

UNIVERZITA KARLOVA

Filozofická fakulta

Katedra psychologie



# BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Kateřina Krejčí

**Role mikrobiomu v etiopatogenezi psychických  
poruch**

**Microbiome and its role in the etiopathogenesis  
of mental disorders**

Praha 2020

Vedoucí práce: Mgr. RNDr. MUDr. Monika Červinková, Ph.D.

## Poděkování

Děkuji zejména vedoucí mé práce Mgr. RNDr. MUDr. Monice Červinkové, Ph.D. za její odborné vedení a rady. Díky patří též Mgr. Ing. Marku Vrankovi za věcné připomínky a PhDr. Evě Šírové, Ph.D. za zodpovězení mých otázek týkajících se formální úpravy práce.

## Prohlášení

*Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně, že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.*

*V Praze dne 4. 5. 2020*

.....

*Kateřina Krejčí*

## **Abstrakt**

Tato bakalářská práce se věnuje roli střevního mikrobiomu v etiopatogenezi psychických poruch. Popisuje komunikační osu mezi mozkem, střevem a jeho mikrobiomem, tzv. „microbiome-gut-brain axis“. Práce zmiňuje též důležité signální látky, které tuto komunikaci zprostředkovávají, roli hypotalamo-pituitárně-adrenální osy, její spojitost s imunitním systémem a stresem. Další část práce popisuje roli střevního mikrobiomu v etiopatogenezi vybraných psychických poruch. Je objasněno, jaký dopad může mít narušení rovnováhy mikrobiomu na duševní zdraví. Prostor je věnován i novým přístupům k léčbě těchto poruch za využití znalostí o střevním mikrobiomu, zejména potenciálnímu přínosu probiotik. Navrhovaný výzkum by se zabýval účinností probiotik v léčbě deprese.

## **Klíčová slova**

střevní mikrobiom; „microbiome-gut-brain axis“; psychické poruchy; deprese; probiotika

## **Abstract**

This bachelor thesis deals with the role of gut microbiome in the etiopathogenesis of mental disorders. It describes the communication axis between the brain, intestine and its microbiome, the so-called microbiome-gut-brain axis. The thesis also mentions important signaling agents that mediate this communication, the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, its connection with the immune system and stress. The other part of the thesis describes the role of intestinal microbiome in the etiopathogenesis of selected mental disorders. The impact of dysbalanced microbiome on mental health is presented. Part of the thesis is also dedicated to new approaches to the treatment of these disorders using knowledge of intestinal microbiome, especially the potential benefit of probiotics. The proposed research would address the effectiveness of probiotics in the treatment of depression.

## **Keywords**

Gut microbiome; Microbiome-gut-brain axis; Mental Disorders; Depression; Probiotics

## Obsah

Úvod.....	9
Literárně přehledová část.....	10
1. Střevní mikrobiom a jeho role v psychologii.....	10
1.1 Utváření mikrobiomu.....	10
1.2 Složení mikrobiomu.....	13
2. „Gut-brain axis“ .....	15
2.1 „Microbiome-gut-brain axis“ (MGBA) .....	15
2.1.1 Důležité neurotransmitery a neuropeptidy.....	16
2.2 HPA osa .....	18
2.2.1 Imunitní systém.....	18
2.2.2 Stres .....	19
3. Střevní mikrobiom a depresivní a úzkostné poruchy.....	21
3.1 Deprese .....	21
3.1.1 Léčba deprese skrze střevní mikrobiom .....	23
3.2 Úzkostné poruchy .....	25
3.2.1 Léčba probiotiky a antibiotiky .....	25
4. Střevní mikrobiom a schizofrenie.....	27
4.1 Potenciální nové přístupy k léčbě .....	29
5. Střevní mikrobiom a poruchy autistického spektra .....	31
5.1 Léčba probiotiky .....	32
Návrh výzkumného projektu .....	33
1. Cíle výzkumu .....	33
2. Design výzkumného projektu .....	34
3. Výzkumný soubor.....	36
4. Výzkumné metody .....	37

5. Způsob zpracování dat .....	38
6. Etika navrhovaného výzkumu .....	39
7. Diskuse.....	40
Závěr .....	43
Seznam použité literatury .....	44
Seznam obrázků.....	54

## Seznam zkratk

ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
APA	American Psychological Association
BDI	The Beck Depression Inventory
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CNS	Centrální nervová soustava
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HPA	Hypotalamo-pituitárně-adrenální
GABA	Kyselina gama-aminomáselná
GBA	Gut-brain axis
IBS	Irritable bowel syndrome
IgA	Imunoglobulin A
IL	Interleukin
JASP	Jeffreys' s Amazing Statistics Program
KBT	Kognitivně-behaviorální terapie
MGBA	Microbiome-gut-brain axis
MKN-10	10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina
PAS	Poruchy autistického spektra
TNF	Tumor necrosis factor
WHO	The World Health Organization



## Úvod

O existenci mikroorganismů v našem či na našem těle víme poměrně dlouho. Až v posledních letech jsme si ale plně začali uvědomovat jejich důležitost a obrovský dosah působení. Střevní mikrobiom, kromě našeho metabolismu, ovlivňuje také naši imunitu, fyzickou zdatnost, tělesnou hmotnost, chování a duševní zdraví. Podrobné zkoumání lidského mikrobiomu nám může pomoci zodpovědět spoustu otázek, mimo jiné právě těch týkajících se vzniku psychických poruch. Vztah mikrobiomu a psychických poruch je téma, kterému jsem se rozhodla ve své práci blíže věnovat, protože je velmi aktuální a potenciálně průlomové pro bližší pochopení jednotlivých poruch, případně pro jejich léčbu.

Na úvod své práce uvedu čtenáře do problematiky střevního mikrobiomu a jeho důležitosti na poli psychologie. V první kapitole popisuji utváření mikrobiomu během života a jeho složení. Dále se věnuji fungování „gut-brain axis“ a hypotalamo-pituitárně-adrenální osy, která mimo jiné moduluje stresovou reakci. Zde krátce nastiňuji, jakou roli tyto osy hrají v etiopatogenezi různých psychických poruch. Po zbytek literárně přehledové části se již věnuji jednotlivým poruchám, jejich provázanosti se střevním mikrobiomem a možností léčby za využití probiotik, antibiotik nebo fekální transplantace. Ve své práci jsem se rozhodla ze všech možných poruch, které se v souvislosti s mikrobiomem zkoumají, vybrat několik zástupců jednotlivých klinických skupin. Jmenovitě depresivní a úzkostnou poruchu, schizofrenii a poruchy autistického spektra.

Na poznatky vyplývající z literárně přehledové části navazují návrhem výzkumu, který si klade otázku, zda užívání probiotik může vést ke zlepšení psychického stavu u pacientů s diagnostikovanou depresí. Cílem výzkumu je ověřit, zda dlouhodobé užívání probiotik povede k úpravě střevního mikrobiomu a s tím spojenému ústupu depresivních symptomů. Výsledky výzkumu by mohly přispět ke vzniku nových přístupů k léčbě depresí.

Poněvadž se stále jedná o relativně nové téma, musela jsem čerpat primárně ze zahraničních zdrojů v anglickém jazyce. Snažila jsem se vždy vycházet z nejnovějších studií, v práci je ale zahrnuto i několik starších prací, které bylo vzhledem k tématu důležité zmínit. V práci je citováno podle normy APA (2010).

# Literárně přehledová část

## 1. Střevní mikrobiom a jeho role v psychologii

V lidském těle žije přibližně 100 biliónů bakterií, přičemž lidských buněk je asi 10 biliónů (Sender, Fuchs & Milo, 2016). Bakterie tedy nad našimi vlastními buňkami až desetkrát převažují. Jen ve střevech si „nosíme“ odhadem 1–1,5 kg mikrobů, které napomáhají trávení potravy, vstřebávání živin, syntéze vitamínů (např. vitamin K) a přispívají k ochraně organismu před patogeny (Látalová, Hajda & Praško, 2017).

V posledních letech se ukazuje, že střevní mikrobiom (starším názvem střevní mikroflóra) „komunikuje“ s mozkem, a může se tak spolupodílet na našem chování, stresové odpovědi, fungování paměti či náladě. Toto dvousměrné spojení mikrobiomu a mozku, v angl. literatuře nazývané jako „gut-brain axis“<sup>1</sup>, je zajištěné prostřednictvím *nervus vagus*, imunitního systému a různých neurotransmiterů (Látalová et al., 2017). Některé mikroorganismy ve střevech jsou například schopné produkovat dopamin, noradrenalin, kyselinu gama-aminomáselnou (GABA) nebo acetylcholin, tedy látky, které se běžně vyskytují v centrální nervové soustavě. Mimo jiné ovlivňují i metabolismus tryptofanu, což je prekursor serotoninu (lidově nazývaného jako „hormon štěstí“) (Lyte, 2013).

Střevní mikrobiom může hrát roli u řady chronických onemocnění, jako je například obezita, chronická zánětlivá onemocnění, diabetes mellitus 2. typu a astma. Při onemocněních gastrointestinálního traktu je často postižené i duševní zdraví, např. jedna třetina pacientů s IBS (z angl. irritable bowel syndrome, česky syndrom dráždivého tračníku) trpí depresemi (Skonieczna-Żydecka, Marlicz, Misera, Koulaouzidis & Łoniewski, 2018). Z hlediska psychologie jsou tak zajímavé nejnovější studie zkoumající roli mikrobiomu v neuropsychiatrických poruchách (Dinan & Cryan, 2012; Foster & McVey Neufeld, 2013).

Vidíme, že může být výhodné se v psychologické praxi zajímat i o fyzické zdraví. Střevní mikrobiom nám může poskytnout užitečné informace, které mají potenciál přispět k lepšímu pochopení a léčbě psychických poruch.

### 1.1 Utváření mikrobiomu

Střevní mikrobiom, který zahrnuje kromě bakterií také viry, kvasinky, plísně, prvoky a parazity, získáváme při porodu průchodem porodními cestami a díky kojení. Děti narozené

---

<sup>1</sup> Z důvodu možného posunu v překladu bude ponecháno v původním znění.

císařským řezem mají odlišné složení mikrobiomu, čímž mohou být znevýhodněné ve svém dalším životě. Například je u nich vyšší riziko vzniku astmatu (Chu, Chen, Bao, Wu & Zhang, 2017) nebo potravinových alergií (Papathoma, Triga, Fouzas & Dimitriou, 2016). Výsledky studie ukázaly, že ve srovnání s vaginálním porodem je císařský řez spojen s mírně vyšším rizikem výskytu poruch autistického spektra (PAS) a hyperkinetické poruchy (ADHD) (Curran, Cryan, Kenny & Dinan, 2016). Autoři ovšem zdůrazňují, že na vzniku PAS i ADHD se silně podílí také genetické predispozice a zevní faktory.

Během života se náš mikrobiom nadále utváří díky kontaktu s vnějším prostředím. Děti svůj mikrobiom rozvíjí třeba tím, že si cucají prsty nebo předměty nalezené na zemi, či vyrůstají v přítomnosti domácích mazlíčků (Fujimura, Slusher, Cabana, & Lynch, 2010). Kolem tří let dítěte je již složení mikrobiomu relativně stabilní (Yatsunenko et al., 2012). V následujících letech se dále mění vlivem různých faktorů.

Jako první zmiňme životní styl. Jedná se sice o široký pojem, ale v souvislosti se střevním mikrobiomem je podstatné vzít v úvahu převážně kvalitu a pestrost stravy a množství fyzické aktivity. Studie prováděná na laboratorních myších ukazuje, že pravidelné cvičení zvyšuje hladinu střevního imunoglobulinu A (IgA), který nás chrání před potenciálně škodlivými mikroorganismy. Vyšší produkce některých typů IgA ve střevech přispívá k rezistenci vůči kolonizaci některými komenzálními bakteriemi, a tak ovlivňuje složení střevní mikroflóry (Macpherson, Koller & McCoy, 2015; Vilorio et al., 2011).

Skrze stravu, kterou přijímáme, je střevní mikrobiom spojen s vnějším světem. Náš způsob stravování se odrazí na kvalitě našeho mikrobiomu, a to se poté může projevit také na našem emočním naladění na základě mechanismů, které budou dále zmíněny. Jako příklad můžeme uvést vliv mikrobiomu na neurogenezi, tedy tvorbu nových neuronů, v hipokampu. Hipokampus je důležitá struktura v mozku, která hraje podstatnou roli při zpracovávání paměťových stop. Přesněji je zodpovědná za převedení nově získané informace z krátkodobé paměti do dlouhodobé. U pacientů trpících Alzheimerovou chorobou hipokampus atrofuje, proto mezi první příznaky této nemoci patří právě zhoršení paměti. Hipokampus má ale spojitost i s naším duševním zdravím. Jedna z teorií vzniku deprese poukazuje na to, že vystavení nadměrnému stresu ve velmi raném dětství může vést k depresivnímu fenotypu později v životě (Lima-Ojeda, Rupprecht & Baghai, 2017), který se mimo jiné projevuje také atrofií hipokampu. Je tedy možné, že se mikrobiom podílí na vzniku deprese, neboť pod vlivem stresu se mění zastoupení jednotlivých bakterií v mikrobiomu (Foster & McVey Neufeld, 2013) a složení mikrobiomu se může odrazit na vývoji nových neuronů

v hipokampu. Vzájemná komunikace mikrobiomu a mozku je podrobněji popsána v další kapitole.

Na skladbu mikrobiomu má dopad i každodenní stres, jak dobře se s ním zvládáme vyrovnat, jaké jsou naše copingové strategie apod. Někteří lidé vystavení stresu začnou jíst více, jiní naopak méně. To může podnítit různé změny mikrobiomu, např. změnu zastoupení jednotlivých bakterií, což se může odrazit na tom, jak se cítíme. Samozřejmě stres moduluje i naše chování ve společnosti. Někdo se pod tíhou stresové situace uzavírá do sebe a přestává komunikovat s ostatními, někteří jsou podráždění a snáze dojde k hádce. Lidé s citlivým trávením mohou na toto napětí reagovat trávicími obtížemi. To vše, společně s dalšími faktory, se určitým způsobem podepíše na našem zdraví, jak fyzickém, tak psychickém.

Chronický stres způsobuje v těle zánětlivou reakci, která má z evolučního hlediska za úkol nás bránit. V dnešní době jsme ovšem vystaveni přemíře stresu a probíhající zánět ve střevech vede k vyšší propustnosti střevní stěny (v angl. literatuře označováno jako „leaky gut“). V takové chvíli dochází k translokaci bakterií ze střeva do jiných částí těla a vývoji různých patologií (Selber-Hnatiw et al., 2017). Například u pacientů s IBS bylo zvýšení propustnosti střev asociováno s propuknutím deprese (Skonieczna-Żydecka et al., 2018). Obecně můžeme říct, že vyšší hladiny mediátorů zánětu v těle přispívají k rozvoji depresí a dalších psychických poruch (Jones & Thomsen, 2013).

Součástí našich životů je dnes již běžně cestování. V zahraničí, převážně ve více exotických a vzdálených destinacích, jsme vystaveni spoustě nových mikrobů, které se do našeho těla dostávají jednoduše s potravou a stávají se součástí našeho mikrobiálního „království“. Nové bakterie mohou narušit naši mikrobiální rovnováhu a výsledkem může být například tzv. faraonova pomsta, tedy průjmové onemocnění známé turistům v Egyptě.

Posledním faktorem, který zde uvedu, jsou léky. Nejčastěji zmiňovaný je negativní vliv antibiotik, která prospěšné bakterie v našich střevech vybijí (Nicholson et al., 2012). Na toto poukazuje např. studie, ve které byla myším od nízkého věku podávána antibiotika a poté se měřilo, jaký dopad tato intervence bude mít na jejich chování v dospělosti. Přesto, že se myš narodila se zdravým mikrobiomem, vlivem antibiotik došlo ke změnám chování v dospělosti a ovlivnění fungování důležitých neurotransmiterů. Ukázalo se, že snížená rozmanitost střevního mikrobiomu souvisí se vznikem kognitivního deficitu, změnami v metabolismu tryptofanu a významným úbytkem exprese oxytocinu a proteinu důležitého pro zachování neuroplasticity mozku (BDNF, z angl. brain-derived neurotrophic factor). Tyto

výsledky naznačují, že dysregulace komunikace mezi střevním mikrobiomem a mozkiem v dětství či adolescenci může přispět k patogenezi poruch, které jsou asociované s úzkostí a změnami kognice (Desbonnet et al., 2015).

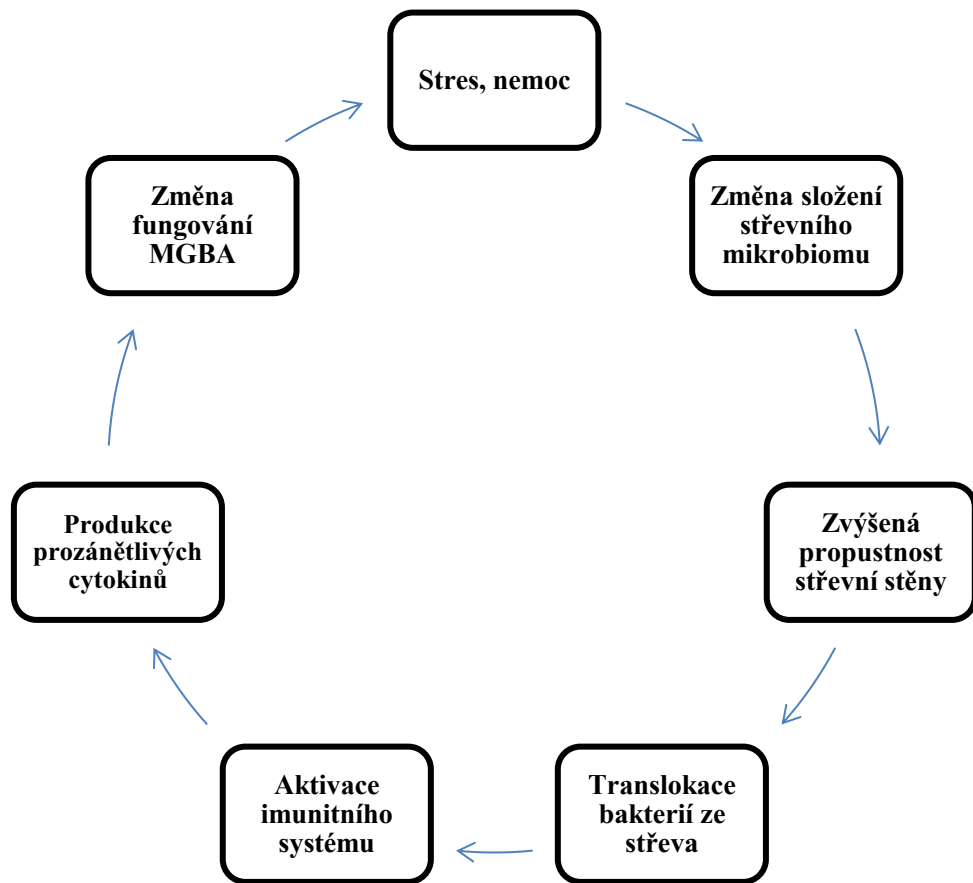
Záchranu mikrobiomu představují probiotika, což jsou živé mikroorganismy, které se dnes prodávají v podobě doplňků stravy. Bakterie v nich obsažené obnovují rovnováhu střevního mikrobiomu. Probiotika včetně jejich využití v léčbě psychických poruch jsou popsána v kapitolách 3–5.

## 1.2 Složení mikrobiomu

Střevní mikrobiom obsahuje více než 1 000 různých druhů bakterií. Přibližně jednu třetinu mikrobiomu máme všichni stejnou, zbylé dvě třetiny se liší v závislosti na věku, pohlaví, stravě, vystavení léčbě (např. antibiotika), stresu, zánětu v gastrointestinálním traktu apod. Mezi nejčastěji zastoupené kmeny bakterií patří Firmicutes (druhy jako *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*) a Bacteroides. Společně tvoří asi 70–75 % mikrobiomu. V menší míře jsou pak zastoupené Actinobacteria (*Bifidobacteria*) a Proteobacteria (*Escherichia coli*). Tyto bakterie podporují metabolismus, chrání nás před zánětem, rakovinou a ovlivňují endokrinní signalizaci a fungování mozku (Dinan, Borre & Cryan, 2014; Foster & McVey Neufeld, 2013; Rios et al., 2017).

Je těžké definovat, jak přesně vypadá „zdravý“ střevní mikrobiom. Každý člověk má unikátní složení mikrobiomu, a proto nejde plošně říct, které mikroorganismy musí být přítomny, aby šlo mikrobiom prohlásit za zdravý. Obecně se zdravý mikrobiom charakterizuje jako druhově rozmanitý, se stabilním složením. Naše pochopení vztahu hostitel-mikrobiom se neustále vyvíjí, ale v současnosti je považován za komplementární a symbiotický. To znamená, že mikrobiom může mít vliv na vývoj a fungování mnohých systémů v našem těle již od raného věku, jako například na vrozenou a získanou imunitní odpověď. Během našeho života mikrobiom působí na metabolismus a ovlivňuje naši náchylnost k chorobám (Matamoros, Gras-Leguen, Le Vacon, Potel & de La Cochetiere, 2013).

Jak bylo řečeno, za běžných podmínek žijeme v symbióze s naším mikrobiomem. Nicméně za určitých okolností může dojít k radikální změně ve složení mikrobiomu, což vede k dysbióze, zvýšené permeabilitě (propustnosti) střevní stěny a již zmíněné translokaci střevních bakterií, což má za následek vznik různých patologií (Selber-Hnatiw et al., 2017). Tento stav blíže představuje Obrázek 1.



Obrázek 1: Schéma následků dysbiózy mikrobiomu (Kateřina Krejčí, 2020)

Příkladem situace, která nečekaně naruší symbiotický vztah mezi hostitelem a střevním mikrobiomem, může být událost z roku 2011, kdy severní Německo zažilo nákazu Shiga toxin produkující *E. coli*, která se projevovala krvavými průjmy. Šest měsíců po rozšíření této infekce bylo zaznamenáno navýšení subjektivně vnímaných depresivních a úzkostných symptomů u nakažených obyvatel (Löwe et al., 2014).

Se změnou složení střevního mikrobiomu je spojená i změna fungování „gut-brain axis“, což je asociováno s různými neurovývojovými poruchami jako je deprese, poruchy autistického spektra, schizofrenie, Parkinsonova choroba, roztroušená skleróza a tak dále (Houser & Tansey, 2017).

## 2. „Gut-brain axis“

Jak již bylo naznačeno v první kapitole, střevo „komunikuje“ s mozkem a naopak. Odborně se toto propojení gastrointestinálního traktu a centrální nervové soustavy označuje termínem „gut-brain axis“ (GBA). Komunikace mezi oběma orgány probíhá mimo jiné i díky střevnímu mikrobiomu, a proto se někdy používá přesnější označení „microbiome-gut-brain axis“<sup>2</sup> (Wang & Kasper, 2014).

Ke studiu propojení mikrobiomu a GBA se používají tzv. bezmikrobní zvířata. Ta jsou narozena a vychovávána ve speciálních podmínkách, které zamezují jakémukoliv kontaktu s mikroorganismy, díky tomu jsou střeva těchto zvířat neosídlena bakteriemi. Je tak možné pozorovat efekt experimentální manipulace bez nechtěných vedlejších jevů vyplývajících například z rozdílů ve složení mikrobiomů mezi jednotlivými zvířecími modely.

### 2.1 „Microbiome-gut-brain axis“ (MGBA)

Tato osa se kromě střevního mikrobiomu dále skládá z centrální nervové soustavy (CNS), endokrinní a imunitní soustavy. Dnes jsou tyto systémy vnímány ne samostatně, ale jako jednotný neuro-endokrino-imunitní systém, který zahrnuje i hypotalamo-pituitárně-adrenální (HPA) osu, sympatikus a parasympatikus společně s enterálním nervovým systémem a *nervus vagus* (Dinan & Cryan, 2015).

MGBA moduluje fungování imunitní soustavy, gastrointestinálního traktu a centrální nervové soustavy (Dinan et al., 2014; Foster & McVey Neufeld, 2013). To vše díky vzájemnému nervovému propojení. Signály ze střeva do CNS jsou vedeny dostředivými vlákny, které primárně působí na fungování hypotalamu. Z CNS do střeva vedou odstředivá vlákna, která ovlivňují motorickou, senzoryckou a sekreční funkci gastrointestinálního traktu (Dinan & Cryan, 2012). Přímé spojení je zajištěné X. hlavovým nervem, tedy *nervus vagus*. Tento nerv kontroluje fungování gastrointestinálního traktu, ale taktéž může být ovlivňován stimuly ze střev. Střevní mikrobiom je totiž schopen vylučování signálních molekul v podobě hormonů a neurotransmiterů (např. GABA). Tímto způsobem mikrobiom „komunikuje“ s CNS, tedy mozkem a míchou. Změny mikrobiomu tak mohou vést k funkčním změnám CNS (Houser & Tansey, 2017).

---

<sup>2</sup> Jelikož v české literatuře neexistuje ustálený termín pro označení této osy, pro možný posun v překladu bude ponecháno v původním znění.

### 2.1.1 Důležité neurotransmitery a neuropeptidy

Zde bych se ráda krátce věnovala signálním molekulám, které mají důležitou funkci při zprostředkovávání komunikace v rámci MGBA. U některých bakterií ve střevním mikrobiomu (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*) a parazita *Trichuris* bylo prokázáno, že jsou schopné produkovat neurotransmitery a neuropeptidy (Barrett, Ross, O'Toole, Fitzgerald & Stanton, 2012; Bercik et al., 2010; Cryan & Dinan, 2012). Zde zmiňme kyselinu gama-aminomáselnou (GABA), serotonin a mozkový neurotrofický faktor (BDNF). Před popsáním jednotlivých neurotransmiterů a neuropeptidů bych ráda vysvětlila, co obecně tyto pojmy znamenají. Neurotransmitery jsou chemické látky, které slouží k přenosu nervových vzruchů mezi neurony. Neuropeptidy jsou malé bílkovinné molekuly, které jsou schopné aktivovat rozdílné receptory, umožňující tak komunikaci mezi neurony. Neuropeptidy na rozdíl od neurotransmiterů zastávají více funkcí, kromě zprostředkování komunikace mezi nervovými buňkami mohou být asociované se specifickým chováním (např. souvislost oxytocinu s mateřským chováním a navazováním vztahů) (Rieder, Wisniewski, Alderman & Campbell, 2017).

#### Kyselina gama-aminomáselná (GABA)

Jako první chci nastínit souvislost kyseliny gama-aminomáselné a „microbiome-gut-brain axis“. GABA je hlavní inhibiční neurotransmiter v centrální nervové soustavě, utlumuje tedy excitaci neuronů. Dysfunkce GABA systému se pojí například s úzkostí nebo depresemi. Studie ukazují, že druhy bakterií *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* jsou schopné syntetizovat GABA z glutamátu, což je základní excitační neurotransmiter (Barrett et al., 2012). Studie na myších ukázala, že druh bakterií *Lactobacillus rhamnosus* je schopný modulovat expresi GABA receptorů v některých oblastech mozku. Tento druh by tedy mohl mít pozitivní efekt při léčbě deprese a úzkostí. Navíc se ukázalo, že *nervus vagus* je nezbytný pro některé z behaviorálních a molekulárních změn, které jsou vyvolané *L. rhamnosus*. Tímto je podpořena teorie o komunikačním kanálu mezi mikrobiomem, střevem a mozkiem (Bravo et al., 2011). Tím pádem jeden z možných mechanismů, jak bakterie působí na chemii mozku, je skrze regulaci GABA systému.

#### Serotonin

Dalším důležitým a dobře známým neurotransmiterem je serotonin, který reguluje mnoho mozkových funkcí a fyziologických procesů, jako je nálada, spánek, bolest, agrese a sexuální chování. Dysregulace serotonergního systému je součástí patogeneze mnoha



neuropsychiatrických poruch, mimo jiné úzkostí a deprese. Mezi problémy ve fungování tohoto systému patří snížená produkce serotoninu, nedostatek serotoninových receptorů nebo neschopnost serotoninu dostat se k receptorům. Je důležité zmínit, že kolem 90 % serotoninu je vyprodukováno buňkami v gastrointestinálním traktu (Rieder et al., 2017). Běžné střevní bakterie jako *Escherichia* a *Enterococcus* jsou rovněž schopné produkovat serotonin (Cryan & Dinan, 2012). Navíc tyto bakterie mohou podnítit samotnou tvorbu serotoninu působením na buňky gastrointestinálního traktu mastnými kyselinami s krátkým řetězcem (Reigstad et al., 2015). Tím, že jsou tyto bakterie schopné kontrolovat produkci serotoninu, mohou přímo ovlivňovat fungování CNS. V laboratorní studii na bezmikrobních zvířatech došlo k navýšení koncentrace serotoninu v hipokampu v porovnání s kontrolní skupinou běžných zvířat (osídlených různými mikroorganismy). U bezmikrobních zvířat byla rovněž vyšší koncentrace tryptofanu (prekurzor serotoninu), což naznačuje existenci humorálního spojení, skrze které mohou střevní bakterie působit na serotonergní transmissi v CNS (Clarke et al., 2013). Samozřejmě musíme být opatrní při aplikování těchto výsledků na lidskou populaci, neboť šlo o studii prováděnou pouze na laboratorních zvířatech.

### **Mozkový neurotrofický faktor (BDNF)**

BDNF je protein často se vyskytující v CNS, který má neuroprotektivní účinky a je důležitý pro plasticitu mozku. Pomáhá přežití již existujících neuronů a podporuje růst a diferenciaci nových neuronů a synapsí. Nižší hladiny BDNF jsou asociovány s chronickou depresí. Ukazuje se, že léčba deprese (např. antidepresivy) zvyšuje expresi tohoto faktoru v mozku (Rieder et al., 2017). Je zajímavé, že u bezmikrobních myší, které byly podrobeny antimikrobiální léčbě a fekální transplantaci, došlo k navýšení hladiny BDNF v hipokampu díky působení střevního mikrobiomu (Bercik et al., 2011). V případě úzkostí se ale výsledky studií neshodují. Zatímco některé studie na bezmikrobních myších (samcích) dokládají korelaci mezi nižší hladinou BDNF a ústupem úzkostí (Clarke et al., 2013; Diaz Heijtz et al., 2011; Sudo et al., 2004), jiná studie dělaná na samicích měla opačný výsledek, tedy zvýšení hladiny BDNF (Neufeld, Kang, Bienenstock & Foster, 2011). Je možné, že souvislost střevního mikrobiomu a hladin BDNF je moderována nejenom pohlavím, ale též dalšími hormonálními a experimentálními faktory. Je tedy zapotřebí dalšího výzkumu, který objasní, za jakých podmínek může být BDNF a další neuropeptidy ovlivňovány střevním mikrobiomem.

Po odbočce týkající se signálních látek ovlivňujících fungování mozku, se vraťme zpět přímo k „microbiome-gut-brain axis“ (MGBA). Na základě množství studií se ukazuje, že by

MGBA mohla hrát roli v patofyziologii deprese. Nadměrný stres v raných fázích vývoje člověka zvyšuje riziko propuknutí deprese později v životě (Lima-Ojeda et al., 2017). Pod působením stresu se mění zastoupení jednotlivých druhů bakterií ve střevech (Foster & McVey Neufeld, 2013). Změna složení mikrobiomu může mít za následek vznik chronického zánětu, jelikož při narušení střevní eubiózy dochází k nechtěnému úniku mikroorganismů skrze střevní stěnu do těla. V tu chvíli se aktivuje systémová imunitní odpověď vyvolávající zánět. Dochází také k aktivaci *nervus vagus* a změně fungování HPA osy. Vzniklá dysbióza mikrobiomu má dopad na fungování nervové soustavy, což může samotné riziko vypuknutí deprese zvýšit (Dinan & Cryan, 2012).

## **2.2 HPA osa**

Hypotalamo-pituitárně-adrenální osa představuje důležitou součást neuroendokrinního systému regulující naši reakci na stres, imunitní systém a mnohé tělesné procesy, jako trávení, náladu a emoce, sexualitu a energetický výdej (del Rey, Chrousos, & Besedovsky, 2008). HPA osa zahrnuje hypotalamus, hypofýzu a kůru nadledvin. Vzájemná interakce probíhá pomocí hormonů a cytokinů. Hypotalamus uvolňuje kortikoliberin, který působí na hypofýzu. Ta vylučuje adrenokortikotropní hormon, který zvyšuje vyplavování glukokortikoidů v kůře nadledvin. Ty mají důležitou funkci při modulaci stresové reakce, kdy mobilizují energii, zpomalují trávení, inhibují rozmnožovací funkce a tlumí imunitní reakce. V nadbytečné míře ale mohou uškodit. U jedinců vystavených nadměrnému stresu dochází k atrofii hipokampu, což je pravděpodobně způsobené dlouhodobým vystavením vysokým koncentracím glukokortikoidů (del Rey et al., 2008).

HPA osa je součástí neurobiologie mnoha funkčních poruch a poruch nálad, jako je bipolární porucha, úzkostná porucha, posttraumatická stresová porucha, schizofrenie a depresivní poruchy. U těžké depresivní epizody je ve 30–50 % případů potvrzena hyperaktivita HPA osy (Naughton, Dinan & Scott, 2014). Její dysfunkce se váže i k problémům s pamětí, které se mohou vyskytnout u depresí, posttraumatické stresové poruchy a hraniční poruchy osobnosti (Wingenfeld & Wolf, 2011). Antidepresiva, která jsou běžně předepisována pro mnoho z těchto poruch, slouží k regulaci fungování HPA osy (Mahar, Bambico, Mechawar & Nobrega, 2014; Pariante & Lightman, 2008).

### **2.2.1 Imunitní systém**

Mezi imunitním systémem a HPA osou existuje vzájemná komunikace. Imunitní systém produkuje cytokiny, což jsou signální molekuly přenášející informaci mezi buňkami a ovlivňující např. růst buňky, dělení či zánětlivou reakci. Cytokiny se rozdělují do několika

skupin a různých klasifikací, které zde není nutné blíže popisovat, neboť pro tuto práci nejsou podstatné. Obecně můžeme cytokiny dělit na prozánětlivé a protizánětlivé. K aktivaci HPA osy slouží především tyto cytokiny: IL-1, IL-6, IL-10 a TNF-alfa. Nejvíce potentní je IL-1, který zahajuje zánětlivou reakci a aktivuje ostatní buňky. HPA osa moduluje imunitní odpověď pomocí kortizolu, což je nejúčinnější z glukokortikoidů. Vysoká hladina kortizolu potlačuje zánětlivou reakci, čímž HPA osa chrání organismus před nadměrnou aktivací imunitního systému, která by mohla být až smrtelná (del Rey et al., 2008).

Při stresu dochází k narušení střevní stěny a úniku bakterií do těla, což vyvolává prozánětlivou reakci, při které imunitní buňky vyplaví velké množství cytokinů IL-1 a IL-6 (Dinan, Stanton & Cryan, 2013). Na základě metaanalýzy 16 studií bylo zjištěno, že depresivní pacienti mají v porovnání s kontrolami signifikantně vyšší koncentrace IL-6 (Dowlati et al., 2010). Předchází vzniku deprese zvýšení permeability střevní stěny a následný nárůst IL-6 nebo jsou tyto změny způsobeny až depresí? Odpověď zatím není jasná.

Je zajímavé dodat, že některá antidepresiva, např. SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), mají negativní imunoregulační efekt, neboť zvyšují množství protizánětlivého cytokinu IL-10 (Ohgi, Futamura, Kikuchi & Hashimoto, 2013). Tím pádem působí proti zvýšené hladině prozánětlivého IL-6, který je pro deprese charakteristický. Imunoregulační efekt probiotik možná funguje na stejném principu, a to syntéze IL-10 (Dinan et al., 2013).

### **2.2.2 Stres**

Díky výzkumům na zvířecích modelech bylo zjištěno, že stres v raných fázích života má vliv na dlouhodobé fungování HPA osy. Vystavení mírným stresorům zlepšuje HPA regulaci a podporuje celoživotní odolnost vůči stresu. Zatímco vystavení extrémnímu či chronickému stresu už v raném dětství může způsobit nadměrnou reaktivitu HPA osy a přispět k celoživotní zranitelnosti a citlivosti vůči stresu (Flinn, Nepomnaschy, Muehlenbein & Ponzi, 2011).

U depresivních pacientů dochází k zvláštní abnormalitě, kdy je HPA osa nadměrně aktivní jak ve stresové, tak i klidové situaci. Pravděpodobně je toto asociováno i s melancholií, psychózou a rizikem sebevraždy. Jak uvádí Dinan a Cryan (2013), pokud bychom zjednodušili velmi komplexní problém, bylo by možné říct, že deprese je charakterizována hyperaktivitou HPA osy, a tato hyperaktivita může být vyvolána

prozánětlivou reakcí na stres, jež je podnícena translokací mikroorganismů ze střev. Pokud by tomu tak bylo, dle autorů by probiotika mohla mít antidepresivní účinky.

Chronický stres v dospělosti má dopad na složení střevního mikrobiomu. Myši vystavené sociálnímu stresu měly odlišný mikrobiom než kontrolní nestresované myši. Signifikantní změnou byl pokles nadměrného počtu druhů *Bacteroides* a *Clostridium*. Navíc myši vystavené stresoru měly zvýšenou hladinu prozánětlivých cytokinů IL-6 a vyšší reaktivitu vrozené imunity. Naopak myši, kterým byla podávána antibiotika nebo byly chovány ve speciálních podmínkách neumožňujících kolonizaci střeva mikroorganismy, v reakci na stres neměly zvýšené hladiny IL-6 ani vyšší reaktivitu imunitního systému. Takové zjištění naznačuje potenciální spojitost mezi mikrobiomem a stresem vyvolanou imunitní aktivací (Bailey et al., 2011).

### **3. Střevní mikrobiom a depresivní a úzkostné poruchy**

Úzkostné poruchy jsou nejběžnější ze všech psychických poruch. Hned za nimi je deprese, kterou celosvětově trpí více než 264 miliónu lidí. Tyto nemoci postihují častěji ženy než muže (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018). Bohužel spousta lidí, kteří trpí těmito psychickými poruchami, nevyhledá odbornou pomoc nebo jim tradiční formy léčby (antidepresiva, KBT) nepomohou. Přesná etiologie těchto nemocí stále není naplno objasněna, ovšem existuje několik možných hypotéz. Některé teorie tvrdí, že za vznikem deprese a úzkostí stojí chemická nerovnováha v mozku, jiné zmiňují vliv dalších onemocnění, zánětů v těle a stresu (Rieder et al., 2017). Například úbytek klíčových neurotransmiterů (serotonin, noradrenalin, dopamin) vede ke změně v neuroendokrinních drahách (HPA osa) a hladinách hormonů (např. kortizol), dále také k navýšení prozánětlivých cytokinů (např. IL-6) a leukocytů (bílé krvinky), které bojují s probíhajícím zánětem v těle. Způsob, jakým můžeme všechny tyto dynamické a vzájemně propojené fyziologické změny konceptualizovat, je skrze stres. Biologická odpověď na stres je realizována díky HPA ose a autonomnímu nervovému systému (sympatikus), ale také díky interakci těchto systémů s metabolismem a prozánětlivými i protizánětlivými složkami imunitního systému (McEwen et al., 2015). Stále více studií dokládá existenci dvousměrné komunikace mezi komenzálními bakteriemi ve střevě a fungováním a citlivostí tělesného stresového systému. Díky souvislosti mezi střevním mikrobiomem a drahami souvisejícími se stresem (neuroendokrinní, autonomní, imunitní), můžeme uvažovat o tom, že bakterie ve střevě hrají důležitou roli v léčbě a prevenci úzkostné a depresivní poruchy (Cryan & Dinan, 2012).

Několik studií dokládá, že stres může způsobovat úzkost a stresem vyvolaná imunitní dysregulace podněcuje zánětlivé procesy v mozku, které jsou základem pro úzkostné a depresivní chování (Alzoubi, Subeh & Khabour, 2017; Beumer et al., 2012; Haroon, Raison & Miller, 2012).

#### **3.1 Deprese**

Deprese je poměrně běžnou a velmi vysilující poruchou. Až 20 % populace se za svůj život s touto nemocí potká. Etiologie depresivní poruchy je multifaktoriální. Mezi predispoziční faktory patří genetické faktory, nepříznivé zážitky z dětství a vysoká úroveň psychosociálního stresu. Deprese je charakteristická sníženou schopností prožívat radost a štěstí, nebo jejím úplným vymizením (anhedonie), pokleslou náladou, pocity beznaděje, ztrátou motivace, zájmů, poruchami spánku atd. Strukturální a funkční změny mozku jsou

zodpovědné za pozměněnou kognici a zpracování emocí. Kognitivní změny zahrnují zhoršenou pozornost a paměť, pomalejší psychomotorické tempo a narušení exekutivních funkcí (ann het Rot, Mathew & Charne, 2009; Salagre et al., 2017).

Na základě výsledků výzkumů, které jsou zmíněny již v předchozí kapitole, se ukázalo, že různé druhy střevních bakterií jsou schopné vytvářet některé neurotransmitery, například noradrenalin a serotonin (Barrett et al., 2012; Bercik et al., 2010; Cryan & Dinan, 2012). U depresivních pacientů je typicky snižena hladina serotoninu, noradrenalinu a BDNF (aan het Rot et al., 2009). Podle monoaminové teorie je za vznik deprese zodpovědná právě nedostatečná aktivita monoaminových neurotransmiterů, tedy serotoninu, dopaminu a noradrenalinu (Martínková et al., 2018).

Několik výzkumů ukazuje, že u pacientů s těžkou depresí je střevní mikrobiom pozměněn (Jiang et al., 2015; Naseribafrouei et al., 2014). V jedné ze studií bylo při rozboru stolice pacientů s diagnostikovanou depresí nalezeno vyšší množství *Bacteroides* a méně *Lachnospiraceae* (Naseribafrouei et al., 2014). Druhá studie udává navýšení populace *Alistipes* a *Enterobacteriaceae* a snížení počtu *Faecalibacterium* v mikrobiomu depresivních osob. Je zajímavé, že *Faecalibacterium* má protektivní účinek vůči neuropsychiatrickým onemocněním jako je právě deprese (Jiang et al., 2015). Ovšem není jasné, zda jsou tyto změny střevního mikrobiomu příčinou nebo důsledkem nemoci. Studie prováděné na zvířatech poskytují důkaz pro obě možnosti. Několik na sobě nezávislých studií se shoduje na tom, že stres ovlivňuje podobu mikrobiomu a jeho složení (Abautret-Daly, Dempsey, Parra-Blanco, Medina & Harkin, 2018; Bailey et al., 2011; O'Mahony, Hyland, Dinan & Cryan, 2011). Další studie ale ukazují, že transplantací vzorku mikrobiomu od pacientů s depresí je možné u bezmikrobních myší vyvolat deprese, anhedonii a úzkostné chování (Kelly et al., 2016; Zheng et al., 2016).

Každopádně výsledky všech studií podporují existenci propojení gastrointestinálního traktu s nervovou soustavou. Psychické poruchy související se stresem (např. deprese, úzkost) jsou často komorbidní s onemocněními gastrointestinálního traktu, jako je syndrom dráždivého tračníku (IBS) nebo syndrom zánětlivého střeva. Tato souvislost je dalším důkazem důležitosti „microbiome-gut-brain axis“ (Kennedy et al., 2012). Nabízí se otázka, jakým způsobem by bylo možné tuto osu využít při léčbě různých poruch (od obezity až po deprese nebo IBS).

U pacientů s depresemi jsou časté změny ve fungování HPA osy, jako zvýšení hladin kortizolu (stresový hormon) v krevní plazmě, navýšení kortikoliberinu v mozkomíšním moku a neschopnost snížit sekreci kortizolu po podání dexametazonu v rámci dexametazonového supresního testu. Tyto změny jsou brány jako důsledek vystavení nadměrnému stresu (aan het Rot et al., 2009). Charakteristickým biologickým znakem deprese jsou také vysoké koncentrace prozánětlivých cytokinů (McEwen et al., 2015). Kromě zánětlivých projevů je možné u pacientů pozorovat zvýšenou aktivaci mikroglíí a autoimunitní reakci proti serotoninu (Misiak et al., 2018). Mikroglie v mozku mají fagocytární schopnost, to znamená, že „požírají“ poškozené buňky. Navýšení jejich aktivity má za následek nadměrný úbytek nervových buněk.

Jelikož může mikrobiom ovlivňovat fungování HPA osy a imunitního systému, není natolik překvapivé, že by mohlo existovat spojení mezi střevním mikrobiomem a depresemi. Jedna z prvních studií zabývajících se touto problematikou vznikla již před 16 lety (Sudo et al., 2004). V této studii zjistili, že stres u bezmikrobních myší se sterilním trávicím traktem vede k hyperaktivaci HPA osy. Tato přehnaná odpověď lze zvrátit podáním *Bifidobacterium infantis*, což je převládající druh bakterie ve střevech novorozence a také běžně používané probiotikum. V jiné studii byla u myší vyvolána deprese separováním od matky. Po podání probiotik v podobě *Lactobacillus rhamnosus* a *Lactobacillus helveticus* došlo ke snížení příznaků (Yarandi, Peterson, Treisman, Moran & Pasricha, 2016).

### 3.1.1 Léčba deprese skrze střevní mikrobiom

Efekt probiotik byl pozorován i ve studii na lidech. Vzorku 124 participantů byla po dobu tří týdnů administrována probiotika v podobě jogurtu obsahujícího laktobacily nebo placebo. U účastníků dostávajících probiotika došlo ke zlepšení nálady, efekt na fungování kognice nebyl pozorován (Rieder et al., 2017). V jiné studii se zkoumal efekt probiotik na náladu a kognici. Zdravým účastníkům byla podávána probiotika obsahující druhy *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Pro sběr dat byla použita škála hodnocení úzkosti a deprese při hospitalizaci – HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). U skupiny dostávající probiotika došlo k většímu zlepšení výsledků na této škále než u skupiny kontrolní (Malan-Müller et al., 2018).

Akkasheh et al. (2015) ve své studii zjišťovali, jaký efekt budou mít probiotika v léčbě těžké deprese. Vzorek 40 pacientů s touto diagnózou byl náhodně rozdělen do dvou skupin. Jedna skupina dostávala po dobu osmi týdnů placebo, druhá probiotika obsahující *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* a *Bifidobacterium bifidum*. Pacienti dostávající probiotika

měli na konci studie signifikantně nižší skóry na Beckově stupnici pro hodnocení deprese v porovnání s placebo skupinou.

Složení střevního mikrobiomu je možné upravit nejenom probiotiky, ale také díky fekální transplantaci. Jde o starší metodu, která byla v posledních letech znovuobjevena právě pro účely obnovení střevního mikrobiomu (Nemani, Hosseini, McCormick & Fan, 2015). Tato metoda spočívá v přenosu stolice v původní či zpracované formě od dárce k příjemci. Dárce musí splňovat mnoho kritérií, jejichž seznam je možné nalézt například v práci Bakkena et al. (2011). K přenosu darované stolice do zažívacího traktu příjemce dochází různými způsoby, buď prostřednictvím gastrokopu ústy přímo do pacientova tenkého střeva nebo pomocí koloskopu konečníkem do tlustého střeva (Bakken et al., 2011). Z pochopitelných důvodů není metoda u pacientů příliš oblíbená. Fekální transplantace, někdy známá také jako fekální bakterioterapie, je však velmi úspěšná například při léčbě přetrvávajících a opakujících se průjemovitých onemocnění, vyvolaných bakterií *Clostridium difficile*. Ve studii prováděné na 657 pacientech byla fekální transplantace úspěšnější než běžně používané antibiotikum nebo placebo (Moayyedi, Yuan, Baharath & Ford, 2017). Ale nejedná se o léčbu první volby. K fekální transplantaci se přistupuje, pokud pacient nereaguje na standardní léčbu vankomycinem nebo se u něj tato střevní infekce často opakuje (Bakken et al., 2011). Úspěšnost fekální transplantace při léčbě klostridiové infekce je udávána ve více než 80 % případů (van Nood et al., 2013).

Co se týče efektivnosti fekální transplantace v léčbě psychických poruch, v současné době stále nemáme dostatek informací. Ve studii Kurokawa et al. (2018) zkoušeli aplikovat fekální transplantaci u pacientů s trávicími problémy. U těchto 17 pacientů byly pozorovány i psychické symptomy. Bylo zjištěno, že fekální transplantace vedla k signifikantnímu zlepšení skóre na škálách deprese, úzkosti a spánku. Před léčbou korelovala nízká různorodost střevního mikrobiomu se závažností deprese. Po fekální transplantaci došlo k navýšení rozmanitosti střevních bakterií, což bylo spojené s ústupem depresivních symptomů. Jak autoři uznávají, nedostatkem této studie je malá velikost vzorku a žádná kontrolní skupina. Výsledky ale naznačují, že fekální transplantace by mohla mít pozitivní účinky v podobě snížení závažnosti depresivních a úzkostných symptomů.

V posledních letech se diskutuje také nad využitím antibiotik. Vědci se snaží zjistit, zda by mohla být účinná při léčbě psychických poruch. Například minocyklin byl zkoumán pro své neuroprotektivní účinky a schopnost regulovat prozánětlivé cytokiny. Studie byla prováděna na pacientech diagnostikovaných s těžkou depresivní fází s psychotickými



příznaky. Po dobu šesti týdnů byl pacientům společně s předepsanými antidepresivy podáván i minocyklin. Výsledky byly měřeny pomocí Hamiltonovy škály pro depresi a Stručné psychiatrické hodnotící škály. U pacientů došlo k signifikantnímu zlepšení depresivních i psychotických symptomů (Miyaoaka et al., 2012). Nejnovější studie na toto téma (Camargos et al., 2020) objevila, že minocyklin může zamezit vzniku depresivního a úzkostného chování.

### 3.2 Úzkostné poruchy

Úzkostné poruchy jsou charakteristické opakovanými epizodami extrémního strachu a obav, které omezují běžné fungování člověka. Řadí se mezi ně generalizovaná úzkostná porucha, fobie, panická porucha, obsedantně-kompulzivní porucha a další. Vznik těchto poruch je podmíněn genetickými a epigenetickými faktory a prostředím (Malan-Müller et al., 2018).

Z vícero studií se ukazuje, že bezmikrobní myši mají konzistentně méně úzkostných symptomů než myši normální (Clarke et al., 2013; Diaz Heijtz et al., 2011; Neufeld et al., 2011). Po podání *Campylobacter jejuni* došlo u myši k nárůstu úzkostného chování. Tyto změny v chování byly měřeny dva dny od infekce. U myši překvapivě nedošlo k aktivaci systémové imunitní odpovědi. Myši naočkované *Campylobacter jejuni* a *Citrobacter rodentium* vykazovaly více úzkostného chování již osm hodin po nakažení. Navíc bylo aktivováno několik oblastí mozku zodpovědných za takové chování, jako například amygdala. U myši nebyl naměřen výkyv v hladině cytokinů, nedošlo tedy k aktivaci imunitní odpovědi (Foster & McVey Neufeld, 2013; Rieder et al., 2017).

Další studie na zvířatech prokázala, že navýšení úzkostí a problémy s pamětí vyvolané stresem byly asociované se změnou množství bakterií *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter rodentium* a parazita *Trichuris muris* (Bercik et al., 2010).

#### 3.2.1 Léčba probiotiky a antibiotiky

Separace od matky je významným stresorem a u krys měla signifikantní vliv na složení a různorodost mikrobiomu. Nastalé změny vedly k nadměrné citlivosti vůči stresu a poruchám chování. Léčba probiotiky druhu *Lactobacillus* toto napravila (Foster & McVey Neufeld, 2013). Souvislost probiotik a citlivosti vůči stresu byla zkoumána i na lidech. V pilotní studii na vysokoškolských studentech byl administrován *Lactobacillus casei* Shirota po dobu osmi týdnů. Zkoumalo se, jaký efekt tato intervence bude mít na psychologickou, fyziologickou a fyzickou stresovou odpověď studentů. U skupiny, která dostávala pouze placebo, došlo k signifikantnímu nárůstu hladiny stresového hormonu kortizol a tryptofanu

den před zkouškou. U druhé skupiny studentů dostávajících probiotika tomu tak nebylo. Naopak u této skupiny bylo dva týdny po zkoušce naměřeno signifikantně vyšší množství serotoninu ve stolici v porovnání s kontrolní (placebo) skupinou. Studenti s probiotiky vykazovali méně fyzických symptomů v reakci na stres než studenti, kteří dostávali pouze placebo (Malan-Müller et al., 2018).

Podobně jako u deprese, i k léčbě úzkostí by mohlo být možné použít antibiotika. Ta mají dopad na složení mikrobiomu a tím pádem mohou působit i na fungování „microbiome-gut-brain axis“. Tento předpoklad podporují výsledky studie prováděné na dospělých myších. U nich vedla administrace antibiotik po dobu sedmi dní ke snížení úzkostného chování (Bercik et al., 2011).

Jiná studie, prováděná opět na myších, byla zaměřena na minocyklin (Liu et al., 2018). V předchozí studii, která zkoumala potencionální anxiolytický efekt minocyklinu, se došlo k negativním výsledkům (Vogt et al., 2016). Liu et al. (2018) rovněž nepotvrdili, že by minocyklin signifikantně zmírňoval úzkost, ale odhalili zlepšující se trend. Léčba minocyklinem trvající sedm dní měla za následek úbytek úzkostného chování myší a její úspěšnost byla srovnatelná s anxiolytikem Buspiron. V této studii sledovali rovněž hladiny prozánětlivých cytokinů. Ukázalo se, že minocyklin vedl ke snížení hladin TNF-alfa a IL-6 v amygdale stresovaných myší. Pouze ale v případě několikadenní léčby minocyklinem, ne při jednorázovém podání. Všechny tyto výsledky naznačují, že minocyklin působí anxiolyticky díky schopnosti inhibovat zánětlivé procesy v mozku.

Využití antibiotik v léčbě úzkostí může mít velký potenciál, stále je ale potřeba dalších výzkumů, které povedou k objasnění mechanismu jejich fungování. Určitě je ale na místě opatrnost. Nadměrné užívání antibiotik může vést k dalšímu nárůstu rezistence bakterií (Rieder et al., 2017).

#### 4. Střevní mikrobiom a schizofrenie

Schizofrenie patří mezi psychotické poruchy a je charakterizována výraznými změnami ve vnímání, myšlení, chování a emočním prožívání daného jedince. Symptomy se dělí na pozitivní, kam spadají halucinace a bludy, a negativní, jako nedostatek motivace a sociální exkluze. Dochází ke ztrátě kontaktu s realitou a rozpadu logického myšlení (Hartl & Hartlová, 2015).

Přesná etiologie schizofrenie zatím není známá. Její vznik je podmíněn genetickými faktory a také vlivy z prostředí. Rizikové může být například nakažení *Toxoplasma gondii* (Dinan et al., 2014). Definitivním hostitelem tohoto prvoka jsou kočkovité šelmy. Člověk se může lehko nakazit od své kočky. Nákaza se projeví akutní toxoplazmózou, která poté přechází do latentní fáze. Ve studii prováděné na hlodavcích se zjistilo, že *Toxoplasma gondii* mění složení střevního mikrobiomu a může vyvolávat úzkosti. Latentní infekce může vést ke změnám chování, poruše učení zaměřeného na cíl a změnám v přenosu dopaminu (Dinan et al., 2014).

U schizofrenie může být komorbidita s onemocněními gastrointestinálního traktu. Často se jedná o nemoci charakteristické dysfunkcí střevní stěny, citlivostí na určité potraviny (intolerance lepku či laktózy) nebo záněty. Je možné, že existuje souvislost mezi střevním mikrobiomem a těmito onemocněními. Signifikantní podskupině pacientů by mohla pomoci bezlepková a bezmléčná dieta (Nemani et al., 2015).

Jak bylo několikrát zmíněno, zvýšená propustnost střev může vést ke vzniku chronického zánětu. U pacientů trpících schizofrenií bývají naměřeny vyšší hladiny prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6 a TNF-alfa), což dokazuje aktivaci systémové imunitní odpovědi. V porovnání s kontrolní skupinou mají tyto pacienti sníženou hladinu protizánětlivého cytokinu IL-10. Ve studiích bylo dále zjištěno, že existuje pozitivní korelace mezi zvýšenými hladinami prozánětlivých cytokinů a klinickým stavem schizofrenních pacientů. Únik bakterií ze střeva do těla vyvolává zánětlivou reakci a následně ovlivňuje fungování centrální nervové soustavy skrze GBA (Maqsood & Stone, 2016; Zhu et al., 2017). Několikero odborníků se shoduje na tom, že za patogenezi schizofrenie stojí právě nekontrolovaný zánět vyvolaný prozánětlivými cytokiny (Na, Jung & Kim, 2014; Ribeiro-Santos, Teixeira & Salgado, 2014; Severance et al., 2012).

U schizofrenních pacientů je vyšší riziko vzniku metabolického syndromu, který je spojen s obezitou, vysokým tlakem a inzulínovou rezistencí. Náchylnost k syndromu je dána

jednak vlastními metabolickými abnormalitami, ale také jako vedlejší efekt léčby antipsychotiky (Fan et al., 2013). Antipsychotika způsobují nárůst hmotnosti, což vede k vyššímu riziku, že se u pacienta objeví metabolický syndrom. Přibírání vyvolanému antipsychotiky by ale mohlo být možné předejít intervencí mikrobiomu. Tímto způsobem lze působit i na zánět, který v těle probíhá. Ve studii prováděné na myších byl administrován olanzapin. Ten vedl k signifikantním změnám ve složení mikrobiomu, například navýšení *Firmicutes* a úbytku *Bacteroidetes*. U myší došlo také k zvýšení hladin prozánětlivých cytokinů jako je IL-6, IL-8 a TNF-alfa (Davey et al., 2012).

Pacienti se schizofrenií mají vyšší riziko vzniku autoimunitních onemocnění. Byly u nich naměřeny zvýšené hladiny protilátek vůči *Saccharomyces cerevisiae*, což značí střevní zánět. *Saccharomyces cerevisiae* neboli kvasinka pивní je nejčastější kvasinkou nalezenou ve vzorcích stolice. Pravděpodobně se do střeva dostává ze zbytků sněženého jídla (Hallen-Adams & Suhr, 2017). Vyšší hladiny cirkulujících antigenů v těle mohou vést k imunitní reakci zacílené na vlastní tkáň. U schizofrenních pacientů bylo odhaleno zvýšení hladin autoimunitních protilátek v hipokampu, amygdale a frontálním laloku. Střevní mikrobiom může působit na produkci jednoho z typů T-lymfocytů a tím ovlivňovat následující autoimunitní reakci (Zhu et al., 2017). Zvýšené hladiny protilátek vůči *Candida albicans* a navýšení indikátorů translokace střevních bakterií byly u pacientů pozorovány též (Dickerson, Severance, & Yolken, 2017).

Střevní mikrobiom stimuluje plasticitu mozku skrze odpovídající expresi receptorů pro BDNF (mozkový neurotrofický faktor) a NMDA (N-methyl-D-asparagová kyselina) (Nemani et al., 2015). Změna v expresi BDNF vede ke kognitivním abnormalitám typickým pro schizofrenii. Antagonisti NMDA receptorů mohou řídit vývoj schizofrenních symptomů (Zhu et al., 2017).

Studii, které by se zabývaly složením mikrobiomu u schizofrenních pacientů do nedávna nebylo mnoho. Nguyen et al. (2019) to ale změnili. Ve své studii porovnávají vzorek 25 pacientů trpících schizofrenií s 25 zdravými jedinci (bez psychické poruchy). Účastníci k sobě byli přiřazeni na základě podobnosti demografických údajů. Po rozboru všech vzorků stolice bylo zjištěno následující. U pacientů se schizofrenií byl znatelný relativní úbytek kmenu *Proteobacteria* oproti zdravým kontrolám. Co se týče jednotlivých rodů, pacienti měli méně *Haemophilus*, *Sutterella* a *Clostridium*, zatímco rodu *Anaerococcus* bylo více než u kontrolní skupiny. Nadbytek *Ruminococcaceae* koreloval s nižší závažností negativních symptomů. Více *Bacteroides* bylo asociováno s horšími depresivními symptomy a výskyt

*Coprococcus* souvisel s vyšším rizikem ischemické choroby srdeční. Díky této studii máme alespoň přibližnou představu o tom, jak může mikrobiom u schizofrenních pacientů vypadat. Nadále jsou ale potřeba větší studie, které se tímto problémem budou zabývat a přispějí k jeho hlubšímu pochopení.

#### **4.1 Potenciální nové přístupy k léčbě**

Stejně jako u deprese a úzkostných poruch, i v tomto případě je zkoumán efekt probiotik na průběh nemoci. Dickerson et al. (2017) ve své studii administrovali probiotika pacientům se schizofrenií. U pacientů, kteří dostávali probiotika, nedošlo k signifikantnímu zlepšení psychotických příznaků v porovnání s kontrolní skupinou, která brala placebo. Ovšem pacienti léčení probiotiky vykazovali méně symptomatiky týkající se gastrointestinálního traktu. Také u nich došlo k signifikantní změně hladiny BDNF a snížení protilátek vůči *Candida albicans*.

V jiné studii se zabývali souvislostí bifidobakterií s psychotickými příznaky. V tomto dvojité zaslepeném experimentu porovnávali výsledky probiotické a kontrolní skupiny a snažili se zjistit, zda bifidobakterie mohou přispět k redukci psychotických symptomů. Bohužel mezi oběma skupinami pacientů nebyly zjištěny žádné rozdíly (Kanji et al., 2018). Nemani et al. (2015) se domnívají, že antimikrobika a probiotika by mohly u pacientů zlepšit problémy s metabolickou dysfunkcí a imunitní dysregulací.

Výsledky několika studií ukazují, že probiotika mohou snížit pocity úzkosti, zmírnit stresovou odpověď a zlepšit náladu, a to jak u zvířat (Arseneault-Bréard et al., 2012; Bravo et al., 2011; Messaoudi et al., 2011), tak u lidí (Messaoudi et al., 2011). Stále přesně nevíme, jaký mechanismus za tímto efektem probiotik stojí. Předpokládá se, že by zde mohla být souvislost se snížením účinků prozánětlivých cytokinů. Probiotika také působí na vitamíny B, omega-3 mastné kyseliny a minerály (Cryan & O'Mahony, 2011), lidem s intolerancí laktózy mohou pomoci v jejím trávení (Oak & Jha, 2018). Jak Nemani et al. (2015) upozorňují, pacienti se schizofrenií často trpí zdravotními problémy spojenými se zažíváním, citlivostí na laktózu, zvýšenou zánětlivostí a stresem. Z těchto důvodů pro ně může být léčba probiotiky velmi slibnou alternativou k antipsychotikům, která mohou mít nežádoucí vedlejší účinky.

Další léčebnou metodou by mohla být fekální transplantace. Poněvadž ale stále nemáme dostatek informací o složení střevního mikrobiomu u schizofrenních pacientů, terapeutický potenciál fekální transplantace zatím nelze využít (Nemani et al., 2015).

Zdravotní benefit je možné těžit i ze změny stravovacích návyků. Změna diety může vést k upravení složení střevního mikrobiomu a jeho fungování. To následně může zlepšit fungování imunitního systému (Vieira, Pagovich & Kriegel, 2014). Několik studií se v minulosti zabývalo tím, zda je nějaká souvislost mezi zavedením bezlepkové diety a zlepšením příznaků schizofrenie (Storms, Clopton & Wright, 1982; Vlissides, Venulet & Jenner, 1986). Existují i studie, které sledovaly efekt bezlepkové a bezmléčné diety zároveň (Dohan & Grasberger, 1973; Rice, Ham & Gore, 1978). Studie byly většinou prováděny na malém vzorku (kolem 20 pacientů či méně). Výsledky většiny studií účinnost diety na zlepšení symptomů nepotvrdily. Ale ve studii Dohana a Grasbergera (1973) byli pacienti s bezlepkovou a bezmléčnou dietou propuštěni z nemocnice dříve než pacienti, kteří měli dietu sestávající z velkého množství lepku. Bohužel studie nejsou aktuální a výsledky z nich sporné. Z novějších zdrojů uvedme dvě kazuistiky popisující zlepšení schizofrenních symptomů po zahájení bezlepkové diety (Jackson et al., 2012; Kraft & Westman, 2009). Je zapotřebí dalších výzkumů, které by pomohly objasnit, zda může být bezlepková, příp. i bezmléčná dieta pro pacienty se schizofrenií vhodná.

Poslední alternativou, kterou zde zmíním, jsou antibiotika. Minocyklin by mohl být užitečný jako doplňková léčba k běžně používaným antipsychotikům. Ve dvojité zaslepené studii bylo náhodně rozděleným pacientům v brzkém stádiu schizofrenie podáváno buď to placebo nebo minocyklin. Stav pacientů byl měřen pomocí kognitivních testů a škál posuzujících závažnost symptomů. Po 16 týdnech došlo u pacientů s antibiotiky k většímu zlepšení symptomů než u pacientů dostávajících placebo. Skupina s minocyklinem měla čtyřikrát vyšší míru odezvy na léčbu než placebo skupina. Přidání minocyklinu k dosavadní léčbě antipsychotiky vedlo k signifikantnímu ústupu negativních příznaků schizofrenie. Zlepšení jednotlivých kognitivních domén nebylo pozorováno, až na mírné zlepšení pozornosti (Liu et al., 2014).

## 5. Střevní mikrobiom a poruchy autistického spektra

Poruchy autistického spektra (PAS) jsou charakteristické specifickým a často stereotypním chováním, problémem s navazováním mezilidských vztahů a zpomaleným vývojem řeči. Za vznikem PAS stojí kromě genetických faktorů také faktory prostředí, z našeho hlediska je zajímavé zmínit hlavně střevní dysbiózu. Rizikovými faktory jsou například vysoký věk rodičů nebo nízká porodní váha. U více než 70 % pacientů se vyskytují symptomy jako průjemy, zácpa a bolesti břicha (Li, Han, Dy & Hagerman, 2017; Zhu et al., 2017). Je zajímavé, že dětem s autismem bývají nadměrně předepisována antibiotika. Přitom právě ta mohou vést ke střevní dysbióze, přemnožení nežádoucích bakterií a rozvoji PAS (Zhu et al., 2017).

Existuje rostoucí množství literatury, která spojuje střevní mikrobiom s řadou poruch centrální nervové soustavy, mezi kterými je i autismus (Adams, Johansen, Powell, Quig & Rubin, 2011; Finegold et al., 2010). U autismu je důležité si uvědomit, že stereotypní chování má přímý vliv na mikrobiom. Například fakt, že děti s PAS často mají rádi jen pár jídel, které jí stále dokola. To ovlivní, v jakém stavu jejich střevní mikrobiom bude. Můžeme předpokládat, že různorodost mikrobiomu nebude příliš velká, neboť v jídelníčku dítěte jsou obsaženy jen určité druhy potravin. To může vést k přemnožení jednoho druhu mikrobu a narušení rovnováhy celého mikrobiomu.

Adams et al. (2011) ve své studii objevili silnou korelaci mezi závažností autismu a gastrointestinálními symptomy. U dětí s autismem byly nalezeny nižší hladiny bifidobakterií a zvýšené množství laktobacilů (Adams et al., 2011) a *Bacteroidetes* (Finegold et al., 2010). Ve vzorcích stolice od dětí s PAS bylo v porovnání s kontrolní skupinou vyšší množství bakterií *Clostridium histolyticum*. Neurotoxiny, které tyto bakterie produkují, mohou mít nepříznivý vliv na fungování centrální nervové soustavy (CNS). Ve chvíli, kdy došlo ke snížení počtu tohoto rodu bakterií, klinický stav dětí se zlepšil. Dále se zjistilo, že poměr *Firmicutes* a *Bacteroidetes* je u pacientů s PAS signifikantně vyšší než u kontrol. Také byl objeven dvojnásobný výskyt kvasinky *Candida*. To může mít souvislost s prohloubením střevní dysbiózy a vznikem abnormálního chování (Li et al., 2017).

U pacientů s PAS, a také u jejich příbuzných, byla zjištěna vyšší propustnost střevní stěny v porovnání s kontrolní skupinou zdravých dětí. Jak víme, zvýšená propustnost střevní stěny znamená aktivování imunitního systému a produkci prozánětlivých cytokinů. U těchto pacientů byly naměřeny vyšší hladiny prozánětlivých cytokinů IL-6, TNF-alfa a dalších. Tyto

látky se z krve dostávají do mozku, což může způsobit různé změny ve fungování CNS. Některé cytokiny mohou v mozku například vyvolat zánět (Li et al., 2017; Zhu et al., 2017).

Studie na zvířecích modelech poukazují na to, že střevní mikrobiom může být důležitý pro správný vývoj normálního chování a fungování ve společnosti. Bezmikrobní myši vykazovaly vyhýbavé chování, které se projevovalo signifikantně větším množstvím času stráveným o samotě než s ostatními. Tyto myši se také méně účastnily nových sociálních situací. Normálně myš stráví více času v kontaktu s novým jedincem než s myší, kterou už zná. Takové chování u bezmikrobních myší chybělo. Výsledky můžeme připodobnit k deficitům sociální kognice, které jsou pozorovány u pacientů s neurovývojovými poruchami jako jsou poruchy autistického spektra. Po kolonizování střev u myší došlo k vymizení vyhýbavého chování, ale snížená preference pro nové jedince přetrvala. To naznačuje, že přestože je chuť (ne)účastnit se nových sociálních situací permanentně zakořeněna již během raného vývoje, vyhýbavé chování myší je možné zvrátit pomocí probiotik (Desbonnet, Clarke, Shanahan, Dinan & Cryan, 2014).

## 5.1 Léčba probiotiky

Myším byla administrována *Bacteroides fragilis*, což je bakterie vyskytující se ve střevech člověka. U myší tato intervence vedla ke změně složení střevního mikrobiomu a poruchám chování. Narušená byla komunikace, myši vykazovaly stereotypní a úzkostné chování a změny senzomotoriky. Tyto výsledky podporují teorii o propojení mikrobiomu a mozku a poukazují na potenciál probiotik v léčbě PAS (Hsiao et al., 2013).

Ve studii realizované na dětech s PAS byla po dobu 12 týdnů podávána probiotika v podobě *Lactobacillus plantarum*. Výsledkem této intervence bylo navýšení počtu laktobacilů a enterokoků ve střevě a snížení počtu klostridií. Rovněž u dětí došlo ke zmírnění trávicích problémů a pozitivním změnám v chování (van De Sande, van Buul & Brouns, 2014). V jiné studii probiotika obsahující laktobacily, bifidobakterie a streptokoky u dětí s PAS vedla k normalizování poměru *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. Po léčbě probiotiky byl střevní mikrobiom dětí s PAS složením více podobný mikrobiomu jejich zdravých sourozenců a také mikrobiomu jedinců z kontrolní skupiny. Bohužel nebylo pozorováno zlepšení v chování dětí. Ovšem existuje kazuistika chlapce s PAS, který po měsíční léčbě probiotiky vykazoval ústup hlavních příznaků autismu a také gastrointestinálních symptomů (Li et al., 2017).



# Návrh výzkumného projektu

Jak bylo uvedeno v literárně přehledové části, výzkumy potvrzují, že u pacientů s různými psychickými poruchami jsou časté změny střevního mikrobiomu. Klasická léčba v podobě psychoterapie a farmakoterapie není vždy dostatečná. Navíc užití farmak může provázet množství vedlejších účinků, jako například přibírání na váze, ospalost nebo sexuální dysfunkce. Z těchto důvodů někdy pacienti odmítají léky brát. Výzkumy střevního mikrobiomu v oblasti psychického zdraví se tak snaží objevit nová řešení. Například probiotika mají skvělý potenciál, stále nám ale chybí dostatek informací, abychom je mohli naplno využívat. Depresivní porucha je velmi častou nemocí a dá se očekávat, že v budoucnu se její výskyt ještě zvýší. Proto je důležité hledat další možnosti, jak pacientům pomoci. Svým návrhem výzkumu chci přispět k této problematice.

## 1. Cíle výzkumu

Cílem výzkumu, je prověření otázky, která zní: Může u pacientů trpících depresí dojít po užití vhodně zvolených probiotik ke zlepšení jejich stavu a nárůstu rozmanitosti mikrobiomu? Zlepšení by bylo určeno na základě porovnání výsledků Beckovy sebeposuzovací škály deprese pro dospělé (BDI-II) a Hamiltonovy škály pro depresi (HAMD). Použitá probiotika by obsahovala několik kmenů bakterií. Dle výzkumů by bylo vhodné aplikovat *Faecalibacterium*, jelikož má tento rod bakterií protektivní účinek vůči neuropsychiatrickým onemocněním jako je právě deprese a u depresivních pacientů byl zjištěn jeho nedostatek (Jiang et al., 2015). Dále *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* a *Bifidobacterium bifidum*, které dle studie Akkasheha et al. (2015) vedly po osmitýdenním užívání ke zlepšení skóre pacientů na Beckově stupnici. Výsledky tohoto výzkumu mohou přispět ke zlepšení psychického i fyzického stavu pacientů trpících depresí.

Výzkumné hypotézy zní takto:

1. Po osmi týdnech užívání probiotik bude pokles skóru účastníků v dotaznících BDI-II a HAMD signifikantně větší než v kontrolní skupině.
2. Rozmanitost střevního mikrobiomu účastníků se po užívání probiotik zvýší.

## 2. Design výzkumného projektu

Navrhovaný výzkum by byl kvantitativní. Jednalo by se o randomizovaný kontrolovaný experiment. Jak bylo řečeno, cílem výzkumu je ověřit hypotézu, že po podání probiotik dojde k nárůstu rozmanitosti střevního mikrobiomu a s tím souvisejícímu zlepšení depresivních symptomů u vybraného vzorku pacientů. Výzkumný vzorek by sestával z jedinců s diagnostikovanou depresí z celé ČR. Účastníci by byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Jedna skupina by užívala probiotika ve formě kapslí, jednou denně po dobu osmi týdnů. Kapsle by obsahovaly *Faecalibacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* a *Bifidobacterium bifidum*. Druhá skupina by dostávala placebo ve stejně vypadajících kapslích. Aby se zamezilo zkreslení, experiment by byl dvojitě zaslepený. To znamená, že výzkumníci nevědí, zda pacientům předávají probiotika či placebo, a stejně tak pacienti nevědí, v jaké skupině se nachází. Předcházíme tak efektu očekávání u experimentátora a placebo efektu.

Účastníci studie vyplní před a po intervenci BDI-II a HAMD. Tyto testy by byly vyplněny v ambulanci psychiatra či psychologa, u kterého se daný účastník léčí. Zde účastníci vyplní také krátký demografický dotazník zjišťující věk, pohlaví, zaměstnání a léčbu, kterou momentálně podstupují. Je nutné uvést druh psychoterapie a případně jmenovat antidepresiva či jiné léky, které užívají. Jelikož subjektivně prožívaný stres může být dalším faktorem působícím na projevy deprese a rozmanitost střevních mikroorganismů, vyplnili by účastníci také Škálu vnímaného stresu. Vyplňování všech dotazníků by mělo zabrat kolem 30 minut. Na tomto setkání by pacienti též dostali balení probiotik (anebo placebo) s 56 kapslemi.

Kvůli odebrání vzorku stolice by se účastníci museli dostavit přímo do laboratoře. Mikrobiom je velmi citlivý na zacházení a jeho dlouhodobé uchování by mohlo zkreslit výsledky. Po osmi týdnech by opět u svého psychiatra či psychologa účastníci vyplnili stejné dotazníky a dostavili se do laboratoře kvůli odebrání druhého vzorku stolice.

Aby byla zajištěna dostatečná anonymita, dotazníky a vzorky stolice nebudou označeny jménem účastníků, ale předem vymyšleným kódem, který každý z nich dostane. Vyplněné dotazníky lékaři a psychologové pošlou poštou nebo elektronicky na adresu výzkumníků, kteří dotazníky vyhodnotí. Není možné, aby participanti vyplnili dotazníky online z domova, neboť HAMD administruje ošetřující lékař či psycholog. Navíc při administraci testů přímo v ambulanci psychiatra či psychologa je jisté, že výsledky jsou opravdu od účastníka, a ne někoho jiného (např. příbuzného, kamaráda).

Po skončení experimentu budou mezi sebou porovnány počáteční výsledky dotazníků každého účastníka s výsledky po osmitýdenní administraci probiotik/placeba. Výsledky by měly odhalit případný ústup depresivních příznaků. Specializovaný pracovník by ze vzorku stolice provedl analýzu složení střevního mikrobiomu a oba výsledky porovnal. Pomocí regresní analýzy by se zjišťovalo, zda užívání probiotik mělo dopad na rozmanitost střevního mikrobiomu.

Na zrealizování výzkumu by byly zapotřebí adekvátní finanční prostředky a multidisciplinární tým skládající se z psychiatrů a psychologů a specializovaných pracovníků provádějících biologickou analýzu. Samotný sběr dat by trval osm týdnů, navíc je nutné započítat čas na získání účastníků a zpracování výsledků. Pravděpodobně by tedy celá studie trvala minimálně tři měsíce.

### 3. Výzkumný soubor

Výzkum by byl realizován na populaci s diagnostikovanou depresivní poruchou (F33 dle MKN-10). Participanti by byli vybíráni na základě několika kritérií. Za účelem získání účastníků by byly osloveny všechny nemocnice a psychiatrické kliniky v ČR. Psychiatry a psychology zde pracující bychom požádali o oslovení klientů s danou diagnózou, u kterých ovšem nepřevládá jiná závažná psychická porucha. Vybraným lidem by byl následně předán informovaný souhlas obsahující podrobný popis průběhu výzkumu. Oslovováni by byli pouze klienti ve věku 18 let a více. Aby byl vzorek co nejvíce reprezentativní, participanti by ideálně měli pocházet z různých socioekonomických prostředí a být různého věku. Vzhledem k tomu, že deprese jsou až dvakrát častější u žen (Raboch, Pavlovský & Janotová, 2012), i ve výzkumném souboru budeme očekávat jejich převahu.

Velikost vzorku by měla být optimálně 100 osob v každé skupině. Větší vzorek nám zajišťuje průkaznější výsledky a minimalizování nežádoucích vlivů. Také to znamená více informací o různorodosti střevního mikrobiomu napříč populací. Vzhledem k vysoké prevalenci deprese v populaci (Raboch et al., 2012) můžeme doufat, že by nebyl velký problém sehnat potřebný počet účastníků. Navíc nabídka potenciálně účinné a ze strany účastníka nikterak náročné léčby by mohla být pro participanty lákavá. Účastníci rovněž nejsou vystaveni nežádoucím účinkům. Pouze u některých jedinců může dojít v ojedinělých případech k zažívacím potížím (nadýmání, zácpa), které by ale měly po pár týdnech odeznít. Toto riziko by bylo účastníkům sděleno skrze informovaný souhlas.

Z výsledné analýzy budou vyřazeni ti, kteří nesplnili podmínky při samotném experimentu. To znamená, že nevyplnili všechna data v dotaznících, kapsle nebrali pravidelně každý den po dobu osmi týdnů, v průběhu výzkumu museli započít léčbu antibiotiky anebo změnili svou dosavadní léčbu deprese. Tyto podmínky budou vypsány v informovaném souhlasu. Samozřejmě není možné spoléhat se na naprostou upřímnost od všech účastníků, i proto volíme větší výzkumný soubor.

#### 4. Výzkumné metody

V navrhovaném výzkumu by byl použit český překlad Beckovy sebesuzovací škály deprese pro dospělé (BDI-II) od Preisse a Vacíře (1999). Tato škála obsahuje 21 položek se čtyřbodovou škálou odpovědí od 0 do 3, z toho hodnota 3 indikuje nejvyšší závažnost. Dotyčný je požádán, aby označil tvrzení, která nejlépe vystihují jeho stav v posledních 14 dnech. Jednotlivé položky zjišťují závažnost symptomů jako je beznaděj, pocity viny, únava, ztráta zájmu o sex a další. Administrace zabere pouhých 5–10 minut. Originální verze „Beck depression inventory for adults“ (Beck, Steer & Brown, 1996) je velmi rozšířenou a z psychometrického hlediska kvalitní metodou sloužící k posouzení intenzity deprese. Cronbachovo alfa se pohybuje kolem 0,9 (Beck et al., 1996). Ve studii prováděné na 1027 respondentech byla potvrzena vysoká vnitřní konzistence a reliabilita české verze BDI-II, Cronbachovo alfa vyšlo 0,92 (Ptáček, Raboch, Vňuková, Hlinka & Anders, 2016).

Za účelem zpřesnění výsledků by byla použita ještě druhá metoda – Hamiltonova škála pro depresi (HAMD), kterou vyplňuje ošetřující lékař či psycholog na základě rozhovoru. HAMD tak nabízí komplementární pohled k subjektivní škále BDI-II. Běžně se používá při monitorování závažnosti symptomů a výsledků léčby. Původní verze obsahovala 21 položek, následně byl jejich počet snížen na 17. Její administrace zabere kolem 20 minut. Anglická verze má vysokou reliabilitu a souběžně i validitu, stejně tak byla ověřena i vysoká senzitivita a specifita (Olden, Rosenfeld, Pessin & Breitbart, 2009). Bohužel normy pro českou populaci zatím neexistují. Do budoucna by bylo skvělé, kdyby proběhl výzkum, který by HAMD standardizoval.

Protože na složení střevního mikrobiomu se může negativně podepsat prožívaný stres, participanti by vyplnili také Škálu vnímaného stresu. Tato škála obsahuje 10 otázek zaměřených na to, jak se dotyčný cítil v průběhu posledního měsíce. Odpovědi se označují na pětibodové škále od „nikdy“ po „velmi často“. Původní anglická verze „Perceived Stress Scale“ má velmi dobré psychometrické vlastnosti (Cohen & Williamson, 1988). Ve studii prováděné na české populaci bylo zjištěno Cronbachovo alfa 0,87, což dokládá vnitřní konzistenci dotazníku. Autoři se shodují, že česká verze této škály je reliabilní a validní nástroj ideální pro použití ve výzkumu (Buršíková Brabcová & Kohout, 2018).

Co se týče střevního mikrobiomu, specializovaný pracovník by provedl biologickou analýzu ze vzorku stolice každého účastníka. Vzhledem k primárně psychologickému zaměření této práce nebude vysvětlen postup této metody.

## 5. Způsob zpracování dat

Jak bylo řečeno, před výsledným zpracováním dat by byli ze souboru vyřazeni účastníci, kteří nesplnili podmínky (nepravidelné užívání probiotik, nasazení antibiotik, změna léčby). Analýza dat by byla provedena v programu JASP. U testů by byla použita hladina významnosti  $\alpha = 0,05$ .

Získaná data by se standardizovala, z každého dotazníku zvlášť. Tyto výsledky by byly použity pro počítání rozdílů pretest – posttest. Následně by byl proveden T-test pro dva nezávislé výběry. Pokud by výsledky T-testu byly signifikantní, značilo by to, že probiotika vedla k lepšímu efektu než placebo. T-test ale předpokládá normalitu residuálů a homogenitu variance. Zda získaná data splňují tyto podmínky, by se zjistilo pomocí Shapiro-Wilk testu a Levenova testu. V případě, že by nesplňovala, použil by se T-test s Welchovou korekcí (nehomogenita) nebo Mann Whitney U test (nenormalita residuálů).

Pomocí regresní analýzy by se ověřilo, zda po užívání probiotik došlo k navýšení rozmanitosti střevního mikrobiomu. Zjišťovalo by se, zda je nezávislá proměnná „probiotika“ signifikantním prediktorem závislé proměnné „rozmanitost mikrobiomu“. Do regresní analýzy by se jako prediktor zapojil také stres, který měří Škála vnímaného stresu.

Také by mohlo být zajímavé provést korelaci počátečních hodnot depresivity a složení mikrobiomu u každého z participantů. Zjistilo by se tak, zda už před experimentem existoval vztah mezi střevním mikrobiomem a depresivitou.

## 6. Etika navrhovaného výzkumu

Při vymýšlení jakéhokoli experimentu je důležité se řídit zásadami beneficence a nonmaleficence. Navrhovaný výzkum by měl být přínosný pro společnost, nikoho nepoškodit. Účastníci by měli být respektováni. Zde navrhovaný výzkum by tyto požadavky splňoval.

Co se týče přínosnosti výzkumu, výsledky mohou přispět ke vzniku nového přístupu v léčbě deprese. Pro skupinu pacientů, kteří jsou rezistentní vůči účinku psychofarmak, by léčba pomocí probiotik mohla být novou nadějí.

Účastníci samotné studie nebudou vystaveni fyzické, ani psychické újmě. Účast je čistě dobrovolná. Zapojení psychologové a psychiatři by nedostali žádnou provizi za vyšší počet získaných účastníků.

Design výzkumu je pro pacienty poměrně nenáročný. Očekává se od nich věnování půl hodiny svého času vyplnění dotazníků před a po experimentu, odevzdání vzorku své stolice, a hlavně pravidelné každodenní užívání probiotik. Požadavky na účastníky by byly od počátku zcela transparentní, účastníci do studie vstoupí s plným vědomím toho, co je čeká. Průběh výzkumu a případná zdravotní rizika s ním spojená by byla vypsána v informovaném souhlasu. Pokud by některý z účastníků chtěl ze studie odstoupit, např. kvůli případným nežádoucím účinkům léčby (trávicí obtíže), bylo by mu to kdykoli umožněno. Probiotika by ovšem byla vybrána tak, aby se toto zdravotní riziko eliminovalo.

Jak již bylo řečeno v kapitole popisující design navrhovaného výzkumu, všechny informace o účastnících by byly anonymizovány díky nahrazení jmen kódy. Při samotném zpracování a následném zveřejňování dat by tedy nikde nefigurovala jména účastníků.

Získaná data by nebyla dodatečně upravována a měněna za účelem získání lepších výsledků. Díky dvojitému zaslepení by se zamezilo chtěnému či nechtěnému ovlivnění nasbíraných dat. Data by byla použita pouze pro účely tohoto výzkumu a ověření stanovených hypotéz.

Po skončení výzkumu by proběhl debriefing s účastníky. Ti by dostali zpětnou vazbu a byly by zodpovězeny jejich případné otázky.

## 7. Diskuse

Při vymýšlení navrhovaného výzkumu byly brány v potaz již existující studie zabývající se touto problematikou. Z jejich práce bylo možné si vzít inspiraci, i poučení, co dělat lépe. Studií zkoumajících působení probiotik na depresivní symptomy bohužel příliš není. Můžeme naleznout studie prováděné na pacientech se schizofrenií (Dickerson et al., 2017) nebo na zdravé populaci zkoumající efekt probiotik na prožívání úzkostí (Malan-Müller et al., 2018; Messaoudi et al., 2011).

Z několika studií ale vychází, že probiotika vedla u participantů k pozitivním výsledkům. V jedné studii byla administrována probiotika obsahující druhy *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Pro sběr dat byla použita škála pro hodnocení úzkosti a deprese, jiná než v námi navrhovaném výzkumu. U skupiny dostávající probiotika došlo k většímu zlepšení výsledků na této škále než u skupiny kontrolní (Malan-Müller et al., 2018). Tento výzkum byl ovšem prováděn na zdravé populaci.

Design velmi podobný našemu výzkumu měla studie Akkasheha et al. (2015). Jedna skupina dostávala po dobu osmi týdnů placebo, druhá probiotika obsahující *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* a *Bifidobacterium bifidum*. Pacienti dostávající probiotika měli na konci studie signifikantně nižší skóry na Beckově škále pro hodnocení deprese v porovnání s placebo skupinou. Tato studie ovšem pracovala s malým vzorkem 40 pacientů a jak autoři sami zmiňují, je zapotřebí provést výzkum na velkém počtu lidí, který by jejich výsledky potvrdil. Navrhovaný výzkum by k tomu mohl přispět.

Problémem zůstává, že vybrané testy nejsou u nás standardizovány a k interpretaci výsledků je nutné použít zahraniční normy. Za účelem zajištění vyšší přesnosti měření by proto byly použity testy dva – subjektivní škála BDI-II a objektivní HAMD, která je vyplňována experimentátorem. Výhodou BDI-II je potvrzení její vysoké vnitřní konzistence a reliability na české populaci (Ptáček et al., 2016). Přestože chybí české normy, obě metody jsou v praxi běžně používány. Do budoucna by bylo skvělé, kdyby došlo ke standardizaci těchto metod na české populaci.

Nevýhodou provedení biologické analýzy složení střevního mikrobiomu je navýšení ceny celého výzkumu. Aby mohl být výzkum realizován, bylo by nutné vymyslet způsob, jak vše financovat. Například sehnat sponzory nebo získat grant. Obecně by byl celý výzkum poměrně logisticky náročný na provedení, spolupráci celého týmu a zajištění angažovanosti účastníků. Výzkumníci musí spoléhat na čestnost participantů. Pokud by někteří z nich



neužívali probiotika pravidelně každý den, je jisté, že výsledná data by tím byla zkreslená. Možné další metodologické nedostatky mohou nastat při výběru účastníků. Je možné, že i přes snahy zajistit reprezentativní vzorek se pro účast rozhodne určitý typ pacientů a tím dojde ke zkreslení výsledků celého výzkumu.

Při vyhodnocování výsledků je nutné zohlednit také mnohé psychosociální faktory, které mohou na účastníky působit. Případné zlepšení depresivních symptomů nemusí být způsobené pouze podáváním probiotik. Kvalitu mikrobiomu a naší duševní pohodu významně ovlivňuje i stres. Pod tlakem se každý začne chovat jinak, někdo může ve velkém stresu začít méně nebo více jíst, což se projeví na složení jeho střevního mikrobiomu. V potaz lze brát i fakt, že lidé se liší ve své odolnosti vůči stresu. V případě vystavení významnému stresoru může dojít k narušení rovnováhy střevního mikrobiomu, což bude mít vliv i na naše pozorování a výsledky. Jak jsme schopni vypořádat se se stresem či složitou životní situací ovlivňuje i naše sociální síť. Účastníci, kteří mají podporu od své rodiny a blízkých, mohou dosáhnout lepších výsledků než jedinci osamělí. Částečně se tento problém snaží řešit použití Škály vnímaného stresu, jejíž výsledky mohou být brány v potaz při interpretaci výsledků jednotlivých participantů.

Na průběh deprese má vliv léčba, kterou pacient podstupuje. Proto není dobré, aby účastník během výzkumu měnil užívaná antidepresiva nebo psychoterapeuta. Výsledky by tím mohly být ovlivněné. V informovaném souhlasu by účastníci byli upozorněni, aby žádnou z těchto změn po čas experimentu neprováděli. Není ale možné pohlídat veškeré faktory, které mohou do života účastníků zasáhnout a potenciálně ovlivnit náš výzkum. Multifaktorialita zkoumané problematiky představuje hlavní problém navrhovaného výzkumu.

Pokud by byla potvrzena naše hypotéza, tedy že užívání probiotik po dobu osmi týdnů vedlo k signifikantnímu ústupu depresivních symptomů, měla by se této problematice začít věnovat větší pozornost nejen mezi vědeckou, ale i laickou veřejností. Je zapotřebí provést další výzkumy ověřující tuto souvislost. Nevýhodou navrhovaného výzkumu je skutečnost, že nelze určit, který kmen bakterií je za zlepšení klinického stavu pacientů zodpovědný. Ideální by bylo otestovat každý druh použitých bakterií zvlášť. Výsledky výzkumu by měly být komunikovány psychologům a psychiatrům, kteří by mohli informovat své klienty a pacienty trpící depresí. Probiotika by mohla být navrhována jako další způsob léčby.

Pro budoucí výzkum by bylo zajímavé přesněji specifikovat výzkumný vzorek. Každý pacient trpící depresí je v jiné situaci, a proto ne u každého mohou probiotika být stejně

úspěšná. Například mohou pomoci člověku trpícímu zažívacími problémy a depresí, ale budou mít stejný efekt i u pacienta s depresí, která propukla v návaznosti na rozvod či úmrtí blízké osoby?

Dále by se výzkum mohl kromě klinické populace zaměřit také na populaci zdravou, která pouze touží po zlepšení svého psychického či fyzického stavu. Bylo by možné, aby se užíváním probiotik předcházelo gastrointestinálním onemocněním a tím i propuknutí duševních chorob s nimi spojených? Je možné, že probiotika by v budoucnu šla využít k prevenci depresí či jiných onemocnění. Předtím bude ale nutné provést další výzkumy, které nám celou problematiku více objasní. Stále není jasné, zda je dysbióza střevního mikrobiomu příčinou či následkem deprese. Ovšem vzhledem k multifaktoriálnímu aspektu celé problematiky bude složité získat relevantní odpovědi. Budoucí výzkumy tak musí být metodologicky co nejvíce kvalitní.

## Závěr

Jak se ukazuje, střevní mikrobiom může ovlivňovat naši mysl, chování i emoce. Jeho složení je ovlivňováno mnoha faktory. Střevní mikrobiom je propojen s dalšími systémy v těle. Toto spojení se v anglické literatuře nazývá „microbiome-gut-brain axis“ (MGBA). Vzájemná „komunikace“ střeva a mozku je zajištěna nervovými drahami a signálními molekulami jako je například GABA, serotonin a mozkový neurotrofický faktor. Tyto látky jsou některé bakterie ve střevech schopny produkovat (Barrett et al., 2012; Bercik et al., 2010; Cryan & Dinan, 2012). Změna zastoupení jednotlivých mikroorganismů ve střevě může mít za následek vznik chronického zánětu (Dinan & Cryan, 2012). V takové chvíli dochází k úniku bakterií ze střeva a vývoji různých patologií, např. depresi, úzkostem a dalším (Selber-Hnatiw et al., 2017).

Existuje několik studií zkoumajících spojitost užívání probiotik a závažnosti depresivních symptomů, jejich výsledky jsou skrze pozitivní (Akkasheh et al., 2015; Malan-Müller et al., 2018; Rieder et al., 2017). Zvažuje se také možnost léčení střevního mikrobiomu fekální transplantací. Podobné výzkumy probíhají i u pacientů s úzkostnou poruchou (Bercik et al., 2011; Liu et al., 2018; Malan-Müller et al., 2018; Vogt et al., 2016). Velký potenciál by mohla mít léčba antibiotiky, ovšem stále nám chybí dostatek informací ohledně toho, jaká antibiotika použít. Role mikrobiomu se řeší také u etiopatogeneze schizofrenie a poruch autistického spektra. Pokusy léčit psychotické symptomy probiotiky ale nebyly příliš úspěšné. Probiotika však vedla ke zlepšení komorbidních onemocnění gastrointestinálního traktu (Dickerson et al., 2017; Kanji et al., 2018). U pacientů, kteří kromě antipsychotik užívali též antibiotikum minocyklin, došlo k signifikantně většímu ústupu negativních příznaků, než u pacientů užívajících pouze antipsychotika (Liu et al., 2014).

Co se týče poruch autistického spektra, je důležité si uvědomit, že stereotypní chování často přispívá k již probíhající dysbióze střevního mikrobiomu. Výsledky studií zkoumajících působení probiotik na symptomy dětí s autismem jsou nejednotné (Li et al., 2017; van De Sande et al., 2014).

Navrhovaný výzkum by zkoumal, zda vybraná probiotika mohou zlepšit klinický stav depresivních pacientů a upravit rozmanitost jejich mikrobiomu. Jednalo by se o kontrolovaný experiment s účastníky náhodně rozdělenými do dvou skupin. Kontrolní skupina by užívala placebo. Deprese je jednou z nejčastějších psychických poruch a výsledky výzkumu by tak mohly být užitečné pro velký počet jedinců.

## Seznam použité literatury

- aan het Rot, M., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *The Canadian Medical Association Journal*, *180*, 305–313.
- Abautret-Daly, A., Dempsey, E., Parra-Blanco, A., Medina, C., & Harkin, A. (2018). Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatrica*, *30*, 275–296.
- Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BioMed Central Gastroenterology*, *11*, 22. doi:10.1186/1471-230X-11-22.
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Tagjizadeh, M., ... & Esmailzadeh, A. (2015). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, *32*(3), 315-20. doi:10.1016/j.nut.2015.09.003.
- Alzoubi, K. H., Al Subeh, Z. Y., & Khabour, O. F. (2017). Evaluating the protective effect of etazolate on memory impairment, anxiety- and depression-like behaviors induced by post traumatic stress disorder. *Brain Research Bulletin*, *135*, 185-192.
- APA (2010). *Publication Manual of the American Psychological Association* (6th Ed.). Washington, DC: American Psychological Association.
- Arseneault-Bréard, J., Rondeau, I., Gilbert, K., Girard, S.-A., Tompkins, T. A., Godbout, R., & Rousseau, G. (2012). Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *British Journal of Nutrition*, *107*(12), 1793–99. doi:10.1017/S0007114511005137.
- Bailey, M. T., Dowd, S. E., Galley, J. D., Hufnagle, A. R., Allen, R. G., & Lyte, M. (2011). Exposure to social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior and Immunity*, *25*, 397–407.
- Bakken, J. S., Borody, T., Brandt, L. J., Brill, J. V., Demarco, D. C., Franzos, M. A., ... & Surawicz, C. (2011). Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *9*(12), 1044–49. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.014.
- Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2012). Gamma-aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of Applied Microbiology*, *113*, 411–17.

- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: TX Psychological Corporation.
- Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., ... & Collins, S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, *141*(2), 599–609, e1-3.
- Bercik, P., Verdu, E. F., Foster, J. A., Macri, J., Potter, M., Huang, X., ... & Collins, S. M. (2010). Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*, *139*(6), 2102–2112, e1.
- Beumer, W., Gibney, S. M., Drexhage, R. C., Pont-Lezica, L., Doorduyn, J., Klein, H. C., ... & Drexhage, H. A. (2012). The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, *92*, 959-975.
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., ... & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(38), 16050–16055. doi:10.1073/pnas.1102999108.
- Buršíková Brabcová, D., & Kohout, J. (2018). Psychometrické ověření české verze Škály vnímaného stresu. *E-psychologie*, *12*(1), 37–52.
- Camargos, Q. M., Silva, B. C., Silva, D. G., de Brito Toscano, E. C., da Silva Oliveira, B., Quaglio Bellozi, P. M., ... & Rachid, M. A. (2020). Minocycline treatment prevents depression and anxiety-like behaviors and promotes neuroprotection after experimental ischemic stroke. *Brain Research Bulletin*, *155*, 1-10. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.11.009.
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., ... & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, *18*, 666–673.
- Cohen, S., & Williamson, G. (1988). Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.), *The social psychology of health: Claremont Symposium on Applied Social Psychology*. Newbury Park, CA: Sage.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*, 701-712.
- Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome–gut–brain axis: from bowel to behavior. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *23*(3), 187-192. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x.

- Curran, E. A., Cryan, J. F., Kenny, L. C., & Dinan, T. G. (2016). Obstetrical Mode of Delivery and Childhood Behavior and Psychological Development in a British Cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(2), 603–614. doi:10.1007/s10803-015-2616-1.
- Davey, K. J., O'Mahony, S., Schellekens, M. H., O'Sullivan, O., Bienenstock, J., Cotter, P. D., ... & Cryan, J. F. (2012). Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology*, *221*(1), 155-169. doi:10.1007/s00213-011-2555-2.
- del Rey, A., Chrousos, G., & Besedovsky, H. (2008). *The hypothalamus-pituitary-adrenal axis* (1st ed.). Amsterdam: Academic.
- Desbonnet, L., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota is essential for social development in the mouse. *Molecular Psychiatry*, *19*, 146-8.
- Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O'Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R. D., ... & Cryan, J. F. (2015). Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain, Behavior and Immunity*, *48*, 165-173. doi:10.1016/j.bbi.2015.04.004.
- Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., ... & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(7), 3047–3052.
- Dickerson, F. B., Severance, E., & Yolken, R. H. (2017). The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior and Immunity*, *62*, 46–52.
- Dinan, T. G., Borre, Y. E., & Cryan, J. F. (2014). Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Molecular Psychiatry*, *19*, 1252–57.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, *37*, 1369–78.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *25*, 713–9.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). The impact of gut microbiota on brain and behavior: implications for psychiatry. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *18*(6), 552–558. doi:10.1097/MCO.0000000000000221.
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, *74*(10), 720–726. doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- Dohan, F. C., & Grasberger, J. C. (1973). Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *American Journal of Psychiatry*, *130*, 685-88. doi:10.1176/ajp.130.6.685.

- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, *67*(5), 446–57. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
- Fan, X., Borba, C. P. C., Copeland, P., Hayden, D., Freudenreich, O., Goff, D. C., & Henderson, D. C. (2013). Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(3), 217–226, doi:10.1111/acps.12009.
- Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., ... & Green 3rd, J. A. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, *16*(4), 444–453. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.06.008.
- Flinn, M. V., Nepomnaschy, P. A., Muehlenbein, M. P., & Ponzi, D. (2011). Evolutionary functions of early social modulation of hypothalamic–pituitary–adrenal axis development in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(7), 1611–29. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.01.005.
- Foster, J. A., & McVey Neufeld, K. A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, *36*(5), 305–12. doi:10.1016/j.tins.2013.01.005.
- Fujimura, K. E., Slusher, N. A., Cabana, M. D., & Lynch, S. V. (2010). Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, *8*(4), 435–454. doi:10.1586/eri.10.14.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, *392*(10159).
- Hallen-Adams, H. E., & Suhr, M. J. (2017). Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*, *8*(3), 352–358.
- Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*, *37*, 137-162.
- Hartl, P., & Hartlová, H. (2015). *Psychologický slovník* (3. vyd.). Praha: Portál.
- Houser, M. C., & Tansey, M. G. (2017). The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *Nature Partner Journals Parkinson's Disease*, *3*(3). doi:10.1038/s41531-016-0002-0.
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... & Masmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, *155*(7), 1451-63. doi:10.1016/j.cell.2013.11.024.

- Chu, S., Chen, Q., Bao, Y., Wu, M., & Zhang, J. (2017). Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. *Public Library of Science ONE*, *12*(9). doi:10.1371/journal.pone.0184920.
- Jackson, J., Eaton, W., Cascella, N., Fasano, A., Warfel, D., Feldman, S., ... & Kelly, D. J. (2012). A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophrenia Research*, *140*(1-3), 262-263. doi:10.1016/j.schres.2012.06.011.
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., ... & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior and Immunity*, *48*, 186–94. doi:10.1016/j.bbi.2015.03.016.
- Jones, K. A., & Thomsen, C. (2013). The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *53*, 52-62. doi: 10.1016/j.mcn.2012.10.002.
- Kanji, S., Fonseka, T. M., Marshe, V. S., Srirenakumar, V., Hahn, M. K., & Müller, D. J. (2018). The microbiome-gut-brain axis: implications for schizophrenia and antipsychotic induced weightgain. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *268*(1), 3-15. doi:10.1007/s00406-017-0820-z.
- Kelly, J. R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., ... & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, *82*, 109–118.
- Kennedy, P. J., Clarke, G., Quigley, E. M., Groeger, J. A., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). Gut memories: towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(1), 310–40. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.07.001.
- Kraft, B. D., & Westman, E. C. (2009). Schizophrenia, gluten, and low-carbohydrate, ketogenic diets: a case report and review of the literature. *Nutrition and Metabolism*, *6*(10). doi:10.1186/1743-7075-6-10.
- Kurokawa, S., Kishimoto, T., Mizuno, S., Masaoka, T., Naganuma, M., Liang, K., ... & Mimura, M. (2018). The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *Journal of Affective Disorders*, *235*, 506-12.
- Látalová, K., Hajda, M., & Praško, J. (2017). Can gut microbiota play a role in mental disorders and their treatment? *Psychiatria Danubina*, *29*(1), 28–30.
- Li, Q., Han, Y., Dy, A. B. C., & Hagerman, R. J. (2017). The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*, 120. doi:10.3389/fncel.2017.00120.



- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R., & Baghai, T. C. (2017). Neurobiology of depression: a neurodevelopmental approach. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 3, 1–11. doi:10.1080/15622975.2017.1289240.
- Liu, F., Guo, X., Wu, R., Ou, J., Zheng, Y., Zhang, B., ... & Zhao, J. (2014). Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophrenia Research*, 153(1-3), 169-76. doi:10.1016/j.schres.2014.01.01.
- Liu, H.-Y., Yue, J., Hu, L.-N., Cheng, L.-F., Wang, X.-S., Wang, X.-J., & Feng, B. (2018). Chronic minocycline treatment reduces the anxiety-like behaviors induced by repeated restraint stress through modulating neuroinflammation. *Brain Research Bulletin*, 143, 19-26. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.08.015.
- Löwe, B., Andresen, V., Fraedrich, K., Gappmayer, K., Wegscheider, K., Treszl, A., ... & Broicher, W. (2014). Psychological outcome, fatigue, and quality of life after infection with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(11), 1848–1855. doi:10.1016/j.cgh.2014.02.035.
- Lyte, M. (2013). Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *Public Library of Science Pathogens*, 9, e1003726.
- Macpherson, A. J., Koller, Y., & McCoy, K. D. (2015). The bilateral responsiveness between intestinal microbes and IgA. *Trends in Immunology*, 36, 460–70. doi:10.1016/j.it.2015.06.006.
- Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., & Nobrega, J. N. (2014). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 173-92.
- Malan-Müller, S., Valles-Colomer, M., Raes, J., Lowry, C. A., Seedat, S., & Hemmings, S. M. J. (2018). The Gut Microbiome and Mental Health: Implications for Anxiety- and Trauma-Related Disorders. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 22(2), 90–107. doi:10.1089/omi.2017.0077.
- Maqsood, R., & Stone, T. W. (2016). The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. *Neurochemical Research*, 41(11), 2819–2835.
- Martínková, J., Grim, J., Hojdíková, H., Chládek, J., Chládková, J., Kulda, K., & Libiger, J. (2018). *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů* (2. vyd., zcela přepr. a dopl.). Praha: Grada.
- Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., & de La Cochetiere, M. F. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in Microbiology*, 21, 167–173.

- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1353–63. doi:10.1038/nn.4086.
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., ... & Cazaubiel, J. M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, *105*(5), 755–64. doi:10.1017/S0007114510004319.
- Misiak, B., Beszlej, J. A., Kotowicz, K., Szewczuk-Bohusławska, M., Samochowicz, J., Kucharska-Mazur, J., & Frydecka, D. (2018). Cytokine alterations and cognitive impairment in major depressive disorder: From putative mechanisms to novel treatment targets. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *80*, 177–188. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.04.021.
- Miyaoka, T., Wake, R., Furuya, M., Liaury, K., Ieda, M., Kawakami, K., ... & Horiguchi, J. (2012). Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *37*(2), 222–6. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.02.002.
- Moayyedi, P., Yuan, Y., Baharath, H., & Ford, A. C. (2017). Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *The Medical Journal of Australia*, *207*(4), 166–172. doi:10.5694/mja17.00295.
- Na, K. S., Jung, H. Y., & Kim Y. K. (2014). The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *48*, 277–286. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.10.022.
- Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linlokken, A., Wilson, R., & Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *26*(8), 1155–62. doi:10.1111/nmo.12378.
- Naughton, M., Dinan, T. G., & Scott, L. V. (2014). Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease. *Handbook of Clinical Neurology*, *124*, 69–91.
- Nemani, K., Hosseini, G. R., McCormick, B., & Fan, X. (2015). Schizophrenia and the gut-brain axis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *56*, 155–60. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.08.018.
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011). Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *23*(3), 255–264, e119. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x.

- Nguyen, T. T., Jeste, D. V., Kosciolk, T., McDonald, D., Knight, R., Maldonado, Y., ... & Martin, A. S. (2019). Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. *Schizophrenia Research*, 204, 23-29. doi:10.1016/j.schres.2018.09.014.
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 336, 1262–1267. doi:10.1126/science.1223813.
- Oak, S. J., & Jha, R. (2018). The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(11), 1675-83. doi:10.1080/10408398.2018.1425977.
- Ohgi, Y., Futamura, T., Kikuchi, T., & Hashimoto, K. (2013). Effects of antidepressants on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 103(4), 853-59. doi:10.1016/j.pbb.2012.12.003.
- Olden, M., Rosenfeld, B., Pessin, H., & Breitbart, W. (2009). Measuring Depression at the End of Life: Is the Hamilton Depression Rating Scale a Valid Instrument? *Assessment*, 16(1), 43-54. doi:10.1177/1073191108320415.
- O'Mahony, S. M., Hyland, N. P., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology*, 214, 71–88.
- Papathoma, E., Triga, M., Fouzas, S., & Dimitriou, G. (2016). Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatric allergy and immunology*, 27(4), 419–424. doi:10.1111/pai.12552.
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464-68. doi:10.1016/j.tins.2008.06.006.
- Preiss, M., & Vacíř, K. (1999). *BDI-II. Beckova sebesuzovací škála pro dospělé*. Brno: Psychodiagnostika.
- Ptáček, R., Raboch, J., Vňuková, M., Hlinka, J., & Anders, M. (2016). Beckova škála deprese BDI-II – Standardizace a využití v praxi. *Česká a slovenská psychiatrie*, 112(6), 270-74.
- Raboch, J., Pavlovský, P., & Janotová, D. (2012). *Psychiatrie – minimum pro praxi*. Praha: Triton.
- Reigstad, C. S., Salmons, C. E., Rainey 3rd, J. F., Szurszewski, J. H., Linden, D. R., Sonnenburg, J. L., ... & Kashyap, P. C. (2015). Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 29(4), 1395–1403. doi:10.1096/fj.14-259598.

- Ribeiro-Santos, A., Teixeira, A. L., & Salgado, J. V. (2014). Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: a systematic review. *Current Neuropharmacology*, *12*(3), 273-280. doi:10.2174/1570159X1203140511160832.
- Rice, J. R., Ham, C. H., & Gore, W. E. (1978). Another look at gluten in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *135*, 1417–8. doi:10.1176/ajp.135.3.386-a.
- Rieder, R., Wisniewski, P. J., Alderman, B. L., & Campbell, S. C. (2017). Microbes and mental health: A review. *Brain, Behavior and Immunity*, *66*, 9–17.
- Rios, A. C., Maurya, P. K., Pedrini, M., Zeni-Graiff, M., Asevedo, E., Mansur, R. B., ... & Brietzke, E. (2017). Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Reviews in the Neurosciences*, *28*(7), 739–749. doi:10.1515/revneuro-2017-0001.
- Salagre, E., Solé, B., Tomioka, Y., Fernandes, B. S., Hidalgo-Mazzei, D., Garriga, M., ... & Grande, I. (2017). Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives. *Journal of Affective Disorders*, *221*, 205–221.
- Selber-Hnatiw, S., Rukundo, B., Ahmadi, M., Akoubi, H., Al-Bizri, H., Aliu, A. F., ... & Gamberi, C. (2017). Human Gut Microbiota: Toward an Ecology of Disease. *Frontiers in Microbiology*, *8*, 1265. doi:10.3389/fmicb.2017.01265.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, *164*(3), 337–340.
- Severance, E. G., Alaedini, A., Yang, S., Halling, M., Gressitt, K. L., Stallings, C. R., ... & Yolken, R. H. (2012). Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *138*(1), 48-53, doi:10.1016/j.schres.2012.02.025.
- Skonieczna-Żydecka, K., Marlicz, W., Misera, A., Koulaouzidis, A., & Łoniewski, I. (2018). Microbiome – The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *Journal of Clinical Medicine*, *7*(12), 521. doi:10.3390/jcm7120521.
- Storms, L. H., Clopton, J. M., & Wright, C. (1982). Effects of gluten on schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, *39*, 323-327. doi: 10.1001/archpsyc.1982.04290030055010.
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X. N., ... & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*, *558*, 263–275.
- van De Sande, M. M., van Buul, V. J., & Brouns, F. J. (2014). Autism and nutrition: the role of the gut-brain axis. *Nutrition Research Reviews*, *27*(2), 199-214. doi:10.1017/S0954422414000110.
- van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., ... & Keller, J. J. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine*, *368*(5), 407–15. doi:10.1056/NEJMoa1205037.

- Vieira, S. M., Pagovich, O. E., & Kriegel, M. A. (2014). Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus*, *23*(6), 518-526. doi:10.1177/0961203313501401.
- Viloria, M., Lara-Padilla, E., Campos-Rodríguez, R., Jarillo-Luna, A., Reyna-Garfias, H., López-Sánchez, P., ... & García-Latorre, E. (2011). Effect of moderate exercise on IgA levels and lymphocyte count in mouse intestine. *Immunological Investigations*, *40*(6), 640–656. doi:10.3109/08820139.2011.575425.
- Vlissides, D. N., Venulet, A., & Jenner, F. A. (1986). A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *The British Journal of Psychiatry*, *148*, 447–52. doi:10.1192/bjp.148.4.447.
- Vogt, M. A., Mallien, A. S., Pfeiffer, N., Inta, I., Gass, P., & Inta, D. (2016). Minocycline does not evoke anxiolytic and antidepressant-like effects in C57BL/6 mice. *Behavioral Brain Research*, *301*, 96-101.
- Wang, Y., & Kasper, L. H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior and Immunity*, *38*(5), 1–12. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.015.
- Wingenfeld, K., & Wolf, O. T. (2011). HPA axis alterations in mental disorders: Impact on memory and its relevance for therapeutic interventions. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *17*(6), 714-22.
- Yarandi, S. S., Peterson, D. A., Treisman, G. J., Moran, T. H., & Pasricha, P. J. (2016). Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *22*(2), 201–212. doi:10.5056/jnm15146.
- Yatsunencko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... & Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, *486*(7402), 222–227. doi:10.1038/nature11053.
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., ... & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, *21*, 786–796.
- Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., & Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, *8*, 53829–53838.

## **Seznam obrázků**

Obrázek 1: Schéma následků dysbiózy mikrobiomu (Kateřina Krejčí, 2020) .....	14
--	----

