. *J Mol Neurosci*. 2020 Jun;70(6):897-907. doi: 10.1007/s12031-020-01482-2.
 24. Hua X, Zhu J, Yang T, Guo M, Li Q, Chen J i sur. The Gut Microbiota and Associated Metabolites Are Altered in Sleep Disorder of Children With Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry*. 2020 Sep 2;11:855. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00855.
 25. Plaza-Díaz J, Gómez-Fernández A, Chueca N, Torre-Aguilar MJ, Gil Á, Perez-Navero JL i sur. Autism Spectrum Disorder (ASD) with and without Mental Regression is Associated with Changes in the Fecal Microbiota. *Nutrients*. 2019 Feb 5;11(2):337. doi: 10.3390/nu11020337.
 26. Mitrea L, Nemeş SA, Szabo K, Teleky BE, Vodnar DC. Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 31;9:813204. doi: 10.3389/fmed.2022.813204.
 27. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021 Feb;83:101943. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101943.
 28. Gao M, Wang J, Liu P, Tu H, Zhang R, Zhang Y i sur. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Transl Psychiatry*. 2023 Dec 8;13(1):379. doi: 10.1038/s41398-023-02670-5.
 29. Wang LJ, Yang CY, Chou WJ, Lee MJ, Chou MC, Kuo HC i sur. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Mar;29(3):287-297. doi: 10.1007/s00787-019-01352-2.
 30. Gao F, Guo R, Ma Q, Li Y, Wang W, Fan Y i sur. Stressful events induce long-term gut microbiota dysbiosis and associated post-traumatic stress symptoms in healthcare workers fighting against COVID-19. *J Affect Disord*. 2022 Apr 15;303:187-195. doi: 10.1016/j.jad.2022.02.024.
 31. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011 Jul-Aug;2(4):256-61. doi: 10.4161/gmic.2.4.16108.
 32. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Mar;61(3):355-61. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602546.
 33. Lee HJ, Hong JK, Kim JK, Kim DH, Jang SW, Han SW i sur. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021 Jul 30;13(8):2660. doi: 10.3390/nu13082660.
 34. Johnstone N, Milesi C, Burn O, van den Bogert B, Nauta A, Hart K i sur. Anxiolytic effects of a galacto-oligosaccharides prebiotic in healthy females (18-25 years) with corresponding changes in gut bacterial composition. *Sci Rep*. 2021 Apr 15;11(1):8302. doi: 10.1038/s41598-021-87865-w.
 35. Zhang Y, Guo M, Zhang H, Wang Y, Li R, Liu Z i sur. *Lactiplantibacillus plantarum* ST-III-fermented milk improves autistic-like behaviors in valproic acid-induced autism spectrum disorder mice by altering gut microbiota. *Front Nutr*. 2022 Nov 24;9:1005308. doi: 10.3389/fnut.2022.1005308.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Aleksandar Savić, dr. med.
 Klinika za psihijatriju Vrapče
 Bolnička cesta 32, 10 090 Zagreb
 e-mail: aleksandar.savic@bolnica-vrapce.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

5. travnja 2026./April 5, 2026

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

20. travnja 2026./April 20, 2026

