

HERSENFUNCTIE EN MENTALE GEZONDHEID

Multispecies probiotica bij hersenaandoeningen



weet meer over het microbioom

HERSENFUNCTIE, DE DARM-HERSENAS EN HET DARMMICROBIOOM

Mentale klachten komen veel voor en drukken zwaar op de kwaliteit van leven. Wereldwijd had in 2019 één op de acht mensen te maken met een mentale aandoening en de verwachting is dat naar schatting één op de twee mensen er op enig moment in het leven mee te maken krijgt¹. Depressie en angst zijn daarbij de meest voorkomende aandoeningen, met een stijgende trend^{1,2}. De hersenen staan bij deze klachten niet los van de rest van het lichaam. Er bestaat een intensieve, tweezijdige communicatie tussen de darmen en de hersenen, de darm-hersenas, en het darmmicrobioom speelt daarin een sleutelrol^{3,4}. Deze inzichten hebben geleid tot groeiend onderzoek naar interventies die zich op het darmmicrobioom richten, zoals probiotica, om de hersengezondheid gunstig te beïnvloeden^{3,5}. Deze brochure gaat over aandoeningen en klachten waarbij de darm-hersenas een centrale rol speelt: depressie, kwetsbaarheid voor depressie, stress, angst en migraine.

DE DARM-HERSENAS: HET VERBINDENDE MECHANISME

De hersenen sturen de darmfunctie aan, maar omgekeerd sturen de darmen ook functies van het centrale zenuwstelsel aan. Deze bidirectionele communicatie tussen het centrale en het enterische zenuwstelsel, die de emotionele en cognitieve gebieden van de hersenen verbindt met de darmfunctie, wordt de darm-hersenas genoemd³. Het darmmicrobioom is nauw betrokken bij deze communicatie: via neurale, endocriene en immunologische routes wisselen microbioom, darmen en hersenen voortdurend informatie uit^{3,4}. Daarom wordt ook wel gesproken van de microbiota-darm-hersenas. Voor de leesbaarheid gebruiken wij in deze brochure het kortere darm-hersenas. Een verstoring van het darmmicrobioom (dysbiose) wordt in verband gebracht met tal van neuropsychiatrische aandoeningen, waaronder depressie, angst, autismespectrumstoornissen en neurodegeneratieve ziekten⁶.

COMMUNICATIEROUTES

De communicatie tussen microbioom, darmen en hersenen verloopt via meerdere, met elkaar overlappende routes. Deze zijn weergegeven in afbeelding 1.

ZENUWSTELSEL

De nervus vagus is een belangrijke verbinding tussen de darmen en de hersenen. Vanuit de hersenen lopen er twaalf zenuwen naar het bovenste deel van het lichaam. De tiende hersenzenuw, de nervus vagus, loopt ook door naar de borst en de buikholte, waar hij alle organen waaronder het maagdarmkanaal aanstuurt. 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 zoals bacteriële metabolieten, hormonen of neurotransmitters.

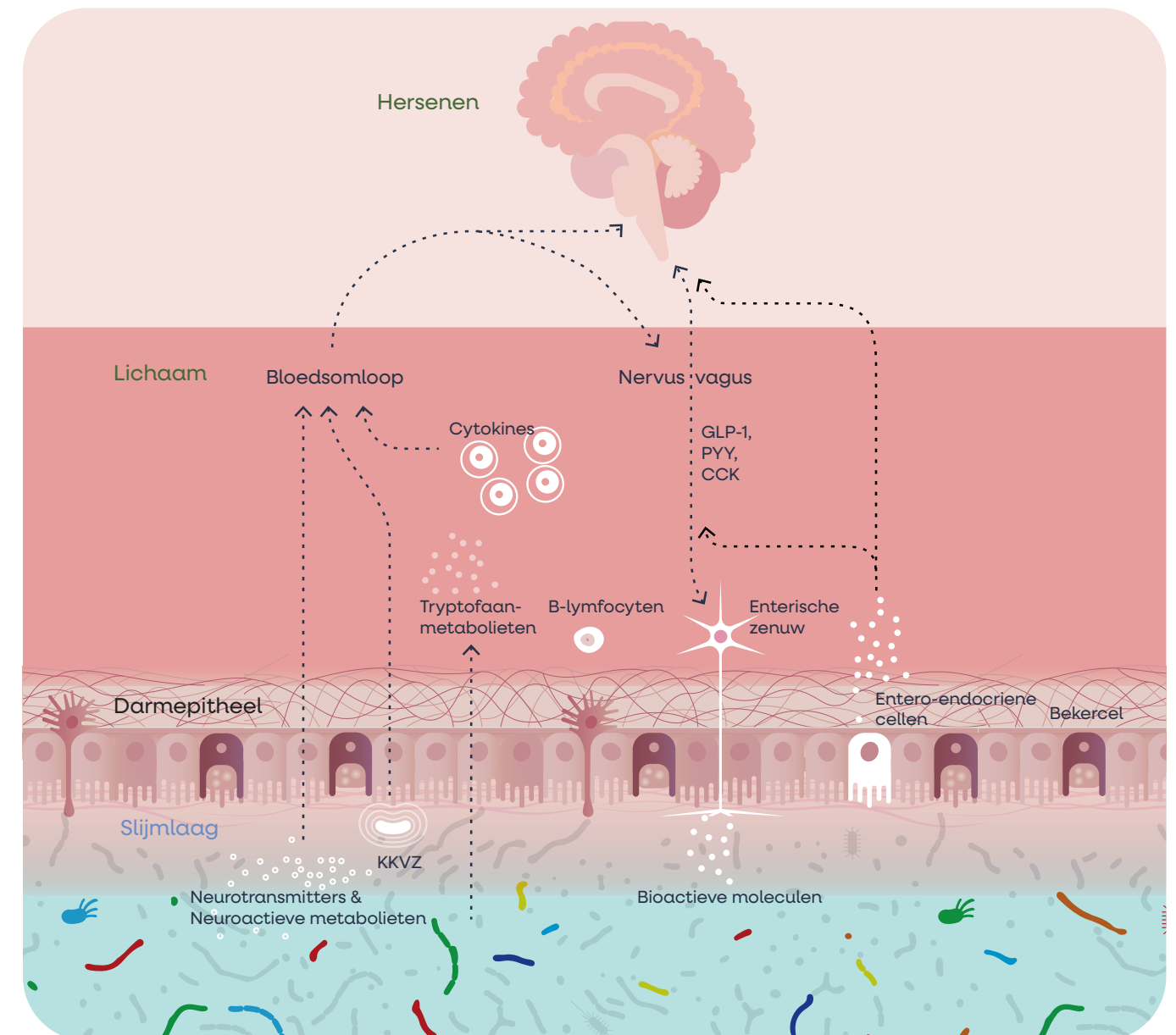
Rond de darmen en in de darmwand zitten bijna evenveel zenuwcellen als in de hersenen. Dit deel van het zenuwstelsel wordt het enterische zenuwstelsel (EZS) genoemd, maar hier wordt ook wel naar verwezen als het 'tweede brein'^{7,8}. Het EZS is verantwoordelijk voor de bewegelijkheid van de darmen, lokale doorbloeding, afscheiding van slijm, hormonale en immuunfuncties⁹ en communiceert op verschillende manieren met het centrale zenuwstelsel¹⁰. Het EZS vormt daarmee een belangrijke schakel tussen de inhoud van de darm en de hersenen. Signalen uit het darmmicrobioom kunnen eerst worden waargenomen door cellen en zenuwen in de darmwand, waarna deze informatie via zenuwbanen wordt doorgegeven aan het centrale zenuwstelsel.

Op de zenuwcellen van het EZS zitten Toll-like receptoren (TLR) die bepaalde stoffen in de darmen herkennen. Via deze TLR's kan het microbioom communiceren met het EZS¹⁰. 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, die signalen van het lichaam naar de hersenen sturen via de nervus vagus, te stimuleren. Hiermee kunnen zij mogelijk ook de bewegelijkheid van de darmen beïnvloeden¹¹.

De nervus vagus speelt een rol bij het reguleren van ontsteking (wat onder meer van invloed is op darmontstekingsziekten), het handhaven van het evenwicht (homeostase) in de darm en het aansturen van voedselinname en verzadiging en is betrokken bij het ontstaan van psychiatrische en stressgerelateerde aandoeningen¹².



Afb. 1. Communicatieroutes van de darm-hersenas



Schematische weergave van de diverse bidirectionele communicatieroutes tussen het darmmicrobioom en de hersenen

Cryan et al. 2019

Darmbacteriën communiceren onder andere via hun metabolieten met de cellen in de darmwand, die vervolgens informatie uitwisselen met het zenuwstelsel. Op deze manier bereiken signalen de hersengebieden die stemming en emotie reguleren^{3,13}. De communicatie via de nervus vagus is weergegeven in afbeelding 2.

IMMUUNSISTEEM

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 het darmmicrobioom en de immuuncellen bijvoorbeeld met elkaar door de uitwisseling van bepaalde moleculen zoals korteketenvezuren, bacteriële celwandcomponenten en andere microbiële signaalstoffen. De mucosale immuunreactie 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 gedrag¹⁴.

Bepaalde cellen in de darmwand zijn betrokken bij de afscheiding van antimicrobiële neuro-endocriene stoffen, waaronder serotonine. Serotonine beïnvloedt diverse cellen van het immuunsysteem. Zo stimuleert het in macrofagen de afscheiding van cytokines en speelt het een rol bij het rekruteren van neutrofielen en het activeren van T-cellen¹⁵, waardoor immuuncellen sneller reageren op mogelijk schadelijke micro-organismen en bijdragen aan een effectieve afweerreactie. 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 het microbiom kan de barrierefunctie van de darm afnemen en wordt de darm meer doorlaatbaar. Bij een hogere darmdoorlaatbaarheid kunnen bepaalde stoffen, zoals lipopolysacchariden (LPS, celwandbestanddelen van gramnegatieve

bacteriën), vanuit de darm in het bloed terecht komen. Dit veroorzaakt een immuunreactie, waardoor laaggradige ontstekingen kunnen ontstaan die invloed kunnen hebben op de hersenen.

Zo is bij hersenaandoeningen als depressie, maar mogelijk ook migraine, vaak sprake van laaggradige ontsteking^{16,17,18}. Daarnaast kunnen ook de metabolieten van darmbacteriën het immuunsysteem activeren of moduleren. Dit zijn bijvoorbeeld bacteriocines, secundaire galzuren en korteketenvezuren. Als reactie hierop gaat het immuunsysteem vervolgens verschillende stoffen afgeven, zoals cytokines, chemokines, neurotransmitters en 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.

HORMONAAL EN ENDOCRIEN SISTEEM

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 korteketenvezuren in de darmen. De endocriene cellen merken dit op en zorgen voor een toename van de hormonen GLP-1 en PYY. Deze hormonen stimuleren de afgifte van insuline en remmen de eetlust, wat bijdraagt aan een gezond metabolisme. De productie van deze hormonen kan gestimuleerd worden door darmbacteriën. Zo bleken bepaalde Lactobacillus- en Bifidobacterium-soorten in staat te zijn om de synthese van GLP-1 te stimuleren¹⁹.

Insuline staat vooral bekend om het reguleren van de bloedsuiker en is in de hersenen betrokken bij de brandstofvoorziening (opname van glucose) van hersencellen en de aanmaak van neurotransmitters. De darm stuurt mede de insuline-afgifte aan en beïnvloedt zo deze functies. Een verstoorde insulinewerking in de hersenen wordt in verband gebracht met zowel metabole aandoeningen als depressie, wat verklaart waarom deze aandoeningen vaak samen voorkomen²⁰.

Andere endocriene cellen in de darmwand, de enterochromaffine cellen, produceren het grootste deel van de serotonine in het lichaam. Naast zijn rol in de immunofunctie, speelt serotonine een rol bij de darmperistaltiek en de perceptie van pijn. Enterochromaffine cellen kunnen waarnemen welke darmbacteriën en metabolieten aanwezig zijn. Als reactie daarop kunnen zij serotonine vrijmaken, dat zenuwuiteinden in de darmwand activeert. Deze

zenuwcellen geven vervolgens via de nervus vagus signalen door aan het centrale zenuwstelsel, waardoor de pijn wordt waargenomen door de hersenen. Op die manier kunnen veranderingen in het darmmicrobioom invloed uitoefenen op de manier waarop pijnprikkels worden waargenomen en verwerkt. Een disbalans in het darmmicrobioom kan leiden tot structurele veranderingen in die delen van de hersenen die zich bezighouden met chronische pijn. Zo hebben patiënten met fibromyalgie een minder divers darmmicrobioom, 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 enterochromaffine cellen hebben en dat de toegenomen afgifte van serotonine gerelateerd is aan de ernst van symptomen als buikpijn²¹.

Een belangrijke endocriene route is de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as), die de stressrespons van het lichaam regelt. Bij waargenomen stress komt via deze as uiteindelijk het stresshormoon cortisol vrij. Via de HPA-as communiceren de hersenen en het maagdakanaal met elkaar. Het darmmicrobioom kan de activiteit van deze as beïnvloeden, onder meer via microbiële metabolieten, immuunsignalen en signalen vanuit de darmwand⁵. Verstoringen in het darmmicrobioom worden daarom in verband gebracht met veranderingen in de stressrespons. Tegelijkertijd kan langdurige blootstelling aan stress leiden tot veranderingen in de samenstelling van het darmmicrobioom en een verminderde darmbarrierefunctie, waardoor een wederzijdse beïnvloeding ontstaat tussen darm en hersenen⁵.

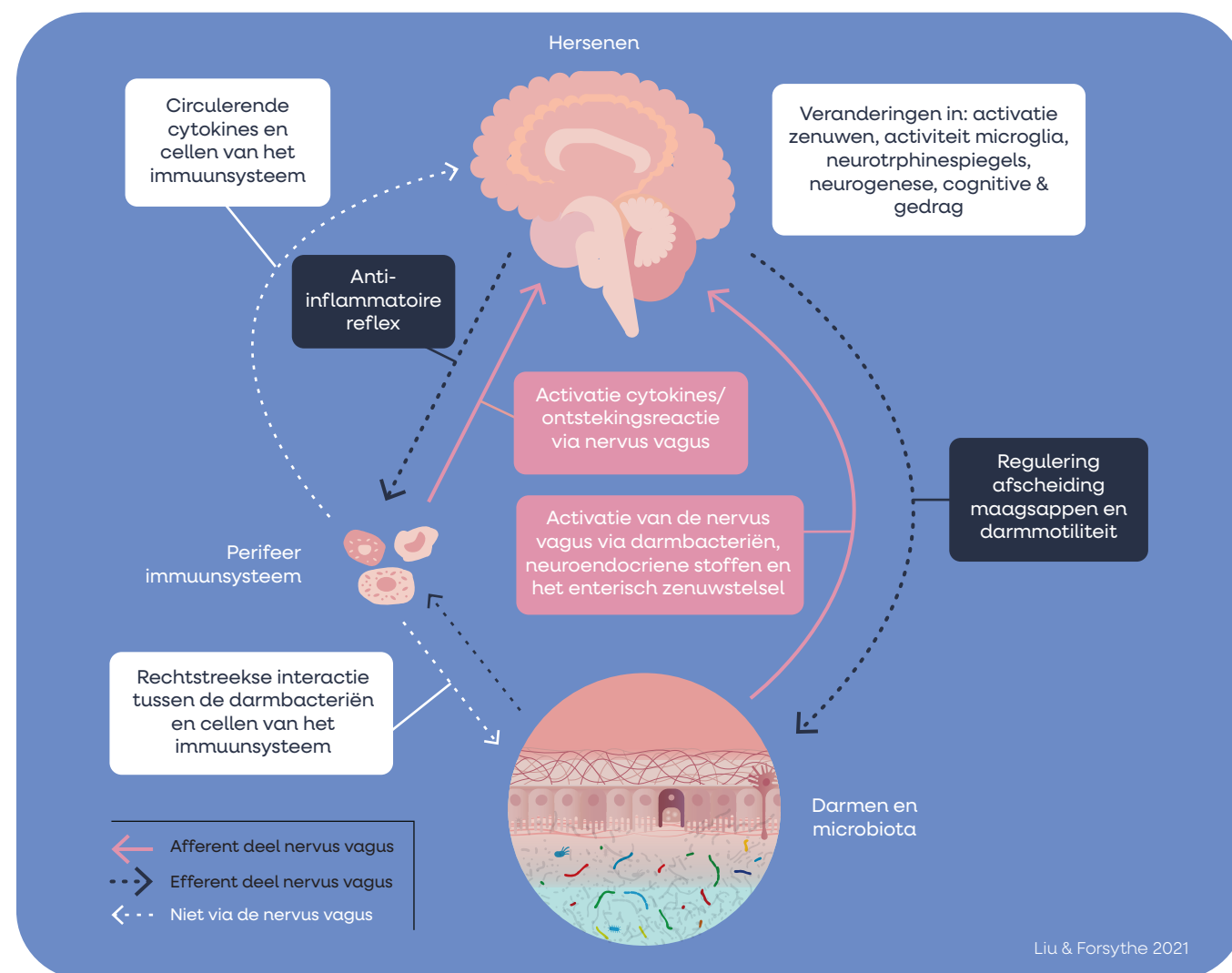
SLEUTELSTOFFEN: NEUROTRANSMITTERS EN KORTEKETENVETZUREN

Bij de communicatie via de darm-hersenas zijn tal van stoffen betrokken; de belangrijkste zijn neurotransmitters en korteketenvezuren.

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 het darmmicrobioom, 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. Het microbiom heeft dit enzym wel, zodat de door de gastheer geproduceerde noradrenaline en

Afb. 2. Communicatie via de nervus vagus.



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 produceert³.

GABA

Darmbacteriën kunnen het aminozuur glutamaat omzetten in GABA. GABA is de belangrijkste remmende neurotransmitter voor het menselijk zenuwstelsel. Hierdoor werkt GABA stressregulerend, vermindert angst en heeft een rustgevend effect. Zowel *Lactobacillus*- als *Bifidobacterium*-soorten bleken in staat te zijn om GABA te produceren. GABA speelt ook een rol bij de gevoeligheid van de darmen: toediening van *Bifidobacterium dentium*, een GABA-producerende bacteriestam, zorgde ervoor dat de hypersensitiviteit van de darmen verminderde^{3,22}.

SEROTONINE

Serotonine is een neurotransmitter die door middel van tryptofaanhydroxylase (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 het microbioom³. Bepaalde darmbacteriën kunnen korteketenvetzuren, zoals propionaat en butyraat, produceren die rechtstreeks het enzym TPH1 beïnvloeden, waardoor de synthese van serotonine in de enterochromaffiene cellen op gang komt. 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 worden¹³. De darmbacteriën kunnen niet alleen de productie van serotonine door het lichaam beïnvloeden, maar het ook zelf produceren. Dat geldt bijvoorbeeld voor stammen van de bacteriesoorten *E. coli*, *Corynebacterium* en *Streptococcus*. Bij ouderen kunnen leeftijdgerelateerde veranderingen in het darmmicrobiom zorgen voor een afname van de hoeveelheid serotonine en daarmee voor gezondheidsproblemen²³.

KORTEKETENVETZUREN

Enkele van de bekendste metabolieten die door het darmmicrobiom 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 een rol te spelen bij chronische psychosociale stress bij kinderen en vormen van autisme³.

KKVZ kunnen de darm-hersenas rechtstreeks en indirect beïnvloeden doordat ze invloed hebben op de integriteit van de darmwand en de dikte van de mucuslaag, maar ook doordat ze de mate van ontsteking in het lichaam en de hormonale regulatie beïnvloeden en afferente zenuwcellen stimuleren²⁴. Zo stimuleren KKVZ de afscheiding van ontstekingsremmende interleukines, waardoor de ontstekingsreactie in het lichaam afneemt. KKVZ kunnen ook neuro-inflammatie 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 vagus²⁴. 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 autismespectrumstoornissen²⁴.

DE DARMBARRIÈRE

Een cruciaal onderdeel van de darm-hersenas is de darmbarrière, de beschermende scheiding tussen de binnenkant van het lichaam en de darminhoud²⁵. De barrière bestaat uit een mucuslaag, antimicrobiële stoffen, immuuncellen en een laag strak verbonden darmepitheelcellen. Deze cellen zijn onderling verbonden door eiwitcomplexen, de tight junctions, die de ruimte tussen de cellen afsluiten en tegelijk een selectieve doorgang van kleine moleculen mogelijk maken²⁵. Wanneer het darmmicrobiom verstoord raakt, kan de doorlaatbaarheid van de darmbarrière toenemen³. Bij een verhoogde doorlaatbaarheid kunnen schadelijke stoffen zoals LPS in de bloedbaan terechtkomen. Dit kan leiden tot chronische laaggradige ontsteking door het hele lichaam²⁵. Een langdurige laaggradige ontstekingsreactie put het immuunsysteem uit en gaat gepaard met een afname van ontstekingsremmende stoffen zoals het cytokine IL-10^{26,27}. Laaggradige ontsteking ligt ten grondslag aan meerdere chronische

aandoeningen, waaronder depressie en andere hersenaandoeningen²⁵.

FACTOREN DIE DE DARMHENSENAS BEÏNVLOEDEN

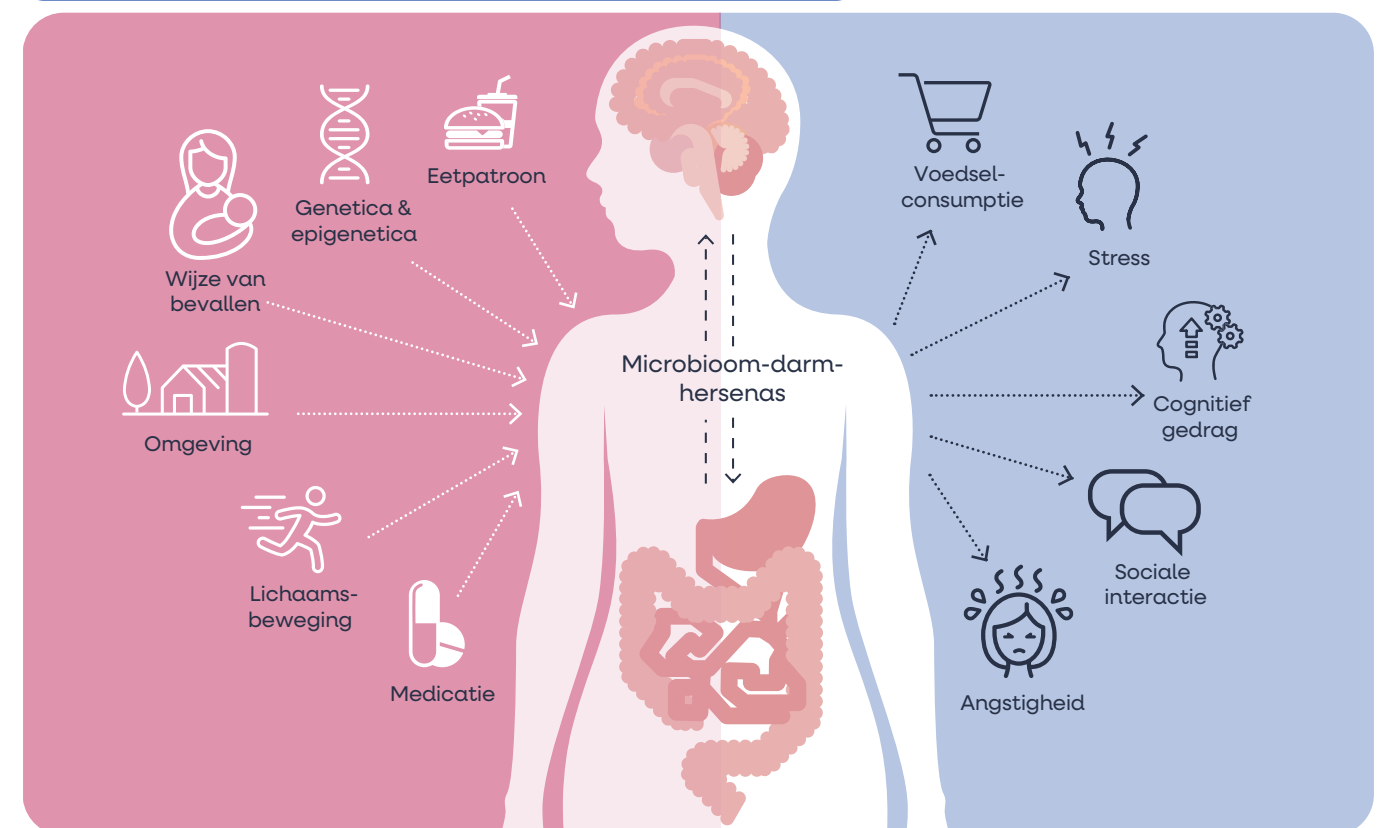
Alle factoren die het darmmicrobiom en de darmbarrière beïnvloeden, werken door op de darm-hersenas. Dit is weergegeven in afbeelding 3. Belangrijke factoren zijn voeding, lichaamsbeweging, stress, de manier waarop iemand geboren wordt, de omgeving en medicijngebruik^{3,25}. De bacteriën waarmee iemand tijdens de geboorte en in de eerste levensjaren in aanraking komt, spelen een rol bij de samenstelling van het darmmicrobiom. Voeding bepaalt de hoeveelheid vezels en eiwitten die geconsumeerd worden, wat van invloed is op de productie van KKVZ en neurotransmitters in de darmen³. 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 de mate van laaggradige ontsteking in het lichaam. Chronische stress leidt via aanhoudende activatie van de HPA-as tot een hoger risico op uiteenlopende aandoeningen en beïnvloedt ook de samenstelling van het darmmicrobiom^{3,5}. Diverse medicijnen kunnen het microbiom verstoren, waaronder antibiotica, maagzuurremmers (PPI's), NSAID's en antihistaminica³. Wanneer antibiotica tijdens de

zwangerschap of in de eerste levensmaanden worden gebruikt, kan dit op lange termijn grote gevolgen hebben voor de gezondheid, zoals een grotere kans op het ontwikkelen van metabole aandoeningen of allergieën²⁸. 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 gebruiken²⁹. Medicijnen kunnen niet alleen rechtstreeks goede bacteriën doden, maar ook de zuurgraad in de darmen veranderen, de integriteit van de slijmlaag aantasten of de metabole activiteit van bacteriën veranderen. Dit alles heeft invloed op de samenstelling van het microbiom³⁰.

HET DARMMICROBIOOM, DE DARMBARRIÈRE EN MENTALE GEZONDHEID

Er is een sterke samenhang tussen een verstoorde darmbarrière en mentale klachten³. Bij mensen met een mentale aandoening wijkt de samenstelling van het darmmicrobiom vaak af van die van gezonde mensen^{4,6}. Bij mensen met depressie bijvoorbeeld worden vaak verhoogde ontstekingsmarkers gevonden, zoals ontstekingsbevorderende cytokines^{31,32}. Kenmerkend is een afname van bacteriën die korteketenvetzuren produceren, met name butyraatproducenten, en een toename van ontstekingsbevorderende bacteriën^{33,34}.

Afb. 3. Factoren die de darm-hersenas beïnvloeden.



Bekende factoren die de activiteit van het microbiom-darm-hersenas beïnvloeden, evenals vormen van gedrag die beïnvloed worden door verstoring van het microbiom-darm-hersenas.

Cryan et al. 2019

Doordat KKVZ de darmbarrière ondersteunen en ontstekingsremmend werken, versterkt een tekort aan deze bacteriën de vicieuze cirkel van verhoogde doorlaatbaarheid, laaggradige ontsteking en verstoorde communicatie via de darm-hersenas^{24,25}. De darmbarrierefunctie en het bijbehorende darmmicrobioom spelen zo een belangrijke rol in de communicatie tussen darm en brein.

PROBIOTICA EN DE DARM-HERSENAS

Omdat het darmmicrobioom dynamisch is en van buitenaf beïnvloedbaar, biedt het moduleren ervan een aangrijpingspunt bij mentale klachten. Probiotica zijn levende micro-organismen die, wanneer ze in voldoende hoeveelheden worden toegediend, een gezondheidsbevorderend effect hebben op de gastheer³⁵. Van microbioomgerichte interventies zijn probiotica het meest onderzocht.

Probiotica kunnen de darm-hersenas op verschillende manieren beïnvloeden: door rechtstreekse interactie met de microben in de darm, door communicatie met de darmepitheelcellen en door het immuun-, endocriene en zenuwstelsel te beïnvloeden³⁵. Omdat de darmbarrierefunctie cruciaal is voor het evenwicht tussen darm en brein, is met name het vermogen van probiotica om de darmbarrière te beschermen relevant. Diverse in-vitro- en klinische studies laten zien dat probiotica de integriteit van de darmbarrière verbeteren, onder meer door de aanmaak van tight-junction-eiwitten te stimuleren, wat de barrière versterkt en de ontstekingsreactie verlaagt^{35,36}. Daarnaast kunnen probiotische bacteriën neurotransmitters aanmaken en afgeven en het immuun- en endocriene systeem gunstig beïnvloeden³⁵.

Het effect van probiotica is altijd stamspecifiek: niet iedere bacteriestam heeft dezelfde eigenschappen en hetzelfde effect. Bacteriën met verschillende, complementaire eigenschappen kunnen samen via meerdere routes effect hebben. Een multispecies, indicatiespecifieke probiotische formulering is daarom vaak effectiever dan een monostrain of algemeen breedspectrumproduct³⁵. Meerdere meta-analyses laten zien dat multispecies probiotica effectiever zijn dan monostrain probiotica in het verminderen van symptomen en dat probiotica depressieve symptomen kunnen verminderen, met name bij mensen met een depressieve stoornis^{37,38,39}.

In de volgende hoofdstukken wordt de relatie tussen de darm, het microbioom en de hersenen uitgediept voor enkele specifieke aandoeningen: depressie, kwetsbaarheid voor depressie en cognitieve reactiviteit, stress, angst, breinfunctie en migraine.

DEPRESSIE

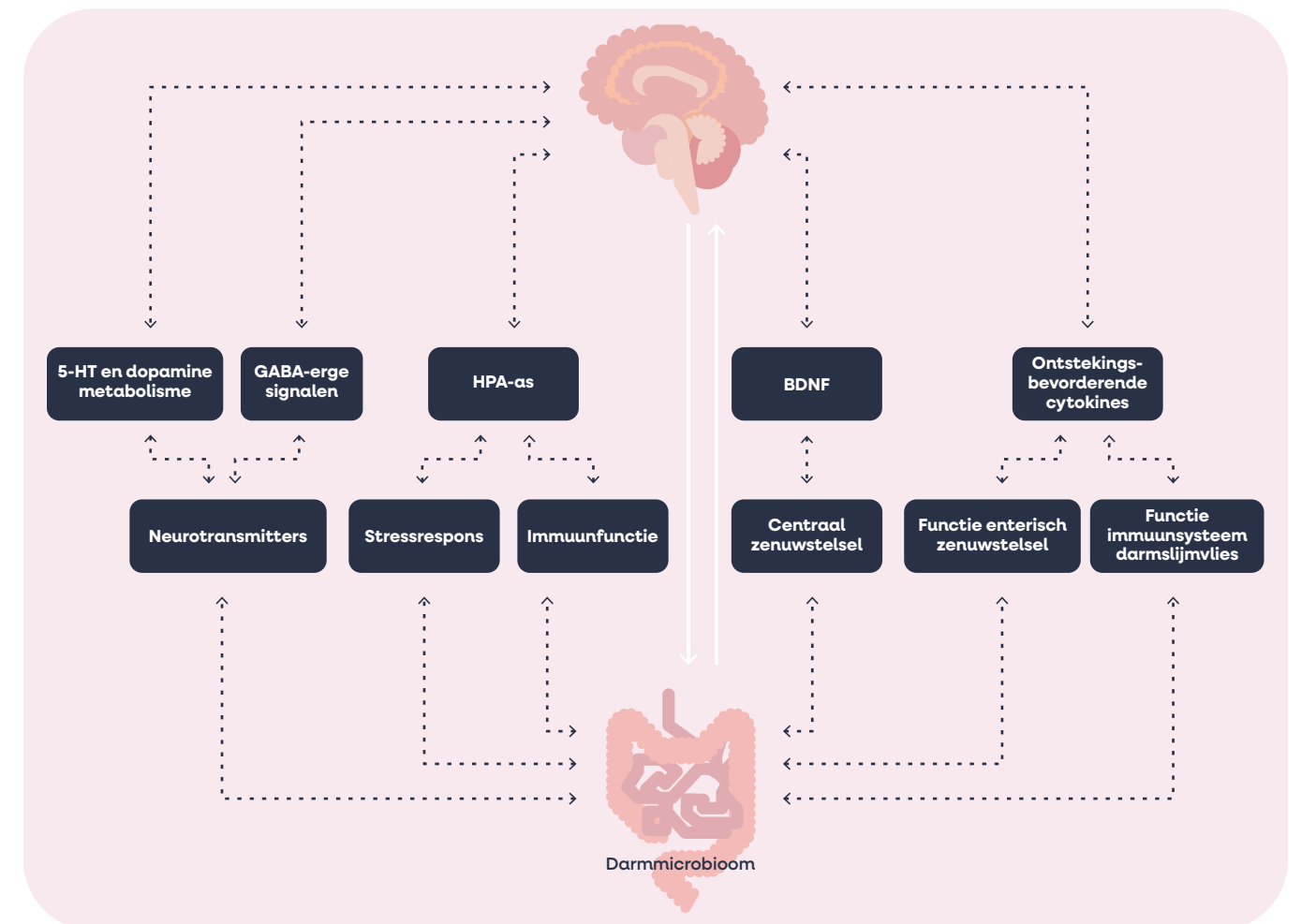
Een depressie is een mentale aandoening waarbij sprake is van een aanhoudende sombere stemming en/of een duidelijke afname van interesse of plezier in vrijwel alle activiteiten. Daarnaast is er sprake van aanvullende symptomen, zoals veranderingen in gewicht of slaappatroon, vermoeidheid, gevoelens van waardeloosheid, concentratieverlies en terugkerende gedachten aan de dood⁴⁰. De aandoening ontstaat door een combinatie van genetische, biologische, psychologische en sociale factoren⁴⁰.

Depressie is een groeiend wereldwijd gezondheidsprobleem. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie steeg het aandeel getroffen van 3,7% van de wereldbevolking in 2017 naar 4,2% in 2021 en de verwachting is dat depressie in 2030 de grootste bijdrage levert aan de wereldwijde ziektelast¹. De aandoening kent bovendien een sterk recidiverend karakter: ongeveer 80% van de patiënten krijgt te maken met terugkeer van klachten¹. In Nederland krijgt ongeveer één op de vijf volwassenen op enig moment in het leven een depressie⁴¹. Een van de factoren die bij depressie een rol speelt, is het darmmicrobioom.

ONDERLIGGENDE MECHANISMEN EN DE ROL VAN HET MICROBIOOM

Bij mensen met een depressie is de samenstelling van het darmmicrobioom vaak anders dan bij gezonde mensen^{3,33}. Een afwijkend microbioom kan de werking van de darm-hersenas beïnvloeden en zo de communicatie tussen darm en hersenen verstoren³. In een grootschalig Nederlands microbioomonderzoek werd een verband gevonden tussen de samenstelling van het darmmicrobioom en depressieve symptomen, waarbij rekening werd gehouden met factoren als medicatie en leefstijl⁴². Een vervolgonderzoek liet zien dat dit verband onafhankelijk was van de etnische achtergrond van de deelnemers⁴³. Verschillende mechanismen spelen een rol, zie afbeelding 4. Bij depressie zijn vaak minder bacteriën aanwezig die koolhydraten omzetten in korteketenvetzuren, waaronder Roseburia en Blautia en butyraatproducenten zoals Faecalibacterium en Coprococcus^{33,44}. Doordat KKVZ ontstekingsremmend werken en de darmbarrière ondersteunen, draagt een tekort bij aan laaggradige ontstekingen. Dit komt bij mensen met depressie vaker voor dan bij gezonde controles^{31,44}. Een andere aanwijzing voor de betrokkenheid van het darmmicrobioom bij depressie komt uit een onderzoek dat aantoont dat er een verband is tussen de diversiteit van het darmmicrobioom 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

Afb. 4. Potentiële mechanismen voor de betrokkenheid van de darm-hersenas bij depressie.



De communicatie tussen de darmen en hersenen verloopt via verschillende kanalen. Deze kanalen kunnen betrokken zijn bij het ontstaan van een depressie.

Du 2020

van een kleinere hoeveelheid *Coprococcus catus* in de darmen⁴⁵.

Daarnaast kunnen darmbacteriën de beschikbaarheid van tryptofaan (de voorloper van serotonine) beïnvloeden. 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 serotonine⁴⁴. Darmbacteriën kunnen ook neurotransmitters zoals GABA en dopamine aanmaken of afbreken, wat doorwerkt op stemming³. Verstoring van het GABA-metabolisme wordt in verband gebracht met angst en depressie³. Een van de bacteriesoorten die GABA kunnen produceren, is *Bifidobacterium adolescentis*^{3,46,47}. Dopamine speelt een rol in het beloningssysteem in de hersenen en zorgt ervoor dat mensen zich tevreden voelen⁴⁸. 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 vorm³. Het niet goed functioneren van dopamine lijkt een rol te spelen bij depressie⁴⁹. Dopamine en het

dopaminerge systeem beïnvloeden ook de motiliteit en secretie van de darmen.

Depressie en prikkelbaredarmsyndroom (PDS) gaan bovendien vaak samen: mensen met PDS hebben een duidelijk verhoogd risico op depressie en beide aandoeningen laten overeenkomstige afwijkingen in het darmmicrobioom zien⁵⁰. Een van de behandelingen voor de darmproblemen bij PDS is medicatie die inwerkt op de hersenen, zoals antidepressiva⁵¹. Maar ook cognitieve gedragstherapie en hypnotherapie of mindfulness worden met succes ingezet bij PDS⁵². Dit benadrukt de rol van de darm-hersenas als gedeeld mechanisme.

DE ROL VAN PROBIOTICA

Verschillende meta-analyses laten zien dat probiotica depressieve symptomen kunnen verminderen. 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 verminderen⁵³. Verschillende gerandomiseerde klinische onderzoeken met probiotica laten zien dat zij in staat zijn de darm-hersenas te beïnvloeden en daarmee stemming en gedrag. Een meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken vond een significant effect van probiotica op depressieve symptomen, met name bij mensen met een depressieve stoornis³⁷. Ook recentere overzichten en een netwerk-meta-analyse ondersteunen dat probiotica een gunstig effect kunnen hebben op depressie, zowel zelfstandig als aanvullend op behandeling met antidepressiva^{38,39}. Het effect is doorgaans sterker naarmate probiotica langer dan enkele weken worden gebruikt en bij multispecies formuleringen die zowel bifidobacteriën als lactobacillen bevatten³⁷.

KWETSBAARHEID VOOR DEPRESSIE EN COGNITIEVE REACTIVITEIT

Niet iedereen met een sombere stemming ontwikkelt een depressie, maar sommige mensen zijn er gevoeliger voor dan anderen. Een centraal begrip hierbij is cognitieve reactiviteit: het gemak waarmee negatieve denkpatronen, zoals rumineren (het herhaaldelijk piekeren over oorzaken en gevolgen van eigen leed), agressieve gedachten en hopeloosheid, geactiveerd worden bij een lichte verslechtering van de stemming⁵⁴. Psychologen beschouwen overmatig rumineren als een belangrijke risicofactor die mensen bijzonder kwetsbaar maakt voor het ontwikkelen en terugkeren van een depressie^{54,55}.

Deze kwetsbaarheid is klinisch relevant. Naar schatting reageert een derde van de patiënten niet op bestaande depressiebehandelingen en bij mensen die een depressie hebben doorgemaakt keert de klacht in tot 80% van de gevallen terug⁵⁶. Daarnaast is er een grote groep mensen met milde of subklinische klachten die geen hulp zoekt². Juist bij deze groepen is het verminderen van kwetsbaarheid en daarmee het voorkomen van (terugkeer van) depressie een waardevol aangrijpingspunt. Omdat cognitieve reactiviteit deels samenhangt met de communicatie via de darm-hersenas en met laaggradige ontsteking, is het darmmicrobioom hierbij een relevant doelwit^{3,25}.

DE ROL VAN HET MICROBIOOM EN PROBIOTICA

De mechanismen komen overeen met die bij depressie: een verstoord darmmicrobioom, een verhoogde darmdoorlaatbaarheid en laaggradige ontsteking beïnvloeden de hersengebieden die betrokken zijn bij stemming en emotieregulatie^{3,25}. Door de darmbarrière te versterken en ontsteking

te verminderen, kunnen probiotica deze route gunstig beïnvloeden³⁵. Een probiotische formulering met negen verschillende bacteriën zorgde 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.

STRESS, ANGST EN BREINFUNCTIE

Cognitie vormt de basis van mentale gezondheid. Cognitie omvat geheugen, aandacht en het vermogen om informatie te verwerken en adequaat te reageren op uitdagingen. Een verminderde cognitieve functie is vaak een van de eerste signalen van een verhoogde kwetsbaarheid voor depressie en andere mentale gezondheidsproblemen^{56,59,60}.

Stress is een reactie op een situatie die als bedreigend wordt ervaren en activeert onder meer de HPA-as, waardoor het stresshormoon cortisol vrijkomt⁵. Chronische stress resulteert in aanhoudende activatie van de HPA-as en een verhoogd risico op onder meer angst, depressie en slaapproblemen⁵. Angststoornissen behoren samen met depressie tot de meest voorkomende mentale aandoeningen en juist bij jongere leeftijdsgroepen komen klachten als angst, stemmingswisselingen en energiegebrek relatief vaak voor^{1,2}. Daarnaast beïnvloeden stressvolle omstandigheden zoals deadlines, examens en drukke periodes de cognitieve prestaties, waaronder het werkgeheugen⁵.

DE ROL VAN HET MICROBIOOM EN DE DARMSHERENAS

De darm-hersenas is nauw betrokken bij de stressregulatie. Het microbioom beïnvloedt de ontwikkeling en werking van de HPA-as, die op haar beurt samenhangt met stemming, emotie en de aanmaak van brain-derived neurotrophic factor (BDNF), belangrijk voor leren en geheugen⁵⁷. Stress beïnvloedt omgekeerd de samenstelling van het darmmicrobioom. Zo hangt chronische activatie van de HPA-as door aanhoudende stress samen met dysregulatie die kan bijdragen aan angst en depressie⁵. De routes die probiotica en stress delen, met name via de HPA-as en de nervus vagus, verklaren waarom het moduleren van het microbioom de gevolgen van stress voor stemming en cognitie kan beïnvloeden⁵⁷.

DE ROL VAN PROBIOTICA

Angst en depressie komen voor bij 30 tot 50% van de mensen met chronische maag-darmklachten en worden in verband gebracht met de darm-hersenas⁵⁸. Ecologic® Barrier is bij deze groep

onderzocht in een open-labelstudie onder 111 patiënten met angst- en/of depressieklachten in combinatie met chronische maag-darmklachten. Na acht weken waren de angst- en depressiescores significant afgenomen (64% na één maand en 75% na twee maanden) en verbeterde de kwaliteit van leven significant (22% na één maand, 27% na twee maanden); ook de maag-darmklachten namen af⁵⁸. Verder bleek het werkgeheugen beter te gaan werken onder stress en namen angst en depressieklachten af⁵⁶⁻⁵⁹. Ook werd bij inname van probiotica verbetering gezien in de cognitieve functie bij gezonde ouderen, bij patiënten met Parkinson en angststoornissen en bij bipolaire en schizofreniepatiënten⁶⁰⁻⁶² en verbeterden risicoperceptie en -gedrag in studies onder studenten^{78,79}.

MIGRAINE

Migraine is niet zomaar een vorm van heftige hoofdpijn, maar wordt tegenwoordig beschouwd als een hersenaandoening. Een migraineaanval is meestal eenzijdig met een matige tot heftige, vaak bonkende hoofdpijn die enkele uren tot dagen kan duren, vaak met overgevoeligheid voor licht en geluid, misselijkheid en/of braken⁶³. Migraine heeft een grote invloed op de kwaliteit van leven: tijdens een aanval kunnen patiënten vaak niet werken en ligt het sociale leven stil⁶⁴.

Meer dan 10% van de Nederlandse bevolking heeft jaarlijks last van migraine. Bij vrouwen komt de aandoening ruim twee keer vaker voor dan bij mannen, met name in de vruchtbare leeftijd, en ook kinderen kunnen al migraine krijgen^{63,65}. Hoe migraine precies ontstaat, is nog niet volledig

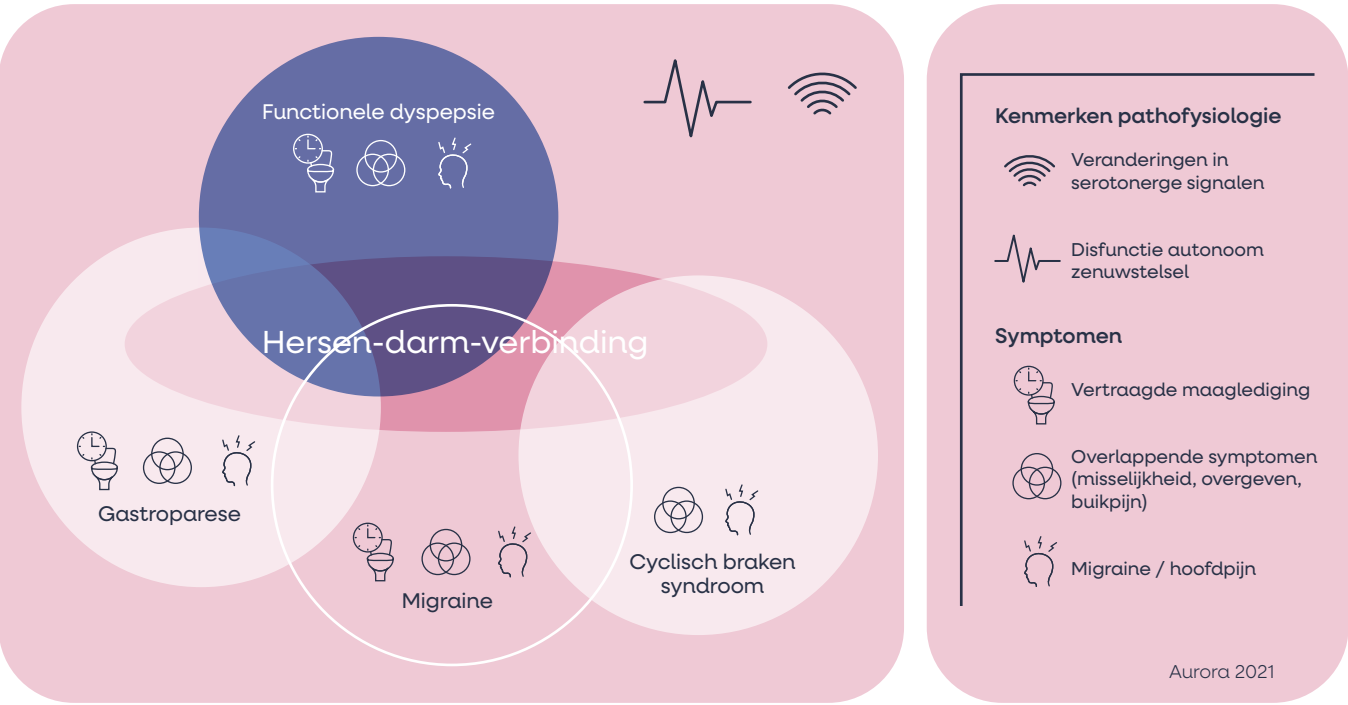
duidelijk; mensen met migraine zijn gevoeliger voor bepaalde prikkels en factoren als hormonale schommelingen, stress, visuele prikkels, een onregelmatig leven en slaapgebrek kunnen een aanval uitlokken⁶⁶.

ONDERLIGGENDE MECHANISMEN EN DE ROL VAN HET MICROBIOOM

Migraine gaat vaak samen met andere aandoeningen. Mensen met migraine hebben een verhoogd risico op depressie en omgekeerd; bij chronische migraine komt depressie vaker voor⁶⁶. Ook mensen met maagdarmaandoeningen hebben een hoger risico op migraine: patiënten met PDS hebben ruim twee keer vaker last van migraine dan gezonde mensen⁶⁷. Een mogelijke verklaring hiervoor is een verstoring van de darm-hersenas⁶⁸. Bij vrouwen met PDS week het darmmicrobioom van degenen met migraine significant af van die van de PDS-patiënten zonder migraine⁶⁹. Daarnaast hebben mensen met migraine vaker last van maag-darmklachten en -aandoeningen en komt migraine vaak voor bij patiënten met maagdargmaandoeningen, wat de betrokkenheid van de darm-hersenas verder ondersteunt^{68,70}. Afbeelding 5 geeft deze relatie schematisch weer.

Er zijn aanwijzingen dat het darmmicrobioom van mensen met migraine verstoord is. Bij oudere vrouwen met migraine werd een minder divers darmmicrobioom gevonden dan bij gezonde controles, met minder butyraatproducerende bacteriën zoals Faecalibacterium prausnitzii en meer minder gunstige bacteriën⁷¹. Een dysbiose met weinig KKVZ-producenten kan leiden tot een slechter functionerende darmbarrière, waardoor

Afb. 5. Het verband tussen migraine en maagdarmaandoeningen en de darm-hersenas.



stoffen in het lichaam terechtkomen die een ontstekingsreactie uitlokken⁶⁸. De vrijkomende ontstekingsbevorderende cytokines kunnen de uiteinden van afferente zenuwen gevoeliger maken en zo pijn versterken; bij mensen met migraine lijken meer ontstekingsbevorderende stoffen in het bloed te zitten dan bij gezonde controles^{68,72}. Daarnaast wordt zo'n 95% van de serotonine, een neurotransmitter die mogelijk een rol speelt bij migraine, geproduceerd door cellen in de darmwand en door darmbacteriën, waardoor het microbioom ook via deze route betrokken kan zijn⁶⁸.

DE ROL VAN PROBIOTICA

Probiotica kunnen de darmbarrièrefunctie verbeteren, ontstekingsreacties verminderen en de productie van korteketenvezuren stimuleren, wat erop wijst dat zij mogelijk een gunstig effect hebben bij migraine³⁵. Het onderzoek naar probiotica bij migraine is echter nog beperkt en de resultaten zijn wisselend. Placebogecontroleerde studies zijn bij migraine lastig uit te voeren vanwege het grote placebo-effect en de sterk wisselende ernst en het verloop van de aanvallen; een meta-analyse van drie kleine gerandomiseerde onderzoeken liet geen significant effect zien op de frequentie en heftigheid van migraine⁷³. Open-labelonderzoeken, waarbij geen controlegroep en placebo gebruikt worden, laten wel een effect zien: zo liet een pilot-onderzoek met een multispecies probioticum na 12 weken een significante afname van het aantal migrainedagen zien⁷⁴. Een open-labelonderzoek onder meer dan 1000 migrainepatiënten zorgde eveneens 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 af⁷⁵. Probiotica lijken 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 placebogecontroleerd 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.

ECOLOGIC® BARRIER

Ecologic® Barrier is een multispecies probiotische formulering die specifiek is ontwikkeld om de darmbarrièrefunctie te versterken en systemische laaggradige ontsteking te verminderen. Deze mechanismen spelen een belangrijke rol bij depressie en cognitie⁵⁹. De formulering bevat negen bacteriestammen: *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. paracasei* W56, *L. lactis* W19,

L. salivarius W24 en *L. lactis* W58. De stammen zijn geselecteerd op hun in-vitrovermogen om de LPS-belasting te verminderen, de darmbarrière te versterken, mestcelactivatie te remmen en ontstekingsremmende cytokines te stimuleren⁵⁹. Probioact®-technologie ondersteunt de overleving, metabole activiteit en stabiliteit van de bacteriestammen. De werkzaamheid van Ecologic® Barrier is onderzocht in verschillende aandoeningen.

DEPRESSIE

De formulering Ecologic® Barrier is specifiek onderzocht bij depressie. In een gerandomiseerde, triple-blinde, placebogecontroleerde studie onder 71 patiënten met een milde tot ernstige depressie (die geen antidepressiva gebruikten) verminderde Ecologic® Barrier na acht weken de cognitieve reactiviteit op een sombere stemming significant (18% reductie), met name bij deelnemers met een milde tot matige depressie⁵⁶. Cognitieve reactiviteit is een betekenisvolle voorspeller van terugval, wat aan dit resultaat klinische relevantie geeft. In de praktijk kunnen probiotica zo een zinvolle aanvulling vormen op bestaande behandelingen, zoals cognitieve gedragstherapie⁵⁶.

KWETSBAARHEID VOOR DEPRESSIE EN COGNITIEVE REACTIVITEIT

De werking van Ecologic® Barrier is ook onderzocht bij mensen met kwetsbaarheid voor depressie. In een gerandomiseerde, triple-blinde, placebogecontroleerde studie onder 40 gezonde jongvolwassenen zonder stemmingsstoornis verminderde vier weken Ecologic® Barrier de algehele cognitieve reactiviteit op een sombere stemming significant (21% reductie) ten opzichte van placebo. Deze afname werd grotendeels verklaard door minder rumineren (26%) en minder agressieve gedachten (30%)⁵⁹. Dit was een van de eerste studies die liet zien dat een probioticum de cognitieve mechanismen kan beïnvloeden die de kwetsbaarheid voor depressie bepalen, wat het perspectief opent van probiotica als preventieve strategie⁵⁹. Deze bevindingen sluiten aan bij de eerdergenoemde studie bij patiënten met een milde tot matige depressie, waarin Ecologic® Barrier de cognitieve reactiviteit eveneens verminderde⁵⁶. Ook een studie onder studenten met een verhoogd risico op stemmingsklachten liet zien dat Ecologic® Barrier de symptomen van depressie, angst en stress kan verbeteren, waarbij de verbetering in de probioticagroep gedurende de studie bleef doorzetten⁷⁶.

STRESS, ANGST EN BREINFUNCTIE

Het beschermende effect van Ecologic® Barrier op de breinfunctie onder stress is aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 61 gezonde vrouwen. Vier weken Ecologic® Barrier beschermde het werkgeheugen tijdens acute

stress ten opzichte van placebo; dit effect was het duidelijkst bij deelnemers met een efficiëntere cognitieve controle⁵⁷. In een vervolganalyse bleek Ecologic® Barrier de samenstelling van het microbioom te veranderen. Het zorgde voor met name een toename van het bacteriële geslacht *Ruminococcaceae* UCG-003, wat significant samenhang met de bescherming van het werkgeheugen onder stress⁷⁷. Deelnemers met een grotere toename van deze butyraatproducerende bacteriën waren beter beschermd tegen de negatieve effecten van stress op het werkgeheugen⁷⁷.

Een gerandomiseerde studie onder 57 gezonde studenten liet zien dat Ecologic® Barrier hielp om een adequate risicoperceptie te behouden onder omstandigheden waarin besluitvorming vatbaar was voor druk van omstandigheden van buitenaf. Deze effecten kunnen relevant zijn voor mensen bij wie risicogedrag wordt beïnvloed door aandoeningen zoals ADHD, verslavingen of depressie. In een follow-up studie werd onderzocht wat het effect van Ecologic® Barrier was bij gelijkblijvende omstandigheden, zonder druk van buitenaf. De resultaten uit die studie, onder 60 gezonde studenten, lieten zien dat deelnemers uit de probioticagroep significant meer geneigd waren risicovol gedrag te vertonen dan deelnemers in de placebogroep, maar tegelijkertijd

langere responstijden hadden. Daarnaast werden er geen verschillen gevonden in de kwaliteit van de gemaakte keuzes. Dit betekent dat deelnemers uit de probioticagroep meer tijd namen om risico's te evalueren en meer risicogedrag vertoonden, zonder dat dat ten koste ging van de kwaliteit van hun beslissingen. Deze bevindingen suggereren dat Ecologic® Barrier een adequate risico-inschatting in dagelijkse besluitvorming kan ondersteunen en een verantwoorde bereidheid tot het nemen van risico's kan bevorderen wanneer de omstandigheden veilig en gunstig zijn^{78,79}.

MIGRAINE

Open-labelonderzoek met de multispecies formulering Ecologic® Barrier laat gunstige signalen zien. In een pilotstudie nam na twaalf weken het aantal migrainedagen significant af⁷⁴. In een grote open-labelstudie onder ruim duizend migrainepatiënten verminderde het aantal migrainedagen significant, evenals het gebruik van pijnstillers, de intensiteit van de hoofdpijn en migrainegerelateerde symptomen zoals misselijkheid en lichtgevoeligheid⁷⁵. Probiotica lijken daarmee zinvol te kunnen zijn bij migraine, maar meer en goed opgezet placebogecontroleerd onderzoek is nodig om dit effect te bevestigen en om te bepalen welke patiënten er het meest baat bij hebben^{35,73}.

CONCLUSIE

De darm-hersenas is de tweezijdige communicatie tussen de darmen en de hersenen, die verloopt via het zenuwstelsel, het immuunsysteem en het hormonale en endocriene systeem. Het darmmicrobiom en de darmbarrière spelen daarin een centrale rol. Bij uiteenlopende aandoeningen zoals depressie, kwetsbaarheid voor depressie, stress, angst en migraine, wijkt de samenstelling van het darmmicrobiom af van die van gezonde mensen en dragen een verstoorde darmbarrière en laaggradige ontsteking bij aan de klachten. De darm-hersenas vormt zo het verbindende mechanisme tussen deze indicaties.

Het moduleren van het darmmicrobiom met probiotica biedt een onderbouwde, aanvullende mogelijkheid. Het effect is altijd stamspecifiek en multispecies, indicatiespecifieke formuleringen zijn doorgaans effectiever dan monostrain producten. Een reeks klinische studies met de multispecies formulering Ecologic® Barrier laat zien dat deze de kwetsbaarheid voor depressie kan verminderen en de breinfunctie onder stress kan verbeteren, hoogstwaarschijnlijk via het versterken van de darmbarrière en het beïnvloeden van de darm-hersenas. Daarmee vormen probiotica geen generieke oplossing voor alle patiënten, maar wel een relevante optie binnen een individuele, wetenschappelijk onderbouwde aanpak.

REFERENTIES

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization, 2017.
2. Euromonitor. Exploring the Booming Market for Mental Health Supplements. 2023; published online April 27.
3. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877–2013.
4. Foster JA, Neufeld K-AM. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36: 305–12.
5. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017; 7: 124–36.
6. Mitrea L, Nemeş S-A, Szabo K, Teleky B-E, Vodnar D-C. Guts imbalance imbalances the brain: a review of gut microbiota association with neurological and psychiatric disorders. *Front Med* 2022; 9: 813204.
7. Scriven M, Dinan TG, Cryan JF, Wall M. Neuropsychiatric disorders: influence of gut microbe to brain signalling. *Diseases* 2018; 6: 78.
8. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453–66.
9. Costa M, Brookes SJH, Hennig GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut* 2000; 47(Suppl 4): iv15–9.
10. Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol* 2016; 417: 182–7.
11. 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* 2013; 4: 1465.
12. 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>
13. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology* 2021; 160: 1486–501.
14. Salvo-Romero E, Stokes P, Gareau MG. Microbiota-immune interactions: from gut to brain. *LymphoSign J* 2020; 7: 1–23.
15. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4: 48.
16. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 392.
17. van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JMP, et al. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol* 2014; 5: 241.
18. 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* 2019; 8: 1441.
19. Srivastava S, Singh R. Oral administration of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum* improves glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Curr Nutr Food Sci* 2021; 17: 431–40.
20. Chen W, Cai W, Hoover B, Kahn CR. Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases. *Trends Neurosci* 2022; 45: 384–400.
21. Xu X, Chen R, Zhan G, Wang D, Tan X, Xu H. Enterochromaffin cells: sentinels to gut microbiota in hyperalgesia? *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 760076.
22. Otaru N, Ye K, Mujezinovic D, et al. GABA production by human intestinal *Bacteroides* spp.: prevalence, regulation, and role in acid stress tolerance. *Front Microbiol* 2021; 12: 656895.
23. Kanova M, Kohout P. Serotonin—its synthesis and roles in the healthy and the critically ill. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4837.
24. 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* 2019; 16: 461–78.
25. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 821–34.
26. Gazal M, Jansen K, Souza LD, et al. Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder. *Braz J Psychiatry* 2015; 37: 296–302.
27. Pereira SS, Alvarez-Leite JL. Low-grade inflammation, obesity, and diabetes. *Curr Obes Rep* 2014; 3: 422–31.
28. Baron R, Taye M, van der Vaart IB, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr* 2020; 20: 312.
29. Lee JW, Lee H, Kang HY. Association between depression and antibiotic use: analysis of population-based National Health Insurance claims data. *BMC Psychiatry* 2021; 21: 536.
30. Walsh J, Griffin BT, Clarke G, Hyland NP. Drug–gut microbiota interactions: implications for neuropharmacology. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 4415–29.
31. 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* 2019; 49: 1958–70.
32. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med* 2009; 39: 413–23.
33. 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* 2021; 78: 1343–54.
34. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2022; 27: 1920–35.
35. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr* 2019; 10(Suppl 1): S49–66.
36. Van Hemert S, Ormel G. Influence of the multispecies probiotic Ecologic® Barrier on parameters of intestinal barrier function. *Food Nutr Sci* 2014; 5: 1739–45.
37. Goh KK, Liu Y-W, Kuo P-H, Chung Y-CE, Lu M-L, Chen C-H. Effect of probiotics on depressive symptoms: a meta-analysis of human studies. *Psychiatry Res* 2019; 282: 112568.
38. Zhao S, Liang S, Tao J, et al. Probiotics for adults with major depressive disorder compared with antidepressants: a systematic review and network meta-analysis. *Nutr Rev* 2024; nuad171.
39. He J, Chang L, Zhang L, Wu W, Zhuo D. Effect of probiotic supplementation on cognition and depressive symptoms in patients with depression: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2023; 102: e36005.
40. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2013.
41. Trimbos-instituut. Cijfers depressie. <https://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/depressie/>
42. Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun* 2022; 13: 7128.
43. Bosch JA, Nieuwdorp M, Zwiderman AH, et al. The gut microbiota and depressive symptoms across ethnic groups. *Nat Commun* 2022; 13: 7129.
44. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 186–94.
45. Madan A, Thompson D, Fowler JC, et al. The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness. *J Affect Disord* 2020; 264: 98–106.
46. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep* 2020; 10: 14112.
47. Guo Y, Xie JP, Deng K, et al. 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* 2019; 13: 126.
48. Hersenstichting. Wat is dopamine? <https://www.hersenstichting.nl/>
49. Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 1036–46.
50. 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: 132–43.
51. Kulak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome — a systematic review. *Pharmacol Rep* 2017; 69: 1366–79.
52. 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* 2018; 48: 1044–60.
53. Abatenh E, Gizaw B, Tsegaye Z, Tefera G. Health benefits of probiotics. *J Bacteriol Infect Dis* 2018; 2: 8–27.
54. Kruijt A-W, Antypa N, Booij L, et al. Cognitive reactivity, implicit associations, and the incidence of depression: a two-year prospective study. *PLOS ONE* 2013; 8: e70245.
55. Does W. Thought suppression and cognitive vulnerability to depression. *Br J Clin Psychol* 2005; 44: 1–14.
56. 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* 2019; 253: 317–26.
57. Papalini S, Michels F, Kohn N, et al. Stress matters: randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. *Neurobiol Stress* 2019; 10: 100141.
58. 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* 2021; 14: 1395–402.
59. 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* 2015; 48: 258–64.
60. Eastwood J, van Hemert S, Stolaki M, Williams C, Walton G, Lamport D. Exploring the acute and chronic effects of a multistrain probiotic supplement on cognitive function and mood in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2025 Jun;121(6):1268-1280. doi: 10.1016/j.ajcnut.2025.04.002.
61. Lam JST, Tosefsky KN, Ainsworth NJ, Meng D, Uzelman P, Zhu J, Cirstea MS, Pio F, Vila-Rodriguez F, Howard AK, Finlay BB, Appel-Cresswell S. Probiotic supplementation for anxiety symptoms in people with Parkinson’s disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *NPJ Parkinsons Dis.* 2026 Apr 25;12(1):104.

62. Borkert J, Ioannou M, Neijzen D, Haarmann BCM, Sommer IEC. Probiotic Formulation for Patients With Bipolar or Schizophrenia Spectrum Disorder: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Schizophr Bull.* 2025 Nov 10;51(6):1568-1580.
63. Hersenstichting. Wat is migraine? <https://www.hersenstichting.nl/hersenaandoeningen/migraine/>
64. Volksgezondheid en Zorg. Migraine | Oorzaken en gevolgen. <https://www.vzinfo.nl/migraine/oorzaken-en-gevolgen>
65. Volksgezondheid en Zorg. Migraine | Leeftijd en geslacht. <https://www.vzinfo.nl/migraine/leeftijd-en-geslacht>
66. Amiri S, Behnezhad S, Azad E. Migraine headache and depression in adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatrie* 2019; 33: 131-40.
67. 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* 2021; 11: e2291.
68. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al. Gut-brain axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain* 2020; 21: 15.
69. Georgescu D, Reisz D, Gurban CV, et al. Migraine in young females with irritable bowel syndrome: still a challenge. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 14: 21-8.
70. Aurora SK, Shrewsbury SB, Ray S, Hindiyyeh N, Nguyen L. A link between gastrointestinal disorders and migraine: insights into the gut-brain connection. *Headache* 2021; 61: 576-89.
71. 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* 2020; 9: 470.
72. Martami F, Razeghi Jahromi S, Togha M, et al. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: a case-control study. *Neurol Sci* 2018; 39: 1741-9.
73. Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, Ranji-Burachaloo S, Djalali M. Effect of probiotic supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci* 2022; 25: 511-8.
74. 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; 6: 641-6.
75. 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.
76. Ault DL, Elsey GE, Brest KW, et al. Daily ingestion of a multi-strain probiotic improves symptoms of depression, anxiety and stress in college-aged individuals. 2023.
77. Bloemendaal M, Szopinska-Tokov J, Belzer C, et al. Probiotics-induced changes in gut microbial composition and its effects on cognitive performance after stress: exploratory analyses. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 300.
78. Dantas AM, Sack AT, Bruggen E, Jiao P, Schuhmann T. The effects of probiotics on risk and time preferences. *Sci Rep* 2022; 12: 12152.
79. Dantas AM, Schuhmann T, Brüggem E, Jiao P. A gut feeling: Exploring the effects of probiotics on risk-taking behavior using TMS. *iScience.* 2026 Jan 14;29(2):114696.

Notities

Notities

Notities

Deze wetenschappelijke brochure informeert gezondheidsprofessionals over onderzoeken en inzichten met betrekking tot de rol van het microbiom en probiotica bij hersenfuncties.



tt. Vasumweg 221
1033 SJ Amsterdam
Nederland

020 435 02 35
www.winandweetmeer.nl
service@winandweetmeer.nl