

Gepersonaliseerde behandeling van de darm-brein-as bij de bipolaire stoornis en schizofrenie?

Anouk van Mourik, Bea Sloothaak, Iris Sommer, Benno Haarman

Wereldwijd zijn er 23 miljoen mensen gediagnostiseerd met schizofrenie en 60 miljoen mensen met bipolaire stoornis. Bij schizofrenie is antipsychotica veruit de meest gebruikte behandeling en bij de bipolaire stoornis geldt dat voor lithium. Veel patiënten blijven echter last houden van klachten en zijn onvoldoende geholpen met de bestaande behandelingen. Het is daarom van belang dat er verder onderzoek wordt gedaan naar andere mogelijke behandelingen voor ernstige psychotische aandoeningen.

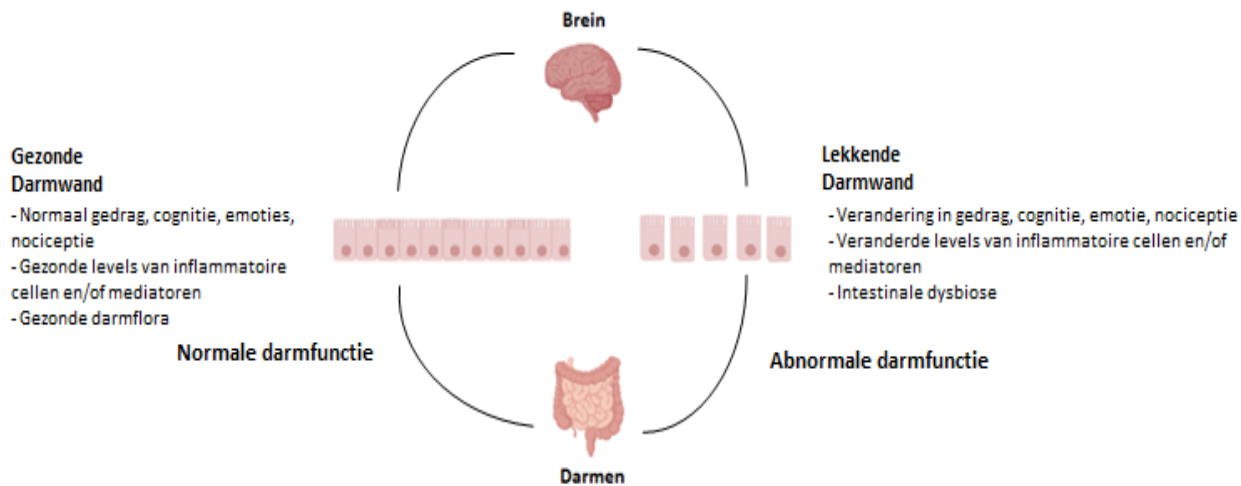
Darm-brein as

Uit onderzoek blijkt dat de verbinding tussen de darmen en het brein mogelijk een belangrijke rol speelt bij deze psychiatrische stoornissen. Tot nu toe zijn er zeven studies uitgevoerd naar het microbiom, de (genetische) samenstelling van de micro-organismen in de darmen van patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis. Verschillende onderzoeken geven een afwijking aan in de samenstelling van het microbiom maar welke microbiota juist afwijken verschilt echter. Uit onderzoek tussen patiënten met schizofrenie en gezonde controles bleek bijvoorbeeld dat de samenstelling van de bacteriën in de darm bij deze psychiatrische aandoening afwijkt van de algemene populatie. De bacteriën *Haemophilus*, *Sutterella*, *Clostridium* en *Anaerococcus* waren afgenomen bij patiënten in vergelijking met gezonde controles, terwijl *Anaerococcus* was toegenomen bij patiënten. Daarnaast viel de aanwezigheid van *Ruminococcaceae* samen met de afname van negatieve symptomen, en *Bacteroides* met een toename van negatieve symptomen (Nguyen TT, 2018). In bipolaire patiënten bleek dat de bacterie *Flavonifractor* verhoogd was ten opzichte van gezonde controles (Biedermann L, 2018). In een ander onderzoek met bipolaire patiënten was de aanwezigheid van de bacteriën *Faecalibacterium* en *Ruminococcaceae* juist verlaagd, en *Actinobacterie* en *Coriobacteria* overmatig aanwezig in vergelijking met een gezonde populatie (Painold A, 2018).

Darmklachten zijn vaak ook een bijverschijnsel bij deze psychiatrische aandoeningen. Er zijn aanwijzingen dat de doorlaatbaarheid van de darmwand bij een deel van de patiënten verhoogd is, wat men ook wel *het 'leaky gut syndrome'* noemt (Rudzki & Szulc, 2018). Door dit verschijnsel komen delen van bacteriën uit de darmen het bloed in, en wordt het immuunsysteem geactiveerd. Dit roept een immunoreactie op en verklaart mogelijk waarom patiënten vaker last krijgen van darmklachten (Dickerson, Severance, & Yolken, 2017). Daarnaast draagt het hierdoor geactiveerde immuunsysteem waarschijnlijk op een negatieve manier bij aan de psychische ontregeling bij deze patiënten (figuur 1). Omwille van het bestaan van deze communicatie tussen de darmen en het brein, kan het nuttig zijn de darmproblemen te verhelpen met als mogelijk gevolg dat de psychische klachten ook verminderen. Het kan daarbij dus belangrijk zijn om

te kijken naar behandelingen die de doorlaatbaarheid van de darmwand verminderen en de balans van de bacteriën in de darm veranderen.

Figuur 1. Darm-Brein as. Een verhoogde doorlaatbaarheid van de darmwand heeft zowel effect op verandering in het brein als in de darmen



Probiotica

Aangezien patiënten met psychiatrische stoornissen, zoals schizofrenie en bipolaire stoornis, naast de psychiatrische klachten vaak ook kampen met darmklachten, zou behandeling met probiotica mogelijk een uitkomst zijn (Genedi, Janmaat, Haarman, & Sommer, 2019). Probiotica zijn levende micro-organismen die een positief effect op de gezondheid kunnen hebben van de gastheer, in ons geval de patiënt. U kent de term waarschijnlijk wel van de yoghurt drankjes, die beweren de stoelgang te verbeteren bij personen die gevoelig zijn voor verstopping. Zo ver zitten ze er niet naast. Er is namelijk aangetoond dat de probiotica die deze gezondheidsclaim maken, de bacteriebalans in evenwicht brengt. Probiotica hebben als belangrijk voordeel dat ze vaak geen bijwerkingen hebben.

Het is bekend dat behandelingen die inwerken op het immuunsysteem, zoals probiotica, breed effectief zijn. Dit betekent dat in vergelijking met traditionele behandeling met antidepressiva of antipsychotica, het voor de werking waarschijnlijk veel minder uitmaakt welke symptomen behandeld moeten worden. Dit komt omdat probiotica, doordat zij de verstoringen van het immuunsysteem beperken, een aangrijpingspunt hebben dat breder aangrijpt dan door beïnvloeding van de meer specifieke neurotransmitters, wat het aangrijpingspunt is van de antidepressiva of antipsychotica. Eerder onderzoek naar het effect van probiotica in patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornis liet zien dat probiotica darmklachten verminderde (Tomasik, Yolken, Bahn, & Dickerson, 2015). Recent onderzoek heeft daarnaast laten zien dat patiënten die bepaalde probiotica gingen nemen, nadat zij opgenomen waren geweest vanwege een manie, later minder vaak terugvielen dan patiënten die een placebo

kregen (Dickerson et al., 2018). Hoewel er aanwijzingen zijn om te veronderstellen dat probiotica een gunstig effect kan hebben op psychische klachten en het functioneren op gebied van taal en geheugen, bestaat een eenduidig antwoord hierover nog niet. (Reininghaus et al., 2018).

Het aangrijpingspunt van probiotica op de doorlaatbaarheid van de darmwand, biedt ook unieke mogelijkheden om het gebruik ervan meer af te stemmen op de individuele patiënt. Hierbij komt een biomarker van pas die gemeten kan worden in het bloed namelijk, LBP (lipopolyschariden bindend proteïne). Het lichaam maakt LBP dat bindt aan LPS (lipopolysachariden). Dit bevindt zich op de membranen van gramnegatieve bacteriën waarvan delen door de darmwand in het bloed komen. Verschillende indicatiewaardes voor de doorlaatbaarheid van de darm zoals LBP kunnen getest worden en geven een beeld van de mate van doorlaatbaarheid van de darmwand. Calprotectine, dat in ontlasting gemeten kan worden, is een andere mogelijk relevante biomarker, omdat het de mate van ontsteking van de darm meet. Onderzoek moet uitwijzen of aan de hand hiervan beslist kan worden of, bij welke patiënten en in welke mate probiotica zinvol gebruikt kunnen worden (Haarman, n.d.).

Verder Lezen

Biedermann L, Z. J.-M. (2018). Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One*.

Dickerson, F., Adamos, M., Katsafanas, E., Khushalani, S., Origoni, A., Savage, C., ... Yolken, R. H. (2018). Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disorders*, 1–8. <https://doi.org/10.1111/bdi.12652>

Dickerson, F., Severance, E., & Yolken, R. (2017). The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.010>

Genedi, M., Janmaat, I. E., Haarman, B. (Benno) C. M., & Sommer, I. E. C. (2019). Dysregulation of the gut–brain axis in schizophrenia and bipolar disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 1. <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000499>

Haarman, B. C. M. (n.d.). Gastrointestinal treatment of severe mental disorders (GUTS) - Intestinal inflammation and permeability to predict treatment effect add-on. Retrieved from <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geestelijke-gezondheid-ggz/programmas/project-detail/onderzoeksprogramma-ggz/gastrointestinal-treatment-of-severe-mental-disorders-guts-intestinal-inflammation-and-permeabi/>

- Nguyen TT, K. T. (2018). Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. *Schizophr Res* .
- Painold A, M. S. (2018). A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar disorders*, 1-10.
- Reininghaus, E. Z., Wetzlmair, L.-C., Fellendorf, F. T., Platzer, M., Queissner, R., Birner, A., ... Dalkner, N. (2018). The Impact of Probiotic Supplements on Cognitive Parameters in Euthymic Individuals with Bipolar Disorder: A Pilot Study. *Neuropsychobiology*, 1–8. <https://doi.org/10.1159/000492537>
- Rudzki, L., & Szulc, A. (2018). “Immune Gate” of psychopathology-The role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9(MAY). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00205>
- Tomasik, J., Yolken, R. H., Bahn, S., & Dickerson, F. B. (2015). Immunomodulatory Effects of Probiotic Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biomarker Insights*. <https://doi.org/10.4137/BMI.S22007>