

# De microbiota-darm-brein-as

De darmmicrobiota als therapiedoel bij stemmingsproblemen

# De darm als multifunctioneel orgaan

Dat gezondheid in de darm begint is niet verwonderlijk; de darm is spijsverteringsorgaan, hormonaal stelsel, immuunsysteem en zenuwstelsel in één. De darm is zelfs het enige orgaan dat over een eigen zenuwstelsel beschikt dat relatief onafhankelijk is van de hersenen.<sup>1</sup> Bij al deze functies is de darmmicrobiota sterk betrokken.

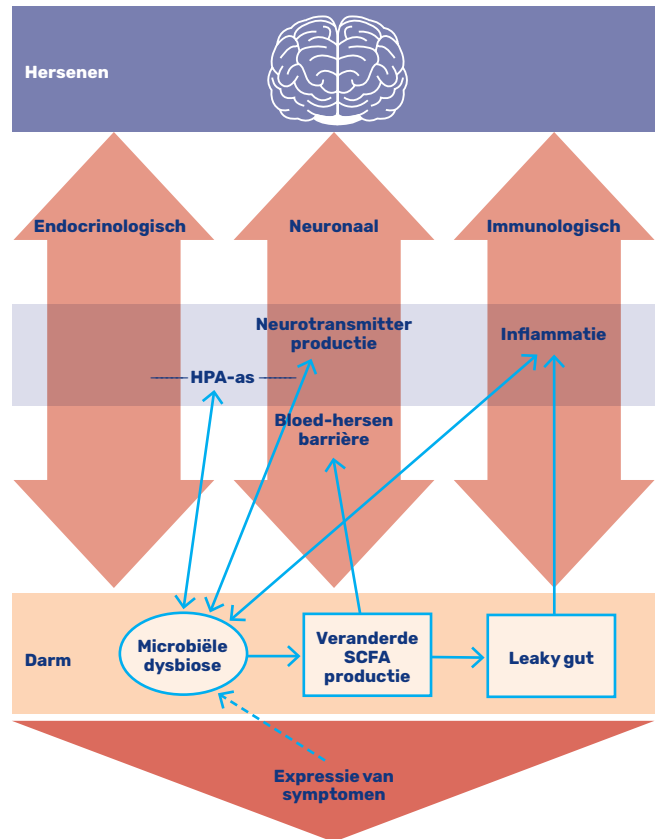
Een evenwichtige en stabiele samenstelling van deze darmmicrobiota draagt dan ook in hoge mate bij aan behoud van gezondheid. Er zijn momenteel al meer dan 25 ziektes bekend die gelinkt zijn aan een afwijkende darmmicrobiota.<sup>2</sup> Dit zijn darmziektes zoals Colitis Ulcerosa, de ziekte van Crohn en het prikkelbare darmsyndroom, maar ook ziektes buiten de darm zoals diabetes, reuma, huid- en luchtwegaandoeningen.

De laatste jaren is er veel belangstelling voor de relatie tussen de darmen, darmmicrobiota en het brein, de zogenaamde microbiota-darm-brein-as.<sup>3,4</sup> Dit impliceert dat bacteriën invloed hebben op de hersenen en dus ook op stemming en gedrag. Dierstudies laten consequent zien dat er een tweezijdige relatie bestaat tussen de darmmicrobiota en psychische aandoeningen.<sup>5</sup> Stress, dat meestal een rol speelt bij psychische aandoeningen, beïnvloedt de functie en samenstelling van de darmmicrobiota en het metabolisme van de gastheer.<sup>6-8</sup> Andersom zien we veranderingen in het gedrag en het metabolisme van de gastheer na het beïnvloeden van het darmmicrobioom.<sup>9</sup> Een onomstotelijk bewijs is nog niet geleverd, zeker niet bij mensen, maar er zijn voldoende aanwijzingen dat een stabiel, gevarieerd en evenwichtig darmmicrobioom bijdraagt aan een gezonde psyche.

# De microbiota-darm-brein-as

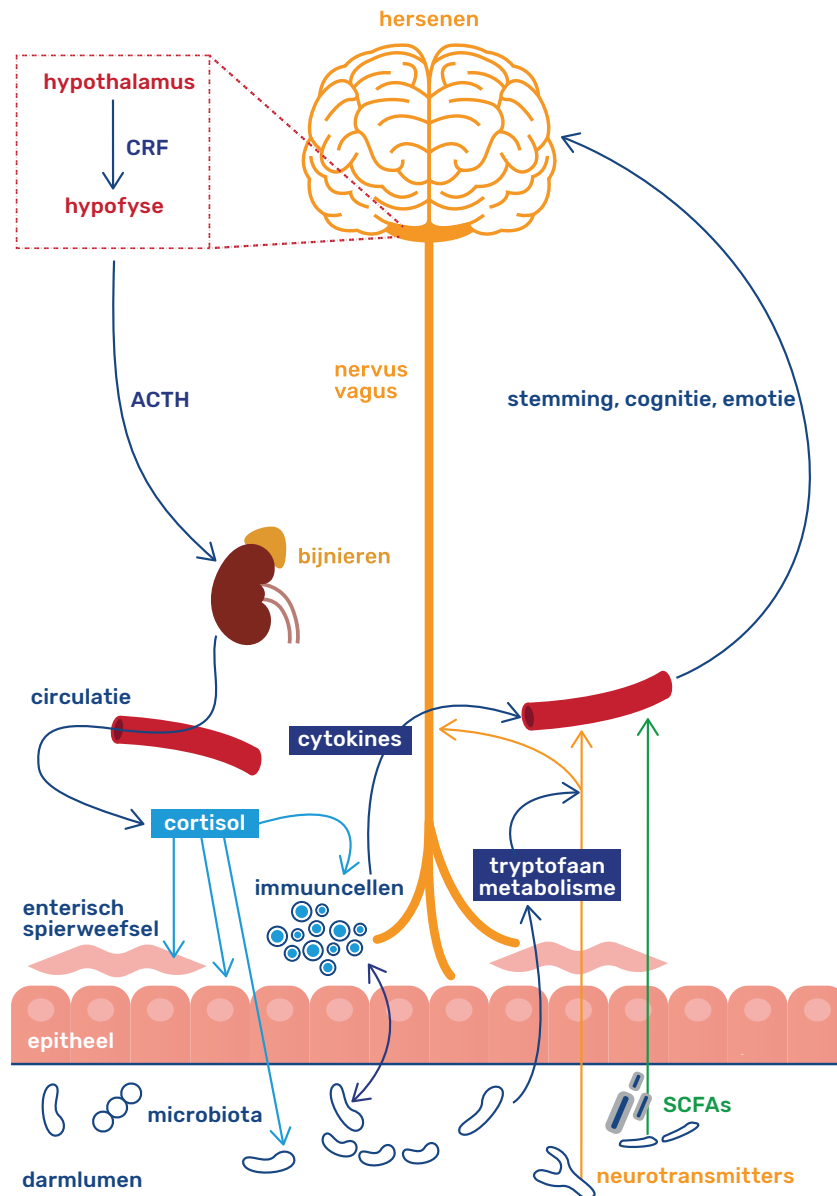
De microbiota-darm-brein-as is een complex systeem van communicatie tussen de darmmicroben, het endocriene systeem, het immuunsysteem en het zenuwstelsel (centraal, enterisch, autonoom en de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as ofwel HPA-as). De microbiota-darm-brein-as geeft signalen vanuit de hersenen om motorische, sensorische en secretoire functies van de darm te beïnvloeden. Andersom beïnvloeden signalen en metabolieten vanuit de darmmicrobiota de ontwikkeling, biochemie en functie van het brein en daarmee ook gedrag.<sup>10</sup>

Het enterische zenuwstelsel is het eigen zenuwstelsel van de darm, dat een rol speelt bij onder andere de peristaltiek. Dit netwerk van neuronen dat de darm omhult is verbonden met de hersenstam via de nervus vagus, de langste zenuw in het lichaam. Maar liefst 80% van de neuronen in de nervus vagus stuurt informatie van de darm naar de hersenen. Hierbij zijn ook het endocriene systeem en immuunsysteem van de darm betrokken, die communiceren via neurotransmitters, hormonen, cytokinen en microbiële metabolieten. Deze metabolieten oefenen hun invloed niet alleen in de darm uit, maar ook daarbuiten. Er zijn dus drie belangrijke communicatieroutes (endocrinologisch, neuronaal en immunologisch) die het tweezijdige contact tussen de hersenen en de darm mogelijk maken.<sup>11</sup> (zie Afbeelding 1) Als er sprake is van microbiële dysbiose treden er veranderingen op in deze routes. Welke routes het belangrijkst zijn, is nog onbekend. Ook is nog onduidelijk welke soorten bacteriën een rol spelen bij de communicatie tussen de verschillende bacteriën in de darmen en het brein. De analyse van de associatie tussen specifieke metabolieten en de psyche vereist de toepassing van systeembioologie en interventiestudies.



**Afbeelding 1.** Factoren die de multidirectionele communicatie tussen de hersenen en de darm beïnvloeden. De figuur toont de drie belangrijkste communicatieroutes tussen de hersenen en de darmen, namelijk endocrinologisch, neuronaal en immunologisch. De figuur illustreert ook de tweezijdige relaties tussen microbiële dysbiose en de HPA-as, de productie van neurotransmitters, de functie van de bloed-hersenbarrière en inflammatie. Wanneer hierin veranderingen plaatsvinden, kan dit invloed hebben op emotie en gedrag.<sup>71</sup>

# Mechanismen van de microbiota-darm-brein-as



**Afbeelding 2.** Stofwisselingsroutes die betrokken zijn bij de tweezijdige communicatie tussen de darmmicrobiota en de hersenen in detail.<sup>5</sup> De endocriene route via cortisol, de immunologische route via cytokines en de neuronale route via de nervus vagus en het enterische zenuwstelsel. De hersenen maken ook gebruik van deze routes om de samenstelling van de darmmicrobiota te beïnvloeden, bijvoorbeeld als er sprake is van mentale stress. De HPA-as reguleert de afgifte van cortisol, dat de immuuncellen (inclusief de secretie van cytokines) zowel lokaal als in de darm kan beïnvloeden. Cortisol kan ook de darmpermeabiliteit en barrièrefunctie veranderen en de samenstelling van de darmmicrobiota beïnvloeden. Omgekeerd kunnen de darmmicrobiota en probiotica de niveaus van circulerende cytokines veranderen, wat een duidelijk effect kan hebben op de hersenfunctie. Zowel de nervus vagus als de modulatie van systemische tryptofaanniveaus zijn sterk betrokken bij het doorgeven van de invloed van de darmmicrobiota op de hersenen. Bovendien kunnen korte-keten-vetzuren (neuroactieve bacteriële metabolieten van voedingsvezels) hersenen en gedrag moduleren. ACTH = adrenocorticotropie hormone; CRF = corticotropin-releasing factor.

Op welke manier de signalen vanuit de darmmicrobiota naar de hersenen gestuurd worden is onderstaand nader toegelicht, zoals ook in **Afbeelding 2**. De mechanismen die de communicatie tussen de darmmicrobiota en het brein mogelijk maken zijn:

### › Dysbiose en 'leaky gut'<sup>12</sup>

Darmbacteriën kunnen actieve metabolieten (neurotrofinen en antigenen) produceren die menselijke cellen aantasten.<sup>13</sup> Als de microbiota verandert onder invloed van toxines of stress ontstaat dysbiose en een verhoogde darmpermeabiliteit ('leaky gut'). Bacteriële metabolieten lekken vanuit het zwakke darmepitheel de bloedbaan in en er treedt een immuunreactie op.<sup>14</sup> Als gevolg van de lekkende darm produceren subepitheliale dendritische cellen exosoombevattend bacterieel materiaal. Exosomen zijn kleine blaasjes geproduceerd door cellen, die chemicaliën naar andere cellen kunnen transporteren. Exosomen bereiken de hersenen via het bloed en de lymfe.<sup>15</sup>

### › Neuroactieve metabolieten

De vele endocriene cellen in de darm zorgen ervoor dat het microbiom neuro-actieve stoffen kan produceren zoals cortisol, maar ook neurotransmitters zoals serotonine (waarvan een deel wordt omgezet in melatonine), dopamine, noradrenaline, GABA en voorlopers van neurotransmitters zoals tryptofaan, kynurenine, en zenuwcelstimulerende factor BDNF (brainderived neurotrophic factor).<sup>16-19</sup>

### › Activatie van het immuunsysteem

Bacteriële metabolieten zoals korte-keten-vetzuren kunnen stemming en cognitieve functies beïnvloeden door activatie van het immuunsysteem.<sup>20</sup> In verschillende onderzoeken lijkt butyraat een positieve invloed te hebben op de stemming.<sup>21</sup> Darmbacteriën spelen een rol bij de eerste stap van de cytokineproductie en de toll-like receptoren (TLRs) van de darmmucosacellen. Deze TLRs zijn ook in ruime mate aanwezig in neuronen.<sup>20</sup>

### › De nervus vagus<sup>22,23</sup>

Veel effecten van het darmmicrobioom op de hersenfunctie zijn afhankelijk van de nervus vagus.<sup>24,25</sup> De darmmicrobiota kan de activiteit van de nervus vagus en de stress-respons beïnvloeden via activiteit van het sympathische zenuwstelsel.<sup>26,19</sup> Er zijn echter ook mechanismen die onafhankelijk zijn van de nervus vagus.<sup>9</sup>

## Preklinische studies

Aanwijzingen met betrekking tot de invloed van het microbiom op het metabolisme en daarmee op het psychisch welbevinden komen met name van preklinische studies.<sup>27</sup> Studies met steriele muizen hebben de meeste informatie opgeleverd.<sup>28</sup>

Bij bacterievrije muizen ontstaat een veranderde expressie van BDNF en korte -keten-vetzuren en een veranderde werking van de HPA-as en daarmee ook angstig en depressief gedrag.<sup>28-32</sup> In zowel dierlijke als menselijke modellen bleek manipulatie van darmmicrobiota ook te leiden tot veranderde niveaus van stresshormonen (corticotropin-releasing hormone of CRF) en cortisol.<sup>33</sup> Veel van deze veranderingen konden weer worden hersteld met feces van specifiek pathogeen-vrije muizen of met specifieke probiotica.<sup>9,18</sup> Bravo et al. ontdekte dat inname van probiotica alleen gunstig was bij muizen met een intacte nervus vagus, wat het belang van de vagale route aantoont in hersen-darmcommunicatie.<sup>25</sup>

Liśkiewicz et al. (2021) onderzochten de relatie tussen darmmicrobiota en symptomatische manifestatie van ernstige depressie.<sup>34</sup> De auteurs ontdekten dat de ernst van depressieve symptomen geassocieerd is met een overvloed aan o.a. *Clostridiales*, *Clostridia*, *Firmicutes* en een bepaald type *Alphaproteobacteria*. Niet alleen bij depressie is er verschil in bacteriesamenstelling met gezonde mensen, maar ook bij autisme en schizofrenie.<sup>35-41</sup> Er zijn ook aanwijzingen dat veranderingen in de darmmicrobiota kunnen bijdragen aan cognitieve stoornissen, die algemeen worden waargenomen bij personen met een depressie.<sup>42</sup>

# Vier manieren om de darmmicrobiota te beïnvloeden

Er zijn verschillende manieren om de darmmicrobiota te manipuleren, te weten poeptransplantatie ofwel fecale microbiota-transplantatie (FMT), antibiotica, pre- en probiotica. Deze methodes zijn dan ook in diverse interventiestudies gebruikt om het effect van modulatie van het microbioom op gedrag aan te kunnen tonen.

## FMT

Dat de rol van de darmmicrobiota niet alleen associatief is maar ook causaal, komt voort uit interventiestudies met FMT. Bij zowel knaagdieren als mensen heeft FMT metabolische veranderingen tot gevolg.<sup>43,44</sup> In de muisstudies ontstonden na FMT niet alleen fysiologische veranderingen maar ook gedragsveranderingen, wat wijst op een causaal verband.<sup>9</sup> Informatie over de toepassing van FMT in psychiatrische stoornissen is echter nog beperkt. In een aantal neuropsychiatrische stoornissen is de effectiviteit van FMT onderzocht. Zo kan FMT een effectieve therapeutische interventie zijn bij het prikkelbare darm syndroom.<sup>45</sup> Ook bij autistische stoornissen is FMT succesvol gebleken.<sup>46</sup>

## Antibiotica

Studies laten zien dat antibioticagebruik een verhoogd risico kan geven op depressie en angstgevoelens.<sup>47-49</sup> In sommige gevallen echter lijkt een lage dosering antibiotica juist gunstig, mogelijk omdat deze mensen al een overgroei van 'slechte' bacteriën in de darm hebben.<sup>50</sup> Antidepressiva lijken dan een vergelijkbaar effect te hebben op de darm als antibiotica.<sup>51</sup>

# Probiotica en stemming

Het meeste onderzoek dat is gedaan naar de relatie tussen probiotica en stemming is in dierproeven uitgevoerd. Zo leidt orale toediening van *Campylobacter jejuni* tot angstgevoelens bij muizen, terwijl *Bifidobacterium infantis* depressieve symptomen bij steriele muizen kan verminderen.<sup>57,18</sup> Ook namen angstscores van ratten af na toediening van *Bifidobacterium longum* en *Lactobacillus helveticus*, terwijl *Lactobacillus farciminis* de respons van de HPA-as op stress bij muizen vermindert.<sup>54,58</sup> In een experiment van Bravo et al., namen angst- en depressie-scores af van muizen die gedurende 28 dagen *Lactobacillus rhamnosus* kregen.<sup>25</sup> In een ander experiment nam het angstige gedrag van muizen af na 21 dagen gebruik van *L. helveticus*. Toen dezelfde interventie werd uitgevoerd in muizen met een verhoogde IL-10 productie (een immunoregulerende cytokine), veranderden de angstniveaus niet.<sup>59</sup> Deze bevinding onderbouwt de invloed van het immuunsysteem op de darm-brein-as. Dat ook probiotische bacteriën IL-10-spiegels verhogen bleek bij steriele-muizen die *Lactobacillus GG* kregen. Bij hen werd een toename van de plasma-IL-10-spiegels vastgesteld.<sup>60,61</sup>

## Prebiotica

Dagelijkse inname van een prebioticum (Bimuno-galactooligosacchariden) gedurende drie weken toonde significant lagere speekselcortisolspiegels aan en verminderde aandacht en waakzaamheid voor negatieve versus positieve informatie.<sup>52</sup> Deze bevindingen waren vergelijkbaar met de bevindingen uit een onderzoek waarbij SSRIs werden toegediend.<sup>53</sup>

## Probiotica

Van zowel pre- als probiotica is aangetoond dat ze psychotrope effecten hebben bij zowel gezonde vrijwilligers als bij mensen die lijden aan depressie.<sup>54,55</sup> Probiotica met positieve effecten op de geestelijke gezondheid worden ook wel psychobiotica genoemd. Studies hebben aangetoond dat verschillende probiotische formuleringen (meestal met inbegrip van *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*-soorten) het vermogen hebben om stemming te verbeteren bij gezonde mannen en vrouwen.<sup>54,56</sup> Kortom: wanneer we in experimenten het darmmicrobiom veranderen, zien we veranderingen in het metabolisme en in emotionele gedragingen.

Ook antidepressiva creëren een ontstekingsremmend effect via IL-10 en behandelen depressie door in te werken op monoamines en het immuunsysteem.<sup>62</sup> In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met gezonde vrijwilligers kreeg de ene groep *B. longum* en *L. helveticus* R0052 en de andere groep een placebo; urinevrije cortisolspiegels en angst- en depressiescores daalden bij proefpersonen die probiotische bacteriën kregen.<sup>54</sup> In een onderzoek met fMRI constateerden onderzoekers een veranderde activiteit in hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor emoties en verwerken van gevoelens bij vrouwen die vier weken een prebioticum gebruikten in vergelijking met placebo.<sup>63</sup> We kunnen dus stellen dat in interventiestudies met probiotica de symptomen van depressie verbeteren.<sup>64</sup> Er is vanuit humane studies echter nog geen consensus met betrekking tot de bacteriën die het meest relevant zijn in relatie tot depressie.<sup>65</sup> Recent is wel een start gemaakt in het ontrafelen van het complete metabolische repertoire van 773 bacteriestammen, waarmee het al mogelijk is om de metaboliëten te voorspellen van groepen bacteriën.<sup>66</sup>

# Leefstijl en de darmmicrobiota

## Voeding

Uiteraard zijn er naast de genoemde methodes om de darmmicrobiota positief te beïnvloeden meerdere manieren om de samenstelling van de darmmicrobiota gunstig te beïnvloeden, zoals leefstijlfactoren. Microbiota spelen waarschijnlijk een centrale rol in de relatie tussen een ongezonde voeding en stemmingsproblemen.<sup>67</sup> Er zijn aanwijzingen dat het effect van een gezonde voeding en voldoende beweging op een gezonde psyche plaatsvindt onder invloed van de samenstelling en het metabolisme van het darmmicrobioom.<sup>68</sup> Pure en onbewerkte voeding die voornamelijk bestaat uit plantaardige producten heeft een gunstig effect op de darmmicrobiota. Plantaardige producten leveren prebiotische ofwel fermenteerbare vezels zoals inuline of fructanen (verzamelnaam voor fructose-ketens van twee tot zestig eenheden), oligosachariden (o.a. FOS, fructo-oligosachariden en GOS, galacto-oligosachariden) en resistent zetmeel. Een gevarieerde voeding levert dagelijks al vijf tot tien gram aan niet-verteerbare oligosachariden. Variatie is van essentieel belang. De voedingsmiddelen die wij consumeren bevatten namelijk niet één enkel vezeltype, maar een mengsel van vele verschillende soorten vezels. Een andere manier om via voeding de darmmicrobiota gunstig te beïnvloeden is het eten van gefermenteerd voedsel zoals (probiotische) yoghurt, gefermenteerde groenten zoals zuurkool en pickles, tempeh, natto, kefir en kombucha.

## Beweging

Uit recent onderzoek komt naar voren dat lichaamsbeweging het aantal nuttige microbiële soorten kan vergroten, de microbiële diversiteit kan vergroten en de ontwikkeling van commensale bacteriën kan verbeteren. Al deze effecten zijn gunstig voor de gastheer, waardoor de gezondheidsstatus verbetert.<sup>69</sup>

## Psychobiotica

Probiotica ten behoeve van het ondersteunen van de mentale gezondheid, ook wel 'psychobiotica' genoemd, zijn in opkomst. Probiotica zijn levende micro-organismen die, wanneer in voldoende hoeveelheid toegediend, een gezondheidsbevorderend effect hebben op het lichaam. De WHO hanteert een minimale dosering van 1 miljard kolonievormende eenheden (kve). Hogere doseringen zijn in sommige gevallen nuttig, maar zeker niet altijd noodzakelijk. Bekende bacteriestammen zijn Lactobacilli en Bifidobacteria.

# Een goed probioticum

Een goed probioticum bevat stammen die geselecteerd zijn op basis van veiligheid, overleving in het product en overleving in het maag-darmkanaal. Deze criteria betekenen tegelijkertijd een beperking in de keuze van bacteriën om te verwerken in een probioticum. Voor het op maat adviseren van een probioticum is kennis over de belangrijkste eigenschappen van de geselecteerde bacteriestammen een voorwaarde. Het laboratorium biedt mogelijkheden om te onderzoeken of een bacteriestam overwegend goed is in bijvoorbeeld het remmen van specifieke pathogenen of in het verhogen van specifieke cytokines of juist in het versterken van het darmepitheel. Het is evident dat een enkele bacteriestam slechts een beperkt aantal eigenschappen heeft. Uit onderzoek blijkt dan ook dat een mix

van stammen van verschillende probiotische soorten zoals lactobacillen, bifidobacteriën en enterococci in veel gevallen meer effect heeft dan één enkele stam.<sup>70</sup> Het voordeel van een mix van bacteriën is dat de producten voor meerdere doeleinden geschikt zijn en dat de trefkans in een individuele gebruiker groter wordt. Uiteraard heeft klinisch onderzoek met een specifieke bacteriestam of bacteriemix belangrijke toegevoegde waarde. Maar het succesvol toepassen van probiotica is ook mogelijk met een rationeel samengesteld, kwalitatief hoogwaardig probioticum met voldoende levensvatbare bacteriën dat op maat geadviseerd is. Het monitoren van de therapieresultaten is ook bij het inzetten van probiotica een voorwaarde voor succes.

# Referenties

1. Liang et al. (2018)
2. De Vos et al. (2012)
3. Mayer et al. (2015)
4. Gacias et al. (2016)
5. Cryan et al. (2012)
6. Bailey et al. (2011)
7. O'Mahony et al. (2009)
8. De Palma et al. (2014)
9. Bercik et al. (2011)
10. Marques et al. (2014)
11. Carabotti et al. (2015)
12. Collins et al. (2009)
13. Evrensel et al. (2015)
14. Hornig et al. (2013)
15. Smythies et al. (2014)
16. Heijtz et al. (2011)
17. Desbonnet et al. (2008)
18. Desbonnet et al. (2010)
19. Rea et al. (2016)
20. McCusker et al. (2013)
21. Dalile et al. (2019)
22. Borovikova et al. (2000)
23. Wang et al. (2002)
24. De Lartigue et al. (2011)
25. Bravo et al. (2011)
26. Bonaz et al. (2018)
27. Dinan et al. (2017)
28. Foster et al. (2013)
29. Arentsen et al. (2015)
30. Luczynski et al. (2016)
31. Neufeld et al. (2011)
32. Sudo et al. (2004)
33. Yarandi et al. (2016)
34. Liśkiewicz et al. (2019)
35. Naseribafrouei et al. (2014)
36. Jiang et al. (2015)
37. Kelly et al. (2016)
38. Nemani et al. (2015)
39. Dickerson et al. (2017)
40. Kraneveld et al. (2016)
41. Berding et al. (2016)
42. Bioque et al. (2020)
43. Ridaura et al. (2013)
44. Vrieze et al. (2012)
45. Pinn et al. (2015)
46. Aroniadis et al. (2013)
47. Lurie et al. (2015)
48. de Almeida Macêdo et al. (2017)
49. Hao et al. (2020)
50. Liu et al. (2015)
51. Evrensel et al. (2017)
52. Schmidt et al. (2015)
53. Murphy et al. (2009)
54. Messaoudi et al. (2011)
55. Akkasheh et al. (2016)
56. Steenbergen et al. (2015)
57. Lyte et al. (1998)
58. Ait-Belgnaoui et al. (2012)
59. Ohland et al. (2013)
60. Macpherson et al. (2002)
61. Kopp et al. (2008)
62. Maes et al. (2005)
63. Tillisch et al. (2013)
64. Sanada et al. (2020)
65. Cheung et al. (2019)
66. Magnúsdóttir et al. (2017)
67. Dash et al. (2015)
68. Welly et al. (2016)
69. Monda et al. (2017)
70. Timmerman et al. (2004)
71. Ganci et al. (2019)