

Znaczenie zaburzenia osi jelitowo-mózgowej i nadwrażliwości na antygeny pokarmowe w etiopatogenezie schizofrenii

The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia

Hanna Karakuła-Juchnowicz^{1,2}, Michał Dzikowski¹,
Agnieszka Pelczarska³, Izabela Dzikowska⁴, Dariusz Juchnowicz⁵

¹ I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji UM w Lublinie

² Zakład Neuropsychiatrii Klinicznej UM w Lublinie

³ Wojewódzki Podkarpacki Szpital Psychiatryczny w Żurawicy

⁴ Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Samodzielny Publiczny Szpital
Kliniczny nr 1 w Lublinie

⁵ Katedra Psychologii Niepaństwowej Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Białymstoku

Summary

Despite over 100-year history of research on schizophrenia, its etiology is still not fully understood, which might be due to the significant heterogeneity in terms of both its course, as well as the etiopathogenesis. One of the best-proven mediating mechanisms in the development of schizophrenia is the immuno-inflammatory response, the sources of which are believed to be the dysfunctions of brain-gut axis and pathological processes occurring in the intestines. This paper is a review of the literature on this subject which presents factors both involved in the functioning of brain-gut axis and important for the development of schizophrenia, i.e. 1. intestinal microbiome (intestinal microbiota), 2. permeable intestine (leaky gut syndrome), 3. hypersensitivity to food antigens, including gluten and casein of cow's milk. Research results seem to be very promising and indicate the possibility of improved clinical outcomes in some patients with schizophrenia by modifying diet, use of probiotics, and the implementation of antibiotic therapy of specific treatment groups. However, further research is needed on links between the intestinal microbiome and intestinal function as factors mediating the activation of the immune system and the development and further course of schizophrenia.

Słowa kluczowe: schizofrenia, zespół przeziakliwego jelita, nadwrażliwość na gluten

Key words: schizophrenia, leaky gut syndrome, gluten sensitivity

Wstęp

Pomimo ponad 100-letniej historii badań nad schizofrenią, jej etiologia nadal nie została w pełni wyjaśniona, co może wynikać ze znacznej heterogenności zarówno w zakresie jej przebiegu, jak i etiopatogenezy [1]. Badania dotyczące przyczyn schizofrenii mają ogromne znaczenie, biorąc pod uwagę kontekst społeczny, ekonomiczny oraz kulturowy, związany m.in. z samym przebiegiem choroby doprowadzającym do znacznych trudności w funkcjonowaniu społecznym, zawodowym, rodzinnym, a także z cierpieniem osobistym oraz ze stygmatyzacją pacjentów i ich wykluczeniem ze społeczeństwa [2].

W ostatnim czasie zauważa się ogromny wzrost zainteresowania znaczeniem tzw. osi jelitowo-mózgowej w patogenezie schizofrenii [3], w tym wpływu mikrobiomu jelitowego [4] oraz nadwrażliwości na antygeny pokarmowe, w tym szczególnie na gluten [5, 6] i kazeinę mleka krowiego [7].

Biorąc pod uwagę aspekt historyczny, pierwsze hipotezy dotyczące możliwości istnienia związków pomiędzy zaburzeniem funkcjonowania przewodu pokarmowego a zaburzeniami psychicznymi przedstawiano już na początku XX wieku. W 1910 roku dr George Porter Phillips doniósł, że podanie żywych bakterii kwasu mlekowego osobom dorosłym cierpiącym na depresję redukuje u nich nasilenie objawów choroby [8]. W opublikowanym w 1923 roku artykule, opisującym wyniki obserwacji serii przypadków klinicznych dokonanych przez niezależne grupy naukowców, zawarto rekomendacje dotyczące stosowania mleka zawierającego bakterie z rodzaju *Lactobacillus* jako czynnika wpływającego na poprawę skuteczności leczenia psychoz [9]. W publikacji z 1953 roku Bender zauważył powiązanie pomiędzy epizodami celiakii a młodzieńczą schizofrenią [10]. Dalsze prace nad tym zagadnieniem zostały opublikowane w latach 60., po tym, jak Dohan przedstawił swoją hipotezę „zbożową” etiopatogenezy schizofrenii opartą na wynikach badania epidemiologicznego dotyczącego ryzyka zachorowania na schizofrenię i poziomu spożycia produktów zbożowych [11]. Zaobserwował on spadek hospitalizacji z powodu schizofrenii w krajach, które zostały zmuszone do ograniczenia spożycia chleba w czasie II wojny światowej, co sugerowało ewentualny związek między poziomem konsumpcji chleba i występowaniem schizofrenii. Kolejne doniesienia na ten temat opisali w magazynie „Science” Singh i Kay w 1976 roku. Zwrócili uwagę, że osobom chorym na schizofrenię, które były na diecie bezzbożowej i bezmlecznej, podanie glutenu przerywało postępy terapii. Po zakończeniu prowokacji glutenowej ponownie następowała poprawa stanu psychicznego chorych [12]. W innym swoim badaniu Dohan i wsp. wykazali, że znaleziono jedynie dwóch chronicznie chorych na schizofrenię wśród 65 000 poddanych ścisłej obserwacji dorosłych z wysp Pacyfiku, gdzie pierwotnie nie spożywano zbóż. W momencie gdy ludzie ci częściowo ulegli wpływowi Zachodu i zaczęli spożywać produkty pszenne i piwo jęczmienne, częstość występowania choroby osiągnęła poziom europejski [13].

Cel

Celem niniejszego artykułu był przegląd literatury dotyczącej związków pomiędzy patologicznymi procesami zachodzącymi w jelitach a ryzykiem i rozwojem schizofrenii.

Metoda

Analizie poddano dostępne artykuły z bazy PubMed oraz Google Scholar przy użyciu deskryptorów czasowych: 1995–2015 oraz słów–kluczy: schizofrenia, nadwrażliwość na gluten, nadwrażliwość na kazeinę mleka krowiego, celiakia, mikrobiota, cytokiny, układ immunologiczny.

W celu przedstawienia analizowanej problematyki w sposób jak najbardziej klarowny i wyczerpujący, artykuł podzielono na następujące podrozdziały:

- I. Teoria zapalna (makrofagowa, cytokinowa) w schizofrenii;
- II. Mechanizmy związane z funkcjonowaniem osi mózgowo-jelitowej;
- III. Czynniki mające wpływ na funkcjonowanie osi mózgowo-jelitowej:
 1. Mikrobiom jelitowy (mikrobiota, dawniej: flora bakteryjna jelit);
 2. Zespół przesiąkliwego jelita (leaky gut syndrome);
 3. Nadwrażliwość na gluten oraz kazeinę mleka krowiego.

Teoria zapalna (cytokinowa, makrofagowa) w schizofrenii

Pomimo ogromnych oczekiwań związanych z rozwikłaniem zagadki etiopatogenetycznej schizofrenii poprzez badania genetyczne, wyniki badań dowodzą, iż skumulowany efekt tysięcy małych polimorficznych pojedynczych nukleotydów (SNPs) pozwala na wytłumaczenie genetycznego ryzyka zachorowania na schizofrenię jedynie ok. 30% przypadków [14]. Wśród analizowanych genów, te związane z układem immunologicznym (immune-related genes) znajdują najsilniejsze potwierdzenie w badaniu GWAS [15]. Wyniki wskazują również na potrzebę intensywnych poszukiwań mechanizmów pośredniczących w interakcji geny predysponujące–środowisko, rozumianych jako m.in. dieta czy czynniki infekcyjne [3]. Jednym z najlepiej udowodnionych mechanizmów pośredniczących w rozwoju schizofrenii są reakcje immunologiczno-zapalne [16]. Po raz pierwszy na tego typu mechanizm patofizjologiczny leżący u podstaw schizofrenii zwrócił uwagę Smith w 1992 roku, przedstawiając swoją teorię makrofagową schizofrenii [17]. Zasugerował, że przewlekła aktywacja makrofagów z ich późniejszą niezdolnością do właściwej kontroli wydzielania przez limfocyty T interleukiny 2 i receptora dla interleukiny 2 leży u podstaw biologicznego mechanizmu rozwoju schizofrenii. Wskazywał także na przewód pokarmowy jako obszar, w którym powinno się poszukiwać przyczyny aktywacji immunologicznej w schizofrenii. Aktualnie istnieje coraz więcej dowodów pochodzących zarówno z badań nad zwierzętami, jak i badań klinicznych, potwierdzających słuszność teorii cytokinowej schizofrenii [16].

Cytokiny są białkami odgrywającymi kluczową rolę w regulacji reakcji immunologiczno-zapalnej oraz czynnikami modulującymi rozwój mózgu. [18]. Mogą również

pobudzać, jak i hamować reakcję zapalną organizmu [19]. Zauważono również, między innymi, bezpośredni wpływ cytokin prozapalnych na aktywację CUN, poprzez receptory IL-1 w podwzgórzu oraz w hipokampie przejawiające się zaburzeniami emocji: anhedonią, dysforią, zaburzeniami poznawczymi, napędu, snu oraz funkcji społecznych [20]. Obecnie wydaje się, mimo doniesień o związku schizofrenii z licznymi cytokinami, że kluczową rolę odgrywają ścieżki kilku cytokin. Największa zgodność badań w tym zakresie dotyczy interleukin prozapalnych, podwyższonego poziomu: IL-1RA, sIL-2R i IL-6 oraz obniżonego poziomu IL-2 [21]. Rola innych cytokin na tym etapie badań wydaje się niejednoznaczna [22–24]. Jedną z możliwych prób wytłumaczenia tego zjawiska jest traktowanie schizofrenii jako zaburzenia o heterogennych przyczynach i przebiegu.

W kontekście teorii cytokinowej schizofrenii w ostatnich czasach coraz częściej podkreśla się znaczenie dysregulacji osi jelitowo-mózgowej jako elementu inicjującego procesy immunologiczno-zapalne istotne dla rozwoju schizofrenii [3].

Mechanizmy związane z funkcjonowaniem osi mózgowo-jelitowej w schizofrenii

Oś mózgowo-jelitowa stanowi sieć autonomicznych neuronów łączących CUN z przewodem pokarmowym, wątrobą i trzustką. Jej pierwsze anatomiczne opisy mają niezwykle długą historię. Nerw błędny był już znany Galenowi. Jednak dokładna anatomia osi pozostawała tajemnicą do połowy XIX wieku, kiedy Auerbach i Meissner odkryli w ścianie jelita włókna zazwojowe tworzące jelitowy układ nerwowy [25]. Późniejsze badania na jej temat nabierają jeszcze większego znaczenia, gdy uświadomimy sobie, że jelita tworzą największą powierzchnię, przez którą nasz organizm kontaktuje się ze światem zewnętrznym, która wynosi według najnowszych źródeł około 32m² [26]. Informacje pomiędzy CUN a jelitami są przenoszone w obie strony za pomocą różnych form komunikacji, między innymi: endokrynną, metaboliczną, neuronalną, immunologiczną [4, 27–29].

Do endokrynnych czynników regulujących oś należy m.in. kortyzol, który uwalniany jest pod wpływem stresu, a którego wydzielanie jest regulowane przez os podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA). Może on oddziaływać na komórki immunologiczne, modulując wydzielanie cytokin oraz skład i aktywność mikrobioty [27].

Drogę metaboliczną tworzą m.in. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), które stanowią produkt fermentacji bakteryjnej zachodzącej w jelicie grubym. Zmiany ich zawartości w kale zostały opisane u dzieci z autyzmem [29]. Zależności te zostały potwierdzone również w badaniach na zwierzętach. Kwas propionowy, należący do SCFA, podawany do CUN szczurów powodował u nich wystąpienie zachowań autystycznych i agresję [30]. Ponadto opisywane są korzystne efekty terapeutyczne leczenia wankomycyną (antybiotyk glikopeptydowy używany w ciężkich zakażeniach, posiadający szerokie spektrum działania) objawów agresji u osób z autyzmem [31].

Regulacja osi mózgowo-jelitowej odbywa się także drogą neuronalną, którą tworzy jelitowy układ nerwowy (ENS) produkujący neurotransmitery i neuromodulatory. Szczególnie istotna jest rola kortykoliberyny ze względu na jej udział w zwiększaniu przepuszczalności bariery jelitowej pod wpływem stresu [28]. Również same bakte-

rie obecne w jelitach mogą wydzielać różne neurotransmitery, takie jak: serotonina, melatonina, GABA, katecholaminy, histamina, które prawdopodobnie uczestniczą w komunikacji pomiędzy różnymi składowymi mikrobioty, przejawiając zarówno działanie obwodowe, jak i centralne [27]. Do drogi neuronalnej należą również odgałęzienia współczulne oraz przywspółczulne, zwłaszcza nerw błędny. Tworzy on drogę komunikacyjną pomiędzy mikrobiotą a CUN [32]. Warto zwrócić uwagę na bezpośredni wpływ cytokin prozapalnych na CUN poprzez aktywację aferentnych włókien nerwowych, które przekazują bodźce do odpowiednich rejonów mózgu, np. jądra pasma samotnego [20]. Unerwienie eferentne natomiast może brać udział w reakcji przeciwzapalnej, oddziałując na receptory nikotynowe alfa-7, m.in. w licznych komórkach układu immunologicznego, zmniejszając wydzielanie cytokin prozapalnych [33]. Stwierdzono również, że stymulacja nerwu błędnego ma działanie przeciwdepresyjne i powoduje normalizację aktywności osi HPA u chorych leczonych z powodu nawracającej depresji [34, 35].

Immunologiczną formę komunikacji pomiędzy jelitami a CUN tworzą cytokiny, na których stężenie wpływa stan mikrobiomu jelitowego. Potwierdzono, iż bakterie jelitowe mogą zarówno obniżać stężenia cytokin prozapalnych: TNF-alfa, IFN-gamma, IL-6, jak i modulować stężenia cytokin przeciwzapalnych, np. IL-10 [4]. Cytokiny mogą wywierać bezpośredni wpływ na CUN m.in. poprzez przenikanie przez przepuszczalne dla niektórych z nich rejony w barierze krew-mózg, za pomocą specyficznych transporterów lub przez aktywację aferentnych włókien nerwowych, np. nerwu błędnego [36].

Czynniki mające wpływ na funkcjonowanie osi mózgowo-jelitowej

Wśród istotnych czynników mających zarówno wpływ na funkcjonowanie osi, jak i wiązanych z patofizjologią schizofrenii, wymienia się:

1. Mikrobiom jelitowy (mikrobiota jelitowa, dawniej: jelitowa flora bakteryjna);
2. Zespół przesiąkliwego jelita;
3. Nadwrażliwość na antygeny pokarmowe, w tym na gluten oraz kazeinę mleka krowiego.

Mikrobiom jelitowy

Mikrobiom jelitowy stanowi jeden z kluczowych elementów osi jelitowo-mózgowej. Wpływ na jego stan mają dieta, stres, przebyte infekcje, stan higieny oraz stosowane leki, w tym np. antybiotyki [37]. Ze względu na jego ogromną liczebność, która przewyższa liczbę komórek ludzkiego organizmu i złożoność funkcji, określany jest często jako „zapomniany narząd” [38]. Jego środowisko składa się głównie z bakterii beztlenowych należących do czterech typów bakterii – *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria*. Podstawową funkcją, jaką spełnia mikrobiom, jest jego udział w procesach trawiennych. Uczestniczy on w rozkładzie kompleksu węglowodanów, produkcji SCFA oraz syntezie witamin [37].

Poza udziałem w procesach trawiennych, mikrobiota odgrywa kluczową rolę w rozwoju CUN. Mikrobiota wpływa na szeroki zakres neurotrofin oraz białek,

takich jak neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), synaptofizyna i białko 95 gęstości postsynaptycznej (PSD-95), które biorą udział w rozwoju mózgu i neuroplastyczności [39]. Obniżony poziom BDNF oraz ekspresji receptora NMDA w hipokampie i korze mózgowej stwierdzono u zwierząt nieposiadających mikrobioty (germ-free) [40].

Stan mikrobiomu jelitowego wpływa bezpośrednio na funkcjonowanie wrodzonego i nabytego układu immunologicznego [41]. Komunikacja pomiędzy mikrobiomem a komórkami śluzówki jest regulowana poprzez wytwarzanie różnych cytokin i chemokin, zarówno prozapalnych (IL-8 i IL-1), jak i przeciwzapalnych (IL-10 i TGF- β) [42]. Znajduje to potwierdzenie w wynikach badań innych autorów, z których wynika, że mikrobiota może obniżać stężenia cytokin prozapalnych: TNF-alfa, IFN-gamma, IL-6 i modulować stężenia cytokin przeciwzapalnych, np. IL-10 [4]. Także badania przeprowadzone na szczurach, mające na celu zbadanie potencjalnych działań przeciwdepresyjnych bakterii *Bifidobacterium infantis*, wskazują na istotne obniżenie stężeń cytokin prozapalnych: IFN-gamma, TNF-alfa i IL-6 oraz obniżenie stężenia IL-10 w grupie otrzymującej probiotyk w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ponadto probiotyk wpływał na podwyższenie zawartości tryptofanu i jego metabolitu – kwasu kynureninowego (KYNA) wykazującego neuroprotektoryjne działanie poprzez swój antagonizm do receptorów NMDA [4]. Zaburzenia w szlaku przemian KYNA są uważane za jeden z centralnych czynników w rozwoju schizofrenii [43].

Z drugiej strony istnieją również doniesienia świadczące o tym, że zmiany w mikrobiocie mogą prowadzić do zaburzeń neuropsychiatrycznych poprzez produkcję przez bakterie szkodliwych związków, np. p-krezolu, które naruszają barierę jelitową i pozwalają przeniknąć do krwiobiegu produktom bakteryjnym lub białkom o neuroaktywnych właściwościach [44].

Zespół przesiąkliwego jelita

Istotną rolę, między innymi w aktywacji układu odpornościowego, wydaje się mieć mechanizm przepuszczalnego jelita [45]. Jego występowanie związane jest z aktywnością różnych modulatorów przepuszczalności jelita, między innymi okludyn oraz endogennej proteazy o nazwie zonulina. Mechanizm działania zonuliny jest podobny do toksyny ZOT (Zonula occludens toxin) produkowanej przez przecinkowca cholery. Na jej aktywację i ekspresję mają wpływ m.in. gluten, antybiotyki, bakterie, leki. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia przepuszczalności ściany jelita, zniszczenia tzw. ścisłego połączenia międzykomórkowego (tight junction) pomiędzy komórkami śluzówki, co skutkuje przenikaniem antygenów do układu krążenia, a przez to aktywacją układu immunologicznego i wywołaniem odpowiedzi immunologicznej [45]. Istotne wydaje się, że część pacjentów chorujących na schizofrenię wykazuje zwiększoną ekspresję markerów zapalnych, w tym haptoglobiny, której prekursorem jest właśnie zonulina, a której receptory odkryto także w ludzkim mózgu [46]. Sugeruje się, iż to właśnie zonulina może modulować przepuszczalność bariery krew–mózg, a przez to tworzyć biologiczne wrota zapalenia, procesów autoimmunologicznych i nowotworowych [45].

Dowody potwierdzające istnienie strukturalnego uszkodzenia bariery jelitowej u osób chorych na schizofrenię pochodzą z trzech rodzajów badań:

- 1) Badań autopsyjnych. Badania obejmujące grupę 82 pacjentów chorych na schizofrenię wykazały, iż u 92% z nich stwierdzono colitis, u 88% enteritis, a u 50% gastritis [47, 48];
- 2) Badań nad markerami zapalenia jelita i translokacją bakterii w schizofrenii. Wyniki badania przeprowadzonego przez Severance i wsp. wskazują na podniesiony poziom przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae*, zarówno w grupie z niedawno rozpoznaną schizofrenią, jak i u przewlekle chorych [49]. Drugim markerem, którego podwyższony poziom stwierdzono u osób z leczoną i nieleczoną schizofrenią, jest rozpuszczalny antygen różnicowania komórkowego (sCD14). Jest on jednym z markerów bakteryjnej translokacji. Dodatkowo jego podniesiony poziom był silnie skorelowany z poziomem CRP oraz przeciwciałami przeciw glutenowi IgG, co sugeruje związek ze stanem zapalnym, zwiększoną przepuszczalnością jelita i nadwrażliwością na alergeny pokarmowe [50];
- 3) Badań nad chorobotwórczymi antygenami. Badania te dotyczą możliwości przenikania antygenów do układu krążenia i wywoływania reakcji immunologicznej przeciwko własnym tkankom i komórkom poprzez mimikrę molekularną [51]. Proces ten odgrywa centralną rolę w rozwoju chorób autoimmunologicznych. U osób chorych na schizofrenię i ich rodzin odkryto częstsze występowanie tych chorób w porównaniu z grupą kontrolną [52].

Nadwrażliwość na antygeny pokarmowe, w tym na gluten oraz kazeinę mleka krowiego

U osób nadwrażliwych gluten może wywoływać reakcje o różnym typie i nasileniu. W 2012 roku zespół ekspertów w tej dziedzinie zaproponował nowy podział zaburzeń glutenezależnych [53]. Ze względu na patogenezę, zaburzenia związane z glutenem podzielono na trzy główne grupy: autoimmunologiczne, alergiczne oraz nieautoimmunologiczne i niealergiczne (wrodzona nadwrażliwość). Do pierwszej z nich (reakcje autoimmunologiczne) zaliczono: celiakię (objawową, niemą oraz potencjalną), ataksję glutenową i chorobę Dühringa. W grupie drugiej (reakcje alergiczne) znalazło się uczulenie na pszenicę, która może przejawiać się w postaci: alergii pokarmowej, alergii oddechowej, pokrzywki kontaktowej oraz WDEIA (pszenicozależna anafilaksja wywołana ćwiczeniami). Trzecia grupa zawiera natomiast zaburzenia nieautoimmunologiczne i niealergiczne, których patogenezę wiązana jest z nadwrażliwością na gluten. Według najnowszych doniesień związane z nią może być całe spektrum schorzeń, począwszy od rozmaitych dolegliwości związanych z układem pokarmowym, przez różne choroby neurologiczne, kończąc na zaburzeniach psychicznych takich jak: schizofrenia, depresja, choroba dwubiegunowa, autyzm [53].

Nadwrażliwość na gluten definiuje się jako obecność przeciwciał przeciwko gliadynie w klasie IgA i IgG, rzadko przy tym są obecne przeciwciała charakterystyczne dla celiakii, czyli przeciwko: deaminowanej gliadynie, transglutaminazie tkankowej,

endomysium [54]. Według najnowszych badań obie choroby różnią się także aktywacją układu odpornościowego. W nadwrażliwości na gluten odpowiedź immunologiczna jest niezależna od obecności antygenów HLA-DQ2/DQ8. W celiakii odgrywają one kluczową rolę przy prezentacji immunogennych peptydów wchodzących w skład glutenu, specyficznym limfocytom T w jelicie cienkim [55]. W celiakii rozpowszechnienie HLA-DQ2/DQ8 wynosi 95%, podczas gdy w nadwrażliwości na gluten ich obecność stwierdza się jedynie w około 50% przypadków, co stanowi wartość niewiele wyższą niż w populacji ogólnej (30%) [53]. Czynnikiem różnicującym jest również ekspresja genu dla IL-17a w próbkach biopsyjnych u pacjentów z chorobą trzewną. Stwierdzono w nich wyraźnie podniesiony poziom IL-17a w błonie śluzowej osób chorych na celiakię w porównaniu z grupą kontrolną. U osób cierpiących na nadwrażliwość na gluten poziom ten był podobny do tego w grupie kontrolnej [56]. Sprawdzone również ekspresję błonowych receptorów TLR (Toll-like receptor), które odgrywają kluczową rolę w aktywacji wrodzonego układu odpornościowego. W nadwrażliwości na gluten zaobserwowano znacznie podniesiony poziom transkrypcji receptora TLR2 oraz podniesiony poziom TLR1 i TLR4, lecz różnice z grupą kontrolną nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W celiakii natomiast zauważono podniesiony poziom transkrypcji TLR1 i TLR2, ale nie TLR4, jednak żaden z nich nie osiągnął istotnie wyższego poziomu w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się więc, że w nadwrażliwości na gluten kluczową funkcję w aktywacji odpowiedzi immunologicznej odgrywa wrodzony układ odpornościowy, natomiast w celiakii nabyty układ odpornościowy, lecz wymaga to dalszych potwierdzeń [57].

Opublikowane wyniki badań dotyczące osób chorych na schizofrenię wydają się potwierdzać, że przynajmniej część z nich posiada przeciwciała przeciwko glutenowi [6, 58–61]. Odnosi się to jednak tylko do przeciwciał związanych z nadwrażliwością na gluten, ponieważ nie stwierdzono przeciwciał charakterystycznych dla celiakii lub ich rozpowszechnienie było na poziomie grupy kontrolnej [54]. Wyniki jednak znacznie różniły się między sobą, co przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Porównanie poziomów przeciwciał IgA i IgG przeciwko gliadynie w grupie pacjentów i grupie kontrolnej

Autorzy, rok	Przeciwciała IgG p/gliadynie					Przeciwciała IgA p/gliadynie					Uwagi
	Pacjenci		Kontrola		Iloraz szans	Pacjenci		Kontrola		Iloraz szans	
	N	%	N	%		N	%	N	%		
Reichelt i wsp. 1995						48	18,75	13	0,00	6,33 (0,34–116,53)	Wiek: 16–52; płeć: 36M +12K; 12M bez leczenia, kolejnych 12 bez leczenia powyżej 3 miesięcy; wykluczenie: alkohol, SPA, celiakia, astma
Cascella i wsp. 2011	1 401	1,43	900	3,33	0,42 (0,24–0,74)	1 401	23,05	900	3,11	9,33 (6,28–13,87)	Wiek: 18–65; średnia wieku: 40,6 ± 11,1; 74% M+ 26% K; terapia APP

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Jin i wsp. 2012	419	17,90	478	14,23	1,32 (0,92–1,88)	473	27,06	478	17,80	1,72 (1,25–2,35)	Wiek: 38,9 ± 12,5; IgG: 173M + 246K; IgA: 227M + 246K
Sidhom i wsp. 2012	47	59	41	23,90	4,57 (1,82–11,47)	47	4,47	41	10,49	0,41 (0,07–2,37)	Wiek: 42,38 ± 13,48; płeć: 35M + 12K; I epizod wiek: 25,89 ± 8,41; czas trwania: 16,54 ± 12,77
Okusaga i wsp. 2013	950	21,90	1 000	10	2,13 (1,57–2,91)						Wiek: 18–60; średnia wieku: 38,0 ± 11,6; płeć: 600M + 350K

Jak wynika z danych zamieszczonych w tabeli 1, choć w większości badań potwierdzono częstsze występowanie przeciwciał przeciwko gliadynie w klasie IgA lub IgG, widoczne są znaczne różnice pomiędzy badaniami w zakresie ich rozpowszechnienia. Dodatkowo w opublikowanej w 2014 roku pracy, u 44 osób ze stwierdzoną obecnością przeciwciał przeciwko gliadynie w klasie IgG zastosowano 6-miesięczną dietę bezglutenową. Po tym okresie przeciwciała utrzymały się jedynie u 3 pacjentów [62]. Wyniki te nabierają jeszcze większego znaczenia, gdy zestawimy je z różnymi doniesieniami mówiącymi o przypadkach złagodzenia lub nawet całkowitej remisji objawów psychotycznych po wprowadzeniu u chorego diety bezglutenowej [63].

Warto także zwrócić uwagę na przypadek kliniczny pacjenta z rozpoznaną schizofrenią, towarzyszącą przewlekłą biegunką i utratą masy ciała oraz obecną w badaniu SPECT hipoperfuzją w okolicy czołowej przedniej mózgu, której nie towarzyszyły zmiany strukturalne CUN. Wskutek wprowadzenia diety bezglutenowej uzyskano ustąpienie objawów psychozy oraz całkowitą normalizację perfuzji mózgowej [64].

Kolejnym dobrze udokumentowanym antygenem pokarmowym wiązany z rozwojem schizofrenii jest kazeina mleka krowiego. Tezę tę wydaje się potwierdzać opublikowane w 2015 roku badanie Severance i wsp. [65]. Stwierdzono w nim podwyższone miano przeciwciał przeciwko kazeinie i glutenowi w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób chorych na schizofrenię. Zaobserwowano również, że u osób z grupy kontrolnej wysokie miano przeciwciał IgG w surowicy przeciwko kazeinie i glutenowi nie korelowało z podniesionym poziomem przeciwciał IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym i było odmienne od wyników w grupie pacjentów. Potwierdza to doniesienia o możliwej dysfunkcji bariery krew–mózg w grupie pacjentów ze schizofrenią [66].

Warto również zwrócić uwagę, że antygeny pokarmowe, takie jak kazeina mleka krowiego oraz gluten zawarty w zbożach, mogą wchodzić w skład kompleksów immunologicznych ze składową dopełniacza C1q [7]. Znacznie podwyższone miano przeciwciał wystąpiło u osób z niedawno rozpoznaną schizofrenią: iloraz szans (odds ratio – OR) = 8,02, natomiast u osób z wieloletnim przebiegiem choroby współczynnik ten był niższy: OR = 3,15. Istotną rolę odgrywa tutaj kompleks C1q układu dopełniacza, którego funkcja polega na wiązaniu i usuwaniu z układu krążenia kompleksów antygen–przeciwciała. Udowodniono, iż odpowiada on także za zjawisko eliminacji (pruning) synaps w okresie neurorozwojowym. Prawdopodobnie następuje jego ponowna reaktywacja w neurodegeneracji. Stwierdzono również jego podwyższony poziom u osób chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. Bazując na

otrzymanych wynikach, autorzy sugerują przydatność pomiaru aktywacji C1q jako markera wczesnej psychozy. Wymaga to jednak dalszych badań, uwzględniających także związki z innymi potencjalnymi antygenami.

Zależność pomiędzy antygenami pokarmowymi a występowaniem psychoz wydaje się również potwierdzać obecność egzorfin w moczu u nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia schizoaфекtywnego – typ depresyjny, których źródłem mogły być gluten i kazeina [67].

Podsumowanie

Jedną z wielu możliwych dróg prowadzących do rozwoju schizofrenii wydaje się aktywacja stanu zapalnego. Zgodnie z przedstawionymi w artykule wynikami badań, kluczową rolę w aktywacji tego stanu może odgrywać oś jelitowo-mózgowa oraz patologiczne procesy zachodzące w jelitach. Wydaje się, iż wskutek modyfikacji diety, stosowania probiotyków czy antybiotyków z określonych grup terapeutycznych, część pacjentów mogłaby oczekiwać poprawy stanu klinicznego, a nawet uzyskania pełnej remisji [3]. Jednak pomimo licznych dowodów świadczących o istnieniu powiązań pomiędzy występowaniem schizofrenii a zaburzeniami dotyczącymi układu pokarmowego, na tym etapie badań nie jest możliwe dokładne poznanie mechanizmów łączących oba zaburzenia. Potrzebne są dalsze badania dotyczące powiązań pomiędzy mikrobiomem jelitowym, nadwrażliwością na antygeny pokarmowe oraz funkcjonowaniem jelit, jako elementami pośredniczącymi w aktywacji układu immunologicznego, a rozwojem i dalszym przebiegiem schizofrenii.

Piśmiennictwo

1. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. *Genes, environment and schizophrenia*. Br. J. Psychiatry Suppl. 2001; 40: 18–24.
2. Morgan C, McKenzie K, Fearon P. *Society and psychosis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
3. Nemanja K, Hosseini Ghomi R, McCormick B, Fan X. *Schizophrenia and the gut–brain axis*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2015; 56C: 155–160.
4. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. *The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat*. J. Psychiatr. Res. 2008; 43: 164–174.
5. Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, Green PHR, Briani C, Yolken RH. i wsp. *Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2010; 118(1): 248–255.
6. Jin SZ, Wu N, Xu Q, Zhang X, Ju GZ, Law MH. i wsp. *A study of circulating gliadin antibodies in schizophrenia among a Chinese population*. Schizophr. Bull. 2012; 38(3): 514–518.
7. Severance EG, Gressitt KL, Halling M, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C. i wsp. *Complement C1q formation of immune complexes with milk caseins and wheat gluteins in schizophrenia*. Neurobiol. Dis. 2012; 48: 447–453.

8. Phillips JGP. *The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus*. J. Ment. Sci. 1910; 56: 422–431.
9. Julianelle LA, Ebaugh FG. *Implantation of Bacillus Acidophilus in persons with psychoses*. Arch. Neurol. Psychiatry 1923; 9: 769–777.
10. Bender L. *Childhood schizophrenia*. Psychiatr. Q. 1953; 27: 663–681.
11. Dohan FC. *Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis*. Acta Psychiatr. Scand. 1966; 42: 125–152.
12. Singh MM, Kay SR. *Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia*. Science 1976; 191(4225): 401–402.
13. Dohan FC, Harper EH, Clark MH, Rodrigue RB, Zigas V. *Is schizophrenia rare if grain is rare?* Biol. Psychiatry 1984; 19: 385–399.
14. Singh S, Kumar A, Agarwal S, Phadke SR, Jaiswal Y. *Genetic insight of schizophrenia: past and future perspectives*. Gene 2014; 535(2): 97–100.
15. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D. i wsp. *Common variants conferring risk of schizophrenia*. Nature 2009; 460(7256): 744–747.
16. Watanabe Y, Someya T, Nawa H. *Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2010; 64: 217–230.
17. Smith RS. *A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia*. Med. Hypotheses 1992; 39: 248–257.
18. Patterson PH. *Immune involvement in schizophrenia and autism: Etiology, pathology and animal models*. Behav. Brain Res. 2009; 204: 313–321.
19. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. *Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects*. Biol. Psychiatry 2011; 70: 663–671.
20. Irwin MR, Cole SW. *Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems*. Nat. Rev. Immunol. 2011; 11: 625–632.
21. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. *Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review*. Biol. Psychiatry 2008; 63: 801–808.
22. Hope S, Ueland T, Steen NE, Dieset I, Lorentzen S, Berg AO. i wsp. *Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder*. Schizophr. Res. 2013; 145: 36–42.
23. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Valdez C, Paredes RM, Braida N. i wsp. *Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway*. Schizophr. Res. 2013; 151: 29–35.
24. El Kissi Y, Samoud S, Mtiraoui A, Letaief L, Hannachi N, Ayachi M. i wsp. *Increased Interleukin-17 and decreased BAFF serum levels in drug-free acute schizophrenia*. Psychiatry Res. 2015; 225(1–2): 58–63.
25. Udit S, Gautron L. *Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research*. Front. Neurosci. 2013; 7: 134.
26. Helander HF, Fändriks L. *Surface area of the digestive tract – revisited*. Scand. J. Gastroenterol. 2014; 49(6): 681–689.
27. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC, Koonin EV. *Evolution of cell-cell signaling in animals: Did late horizontal gene transfer from bacteria have a role?* Trends Genet. 2004; 20(7): 292–299.
28. Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH. *Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation*. Gut 2007; 56: 1522–1528.

29. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. *Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder*. Dig. Dis. Sci. 2012; 57: 2096–2102.
30. Thomas RH, Meeking MM, Mepham JR, Tichenoff L, Possmayer F, Liu S. i wsp. *The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders*. J. Neuroinflammation 2012; 9: 153.
31. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisanen ML. i wsp. *Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism*. J. Child Neurol. 2000; 15(7): 429–435.
32. Pimentel GD, Micheletti TO, Pace F, Rosa JC, Santos RVT, Lira FS. *Gut-central nervous system axis is a target for nutritional therapies*. Nutr. J. 2012; 10: 11–22.
33. Pavlov VA, Tracey KJ. *Neural regulators of innate immune responses and inflammation*. Cell. Mol. Life Sci. 2004; 61(18): 2322–2331.
34. O’Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. *Changes in hypothalamic–pituitary–adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression*. Biol. Psychiatry 2005; 58(12): 963–968.
35. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR. i wsp. *VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms*. Neuropsychopharmacology 2006; 31: 1345–1355.
36. Irwin MR, Miller AH. *Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery*. Brain Behav. Immun. 2007; 21: 374–383.
37. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. *Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease*. Nutrients 2012; 4: 1095–1119.
38. O’Hara AM, Shanahan F. *The gut flora as a forgotten organ*. EMBO Rep. 2006; 7: 688–693.
39. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A. i wsp. *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011; 108: 3047–3052.
40. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN. i wsp. *Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice*. J. Physiol. 2004; 558: 263–275.
41. Round JL, O’Connell RM, Mazmanian SK. *Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota*. J. Autoimmun. 2010; 34: 220–225.
42. Neish AS. *Microbes in gastrointestinal health and disease*. Gastroenterology 2009; 136: 65–80.
43. Coyle JT. *NMDA receptor and schizophrenia: a brief history*. Schizophr. Bull. 2012; 38(5): 920–926.
44. Hornig M. *The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness*. Curr. Opin. Rheumatol. 2013; 25: 488–795.
45. Fasano A. *Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer*. Physiol. Rev. 2011; 91: 151–175.
46. Lu R, Wang W, Uzzau S, Vigorito R, Zielke HR, Fasano A. *Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (zot) receptor from human brain*. J. Neurochem. 2000; 74: 320–326.
47. Buscaino V. *Patologia extraneurale della schizofrenia. Fegato, tubo digerente, sistema reticolo-endoteliale*. Acta Neurol. 1953; 8: 1–60.

48. Hemmings G. *Schizophrenia*. Lancet 2004; 364(9442): 1312–1313.
49. Severance EG, Alaedini A, Yang S, Halling M, Gressitt KL, Stallings CR. i wsp. *Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2012; 138: 48–53.
50. Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, Origoni AE, Khushalani S, Leweke FM. i wsp. *Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2013; 148(1–3): 130–137.
51. Fetissov SO, Déchelotte P. *The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders*. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2011; 14: 477–482.
52. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. i wsp. *Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study*. Am. J. Psychiatry 2011; 68: 1303–1310.
53. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M. i wsp. *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification*. BMC Med. 2012; 10: 13.
54. Lachance LR, McKenzie K. *Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: A meta-analysis*. Schizophr. Res. 2014; 152(2–3): 521–527.
55. Lundin KE, Alaedini A. *Non-celiac gluten sensitivity*. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2012; 22: 723–734.
56. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V. i wsp. *Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: Gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease*. Int. Arch. Allergy Immunol. 2010; 152: 75–80.
57. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M. i wsp. *Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity*. BMC Med. 2011; 9: 23.
58. Reichelt KL, Landmark J. *Specific IgA antibody increases in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1995; 37(6): 410–413.
59. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP. i wsp. *Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population*. Schizophr. Bull. 2011; 37: 94–100.
60. Sidhom O, Laadhar L, Zitouni M, Ben Alaya N, Raftafi R, Kallel-Sellami M. i wsp. *Spectrum of autoantibodies in Tunisian psychiatric inpatients*. Immunol. Invest. 2012; 41: 538–549.
61. Okusaga O, Yolken RH, Langenberg P, Sleemi A, Kelly DL, Vaswani D. i wsp. *Elevated gliadin antibody levels in individuals with schizophrenia*. World J. Biol. Psychiatry 2013; 14: 509–515.
62. Caio G, Volta U, Tovoli F, De Giorgio R. *Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity*. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 26.
63. Jackson J, Eaton W, Cascella N, Fasano A, Warfel D, Feldman S. i wsp. *A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies*. Schizophr. Res. 2012; 140: 262–263.
64. De Santis A, Addolorato G, Romito A, Caputo S, Giordano A, Gambassi G. i wsp. *Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet*. J. Intern. Med. 1997; 242: 421–423.
65. Severance EG, Gressitt KL, Alaedini A, Rohleder C, Enning F, Bumb JM. *IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia*. Brain Behav. Immun. 2015; 44: 148–158.

66. Bechter K, Reiber H, Herzog S, Fuchs D, Tumani H, Maxeiner HG. *Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: Identification of subgroups with immune responses and blood–CSF barrier dysfunction*. J. Psychiatr. Res. 2010; 44: 321–330.
67. Tveiten D, Reichelt KL. *Exorphins in urine from schizoaffective psychotics*. Open J. Psychiatry 2012; 2: 220–227.

Adres: Hanna Karakuła-Juchnowicz
Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie
Lublin 20-439, ul. Głuska 1
Otrzymano: 16.03.2015
Zrecenzowano: 7.06.2015
Przyjęto do druku: 8.06.2015