

Psychobiotica

Probiotica en prebiotica

Een overzicht en samenvatting

De functie van de darmflora beperkt zich niet tot uitsluitend de spijsvertering en het immuunsysteem. De darmbacteriën staan ook in contact met ons brein en beïnvloeden onze stemming. Vandaar dat de begrippen probiotica én prebiotica ook wel zijn omgedoopt tot psychobiotica. Onderhand verdienen de darmbacteriën een veel bredere definitie. Hier volgt de laatste stand van zaken.



In 2004 werd er een baanbrekende studie gepubliceerd. Gevonden werd dat steriele muizen, dus zonder darmflora, gevoeliger zijn voor stress dan normale muizen mét darmflora. Bovendien bleek dat die stressgevoeligheid verdween als de darmen van de steriele muizen alsnog werden gekoloniseerd met een normale darmflora.¹ Dit bracht aan het licht dat de darmflora van invloed is op de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) die betrokken is bij stressreacties. Dat de kolonisatie van de darmen met bacteriën vroeg in het

leven een cruciale factor voor de gezondheid van een organisme is, is al langer bekend, maar sindsdien weten we dat dit ook geldt voor de mentale gesteldheid.

Drie categorieën effecten

Al snel vond men verschillende probiotische bacteriestammen die een positief mentaal effect hebben zoals een betere stressweerbaarheid of verbetering van de stemming. Deze probiotica kregen de toepasselijke benaming psychobiotica.² Zo blijken bacteriestammen van invloed op de elektrofysiologische activiteit van het zenuwstelsel dat de darm bedient. Vandaar dat de darm ook wel 'tweede brein' wordt genoemd. Deze term is al in 1999 geponoerd door dr. Michael Gershon in zijn boek *The Second Brain*, toen een baanbrekend nieuw concept.³ Psychobiotische effecten zijn tot nu toe vooral aangetoond in knaagdiermodellen voor psychische aandoeningen. Die effecten vallen in een van de drie volgende categorieën:

- cognitieve en emotionele processen,
- de HPA-as, stress, cortisolproductie en ontsteking (af te meten aan afwijkende cytokineproductie die een relatie laten zien met psychiatrische aandoeningen zoals depressies),⁴
- het zenuwstelsel, in het bijzonder neurotransmitters zoals GABA en glutamaat⁵ en eiwitten zoals BDNF (brain derived neurotropic factor) die een rol

speelt bij leerprocessen.⁶ Jonge ratten die van hun moeder worden gescheiden hebben onder andere verhoogd interleukine-6 (ontstekingsmarker), cortisol en verlaagde noradrenalinestpiegels in het brein. Door probiotica te voeren normaliseren deze markers én normaliseert het gedrag. Knaagdieren worden minder angstig en minder ‘depressief’ (dit wordt gemeten aan de hand van meer of minder inzet tijdens een geforceerde zwemtest).^{7,8}

Van knaagdier naar mens

De onderzoeken bij ratten en muizen laten zich goed vertalen naar mensen. Dat blijkt uit een weliswaar gering aantal studies die bij mensen zijn gedaan. Twee voorbeelden.

In een studie kregen 124 deelnemers drie weken lang een gefermenteerd melkdrankje op basis van de *Lactobacillus casei* Shirota of een placebo.⁹ Aan het eind van de studieperiode was de stemming van de probioticagroep niet veranderd ten opzichte van de

“... gemiddeld gelukkiger als ze het probioticum tot zich hadden genomen.”

placebogroep. De meting vond plaats aan de hand van vragenlijsten. Maar als men uitsluitend keek naar de mensen waarvan de stemming zich aan het begin van de studie in het laagste tertiel bevond, dan bleek deze groep in vergelijking met de placebogroep gemiddeld gelukkiger te zijn geworden als ze het probioticum tot zich hadden genomen.

Een andere studie met 55 gezonde mannen en vrouwen liet verbetering zien in de stemming en stress over een periode van 30 dagen.¹⁰ De studie werd gedaan met een mengsel van *Lactobacillus helveticus* R0052 en *Bifidobacterium longum* of placebo. Naast een zelfevaluatie werd stress ook bepaald aan de hand van de hoeveelheid cortisol in 24-uurs-urinemonsters. Die meting bevestigde dat de probiotica in vergelijking tot placebo tot lagere stressniveaus leidden.

Aandacht en oplettendheid

Een ander onderzoek maakte gebruik van neuro-imaging (fMRI) en liet een verbetering zien in de

hersengebieden die betrokken zijn bij aandacht en oplettendheid.¹¹ Tijdens de fMRI-meting kregen 36 deelnemers foto's te zien van angstige gezichten. Bij deelnemers die voorafgaand aan de meting vier weken lang een probioticamix hadden gekregen, was er duidelijk minder activiteit dan bij de controlegroep in de delen van de hersenen die betrokken zijn bij de verwerking van emotionele, somatosensorische en interoceptieve signalen in de somatosensorische cortex, het eiland van Reil en het periaqueductale grijs. De onderzoekers denken daarom dat probiotica in staat zijn de neurale activiteit naar aanleiding van emotionele informatie te verminderen of te ‘dempen’.

Hoe bacteriën ons sturen

Welke mechanismen zouden kunnen leiden tot deze veranderingen? En wat is oorzaak en wat is gevolg? Daar is nog niet veel zicht op. Er is meer onderzoek nodig naar de manier waarop de communicatie verloopt tussen darmflora en het brein, maar onderzoekers in dit veld denken aan de volgende verklaringen.

1. Interacties tussen bacteriën en het zenuwweefsel rond de darm

In vitro-onderzoek heeft laten zien dat bacteriën de reactie van de darm op elektrochemische prikkels wijzigen (letterlijk dus: ‘de prikkelbaarheid’).¹²⁻¹⁵ Verder produceren darmbacteriën een aantal neurotransmitters door het metaboliseren van onverteerbare vezels. Tot nu toe kennen we de volgende relaties: *Bacillus* met dopamine en noradrenaline, *Bifidobacteria* met GABA, *Enterococcus* en *Streptococcus* met serotonine, *Escherichia* met noradrenaline en serotonine, *Lactobacilli* met GABA and acetylcholine. Hoewel het definitieve bewijs nog ontbreekt, lijkt het aannemelijk dat deze neurotransmitters de prikkeloverdracht in het zenuwweefsel rond de darm kunnen beïnvloeden.¹⁶⁻¹⁸

2. Rechtstreeks contact met de nervus vagus

De nervus vagus coördineert de parasymphatische activiteit in het lichaam zoals de hartslag en de darmmotiliteit. Studies bij proefdieren wijzen erop dat de nervus vagus bemiddelt bij de communicatie tussen probiotica en de effecten in het brein. De nervus vagus bevat ook sensorische activiteit en kan informatie over



■ Depressie is een psychiatrische aandoening die in verband is gebracht met de darmflora. Een ontstekingsreactie kan op gang gebracht worden en tot een depressie leiden.

de organen terugkoppelen naar het brein, zoals betreffende voeding, beweging en stress.¹⁹⁻²²

3. Korteketenvezuren, darmhormonen en andere metabolieten

De darmflora produceert allerlei producten die een interactie kunnen aangaan met de gastheer. De verticing van plantaardige vezels door de darmflora produceert bijvoorbeeld korteketenvezuren (SCFA's) zoals acetaat, lactaat, butyraat en propionaat.^{23,24} Deze vezuren worden door de gastheer opgenomen via de dikke darm. Terwijl het grootste deel richting lever en spieren gaat, belandt een klein deel in het centrale zenuwstelsel en dat heeft mogelijk psychotrope effecten²⁵ en effecten op de HPA-as²⁶.

4. Modulering van het immuunsysteem

Vriendelijke bacteriën en prebiotica communiceren met receptoren in de darmwand. Dit leidt tot een afname van inflammatoire cytokinen en daarmee tot vermindering van laaggradige ontstekingen.^{27,28} Inflammatoire cytokinen kunnen ook de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière vergroten waardoor ziekteverwekkers een kans krijgen.²⁹ Cytokinen beïnvloeden de concentratie van verschillende neurotransmitters zoals van serotonine, dopamine en glutamaat. Bovendien kunnen ze in het brein de productie van inflammatoire prostaglandines stimuleren, wat ontstekingsprocessen voortbrengt.³⁰

“*Lactobacillus rhamnosus GG* verbetert de barrièrefunctie”

Inflammatoire cytokinen verstoren de barrièrefunctie van de darm.³¹ Omgekeerd verbetert *Lactobacillus rhamnosus GG* de barrièrefunctie door de signaaloverdracht van inflammatoire cytokinen te remmen.³²

Wat onze stemming doet met de darmflora

Stress heeft een belangrijk effect op de functionele aspecten van de darm.³³ Glucocorticosteroiden zoals cortisol en corticosteron verstoren de barrièrefunctie van de darm waardoor het epitheel doorlaatbaar wordt voor (darm)bacteriën wat een ontstekingsreactie op gang brengt.³⁴ Dit proces kan op zijn beurt geassocieerd wor-

den met depressie.³⁵ Suppletie met *Bifidobacterium* of *Lactobacillus* kan de barrièrefunctie herstellen en een lekke darm bij ratten en muizen als gevolg van stress verminderen.^{36,37}

Conclusie

In 2016 verscheen een overzichtsartikel waarin werd gesteld dat er nog veel onduidelijk is en bij voorkeur opgehelderd zou moeten worden.³⁸ De auteurs vermoeden dat psychobiotica een veel bredere definitie verdienen dan darmbacteriën alleen. Ook bepaalde prebiotica - in het bijzonder fructanen en oligosaccharides - zouden tot de psychobiotica gerekend moeten worden, omdat de fermentatie ervan de bacteriesamenstelling en bacterie-activiteit in de darm verandert. Kortom, zoals wel vaker het geval is wanneer het over probiotica gaat, er zijn meer vragen dan antwoorden. We weten dat er interactie is tussen het brein en het microbioom, maar we kunnen die interactie nog niet sturen of precies duiden.

1. Sudo N, Chida Y, [..], Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558:263-275
2. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74:720-726
3. Gershon MD. *The Second Brain. Your gut has a brain on its own.* HarperCollins Books 1999
4. Dowlati Y, Herrmann N, [..], Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:446-457
5. Heldt SA, Stanek L [..], Ressler KJ. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry* 2007; 12:656-670
6. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:73-83
7. Desbonnet L, Garrett L, [..], Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170:1179-1188
8. Gareau MG, Jury J, [..], Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut* 2007; 56:1522-1528
9. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:355-361
10. Messaoudi M, Lalonde R, [..], Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus*

helveticus R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2010; 105:755–764

11. Tillisch K, Labus J, [..], Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144:1394–1401

12. Bercik P, Park AJ, [..] Verdu EF. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication. *Neurogastroenterol. Motil* 2011; 23:1132–1139

13. Kunze WA, Mao YK, [..] Bienenstock J. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med* 2009; 13:2261–2270

14. Ma X, Mao YK, [..], Kunze W. *Lactobacillus reuteri* ingestion prevents hyperexcitability of colonic DRG neurons induced by noxious stimuli. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296:G868–G875

15. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:701–712

16. Barrett E, Ross RP, [..], Stanton C. *g*-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012; 113:411–417

17. Dinan TG, Stilling RM, [..], Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015; 63:1–9

18. Lyte, M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 2011; 33:574–581

19. Thayer JF, Sternberg EM. Neural concomitants of immunity: focus on the vagus nerve. *Neuroimage* 2009; 47, 908–910

20. de Haan JJ, Hadfoune M, [..] Buurman WA. Lipid-rich enteral nutrition regulates mucosal mast cell activation via the vagal anti-inflammatory reflex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305:G383–G391

21. Mezzacappa ES, Kelsey RM, [..], Sloan RP. Vagal rebound and recovery from psychological stress. *Psychosom Med* 2001; 63:650–657

22. Spalding TW, Jeffers LS, [..], Hatfield BD. Vagal and cardiac reactivity to psychological stressors in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:581–591

23. Horn T, Klein J. Neuroprotective effects of lactate in brain ischemia: dependence on anesthetic drugs. *Neurochem Int* 2013; 62:251–257

24. Moretti M, Valvassori SS, [..] Quevedo J. Behavioral and neurochemical effects of sodium butyrate in an animal model of mania. *Behav Pharmacol* 2011; 22:766–772

25. Sun J, Wang F, [..], Liu J. Antidepressant-like effects of sodium butyrate and its possible mechanisms of action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Neurosci Lett* 2016; 618:159–166

26. Gagliano H, Delgado-Morales R, [..], Armario A. High doses of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate trigger a stress-like response. *Neuropharmacology* 2014; 79:75–82

27. Bode L, Kunz C, [..], Rudloff S. Inhibition of monocyte, lymphocyte, and neutrophil adhesion to endothelial cells by human milk oligosaccharides. *Thromb Haemost* 2004; 92:1402–1410

28. Eiwegger T, Haidl P, [..] Szépfalusi Z. Prebiotic oligosaccharides: in vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:1179–1188

29. McCusker RH, Kelley KW. Immune–neural connections: How the immune system’s response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol* 2013; 216:84–98

30. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013; 246:199–229

31. Wang F, Graham WV, [..], Turner JR. Interferon- γ and tumor necrosis factor- γ synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by upregulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol* 2015; 166:409–419

32. Donato KA, Gareau MG, [..], Sherman PM. *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates interferon- γ and tumour necrosis factor- γ -induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling. *Microbiology* 2010; 156:3288–3297

33. Bharwani A, Mian MF, [..], Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63:217–227

34. Söderholm JD, Perdue MH. II. Stress and intestinal barrier function. *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280,G7–G13

35. Mass M, Kubera M, Leunis JC. The gut–brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29:117–24

36. Ait-Belgnaoui A, Durand H, [..], Theodorou V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:1885–1895

37. Zareie M, Johnson-Henry K, [..], Sherman PM. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut* 2006; 55:1553–1560

38. Sarkar A, Lehto SM, [..], Burnet PW. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals, *Trends in Neurosciences* 2016; 39 (11):763-781