

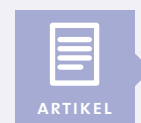
# Microbioom en psychiatrie: autisme als voorbeeld

G.M. MARIJNISSEN, R.D. ZWITTINK, E.J. KUIJPER, E.F. VAN FURTH

- ACHTERGROND** Het microbioom speelt een belangrijke rol in de geneeskunde. Ook voor de psychiatrie is het zinvol na te gaan wat op dit moment de betekenis van het microbioom is voor pathogenese en behandelpraktijk bij psychiatrische stoornissen. In de spreekkamer worden vandaag de dag steeds vaker door patiënten, ouders en kinderen vragen gesteld naar de invloed van en de mogelijkheden tot beïnvloeding van de microbiota.
- DOEL** Het in kaart brengen van de kennis uit de beschikbare literatuur met betrekking tot de relatie tussen het microbioom, gedrag en psychiatrische stoornissen in het algemeen, en autisme in het bijzonder.
- METHODE** Narratief literatuuroverzicht op grond van zoekopdrachten in de databases PubMed en PsycINFO met de zoekwoorden microbiota, microbiome, microorganisms, mental disorders en psychiatric disorder; autism spectrum disorder, autistic disorder, autistic en autism.
- RESULTATEN** Het aantal publicaties over de wederzijdse beïnvloeding van de samenstelling van het microbioom en menselijk gedrag is groot. De samenstelling van het microbioom in de darmen heeft effect op menselijk gedrag. Er is sprake van subtiele, fijn gereguleerde, systeembioologische over-en-weerbeïnvloeding. Placebogecontroleerd onderzoek naar effecten van interventies gericht op het microbioom is momenteel beperkt.
- CONCLUSIE** Het is te vroeg om definitieve uitspraken te kunnen doen over de mogelijkheden van diagnostiek en therapie gericht op het microbioom bij psychiatrische stoornissen. Verder wetenschappelijk onderzoek is noodzakelijk. Hoe de microbiota een cruciale rol spelen in onze biochemische homeostase wordt steeds duidelijker.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)2, 131-140

**TREFWOORDEN** autisme, hersen-darm-as, microbioom



ARTIKEL



Het microbioom, de door Nobelprijswinnaar Joshua Lederberg geïntroduceerde term voor het collectieve genoom van alle micro-organismen die in de mens huizen, is niet meer weg te denken uit de moderne geneeskunde. In mei 2016 concluderen Harris en Wiersinga al in hun commentaar in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* dat het negeren van de fysiologie van het microbioom de patiënt zelfs kan schaden of benadelen. Disbalans of verstoring van deze micro-organismen is geassocieerd met een breed scala aan medische aandoeningen, waaronder auto-immuunziekten, allergieën, obesitas en infecties. Inmid-

dels zijn er ook steeds meer data beschikbaar die een potentiële rol van het microbioom bij gedragen psychische stoornissen aantonen.

In 1999 noemde Michael Gershon het zenuwstelsel van onze darmen in zijn gelijknamige boek 'ons tweede brein'. Er zijn honderden miljoenen neuronen die de hersenen verbinden met het darmzenuwstelsel, ter regulatie van de werking van het spijsverteringskanaal, met als belangrijkste innerverende zenuw de N. vagus. Dit tweede brein is qua complexiteit vergelijkbaar met de neuronen in het ruggenmerg.

Het is zinvol na te gaan wat op dit moment de betekenis van het microbiom is voor pathogenese en behandelpraktijk. In dit overzichtsartikel beschrijven wij de huidige kennis omtrent de relatie tussen het darmmicrobiom, gedrag en psychiatrische aandoeningen in het algemeen, en autisme in het bijzonder.

## HET MENSELIJK MICROBIOM

Het menselijk lichaam huisvest een dynamisch microbiel systeem, ofwel microbiota, dat bestaat uit bacteriën, archaea, schimmels en virussen. De bewustwording van de cruciale rol van deze micro-organismen voor de fysiologie van de mens heeft geleid tot een nieuw tijdperk in de biologie en de geneeskunde, waardoor het aantal studies naar een relatie tussen de menselijke microbiota en gezondheid en ziekte snel toeneemt.

Omdat bacteriën de hoogste celdichtheid bereiken, wordt de bacteriële fractie van de microbiota het meest bestudeerd. Op dit moment zijn de technische ontwikkelingen nog niet zover dat er een betrouwbare fingerprint kan worden gemaakt van de aanwezigheid van schimmels en virussen in de microbiota. Er worden wel flinke vorderingen gemaakt en er is met name veel interesse voor de rol van bacteriofagen (virussen die bacteriën infecteren) die van invloed kunnen zijn op de samenstelling van de bacteriële flora.

Men schat dat de verhouding van bacteriële tot menselijke cellen ongeveer 1:1 is, afhankelijk van het colonvolume, het bloedvolume, de bacteriedichtheid van de dikke darm en hematocrietwaarde (Sender e.a. 2016). Het maag-darmkanaal is de dichtstbevolkte locatie van het menselijk lichaam, variërend van  $10^4$ - $10^8$  bacteriën per milliliter darminhoud in de dunne darm tot  $10^{10}$ - $10^{11}$  bacteriën per gram feces in de dikke darm van volwassenen.

De samenstelling van de volwassen darmmicrobiota is over het algemeen stabiel en bestaat voornamelijk uit soorten binnen de fyta *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* en *Verrucomicrobia*. Elk individu huisvest ongeveer duizend verschillende bacteriesoorten in zijn of haar darmen, met een specifieke samenstelling en diversiteit die onder andere worden beïnvloed door levensstijl en voedingsfactoren (Lozupone e.a. 2012). Daarnaast huisvest men nog andere microbiomen in het lichaam, bijvoorbeeld in de mondholte, de geslachtsorganen en op de huid.

## Microbiota en darmproblemen

De darmmicrobiota dragen bij aan de menselijke fysiologie door deelname aan metabolisme, bieden van resistentie tegen pathogenen, wisselwerking met het immuunsysteem en beïnvloeding van orgaanontwikkeling. Het genoom van de microbiota, dat collectief het microbiom

## AUTEURS

**GODFRIED M. MARIJNISSEN**, kinder- en jeugdpsychiater, YOUZ Polikliniek Leiden, Leiden.

**ROMY D. ZWITTINK**, onderzoeker en coördinator, Center for Microbiome Analyses and Therapeutics (CMAT), Medische Microbiologie, LUMC, Leiden.

**ED J. KUIJPER**, medisch microbioloog, hoofd CMAT en hoogleraar Experimentele bacteriologie, LUMC, Leiden.

**ERIC F. VAN FURTH**, directeur GGz Rivierduinen Eetstoornissen Ursula, en bijzonder hoogleraar Eetstoornissen, afd. Psychiatrie, LUMC, Leiden.

## CORRESPONDENTIEADRES

G.M. Marijnissen, YOUZ Polikliniek Leiden, Vondellaan 55, 2332 AA Leiden.  
E-mail: g.marijnissen@youz.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-8-2019.

vormt, verschaft ons eigenschappen die, evolutionair gezien, niet door de mens zelf ontwikkeld zijn. Er ontstaat het beeld van een 'superorganisme', waarbij mensen samengesteld zijn uit microbiële en humane cellen, die in intensieve interactie genetische informatie aggregeren en een fenotype vormen.

Tot dusver is een afwijkende samenstelling van de darmmicrobiota, ook wel dysbiose genoemd, in verband gebracht met de progressie van talrijke ziekten, zoals obesitas, metabool syndroom, auto-immuunziekten, prikkelbaredarmsyndroom en chronische darmontsteking. In de meeste gevallen blijft het echter onduidelijk of een dysbiose oorzaak, bijdrage of gevolg is.

Experimenten waarin specifieke bacteriën, een consortium van bacteriën, of complete microbiota worden getransplanteerd naar gezonde of zieke gastheren, zijn tot op heden het meest geschikt voor het aantonen van een oorzakelijk verband tussen de darmmicrobiota en de gezondheid (Turnbaugh e.a. 2006, van Nood e.a. 2013). Alleen voor recidiverende infecties met *Clostridioides difficile* is een duidelijk gunstig effect van fecesmicrobiota-transplantaties (FMT) aangetoond; voor andere aandoeningen als colitis ulcerosa en prikkelbaredarmsyndroom zijn de resultaten nog teleurstellend. Op dit moment worden de patiënten die behandeld zijn met FMT ook psychologisch gevolgd om veranderingen te kunnen waarnemen die mogelijk met de FMT samenhangen (NDFB, LUMC 2019).

## Nieuwe onderzoeksmethoden

Lange tijd bestond het bestuderen van de darmmicrobiota uit kweken, isoleren en karakteriseren van microbiële stammen, met de beperking dat deze manier van werken zeer selectief is voor gemakkelijk te kweken micro-organismen. Snelle technologische ontwikkelingen, in combinatie met de vooruitgang op het gebied van analyse van complexe datasets, stelt onderzoekers nu in staat de samenstelling en functie van de microbiota te bepalen met DNA (metagenomica), RNA (metatranscriptomica), eiwitten (metaproteomica) en metabolieten (metabolomica). Echter, sequenzen van het 16S ribosomaal RNA-gen, bestaande uit geconserveerde en variabele regio's, wordt tot op heden het meest toegepast om de bacteriële microbiota te bepalen, met als voordeel dat de kosten en complexiteit relatief laag zijn, en als nadeel dat classificatie verder dan genusniveau vaak onbetrouwbaar is en er geen inzicht in de functionaliteit door wordt verkregen. Het Human Microbiome Project (HMP 2012) streeft naar een geïntegreerde 'systeemmetagenomica'-benadering, waarmee de structuur van de microbiële gemeenschap, hun genen, hun genexpressie en hun metabolisme in kaart worden gebracht.

Sinds 2015 is er een 'nieuwe' wetenschap bij gekomen, de zogenaamde culturomica. Met sterk verbeterde kweektechnieken blijken er veel meer bacteriesoorten in het maag-darmkanaal voor te komen dan met de moleculaire technieken kunnen worden aangetoond en vindt men regelmatig nieuwe soorten.

### DEFINITIES EN METHODIEK

De snelle ontwikkelingen in het microbiomveld gaan gepaard met verwarring omtrent terminologie en met het ontbreken van algemene instemming betreffende analysemethoden en interpretatie van bevindingen.

De termen 'microbiota' en 'microbiom' worden veelal door elkaar gebruikt, en de term 'microbiom' wordt op twee manieren toegepast: 1. het collectieve genoom van alle micro-organismen in een habitat, en 2. alle micro-organismen, hun collectieve genoom en de omgevingsfactoren in een habitat. Daarnaast worden er verschillende termen gebruikt voor eenzelfde analysemethode (bijvoorbeeld 16S-sequencing, 16S-analyse, 16S-metagenomica), die alle de lading niet dekken. Dit probleem is erkend, en in 2015 werd een éénduidige vocabulaire voor microbiomonderzoek voorgesteld (Marchesi & Ravel 2015).

Het microbiom kan op verschillende niveaus en met verschillende technieken worden bestudeerd. De verscheidenheid aan technieken, in combinatie met verschillen in het verzamelen, opslaan en verwerken van monsters, maakt het vrijwel onmogelijk om resultaten van studies direct naast elkaar te leggen. Daarnaast is het meenemen

van goede positieve en negatieve controlegroepen niet vanzelfsprekend bij microbiomonderzoek.

Bewustwording van deze beperkingen heeft ertoe geleid dat standaardisatie van procedures voor microbiomonderzoek momenteel erg in de belangstelling staat. Doel is niet om methoden in alle laboratoria gelijk te krijgen, maar om methoden te standaardiseren binnen een lab of onderzoeksproject. Verscheidenheid aan methoden tussen onderzoeksgroepen bevordert namelijk het loskoppelen van methode en resultaten. Met andere woorden, bevindingen aangetoond door verschillende methoden zijn geloofwaardiger.

Elke methode heeft voor- en nadelen. Valles-Colomer e.a. (2019) geven een concreet en visueel voorbeeld van de beperking van methodes die relatieve abundantie van soorten als uitkomst hebben, zoals het veelgebruikte 16S rRNA gen amplicon sequencing. Een toename in relatieve abundantie kan namelijk het gevolg zijn van het behouden van de aanvankelijke aantallen in een algemeen afnemende bacteriële gemeenschap.

Het microbiom wordt vaak onderzocht in het kader van ziekte en gezondheid. Echter, er zijn tot op heden geen alomvattende definities voor een gezond microbiom en dysbiose. Dysbiose kan men beschouwen als een afwijking ten opzichte van een gebalanceerde microbiële ecologie, welke nadelige gezondheidseffecten induceert, verlegt of verergert. De status van het microbiom kan worden gekenmerkt door aanwezige soorten en hun functionele eigenschappen, en door ecologische aspecten zoals diversiteit, stabiliteit en veerkracht.

Het microbiom vertoont een grote mate van persoonsgebonden variatie, hetgeen het definiëren van een gezond microbiom bemoeilijkt. Er is zodoende een verschuiving gaande in de richting van personalised medicine. Daarnaast geven grote populatiestudies met gezonde deelnemers, zoals het Human Microbiome Project, meer inzicht in deze kwestie.

Ten slotte is het belangrijk te beseffen dat het overgrote deel van microbiomstudies associaties aantoont, en geen causale verbanden. Daarom noemt men deze ook wel *microbiome-wide association studies*. Dit type onderzoek heeft, ondanks zijn beperkingen, tot vele inzichten geleid en is belangrijk in het kader van hypothesevorming en het motiveren van verder onderzoek.

Het microbiomveld is een relatief nieuw onderzoeksgebied, en met de toename van kennis en ervaring is er ook een toename in studies naar onderliggende mechanismen en causaliteit. Denk hierbij aan microbiotatransplantaties in mensen en dieren, en aan gebruik van op Kochs postulaten gebaseerde methoden (Surana & Kasper 2017). Hoewel de rol van een gezond microbiom in bescherming tegen somatische aandoeningen volop in de belangstelling

staat en een prominente plaats heeft gekregen in de nationale wetenschapsagenda, is er nog relatief weinig aandacht voor onderzoek naar de relatie tussen het microbioom en de psyche van de mens.

## DE HERSEN-DARMAS

De hersenen en de darmen staan met elkaar in verbinding via tweerichtingsverkeer langs neuronale, hormonale, en immunologische systemen. Emotie- en cognitieregulatienetwerken in de hersenen zijn gekoppeld aan primaire gastro-intestinale functies, en aan mechanismen zoals immuunactivatie, darmpermeabiliteit en functioneren van entero-endocriene cellen. Deze hersen-darmas wordt op zijn beurt beïnvloed door de darmmicrobiota via lokale interactie met enterocyten en darmzenuwstelsel, maar ook door interactie met het centraal zenuwstelsel op afstand via geproduceerde neurotransmitters en metaboliëten. Daarom wordt ook wel gesproken van de microbiota-hersen-darmas: zie **FIGUUR 1** (Schmidt 2015).

Dierstudies hebben aangetoond dat de darmmicrobiota essentieel zijn voor de normale ontwikkeling van het enterisch en centraal zenuwstelsel. Het ontbreken of verstoren van de darmmicrobiota ontregelt bijvoorbeeld sensorische en motorische functies, hetgeen resulteert in vertraagde maaglediging en darmpassage (Husebye e.a.

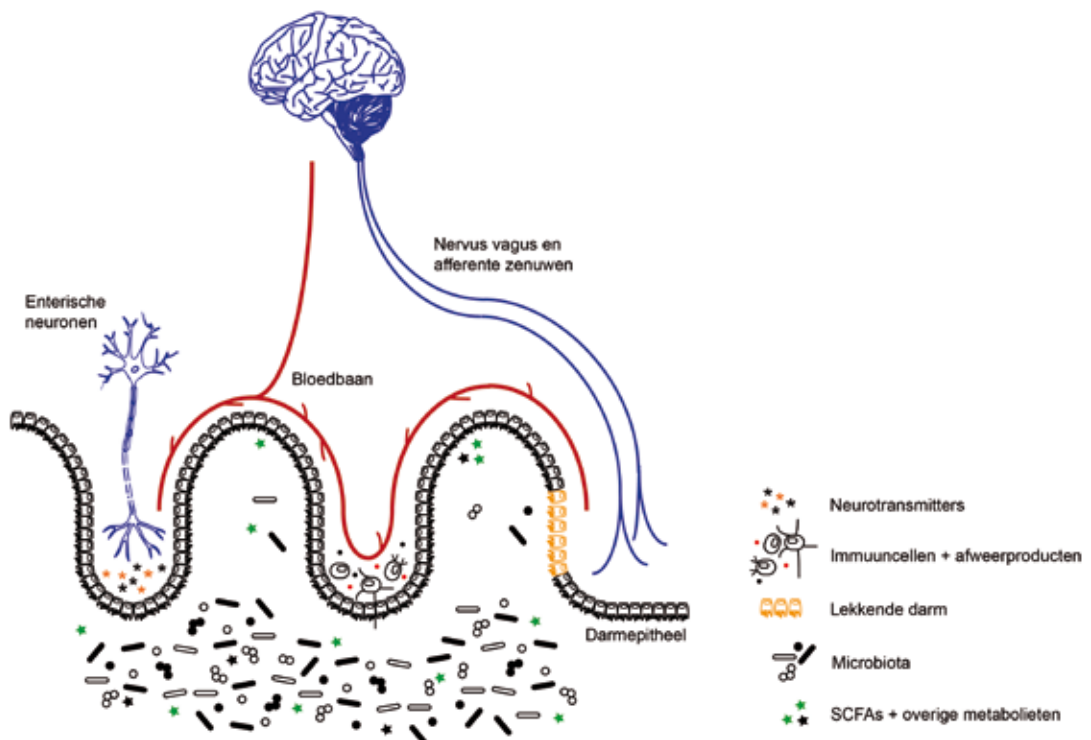
2001). Naast het effect van een verstoorde microbiota op de darmfunctie, geeft de hoge comorbiditeit tussen darm- en psychiatrische stoornissen aan dat de microbiota, via de hersen-darmas, mogelijk een rol spelen in het ontstaan of voortbestaan van die stoornissen. Inmiddels zijn er steeds meer data beschikbaar die een potentiële rol van de microbiota bij gedrag, angst, depressie en autisme ondersteunen.

## DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK

De meest overtuigende aanwijzingen voor de invloed van de microbiota op stress, angst en gedrag komen uit onderzoek met kiemvrije, specifiek-pathogeen-vrije en gnotobiotische knaagdieren. Deze dieren worden middels een sectio geboren, groeien op in steriele kooien, en kunnen al dan niet worden blootgesteld aan één of meerdere bacteriesoorten.

Ontbreken of verstoren van het microbioom bij muizen veroorzaakt gedrag dat veel overeenkomsten vertoont met menselijke angst, depressie en zelfs autisme (Dinan & Cryan 2015). Daarnaast vertonen kiemvrije muizen gedrag van dieren waarvan microbioom naar hen was overgebracht. Zo werden muizen die genetisch voorbestemd waren tot voorzichtig gedrag, opvallend explorerend; terwijl meer uitdaging zoekende dieren zich terughoudend gingen gedragen (O'Mahony e.a. 2010). Bewerkstelling

**FIGUUR 1** Interactie tussen het microbioom en de hersenen: tweerichtingsverkeer via neuronale, hormonale en immunologische systemen



van een dusdanig effect is echter niet enkel haalbaar via het overbrengen van de gehele microbiota. Al in 2004 toonde de onderzoeksgroep van Sudo hyperactiviteit van de HPA-as bij kiemvrije muizen aan, die genormaliseerd kon worden door blootstelling aan *Bifidobacterium infantis*, maar juist verergerde door *Escherichia coli* (Sudo e.a. 2004).

De invloed van de microbiota op stress en angst kan dus sterk afhankelijk zijn van specifieke bacteriesoorten. Bij muizen met pathologische angst, oefenden twee *Bifidobacterium*-stammen een stamspecifiek effect uit tijdens de bestrijding van angstig en depressief gedrag, waarin beide stammen effectiever waren dan escitalopram (Savignac 2015). In een studie met de gedwongen zwemtest werd depressief gedrag evenzeer verminderd door *B. infantis* als door citalopram (Desbonnet e.a. 2010).

Voordat het microbioom toegepast kan worden als therapeutische interventie, is er nog veel onderzoek nodig naar de precieze rol van de verschillende bacteriesoorten en de mechanismen waarmee darmbacteriën communiceren met de hersenen. Waarschijnlijk zijn meerdere systemen, het neurale, endocriene, immuun- en metabole systeem, gelijktijdig betrokken bij informatieoverdracht tussen de microbiota, darmen en hersenen. Via de invloed van het centrale zenuwstelsel op gastro-intestinale en immuunfuncties wordt de samenstelling van de darmmicrobiota beïnvloed. De darmmicrobiota, op hun beurt, produceren neuroactieve stoffen, zoals GABA, noradrenaline en serotonine (Dinan & Cryan 2017). Invloeden van het microbioom op de hersenen lopen ook via de N. vagus en via de door microbiota geproduceerde signaalmoleculen en metaboliëten die interacteren met het immuunsysteem (Schmidt 2015).

## HUMAAN ONDERZOEK

Complementair aan de bevindingen uit dierstudies tonen meerdere humane studies een relatie aan tussen de darmmicrobiota en psychiatrische symptomen. Deze bevindingen berusten veelal op onderzoek waarin de microbiota van personen met een psychische aandoening worden vergeleken met personen zonder een dergelijke aandoening. Depressie werd zodoende geassocieerd met een darmmicrobiota waarin *Faecalibacterium* en melkzuurbacteriën *Bifidobacterium* en *Lactobacillus* minder overvloedig aanwezig zijn (Jiang e.a. 2015; Aizawa e.a. 2016). Ook bij patiënten met een bipolaire stemmingsstoornis bestond de darmmicrobiota uit minder *Faecalibacterium* (Evans e.a. 2017). *Bifidobacterium* en *Lactobacillus*-soorten waren minder vertegenwoordigd bij personen met een eerste episode van psychose (Schwarz e.a. 2018).

Waar het hierbij voornamelijk kleine associatiestudies betrof, toonde de groep van Raes, aan de hand van een groot

populatiecohort met metagenoomdata, aan dat butyraatproducerende bacteriën, waaronder *Faecalibacterium*, zijn geassocieerd met kwaliteit van leven in geval van depressie (Valles-Colomer e.a. 2019). Daarnaast toonden zij met de beschikbare genomdata van darmbacteriën aan dat deze beschikken over genen die voor enzymen coderen in het GABA- en tryptofaanmetabolisme, en zodoende een potentiële rol spelen in de microbiota-hersen-darmas (Valles-Colomer e.a. 2019).

De relatie tussen de microbiota en psychiatrische stoornissen biedt mogelijkheden voor microbiota-modulerende therapieën, waaronder dieetwijzigingen en pre- en probiotica. Aansturen op een gezond eetpatroon, met de focus op inname van voldoende vezelrijke producten, lijkt van belang tijdens de behandeling van depressie (Jacka e.a. 2017). Meerdere studies hebben een positief effect van probiotica aangetoond op stress, bipolaire stoornis, depressie en angst (Messaoudi e.a. 2011; Wallace & Milev 2017; Dickerson e.a. 2018). Echter, in enkele studies bleef een positief effect uit (Dickerson e.a. 2014; Kelly e.a. 2017). Resultaten zijn waarschijnlijk sterk afhankelijk van het type probioticum, de dosering en de condities van de patiënt. Het betreft overigens studies met kleine aantallen patiënten.

Interessant zijn ook de studies die nu worden verricht met FMT waarbij de microbiota van de patiënt worden vervangen door het microbioom van een donor. Dit is al een gebruikelijke behandeling voor patiënten met steeds terugkerende infecties met *Clostridium difficile*, maar wordt inmiddels ook in onderzoeksverband gebruikt bij patiënten met autisme, depressies, bipolaire stoornissen en angststoornissen (zie ClinicalTrials.gov).

## AUTISME

### Eerste onderzoeken

Al in 1998 opperde Ellen Bolte dat een intestinale lagegraadsinfectie met *Clostridium tetani* een rol kan spelen bij het ontstaan van autisme. Haar autistische zoon was immers aanmerkelijk beter gaan functioneren na orale behandeling met vancomycine. Naar aanleiding van deze observatie werd een groep van 10 kinderen met autisme en maag-darmklachten behandeld met vancomycine oraal; er werd bij 8 van hen een tijdelijke verbetering van de aandoening gevonden (Sandler e.a. 2000). In vervolg op deze en andere casuïstische beschrijvingen trachtten Patterson e.a. in 2007 qua etiologie van autisme invulling te geven aan de niet-gedeelde omgevingsfactoren, naast de genetische. Zij postuleerden het maternale immuunactivatiemodel (MIA-model).

Uit epidemiologisch onderzoek was gebleken dat vrouwen die tijdens hun zwangerschap langdurig hoge koorts had-

den, een bijna zeven keer zo hoge kans liepen een kind met autisme te krijgen. Met een immunostimulans induceerden zij daarom bij zwangere muizen een griepachtig beeld. Hun nakomelingen vertoonden beperkte sociale interactie, repetitief gedrag en verminderde communicatie, drie kernsymptomen van autisme. Bij die nakomelingen was ook sprake van darmlekkage, een afname van de barrièrefunctie van het darmslijmvlies. Er wordt in dit verband opgemerkt dat 40 tot 90% van de kinderen met autisme maag-darmklachten heeft.

Vijf jaar later bleken de MIA-muizennakomelingen een afwijkend microbioom te hebben, waarin twee bacterieklassen overheersten: *Clostridia* en *Bacteroidia*. In dezelfde groep vond men later dat het autistische symptomenbeeld, net als de darmlekkage, deels reversibel was door de muizen te koloniseren met *Bacteroides fragilis* (Hsiao e.a. 2013).

### Verder onderzoek

Humane studies die volgden, zijn kleine associatiestudies, waarin soms wel en soms geen verbanden worden gevonden tussen aanwezigheid en ernst van autisme en verschillende bacteriesoorten. Gondalia e.a. (2012) vonden geen verschillen in darmmicrobiota-samenstelling bij 28 individuen met autisme, samenhangend met de ernst van de autismsymptomen of ten opzichte van de referentiegroep. Enkele jaren later volgt een overzichtsartikel met 15 studies: in 11 daarvan komt, met in totaal 562 individuen, naar voren, dat er wel statistisch significante verschillen zijn tussen kinderen met en zonder autisme wat betreft voorkomen van darmbacteriën, in het bijzonder van *Firmicutes*, *Bacteroidetes* en *Proteobacteria* (Cao e.a. 2013).

In een studie in Arizona uit 2013 worden bij vergelijking van 20 kinderen met een neurotypisch beeld en 20 kinderen met een autistische stoornis minder diverse darmmicrobiota gevonden bij aanwezigheid van autistische symptomen (Kang e.a. 2013).

In 2015 is een Slovaakse pilotstudie gepubliceerd, waarin

veranderingen in fecale microbiota bij kinderen met autisme in verband worden gebracht met vaak voorkomende gastro-intestinale problemen en andere manifestaties van autisme. Verder was er sprake van een sterk positieve correlatie tussen autisme-ernst en de ernst van de gastro-intestinale disfunctie (Tomova e.a. 2015).

In een groep van 75 dertienjarigen, die gedurende het eerste half jaar van hun leven het probioticum *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) dan wel placebo hadden gekregen, werd in de placebogroep bij 17,1% van de kinderen ADHD of het syndroom van Asperger gevonden, terwijl in de probioticumgroep geen enkel kind deze stoornissen had (Pärtty e.a. 2015). Het percentage ontwikkelingsstoornissen in de placebogroep is bij deze studie hoger dan verwacht en het percentage ervan in de interventiegroep opvallend laag.

In de Simons Simplex Collectie is onderzoek gedaan naar het verband tussen het autismefenotype, functionele darmklachten en fecale microbiota. In gezinnen met één kind met autisme kon vergelijking plaatsvinden met broers en zussen zonder autisme. Obstipatie kwam vaker voor bij kinderen met autisme. Er werden echter géén verschillen gevonden in de diversiteit en samenstelling van de microbiota tussen kinderen met autisme en hun broers en zussen (Son e.a. 2015).

Samenvattend kunnen we spreken van een tendens in de richting van een bijzondere, minder diverse samenstelling van darmmicrobiota bij kinderen met een autistische stoornis in vergelijking met kinderen zonder autisme. Dit verschil komt echter niet in alle studies naar voren en ook niet in het belangwekkende onderzoek in de Simons Simplex Collectie: zie **TABEL 1**.

In mei 2019 publiceerde de groep van Mazmanian uit Pasadena een indrukwekkende, translationele studie in *Cell*. Kiemvrije muizen van beide geslachten kregen via fecesransplantatie het microbioom van mensen met autisme of dat van controlepersonen. De nakomelingen

**TABEL 1** Studies naar afwijkend microbioom bij kinderen met autisme

Eerste auteur jaar	N	Afwijkend microbioom	Afwijkende geslachten
Gondalia 2012	28	Nee	Nee
Cao 2013	562	Ja	<i>Firmicutes</i> <i>Bacteroidetes</i> <i>Proteobacteria</i>
Kang 2013	20	Ja, verlaagde diversiteit	Minder <i>Prevotella</i> , <i>Coprococcus</i> en <i>Veillonellaceae</i>
Tomova 2015	10	Ja	Lagere <i>Bacteroidetes</i> / <i>Firmicutes</i> -ratio Meer <i>Lactobacillus</i> en <i>Desulfovibrio</i>
Son 2015	59	Nee	Nee

met het autismemicrobioom van hun ouders vertoonden meer repetitief gedrag en minder sociale interactie dan de nakomelingen met het niet-autistische microbiom. Daarbij werden in de hersenen van de muizen die het autismemicrobioom ontvingen talrijke veranderingen zichtbaar in de activiteit van autismerisicogenen (Sharon e.a. 2019).

### Hypothesen autisme-darmmicrobioom

In de literatuur wordt een aantal min of meer speculatieve hypothesen beschreven omtrent het verband tussen autisme en bijzonderheden in het darmmicrobioom. Zo wordt er een rol toegeschreven aan korteketenvezuren (SCFA's), waaronder butyraat, opgenomen uit het dieet en ook geproduceerd door darmbacteriën na vertering van koolhydraten uit het dieet (MacFabe 2015). Mitochondriën kunnen hierin de biologische link zijn tussen omgevingsstressors en neurometabole afwijkingen, wordt geopperd. Darmbacteriën, die overgerepresenteerd zijn bij kinderen met autisme, in het bijzonder *Clostridia*-soorten, produceren deze korteketenvezuurmetabolieten, die potentieel toxisch zijn voor mitochondriën (Frye e.a. 2015). Verder basaal en translationeel onderzoek is noodzakelijk om onderliggende mechanismen te verhelderen. Toename van *Clostridia*-soorten is bij autisme in verschillende studies gerapporteerd (Buie 2015).

Een tweede hypothese betreft het ontbreken van verschillende enzymgekatalyzeerde reacties in het 'autismemicrobioom', die betrokken zijn bij het aminozuur glutamaat; reacties, die in het 'controlemicrobioom' wel gecodeerd werden (Heberling & Dhurjati 2015).

In een derde hypothese wordt gesproken over het belang van de relatieve balans tussen de meer inflammatoire bacteriesoorten *Clostridia* en *Desulfovibrio* en de anti-inflammatoire bifidobacteriën. Disbalans leidt dan tot een lekkende darm met een meer poreus darmepitheel met lekkage van microbiële toxinen naar het bloed tot gevolg. Dit kan mogelijk leiden tot ontstekingsverschijnselen in de hersenen en autistische ontwikkeling (Weston e.a. 2015).

Ten slotte wordt een rol geopperd voor in bloedplasma aanwezig serotonine (5HT). Het grootste deel van de serotonine in het lichaam, ongeveer 90%, wordt geproduceerd door de enterochromaffine cellen in de darm (Gershon 2013). Korteketenvezuren afkomstig van microbiota kunnen 5HT-productie door enterochromaffine cellen induceren, in vitro en bij dieren. Echter, deze cellen bevinden zich voornamelijk in de dunne darm, terwijl SCFA-productie door bacteriën voornamelijk in de dikke darm plaatsvindt. 5HT kan de bloed-hersenbarrière niet passeren: daarom verloopt de invloed van microbiota op de 5HT-omzetting in de hersenen via veranderingen van 5HT-precursorspiegels.

Tryptofaan wordt gevormd door intestinale microbiota en perifeer aanwezig tryptofaan kan de bloed-hersenbarrière passeren, waar het kan participeren in de 5HT-synthese (O'Mahony e.a. 2015). Bij meer dan 25% van de kinderen met autisme is de serotoninespiegel in het bloed verhoogd. De hypothese wordt geformuleerd dat hyperserotonemie tot verminderde peristaltiek en vervolgens tot functionele obstipatie leidt. Net als in eerdere studies wordt hier echter geen significant verband gevonden tussen hyperserotonemie en gedragsmaten (Marler e.a. 2016).

### TOEKOMST

Hoewel sommigen al claimen 'Wij zijn onze bacteriën' (Green en Guillemin, 'You are your microbes', TED-Ed 2016), is voorzichtigheid bij het anticiperen op een toekomstscenario geboden: de afgelopen zeven jaar hebben studies het microbiom in verband gebracht met aandoeningen zo divers als autisme, kanker en diabetes. Er bestaan inmiddels bedrijven die persoonlijke analyse van de samenstelling van een fecaal microbiommonster aanbieden gecombineerd met dubieuze dieetadviezen en probiotica. Men vergeet daarbij te vermelden dat verschillende analyses van hetzelfde monster qua uitkomst aanzienlijk kunnen variëren. In het verleden schreven mensen zaken die zij niet begrepen toe aan geesten. Laat het microbiom die rol niet gaan vervullen.

Daarom is het belangrijk de volgende beperkingen in gedachten te houden. Wanneer een bacterieel microbiotaprofiel wordt geanalyseerd, komt eigenlijk een catalogus van soorten en genen aan het licht. Zelfs binnen bacteriesoorten verschilt het genenpakket aanzienlijk tussen verschillende stammen. Met modernere technieken kan de gezamenlijke genetische opmaak van een fecaal monster in kaart worden gebracht, waardoor inzicht wordt verkregen in potentiële 'metabole netwerken' en de biochemische reacties, die daarin door het microbiom kunnen plaatsvinden (Hanage 2014). Deze technieken bieden aanmerkelijk meer relevante informatie dan de vroegere typering met één markergeren, het 16S-ribosomaal RNA-gen.

Het is van groot belang eerst de mechanismen van de hersen-darmas zoveel mogelijk te ontrafelen. Met de verkregen kennis kunnen dan meer placebogecontroleerde studies opgezet worden naar effecten van microbiotamoduleerende behandelingen.

De onderzoeken die hiernaar nu beschikbaar zijn, zijn relatief klein van opzet, van matige methodologische kwaliteit en nog niet gerepliceerd.


In de toekomst kunnen nieuwe organismen, genfuncties, en metabole en regulatoire netwerken gevonden worden, net als correlaties tussen de opbouw van de microbiële gemeenschap enerzijds, en gezondheid en ziekte anderzijds. Nieuwe profylactische strategieën kunnen ontwik-

keld worden, zoals toepassing van prebiotica en probiotica (The Human Microbiome Project Consortium, 2012, Nature 2). Er wordt terecht gesproken van een brede revolutie, die bestaat uit snel toenemende kennis van hoe ontsteking, microbiomdisbalans, oxidatieve stress en verminderde mitochondriële functie het hersenfunctioneren beïnvloeden.

Door de levensstijl te beïnvloeden, bijvoorbeeld middels voeding, kan het beloop van psychiatrische stoornissen mogelijk in gunstige zin beïnvloed worden. Zo zou een nieuw veld kunnen ontstaan: dat van de voedingspsychiatrie en -psychologie (Kaplan e.a. 2015). Geschikte preventieve maatregelen vroeg in het leven of corrigerende maatregelen als inzet van psychobiotica, fecale microbiotatransplantatie en plantaardige flavonoiden zullen wellicht tot de mogelijkheden gaan behoren (Petra e.a. 2015).

Toekomstig onderzoek zal moeten bevestigen of knaagdierbevindingen toepasbaar zijn op humane fysiologie en bij ziektes als prikkelbaredarmsyndroom (IBS), autisme, angst, depressie en de ziekte van Parkinson (Schmidt 2015).

Het bewijs vanuit epidemiologische of hoogkwalitatieve klinische studies voor meetbare effecten van de darmmicrobiota of modulatie ervan met dieetveranderingen, prebiotica, probiotica en antibiotica, op darm-herseninteracties of hersenfuncties is momenteel beperkt. Systeembio- logische beïnvloeding van de fijnregulatie van allerlei processen in ons lichaam door microbiota is echter aan- nemelijk.

 Marc van Kuik, informatiespecialist bij GGZ Rivierduinen, assisteerde ons bij de literatuursearch.

## LITERATUUR

- Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, e.a. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016; 202: 254-7.
- Buie T. Potential etiologic factors of microbiome disruption in autism. *Clin Ther* 2015; 37: 976-83.
- Cao X, Lin P, Jiang P, Li C. Characteristics of the gastrointestinal microbiome in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry* 2013; 25: 342-53.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-88.
- Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, e.a. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2018; 20: 614-21.
- Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Savage CL, Schweinfurth LA, e.a. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014; 16: pii: PCC.13m01579.
- Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 552-8.
- Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; 595: 489-503.
- Evans SJ, Bassis CM, Hein R, Assari S, Flowers SA, Kelly MB, e.a. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr Res* 2017; 87: 23-9.
- Frye RE, Rose S, Slattey J, MacFabe DF. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the rol of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 27458.
- Gershon MD. The second brain. A groundbreaking new understanding of nervous disorders of the stomach and intestine. New York: Harper Collins; 1999.
- Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 14-21.
- Gondalia SV, Palombo EA, Knowles SR, Cox SB, Meyer D, Austin DW. Molecular characterisation of gastrointestinal microbiota of children with autism (with and without gastrointestinal dysfunction) and their neurotypical siblings. *Autism Res* 2012; 5: 419-27.
- Green J, Guillemin K. You are your microbes. TED-Ed 2016.
- Hanage WP. Microbiology: microbiome science needs a healthy dose of scepticism. *Nature* 2014; 512: 247-8.
- Heberling C, Dhurjati P. Novel systems modeling methodology in comparative microbial metabolomics: identifying key enzymes and metabolites implicated in autism spectrum disorders. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 8949-67.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, e.a. Microbiota modulate behavioral en physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-63.
- Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012; 486: 215-21.
- Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G368-80.



- Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, e.a. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med* 2017; 15: 23.
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, e.a. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 186-94.
- Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, e.a. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* 2013; 8: e68322.
- Kaplan BJ, Rucklidge JL, Romijn A, McLeod K. The emerging field of nutritional mental health: inflammation, the microbiome, oxidative stress, and mitochondrial function. *Clin Psych Sc* 2015; 3: 964-80.
- Kelly JR, Allen AP, Temko A, Hutch W, Kennedy PJ, Farid N, e.a. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav Immun* 2017; 61: 50-9.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-30.
- MacFabe DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 28177.
- Marchesi R, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 2015; 3: 31.
- Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, Peters B, Williams KC, McDonnell E. Brief Report: whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2016; 46: 1124-30.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, e.a. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* Ro052 and *Bifidobacterium longum* Ro175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755-64.
- O'Mahony CM, Sweeney FF, Daly E, Dinan TG, Cryan JF. Restraint stress-induced brain activation patterns in two strains of mice differing in their anxiety behavior. *Behav Brain Res* 2010; 213: 148-54.
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48.
- Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res* 2015; 77: 823-8.
- Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther* 2015; 37: 984-95.
- Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen ML, e.a. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000; 15: 429-35.
- Schmidt C. Mental health: thinking from the gut. *Nature* 2015; 518: S12-5.
- Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, Kieseppä T, Orešič M, Sabuncyan S, e.a. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res* 2018; 192: 398-403.
- Sender R, Fuchs S, and Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016; 164: 337-40.
- Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, e.a. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell* 2019; 177: 1600-18.
- Son JS, Zheng LJ, Rowehl LM, Tian X, Zhang Y, Zhu W, e.a. Comparison of fecal microbiota in children with autism spectrum disorders and neurotypical siblings in the Simons Simplex Collection. *PLoS One* 2015; 10: e0137725.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, e.a. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-75.
- Surana NK, Kasper DL. Moving beyond microbiome-wide associations to causal microbe identification. *Nature* 2017; 552: 244-7.
- Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova, Babinska K, e.a. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 2015; 138: 179-87.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
- Valles-Colomer M, Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Practical guidelines for gut microbiome analysis in microbiota-gut-brain axis research. *Behav Brain Sci* 2019; 42: e78.
- Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigheelaar EF, Wang J, Tito RY, e.a. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology* 2019; 4: 623-32.
- Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, e.a. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.
- Wallace CJ, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2017; 16: 14.
- Weston B, Fogal B, Cook D, Dhurjati P. An agent-based modeling framework for evaluating hypotheses on risks for developing autism: effects of the gut microbial environment. *Med Hypotheses* 2015; 84: 395-401.

## SUMMARY

# Microbiome and psychiatry: autism as an example

G.M. MARIJNISSEN, R.D. ZWITTINK, E.J. KUIJPER, E.F. VAN FURTH

- BACKGROUND** The microbiome plays an important role in medicine. In psychiatry, it is also useful to examine the microbiome in relation to the pathogenesis and treatment of psychopathology. Nowadays, during consultation, patients and their relatives more frequently ask questions regarding the microbiome, as well as microbiome-based therapies.
- AIM** To give an overview of the current knowledge regarding the relationship between microbiome, behaviour and psychiatric disorders in general, and autism in particular.
- METHOD** A narrative literature review based on searches in the PubMed and psycINFO databases with the keywords: microbiota, microbiome, microorganisms, mental disorders, psychiatric disorder, autism spectrum disorder, autistic disorder, autistic and autism.
- RESULTS** The number of publications concerning the bidirectional relationship between gut microbiota composition and behavior is considerable. The composition of the gut microbiome affects human behavior via subtle, finely regulated, system biological bidirectional influence. Placebo-controlled research into the effects of microbiome interventions is currently limited.
- CONCLUSION** It is too early to make definitive statements about the possibilities of diagnosis and therapy aimed at the microbiome in psychiatric disorders. Further scientific research is necessary. How microbiota play a crucial role in host biochemical homeostasis is, however, becoming increasingly clearer.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)2, 131-140

**KEY WORDS** autism, gut-brain axis, microbiome