

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

ENTERIČKI ŽIVČANI SUSTAV
ENTERIC NERVOUS SYSTEM

Seminarski rad

Mateja Miličević
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentorica: doc. dr. sc. Sofia Ana Blažević

Zagreb, 2022.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. GRAĐA PLEKSUSA ENTERIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA	2
2.1. Meissnerov pleksus	3
2.2. Auerbachov pleksus	4
3. PODJELA STANICA ENTERIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA.....	6
3.1. Morfološka podjela neurona enteričkog živčanog sustava.....	6
3.2. Funkcionalna podjela neurona enteričkog sustava	8
3.2.1. Intrinzični primarni aferentni neuroni	8
3.2.2. Interneuroni	8
3.2.3. Motorički neuroni.....	9
3.3. Enteroglijalne stanice	10
4. NEUROTRANSMITERI I AKTIVNE TVARI	12
5. UTJECAJ MIKROBIOTE NA ENTERIČKI ŽIVČANI SUSTAV	14
5.1. Bakterijski utjecaj.....	15
5.2. Virusni utjecaj	17
5.3. Utjecaj ostalih parazita	18
6. ZAKLJUČAK	20
7. LITERATURA	21
8. SAŽETAK.....	24
9. SUMMARY	25
10. ŽIVOTOPIS	26

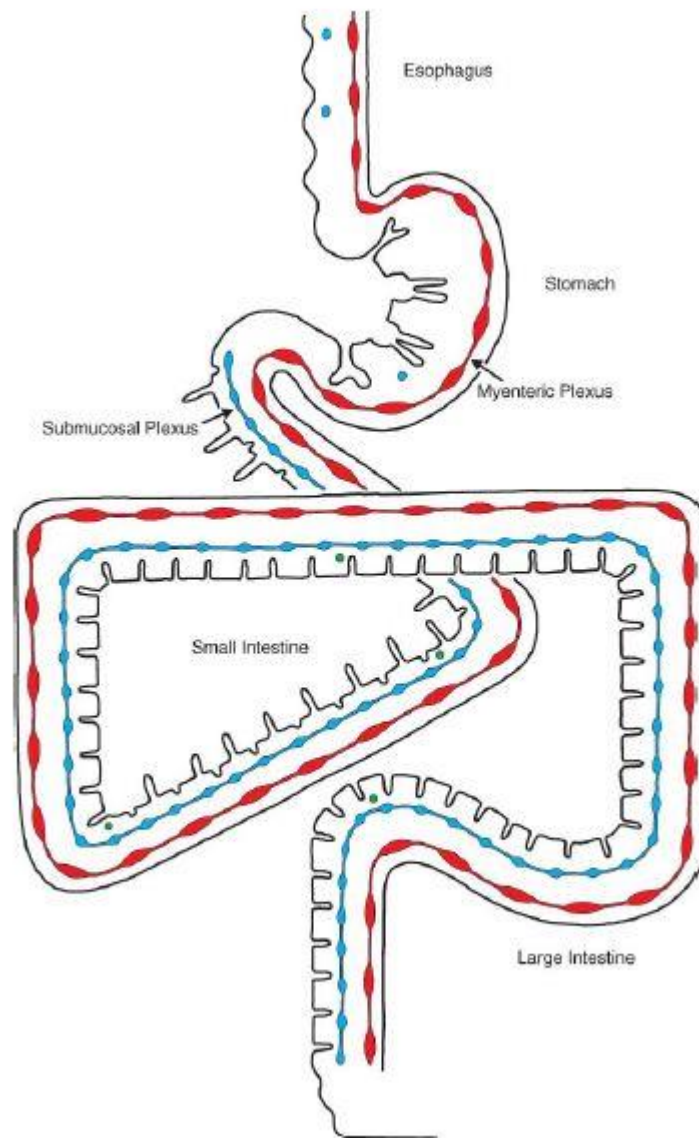
1. UVOD

Enterički živčani sustav (*Enteric nervous system*, ENS) nalazi se unutar stijenke probavnog sustava te inervira sve njegove slojeve. Najsloženiji je dio perifernog živčanog sustava. Funkcionalno pripada autonomnom živčanom sustavu (Furness, 2006). Tvori kontinuiranu mrežu duž probavnog trakta, od jednjaka do analnog kanala. Sastavljen je od 400-600 milijuna neurona (Fleming i sur., 2020) koji su u jednjaku, želucu i crijevima organizirani u neuronske mreže u enteričkim pleksusima zajedno s enteroglijalnim stanicama. Najvažnije funkcije enteričkog živčanog sustava su regulacija motorike gastrointestinalnog trakta (peristaltika), sekrecije, imunoloških odgovora te dvosmjerna komunikacija između središnjeg živčanog sustava i mikrobiote (Furness, 2006). Također je odgovoran za lokalni protok krvi te transport tvari unutar probavnog sustava (Giuffre i sur., 2020). Neuron enteričkog sustava inerviraju sve dijelove probavnog sustava: sekretorni epitel sluznice, mišićne slojeve te krvne žile tubularnog dijela kao i jetre i gušterače. Enterički živčani sustav je pod utjecajem parasimpatičkog i simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava. Unatoč tome, zbog svojih je refleksnih krugova sposoban regulirati funkcije probavnog sustava i neovisno o naredbama mozga i leđne moždine te tako lokalnim odgovorima izvršavati različite funkcije (Natale i sur., 2021).

Početak 20. stoljeća, zbog njegove kompleksnosti te djelomične autonomnosti, Langley opisuje enterički živčani sustav kao treći dio autonomnog živčanog sustava uz parasimpatikus i simpatikus (Fleming i sur., 2020). Zbog njegove veličine i sličnosti njegovih neurona i neurotransmitera s onima središnjeg živčanog sustava naziva ga se i „drugim mozgom“ (Furness, 2006). Kako je enterički živčani sustav nastao prije središnjeg te neovisno o njemu može se čak smatrati i „prvim mozgom“. Enterički živčani sustav nalazi se kod svih životinjskih vrsta, čak i kod onih koji nemaju središnjih živčani sustav kao što su polusvitkovci, bodljikaši i hidre (Furness, 2018).

2. GRAĐA PLEKSUSA ENTERIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Enterički živčani sustav sastavljen je od dva pleksusa, submukozni i mijenterički, u kojima se nalaze brojni neuroni koji formiraju ganglije te enteroglijane stanice koje su u bliskom kontaktu s neuronima. Pleksusi se nalaze između slojeva probavnog trakta. Onaj bliži lumenu naziva se submukozni ili Meissnerov pleksus dok je mijenterički ili Auerbachov pleksus smješten između mišićnih slojeva probavila. Submukozni i mijenterički pleksus su dobro povezani međusobno, ali i s ostalim dijelovima probavnog sustava (Slika 1; Furness, 2006). Pleksuse gradi oko 20 podvrsta neurona koje se razlikuju po ekspresiji neuropeptida, a mogu biti intrinzični primarni aferentni neuroni (IPAN), interneuroni i motorički neuroni (Giuffre i sur., 2020). Enterički gangliji nazivaju se i čvorovima pleksusa jer spajaju živčane niti, dok se živčane niti nazivaju interganglijska vlakna ili internodalne niti (Furness, 2006). Enterički gangliji građeni su od tijela neurona, glija stanica (enteroglija) i nastavaka neurona te su strukturno jako kompaktni. Ne sadrže stanice vezivnog tkiva i krvne žile kao drugi gangliji autonomnog živčanog sustava. Zbog tih karakteristika sličniji su ganglijima središnjeg živčanog sustava (Furness, 2006).



Slika 1. Shematski prikaz raspodjele ganglija enteričkog živčanog sustava u tubularnom gastrointestinalnom traktu. Gangliji mijenteričkog pleksusa (crveno) pružaju se od gornjeg dijela jednjaka do unutarnjeg analnog sfinktera. Submukozni gangliji (plavo) tvore pleksus u tankom i debelom crijevu. Odvojeni gangliji nalaze se u submukozi jednjaka i želuca te u sluznici cijelog probavnog trakta (Preuzeto iz: Furness, 2006).

2.1. Meissnerov pleksus

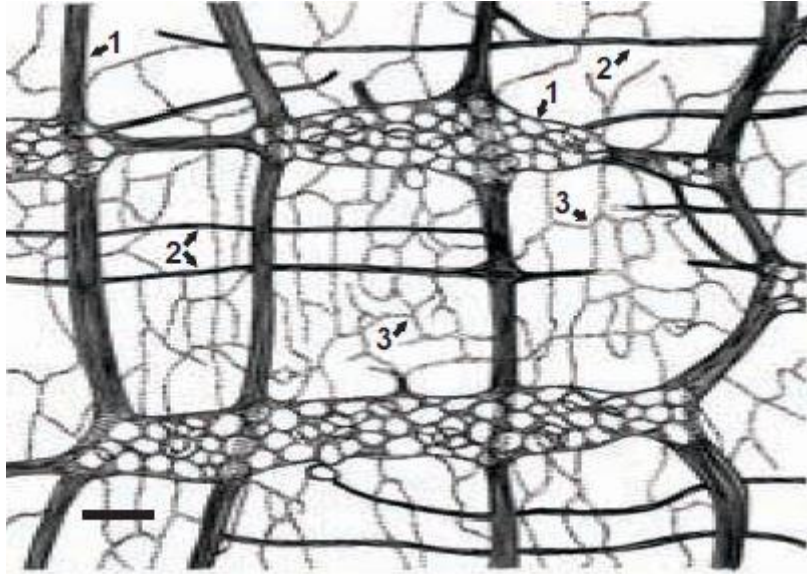
Submukozni ili Meissnerov pleksus nalazi se u submukoznom sloju probavnog sustava i to u dijelu tankog i debelog crijeva. Neki gangliji submukoznog pleksusa mogu se naći i u jednjaku i želucu, ali ih je puno manje te ne tvore pleksus. Submukozni pleksus može se podijeliti na vanjski i unutarnji dio. Vanjski je onaj bliži kružnom mišićnom sloju dok je

unutarnji dio bliži lumenu crijeva. Neke od iznimaka takve podjele mogu se naći kod manjih sisavaca kod kojih postoji samo jedan sloj submukoznih ganglija (Furness, 2006).

Gangliji submukoznog plexusa su manji od onih u mijenteričkom plexusu te imaju manju raznolikost funkcionalnih stanica (Gibbins, 2012). Submukozni plexus uglavnom inervira sluznicu crijeva, ali i dio mišićnih slojeva crijeva. Općenito, unutarnji sloj inervira sluznicu dok vanjski sloj osim sluznice inervira i kružni te ponekad i uzdužni mišićni sloj (Furness, 2006). Ganglije čine različite podvrste neurona među kojima su vazodilatacijski neuroni, sekretomotorni neuroni te IPAN-i, čiji se završetci nalaze unutar mukoznog sloja (Gibbins, 2012).

2.2. Auerbachov plexus

Mijenterički ili Auerbachov plexus nalazi se između kružnog i longitudinalnog mišićnog sloja gastrointestinalnog trakta. Za razliku od submukoznog plexusa pruža se kontinuirano kroz cijeli probavni sustav (Hall, 2021). Mrežu mijenteričkog plexusa može se podijeliti na tri komponente: primarni, sekundarni i tercijarni plexus (Slika 2; Furness, 2006). Primarni plexus je glavna mreža te ju čine gangliji i internodalne živčane niti. Sekundarni plexus sastoji se od tanjih snopova živčanih vlakana koja se pružaju paralelno s kružnim mišićnim slojem. Proizlaze iz ganglija te spajaju primarne internodalne niti. Tanki živčani snopovi tercijarnog plexusa mogu se vidjeti između komponenti mreže primarnog i sekundarnog plexusa (Furness, 2006).



Slika 2. Komponente mijenteričkog plexusa: primarni plexus (1), sekundarni plexus (2) i tercijski plexus (3) koji se nalazi na mjestima gdje je longitudinalni mišićni sloj tanak. Tijela neurona prikazana su kao bijeli krugovi unutar ganglija (Preuzeto iz: Furness, 2006).

Uloga ovog dijela enteričkog živčanog sustava je upravljanje i kontrola mišićne aktivnosti probavila. Podražaji senzornih aferentnih živaca aktiviraju uzlazne ili silazne interneurone koji će prenijeti informaciju, bilo na ekscitatorne ili inhibitorne motoričke neurone (McKay i sur., 2012). Mijenterički plexus regulira tonus stijenke crijeva i njegovom stimulacijom povećava se jačina te učestalost ritmičkih kontrakcija probavila. Stimulacijom ovog plexusa dolazi do ubrzane peristaltike tako što se ubrzava provođenje ekscitatornih valova duž stijenke crijeva (Hall, 2021). Unatoč tome što ovaj plexus većinom inervira mišićne slojeve, dio ganglija mijenteričkog plexusa može regulirati i druge dijelove stijenke probavila. Primjer je inervacija želučane sluznice. U tom dijelu probavnog trakta nema submukoznog plexusa te je cijela sluznica inervirana mijenteričkim ganglijima (Furness, 2006).

Gangliji mijenteričkog plexusa kod različitih životinjskih vrsta mogu biti različitih veličina i oblika, a razlikuju se ovisno o dijelu probavnog sustava u kojemu se nalaze. Unatoč tome mijenterički plexus može se identificirati po karakterističnoj mreži koju čine njegovi dijelovi (Furness, 2006).

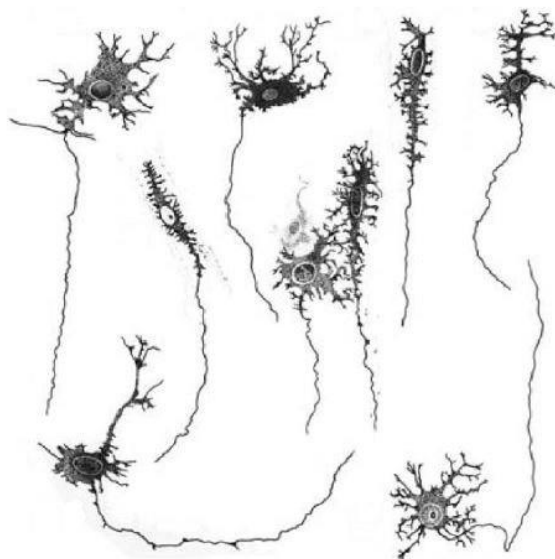
3. PODJELA STANICA ENTERIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Neuroni enteričkog živčanog sustava su kod manjih sisavaca jednostavniji i manji, zbog čega se mogu lakše klasificirati od onih koji se nalaze kod većih životinja, gdje enterički neuroni postaju složeniji (Furness, 2006). Unatoč tome mogu se podijeliti po različitim kriterijima. Neki od njih su elektrofiziološka svojstva i biokemijski markeri – sadržaj neurotransmitera, receptora i ostalih kemijskih spojeva. Dvije najbitnije podjele su podjela po morfologiji te funkcionalna podjela (Natale i sur., 2021). Morfološki su podijeljeni na Dogielove neurone tipa I i II, dok su glavne funkcionalne skupine IPAN, interneuroni i motorički neuroni (Furness, 2006).

3.1. Morfološka podjela neurona enteričkog živčanog sustava

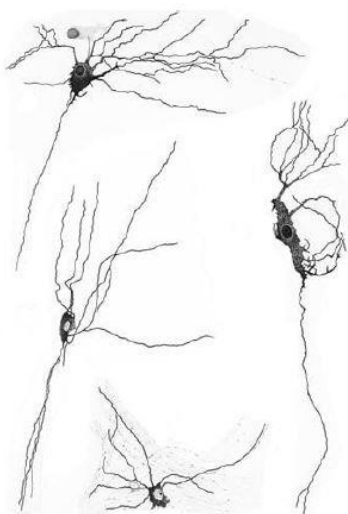
Glavnu morfološku podjelu enteričkih neurona napravio je Dogiel te se, prema njemu, enterički neuroni mogu podijeliti na više Dogielovih tipova, od kojih su najznačajniji i najčešći tip I i II, dok su ostali tipovi manje zastupljeni unutar različitih vrsta (Furness, 2006).

Dogiel neuroni tipa I opisani su kao blago izdužene, spljoštene stanice zvjezdastog oblika s lamelarnim dendritima (Slika 3; Furness, 2006). Njihovi se nastavci uglavnom protežu na male udaljenosti od tijela neurona. Neuroni ovog tipa ne vrše iste funkcije - mogu biti motorički, kao što su ekscitacijski ili inhibicijski motorički neuroni (Natale i sur., 2021) ili interneuroni, dok senzorički neuroni ne pripadaju ovoj morfološkoj kategoriji (Furness, 2006). Neuroni Dogiel tipa I česti su u mijenteričkom pleksusu. Inhibitorni i ekscitatorni motorički neuroni ovoga tipa čine oko 5-10% neurona cijeloga pleksusa (Natale i sur., 2021). Većina aksona neurona Dogiel tipa I ulaze u kružni mišić, iako to ne vrijedi za sve neurone ovoga tipa. Tijela neurona ovih neurona dugačka su 13-35 μm i široka 9-22 μm (Furness, 2006).



Slika 3. Primjeri neurona Dogiel tipa I (Preuzeto iz: Furness, 2006).

Karakteristike neurona Dogiel tipa II, zbog kojih se mogu lako razlikovati od ostalih tipova, su velika i okrugla tijela neurona s velikim brojem mitohondrija i lizosoma (Slika 4; Furness, 2006). Multipolarni su te imaju puno dugačkih nastavaka (Natale i sur., 2021). Najveći broj ovih neurona nalazi se u mijenteričkom i submukoznom pleksusu crijeva gdje su vrlo brojni te čine 10-25% svih neurona, dok ih u želucu ima značajno manje (Furness, 2006). Intrinzični primarni aferentni neuroni pripadaju ovoj morfološkoj kategoriji. Tijelo živčane stanice im je veliko bez dendrita te imaju nekoliko dugačkih jednoliko razgranatih aksona (Natale i sur., 2021).



Slika 4. Primjeri neurona Dogiel tipa II (Preuzeto iz: Furness, 2006).

3.2. Funkcionalna podjela neurona enteričkog sustava

Druga bitna podjela enteričkih neurona je po funkciji koju obavljaju unutar živčanog sustava probavnog trakta. Tri glavne funkcionalne skupine probavnog trakta su intrinzični primarni aferentni neuroni koji se aktiviraju mehaničkim ili kemijskim podražajima; motorički neuroni koji su efektorni neuroni te inerviraju endokrine stanice, mišićne slojeve crijeva, ali i mišićne krvnih žila; te interneuroni koji ih povezuju (Slika 5; Fleming i sur., 2020).

3.2.1. Intrinzični primarni aferentni neuroni

Intrinzični primarni aferentni neuroni (IPAN) su senzorički neuroni koji primaju podražaje te informacije prenose dalje preko enteričke mreže kako bi se modificirala stanja organa probavnog sustava (Furness, 2006). Primarni neurotransmiteri ovih neurona su acetilkolin (ACh), tahikinin i peptid povezan s genom za kalcitonin (CGRP). IPAN-i se nalaze u oba enterička plexusa te stvaraju intrinzične neuronske refleksne krugove preko pseudounipolarnih i multiaksonalnih sinapsi (Fleming i sur., 2020). Nazivaju se „intrinzični osjetilni“ neuroni jer su jedni od prvih senzoričkih neurona koji registriraju fizičko stanje i kemijsko okruženje tkiva koje inerviraju (Furness, 2006). Mogu se aktivirati mehaničkim podražajima, kao što je mehanička distorzija sluznice ili kemijskim podražajima, odnosno molekulama koje dolaze u doticaj sa sluznicom (Natale i sur., 2021). Po elektrofiziološkoj podjeli pripadaju AH (after-hyperpolarization) neuronima, kod kojih akcijski potencijal nastaje djelovanjem kalcijevih iona, a zatim slijedi produljeni AHP (posthiperpolarizirajući potencijal) (Furness, 2000). Intrinzični primarni aferentni neuroni, osim provođenja signala, mogu djelovati i kao nociceptori (Furness, 2006).

3.2.2. Interneuroni

Interneuroni su smješteni u mijenteričkom plexusu te su nađeni u svim dijelovima crijeva (Furness, 2006). Interneuroni mogu biti usmjereni uzlazno ili silazno. Silazni interneuroni dobivaju većinu informacija od drugih silaznih interneurona, a manji dio od

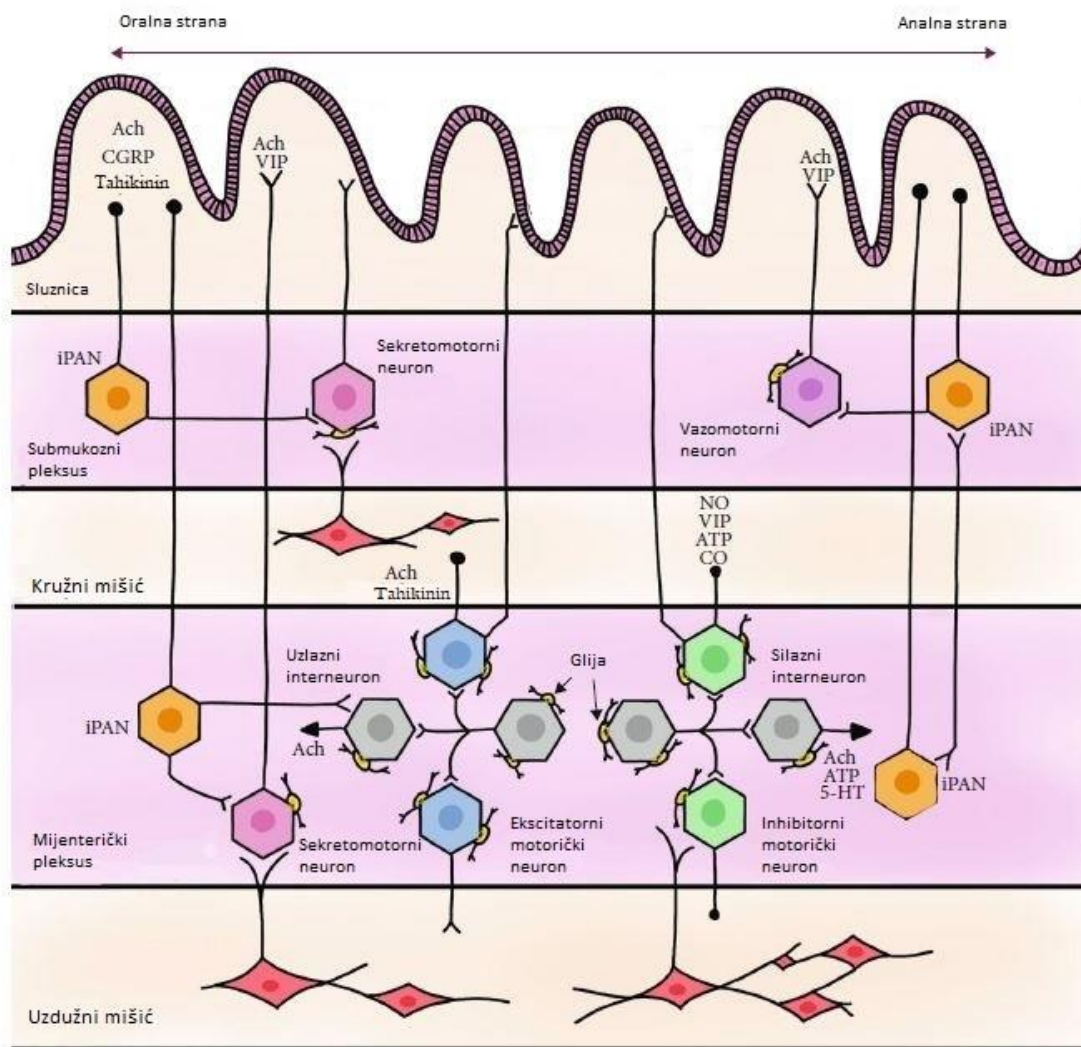
intrinzičnih primarnih aferentnih neurona. Za uzlazne vrijedi obrnuto. Glavni neurotransmiter svih interneurona je acetilkolin, a u silaznim interneuronima može se naći i adenzin trifosfat (ATP) (Fleming i sur., 2020). Primijećeno je kako interneuroni variraju kroz dijelove crijeva više od ostalih neurona enteričkog živčanog sustava. Kao primjer može se uzeti različitost interneurona ileuma i debelog crijeva, dok su IPAN-i i motorički neuroni tih dijelova crijeva jako slični (Furness, 2006).

3.2.3. Motorički neuroni

Motorički neuroni enteričkog živčanog sustava inerviraju oba mišićna sloja, enteroendokrine stanice sluznice i mišićni sloj krvnih žila probavnog sustava. Unutar ove skupine možemo prepoznati ekscitacijske, inhibitorne, sekretomotorne i vazomotorne motoričke neurone, te motoričke neurone koji inerviraju enteroendokrine stanice sluznice (Fleming i sur., 2020).

Ekscitatorni i inhibitorni motorički neuroni inerviraju mišićne slojeve cijelog probavnog trakta: kružni sloj, longitudinalni sloj i *muscularis mucosae* na granici sluznice i podsluznice. Ekscitatorni većinom inerviraju kružni mišićni sloj te se pružaju uzvodno, dok se inhibitorni pružaju nizvodno, na mišić koji je do 2 mm udaljen od tijela tog neurona (Fleming i sur., 2020). Neurotransmiteri koje koriste ekscitatorni motorički neuroni su većinom acetilkolin, kao i kod interneurona, te tahikinin. Inhibitorni koriste više neurotransmitera od kojih je najbitniji dušikov oksid (NO), adenzin trifosfat (ATP), vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i ugljikov monoksid (CO) (Furness, 2006).

Vazomotorni i sekretomotorni neuroni zajednički reguliraju izlučivanje i apsorpciju vode te time i protok krvi te epitelnu sekreciju unutar gastrointestinalnog trakta. Za sekreciju određenih tvari potrebna je voda pa je zato sekrecija usko povezana s vazodilatacijom (Furness, 2006). Tijela sekretomotornih neurona nalaze se u mijenteričkom pleksusu u blizini područja sluznice koji inerviraju, dok se tijela vazomotornih neurona nalaze unutar ganglija submukoznog pleksusa. Sekretomotorni neuroni vrše utjecaj na kretanje vode tako što izlučuju kloridne ione (Cl⁻) u crijevni lumen koje zatim prate i molekule vode (Fleming i sur., 2020). Kolinergični sekretomotorni neuroni preko muskarinskih receptora inerviraju parijetalne stanice želuca te upravljaju lučenjem želučane kiseline (Furness, 2006).



Slika 5. Grafički prikaz slojeva tankog crijeva koji prikazuje mrežu enteričkog živčanog sustava, diferencirane stanice i neurotransmitere. ACh – acetilkolin; CGRP - peptid povezan s genom za kalcitonin; VIP – vazoaktivni intestinalni peptid; NO – dušikov (II) oksid; ATP – adenzin trifosfat; CO – ugljični monoksid; 5-HT – serotonin; IPAN - intrinzični primarni aferentni neuron (Preuzeto iz: Fleming i sur. 2020)

3.3. Enteroglijalne stanice

Osim neurona, enterički živčani sustav građen je i od posebnih glija stanica. Enteroglijalne stanice su male stanice zvjezdastog oblika. One služe kao mehanička potpora neuronima enteričkog sustava, neophodne su za njegovo pravilno funkcioniranje, kao i za njegovu strukturu te doprinose homeostazi probavnog sustava (Giuffrè i sur., 2020). Razlikuju se od glija stanica perifernog te više nalikuju na astrocite središnjeg živčanog sustava. Prisutne su unutar ganglija, ali i zvan njih (Natale i sur., 2021). Enteroglijalne stanice sudjeluju u

regulaciji pokretljivosti gastrointestinalnog trakta te također pomažu regulirati njegovu sekreciju. Zaslužne su za pravilnu diferencijaciju neurona te njihovo preživljavanje. Vršu ekspresiju specifičnih proteina (kiseli glialni fibrilarni protein ili GFAP, s-100 i vimentin) preko kojih ih je imunokemijskim metodama moguće odrediti. Također vrše funkcije u imunološkom sustavu tako što prezentiraju antigen stanicama imunološkog sustava te mogu ekspimirati receptore za citokine i neuropeptide (Giuffrè i sur., 2020). Enteroglijalne stanice imaju brojne gliofilamente duljine 10 nm, a njihova citoplazma sadrži brojne slobodne ribosome, lizosome, mitohondrije, mikrotubule te hrapavi i glatki endoplazmatski retikulum. Uz jezgrinu ovojniciu sadrže nakupine kromatina te im jezgra često ima vidljive invaginacije. Njihove jezgre se mogu zbog toga razlikovati od jezgri enteričkih neurona (Furness, 2006). U slučaju zaraze endotelne stanice crijeva virusima, može doći do promjene aktivacije enteroglijalnih stanica te gastrointestinalnih poremećaja, promjene regulacije crijevne sekrecije i pokretljivosti te akutnog gastroenteritisa (Giuffrè i sur., 2020).

4. NEUROTRANSMITERI I AKTIVNE TVARI

U živčanom sustavu gastrointestinalnog trakta postoji velik broj neurotransmitera, neuroregulatora i hormona koji imaju uloge neuromodulatora i neuromedijatora svih funkcija enteričkog živčanog sustava. Neurotransmiteri koje izlučuje enterički živčani sustav se većinom poklapaju s neurotransmiterima središnjeg živčanog sustava. Neuron enteričkog živčanog sustava također izlučuje acetilkolin (ACh), serotonin (5-HT), dopamin i neuropeptide, ali za razliku od središnjeg živčanog sustava ne izlučuje noradrenalin.

Acetilkolin (ACh) je tipični neuromedijator za parasimpatički živčani sustav te izravno stimulira kontraktilnost glatkih mišića crijeva. Djeluje preko muskarinskih receptora (Giuffrè i sur., 2020). Tvar P je neuropeptid koji zajedno s neurokininom A i neurokininom B pripada tahikininima. Tahikinini su velika skupina peptida koja uzrokuje brze kontrakcije glatkih mišića probavnog trakta. Tvar P oslobađaju neuron enteričkog živčanog sustava i njeno oslobađanje potiču acetilkolin,olecistokinin i serotonin, a smanjuje noradrenalin. Tvar P je građena od 11 aminokiselina (Niel, 1991). Interakcijom tvari P s njenim receptorima izaziva se širenje krvnih žila, čime se povećava vaskularna propusnost. Također poboljšava učinkovitost limfocita i makrofaga zbog čega ima bitnu ulogu i u imunološkom sustavu (Giuffrè i sur., 2020). VIP nastaje u neuronima središnjeg i perifernog živčanog sustava, dok ga u enteričkom živčanom sustavu najviše ima u neuronima mijenteričnog i submukoznog plexusa. Neke od tvari koje potiču oslobađanje vazoaktivnog intestinalnog peptida su acetilkolin, ATP, serotonin (5-HT) i tvar P (Iwasaki i sur., 2019). VIP utječe na opuštanje glatkih mišića crijeva, proliferaciju vrčastih stanica crijevnog epitela, izlučivanje mucina te potiče vazodilataciju (Giuffrè i sur., 2020). Somatostatin je aktivna tvar koja regulira mnogo funkcija probavnog trakta. Neke od bitnijih funkcija somatostatina su kontrola i inhibicija sekretornih funkcija (inhibicija izlučivanja gastrina, glukagona, inzulina) te inhibira pokretljivost mišića crijeva. Somatostatin regulira rast stanica crijeva te protok krvi u krvnim žilama probavnog trakta (Gonkowski i sur., 2019.). Iz gore navedenih uloga somatostatina vidljivo je da je vrlo bitan za enterički živčani sustav. Međutim, zanimljivo je da se samo 10% somatostatina u probavnom traktu nalazi u enteričkim neuronima dok se 90% nalazi u endokrinim stanicama probavnog sustava. Naime, zna se da se 10% somatostatina u probavnom traktu nalazi u enteričkim neuronima dok se 90% nalazi u endokrinim stanicama probavnog sustava (Gonkowski i sur., 2019). Ostale aktivne tvari koje su važne za enterički živčani sustav su histamini, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT),olecistokinin i galanin. Histamin i serotonin su bitni za reguliranje mnogobrojnih

funkcija neurona enteričkog sustava, enteroglijalnih stanica i mišićnih stanica u crijevima. Serotonin utječe na kontrolu glatkih mišića crijeva i inhibira izlučivanje želučane kiseline. Histamin se izlučuje iz mastocita enteričkog sustava i djeluje parakrino. Preko sekretomotornih neurona submukoze uzrokuje pojačano izlučivanje elektrolita i vode iz sluznice. Mijenja kontraktilnost sloja *muscularis externa* djelujući na motoričke neurone mijenteričkog plexusa (Wood, 2006). Kolecistokinin je hormon probavnog sustava, neuropeptid, koji povezuje probavni sustav i središnji živčani sustav putem živca vagusa (Giuffrè i sur., 2020). Galanin je neuropeptid koji vrši razne funkcije u živčanom sustavu i koji se, ako se nalazi u pretjeranim količinama u organizmu, može koristiti kao marker koji kod ljudi ukazuje na oštećenje neurona. Bitan je za probavni sustav zbog toga što utječe na motoričke neurone enteričkog sustava kod kojih inhibira otpuštanje tvari P i acetilkolina, čime posljedično utječe na pokretljivost probavnog sustava (Nezami i sur., 2010). Noradrenalin, iako se ne izlučuje unutar samog enteričkog živčanog sustava, djeluje na njega. Noradrenalin dolazi iz vanjskih neurona simpatičkog živčanog sustava i njegov je učinak skoro uvijek inhibicijski na enterički živčani sustav (Nezami i sur., 2010).

5. UTJECAJ MIKROBIOTE NA ENTERIČKI ŽIVČANI SUSTAV

Mikroorganizmi unutar probavnog sustava jako su bitni za njegovo normalno funkcioniranje kod ljudi i ostalih sisavaca. Može ih se naći u svakom dijelu probavnog trakta i preko interakcija s enteričkim živčanim sustavom vrše utjecaj na središnji živčani sustav pa tako i na cijeli organizam (Giuffrè i sur., 2020). U zdravom ljudskom organizmu, probavni sustav nastanjuju mnogobrojni simbiotski mikroorganizmi koji su zajedničkim imenom nazvani crijevna mikrobiota. Sadržaj mikrobiote jako je bitan za održavanje homeostaze gastrointestinalnog trakta, kao i cijelog organizma. Vrste i omjer mikroorganizama razlikuju se kod svakog pojedinca, ali u većini slučajeva $\frac{3}{4}$ crijevne mikrobiote zdravog čovjeka čine bakterije koljena Firmicutes i Bacteroides (Carabotti i sur., 2015). Takva mikrobiota naseljava gastrointestinalni trakt ubrzo nakon rođenja. Osim dijela crijevne mikrobiote koja je u mutualnom odnosu s čovjekom, unutar probavnog sustava čovjeka ponekad se mogu naći i patogeni crijevni mikroorganizmi koji mogu uzrokovati razne bolesti koje utječu na pravilno funkcioniranje probavnog sustava i cjelokupnog zdravlja organizma. Sve vrste mikroorganizama unutar probavnog sustava mogu drugačije djelovati na enterički živčani sustav pa je jako bitno da su u pravilnoj ravnoteži (Giuffrè i sur., 2020).

Uloge i utjecaji mikroorganizama su veoma značajni, ne samo za enterički živčani sustav s kojim su u direktnom kontaktu, nego i za središnji živčani sustav s kojim mogu stupiti u interakciju (Carabotti i sur., 2015.). Mnogi mikroorganizmi uzrokuju fenotipske promijene neurona enteričkog živčanog sustava što može narušiti njegov normalan rad (Giuffrè i sur., 2020). Eksperimentima na životinjama kojima je uklonjena crijevna mikrobiota pokazana je njena velika uloga u pravilnom razvoju i sazrijevanju, kako središnjeg, tako i enteričkog živčanog sustava. Kod životinja bez mikrobiote došlo je do raznih problema motoričkih funkcija crijeva zbog nastalih promjena u sintezi mišićnih kontraktilnih proteina. Također, došlo je do smanjenja sinteze enzima odgovornih za reguliranje ekspresije neurotransmitera (Carabotti i sur., 2015.). Jedan od načina kojim mikroorganizmi utječu na prijenos informacija u neuronima je mogućnost pojedinih vrsta da sintetiziraju kemijske supstance koje neuroni enteričkog živčanog sustava prepoznaju kao neurotransmitere (Giuffrè i sur., 2020). Svi problemi nastali uklanjanjem mikrobiote kod eksperimentalnih životinja nestali su nakon rekolonizacije probavila određenim mikroorganizmima. Mikrobiota ima utjecaj na način na koji organizam reagira na stres i anksioznost te imunološku aktivaciju mukoze gastrointestinalnog

trakta. Uočena je povećana razina tvari P u enteričkom živčanom sustavu pri upali mukoznog sloja nakon primjene antimikrobnih lijekova (Carabotti i sur., 2015.).

Mikrobiota probavnog sustava sintetizira razne metabolite koji utječu na cijeli živčani sustav. Neki od njih su serotonin, esencijalne aminokiseline, esteri i kratkolančane masne kiseline (SCFA) kao jedan od značajnijih produkata. Neke od SCFA su octena, maslačna i propionska kiselina i proizvode se bakterijskom fermentacijom škroba i vlakana u debelom crijevu (Silva i sur., 2020). Pokazano je kako SCFA mogu stimulirati simpatički dio živčanog sustava, utjecati na procese učenja i pamćenja te na serotoninergički prijenos reguliranjem razine triptofana (Giuffrè i sur., 2020). Nakon terapije pomoću SCFA u eksperimentima provedenim na životinjama i ljudima uočilo se poboljšanje kod nekih neuroloških bolesti na koje utječe i crijevna mikroflora, kao što su depresija, bolesti iz spektra autizma te Parkinsonova i Alzheimerova bolest (Silva i sur., 2020).

Komunikacija mikrobiote s mozgom može se odvijati preko različitih mehanizama iako svi još nisu u potpunosti potvrđeni. Smatra se da se primarna dvosmjerna komunikacija crijevne mikrobiote i mozga odvija preko živca vagusa i da je posredovana molekulama nastalim od mikroorganizama, većinom kratkolančanim masnim kiselinama. Neke od tih molekula mogu prijeći crijevnu barijeru te cirkulacijom odlaze do mozga gdje prolaze krvno-moždanu barijeru, dok većina djeluje na enterokromafine i enteroendokrine stanice probavila (Martin i sur., 2018). Ostali načini na koje mikrobiota komunicira sa središnjim živčanim sustavom su preko metabolizma triptofana, modulacije imunološkog sustava, osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (Silva i sur., 2020) te sintetiziranjem molekula koje će u enteričkom živčanom sustavu djelovati kao neurotransmiteri. Neke od tih molekula su histamin, serotonin, melatonin i gama-aminomaslačna kiselina (Carabotti i sur., 2015).

5.1. Bakterijski utjecaj

Bakterije čine najveći postotak mikrobiote probavnog sustava. Većina bakterija pripada u 4 glavna koljena: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria i Proteobacteria (Geng i sur., 2022). Bakterijski sastav mikrobiote razlikuje se kod različitih psihičkih stanja. Kako bakterije u probavilu utječu na enterički živčani sustav, a time i središnji živčani sustav, promjena sastava bakterijske mikrobiote može utjecati na razna stanja i bolesti organizma. Dok patogene bakterije svojim egzotoksinima i endotoksinima mogu poremetiti razne funkcije probavnog

sustava te uzrokovati razne simptome, promjene uobičajenog sastava mikroflore također mogu utjecati na neke neurološke bolesti i promjene ponašanja (Giuffrè i sur., 2020). Do sada je utvrđeno da takve promjene između ostalog utječu na Alzheimerovu i Parkinsonovu bolest, ali i na socijalno ponašanje (Giuffrè i sur., 2020).

Patogene bakterije, utjecajem na enterički živčani sustav, stvaraju bolje uvjete za svoj rast. Nakon ulaska u probavni sustav pomoću svojih produkata stupaju u interakciju s enteričkim živčanim sustavom preko posredničkih stanica kao što su imunosne stanice probavnog sustava te enterokromafine stanice koje se nalaze unutar epitela sluznice probavnog trakta (Giuffrè i sur., 2020). Te stanice zatim otpuštaju određene molekule modulatora koje mogu prepoznati receptori stanica enteričkog živčanog sustava (Geng i sur., 2022). Toksini patogenih bakterija često djeluju tako da potiču sekreciju stanica probavnog sustava, što dovodi do proljeva, ili nekada rezultiraju povraćanjem. Toksin kolere koji stvara bakterija *Vibrio cholerae* uzrokuje ispuštanje serotonina iz stanica mukoze probavila. Tako se podražavaju neuroni mijenteričnog plexusa čime se aktivira sekretomotorni refleksni put enteričkog živčanog sustava. Rezultat tog toksina je povećana sekrecija unutar tankog crijeva te proljev. Termolabilni toksin koji proizvodi *Escherichia coli* strukturom je jako sličan toksinu kolere, ali uzrokuje puno blaži oblik proljeva i ne potiče ispuštanje serotonina iz mukoznih stanica (Popoff i sur., 2010).

Utjecaj bakterijskog mikrobioma istražuje se na Parkinsonovoj bolesti, Alzheimerovoj bolesti te nekim bolestima u kojima se događa demijelinizacija neurona, kao što su multipla skleroza i encefalomijelitis. U nekim istraživanjima Parkinsonove bolesti nađen je povećan broj bakterija porodica Lactobacillaceae, Prevotellaceae, Bradyrhizobiaceae i Clostridiales IV, što bi moglo pomoći pri identifikaciji te bolesti, iako se još ne koristi u dijagnostici (Tremlett i sur., 2017). U istraživanjima provedenima na miševima koji su pokazivali znakove karakteristične za Alzheimerovu bolest (nakupljanje hiperfosforiliranog proteina tau unutar kortikalnih neurona, taloženje amiloidnog peptida A oko neurona), često je zabilježena infekcija herpes simplex virusom tipa 1, ali i povezanost nekih bakterija kao što je *Chlamydia pneumoniae* i nekih spiroheta (Ma i sur., 2019). Kod Alzheimerove bolesti je primijećen i povećani broj bakterija iz svojte Bacteroidetes te smanjen udio bakterija iz koljena Bifidobacterium te Firmicutes (Geng i sur., 2022).

Utjecaj mikrobiote na društveno ponašanje također je predmet istraživanja. Proučavan je prvenstveno na životinjama te rezultati upućuju da mikrobiota igra ulogu u razvoju živčanog sustava, utječe na neurotransmisiju i na ponašanje različitih vrsta tijekom života (Sherwin i sur.,

2019). Smatra se kako je mikrobiota i njena interakcija s domaćinom utjecala na evoluciju društvenog ponašanja (Sherwin i sur., 2019). U drugim studijama je istraživana utjecaj stresa te su primijećene razlike u sastavu mikrobiote miševa u normalnim uvjetima te onih izloženih dugotrajnom stresu. Uvidjelo se da je izloženost stresu dovela do povećanja broja bakterija roda *Clostridium* i smanjenja broja bakterija iz roda *Bacteroides* (Neufeld i sur., 2011). Na glodavcima je primijećena velika promjena ponašanja nakon što im se eksperimentalno promijenila mikrobiota. Fekalnom transplantacijom mikroba roda *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* došlo je do vidljivih poboljšanja društvenog ponašanja kod eksperimentalnih životinja (Giuffrè i sur., 2020). Horizontalni prijenos bakterija među jedinkama i srodnim vrstama se naglašava kao temelj uloge bakterija u socijalnom ponašanju. Neke vrste preko mikrobiote komuniciraju s drugim jedinkama unutar vrste (Sherwin i sur., 2019). Neki primjeri ponašanja kod kojih dolazi do horizontalnog prijenosa bakterija kod životinja su *grooming* majmuna te koprofagija kod Blattodea (Giuffrè i sur., 2020). Kod ljudi također dolazi do horizontalnog prijenosa u raznim društvenim interakcijama. Jedan od primjera je ljubljenje pri kojemu dolazi do prijenosa oralne mikrobiote. Zabilježena je veća raznolikost vrsta unutar mikrobioma ljudi koji žive u bračnoj zajednici naspram onih koji nemaju bračnog partnera (Sherwin i sur., 2019).

5.2. Virusni utjecaj

Virom, skup svih virusa u organizmu, sastoji se od brojnih vrsta virusa. U ljudskom organizmu su to većinom bakteriofazi, ali ima i virusa koji zaražavaju eukariotske stanice odnosno biljke, praživotinje, životinje i ljude. Biljni virusi ne zaražavaju životinje, ali se mogu naći u organizmu jer ih se unosi biljnom prehranom. Za prisutnost bakteriofaga zaslužan je veliki broj bakterija u organizmu čovjeka (Robinson i Pfeiffer, 2014). Od eukariotskih virusa u zdravom ljudskom organizmu prevladavaju vrste iz porodica Parvoviridae, Picobirnaviridae, Anelloviridae, Reoviridae i Circoviridae. Virom nastaje ubrzo nakon rođenja te se upotpunjuje utjecajima okoliša i hrane. Gastrointestinalne infekcije virusima uglavnom uzrokuju poremećaje gastrointestinalne pokretljivosti te neurodegenerativne promjene (Giuffrè i sur., 2020).

Virusi koji mogu inficirati živčano tkivo zovu se neurotropni virusi. Većina takvih virusa koji djeluju neurodegenerativno na enterički živčani sustav imaju posljedice na

gastrointestinalnu pokretljivost. Među takvim virusima su i flavivirusi kao što su Zika virus te Virus Zapadnog Nila. Ovi virusi se repliciraju unutar neurona enteričkog živčanog sustava čime uzrokuju njihovu smrt. Također dolazi do upale te zadebljanja pojedinih intestinalnih dijelova. Na miševima je nakon infekcije Virusom Zapadnog Nila uočena smanjena mogućnost pokretljivosti probavnog trakta i do 7 tjedana nakon infekcije. Također se saznalo da se virus umnaža samo unutar neurona enteričkog živčanog sustava, a ne i u enteroglijalnim stanicama (Brun i sur., 2010). Jedan virus iz porodice Herpesviridae, Varicella zoster virus, stavlja ganglije enteričkog živčanog sustava u fazu latencije te tako djeluje na neuromuskulatorni dio crijeva. Povezan je i s Ogiljevim sindromom (Giuffrè i sur., 2020).

Neki neurotropni virusi ciljaju enteroglijalne stanice i ne inficiraju nužno ostale neurone enteričkog sustava. Enteroglijalne stanice su česta meta neurotropnih virusa koje se nakon aktivacije zbog infekcije pretvaraju u reaktivni fenotip glija stanica. Takav oblik stanica proizvodi destruktivne faktore. U slučaju pretjeranog oslobađanja destruktivnih faktora često dolazi do narušavanja crijevne pokretljivosti (Gulbransen i sur., 2012). Primjeri virusa koji utječu na enteroglijalne stanice su rotavirusi i HIV. Rotavirusi inficiraju enterokromafine stanice čime stimuliraju njihovo pojačano izlučivanje serotonina. Time se mogu aktivirati enteroglijalne stanice te posljedično dolazi do proljeva (Giuffrè i sur., 2020). Enteroglijalne stanice cilja i HIV preko virusnog HIV-1 Trans aktivirajućeg faktora (HIV-1 Tat). Infekcijom enteroglijalnih stanica HIV-om dolazi do promjena akcijskih potencijala u enteričkom sustavu što narušava njegovo funkcioniranje. HIV također uzrokuje proljeve (Giuffrè i sur., 2020).

5.3. Utjecaj ostalih parazita

Znak po kojemu se najčešće može prepoznati parazitska infekcija probavnog sustava je poremećeni transport tekućine u probavilu uzrokovan promijenjenom kontraktilnosti slojeva mišića. Osim funkcionalnih promjena mišićnih slojeva infekcije parazitima uzrokuju i modifikacije dijelova enteričkog živčanog sustava. Neke od modifikacija mogu biti direktne tako što uzrokuju degeneraciju neurona (primjeri kod *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii* i *Trypanosoma cruzi*), dok neke mogu djelovati na stanice uključene u proizvodnju serotonina te uzrokovati promjene aktivnosti crijeva kontrolom otpuštanja neurotransmitera (Giuffrè i sur., 2020). Dokazano je kako određeni paraziti mogu izlučivati molekule kao što su serotonin, dopamin, GABA i VIP te je kod vrsta *Anisakis simplex* i roda *Schistosoma*

zabilježena proizvodnja enzima za razgradnju acetilkolina – acetilkolinesteraza (You i sur., 2018).

6. ZAKLJUČAK

Enterički živčani sustav bitan je dio perifernog živčanog sustava koji održava normalno stanje probavnog sustava. Zbog njegove veličine i kompleksnosti naziva ga se i „drugim mozgom“ te „trećim dijelom autonomnog živčanog sustava“. Pravilno funkcioniranje enteričkog živčanog sustava od velike je važnosti za sve probavne funkcije pa time i za zdravlje cijeloga organizma. Neke bolesti središnjeg živčanog sustava mogu uzrokovati probleme probavnog trakta zbog zajedničkih neurotransmitera i signalnih putova enteričkog i središnjeg živčanog sustava. Kao posebno područje interesa znanstvenika pojavljuje se i povezanost crijevne mikrobiote s mozgom. Manipuliranje mikrobiote istražuje se kao potencijalni način liječenja poremećaja središnjeg živčanog sustava. Promijenjeni sastav crijevne mikrobiote zabilježen je kod mnogih neuroloških i psihijatrijskih stanja te se utjecaj mikrobiote trenutno istražuje na različitim bolestima kao što su Parkinsonova, Alzheimerova te bolestima demijelinizacije neurona (multipla skleroza, encefalomijelitis). Narušena ravnoteža crijevne mikrobiote utječe i na depresivna stanja te mogućnost organizma da pravilno reagira na stres. U svrhu liječenja takvih poremećaja pokušavaju se razviti terapije koje bi preko crijevne mikrobiote mogle utjecati na središnji živčani sustav. Ovo područje istraživanja je relativno novo te su potrebna daljnja istraživanja.

7. LITERATURA

1. Brun P., Giron M.C., Zoppellaro C., Bin A., Porzionato A., De Caro R., Barbara G., Stanghellini V., Corinaldesi R., Zaninotto G., et al. (2010): Herpes Simplex Virus Type 1 Infection of the Rat Enteric Nervous System Evokes Small-Bowel Neuromuscular Abnormalities. *Gastroenterol.* 1790–1801.
2. Carabotti M., Scirocco A., Maselli MA., Severi C. (2015): The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 203-209.
3. Fleming M.A. 2nd, Ehsan L., Moore SR., Levin DE. (2020): The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target. *Gastroenterol Res Pract.* doi: 10.1155/2020/8024171.
4. Furness J.B. (2006): *The Enteric Nervous System*
5. Furness JB. (2012): The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* doi: 10.1038/nrgastro.2012.32.
6. Furness, J.B., Stebbing MJ. (2018): The first brain: Species comparisons and evolutionary implications for the enteric and central nervous systems. *Neurogastroenterol. Motil.*
7. Geng Z-H., Zhu Y., Li Q-L., Zhao Cand Zhou P-H. (2022): Enteric Nervous System: The Bridge Between the Gut Microbiota and Neurological Disorders. *Front. Aging Neurosci.*
8. Gibbins I. (2012): *The Human Nervous System (Third Edition)*
9. Giuffrè M., Moretti R., Campisciano G., da Silveira ABM., Monda VM., Comar M., Di Bella S., Antonello RM., Luzzati R., Crocè LS. (2020): You Talking to Me? Says the Enteric Nervous System (ENS) to the Microbe. How Intestinal Microbes Interact with the ENS. *J Clin Med.* doi: 10.3390/jcm9113705.
10. Gonkowski S., Rytel L. (2019): Somatostatin as an Active Substance in the Mammalian Enteric Nervous System. *Int J Mol Sci.* doi: 10.3390/ijms20184461.
11. Gulbransen B.D., Sharkey K.A. (2012): Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 625–632.
12. Hall J.E. (2021): *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*

13. Iwasaki M., Akiba Y., Kaunitz JD. (2019): Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. *Faculty Rev*-1629. doi: 10.12688/f1000research.18039.1.
14. Lundgren O. (2002): Enteric Nerves and Diarrhoea. *Pharmacology & toxicology*. 10.1034/j.1600-0773.2002.900301.x.
15. Ma Q., Xing C., Long W., Wang H.Y., Liu Q., Wang R.-F. (2019): Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. *J. Neuroinflammation*, 1–14.
16. Martin C.R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer EA. (2018): The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 133-148. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
17. McKay D., MacNaughton W. (2012): *Physiology of the Gastrointestinal Tract (Fifth Edition)*
18. Natale G., Ryskalin L., Morucci G., Lazzeri G., Frati A., Fornai F. (2021): The Baseline Structure of the Enteric Nervous System and Its Role in Parkinson's Disease. *Life (Basel)*. doi: 10.3390/life11080732.
19. Neufeld, K.M., Kang, N., Bienenstock J., Foster J.A. (2011): Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol. Motil.*
20. Nezami B.G., Srinivasan S. (2010): Enteric nervous system in the small intestine: pathophysiology and clinical implications. *Curr Gastroenterol* doi: 10.1007/s11894-010-0129-9.
21. Niel JP. (1991): Rôle de la substance P dans le contrôle nerveux de la motricité digestive [Role of substance P in the nervous system control of digestive motility]. *Arch Int Physiol Biochim Biophys*. 1991. French. doi: 10.3109/13813459109145918.
22. Penman E., Wass J.A.H., Butler M.G., Penny E.S., Price J., Wu P., Rees L. (1983): Distribution and characterisation of immunoreactive somatostatin in human gastrointestinal tract. *Regulatory Peptides*, Volume 7, Issue 1, 53-65
23. Popoff M.R., Poulain B. (2010): Bacterial Toxins and the Nervous System: Neurotoxins and Multipotential Toxins Interacting with Neuronal Cells. *Toxins*, 683–737.
24. Robinson C.M., Pfeiffer J.K. (2014): Viruses and the Microbiota. *Annu. Rev. Virol*, 55–69.
25. Sherwin E., Bordenstein SR., Quinn JL., Dinan TG., Cryan JF. (2019): Microbiota and the social brain. *Science*. doi: 10.1126/science.aar2016.

26. Silva YP., Bernardi A., Frozza RL. (2020): The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota. Gut-Brain Communication. *Front. Endocrinol.*
27. Simmons M.A. (2019): Substance P. Reference Module in Biomedical Sciences. doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.97171-x
28. Tremlett H., Bauer K.C., Appel-Cresswell S., Finlay BB., Waubant E. (2017): The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann Neurol.* 369-382. doi: 10.1002/ana.24901.
29. Walsh K.T., Zemper AE. (2019): The Enteric Nervous System for Epithelial Researchers: Basic Anatomy, Techniques, and Interactions With the Epithelium, *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, Volume 8, Issue 3, 369-378, <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.05.003>.
30. Wojtkiewicz J., Makowska K., Bejer-Olenska E. et al. (2017): Zinc Transporter 3 (Znt3) as an Active Substance in the Enteric Nervous System of the Porcine Esophagus. *J Mol Neurosci*, 315–324. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0854-0>
31. Wood JD. (2006): Histamine, mast cells, and the enteric nervous system in the irritable bowel syndrome, enteritis, and food allergies. *Gut*. doi: 10.1136/gut.2005.079046.
32. You H., Liu C., Du X., Nawaratna S.S., Rivera V., Harvie M., Jones M.K., McManus D.P. (2018): Suppression of *Schistosoma japonicum* Acetylcholinesterase Affects Parasite Growth and Development. *Int. J. Mol. Sci.* 2426.

8. SAŽETAK

Enterički živčani sustav dio je perifernog živčanog sustava i inervira sve slojeve probavnog trakta, od jednjaka do analnog otvora. Reguliran je parasimpatičkim i simpatičkim dijelom autonomnog živčanog sustava, ali može i izvršavati određene funkcije neovisno o naredbama mozga i leđne moždine. Bitan je za regulaciju motorike, sekreciju i imunološke odgovore probavila te služi kao medijator između crijevne mikrobiote i središnjeg živčanog sustava. Izgrađen je od dva pleksusa: submukoznog i mijenteričkog pleksusa koji komuniciraju međusobno, ali i s ostalim dijelovima živčanog sustava. Građeni su od velikog broja neurona i enteroglijalnih stanica koji zajedno čine kompleksne neuralne krugove. Enterički živčani sustav je reguliran raznim neurotransmiterima i aktivnim tvarima poput acetilkolin, serotonin, dopamin, tvar P i vazoaktivni intestinalni peptid. Studijama je dokazan izravan utjecaj crijevne mikrobiote na enterički živčani sustav preko kojega utječe na cijeli organizam. Promjene u sastavu normalne crijevne mikrobiote mogu dovesti do poremećaja crijevnih funkcija (kao što su sekrecija i pokretljivost), fenotipskih promjena neurona, ali i do poremećaja u ponašanju te neuroloških bolesti. Najbrojniji mikroorganizmi nađeni unutar probavnog sustava su bakterije, koje mogu biti komenzalne ili patogene, neurotropni virusi i praživotinje.

9. SUMMARY

The enteric nervous system is part of the peripheral nervous system and innervates all layers of the digestive tract, from the esophagus to the anus. It is regulated by both the parasympathetic and sympathetic autonomic nervous system, but it can also perform certain functions independently of the brain and spinal cord. It is essential for the regulation of motility, secretion and immune responses of the digestive system and serves as a mediator between the intestinal microbiota and the central nervous system. It is made up of two plexuses: the submucosal and the myenteric plexus, which communicate with each other and with other parts of the nervous system. They are built from a large number of neurons and enterogial cells that together form complex neural circuits. The enteric nervous system is regulated by various neurotransmitters and active substances such as acetylcholine, serotonin, dopamine, substance P and vasoactive intestinal peptide. Studies have shown the direct influence of intestinal microbiota on the enteric nervous system, through which it affects the entire organism. Changes in the composition of the normal intestinal microbiota can lead to disorders of intestinal functions (such as secretion and motility), phenotypic changes of neurons, but also to behavioral disorders and neurological diseases. The most numerous microorganisms found inside the digestive system are bacteria, which can be commensal or pathogenic, neurotropic viruses and protozoa.

10. ŽIVOTOPIS

Mateja Miličević, rođena 8.11.1999. godine u Zagrebu gdje završava Osnovnu školu „Petar Zrinski“ 2014. godine. Opći smjer Gimnazije „Tituš Brezovački“ završava 2018. godine te iste godine upisuje preddiplomski studij Biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Zanimanje za znanost pokazuje od osnovne škole zbog čega i upisuje studij Biologije. Područja najvećeg interesa su joj neuroznanost, fiziologija i mikrobiologija.