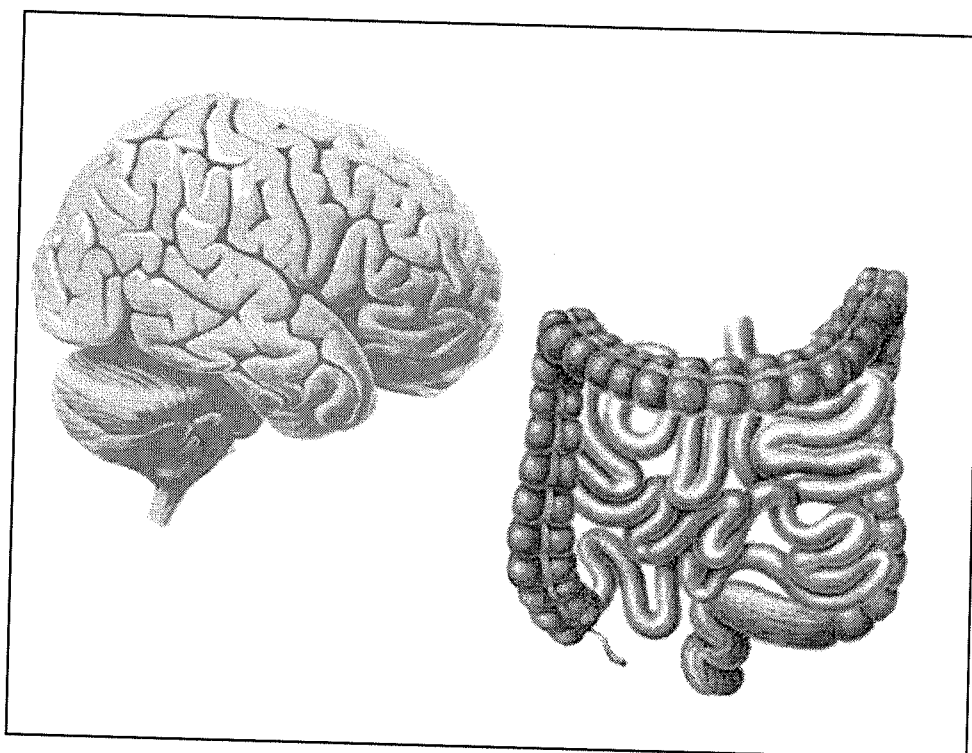


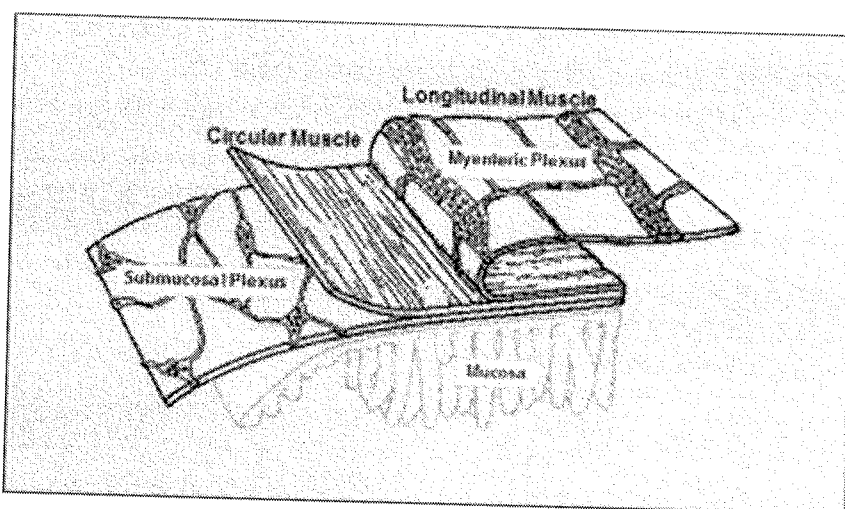
# Soolestik ja psüühika

Triin Eller  
Tallinn, 18.4.2016



## Taust

- Psüühilise stressi puhul esineb sageli seedetrakti sümptomeid
- Seedetraktivaevustega inimestel esineb mitmeid psüühikahäired enam kui tervetel isikutel – ärritatud soole sündroom, Crohni tõbi, haavandiline koliit, sapisüsteemi häired
- Psüühikahäirete ravimisel esineb rohkelt sooletrakti kõrvaltoimeid
- Sageli seedetrakti vaevuste korrigeerimisel taanduvad psüühilised sümptomid iseenesest ilma erilise ravita



## Mikrobioota

- Kõik meie kehas olevad mikroorganismid moodustavad kokku mikrobioota, selle geneetilise materjali kogumit nimetatakse mikrobioomiks
- Sooletraktis on u  $10^{14}$  mikroobi, see on enam kui 10 korda enam kui meie omi rakke
- Hinnanguliselt u 500-1000 liiki
- Mass 1-2 kg
- Bakterigeene meis on u 150 x enam kui inimgeene

## Mikrobioota

- Erinevatel indiviididel on suuri erinevusi mikrobioota tasakaalus
- Kaks enam levinud sugukonda *Bakteroides* ja *Firmikutes*, järgnevad *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobakteria*, *Arhaea*, *Verrucomicrobia*
- Nõ püsiv kooslus areneb välja 3. eluaastaks. Seeläbi areneb ka meie seedetrakti liikuvus, metaboolne ja immuunsüsteem

## Mikrobioota ülesanded

- Kaitse patogeenide eest
- Abi toidu seedimisel
- Mõju toitainete imendumisele
- Vitamiinide süntees (K, B-d)
- Erinevate barjäärmehhanismide regulatsioon
- Organismi üldise põletikutaseme regulatsioon
- Üha enam tõendeid rollist ka erinevate psüühiliste haiguste osas

## Mikrobioota roll

- Meeleolu regulatsioon
- Kognitsioon
- Valutundlikkus
- Rasvumine
- Skisofreenia
- Autism
- Uni
- Isikusomadused
- Söömiskäitumine / -häired
- Ärevus ja depressioon

## Bakterivabad loomad

- Muutunud ärevuskäitumine, ümberpööratav *B. Infantise* abil
- Sotsiaalse käitumise defitsiit ja häirunud töömälu
- Madalam NMDA retseptorite arv hipokampuses, amygdalas (seos neuropsühhiaatriliste häiretega?)

Fekaalse mikrobiota siirdamine

## Pre-, pro- ja antibiootikumid

- Probiootikumid
  - Loomkatsetes lubavamad tulemised *Bifidobacteriae* ja *Lactobacillus*
  - Separatsiooniärevuse leevendumine rottidel ja hiirtel
- Prebiootikumid
  - Inimesele mitteseeditavad kiudained, mis stimuleerivad probiootiliste bakterite kasvu (FOS – BDNF tõus, GOS - neuroendokriinse stressvastuse leevenemine)
- Antibiootikumid

## Mikrobiota-soole-aju telg

- Toimib kahesuunaliselt
- Neuraalsed teed:
  - N. Vagus
  - Spinaalsed teed
  - Somatosensoorsed aferendid

*Lactobacillus reuteri* – ioonkanalite kaudu mõju sooleperistaltikale

*L. Rhamnosus* – vaagusefektide aktivatsioon, pikaajalisel manustamisel GABA-retseptorite ekspressioon muutub (väheneb stressitundlikkus, ärevuse ja meeleolusümptomid)

*Bifidobacterium longum* – anksiolüütiline toime mittevagotomiseeritud hiirtel

## Serotoniini ja trüptofaani metabolism

- 95% organismi serotoniinist on sooles, limaskestas enterokromafiinrakkudes ja ENS närvilõpmetes
- Häired serotoniinsüsteemis – nii seedetrakti kui ka NS sümptomid, kõrge komorbiidsus
- Mikrobiota mõjutab trüptofaani metabolismi

## Serotoniini ja trüptofaani metabolism

- Mikrobioota kaudu suunatakse trüptofaani metabolism kas indoleamiin (2,3)-deoksügenaasi või siis trüptofaan-(2,3)- deoksügenaasi teele
- Arvatakse, et regulatsioon toimub põletikutsütokiinide ja kortikosteroidide kaudu.
  - *Bifidobacterium infantis*
  - *L. helveticus* – tõstab serotoniini taset, väheneb ärevus, paraneb kognitsioon (rottidel)

## Näiteid neurotransmittereid vabastavatest bakteriliikidest (Clarke et al 2014)

- Serotoniin
  - *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Escherichia coli* K-12, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia alvei*
- Dopamiin
  - *Bacillus cereus*, *B. mycoides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. coli* K-12, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *H. alvei*
- Noradrenaliin
  - *B. mycoides*, *B. subtilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *E. coli* K-12
- GABA
  - *L. brevis*, *B. adolescentis*, *B. dentium* DPC6333, *B. dentium* NFBC2243, *B. infantis* UCC35624, *L. rhamnosus* YS9
- Atsetüülkoliin
  - *L. plantarum*
- Histamiin
  - *L. lactis* subsp *cremoris*, *L. lactis* subsp *lactis*, *L. plantarum*, *S. thermophiles*, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *H. alvei*

## Immuunsüsteemi roll

- Soolestik on oluline immuunorgan (mehaaniline barjäär, IgA, lümdoidkude, bakterid)
  - Loomkatsetes patogeenid muudavad käitumismalle (*Campylobacter jejuni* hiirele – ärevuslaadne käitumine)
  - Võimalik probiootikumide mõju – stimuleerivad T-regulaatorrakkude teket ja anti-inflamatoorsete tsütokiinide sünteesi (nt IL-10)

## Soole hormonaalne süsteem

- Greliin (HPA-telje stressivaste modulatsioon)
  - Galaniin (HPA-telg, metaboolse staatuse muutused)
  - Oreksiin
  - Gastriin
  - Pankreatiline polüpeptiid
  - CCK
  - Leptiin
- Mõjutavad söömiskäitumist, energia-homeostaasi, ööpäevarütme, seksuaalkäitumist, ärevust, virgeolekutaset
- Bakterid mõjutavad soolepeptiidide vabanemist, probiootikumide soodne efekt



## Bakterite metaboliidid

- Olulisimad siin lühikese ahelaga rasvhapped (SCFA)
  - Tekivad anaeroobsetes tingimustes jämesooles seedimatutest kiududest
    - Butüraat – kolonotsüütide energiaallikas
    - Atsetaat – süsteemseks kasutuseks
  - SCFA retseptorite kaudu isukontroll
  - SCFA positiivne toime mitokondrite aktiivsusele
  - Butüraat ja propionaat transporditakse monokarboksülaatide transporteri abil ka läbi HEBi. Oluline energiaallikas, eriti varases arenguetapis (hiirtel krooniline manustamine – BDNF tõus ja antidepressiivne toime)
  - Epigeneetiline regulaatorne toime: histoonide deatsetülaasi inhibeerimine, seotud loomkatsetes pikaajalise mälu konsolideerumise ja õppimisega
  - Liigne manustamine põhjustab autismilaadseid nähte
- Toksilised metaboliidid

## Peremehe geneetika mõju mikrobiootale

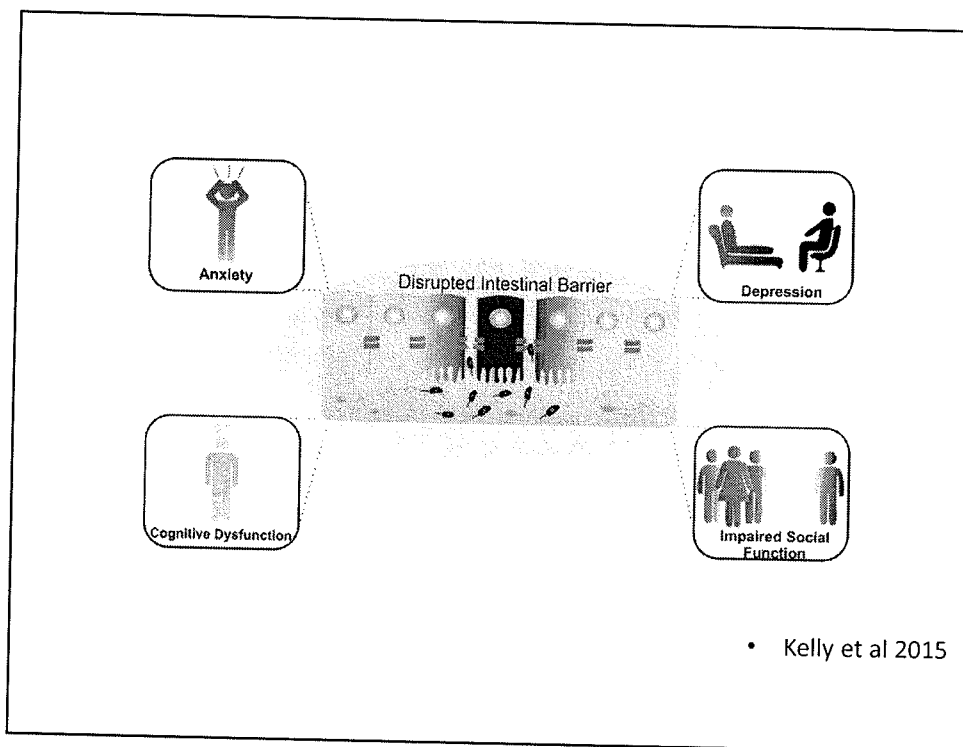
- Perekonniti mikrobiootas on enam sarnasusi (mh ka jagatud keskkond)
- Nt *Christensenellaceae* – seotud madalama BMIga.

## Meeleolu ja ärevus

- Mikrobiotal võib olla roll stressivastuse kujunemises ja ärevuse ja meeleolu regulatsioonis
- Bakteriaalse endotoksilise lipopolüsahhariidi manustamine suurendab ärevuse- ja depressiooni sümptomeid, tõuseb plasma kortisooli- ja NA-tase, ka põletikutsütokiinide hulk

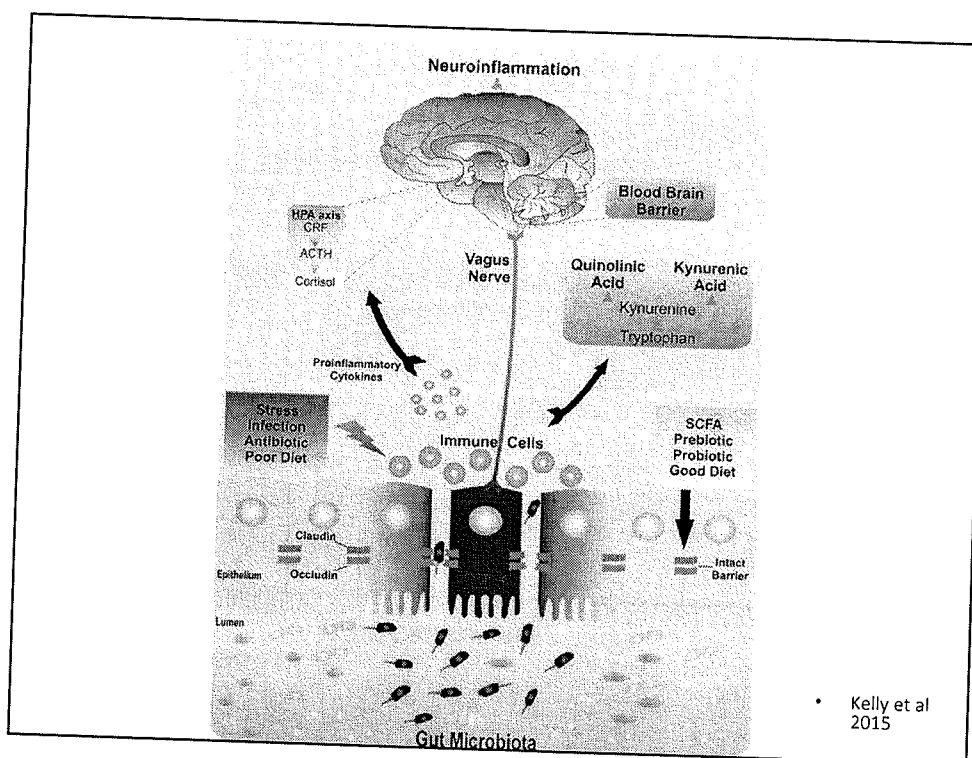
## Meeleolu ja ärevus

- Raske depressiooni haigeil näidatud mao alahappesust, millega kaasneb peensoole bakteriaalne ülekasv, suurenenud sooleseina läbilaskvus, malabsorptsioon, kõhulahtisus, kõhuvalud, kõhukinnisus
- On näidatud, et *Bacteroides* liike on depressiivsetel isikute mikrobiotas vähem, *Lachnospiraceae* perekonda enam võrreldes tervete kontrollidega. Samas teatud *Bacteroides* liikide tõus seonduv depressiooni esinemisega. On leitud ka suurenenud *Proteobacteria*, *Actinobacteria* arvukust ja *Firmicutes* vähenemist depressiivsetel isikutel



## “Lekkiv sool”

- Üks peamisi nõ kahtlusaluseid
- Bakterite (ka seedimata toiduosakeste) ülemäärane kokkupuude immuunrakkudega
- Krooniline alalävine põletik
- On näidatud, et bakteriaalse materjali translokatsioon läbi soole seina põhjustab ka autoimmuunseid reaktsioone serotoniini vastu, põhjustades väsimust ja haiguskäitumist
- Depressioonihaikeil on leitud IgM ja IgA tüüpi antikehade tõusu bakteriaalse lipopolüsahhariidi vastu



## Inimesel

- Häid ja vettpidavaid kliinilisi uuringuid inimestel veel ei ole
- Potentsiaalne psühhoobiootikum - vähendab põletikku ja HPA-telje aktivatsiooni
- Ilmselt segu erinevates bakteritüvedest, piisav määr, koos toitumismuutustega

## Mikrobiom ja hematoentsefaalbarjäär

- Esineb palju struktuurseid sarnasusi GI-barjääri, platsentaar- ja HEB vahel, sarnased tihedad liidused, mis sisaldavad klaudiini, tritselluliini, okludiini
  - GF hiirtel on näidatud, et mittepatogeenidega kokkupuutel HEB läbilaskvus väheneb ja paratsellulaarsed liidused tugevnevad
- Selles eriline roll SCFA produtseerivate tüvedel

## Mida me hetkel võime soovitada?

- Võtta arvesse seedetrakti vaevuste esinemine
- Tervislik dieet, peamine lüli toidu ja meeleolu vahel on mikrobiota
- Vahemeredieet (depressioon, kognitiivsed häired)
- Fermenteeritud toidud
- Rasva- ja suhkrurikas menüü lastel ja noorukitel tõstab psühhopaatoloogia riski
- Kiirtoit ja töödeldud toit on seotud tõusnud soole läbilaskvuse ja meeleolusümptomitega
- Sama dieet erievatel inimestel ei pruugi anda sama tulemust – individuaalne lähenemine
- Mõõdukas liikumine
- Toidulisandid - vastavalt vajadusele, individuaalselt
- Elamiseks paremad rohelisemad piirkonnad

## Alikad

- Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, Cryan JF. „Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis.“ *Adv Appl Microbiol.* 2015;91:1-62
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. „Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ.“ *Mol Endocrinol.* 2014 Aug;28(8):1221-38. Review.
- De Theije CGM, Wu J, da Siva SL, Kamphuis PJ, Grassen J, Korte SM, Kraneveld AD. „Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management.“ *Eur J Pharmacol* 2011 Sept 668 Suppl 1:S70-80.
- Dash S, Clarke G, Berk M, Jacka FN. „The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression.“ *Curr Opin Psychiatry.* 2015 Jan;28(1):1-6.
- Enders, G. „Võiluv soolestik“ Varrak, 2016
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. „Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder.“ *Brain Behav Immun.* 2015 Aug;48:186-94.
- Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. „Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders.“ *Front Cell Neurosci.* 2015 Oct 14;9:392.
- Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, Carroll IM. „The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology.“ *Psychosom Med.* 2015 Nov-Dec;77(9):969-81.
- Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S. „Nutritional aspects of depression.“ *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(3):1029-43.
- Logan AC. „Dysbiotic drift: mental health, environmental grey space, and microbiota.“ *J Physiol Anthropol.* 2015 May 7;34:23.
- Romijn AR, Rucklidge JJ. „Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics.“ *Nutr Rev.* 2015 Oct;73(10):675-93
- Saint-Georges-Chaumet Y, Edeas M. „Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction.“ *Pathog Dis.* 2016 Feb;74(1).