

▶ Kommentár

▶ A mikrobiom szerepe a mentális egészségben

DR. FRECSKA EDE

A gyomor-bél rendszer mikrobiomjának befolyása a fiziológiai funkciókra olyan sokrétű, hogy a hatások feltérképezésének minden bizonnyal még csak az elején járunk.¹ A bélflóra szabályozó szerepe nemcsak az immunrendszer érésében és a bélfal permeabilitásának fenntartásában alapvető, hanem a központi idegrendszer fejlődéséhez is hozzájárul.^{2,3} Sőt, mielőtt az utóbbira kitérnénk, meg kell említenünk, hogy számos tumorelles szer kemoterápiás hatása nagymértékben a bélflóra közvetítésével történik.⁴ A mikrobiom közvetlen (humorális) kémiai hatásokkal befolyásolja a törzsdúcok, a thalamus, a hippocampus és az amygdala érését.^{5,6} A bélbaktériumok közvetve (neurális úton) a n. vaguson keresztül is modulálják az agy működését.⁷

ÉTREND ÉS MENTÁLIS EGÉSZSÉG

Számos tanulmány alátámasztja a diéta összetételének szerepét a depresszió kialakulásában.⁸ Egy viszonylag új metaanalízis 13 vizsgálat adatainak elemzése után arra a következtetésre jutott, hogy az egészséges étrend csökkentette a depresszió kialakulásának esélyhányadosát (OR: 0,84).⁹ Hasonló áttekintő felmérés alapján a mediterrán étrend csökkenti a depresszió kialakulásának relatív kockázatát (RR: 0,68), és a kognitív hanyatlást is kedvezően befolyásolja.¹⁰ Gyermekeken és pubertás korúakon a szénhidrát- és zsírdús táplálkozás káros hatásait mutatták ki a viselkedészavarok kialakulásában.¹¹ Arra is van adat, hogy a kora gyermekkori étrendnek maradandó kihatása van a későbbi mentális egészségre.¹²

MIKROBIOM ÉS MENTÁLIS EGÉSZSÉG

Egyre több a bizonyíték arra, hogy a baktériumok, paraziták befolyásolják viselkedésün-

ket, kihatnak döntéseinkre is. A *Toxoplasma*-fertőzés rágcsálók félelemszintjét csökkenti, kockázatvállalásukat fokozza, és a kórokozó így biztosítja saját ágenseinek bejutását a predátor (macska) gazdaszervezetébe.¹³ Számos felmérés szerint az emberi populációk toxoplazmával való fertőzöttsége korrelál a munkahelyi és autóbalesetek számával, sőt az öngyilkossági rátával is.¹⁴ A mikrobiom beleszólhat táplálkozási szokásainkba: olyan étrend választására ösztökél, amely elsősorban a saját „fittségét” biztosítja, és nem annyira a gazdaszervezetét.¹⁵ Itt több kérdés is felmerülhet az olvasóban: „Mennyire vagyok úr a saját házamban?”, „Lehet-e szerepe a bélflórának az evészavarok kialakulásában?”

Más adatok a mikrobiomnak az elkerülő viselkedésre (szorongásra) gyakorolt hatását jelezték.¹⁶ Pro- és prebiotikumokkal kedvezően lehet befolyásolni a szorongásos-depressziós tüneteket.^{7,17} Szorongásos fenotípus széklettranszplantációval átadható¹⁸ és fordított irányban (merész alanyból szorongóba) csökkenthető.¹⁹ Stresszen átesett majom anyák gyermekeinek bélrendszerében szignifikánsan eltérő kolonizációt mutattak ki,²⁰ ugyanakkor a korai kolonizáció jellege meghatározhatja az utód későbbi stresszreakcióit.²¹ A mikrobiom mint a *milieu interieur* része rendkívül potens epigenetikus tényező, és a testi-lelki betegségek hosszú sorának pozitív vagy negatív faktora lehet. A bélflóra egyszerűen mutatkozik érzékenynek és reziliensnek is a külső hatásokra.²² Az étrend összetételének változása azonnal megmutatkozik a bélflóra fő típusainak arányeltolódásában.^{23,24} Antibiotikumokra (nem csak a széles spektrumúakra), élelmiszer-ipari tartósítószerre rendkívül érzékenyen reagál, ellenben képes a visszaállásra.²⁵ Azonban 6–8 antibiotikumkezelés már maradandó változásokat (pl. diszbiózist) hagyhat maga után. A rezisztencia kialakulá-

sán túl ez is megfontolandó érv az indokolatlan antibiotikumkezelés ellen.

Az agy szerotoninszintje alapvetően a plazma triptofánszintjének függvénye. A bél mikrobái mellett diétás hatások befolyásolják (kukorica bázisú étrend negatívan; szárnyashús, banán, csokoládé pozitívan) az agyban rendelkezésre álló triptofán mennyiségét.²⁶ Az alacsony szerotoninszint nemcsak a depresszió, hanem az autoagresszív (szuicid), sőt a heteroagresszív (kriminális) viselkedésnek is kockázati tényezője az impulzivitás-irritabilitás növelése révén,²⁷ és ezek mögött a diétás-mikrobiális tényezők szerepe nem mindig zárható ki. Az irritabilis bél szindróma és a viselkedészavar magas fokú komorbiditása mögött is hasonló faktorok állhatnak.²⁸

LYUKAS BÉL SZINDRÓMA

Mint említettük, a bélflóra fontos szerepet tölt be a bélfal barrier funkciójának fenntartásában. A bélfal csökkent integritását a vele járó permeabilitásfokozódás miatt „lyukas bél” (leaky gut) szindrómának nevezik, amely a következményes krónikus, alacsony szintű gyulladás kialakulásával sokak szerint melegágya a civilizációs betegségek hosszú sorának (szisztémás és degeneratív megbetegedések, autoimmun zavarok, allergiás kórképek, elmebajok).²⁹ Némi angolból vett szójátékkal az orvostudomány GUT-ja (a fizikából áttemelve a Grand Unification Theory betűszavát) a *gut-on* (bél) alapul. Nincs új a nap alatt: hasonlókat hangoztatott Hippokratész nyomán Paracelsus és később Ilja Mecsnyikov is. Jól ismert tény a krónikus gyulladásos állapot szerepe a depresszió, az Alzheimer- és a Parkinson-kór, valamint az autizmus hátterében.

Szervezetünk kompartmentek rendszere: egy barrier borulása dominószerűen más barrierok diszfunkcióját eredményezheti a kró-

nikus gyulladás és egyéb faktorok közvetítése révén. Például a vér-agy gát deficitjét (nem annyira a kívülről befelé, inkább a belülről kifelé zajló anyagforgalmat érintő deficitjét) feltételezik az Alzheimer-kór hátterében, amely visszavezethető a magas hőfokon sült húsokból felszabaduló AGE (advanced glycation endproducts) és ALE (advanced lipoxidation endproducts) termékekre.³⁰ Hasonló mechanizmus valószínűsíthető a diabéteszes retinopátia kialakulásában.³¹ Hangsúlyozandó, hogy a medicina GUT-ja több premisszára épül, és mindegyiküknek szoros vizsgálatok szűrőjén kell átesnie.

KONKLÚZIÓ

A mentális zavarok népbetegségek, a WHO 2011-es statisztikai adatai alapján az első hús legmagasabb DALY (disability-adjusted life year, betegségben leélt évek száma) impakt faktorú betegség közül nyolc mentális, és ezek együtt a DALY 40%-át adják. A WHO előrejelzései szerint a depresszió 2020-ra a második, 2030-ra az első helyre kerül a DALY-listán. Ugyanakkor a pszichiátriai zavarok jelentős hányada civilizációs betegség – étrendi, életmódbeli és mikrobiális hatások mutathatók ki a hátterükben. Nemcsak a pszichiátriában, de a medicina egészében a jövő prevenció és terápiás próbálkozásai nem kerülhetik meg a mikrobiom bevonását, már csak azért sem, mert a farmakodinámiás és farmakokinetikai hatások mellett a bélflóra is befolyásolja a gyógyszerek főhatását, mellékhatását és biológiai hozzáférhetőségét.

A szerző és munkahelye:

DR. FRECSKA EDE

PhD. Klinikaigazgató egyetemi docens, Debreceni Egyetem, Pszichiátriai Klinika



Levelezési cím:

efrecska@hotmail.com



Irodalom:

- Sommer F, Backhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:227–238
- Diaz Hejtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3047–3052
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701–712
- Bordon Y. Tumour immunology: Anticancer drugs need bugs. *Nat Rev Immunol* 2014;14:1
- Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013;18:666–673
- Khan I, Yasir M, Azhar EI, et al. Implication of gut microbiota in human health. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13:1325–1333
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, 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 USA* 2011;108:16050–16055
- Jacka FN, Mykletun A, Berk M. Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. *BMC Med* 2012;10:149
- Lai JS, Hiles S, Bisquera A, et al. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 2014;99:181–197
- Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;74:580–591
- O'Neil A, Quirk SE, Housden SL, et al. The relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health* 2014;104:e31–e42
- Jacka FN, Ystrom E, Brantsaeter AL, et al. Maternal and early postnatal nutrition and mental health of offspring by age 5 years: a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:1038–1047
- House PK, Vyas A, Sapolsky R. Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of *Toxoplasma gondii* infected rats. *PLoS One* 2011;6:e23277
- Flegr J. How and why *Toxoplasma* makes us crazy. *Trends Parasitol* 2013;29:156–163
- Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays* 2014;36:940–949
- Crumevolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42:207–217
- Molina-Hernandez M, Tellez-Alcantara NP, Perez-Garcia J, et al. Antidepressant-like actions of minocycline combined with several glutamate antagonists. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:380–386
- Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry* 2015;77:607–615
- Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, et al. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol* 2011;4:492–494
- Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:414–421
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558:263–275
- Relman DA. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr Rev* 2012;70:S2–S9
- Scheppach W, Luehrs H, Menzel T. Beneficial health effects of low-digestible carbohydrate consumption. *Br J Nutr* 2001;85:S23–S30
- Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015;113:S1–S5
- Sommer MO, Dantas G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:556–563
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015;277:32–48
- Bortolato M, Pivac N, Muck-Seler D, et al. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience* 2013;236:160–185
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146:1500–1512
- Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, O'Keefe JH, et al. The Western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Res Rep Clin Cardiol* 2011;2:15–35
- Wan W, Chen H, Li Y. The potential mechanisms of A β -receptor for advanced glycation end-products interaction disrupting tight junctions of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 2014;124:75–81
- Chen M, Curtis TM, Stitt AW. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *Curr Med Chem* 2013;20:3234–3240