

Wetenschappelijke informatie

Uitsluitend bestemd voor zorgprofessionals, niet voor consumenten.

Probiotica en de microbiota- darm-hersenas



Probiotica en de microbiota-darm-hersenas

Hersenaandoeningen komen veel voor en lopen uiteen van psychische stoornissen tot niet aangeboren hersenletsel of een verstandelijke handicap. In Nederland lijdt ruimt één op de vier mensen aan een hersenaandoening.^[1,2] Twee veelvoorkomende hersenaandoeningen zijn depressie en migraine. Ongeveer 1 op de 5 volwassenen krijgt op enig moment in het leven last van een depressie. Dit komt jaarlijks neer op zo'n 5% van de volwassenen.^[3] Van migraine heeft meer dan 10% van de Nederlanders last.^[4,5] Hersenaandoeningen zijn vaak onzichtbaar en kunnen een enorme beperking in het dagelijks leven vormen.^[6]

De microbiota-darm-hersenas

Bij hersenaandoeningen spelen veel verschillende factoren een rol. De afgelopen jaren is uit wetenschappelijk onderzoek duidelijk geworden dat er bij diverse hersenaandoeningen ook een relatie bestaat met de darmen.^[7] Mensen met hersenaandoeningen blijken namelijk vaak last te hebben van maag-darmklachten.^[8] Omgekeerd komen klachten als depressieve stemmingen en migraine weer vaker voor bij mensen met een maag-darmaandoening, zoals prikkelbaredarmsyndroom.^[9] Dit laat zien dat er een verband is tussen de darmen en de hersenen. Dit verband wordt de darm-hersenas genoemd. Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat de darm-hersenas waarschijnlijk een rol speelt bij zowel hersenaandoeningen als maag-darmaandoeningen. De hersenen communiceren namelijk niet alleen met de darmen, maar de darmen ook met de hersenen. Recenter is duidelijk geworden dat de darmmicrobiota sterk betrokken is bij deze communicatie.^[10] Zo is er bij mensen met een hersenaandoening vaak sprake van een afwijkende samenstelling van de darmmicrobiota ten opzichte van gezonde mensen.^[7] Daarom wordt er veelal gesproken over de microbiota-darm-hersenas.^[10]

Ontdekking van de microbiota-darm-hersenas door onderzoek bij muizen

Het bestaan van de microbiota-darm-hersenas werd voor het eerst duidelijk uit onderzoeken met steriele muizen. Het brein van deze muizen zonder microbiota bleek anders te werken dan dat van muizen mét een microbiota, wat zich uitte in hun gedrag. Zo gedroegen muizen zonder microbiota zich minder angstig dan muizen met microbiota.^[11] Wanneer de darmen van steriele muizen op jonge leeftijd gekoloniseerd worden door bacteriën, normaliseert hun gedrag.^[12] Het ontbreken van de microbiota heeft ook invloed op de fysieke ontwikkeling. Steriele muizen zijn lichter van gewicht en hebben gebrekkig werkende darmen. In hun darmen hebben ze lagere concentraties van de meeste aminozuren dan bijvoorbeeld muizen waarbij alleen specifieke pathogenen ontbreken. Hun immuunsysteem werkt minder goed, hun hormoonstelsel is verstoord, net als hun metabolisme, en ze gedragen zich angstiger dan gewone muizen, wat duidt op veranderingen

in het brein.^[10] Ander onderzoek met muizen liet zien dat verstoring van de darmmicrobiota met antibiotica bij zowel jonge als volwassen dieren zorgde voor langdurige veranderingen in zowel het brein en het ruggenmerg als in het zenuwstelsel rond de darmen (het enterisch zenuwstelsel).^[10]

De microbiota-darm-hersenas bij mensen en de relatie met hersenaandoeningen

Het effect van darmbacteriën op de hersenen wordt ook bij mensen gezien. Zo zorgde een uitbraak van bacteriële gastro-enteritis, waarbij de darmmicrobiota tijdelijk verstoord raakt, mede voor een toename van het aantal gevallen van prikkelbaredarmsyndroom.^[13] PDS wordt tegenwoordig vooral beschouwd als een aandoening van de darm-hersenas.^[14] Omgekeerd kan bij mensen hepatische encefalopathie (een hersenaandoening veroorzaakt door een ernstig zieke lever) behandeld worden via de darmmicrobiota door het toedienen van antibiotica.^[10] Daarnaast wordt bij verschillende hersenaandoening een verandering gevonden in de darmmicrobiota ten opzichte van gezonde mensen. Deze veranderingen zijn met name zichtbaar bij depressie, bipolaire stoornissen, angststoornissen, psychose en schizofrenie. Hierbij blijkt de microbiota vaak minder bacteriën te bevatten die korteketenvetzuren produceren (met name butyraat) en meer ontstekingsbevorderende bacteriën.^[15–18]

De rol van de microbiota bij de darm-hersenas

De rol van de darmmicrobiota bij gedrag wordt ook duidelijk uit onderzoeken waarbij de microbiota van gestreste muizen getransplanteerd wordt in steriele muizen: deze begonnen vervolgens ook angstig en depressief gedrag te vertonen. Hetzelfde gebeurde wanneer ontlasting van depressieve mensen getransplanteerd werd in steriele muizen. De muizen begonnen eveneens depressief gedrag te vertonen. Wanneer de microbiota van gezonde mensen getransplanteerd werd in mensen die last hadden van depressie trad er een kortdurende verbetering van de symptomen op.^[19] Waarom dit effect tijdelijk is, is nog niet bekend.

Verstoring van de microbiota, bijvoorbeeld door antibiotica, kan het risico op psychische stoornissen vergroten. Zo nam het risico op slaapstoornissen, ADHD, gedragsproblemen, somberheid en angststoornissen met 10-50% toe bij Finse kinderen die tijdens de zwangerschap of in de eerste twee levensjaren een antibioticakuur hadden gekregen. Het werd echter niet duidelijk of dit een direct of indirect effect was.^[20] Beïnvloeding van de microbiota door de consumptie van meer prebiotische vezels zorgde voor een toename van het aantal bifidobacteriën en voor verbetering van angststoornissen en depressie.^[21]

Bij mensen bleek de hoeveelheid actinobacteriën in de darmen verband te houden met hun scores op een cognitieve test (meer actinobacteriën leverde een slechtere score op) en ook met veranderingen in de activiteit van verschillende gebieden in de hersenen:

de thalamus, hypothalamus en amygdala.^[22] Een ander onderzoek waarbij gezonde deelnemers in twee groepen werden ingedeeld op basis van de samenstelling van hun microbiota, liet zien dat de microbiota verband hield met gedragsmatige en neurobiologische verschillen tussen beide groepen. Zo reageerde de ene groep sterker op beelden die negatieve emoties oproepen en bleek er sprake te zijn van functionele en structurele veranderingen in de hippocampus.^[10] Dat verstoring van de microbiota daadwerkelijk verband houdt met veranderingen in de hersenen, blijkt uit onderzoeken waarbij gebruik is gemaakt van MRI-scans: Bij een vergelijking van patiënten met schizofrenie en gezonde controles werd bijvoorbeeld duidelijk dat niet alleen de microbiota van de schizofreniepatiënten anders is, maar dat er ook verschillen zijn in hoeveelheid grijze materie en de activiteit van de hersenen.^[23,24]



Communicatieroutes tussen microbiota, darmen en hersenen

Er zijn veel manieren waarop de darmbacteriën, darmen en de hersenen met elkaar kunnen praten. De verschillende communicatieroutes zijn het zenuwstelsel, het immuunsysteem en het hormonale en endocriene systeem. Hoe het mogelijk is dat de bacteriën in de darmen zo'n effect kunnen hebben op de hersenen en ons gedrag via deze communicatieroutes moet nog verder onderzocht worden, maar de afgelopen jaren is er gelukkig al veel duidelijk geworden. Hierna volgt een beknopte beschrijving van wat er op dit moment bekend is over een aantal van de belangrijkste communicatieroutes en de stoffen die daarbij betrokken zijn.

De communicatieroute via het zenuwstelsel

Een van de belangrijkste communicatieroutes van de microbiota-darm-hersenas is via het autonome zenuwstelsel (AZS). Het AZS stuurt functies aan als darmmotiliteit, afscheiding van galzuren, productie van slijm door de darmwand en de mucosale immuniteit.^[25] Darmbacteriën communiceren onder andere via hun metabolieten. Deze metabolieten worden herkend door de cellen in de darmwand die vervolgens informatie kunnen uitwisselen met het AZS. Dergelijke metabolieten zijn bijvoorbeeld voorlopers van tryptofaan, serotonine, GABA en catecholaminen.^[10] De samenstelling van de darmmicrobiota is van invloed op welke metabolieten geproduceerd worden, wat gevolgen heeft voor de communicatie met het AZS.^[26]

De rol van de nervus vagus in de darm-hersenas

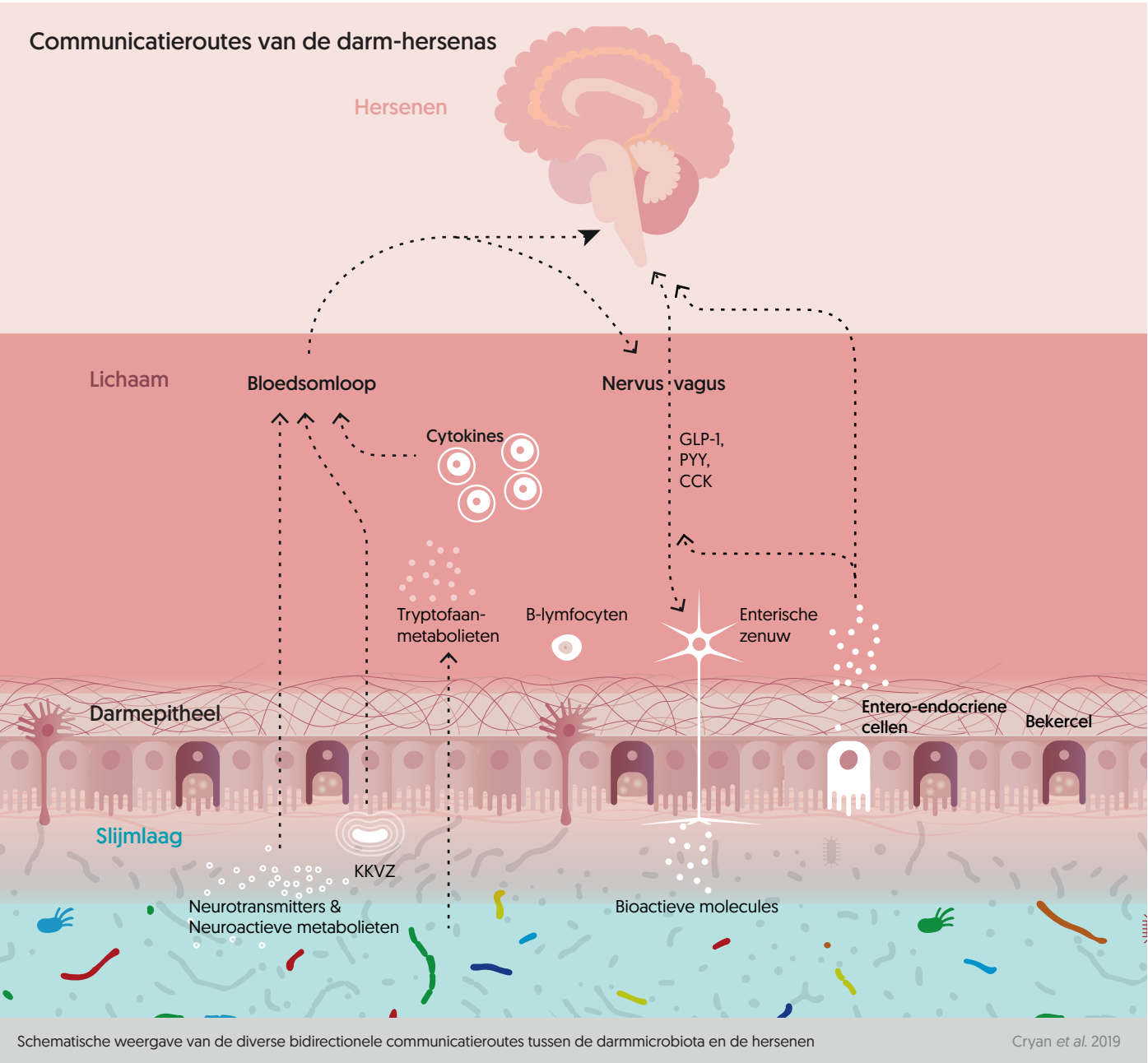
Vanuit de hersenen lopen er 12 zenuwen naar het bovenste deel van het lichaam. De 10e hersenzenuw, de nervus vagus, loopt ook door naar de borst en de buikholte, waar hij alle organen aanstuurt, waaronder het maag-darmkanaal. Deze nervus vagus speelt een grote rol bij de communicatie tussen de darmen en AZS. Van de communicatie via de nervus vagus gaat 80% vanuit de darmen omhoog naar de hersenen en slechts 20% vanuit de hersenen omlaag naar de darmen.^[27] Uitlopers van deze zenuw eindigen zowel in de spieren als in de mucuslaag van de darmwand. Deze zenuwuiteinden kunnen bijvoorbeeld veranderingen in de darmwand [oprekken of aanspannen] signaleren, maar ook de aanwezigheid van moleculen in de darmholte als bacteriële metabolieten, hormonen of neurotransmitters in de darmholte. De nervus vagus is verder betrokken bij het vrijkomen van ontstekingsbevorderende cytokines, bijvoorbeeld onder invloed van stress, en bij de activering van macrofagen.^[27] Dit mechanisme speelt een rol bij darmontstekingsziekten. Veranderingen in de activiteit van het parasympatische deel van het AZS [wat grotendeels verloopt via de nervus vagus] draagt bij aan hoe pijn ervaren wordt, bijvoorbeeld bij een aandoening als prikkelbaredarmsyndroom.^[10] De rol van de nervus vagus in de darm-hersenas werd duidelijk uit onderzoeken naar het effect van vagotomie, een operatie waarbij de nervus vagus deels verwijderd of doorgesneden wordt. Muizen bij wie de nervus vagus doorgesneden werd, begonnen ander eetgedrag te

vertonen. Dit is een teken dat een vagotomie de hersenen beïnvloedt. Darmbacteriën lijken ook de nervus vagus te gebruiken om met de hersenen te communiceren. Zo blijkt toediening van de bacteriestam *Lactobacillus rhamnosus* er voor te zorgen dat muizen zich minder angstig voelen. Wanneer de nervus vagus onder het diafragma wordt doorgesneden, verdwijnt dit effect. *Lactobacillus rhamnosus* lijkt zijn angstverminderende effect dus te bewerkstelligen via de nervus vagus. Hetzelfde geldt voor het remmende effect van de bacteriestam *Bifidobacterium longum* op bepaalde vormen van angstig gedrag: dit verdwijnt eveneens na een vagotomie.^[28] De nervus vagus lijkt ook een rol te spelen bij het ontstaan van bepaald gedrag als gevolg van laaggradige ontsteking in het lichaam. Laaggradige ontsteking, bijvoorbeeld uitgelokt door LPS [lipopolysaccharide, een stof in de celwand van gramnegatieve bacteriën], kan depressief gedrag, angstigheid, lethargie en verlies van eetlust uitlokken. Wanneer bij muizen de nervus vagus onder het diafragma doorgesneden wordt, vertonen zij dit gedrag veel minder.^[28]

Het enterisch zenuwstelsel en de darm-hersenas

Rond de darmen en in de darmwand zitten bijna evenveel zenuwcellen als in de hersenen. Dit deel van het zenuwstelsel wordt het enterische zenuwstelsel (EZC) genoemd, maar hier wordt ook wel naar verwezen als het 'tweede brein'.^[29,30] Het EZS is verantwoordelijk voor de motiliteit van de darmen, lokale doorbloeding, afscheiding van slijm, hormonale en immuunfuncties.^[31] Het communiceert via zowel parasympatische als sympathische routes met het centrale zenuwstelsel.^[32]

Onderzoek met steriele muizen laat zien dat het ontbreken van een microbiota ervoor zorgt dat het enterisch zenuwstelsel zich minder goed ontwikkelt: zo worden er minder zenuwcellen gevormd vlak na de geboorte.^[32] Op de zenuwcellen van het EZS zitten Toll-like receptoren (TLR) die bepaalde stoffen in de darmen herkennen. Via deze TLR's kan de microbiota communiceren met het EZS.^[32] Wanneer bepaalde TLR's ontbreken, kunnen signalen vanuit de microbiota minder goed doorgegeven worden aan het EZS, wat invloed heeft op darmfuncties die afhankelijk zijn van het EZS. Zo produceren muizen zonder TLR4 minder ontlasting, en bij muizen zonder TLR2 is de beweeglijkheid van de dunne darm ontregeld. Ook zorgt het ontbreken van bepaalde TLR's voor veranderingen in de cellen en de aanmaak van neurotransmitters. Dezelfde afwijkingen werden ook gezien in steriele muizen.^[10] Onderzoek naar de rechtstreekse beïnvloeding van het EZS door darmbacteriën laat zien dat verschillende bacteriestammen op allerlei manieren invloed uitoefenen. Stammen van de bacteriën *Bacteroides fragilis* en *Lactobacillus rhamnosus* zijn bijvoorbeeld in staat rechtstreeks de afferente zenuwcellen in de darmen te stimuleren. Deze sturen signalen van het lichaam naar de hersenen. Hiermee kunnen zij mogelijk ook de motiliteit van de darmen beïnvloeden.^[33]



De communicatieroute via het immuunsysteem en neuroimmuniteit

Rond de darmen zitten niet alleen heel veel zenuwcellen, hier bevindt zich ook het grootste aantal immuuncellen van het lichaam. Deze zitten zowel in de darmwand zelf als in het achterliggende bindweefsel, de lamina propria. Op het grensgebied van de darmwand en de binnenkant van de darmen vindt voortdurend interactie plaats. Zo communiceren de darmmicrobiota en de immuuncellen bijvoorbeeld met elkaar door de uitwisseling van bepaalde moleculen.^[10] De mucosale immunreactie in de darmen beïnvloedt de productie van bepaalde immuuncellen [antilichamen en T-cellen]. Dit kan weer het immuunsysteem van de hersenen veranderen en leiden tot veranderingen in de rijping en activatie van bepaalde hersencellen [microglia en astrocyten]. Dit alles is van invloed op het ontstaan van hersencellen en de plasticiteit van synapsen [de uiteinden van zenuwcellen], wat kan leiden tot veranderingen in het gedrag.^[34] Bepaalde cellen in de darmwand zijn

betrokken bij de afscheiding van antimicrobiële neuro-endocriene stoffen, waaronder serotonine.^[10] Serotonine beïnvloedt diverse cellen van het immuunsysteem. Zo stimuleert het in macrofagen bijvoorbeeld de afscheiding van cytokines, maar het speelt ook een rol bij het rekruteren van neutrofielen en het activeren van T-cellen.^[35]

De darmbacteriën zijn betrokken bij het in stand houden van een gezonde darmbarrière, zodat pathogenen en stoffen die het immuunsysteem kunnen activeren niet het lichaam in kunnen komen. Bij een ongunstige samenstelling van de microbiota kan de barrièrefunctie van de darm afnemen en wordt de darm meer doorlaatbaar. Bij een hogere darmdoorlaatbaarheid kunnen bepaalde stoffen, zoals lipopolysaccharide, vanuit de darm in het bloed terechtkomen. Dit heeft een negatieve invloed op hormonen en immuuncellen. Hierdoor kan laaggradige ontsteking ontstaan, wat weer effect heeft op de hersenen. Zo is bij hersenaandoeningen als depressie, maar mogelijk ook migraine, vaak sprake van laaggradige ontsteking.^[36–38]

Daarnaast kunnen ook de metabolieten van darmbacteriën het immuunsysteem activeren of moduleren. Dit zijn bijvoorbeeld bacteriocines, secundaire galzuren en korteketenvetzuren. Als reactie hierop gaat het immuunsysteem vervolgens verschillende stoffen afgeven, zoals cytokines, chemokines, neurotransmitters, neuropeptiden, die in het bloed en de lymfe terecht kunnen komen of die de nervus vagus en ruggenmergzenuwen kunnen beïnvloeden. Op deze manier communiceert het immuunsysteem rond de darmen met de hersenen over de gezondheidsstatus en beïnvloedt het zo de hersenen en het gedrag.^[10]

De communicatieroute via het hormonale en endocriene stelsel

De endocriene cellen in de darmwand in het einde van de dunne en in de dikke darm worden vrijwel uitsluitend geactiveerd door de aanwezigheid van bacteriële metabolieten in de darmen. De consumptie van prebiotische vezels, zoals FOS en GOS, zorgt via bacteriële fermentatie voor een toename van metabolieten als korteketenvetzuren in de darmen. De endocriene cellen merken dit op en zorgen voor een toename van de hormonen GLP-1 en PYY. Deze hormonen stimuleren respectievelijk de afgifte van insuline en het onderdrukken van de eetlust. De productie van deze hormonen kan ook gestimuleerd worden door darmbacteriën. Zo bleken bepaalde *Lactobacillus*- en *Bifidobacterium*-soorten in staat om de synthese van GLP-1 te stimuleren.^[39]

Andere endocriene cellen in de darmwand, de enterochromaffiene cellen, produceren het grootste deel

van de serotonine in het lichaam. Serotonine beïnvloedt onder meer verschillende zenuwcellen in het darmkanaal en speelt zo een rol bij de peristaltiek, immuunrespons, maar ook bij de perceptie van pijn en ontstekingsreacties.^[10] Enterochromaffiene cellen kunnen voelen welke darmbacteriën er aanwezig zijn en welke metabolieten. Op basis daarvan kunnen ze pijngelateerde receptoren activeren en ervoor zorgen dat er serotonine vrijkomt die het pijnsignaal via de nervus vagus doorgeeft aan de hersenen. Dit is van invloed op de mate waarin pijn ervaren wordt. Een disbalans in de darmen kan op die manier leiden tot structurele veranderingen in die delen van de hersenen die zich bezig houden met chronische pijn. Zo hebben patiënten met fibromyalgie een minder diverse dammicrobiota, waarbij met name de hoeveelheid bifidobacteriën en eubacteriën verlaagd was. Ook bij mensen met blaaspijn zijn bepaalde soorten bacteriën in lagere aantallen aanwezig. Bij mensen met pijn in het kniegewricht was juist het aantal streptokokken verhoogd. Onderzoeken hebben ook laten zien dat mensen met PDS een groter aantal enterochromaffiene cellen hebben en dat de toegenomen afgifte van serotonine gerelateerd is aan de ernst van symptomen als buikpijn.^[40]

Het ontbreken van een microbiota lijkt juist te zorgen voor een afname van de gevoeligheid voor pijn: bij steriele muizen leidt de aanwezigheid van bepaalde inflammatoire stoffen, zoals LPS, tumor necrosis factor alpha of interleukine 1-beta, voor een minder heftig pijnreactie dan bij muizen met een microbiota. Ook voelen steriele muizen minder pijn door zenuwschade na chemotherapie.^[40]

Stoffen die een rol spelen bij de darm-hersenas

Tal van metabolieten, hormonen, eiwitten enz. spelen een rol bij de communicatie tussen de microbiota, darmen en hersenen via de verschillende communicatieroutes. De belangrijkste zijn neurotransmitters en korteketenvetzuren.

Neurotransmitters

Darmbacteriën kunnen bepaalde neurotransmitters, zoals serotonine en GABA, zowel synthetiseren als hierop reageren. Deze neurotransmitters spelen een rol bij de communicatie tussen de lichaamscellen en de darmmicrobiota, maar zijn ook betrokken bij stemming, gedrag en cognitie. De darmzenuwen kunnen dopamine en noradrenaline synthetiseren, maar ze hebben niet het enzym dat nodig is om noradrenaline om te zetten in adrenaline. De microbiota heeft dit enzym wel, zodat de door de gastheer geproduceerde noradrenaline en dopamine omgezet kunnen worden naar een biologisch actieve vorm. Ook kunnen verschillende bacteriën, zoals *Escherichia*-soorten, in de darmen catecholaminen (zoals noradrenaline en dopamine) produceren die identiek zijn aan de catecholaminen die de gastheer produceert.^[10]

GABA

Darmbacteriën kunnen het aminozuur glutamaat omzetten in GABA. GABA is de belangrijkste remmende neurotransmitter voor het menselijk zenuwstelsel. Hierdoor werkt GABA stressregulerend, vermindert het angst en heeft het een rustgevend effect. Zowel *Lactobacillus*- als *Bifidobacterium*-soorten bleken in staat te zijn om GABA te produceren. De rol van de microbiota bij de productie van GABA blijkt ook uit het feit dat steriele muizen lagere hoeveelheden GABA in hun darmen hebben dan muizen met een microbiota. GABA speelt ook een rol bij de gevoeligheid van de darmen: toediening van *Bifidobacterium dentium*, een GABA-producerende bacteriestam, zorgde er bij ratten voor dat de hypersensitiviteit van hun darmen verminderde.^[10,41]

Serotonine

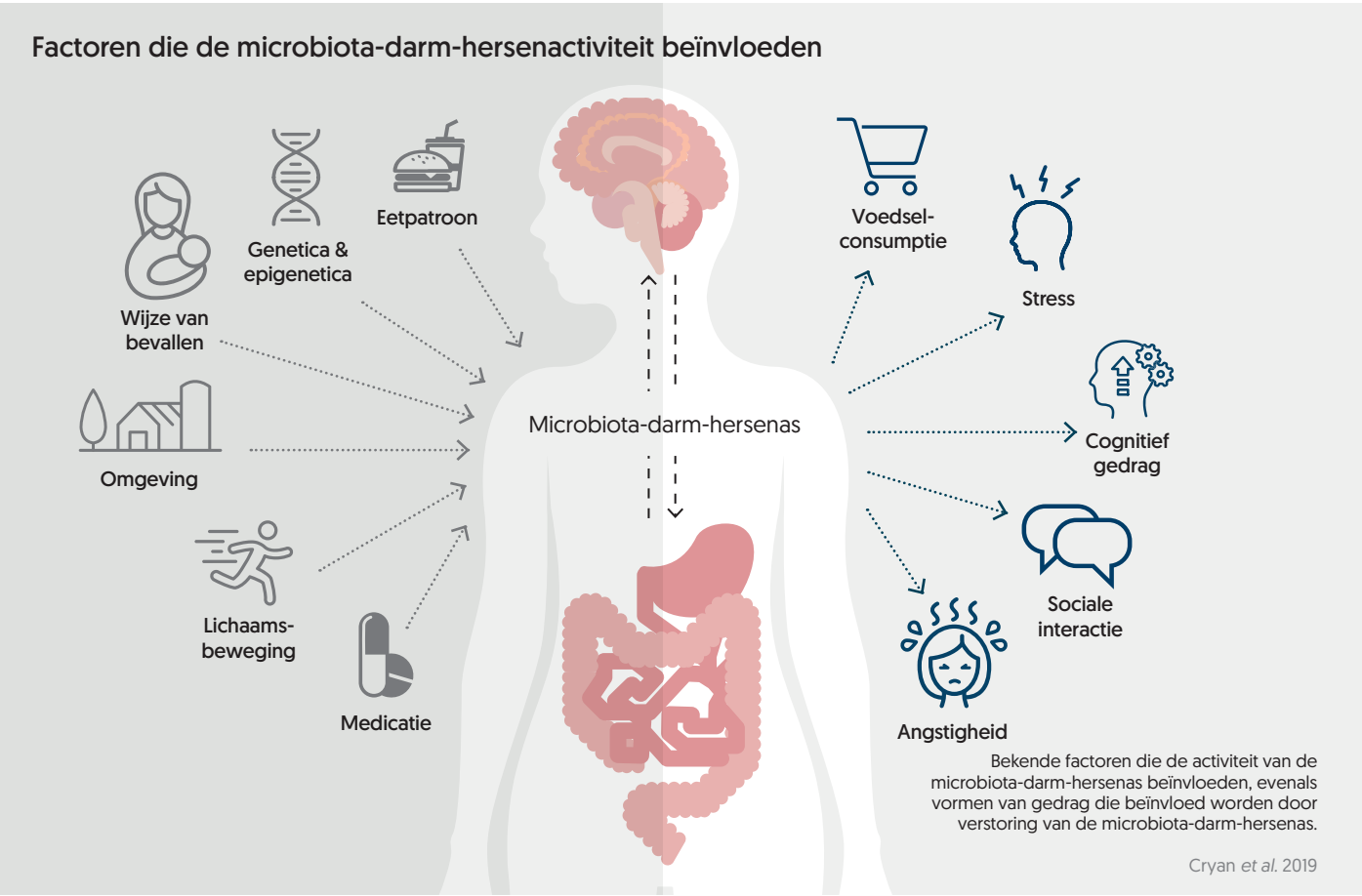
Serotonine is een neurotransmitter die door middel van de TPH-enzymen gemaakt wordt van tryptofaan. Serotonine, ook wel 5-HT genoemd, is betrokken bij verschillende processen in het lichaam, variërend van het moduleren van gedrag, het ervaren van pijn en activatie van het immuunsysteem tot darmmotiliteit en botgezondheid. Ruim 90% van de serotonine in het lichaam wordt geproduceerd door de enterochromaffiene cellen in de darmwand. Het vermogen om serotonine te produceren in de darmen wordt echter beïnvloed door de microbiota.^[10] Bepaalde darmbacteriën kunnen korteketenvetzuren, zoals propionaat en butyraat, produceren die rechtstreeks het enzym TPH1 beïnvloeden, waardoor serotonine gesynthetiseerd wordt in en afscheiden door de enterochromaffiene cellen. Receptoren op de zenuwcellen in de darmwand reageren vervolgens op de vrijgekomen serotonine. Via de nervus vagus komen de signalen binnen in het deel van de hersenen dat emoties reguleert, waardoor de stemming beïnvloed kan worden.^[42]

Bij steriele muizen zit er weinig serotonine, dat ook nog eens biologisch inactief is, in de ontlasting en in de darmen. Wanneer deze muizen voorzien werden van een microbiota, nam de hoeveelheid serotonine in de darmen toe en werd deze omgezet in een biologisch actieve vorm.^[10] De darmbacteriën kunnen dus de productie van serotonine door het lichaam beïnvloeden, maar dit ook zelf produceren. Dat geldt bijvoorbeeld voor stammen van de bacteriesoorten *E. coli*, *Corynebacterium* en *Streptococcus*. Bij ouderen kunnen leeftijdgerelateerde veranderingen in de darmmicrobiota zorgen voor een afname van de hoeveelheid serotonine en daarmee voor gezondheidsproblemen.^[43]

Metabolieten van de darmmicrobiota: korteketenvetzuren

Enkele van de bekendste metabolieten die door de darmmicrobiota geproduceerd worden, zijn korteketenvetzuren [KKVZ]. Het grootste gedeelte daarvan bestaat uit butyraat (boterzuur), acetaat (azijnzuur) en propionaat (propionzuur). Deze spelen onder meer een rol bij het functioneren van de darmen, de gezondheid van de darmwand, het reguleren van de bloeddruk, het slaap-waakritme en het immuunsysteem. Ze zijn ook van invloed op de fysiologie van de hersenen en het gedrag. Er lijkt bijvoorbeeld een verband te zijn tussen een lagere productie van KKVZ en aandoeningen waarbij de fysiologie van de hersenen en het gedrag veranderd zijn, zoals anorexia nervosa en de ziekte van Parkinson. Verhoogde hoeveelheden KKVZ lijken weer een rol te spelen bij chronische psychosociale stress bij kinderen en vormen van autisme.^[10]

KKVZ kunnen de darm-hersenas rechtstreeks en indirect beïnvloeden doordat ze invloed hebben op de integriteit van de darmwand, de dikte van de mucuslaag, maar ook doordat ze de mate van ontsteking in het lichaam en de hormonale regulatie beïnvloeden en afferente zenuwcellen stimuleren.^[44] Zo stimuleren KKVZ de afscheiding van ontstekingsremmende interleukines, waardoor de ontstekingsreactie in het lichaam afneemt. KKVZ kunnen ook neuroinflammatie beïnvloeden doordat ze het functioneren van bepaalde zenuwcellen (microglia) veranderen. Daardoor zijn ze mogelijk van invloed op emotie, cognitie en de pathofysiologie van mentale aandoeningen. KKVZ stimuleren de productie van bepaalde darmhormonen zoals PYY, die weer het vermogen om te leren, het geheugen en de stemming kunnen beïnvloeden. KKVZ kunnen via bepaalde receptoren ook rechtstreeks met het brein communiceren via de nervus vagus.^[44] Onderzoeken naar een rechtstreeks verband tussen KKVZ en psychologisch functioneren zijn echter schaars. Toch zijn er aanwijzingen dat KKVZ een rol spelen bij mentale aandoeningen als de ziekte van Parkinson, Alzheimer en autisme spectrum stoornissen.^[44]



Factoren die de microbiota-darm-hersenas beïnvloeden

Alle factoren die de darmmicrobiota kunnen beïnvloeden, hebben daarmee ook invloed op de darm-hersenas. Dergelijke factoren zijn genetische en epigenetische elementen, voeding, de manier waarop je geboren wordt, de omgeving, medicijngebruik en lichaamsbeweging. Voeding bepaalt bijvoorbeeld de hoeveelheid vezels en eiwitten die geconsumeerd worden, wat van invloed is op de productie van KKVZ en neurotransmitters in de darmen. Voeding en lichaamsbeweging zijn medebepalend voor welke bacteriën toe- of afnemen in de darmen, wat ook invloed heeft op de doorlaatbaarheid van de darmwand en mate van laaggradige ontsteking in het lichaam. De bacteriën waarmee iemand tijdens de geboorte en in de eerste levensjaren in aanraking komt, spelen een rol bij de samenstelling van de darmmicrobiota, evenals het gebruik van medicijnen als antibiotica en maagzuurremmers (met name PPI's).

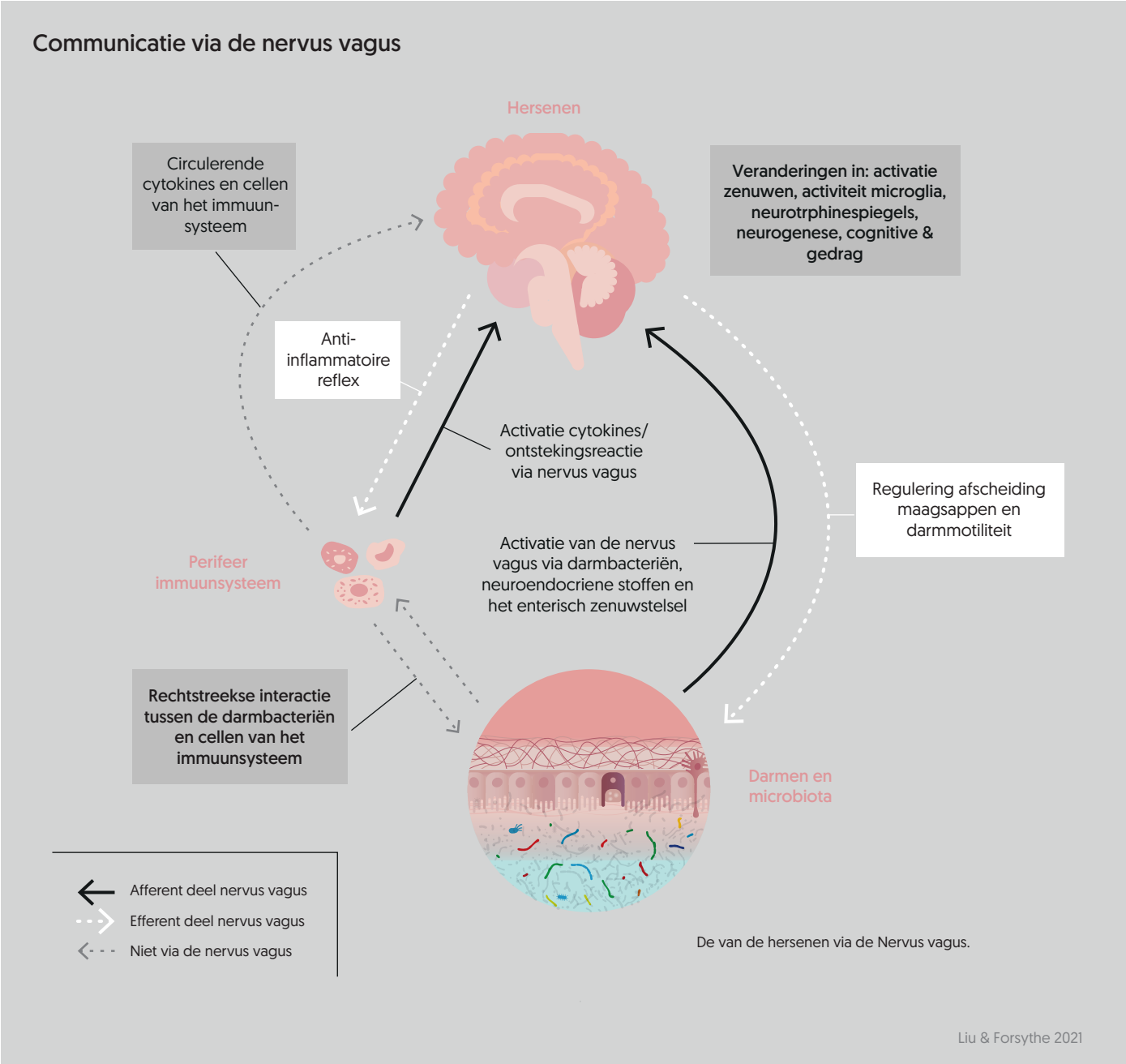
Verstoring van de microbiota door medicatie

Verschiedende medicijnen hebben een verstorend effect op de microbiota. Antibiotica is een van de bekendste medicijnen die voor dysbiose kunnen zorgen. Wanneer antibiotica tijdens de zwangerschap of in de eerste levensmaanden wordt gebruikt, kan dit op lange termijn grote gevolgen hebben voor de gezondheid, zoals een grotere kans op het ontwikkelen van metabole aandoeningen of allergieën.^[45] Er lijkt zelfs een verband te zijn tussen het gebruik van antibiotica en het risico op een depressie. Uit een groot retrospectief onderzoek bleek dat mensen

met een depressie vaker antibiotica gebruiken.^[46] Maar ook andere medicijnen kunnen de microbiota verstoren, met name NSAID's, PPI's, antihistaminica, statines of chemotherapie. Medicijnen kunnen niet alleen rechtstreeks goede bacteriën doden, maar ook de zuurgraad in de darmen veranderen, de integriteit van de slijmlaag aan te tasten of de metabole activiteit van bacteriën te veranderen. Dit alles heeft invloed op de samenstelling van de microbiota.^[47]

Het effect van stress op gedrag en het brein

Stress is een reactie op een situatie die bedreigend is of als bedreigend ervaren wordt. Dit zorgt voor activatie van verschillende delen van de hersenen en de bijniere (de HPA-as) waardoor het stresshormoon cortisol vrijkomt. Chronische stress resulteert in constante activatie van de HPA-as en een hoger risico op allerlei aandoeningen. Diverse onderzoeken bij verschillende soorten proefdieren heeft aangetoond dat allerlei vormen van stress van invloed zijn op de darmmicrobiota. Stress bleek bij jonge muizen met een microbiota te leiden tot zowel angstiger gedrag als dysbiose van de microbiota. Bij steriele muizen zorgde stress op jonge leeftijd echter niet voor angstig gedrag. Bij beide groepen muizen nam de hoeveelheid acetylcholine (een neurotransmitter) in de dikke darm duidelijk toe.^[48] Fecestransplantatie met het microbiom van gestreste moedermuizen naar niet-gestreste jonge muizen leidde ertoe dat de laatste groep als volwassenen meer stressgedrag ging vertonen. Bij mensen bleek de microbiota van baby's afkomstig van gestreste moeders af te wijken van die van baby's van niet-gestreste moeders.^[10]



Het effect van probiotische bacteriën op het centrale zenuwstelsel

Net als de lichaamseigen microbiota kunnen ook bepaalde probiotische bacteriën de hersenen en het gedrag beïnvloeden. Een grote hoeveelheid onderzoeken heeft de afgelopen jaren aangetoond dat probiotica diverse processen van het centrale zenuwstelsel kunnen beïnvloeden, zoals neurotransmissie, neurogenese, expressie van neuropeptiden, neuroinflammatie en zelfs gedrag, variërend van symptomen van depressie en angststoornissen tot autisme.^[10]

Faecalibacterium prausnitzii is een veelbelovend probioticum dat in onderzoeken heeft laten zien dat het angstig en depressief gedrag bij ratten kan verminderen. Dit gebeurt waarschijnlijk omdat deze bacterie zorgt voor een toename van de hoeveelheid korteketenvezturen en het ontstekingsremmende stofje IL-10 in het bloed, terwijl het de hoeveelheid corticosteron en ontstekingsbevorderende IL-6 vermindert. De bacteriestam *L. rhamnosus JB-1* zorgt

bij muizen voor een toename van de neurotransmitter glutamaat en diens voorloper glutamine. Tevens bleken veranderingen in de structuur van het brein van muizen geassocieerd te zijn met veranderingen in de darmmicrobiota veroorzaakt door een ander voedingspatroon.^[10]

Ook bij mensen zijn meerdere studies gedaan, waarbij een gunstig effect van probiotica op symptomen van angst en depressie werd gevonden. Naast een positief effect op de darmmicrobiota, dragen probiotica volgens wetenschappelijk onderzoek via de darmmicrobiota bij tot veranderingen in de concentraties van o.a. neurotransmitters in de hersenen, maar ook in de hoeveelheid stresshormonen in het bloed. Deze kunnen vervolgens weer leiden tot vermindering van angstig en depressief gedrag.^[49-51] Ook kunnen probiotica helpen om piekgedrag en negatieve gedachten te verminderen. Mensen die hier meer last van hebben, zijn vaak gevoeliger voor het ontwikkelen van depressie.^[52,53]

Depressie en de darmmicrobiota

Een depressie is een mentale aandoening waarbij sprake is van een aanhoudende sombere stemming en/of een duidelijk afname van interesse of plezier in (bijna) alle activiteiten. Daarnaast moet er sprake zijn van nog minimaal vijf andere symptomen, zoals verandering van gewicht, verandering in slaappatroon, vermoeidheid, gevoelens van waardeloosheid, concentratieverlies, regelmatig denken aan de dood.^[54,55] In Nederland lijdt ongeveer 9% van de volwassenen jaarlijks aan een depressie, waarbij jonge vrouwen het grootste risico lopen.^[56] Bij het ontstaan ervan speelt een combinatie van genetische, psychologische, biologische en sociale factoren een rol.^[55,57] Een van deze factoren is de darmmicrobiota.

Rol microbiota bij depressie

De ontdekking van de microbiota-darm-hersenas heeft geleid tot groeiende wetenschappelijke belangstelling voor de rol van de darmmicrobiota bij depressie. Wat het verband is tussen de dysbiose van de darmmicrobiota en depressie is op dit moment nog niet duidelijk.^[10] Onderzoek bij muizen laat echter zien dat het verband mogelijk causaal kan zijn: het toedienen van breed spectrum antibiotica aan muizen leidde namelijk tot dysbiose van de darmmicrobiota en depressief gedrag, terwijl toediening van probiotische bacteriën dit gedrag vervolgens weer wist om te keren.^[58] Wanneer steriele muizen een poeitransplantatie krijgen met ontlasting van depressieve mensen, beginnen zij ook depressief gedrag te vertonen.^[59] Als hetzelfde type muizen ontlasting van gezonde mensen krijgt, vertonen ze dit gedrag niet.^[10]



Mensen met depressie hebben afwijkende microbiota

Bij mensen die lijden aan een depressie blijkt de samenstelling van de darmmicrobiota anders te zijn dan die van gezonde mensen.^[10,16,60] Een afwijkende darmmicrobiota kan van invloed zijn op de wijze waarop de darm-hersenas functioneert en zo de communicatie tussen darmen en hersenen verstoren. Interessant is een recent Nederlands onderzoek waarin een verband werd gevonden tussen dysbiose en depressie. In dit onderzoek werd ook rekening gehouden met factoren als medicatie en leefstijl, die beide ook van invloed kunnen zijn op de samenstelling van de darmmicrobiota. Een tweede Nederlands onderzoek liet zien dat het daarbij niet uitmaakte welke achtergrond de deelnemers hadden.^[61] Depressieve mensen blijken meer bacteriën te hebben die behoren tot de *Bacteroidetes* en de *Proteobacteria* en minder bacteriën die behoren tot de *Firmicutes*, terwijl gezonde mensen over het algemeen meer *Firmicutes* hebben.^[62] In totaal bleken 13 bacteriestammen geassocieerd te zijn met symptomen van depressie: mensen met depressieve klachten hadden van sommige soorten juist meer dan gezonde controles. Van andere, gunstige bacteriestammen hadden ze er juist minder.^[60] Dit kan bijvoorbeeld van invloed zijn op de productie en functie van neurotransmitters in het menselijk lichaam. Een van de bacteriesoorten die minder vaak voorkomt in de darmen van mensen met depressie zijn bifidobacteriën. Bifidobacteriën zijn onder meer in staat om korteketenvezuren (KKVZ) te produceren. Deze werken ontstekingsremmend, zorgen voor een goede darmbarrierefunctie en kunnen het brein beïnvloeden.^[63] Ook *Faecalibacterium* en *Coprococcus* zijn soorten die minder vaak voorkomen.^[16]

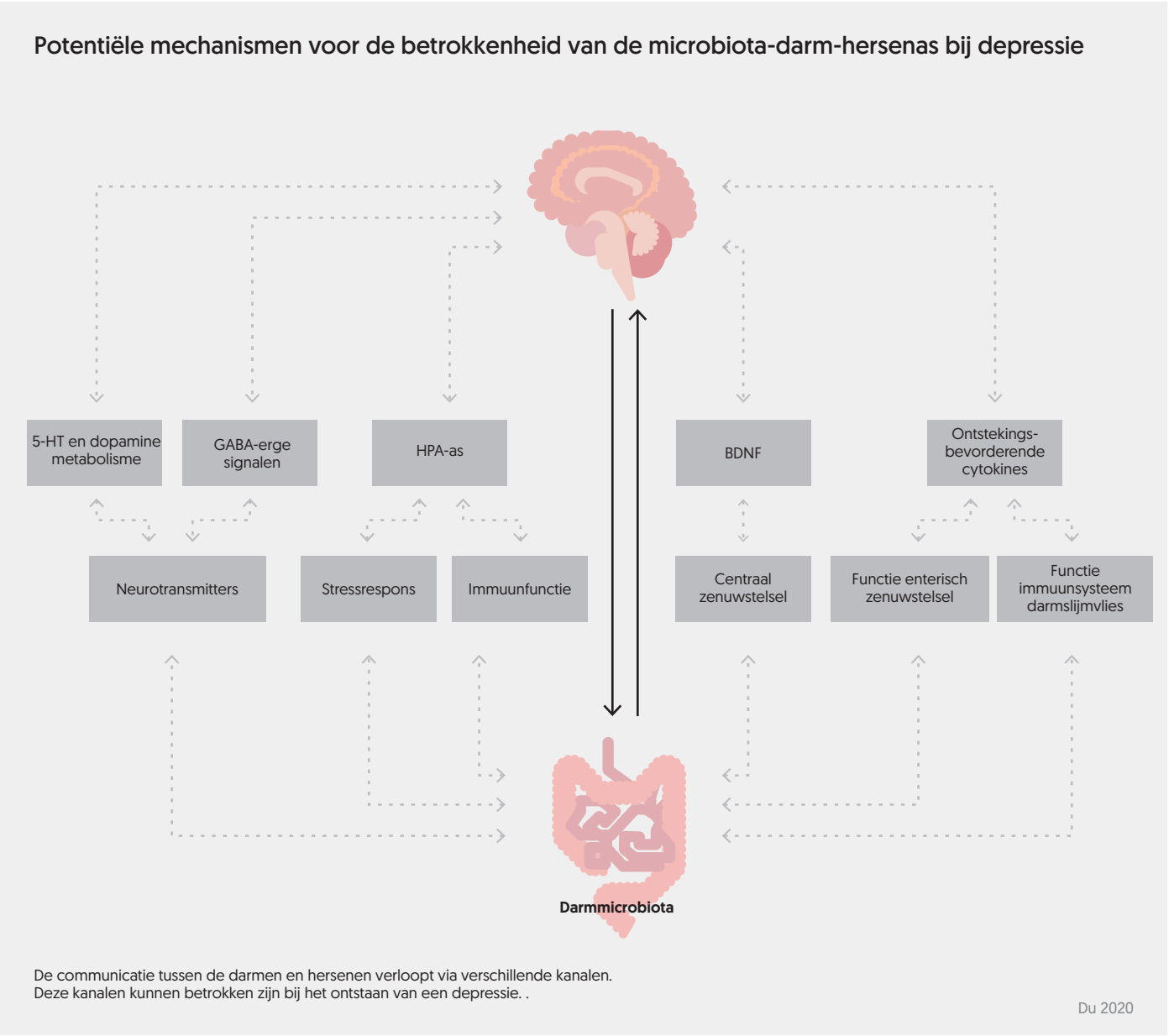
Darmbacteriën en de darm-hersenas bij depressie

Verschillende darmbacteriën kunnen metabolieten produceren die van invloed zijn op de hersenen. Zo zijn er bacteriën die GABA kunnen produceren of afbreken. GABA is een neurotransmitter die van invloed is op stemming, maar ook op slaap, eetlust en cognitie. Verstoring van het GABA-metabolisme speelt een rol bij angststoornissen en depressie. Een van de bacteriesoorten die GABA kunnen produceren, is *Bifidobacterium adolescentis*. Onderzoek bij muizen laat zien dat toediening van *B. adolescentis* aan

depressieve muizen ervoor kan zorgen dat zij minder angstig en depressief gedrag vertonen.^[10,64,65] Tryptofaan is een voorloper van serotonine, een belangrijke neurotransmitter voor stemming. Bij depressieve mensen komt de bacteriesoort *Alistipes* vaker voor. Deze bacterie kan de beschikbaarheid van tryptofaan beïnvloeden en daarmee mogelijk zorgen voor een verstoring van de productie van serotonine.^[66] Dopamine, een andere neurotransmitter, speelt een rol in het beloningssysteem in de hersenen en zorgt ervoor dat mensen zich tevreden voelen.^[67] Bepaalde darmbacteriën kunnen dopamine produceren en spelen, samen met het bacteriële enzym β -glucuronidase, een essentiële rol bij het omzetten van biologisch inactieve dopamine naar de actieve vorm.^[10] Het niet goed functioneren van dopamine lijkt een rol te spelen bij depressie.^[68] Dopamine en het dopaminerge systeem beïnvloeden ook de motiliteit en secretie van de darmen.

Ook zijn er in de darmen van depressieve mensen vaak minder bacteriën aanwezig die koolhydraten kunnen omzetten in korteketenvezuren, zoals *Roseburia* en *Blautia*, wat

kan leiden tot verslechtering van de darmbarrierefunctie.^[66] Wanneer de darmbarrière niet goed functioneert, kunnen stoffen in het lichaam terechtkomen die daar niet thuis horen, zoals lipopolysaccharide (een toxische stof afkomstig van gramnegatieve bacteriën). Eenmaal in het lichaam kunnen ze het immuunsysteem triggeren, wat kan leiden tot laaggradige ontsteking. Mensen met depressie blijken vaker tekenen te vertonen van laaggradige ontsteking dan gezonde controles.^[69] Ook hebben zij minder Faecalibacteriën dan gezonde mensen. Dit zijn belangrijke producenten van KKVZ en hebben een ontstekingsremmend effect: zij zorgen voor het vrijkomen van stoffen die de immuunreactie kalmeren en laaggradige ontsteking verminderen.^[10,66,70] Een andere aanwijzing voor de betrokkenheid van de darmmicrobiota bij depressie komt uit een onderzoek dat aantoonde dat er een verband is tussen de diversiteit van de darmmicrobiota en het effect van een behandeling van depressie. Patiënten met een depressie die op het moment van opname in een kliniek een grotere diversiteit hadden, bleken beter te reageren op de behandeling dan patiënten met een lagere diversiteit, met name als er sprake was van een kleinere hoeveelheid *Coprococcus catus* in de darmen.^[71]



Depressie en PDS

Depressieve mensen hebben vaak ook last van maag-darmklachten, zoals verminderde eetlust, een verstoord metabolisme en functionele darmaandoeningen, waaronder prikkelbaredarmsyndroom (PDS).^[62] Omgekeerd blijken mensen met PDS drie keer meer risico te lopen op een depressie dan mensen zonder PDS.^[72] Mensen met zowel PDS als depressie blijken eenzelfde afwijking van de darmmicrobiota te hebben.^[73] Ook zijn er bij PDS-patiënten afwijkingen in verschillende gebieden in de hersenen gevonden, wat erop duidt dat het centrale zenuwstelsel ook betrokken is bij PDS.^[74] Een van de behandelingen voor de darmproblemen bij PDS is medicatie die inwerkt op de hersenen, zoals antidepressiva.^[75] Maar ook cognitieve gedragstherapie en hypnotherapie of mindfulness worden met succes ingezet bij PDS.^[76] Dit toont opnieuw de link tussen de hersenen en de darmen.

Probiotica bij depressie

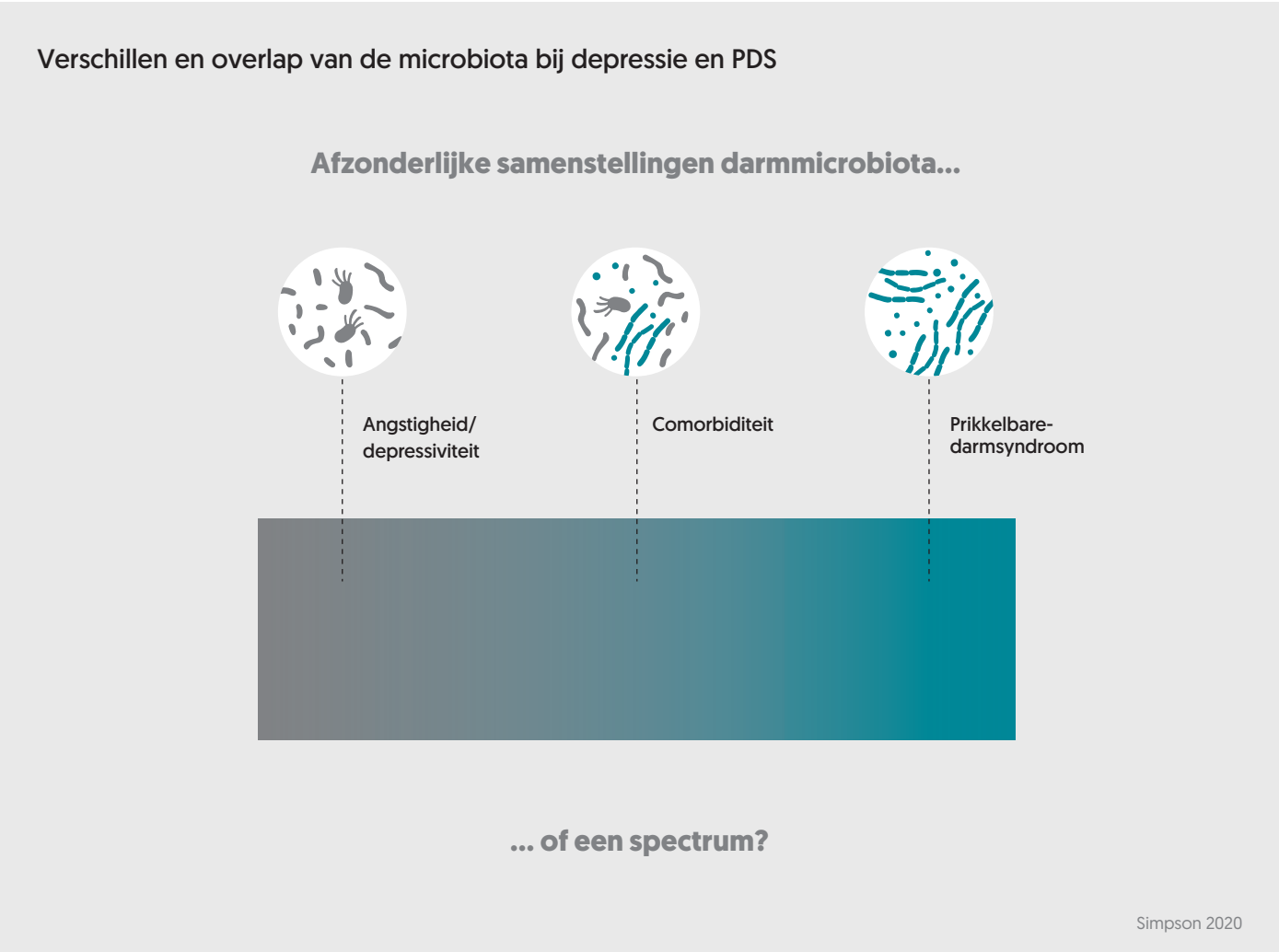
Bepaalde behandelingen van depressie blijken ook de darmmicrobiota te beïnvloeden. Zo blijken leefstijladviezen als meer bewegen en gezonder eten een positief effect te hebben op depressieve klachten.^[77,78] Het effect van beide interventies verloopt onder andere via de darmmicrobiota. Zo leidt lichaamsbeweging tot een toename van het aantal

bacteriën behorend tot de *Firmicutes*, en meer specifiek het aantal bifidobacteriën.^[79] En een voedingspatroon dat rijk is aan vezels zorgt voor positieve veranderingen in de darmmicrobiota en leidt tot een toename van de productie van korteketenvetzuren.^[80] Een andere manier om de darmmicrobiota te moduleren, en daarmee de communicatie tussen de darmen en de hersenen te beïnvloeden, is met probiotica. Probiotica kunnen bijdragen aan het herstellen van dysbiose doordat ze de groei van pathogenen remmen. Ze kunnen de productie van korteketenvetzuren en diverse andere metabolieten, waaronder neurotransmitters, stimuleren. Ook kunnen ze cellen van het immuunsysteem beïnvloeden en de afscheiding van ontstekingsremmende cytokines stimuleren en die van ontstekingsbevorderende stoffen remmen. Hierdoor kan laaggradige ontsteking verminderen.^[81] Verschillende gerandomiseerde klinische onderzoeken met probiotica laten zien dat zij in staat zijn de darm-hersenas te beïnvloeden, en daarmee stemming en gedrag. Zo zorgde een probiotische formulering met negen verschillende bacteriën ervoor dat gezonde mensen minder gingen piekeren wanneer zij gestrest waren. Bij depressieve mensen bleek ditzelfde probioticum te zorgen voor verminderde cognitieve reactiviteit. Een hogere cognitieve reactiviteit geeft aan dat iemand kwetsbaar is voor stemmingsproblemen. Verder bleek het werkgeheugen beter te gaan werken onder stress, en namen angst en depressieklachten af.^[52,53,82,83]



Ook meta-analyses laten zien dat probiotica effectief kunnen zijn bij depressie. Zo vond een meta-analyse van 24 onderzoeken uit 2019 een klein, maar significant effect. Dit was echter afhankelijk van de duur van de behandeling: alleen wanneer er langer dan een maand probiotica werd gebruikt, was het effect significant. Ook bleek het effect sterker te zijn bij mensen met ernstige depressie.^[84] Een andere meta-analyse, uit 2021, waarin 16 onderzoeken werden meegenomen, liet zien dat probiotica een significant effect hebben op de behandeling van depressie en angstigheid ten opzichte van placebo. Ook de scores op de *Beck Depression Index* en de *State-Trait Anxiety*

Inventory, die uitkomsten meten die voor patiënten belangrijk zijn, lieten zien dat probiotica beter scoorden dan placebo.^[85] Verder blijken antidepressiva effectiever in het verbeteren van depressieve symptomen wanneer ze gecombineerd worden met probiotica. Wel was het effect van de probiotica alleen significant bij deelnemers met een hoge therapietrouw. De probiotica zorgden bovendien voor een tijdelijk gezondere darmmicrobiota, wat ook effect had op de hersenen: zo normaliseerden negatieve bias [het mentale effect van negatieve prikkels] en de verwerking van emoties.^[50]



Wat is migraine

Migraine is niet zomaar een vorm van heftige hoofdpijn, maar wordt tegenwoordig beschouwd als een hersenaandoening. Meer dan 10% van de Nederlandse bevolking, zowel mannen als vrouwen, heeft er jaarlijks last van. Bij vrouwen komt migraine echter ruim twee keer vaker voor, met name in de vruchtbare leeftijd. Ook jonge kinderen kunnen al migraine krijgen.^[5,86,87] Een migraineaanval is meestal eenzijdig met een matige tot heftige, vaak bonkende hoofdpijn. De aanval kan een paar uur tot een paar dagen duren, en vaak is er sprake van overgevoeligheid voor licht en geluid, misselijkheid en/of braken.^[87] Migraine heeft een grote invloed op de kwaliteit van leven: tijdens een aanval zijn patiënten vaak niet in staat om te werken en ligt het sociale leven stil.^[88]

Nog onduidelijk hoe migraine ontstaat

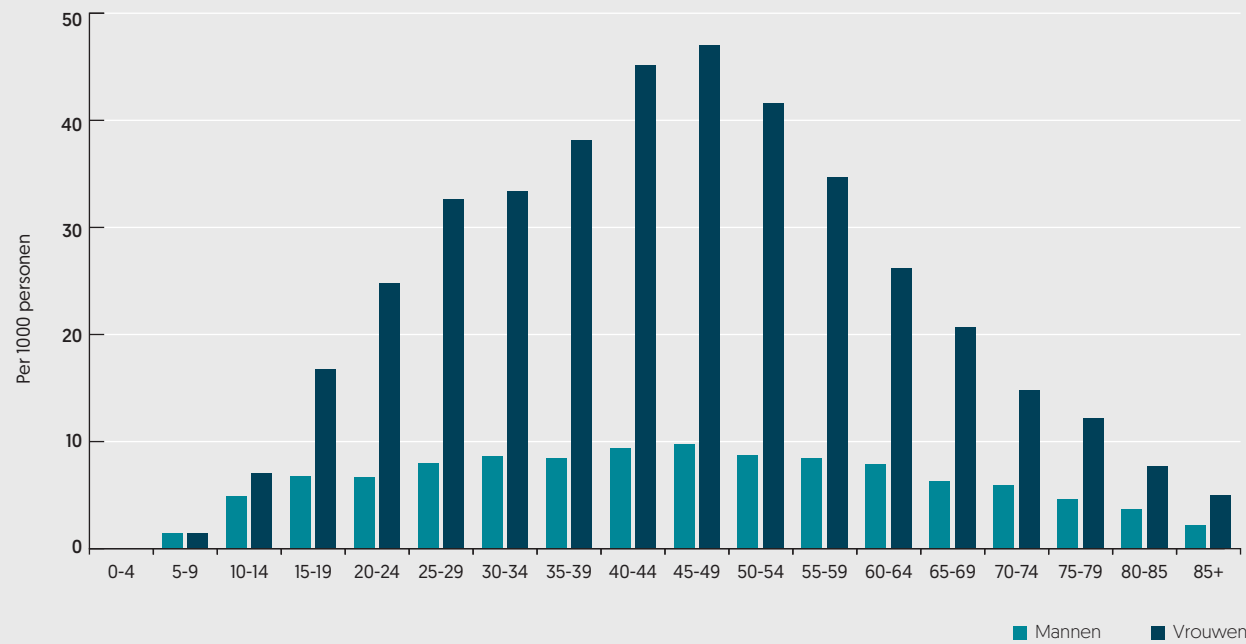
Hoe migraine precies ontstaat is nog altijd niet helemaal duidelijk. Mensen die last hebben van migraine zijn gevoeliger voor bepaalde prikkels. Deze overgevoeligheid is waarschijnlijk deels genetisch. Bij meer dan de helft van de vrouwen speelt de hormonale cyclus een rol. Daarnaast lijken stress, visuele prikkels, een onregelmatig leven en slaapgebrek ook een aanval te kunnen uitlokken.^[89] Inmiddels is duidelijk dat bij een migraineaanval de hersenen tijdelijk ontregeld raken, met name de hersenstam. Hierdoor komen er allerlei signaalstoffen vrij die de zenuwen en bloedvaten in de hersenen prikkelen. Dit leidt tot hoofdpijn. De medicamenteuze behandeling van migraine is vaak gericht op deze signaalstoffen.^[5,88]

Comorbiditeit: depressie en maag-darmaandoeningen

Migraine komt vaak voor in combinatie met andere aandoeningen. Mensen die leiden aan migraine hebben bijvoorbeeld een verhoogd risico op het ontwikkelen

van een depressie en mensen met een depressie hebben een verhoogd risico op migraine. Nu kan het zijn dat deze aandoeningen elkaar uitlokken. Vaak migraine hebben leidt tot een lagere kwaliteit van leven, wat de kans op depressie vergroot. En mensen met een depressie slapen over het algemeen slecht, wat het risico op migraine doet toenemen. Maar mogelijk komt het ook doordat aan beide aandoeningen dezelfde onderliggende mechanismen ten grondslag liggen. Met name bij mensen die chronische migraines hebben komt depressie vaker voor.^[89,90] Onderzoek laat zien dat ook patiënten met maag-darmaandoeningen een hoger risico hebben op migraine: PDS-patiënten hebben ruim twee keer vaker last van migraine dan gezonde mensen.^[91] Een mogelijke oorzaak hiervan kan een verstoring van de darm-hersenas zijn. Onderzoek onder een kleine groep jonge vrouwen met PDS, waarvan de helft last had van migraine, liet zien dat de darmmicrobiota van de PDS-patiënten met migraine significant afweek van die van de PDS-patiënten zonder migraine.^[92] Daarnaast blijken mensen met migraine vaker last te hebben van een *Helicobacter pylori*-infectie (*H. pylori* is de maagzweerbacterie). Ook mensen die lijden aan coeliakie, darmontstekingsziekten zoals de ziekte van

Jaarprevalentie migraine in huisartsenpraktijk 2021

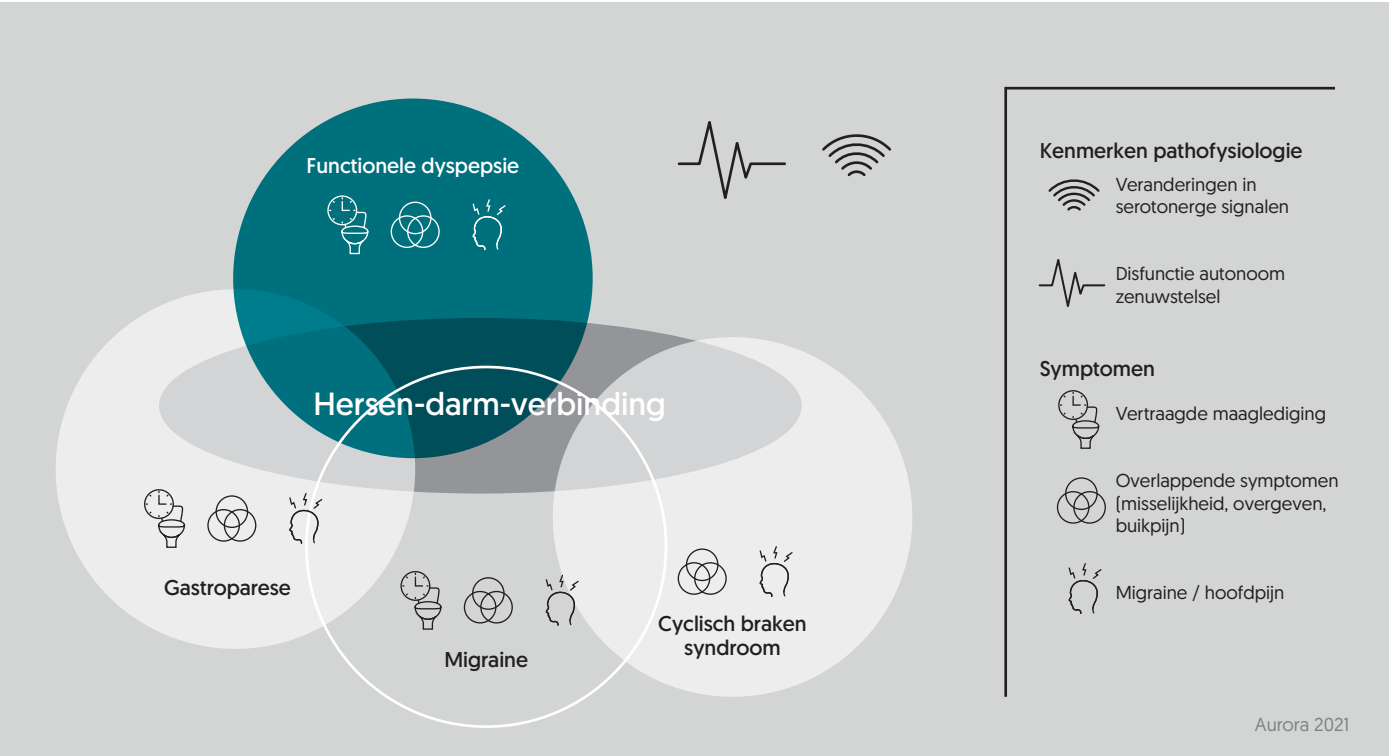


Nivel zorgregistraties eerste lijn

Crohn en colitis ulcerosa, maar ook gastroparese (vertraagde maaglediging), cyclisch braken en functionele dyspepsie hebben vaker last van migraine dan gezonde mensen.^[93-95] Mensen die geen maag-darmaandoening hebben, krijgen tijdens een migraineaanval vaak tijdelijk last van misselijkheid en braken. Vanwege dit samengaan van maag-darmklachten en/of depressie en migraine wordt er sinds een aantal jaar onderzoek gedaan naar de rol van de microbiota-darm-hersenas bij migraine.^[91,93] De hoeveelheid onderzoek is echter nog beperkt, waardoor nog veel onduidelijk is.

De microbiota bij migraine

Er zijn aanwijzingen dat de darmmicrobiota van mensen met migraine verstoord is. Dat bleek bijvoorbeeld uit een onderzoek onder oudere vrouwen van wie de helft migraine had. Vergelijking van de microbiota van de migrainepatiënten met die van de gezonde controles liet zien dat de eerste groep een minder diverse darmmicrobiota heeft. Ook de samenstelling was anders: de vrouwen met migraine hadden bijvoorbeeld *Clostridium*-bacteriën, die minder gunstig zijn, en minder darmbacteriën die butyraat (een belangrijk korteketenvetzuur) kunnen produceren, zoals *Faecalibacterium prausnitzii*. Alles bij elkaar bleken de migrainepatiënten überhaupt minder gunstige bacteriën in hun darmen te hebben.^[96] De betrokkenheid van de darmmicrobiota bij migraine komt ook naar voren uit onderzoeken met muizen. Muizen die gekoloniseerd waren met de darmbacteriën van migrainepatiënten bleken namelijk meer pijn te ervaren wanneer een migraineaanval werd uitgelokt dan muizen die darmbacteriën hadden gekregen van gezonde mensen.^[97]



Rol microbiota-darm-hersenas

Dysbiose van de darmmicrobiota, met name weinig bacteriën die korteketenvezuren kunnen produceren, kan leiden tot een slechter functionerende darmbarrière. Hierdoor kunnen er stoffen in het lichaam terechtkomen die daar niet thuis horen. Vervolgens lokken zij daar een ontstekingsreactie uit, waarbij ontstekingsbevorderende cytokines vrijkomen. Van deze stoffen is bekend dat ze de uiteinden van afferente zenuwen (die vanuit het lichaam naar de hersenen lopen) gevoeliger kunnen maken, waardoor iemand eerder pijn voelt, en dat ze viscerale pijn (pijn in de darmen) kunnen veroorzaken.^[93] Bij migrainepatiënten lijken er meer ontstekingsbevorderende stoffen in het bloed te zitten dan bij gezonde controles, wat mogelijk een rol speelt bij ontstaan van migraineaanvallen.^[98,99]

Ook een migraineaanval zelf lijkt bij te dragen aan een slechter functionerende darmwand, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. Onderzoek bij muizen laat zien dat het uitlokken van een migraineaanval leidt tot een verslechterde darmbarrierefunctie. Wanneer vervolgens de muizen vervolgens oraal KKVZ toegediend krijgen, herstelt de darmbarrière en worden de muizen minder gevoelig voor pijn. Een remmen KKVZ de productie van inflammatoire cytokines, waardoor ze helpen ontstekingsreacties in het lichaam te verminderen.^[100,101]

Daarnaast spelen bepaalde neurotransmitters, zoals serotonine, mogelijk een rol bij migraine. Zo'n 95% van de serotonine in het lichaam wordt geproduceerd door cellen in de darmwand en door darmbacteriën, hier speelt de darmmicrobiota dus ook mogelijk een rol. In hoeverre de serotonineproductie in de darmen verstoord is bij migrainepatiënten is echter nog niet duidelijk.^[93]

Tot slot is er indirect bewijs dat de darm-hersenas betrokken is bij migraine: zo bleek een ketogeen dieet te leiden tot een afname van zowel de frequentie als het aantal dagen met migraine. Onderzoek heeft laten zien dat een ketogeen dieet een ontstekingsremmend effect kan hebben en dat het de samenstelling van de darmmicrobiota positief kan beïnvloeden.^[102,103]

Probiotica

Probiotica zijn in staat om de darmbarrièrefunctie te verbeteren en ontstekingsreacties in het lichaam te verminderen. Daarnaast vormen probiotica een eenvoudige manier om dysbiose te verbeteren en de productie van KKVZ te stimuleren.^[104] Dit wijst er op dat probiotica mogelijk een positief effect kunnen hebben bij migraine. Er is echter nog niet veel onderzoek gedaan naar het effect van probiotica bij migraine, en de resultaten zijn wisselend. In een kleinschalig gerandomiseerd klinisch onderzoek werd geen significant verschil gevonden tussen de probioticagroep en de placebogroep.^[105] Ook in eerste meta-analyse die tot nog toe is uitgevoerd op placebogecontroleerde klinische onderzoeken laat geen significant effect zien op de frequentie en de heftigheid van de migraine. Deze meta-analyse bevat echter slechts drie RCT's, waaronder de hierboven genoemde, en in totaal 179 deelnemers [94 in de probioticagroep en 85 in de placebogroep].^[106]

Open label onderzoeken, waarbij geen controlegroep en placebo gebruikt wordt, laten wel een effect zien: Zo liet een pilot-onderzoek met een multispecies probioticum na 12 weken een significante afname van het aantal migrainedagen zien.^[107] Een open label onderzoek onder meer dan 1000 migrainepatiënten zorgde wel weer voor een significante afname van het aantal migrainedagen. Daarnaast was er ook sprake van een significante afname van het gebruik van pijnstillers en de intensiteit van de hoofdpijn. Ook namen migrainegerelateerde symptomen, zoals misselijkheid en lichtgevoeligheid, sterk af.^[108]

Probiotica lijkt dus zinvol te kunnen zijn bij migraine, maar meer onderzoek is nodig om dit effect te bevestigen en om duidelijkheid te krijgen of sommige migrainepatiënten misschien beter reageren op probiotica dan anderen en waarom. Goed placebo gecontroleerd onderzoek in deze groep is echter lastig, omdat er een groot placebo-effect is en de ernst en het verloop van de aanvallen sterk kunnen wisselen. Dat is mogelijk een reden waarom er tot nog toe nauwelijks succesvolle RCT's zijn geweest met probiotica bij migraine.

Notities

Conclusie

De darm-hersenas is de benaming van de tweezijdige communicatie tussen de darmen en de hersenen. Deze verloopt via verschillende routes en er zijn allerlei stoffen, zoals neurotransmitters en metaboliëten van de darmmicrobiota, bij betrokken. De laatste jaren is duidelijk geworden dat de darmmicrobiota een grote rol speelt bij de darm-hersenas. Bij tal van hersenaandoeningen, zoals depressie en migraine, blijkt de samenstelling van de microbiota af te wijken van die van gezonde mensen. Een afwijkende samenstelling van de darmmicrobiota zorgt er niet alleen voor dat de communicatie via de darm-hersenas op een andere manier verloopt, maar heeft zelfs gevolgen voor de structuur en de activiteit van het brein. Onderzoek laat zien dat het moduleren van de darmmicrobiota, bijvoorbeeld met probiotica, kan helpen om symptomen van aandoeningen als depressie, angstigheid en migraine te verminderen. Dat betekent dat hier mogelijkheden zouden kunnen liggen voor een therapeutische toepassing van probiotica.

Referenties

- Hersenstichting.nl [Internet]. Hersenstichting. [geciteerd 27 juni 2022]. Beschikbaar op: <https://www.hersenstichting.nl/>
- Een op vier Nederlanders heeft hersenaandoening | RIVM [Internet]. [geciteerd 27 juni 2022]. Beschikbaar op: <https://www.rivm.nl/nieuws/op-vier-nederlanders-heeft-hersenaandoening>
- Cijfers depressie [Internet]. Trimbos-instituut. [geciteerd 27 juni 2022]. Beschikbaar op: <https://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/depressie/>
- Neurologie Centrum Amsterdam [Internet]. [geciteerd 27 juni 2022]. Beschikbaar op: <https://www.neurologiecentrum.nl/migraine.html>
- LUMC. Migraine | LUMC [Internet]. [geciteerd 27 juni 2022]. Beschikbaar op: <https://www.lumc.nl/org/hoofdpijn-onderzoek/info-migraine/>
- Hersenaandoeningen [Internet]. Hersenstichting. [geciteerd 27 juni 2022]. Beschikbaar op: <https://www.hersenstichting.nl/hersenaandoeningen-overzicht/>
- Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, e.a. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* april 2020;266:1–13.
- Mussell M, Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Herzog W, Löwe B. Gastrointestinal symptoms in primary care: Prevalence and association with depression and anxiety. *J Psychosom Res.* juni 2008;64(6):605–12.
- Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. Are Anxiety and Depression Related to Gastrointestinal Symptoms in the General Population? *Scand J Gastroenterol.* januari 2002;37(3):294–8.
- Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansens TFS, Boehme M, e.a. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 1 oktober 2019;99(4):1877–2013.
- Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(3):255-e119.
- Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, e.a. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 februari 2011;108(7):3047–52.
- Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, Garg AX, Clark WF, Collins SM, e.a. An Outbreak of Acute Bacterial Gastroenteritis Is Associated With an Increased Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* april 2010;105(4):933–9.
- PDS Prikkelbare Darm Syndroom [Internet]. Maag Lever Darm Stichting. [geciteerd 31 januari 2022]. Beschikbaar op: <https://www.mlds.nl/chronische-ziekten/pds-prikkelbare-darm-syndroom/>
- Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev.* februari 2021;83:101943.
- Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 1 december 2021;78(12):1343–54.
- Knuesel T, Mohajeri MH. The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. *Nutrients.* januari 2022;14(1):37.
- McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O’Hely M, e.a. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* april 2022;27(4):1920–35.
- Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry.* december 2020;20(1):299.
- Lavebratt C, Yang LL, Giacobini M, Forsell Y, Schalling M, Partonen T, e.a. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study. *Transl Psychiatry.* 26 november 2019;9(1):1–12.
- Taylor AM, Holscher HD. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutr Neurosci.* maart 2020;23(3):237–50.
- Fernandez-Real JM, Serino M, Blasco G, Puig J, Daunis-I-Estadella J, Ricart W, e.a. Gut Microbiota Interacts With Brain Microstructure and Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 december 2015;100(12):4505–13.
- Li S. The gut microbiome is associated with brain structure and function in schizophrenia. *Sci Rep.* 2021;11.
- Montoro RA, Singh AP, Yu JPJ. Structural and functional neuroimaging of the effects of the gut microbiome. *Eur Radiol.* 1 juni 2022;32(6):3683–92.
- Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [geciteerd 13 juli 2022]. p. 1239–78. Beschikbaar op: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.c150037>
- Shute A, Bihan DG, Lewis IA, Nasser Y. Metabolomics: The Key to Unraveling the Role of the Microbiome in Visceral Pain Neurotransmission. *Front Neurosci.* 23 juni 2022;16:917197.
- Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci* [Internet]. 2018 [geciteerd 13 juli 2022];12. Beschikbaar op: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00049>
- Liu Y, Forsythe P. Vagotomy and insights into the microbiota-gut-brain axis. *Neurosci Res.* juli 2021;168:20–7.
- Scriven M, Dinan TG, Cryan JF, Wall M. Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling. *Dis Basel Switz.* 6 september 2018;6(3):E78.
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 13 juli 2011;12(8):453–66.
- Costa M, Brookes SJH, Hennig GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut.* 1 december 2000;47[suppl 4]:iv15–9.
- Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol.* 15 september 2016;417(2):182–7.
- Mao YK, Kasper DL, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Bacteroides fragilis polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nat Commun.* 12 februari 2013;4(1):1465.
- Salvo-Romero E, Stokes P, Gareau MG. Microbiota-immune interactions: from gut to brain. *LymphoSign J.* maart 2020;7(1):1–23.
- Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med.* 20 juli 2017;4:48.
- Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG. Breaking down the barriers : the gut microbiome , intestinal permeability and stress-related psychiatric. 2015;9(October).
- van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JMP, Vermeiden JPW, Witterman BJM, Smits MG, e.a. Migraine Associated with Gastrointestinal Disorders: Review of the Literature and Clinical Implications. *Front Neurol.* 2014;5(November):1–7.
- Naghibi MM, Day R, Stone S, Harper A. Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. *J Clin Med.* 11 september 2019;8(9):1441.
- Srivastava S, Singh R. Oral Administration of Lactobacillus casei and Bifidobacterium bifidum Improves Glutagon like Peptide-I(GLP-I) and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) Level in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Curr Res Nutr Food Sci J.* 27 augustus 2021;9(2):431–40.
- Xu X, Chen R, Zhan G, Wang D, Tan X, Xu H. Enterochromaffin Cells: Sentinels to Gut Microbiota in Hyperalgesia? *Front Cell Infect Microbiol.* 14 oktober 2021;11:760076.
- Otaru N, Ye K, Mujezinovic D, Berchtold L, Constancias F, Cornejo FA, e.a. GABA Production by Human Intestinal Bacteroides spp.: Prevalence, Regulation, and Role in Acid Stress Tolerance. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 [geciteerd 11 augustus 2022];12. Beschikbaar op: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.656895>
- Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* april 2021;160(5):1486–501.
- Kanova M, Kohout P. Serotonin—Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill. *Int J Mol Sci.* 3 mei 2021;22(9):4837.
- Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* augustus 2019;16(8):461–78.
- Baron R, Taye M, der Vaart IB van, Ujčić-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, e.a. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr.* december 2020;20(1):312.
- Lee JW, Lee H, Kang HY. Association between depression and antibiotic use: analysis of population-based National Health Insurance claims data. *BMC Psychiatry.* 28 oktober 2021;21:536.
- Walsh J, Griffin BT, Clarke G, Hyland NP. Drug–gut microbiota interactions: implications for neuropharmacology. *Br J Pharmacol.* december 2018;175(24):4415–29.
- De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W, e.a. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun.* 28 juli 2015;6(1):7735.
- Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisz GJ. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain-Gut-Microbiome Axis. *Biomolecules.* 7 juli 2021;11(7):1000.
- Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, e.a. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry.* 3 juni 2022;12(1):227.
- Ly T, Ye M, Luo F, Hu B, Wang A, Chen J, e.a. Probiotics treatment improves cognitive impairment in patients and animals: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* januari 2021;120:159–72.
- Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 1 augustus 2015;48:258–64.
- Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord.* 15 juni 2019;253:317–26.
- Depressie signaleren [Internet]. Trimbos-instituut. [geciteerd 9 augustus 2022]. Beschikbaar op: <https://www.trimbos.nl/kennis/depressiepreventie/depressie-signaleren/>
- Depressie | NHG-Richtlijnen [Internet]. [geciteerd 9 augustus 2022]. Beschikbaar op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/depressie>
- Cijfers depressie [Internet]. Trimbos-instituut. [geciteerd 7 december 2022]. Beschikbaar op: <https://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/depressie/>
- Wat is een depressie? [Internet]. Hersenstichting. [geciteerd 9 augustus 2022]. Beschikbaar op: <https://www.hersenstichting.nl/hersenaandoeningen/depressie/>
- Guida F, Turco F, Iannotta M, De Gregorio D, Palumbo I, Sarnelli G, e.a. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav Immun.* 1 januari 2018;67:230–45.
- Zheng P, Peng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, e.a. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host’s metabolism. *Mol Psychiatry.* juni 2016;21(6):786–96.
- Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, Zwiderman AH, Ikram MA, van Meurs JBJ, e.a. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun.* 6 december 2022;13(1):7128.
- Bosch JA, Nieuwdorp M, Zwiderman AH, Deschaux M, Radjabzadeh D, Kraaij R, e.a. The gut microbiota and depressive symptoms across ethnic groups. *Nat Commun.* 6 december 2022;13(1):7129.
- Zhu F, Tu H, Chen T. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect. *Nutrients.* 16 mei 2022;14(10):2081.
- 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.* 15 september 2016;202:254–7.
- Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, Tames H, Milani C, Mancabelli L, e.a. Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep.* 24 augustus 2020;10(1):14112.
- Guo Y, Xie JP, Deng K, Li X, Yuan Y, Xuan Q, e.a. Prophylactic Effects of Bifidobacterium adolescentis on Anxiety and Depression-Like Phenotypes After Chronic Stress: A Role of the Gut Microbiota-Inflammation Axis. *Front Behav Neurosci.* 18 juni 2019;13:126.
- 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.* 1 augustus 2015;48:186–94.
- Wat is dopamine? [Internet]. Nederlands Herseninstituut. [geciteerd 27 oktober 2022]. Beschikbaar op: <https://herseninstituut.nl/het-brein/begrippenlijst/dopamine/>
- Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 29 juni 2017;20(12):1036–46.
- Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med.* september 2019;49(12):1958–70.
- Socala K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, e.a. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 1 oktober 2021;172:105840.
- Madan A, Thompson D, Fowler JC, Ajami NJ, Salas R, Frueh BC, e.a. The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness. *J Affect Disord.* 1 maart 2020;264:98–106.
- Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):132–43.
- Simpson CA, Mu A, Haslam N, Schwartz OS, Simmons JG. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J Affect Disord.* 1 april 2020;266:429–46.
- Aziz MNM, Kumar J, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients.* 31 augustus 2021;13(9):3061.
- Kulač-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome-A systematic review. *Pharmacol Rep PR.* december 2017;69(6):1366–79.
- Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* november 2018;48(10):1044–60.
- Recchia F, Leung CK, Chin EC, Fong DY, Montero D, Cheng CP, e.a. Comparative effectiveness of exercise, antidepressants and their combination in treating non-severe depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* [Internet]. 16 september 2022 [geciteerd 27 oktober 2022]; Beschikbaar op: <https://bjsm.bmj.com/content/early/2022/09/23/bjsports-2022-105964>
- O’Neill S, Minehan M, Knight-Agarwal CR, Turner M. Depression, Is It Treatable in Adults Utilising Dietary Interventions? A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients.* 27 maart 2022;14(7):1398.
- Donati Zeppa S, Amatori S, Sisti D, Gervasi M, Agostini D, Piccoli G, e.a. Nine weeks of high-intensity indoor cycling training induced changes in the microbiota composition in non-athlete healthy male college students. *J Int Soc Sports Nutr.* 18 december 2021;18(1):74.
- Cronin P, Joyce SA, O’Toole PW, O’Connor EM. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients.* 13 mei 2021;13(5):1655.
- Abatenh E. health-benefits-of-probiotics. 27 juni 2018;
- Papalini S, Michels F, Kohn N, Wegman J, van Hemert S, Roelofs K, e.a. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. *Neurobiol Stress.* 1 februari 2019;10:100141.
- Dao VH, Hoang LB, Trinh TO, Tran TTT, Dao VL. Psychobiotics for Patients with Chronic Gastrointestinal Disorders Having Anxiety or Depression Symptoms. *J Multidiscip Healthc.* juni 2021;Volume 14:1395–402.
- Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Probiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* juli 2019;102:13–23.
- El Dib R, Periyasamy AG, de Barros JL, França CG, Senefonte FL, Vesentini G, e.a. Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* oktober 2021;45:75–90.
- Migraine | Leeftijd en geslacht | Volksgezondheid en Zorg [Internet]. [geciteerd 17 november 2022]. Beschikbaar op: <https://www.vzinfo.nl/migraine/leeftijd-en-geslacht>
- Hoofdpijn | NHG-Richtlijnen [Internet]. [geciteerd 25 augustus 2022]. Beschikbaar op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hoofdpijn>
- Wat is migraine? [Internet]. Hersenstichting. [geciteerd 29 augustus 2022]. Beschikbaar op: <https://www.hersenstichting.nl/hersenaandoeningen/migraine/>
- Migraine | Oorzaken en gevolgen | Volksgezondheid en Zorg [Internet]. [geciteerd 17 november 2022]. Beschikbaar op: <https://www.vzinfo.nl/migraine/oorzaken-en-gevolgen>
- Amiri S, Behnezhad S, Azad E. Migraine headache and depression in adults: a systematic Review and Meta-analysis. *neuropsychiatrie.* 1 september 2019;33(3):131–40.
- Welander NZ, Olivo G, Pisanu C, Rukh G, Schiöth HB, Mwinyi J. Migraine and gastrointestinal disorders in middle and old age: A UK Biobank study. *Brain Behav.* augustus 2021;11(8):e2291.
- Georgescu D, Reisz D, Gurban CV, Georgescu LA, Ionita I, Ancusa OE, e.a. Migraine in young females with irritable bowel syndrome: still a challenge. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 20 december 2017;14:21–8.
- Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, e.a. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain.* 13 februari 2020;21(1):15.
- Aurora SK, Shrewsbury SB, Ray S, Hindiyyeh N, Nguyen L. A link between gastrointestinal disorders and migraine: Insights into the gut-brain connection. *Headache.* april 2021;61(4):576–89.
- Cámara-Lemarroy CR, Rodríguez-Gutiérrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 28 september 2016;22(36):8149–60.
- Chen J, Wang Q, Wang A, Lin Z. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Front Cell Infect Microbiol.* 29 januari 2020;9:470.
- Tang Y, Liu S, Shu H, Yanagisawa L, Tao F. Gut Microbiota Dysbiosis Enhances Migraine-Like Pain Via TNFα Upregulation. *Mol Neurobiol.* januari 2020;57(1):461–8.
- Martami F, Razeghi Jahromi S, Togha M, Ghorbani Z, Seifshahpar M, Saidpour A. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: a case-control study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* oktober 2018;39(10):1741–9.
- Kursun O, Yemisci M, van den Maagdenberg AMJM, Karatas H. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *J Headache Pain.* 10 juni 2021;22(1):55.
- Lanza M, Filippone A, Casili G, Giuffrè L, Scuderi SA, Paterniti I, e.a. Supplementation with SCFAs Re-Establishes Microbiota Composition and Attenuates Hyperalgesia and Pain in a Mouse Model of NTG-Induced Migraine. *Int J Mol Sci.* 27 april 2022;23(9):4847.
- Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol.* 22 april 2016;5(4):e73.
- Crawford J, Liu S, Tao F. Gut microbiota and migraine. *Neurobiol Pain.* 9 april 2022;11:100090.
- Gross EC, Klement RJ, Schoenen J, D’Agostino DP, Fischer D. Potential Protective Mechanisms of Ketone Bodies in Migraine Prevention. *Nutrients.* 10 april 2019;11(4):811.
- Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* januari 2019;10(Suppl 1):S49–66.
- de Roos NM, Giezenaar CGT, Rovers JMP, Witterman BJM, Smits MG, van Hemert S. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic®Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Benef Microbes.* 2015;1(1):1–6.
- Parohan. Effect of probiotic supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: *Nutritional Neuroscience: Vol 25, No 3* [Internet]. [geciteerd 23 november 2022]. Beschikbaar op: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415X.2020.1764292?journalCode=ynns20>
- de Roos N, Giezenaar C, Rovers J, Witterman B, Smits M, Hemert SV. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic®Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Benef Microbes.* 15 oktober 2015;6(5):641-6.
- Straube A, Müller H, Stiegelbauer V, Frauwallner A. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1,020 patients. *MMW Fortschr Med.* 2018;160(Suppl 5):16–21.

Deze wetenschappelijke informatie is uitsluitend bestemd voor zorgprofessionals, niet voor consumenten.