

Psychobiotics: new possibilities for treatment of affective disorders?

Psychobiotyki – nowe możliwości terapii zaburzeń afektywnych?

Hanna Karakuła-Juchnowicz¹, Hanna Pankowicz¹, Dariusz Juchnowicz²,
Patrycja Szachta³, Teresa Małecka-Massalska⁴



Received 24.12.2015
Accepted 20.01.2016

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Uniwersytet Medyczny w Lublinie, I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
- 2 Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego
- 3 Centrum Medyczne VitaImmun w Poznaniu
- 4 Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka

KEYWORDS

- microbiota
- probiotic
- psychobiotic
- depression
- bipolar disorder
- affective disorders

SŁOWA KLUCZOWE

- mikrobiota
- probiotyk
- psychobiotyki
- depresja
- zaburzenie afektywne dwubiegunowe
- zaburzenia afektywne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Hanna Karakuła-Juchnowicz
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, I Klinika Psychiatrii,
Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
ul. Głuska 1, 20-439 Lublin, Poland
phone: +48 81 74 87 307,
email: hannakarakułajuchnowicz@umlub.pl

ABSTRACT

Recent years have brought growing interest in potential connections between intestinal microbiota and mental health.

Results from numerous studies indicate a modulatory role of microbiota in brain development and functioning via a complex of neural, endocrine and immune mechanisms related to normal functioning of the brain-gut axis. These findings, in turn, give rise to research into new treatment strategies for psychiatric disorders through modifications of the gut microbiota with the use of a new therapeutic group, i.e. psychobiotics. These are probiotic bacteria which, if consumed in adequate doses, influence the gut-brain axis functioning and consequently the state of patients suffering from mental illness.

The purpose of this paper was to define the current state of knowledge on the potential use of psychobiotics in the treatment of affective disorders. In order to present the analysed issues in a clear and comprehensive manner, the article is divided into the following subsections: (I) Intestinal microbiota: definitions, composition and functions; (II) From probiotics to psychobiotics: a historical perspective; (III) Mechanisms of action of psychobiotics in preclinical studies; (IV) Preclinical studies on the effect of microbiota on behaviour in animal models; (V) Clinical studies on the effect of microbiota on mental state in a group of healthy volunteers; (VI) Possibilities and future prospects for the psychobiotic-based treatment of affective disorders.

Preliminary study results raise hope that psychobiotics may be an important addition to the psychiatrist's armamentarium as a therapeutic improving the efficacy of the treatment for affective disorders.

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwujemy lawinowy wzrost zainteresowania powiązaniem pomiędzy stanem mikrobioty jelitowej a zdrowiem psychicznym człowieka.

Wyniki wielu badań wskazują na rolę mikrobioty w modulowaniu rozwoju mózgu, wpływ na jego funkcje na drodze złożonych mechanizmów neuronalnych, endokrynych i immunologicznych, związanych z prawidłowym działaniem osi mózgowo-jelitowej. Odkrycia te dają asumpt do poszukiwań nowych metod terapii zaburzeń psychicznych poprzez modyfikację składu mikrobioty przy użyciu nowej grupy terapeutycznej – psychobiotyków, tj. ściśle zdefiniowanych bakterii probiotycznych, które spożywane w odpowiednich dawkach wykazują wpływ na funkcjonowanie osi

jelitowo-mózgowej, a przez ten mechanizm na stan pacjentów z zaburzeniami psychicznymi.

Celem artykułu było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości zastosowania psychobiotyków w terapii zaburzeń afektywnych. Pracę podzielono na podrozdziały w celu przedstawienia analizowanej problematyki w sposób jak najbardziej klarowny i wyczerpujący: I. Mikrobiota jelitowa: definicje, skład, funkcje; II. Od probiotyków do psychobiotyków – ujęcie historyczne; III. Mechanizmy działania psychobiotyków w badaniach przedklinicznych; IV. Badania przedkliniczne w modelach zwierzęcych dotyczące wpływu mikrobioty na zachowanie; V. Badania kliniczne w grupie zdrowych ochotników dotyczące wpływu psychobiotyków na stan psychiczny; VI. Możliwości terapii psychobiotycznej w zaburzeniach afektywnych i perspektywy na przyszłość.

Wstępne wyniki badań budzą nadzieję, iż stosowanie psychobiotyków powiększy *armamentarium* psychiatrii o terapeutyki zwiększające skuteczność dotychczasowego leczenia zaburzeń afektywnych.

Introduction

Recent years have brought growing interest in potential connections between intestinal microbiota and mental health (Cryan and Dinan 2012; Collins *et al.* 2013; Foster and McVey Neufeld 2013; Lyte 2013). Results reported in recent years indicate that there are various functions of the intestinal microbiota, including its modulatory role in brain development and the effect on the brain's functions in the course of complex neuronal, endocrine and immune mechanisms (Douglas-Escobar *et al.* 2013). These findings, in turn, constitute the basis for research into the application of gut microbiota in development and maintenance of neuropsychiatric disorders (Mayer *et al.* 2014). Due to the increasing growth of incidence of depression and other affective disorders, the relation between the disorders of gut microbiota composition and the existence of such disorders seems to be of a special interest. Both the animal studies (Desbonnet *et al.* 2010; Bravo *et al.* 2011) and studies on humans reveal changes in the gut microbiota composition in patients suffering from depression (Naseribafrouei *et al.* 2014). These studies show the effect of microbiota on the mood and behaviour — mainly through regulation of the stress response — as well as on the reduction in the number and intensification of depressive and anxiety symptoms (Rhee *et al.* 2009). The results of numerous studies indicate a key role of microbiota in a normal functioning of the gut-brain axis (sometimes referred to as the gut-brain-microbiota axis) and therefore substantiate the attempts to find new methods of mental disorders therapies through modification of

microbiota composition with a new therapeutic group — psychobiotics (Dinan *et al.* 2013). The term was suggested in 2013 by psychiatrist Ted Dinan and neurologist John F. Cryan to define the probiotic bacteria which, if consumed in adequate doses, show their effect on the functioning of the gut-brain axis and, consequently, on the condition of patients suffering from mental disorders (Dinan *et al.* 2013).

Aim

The aim of this paper is to present the current state of knowledge on the potential use of psychobiotics in the therapy of affective disorders. In order to do so, the literature available in PubMed and Google Scholar databases was reviewed by entering the key words, i.e. *microbiota*, *probiotic*, *psychobiotic*, *gut-brain axis*, *depression*, *affective disorders*, *bipolar disorder* and setting the following time range: 2005–2015.

In order to present the analysed issues in a clear and comprehensive manner, the article is divided into the following subsections:

- I. Intestinal microbiota: definitions, composition and functions,
- II. From probiotics to psychobiotics: a historical perspective,
- III. Mechanisms of action of psychobiotics in preclinical studies,
- IV. Preclinical studies on the effect of microbiota on behaviour in animal models,

- V. Clinical studies on the effect of microbiota on mental state in a group of healthy volunteers,
 VI. Possibilities and future prospects for the psychobiotic-based treatment of affective disorders.

I. Intestinal microbiota: definitions, composition and functions

The concept of microbiome was first used in 2001 by Joshua Lederberg, an American geneticist and molecular biologist to define a set of commensal, symbiotic and pathogenic microorganisms which inhabit human body (Lederberg and McCray 2001). In the following years, the nomenclature was made more precise. Today the term microbiome refers to the set of all genomes of the above-mentioned microorganisms, while the initial Lederberg's definition refers more to the term "microbiota" (Turnbaugh *et al.* 2007).

The mass of microbiota in human body is estimated to be around 2 kilograms, while the number of genes constituting microbiota is estimated at around 10 million. The alimentary track itself is the place of existence for around 10^{13} – 10^{14} microorganisms. This fascinating population is composed of more than a thousand of bacteria species, mainly *Firmicutes* and *Bacteroidetes*, but also fungi, viruses and archaea (Dethlefsen *et al.* 2007). It is estimated that the general number of microorganisms inhabiting the human body is 10–100 times higher than the number of all our cells (Gill *et al.* 2006). From this perspective, one reflection seems to be justified, i.e. that the human body is a place of co-existence of numerous organisms and therefore it deserves to be referred to as the so-called "superorganism" revealing supernatural features (Nicholson *et al.* 2005). In this context, the concept of bacterial flora, which is coming out of use, to define such a biologically complex and structurally multifunctional complex as microbiota also seems to be a bit outdated (Carroll *et al.* 2009).

For years, the issues connected with human microbiota have fascinated with new perspectives of studying complex relations between the microbiome composition and human health and functioning. The Human Microbiome Project was a milestone in learning the mechanisms which regulate the human "superorganism". It was a programme of the American National Institute of Health carried out between 2008 and 2013 with enormous financial expenditure, whose aim was a detailed study of human microbiota and its changes depending on population, health and environmental factors, etc. (Turnbaugh *et al.* 2007). One of the main tasks of the programme was the analysis of microbiome role in development of various diseases and disorders. A vast range of studies and the size of the project seem to confirm the significance of microbiota for a proper functioning of human organism.

Our understanding of the richness and significance of human microbiota has extended energetically in the last

few years together with the heyday of molecular biology. A special attention in scientific studies has been paid to gut microbiota due to the great number and taxonomic diversity of bacteria which exist there and their significant role for human health and physiology (Zhu *et al.* 2010). The presence of symbionts in the gut has an effect on functioning not only of the alimentary tract, but the entire system. Gut microbiota participates in digestion and fermentation of food components, production of polyamide, vitamins of groups B and K as well as in complex energy metabolisms connected with the storage of energy obtained from food in the form of short chain fatty acids (SCFA). Furthermore, it has an effect on the mineral balance and facilitates a proper functioning of the immune system (Ouwehand *et al.* 2002; Stappenbeck *et al.* 2002; Bäckhed *et al.* 2005, DiBaise *et al.* 2008). Through the participation in erythrocyte maturation and exchange, it facilitates the proper functioning of intestinal epithelium and by this it plays a critical role in maintaining the continuity of intestine barrier. Disturbances in this continuity and resulting thereof increased intestine permeability may be the reason of a generalised inflammatory reaction observed in the course of depression (Maws *et al.* 2008). Moreover, intestines, together with intestinal microflora, are connected with the central nervous system through a bidirectional communication pathway which is the gut-brain axis. Within this axis, there is a great number of complex reactions, which take place through the intestinal and autonomous nervous system (vagus nerve) and the endocrine and immune mechanisms. Gut microbiota has an effect on, for example, the modulation of concentrations of the pro- and anti-inflammatory cytokines; it also participates in the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis through the production of neuromediators and modulates the serotonin level through the participation in tryptophan metabolism (Rhee *et al.* 2009). Microbiota can produce various neurohormones, such as serotonin, melatonin, GABA, catecholamines, histamine or acetylcholine. All these substances most probably participate in communication within the gut-brain axis and through it they influence the brain functions and behaviour (Iyer *et al.* 2004).

Molecular analyses of gut microflora revealed that it is mainly composed of bacteria *Firmicutes* and *Bacteroidetes*, and to a lesser degree by *Proteobacteria* and *Actinobacteria*; however, the presence of other types of bacteria in the analysis was variable (Frank *et al.* 2007). It should be stressed that the individual profile of gut microbiota is influenced by various factors, such as a diet, life style, genotype, age or sex (Jumpertz *et al.* 2011; Kau *et al.* 2011). More and more frequently, the attention has been paid to the fact that the composition of gut microbiota and the condition of our health are closely linked (Daniel *et al.* 2014; David *et al.* 2014). For instance, a diet rich in highly processed food, such as fast food, has an effect on the increased gut permeability and the presence of depression symptoms

(Sánchez-Villegas *et al.* 2012). And conversely, a diet rich in vegetables, fruit and fish leads to the reduction of depression symptoms (Akbaraly *et al.* 2009; Ruusunen *et al.* 2014). On the other hand, a high-fat diet directly affects gut microbiota causing the increase of proportional participation of *Bacteroidetes* and *Enterobacteriaceae* (Kim *et al.* 2012), which is also observed in depression patients. This leaves room for considerations over the possible modification of microbiota for therapeutic purposes, which leads us to the concepts of probiosis and probiotics.

II. From probiotics to psychobiotics – a historical perspective

Taking into account the historical aspect, the first hypotheses regarding the possibility of existence of relations between gut bacteria and the human health condition were presented at the beginning of 20th century by a Russian immunologist and microbiologist Ilya Miecznikow, awarded with the Nobel Prize award in 1908, who was often called the father of the probiosis concept (Gordon 2008). He observed a relation between the longevity of Bulgarian pheasants and their systematic consumption of kefir containing the strains of *Lactobacillus bulgaricus*. In his article entitled *Prolongation of life: optimistic studies*, he argued that the presence of lactic acid in intestine has a significant effect on human health longevity. On the other hand, Arthur Kendall in his article *Some observations on the study of the intestinal bacteria* written in 1909 analysed his own conclusions from the studies on the effect of a diet on gut microflora and, as a result, on health (Kendall 1909). Yet, the first attempt to apply probiotics in the therapy of mental disorders were undertaken in 1910 by doctor George Porter Phillips, who described a beneficial effect on lactic acid bacteria on the condition of depression patients (Phillips 1910). After almost one hundred years, the studies on the possible application of probiotics in the therapy of disorders are experiencing a revival. In reference to this concept, a new one was originated — psychobiotics — to define these probiotic bacteria which, if consumed in appropriate dosages, reveal their effect on the gut-brain axis and have a beneficial effect on the condition of patients with mental disorders (Dinan *et al.* 2013). This term was created in 2013 by psychiatrist Ted Dinan and neurologist John F. Cryan, and it soon became the subject of studies and consideration related with affective disorders.

III. Mechanisms of action of psychobiotics in preclinical studies

Since there have been more and more proofs of the inflammatory aetiology of affective disorders (Maes 1993; 1995; Song *et al.* 1994; Myint *et al.* 2005; Elomaa *et al.* 2012;

Remlinger-Molenda *et al.* 2012) as well as of the relation between an increased permeability of the guts with a generalised inflammatory reaction (Drisko *et al.* 2006; Maes *et al.* 2008), it is relevant to use for therapeutic purposes probiotics whose one of the key mechanisms of action is reconstruction and maintenance of a proper gut barrier (Ohland *et al.* 2010). Increase of permeability of the intestinal epithelium leads to the activation of the immune system through the intestinal antigens (Fasano 2012). Numerous reports point to the increase of intestinal epithelium permeability and the development of food intolerance, coeliac disease, inflammatory diseases of intestine, diabetes type I (Groschwitz and Hogan 2009). It has also been proved that there is a connection of the above-mentioned chronic diseases with depression (Corvaglia 1999; Barnard *et al.* 2006; Fuller-Thomson and Sulman 2006; Cámara *et al.* 2011). It is suspected that in the case of coeliac disease, food intolerance and intestine inflammatory diseases depression may result not only from burdensome, chronic symptoms and a long-term therapy, but also from a direct effect of inflammatory cytokines on the central nervous system (Karakuła-Juchnowicz *et al.* 2014).

Permeability of gut barrier is influenced by a number of factors, such as alcohol use, non-steroid anti-inflammatory medications or some pathogens (*V. cholerae*, *E. coli*) increasing its permeability (Groschwitz and Hogan 2009). Numerous *in vivo* and *ex vivo* studies on animal models have revealed that stress also has a significant effect on the increase of gut barrier permeability, which takes place in the special presence of mastocytes, cholinergic and adrenergic fibres as well as corticoliberin (together with its gut receptors), which is believed to play a key role in this process (Overman *et al.* 2012). A decrease in permeability of the epithelium under the effect of stress results in a local inflammatory reaction which, in turn, intensifies the epithelial permeability in the mechanism of a positive feedback (Alonso *et al.* 2008). Maintaining the inflammatory processes finally leads to their intensification and results in a weak systemic inflammatory reaction, whose mediators have an effect on the central nervous system (the so-called concept of gut-brain axis). The results of Maes *et al.* (2008, 2012) confirm the significance of intestinal permeability in aetiology of depression and indicate an increased concentration of IgA and IgM antibodies against lipopolysaccharide (LPS) of commensal gram negative bacteria in patients suffering from depression.

So far dozens of preclinical studies on animals have been devoted to the beneficial effect of probiotics on functioning the gut barrier (Kelly *et al.* 2015). The mechanisms of this advantageous activity are partially known, some of them being reduction in epithelial secretion of TNF α , IFN γ , reduction in claudin-2 concentration, increase in occludin concentration (Corridoni *et al.* 2012) or prevention from rearrangement of claudin-1, occludin

and JAM-1 and ZO-1 proteins induced by *E. coli* (Qin *et al.* 2009). Furthermore, probiotics prevent the damage of tight junction proteins (TJ) by acetylsalicylic acid (Montalto *et al.* 2004). Also, the effect of probiotic bacteria on the reduction of intestinal epithelium damage was revealed by the enteropathogenic bacteria — *Salmonella* spp. (Madsen *et al.* 2001), *Shigella* (Moorthy *et al.* 2009) and *E. coli* (Mangell *et al.* 2002; Anderson *et al.* 2010).

Therefore, it seems that normalisation of tightness of the gut barrier may be a proper aim in the therapy of affective disorders applying probiotics.

IV. Preclinical studies on the effect of microbiota on behaviour in animal models

Our understanding of the mechanisms through which gut microbiota affects the mood and behaviour comes to a great degree from the studies on animals in which changes in microbiota composition were carried out. The study conducted in 2013 showed that transplantation of gut microbiota from one group of mice to another results in a change in behaviour in the second group, leading to the imitation of the behavioural phenotype presented in the donor group by the second one (Collins *et al.* 2013). On the other hand, a study carried out on mice which had undergone vagotomy may present the proof of participation of the vagus nerve in the brain-microbiota communication (Bravo *et al.* 2011). In the study, probiotic bacteria *Lactobacillus rhamnosus* were given to the healthy mice, which visibly reduced the depression and anxiety symptoms and changed the GABA level in the central nervous system among the studied animals. The same results were not obtained in the course of supplementation with probiotics to the vagotomy mice.

The anti-depressive activity of bacteria *Bifidobacterium infantis* was confirmed in the study on rats which were forced to swim (Desbonnet *et al.* 2009). The authors showed significant reduction in concentrations of pro-inflammatory cytokines IFN-gamma, TFN-alpha and IL-6 and a decrease in IL-10 concentration in animals, which were administered with the probiotic as compared to the control group. The probiotic also affected the increase in tryptophan concentration and its metabolite in the central nervous system. In order to confirm the potential anti-depressive activity of bacteria *Bifidobacterium infantis*, in the next study young rats were subjected to stress through separation from their mothers (Desbonnet *et al.* 2010). As a result, a comparable efficacy of the probiotic to citalopram was revealed. The bacteria had an effect on normalisation of immune response by decrease in IL-6 concentration; they also restored the initial concentration of noradrenalin in the brain stem and levelled behavioural deficits.

On the other hand, the mixture of probiotics *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* administered to rats after myocardial infarction prevented from apoptosis

within the limbic system as well as depressive behaviours in the animals (Girard *et al.* 2009). All these studies may suggest the anti-depression activity of psychobiotics.

V. Clinical studies on the effect of microbiota on mental state in a group of healthy volunteers

Despite the fact that depression is a poly-aetiological disorder with various degrees of participation of genetic and environmental factors, more and more attention has been paid to the effect of a changed gut microbiota and its pathogenesis (Dash *et al.* 2015). The results of the clinical studies conducted so far in the group of healthy volunteers are presented in Table 1.

The study of 2014 revealed significant correlations between the composition of gut microbiota and depression (Naseribafrouei *et al.* 2014). The analysis of microbiota in 37 patients suffering from depression and 10 healthy individuals showed significant discrepancies in the microbiota composition. First and foremost, depression patients revealed a higher participation of *Bacteroidetes* in microbiota composition than in healthy individuals. Also the amount of bacteria *Alistipes* — one of the genera in the class of *Bacteroidetes* — was clearly increased in patients with depression symptoms. It is suggested that *Alistipes* takes part in the inflammatory reaction development, which is the basis of depression (Bangsgaard Bendtsen *et al.* 2012). Similar results were obtained by Jiang in his study of 2015, which showed an increased level of bacteria *Alistipes* and *Enteriobacteriaceae* in patients with depression. Additionally, in these patients a decreased level of *Fecalibacterium* was observed, which visibly correlated with intensification of depression symptoms (Jiang *et al.* 2015). It is worth mentioning that the level of *Alistipes* and other microbiota constituents may be modified by a diet (David *et al.* 2014), which creates new therapeutic possibilities for depression patients.

Also the patients with the irritable bowel syndrome showed a clear correlation of depression symptoms with an inflated participation of *Bacteroidetes* in the composition of microbiota (Jeffery *et al.* 2012).

The results of clinical studies connected with probiotic supplementation are extremely promising. One of the first such studies revealed a slight mood improvement — assessed with the POMS scale (Profile of Mood States) — among healthy volunteers drinking milk drinks enriched with probiotic bacteria of class *Lactobacillus casei*, strain *Shirota*, for three weeks (Benton *et al.* 2007).

In the clinical study of 2013, for the period of four weeks, a group of 12 healthy women was taking milk products supplemented with a probiotic set, including the following: *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and *Lactococcus lactis*. The results showed that probiotic consumption affects

Table 1 Comparison of clinical studies regarding the effect of psychobiotics on the mental state in a group of healthy volunteers

Psychobiotic	Time (days)	No. of participants	Participants' profile	Type of test	Clinical assessment tools	Biological assessment tools	Results	Source
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	21	124	Healthy volunteers	Randomised, double blind trial	POMS scale — at the beginning of the study, after 10 and 20 days	N/A	A slight mood improvement	Benton <i>et al.</i> 2007
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	30	30	Healthy volunteers	Double blind trial	Scales: HSC-90, HADS, PSS, CCL	Level of free cortisol in a 24-hour urine	Reduction of depression and anxiety symptoms measured with intensification coefficients for somatisation, anxiety and depression and aggression-hostility coefficient in the scales: HSC-90 and HADS, decrease of cortisol plasma level	Messaoudi <i>et al.</i> 2011
<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus lactis</i>	28	12	Healthy volunteers (females)	Randomised parallel study with placebo	N/A	fMRI	Changes within the activity of brain regions responsible for emotions and affective functions	Tillish <i>et al.</i> 2013
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactobacillus lactis</i> W19 and W58	28	40	Healthy volunteers	Randomised with a triple blind trial	Leiden index of depression sensitivity scale	N/A	Reduction of depression symptoms, reduced level of rumination and aggressive thoughts	Steenbergen <i>et al.</i> 2015

the activity of brain regions responsible for emotions and affective functions, which was assessed with the fMRI test (Tillish *et al.* 2013).

On the other hand, a 30-day supplementation with a set of probiotics including bacteria *Lactobacillus helveticus* and *B. longum* among healthy volunteers had an effect on a reduction of depressive and anxiety symptoms measured with the intensification coefficients of somatisation, anxiety and depression and the aggression-hostility coefficient, and also on the decrease of cortisol plasma level (Messaoudi *et al.* 2011).

Another probiotic combination (e.g. *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*) taken for 28 days in the group of 40 healthy volunteers had an effect of the drop of aggression level and a clear reduction of depression symptoms as compared with placebo (Steenbergen *et al.* 2015). All the described studies justify the assumption of the existence of a totally new perspective for the therapeutic possibilities in affective disorders.

VI. Possibilities and future prospects for the psychobiotic-based treatment of affective disorders

In January 2013, the first patent was registered in the US for the probiotic composition, including such species as *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans* and *Enterococcus faecium* to be applied in the treatment of bipolar disorder (Cobb and Cobb 2013).

There are on-going clinical trials regarding the efficacy of probiotics in the treatment of affective disorders. The first of them — commenced in 2012 in Maryland, US — is aimed at assessing the efficacy of probiotic supplementation (*Lactobacillus GG* and *Bifidobacterium lactis*) in the prevention from relapses in patients who had been previously hospitalised due to mania (Dickerson 2012). The end of this study is scheduled for December 2016.

Furthermore, the clinical studies lasting from 2013 at Women's College Hospital in Canada concentrate on the analysis of efficacy and safety of supplementation with psychobiotic *Bifidobacterium infantis* in the treatment of depression episodes in patients with the bipolar affective disorder (Taylor 2013). The first results of this study are also expected in December 2016. It should be mentioned that also in Poland, there are clinical trials connected with the issue of psychobiotics. The University of Medicine in Białystok has been conducting research on the effects of supplementation with probiotic *Lactobacillus plantarum* in the treatment of an episode of major depression with the SSRI drugs — sertraline and escitalopram (Rudzki 2015). It is highly probable that in the following years more clinical studies will confirm the beneficial effect of psychobiotics in the treatment of affective disorders. It is also possible that a new era is about to start in the therapy of depression and bipolar affective disorders and soon supplementation with psychobiotics and their modification of gut microbiota will become a routine procedure in prevention and treatment of mental disorders. ■

Wstęp

W ostatnich latach obserwujemy lawinowy wzrost zainteresowania powiązaniem pomiędzy stanem mikrobioty jelitowej a zdrowiem psychicznym człowieka (Cryan i Dinan 2012; Collins i wsp. 2013; Foster i McVey Neufeld 2013; Lyte 2013). Odkrycia ostatnich lat wskazują na istnienie różnorodnych funkcji mikrobioty jelitowej, w tym możliwość modulowania rozwoju mózgu i wpływ na jego funkcje na drodze złożonych mechanizmów neuronalnych, endokrynych i immunologicznych (Douglas-Escobar i wsp. 2013). Dało to podstawy do rozważań nad udziałem mikrobioty jelitowej w rozwoju i podtrzymaniu zaburzeń neuropsychiatrycznych (Mayer i wsp. 2014). Ze względu na postępujący wzrost zachorowalności na depresję i inne zaburzenia afektywne, szczególnie interesujący wydaje się związek zaburzeń składu jelitowej mikrobioty z występowaniem tychże zaburzeń. Zarówno badania oparte na modelu zwierzęcym (Desbonnet i wsp. 2010; Bravo i wsp. 2011), jak i przeprowadzone u ludzi wskazują na zmiany w składzie mikrobioty jelit u pacjentów cierpiących na depresję (Naseribafroei i wsp. 2014). W badaniach zaobserwowano wpływ mikrobioty na nastrój i zachowanie – głównie poprzez regulację odpowiedzi stresowej – oraz na zmniejszenie ilości i nasilenia objawów depresyjnych i lękowych (Rhee i wsp. 2009). Wyniki wielu badań wskazują na kluczową rolę mikrobioty w prawidłowym działaniu osi mózgowo-jelitowej (nazywanej niekiedy osią mikrobiotowo-mózgowo-jelitową) oraz dają asumpt do poszukiwań nowych metod terapii zaburzeń psychicznych poprzez modyfikację składu mikrobioty przy użyciu nowej grupy terapeutycznej – psychobiotyków (Dinan i wsp. 2013). Termin ten został zaproponowany w 2013 roku przez psychiatrę Teda Dinana i neurologa Johna F. Cryana na określenie bakterii probiotycznych, które spożywane w odpowiednich dawkach wykazują wpływ na funkcjonowanie osi jelitowo-mózgowej, a poprzez ten mechanizm na stan pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (Dinan i wsp. 2013).

Cel

Celem artykułu było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości zastosowania psychobiotyków w terapii zaburzeń afektywnych. W tym celu dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazach PubMed i Google Scholar, wpisując słowa klucze: *microbiota*, *probiotic*, *psychobiotic*, *gut-brain axis*, *depression*, *affective disorders*, *bipolar disorder* i deskryptory czasowe: 2005-2015.

Artykuł podzielono na podrozdziały celem przedstawienia analizowanej problematyki w sposób jak najbardziej klarowny i wyczerpujący:

I. Mikrobiota jelitowa: definicje, skład, funkcje,

II. Od probiotyków do psychobiotyków – ujęcie historyczne,

- III. Mechanizmy działania psychobiotyków w badaniach przedklinicznych,
IV. Badania przedkliniczne dotyczące wpływu mikrobioty na zachowanie w modelach zwierzęcych,
V. Badania kliniczne w grupie zdrowych ochotników dotyczące wpływu psychobiotyków na stan psychiczny,
VI. Możliwości terapii psychobiotycznej w zaburzeniach afektywnych i perspektywy na przyszłość.

I. Mikrobiota jelitowa: definicje, skład, funkcje

Pojęcia mikrobiomu po raz pierwszy użył w 2001 roku Joshua Lederberg, amerykański genetyk i mikrobiolog, który określił tym terminem zespół komensalnych, symbiotycznych i patogennych mikroorganizmów zasiedlających ciało człowieka (Lederberg i McCray 2001). W kolejnych latach nazewnictwo zostało doprecyzowane – dzisiaj mikrobiomem określamy zespół wszystkich genomów wspomnianych mikroorganizmów, natomiast pierwotną definicję Lederberga odnosimy raczej do terminu „mikrobiota” (Turnbaugh i wsp. 2007).

Masę mikrobioty w ludzkim ciele szacuje się na około dwa kilogramy, zaś liczba genów ją tworzących to średnio 10 milionów. Sam przewód pokarmowy jest miejscem bytowania dla około 10^{13} – 10^{14} mikroorganizmów. Na tę fascynującą populację składa się ponad tysiąc gatunków bakterii, głównie *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, ale również grzybów, wirusów oraz archeonów (Dethlefsen i wsp. 2007). Szacuje się, że ogólna liczba mikroorganizmów zasiedlających ciało człowieka jest 10–100 razy większa niż liczba wszystkich naszych komórek (Gill i wsp. 2006). Z tego punktu widzenia słuszna wydaje się obserwacja, że ciało człowieka jest miejscem koegzystencji wielu organizmów i dlatego zasługuje na miano tak zwanego „superorganizmu” o niezwykłych cechach (Nicholson i wsp. 2005). W tym kontekście również nieco przestarzałe wydaje się – wychodzące już z użycia – pojęcie flory bakteryjnej, na określenie tak złożonej pod względem biologicznym i wielofunkcyjnej struktury, jaką jest mikrobiota (Carroll i wsp. 2009).

Zagadnienia związane z ludzką mikrobiotą od lat fascynują nowymi perspektywami badania złożonych zależności między składem mikrobiomu a zdrowiem i funkcjonowaniem człowieka. Wielkim krokiem na drodze poznania mechanizmów rządzących ludzkim „superorganizmem” był Human Microbiome Project – zrealizowany w latach 2008–2013 ogromnym nakładem finansowym program Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych, mający na celu szczegółowe zbadanie mikrobioty człowieka i jej zmian w zależności od czynników populacyjnych, zdrowotnych, środowiskowych itp. (Turnbaugh i wsp. 2007). Jednym z głównych zadań programu było przeanalizowanie roli mikrobiomu w rozwoju rozmaitych chorób i zaburzeń. Rozległy zasięg badań i rozmach projektu zdają się potwierdzać wagę mikrobioty dla prawidłowego funkcjonowania organizmu ludzkiego.

Nasza wiedza na temat bogactwa i znaczenia ludzkiej mikrobioty rozwijała się prężnie w ciągu ostatnich kilku lat wraz z rozkwitem biologii molekularnej. Szczególnie dużo uwagi w pracach badawczych poświęcono mikrobiocie jelit, ze względu na największą liczebność i różnorodność taksonomiczną bakterii tu występujących oraz ich istotne znaczenie dla zdrowia i fizjologii człowieka (Zhu i wsp. 2010). Obecność symbiontów w jelicie wpływa na funkcjonowanie nie tylko przewodu pokarmowego, ale całego ustroju. Mikrobiota jelit bierze udział w trawieniu i fermentacji składników pokarmowych, produkcji poliamin, witamin z grupy B i K oraz w złożonych przemianach energetycznych związanych z magazynowaniem energii uzyskiwanej z pożywienia w formie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SFCA). Ponadto wpływa na gospodarkę mineralną oraz zapewnia sprawne funkcjonowanie układu immunologicznego (Ouwehand i wsp. 2002; Stappenbeck i wsp. 2002; Bäckhed i wsp. 2005; DiBaise i wsp. 2008). Poprzez udział w dojrzewaniu i wymianie enterocytów umożliwia prawidłowe działanie nabłonka jelitowego, a tym samym odgrywa krytyczną rolę w utrzymaniu ciągłości bariery jelitowej. Zaburzenia tej ciągłości i idąca za tym zwiększona przepuszczalność jelita może leżeć u podstaw uogólnionej reakcji zapalnej obserwowanej w przebiegu depresji (Maes i wsp. 2008). Ponadto jelita, wraz z jelitową mikroflorą, są połączone z centralnym układem nerwowym na drodze dwukierunkowego szlaku komunikacyjnego, jakim jest oś jelitowo-mózgowa. W jej obrębie zachodzi ogromna liczba złożonych interakcji, odbywających się poprzez jelitowy i autonomiczny układ nerwowy (nerw błędny) oraz mechanizmy endokrynne i immunologiczne. Mikrobiota jelit wpływa m.in. na modulację stężeń cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, bierze również udział w funkcjonowaniu osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej przez produkcję neuromediatorów oraz moduluje poziom serotoniny poprzez udział w metabolizmie tryptofanu (Rhee i wsp. 2009). Mikrobiota może produkować liczne neurohormony, takie jak serotonina, melatonina, GABA, katecholaminy, histamina czy acetylocholina. Wszystkie te substancje najprawdopodobniej biorą udział w komunikacji w obrębie osi jelitowo-mózgowej i poprzez nią wpływają na funkcje mózgu i zachowanie (Iyer i wsp. 2004).

Molekularne analizy mikroflory jelit wykazały, że w przeważającej większości tworzą ją bakterie typów *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, w mniejszym stopniu *Proteobacteria* i *Actinobacteria*, natomiast obecność innych typów w analizie bywa zmienna (Frank i wsp. 2007). Należy podkreślić, iż na indywidualny profil osobniczy jelitowej mikrobioty wpływa szereg czynników, takich jak dieta, styl życia, genotyp, wiek czy płeć (Jumpertz i wsp. 2011; Kau i wsp. 2011). Coraz częściej zwraca się uwagę, iż skład jelitowej mikrobioty i stan naszego zdrowia są ze sobą ściśle powiązane (Daniel i wsp. 2014; David i wsp. 2014). Przykładowo dieta bogata w żywność wysoce

przetworzoną i typu fast food wpływa na zwiększoną przepuszczalność jelit i obecność symptomów depresji (Sánchez-Villegas i wsp. 2012). I odwrotnie, dieta bogata w warzywa, owoce i ryby powoduje redukcję objawów depresji (Akbaraly i wsp. 2009; Ruusunen i wsp. 2014). Z kolei dieta wysokotłuszczowa bezpośrednio oddziałuje na mikrobiotę jelit, powodując wzrost procentowego udziału *Bacteroidetes* i *Enterobacteriaceae* (Kim i wsp. 2012), które to zjawisko obserwowane jest również u pacjentów z depresją. Stwarza to pole do rozważań nad możliwością modyfikacji mikrobioty w celach terapeutycznych, co doprowadza nas do zagadnienia probiozy i probiotyków.

II. Od probiotyków do psychobiotyków – ujęcie historyczne

Biorąc pod uwagę aspekt historyczny, pierwsze hipotezy dotyczące możliwości istnienia związków pomiędzy bakteriami jelitowymi a stanem zdrowia człowieka przedstawił już na początku XX wieku rosyjski immunolog i mikrobiolog Ilija Miecznikow – laureat Nagrody Nobla z 1908 roku, zwany przez wielu ojcem idei probiozy (Gordon 2008). Zaobserwował on związek między długowiecznością bułgarskich chłopów a spożywaniem przez nich systematycznie kefiru zawierającego szczep *Lactobacillus bulgaricus*. W swoim artykule *Prolongation of life: optimistic studies* dowodził, że obecność w jelicie bakterii kwasu mlekowego ma znaczący wpływ na zdrowie oraz długość życia człowieka. Z kolei Arthur Kendall w artykule *Some observations on the study of the intestinal bacteria* z 1909 roku analizował swoje wnioski z badań nad wpływem diety na mikroflorę jelit i, w efekcie, na zdrowie (Kendall 1909). Natomiast pierwszą próbę zastosowania probiotyków w terapii zaburzeń psychicznych podjął dr George Porter Phillips, który w 1910 roku opisał korzystny wpływ bakterii kwasu mlekowego na stan chorych z depresją (Phillips 1910). Po upływie niemal stu lat badania dotyczące możliwości stosowania probiotyków w terapii zaburzeń przechodzą swojego rodzaju renesans. W odniesieniu do tego zagadnienia powstał nowy termin – psychobiotyki – na określenie bakterii probiotycznych, które spożywane w odpowiednich dawkach wykazują działanie na oś jelitowo-mózgową i mają dobroczynny wpływ na stan pacjentów z zaburzeniami psychicznymi (Dinan i wsp. 2013). Termin ten został stworzony w 2013 roku przez psychiatrę Teda Dinana i neurologa Johna F. Cryana i szybko stał się przedmiotem badań i rozważań w odniesieniu do zaburzeń afektywnych.

III. Mechanizmy działania psychobiotyków w badaniach przedklinicznych

Wobec zgromadzenia coraz większej liczby dowodów na zapalną etiologię zaburzeń afektywnych (Maes 1993, 1995; Song i wsp. 1994; Myint i wsp. 2005; Elomaa i wsp.

2012; Remlinger-Molenda i wsp. 2012) oraz związek zwiększonej przepuszczalności jelit z uogólnioną reakcją zapalną (Drisko i wsp. 2006; Maes i wsp. 2008) zasadne wydaje się terapeutyczne stosowanie psychobiotyków, których jednym z kluczowych mechanizmów oddziaływania jest odtworzenie i zachowanie właściwej bariery jelitowej (Ohland i wsp. 2010). Wzrost przepuszczalności nabłonka jelitowego prowadzi do aktywacji układu immunologicznego poprzez antygeny jelitowe (Fasano 2012). Liczne doniesienia wiążą wzrost przepuszczalności nabłonka jelitowego z rozwojem nietolerancji pokarmowych, celiakii, zapalnych chorób jelita, cukrzycy typu I (Groschwitz i Hogan 2009). Udowodniono również związek wymienionych chorób przewlekłych z depresją (Corvaglia 1999; Barnard i wsp. 2006; Fuller-Thomson i Sulman 2006; Cámara i wsp. 2011). Podejrzewa się, że w przypadku celiakii, nietolerancji pokarmowej oraz chorób zapalnych jelit depresja może wynikać nie tylko z uciążliwych, przewlekłych objawów i długotrwałej terapii, ale również z bezpośredniego oddziaływania cytokin zapalnych na ośrodkowy układ nerwowy (Karakula-Juchnowicz i wsp. 2014).

Na przepuszczalność bariery jelitowej wpływa wiele czynników, takich jak alkohol, niesteroidowe leki przeciwzapalne czy niektóre patogeny (*V. cholerae*, *E. coli*), zwiększające jej przepuszczalność (Groschwitz i Hogan 2009). W licznych badaniach *in vivo* i *ex vivo* na modelach zwierzęcych udowodniono, że również stres wpływa znacząco na wzrost przepuszczalności bariery jelitowej, co odbywa się przy szczególnym udziale mastocytów, włókien cholinergicznym i adrenergicznym oraz kortykoliberyny (wraz z jej receptorami jelitowymi), której przypisuje się kluczową rolę w tym procesie (Overman i wsp. 2012). Obniżenie przepuszczalności nabłonka pod wpływem stresu skutkuje miejscową reakcją zapalną, która z kolei nasila przepuszczalność nabłonka w mechanizmie dodatniego sprzężenia zwrotnego (Alonso i wsp. 2008). To podtrzymywanie procesów zapalnych doprowadza z czasem do ich zaostrzenia i wywołuje słabą systemową reakcję zapalną, której mediatory wpływają na centralny układ nerwowy (tzw. koncepcja osi jelitowo-mózgowej). Potwierdzeniem znaczenia zespołu przesiąkliwego jelita w etiologii depresji są wyniki Maesa i wsp. (2008, 2012) wskazujące na zwiększenie stężenia przeciwciał IgA i IgM przeciw lipopolisacharydowi (LPS) komensalnych bakterii gram ujemnych u pacjentów z depresją.

Do tej pory zostało opublikowanych kilkadziesiąt badań przedklinicznych z udziałem zwierząt na temat korzystnego wpływu probiotyków na funkcjonowanie bariery jelitowej (Kelly i wsp. 2015). Mechanizmy tego korzystnego oddziaływania są częściowo poznane. Wymienia się wśród nich m.in. redukcję nabłonkowej sekrecji TNF α , IFN γ , zmniejszenie stężenia kładyny-2, wzrost stężenia okładyny (Corridoni i wsp. 2012) czy też zapobieganie rearanżacji kładyny-1, okładyny oraz białek JAM-1 i ZO-1 indukowanym przez *E. coli* (Qin i wsp. 2009). Ponadto probiotyki zapobiegają uszkodzeniu protein połączeń

ściślych (TJ) przez kwas acetylosalicylowy (Montalto i wsp. 2004). Wykazano również wpływ bakterii probiotycznych na redukcję uszkodzenia nabłonka jelitowego przez enteropatogenne bakterie – *Salmonella* spp. (Madsen i wsp. 2001), *Shigella* (Moorthy i wsp. 2009) oraz *E. coli* (Mangell i wsp. 2002; Anderson i wsp. 2010).

Wydaje się zatem, że normalizacja szczelności bariery jelitowej może być właściwym celem w terapii zaburzeń afektywnych z zastosowaniem psychobiotyków.

IV. Badania przedkliniczne w modelach zwierzęcych dotyczące wpływu mikrobioty na zachowanie

Nasze zrozumienie mechanizmów, za pomocą których mikrobiota jelit wpływa na nastrój i zachowanie, zawdzięczamy w dużym stopniu badaniom na zwierzętach, u których dokonywano zmian w składzie mikrobioty. Badania przeprowadzone w 2013 roku wykazały, że przeszczepienie mikrobioty jelitowej od jednej grupy myszy do drugiej skutkuje zmianą zachowań w drugiej grupie, doprowadzając do upodobnienia fenotypu behawioralnego do dawców z grupy pierwszej (Collins i wsp. 2013). Z kolei dowodem na udział nerwu błędnego w komunikacji mózg-mikrobiota może być badanie przeprowadzone z udziałem myszy poddanych wagotomii (Bravo i wsp. 2011). W badaniu podano zdrowym myszom bakterie probiotyczne *Lactobacillus rhamnosus*, co wyraźnie wpłynęło na redukcję objawów depresyjnych i lękowych oraz na zmiany poziomu GABA w centralnym układzie nerwowym wśród badanych zwierząt. Te same rezultaty nie zostały uzyskane w wyniku suplementacji probiotyków u myszy poddanych wagotomii.

Działanie przeciwdepresyjne bakterii *Bifidobacterium infantis* zostało potwierdzone w badaniu na szczurach poddanych testowi wymuszonego pływania (Desbonnet i wsp. 2009). Autorzy wykazali istotne obniżenie stężeń cytokin prozapalnych IFN-gamma, TNF-alfa i IL-6 oraz obniżenie stężenia IL-10 u zwierząt otrzymujących probiotyk w porównaniu z grupą kontrolną. Probiotyk wpłynął również na wzrost zawartości tryptofanu i jego metabolitu w centralnym układzie nerwowym. Aby potwierdzić potencjalne działanie przeciwdepresyjne bakterii *Bifidobacterium infantis*, w następnym badaniu poddawano młode szczury stresowi poprzez separację od matki (Desbonnet i wsp. 2010). W rezultacie wykazano skuteczność probiotyku porównywalne do citalopramu. Bakterie wpłynęły na normalizację odpowiedzi immunologicznej poprzez obniżenie stężenia IL-6, a także przywróciły wyjściowe stężenie noradrenaliny w pniu mózgu i zniwelowały deficyty behawioralne.

Natomiast mieszanka probiotyków *Lactobacillus helveticus* i *Bifidobacterium longum* podawana szczurom po zawale mięśnia sercowego zapobiegała apoptozie w obrębie układu limbicznego i zachowaniom depresyjnym u zwierząt (Girard i wsp. 2009). Wszystkie te

badania mogą wskazywać na przeciwdepresyjne działanie psychobiotyków.

V. Badania kliniczne w grupie zdrowych ochotników dotyczące wpływu psychobiotyków na stan psychiczny

Mimo że depresja jest zaburzeniem polietiologicznym – z różnym udziałem czynników genetycznych i środowiskowych, coraz więcej uwagi poświęca się udziałowi zmienionej mikrobioty jelit w jej patogenezie (Dash i wsp. 2015). Wyniki przeprowadzonych do chwili obecnej badań klinicznych w grupie zdrowych ochotników zestawiono w tabeli 1.

Badanie z 2014 roku wykazało istotne korelacje między składem jelitowej mikrobioty a depresją (Naseribafrouei i wsp. 2014). Analiza mikrobioty u 37 pacjentów cierpiących na depresję oraz u 18 zdrowych osób ujawniła znaczące różnice w składzie mikrobioty. Przede wszystkim u chorych na depresję zaobserwowano większy niż u zdrowych udział *Bacteroidetes* w składzie mikrobioty. Także ilość bakterii *Alistipes* – jednego z rodzajów w gromadzie *Bacteroidetes*, była wyraźnie podwyższona u pacjentów z objawami depresji. Sugerowany jest udział *Alistipes* w rozwoju reakcji zapalnej leżącej u podłoża depresji (Bangsgaard Bendtsen i wsp. 2012). Podobne rezultaty przyniosło badanie Jianga z 2015 roku, które wykazało zwiększony poziom bakterii *Alistipes* i *Enteriobacteriaceae* u chorych z depresją. Dodatkowo, u chorych tych zaobserwowano obniżony poziom

Fecalibacterium, co wyraźnie korelowało z nasileniem symptomów depresji (Jiang i wsp. 2015). Warto odnotować, że poziom *Alistipes* i innych składowych mikrobioty może być modyfikowany poprzez dietę (David i wsp. 2014), co stwarza nowe możliwości terapeutyczne dla osób cierpiących na depresję.

Także u pacjentów z zespołem jelita drażliwego wykazano wyraźną korelację objawów depresji z zawyżonym udziałem *Bacteroidetes* w składzie mikrobioty (Jeffery i wsp. 2012).

Bardzo obiecujące są wyniki badań klinicznych związanych z suplementacją psychobiotyków. Jedno z pierwszych takich badań wskazało na niewielką poprawę nastroju – ocenianą przy pomocy skali POMS (Profile of Mood States) – wśród zdrowych ochotników przyjmujących przez trzy tygodnie napoje mleczne wzbogacone o bakterie probiotyczne z grupy *Lactobacillus casei* szczep Shirota (Benton i wsp. 2007).

W badaniu klinicznym z 2013 roku grupa 12 zdrowych kobiet przyjmowała przez okres czterech tygodni produkty mleczne z dodatkiem zestawu probiotyków, takich jak *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* i *Lactococcus lactis*. Rezultaty wykazały, że konsumpcja probiotyków wpływała na ocenianą przy pomocy badania fMRI aktywność obszarów mózgu odpowiedzialnych za emocje i funkcje afektywne (Tillish i wsp. 2013).

Z kolei 30-dniowa suplementacja zestawu probiotyków zawierających bakterie *Lactobacillus helveticus*

Tabela 1 Zestawienie badań klinicznych dotyczących wpływu psychobiotyków na stan psychiczny w grupie zdrowych ochotników

Psychobiotyki	Czas trwania (dni)	Liczba uczestników	Profil uczestników	Forma badania	Narzędzia oceny klinicznej	Narzędzia oceny biologicznej	Rezultaty	Źródło
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	21	124	Zdrowi ochotnicy	Randomizowane, z podwójnie ślełą próbą	Skala POMS – na początku badania, po 10 dniach i po 20 dniach	Nie stosowano	Niewielka poprawa nastroju	Benton i wsp. 2007
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	30	30	Zdrowi ochotnicy	Z podwójnie ślełą próbą	Skale: HSCL-90, HADS, PSS, CCL	Poziom wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu	Redukcja objawów depresyjnych i lękowych mierzonych współczynnikami nasilenia somatyzacji, lęku i depresji oraz współczynnikami agresji-wrogości w skalach HSCL-90 i HADS, spadek osoczowego poziomu kortyzolu	Messaoudi i wsp. 2011
<i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus lactis</i>	28	12	Zdrowi ochotnicy (kobiety)	Randomizowane badanie równoległe z wykorzystaniem placebo	Nie stosowano	fMRI	Zmiany w zakresie aktywności obszarów mózgu odpowiedzialnych za emocje i funkcje afektywne	Tillish i wsp. 2013
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactobacillus lactis</i> W19 i W58	28	40	Zdrowi ochotnicy	Randomizowane, z potrójnie ślełą próbą	Leiden index of depression sensitivity scale	Nie stosowano	Redukcja objawów depresji, obniżenie poziomu ruminacji i myśli agresywnych	Steenbergen i wsp. 2015

i *B. longum* wśród zdrowych ochotników wpłynęła na zmniejszenie objawów depresyjnych i lękowych mierzonych współczynnikami nasilenia somatyzacji, lęku i depresji oraz współczynnikiem agresji-wrogości, a także na spadek osoczowego poziomu kortyzolu (Messaoudi i wsp. 2011).

Inna kombinacja probiotyków (m.in. *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*) przyjmowana przez 28 dni w grupie 40 zdrowych ochotników wpłynęła na obniżenie poziomu agresji oraz wyraźną redukcję objawów depresji w porównaniu z placebo (Steenbergen i wsp. 2015). Opisane badania pozwalają spojrzeć z zupełnie nowej perspektywy na możliwości terapii zaburzeń afektywnych.

VI. Możliwości terapii psychobiotycznej w zaburzeniach afektywnych i perspektywy na przyszłość

Już w styczniu 2013 roku zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych pierwszy patent na kompozycję probiotyków, złożoną z takich gatunków jak *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans* i *Enterococcus faecium*, do stosowania w leczeniu zaburzenia dwubiegunowego (Cobb i Cobb 2013).

Aktualnie trwają dalsze badania kliniczne dotyczące skuteczności psychobiotyków w leczeniu zaburzeń afektywnych. Pierwsze z nich – rozpoczęte w 2012 roku w Maryland, USA – ma na celu zbadanie skuteczności

suplementacji probiotyków (*Lactobacillus GG* i *Bifidobacterium lactis*) w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów hospitalizowanych wcześniej z powodu manii (Dickerson 2012). Zakończenie badania przewidziane jest na grudzień 2016 roku.

Z kolei badania kliniczne trwające od 2013 roku w Women's College Hospital w Kanadzie koncentrują się na analizie skuteczności i bezpieczeństwa suplementacji psychobiotyku *Bifidobacterium infantis* w leczeniu epizodu depresyjnego u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (Taylor 2013). Pierwsze rezultaty tego badania są również oczekiwane w grudniu 2016 roku. Warto nadmienić, że także w Polsce trwają badania kliniczne związane z zagadnieniem psychobiotyków. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku prowadzi badania nad efektami suplementacji probiotyku *Lactobacillus plantarum* w leczeniu epizodu dużej depresji przy pomocy leków z grupy SSRI – sertraliny i escitalopramu (Rudzki 2015). Jest wysoce prawdopodobne, że w nadchodzących latach większa liczba badań klinicznych potwierdzi korzystny wpływ psychobiotyków w leczeniu zaburzeń afektywnych. Być może otwiera się przed nami nowa era w terapii depresji oraz choroby afektywnej dwubiegunowej, a już wkrótce suplementacja psychobiotykami i modyfikacja przy ich pomocy jelitowej mikrobioty stanie się rutynowym postępowaniem w zapobieganiu i leczeniu zaburzeń psychicznych. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: Authors have equal contribution to the article.

References / Piśmiennictwo

1. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 408–413.
2. Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Ramos L, Ramadan Z, Antolin M *et al.* Maladaptive intestinal epithelial responses to life stress may predispose healthy women to gut mucosal inflammation. *Gastroenterology* 2008; 135: 163–172.
3. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, Kelly WJ, Roy NC. *Lactobacillus plantarum* DSM 2648 is a potential probiotic that enhances intestinal barrier function. *FEMS Microbiol Lett* 2010; 309: 184–192.
4. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915–1920.
5. Bangsgaard Bendtsen KM, Krych L, Sørensen DB, Pang W, Nielsen DS *et al.* Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse. *PLoS One* 2012; 7 (10): e46231.
6. Barnard KD, Skinner TC, Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabet Med* 2006; 23: 445–448.
7. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 355–361.
8. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG *et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 (38): 16050–16055.
9. Cámara RJ, Schoepfer AM, Pittet V, Begre S, von Kanel R. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2358–2365.
10. Carroll IM, Threadgill DW, Threadgill DS. The gastrointestinal microbiome: a malleable, third genome of mammals. *Mamm Genome* 2009; 20: 395–403.

11. Cobb ML, Cobb AJ. Probiotic compositions useful for treatment of bipolar disorder. 2013; <http://www.google.com/patents/US20130022577>. Dostęp: 01.12.2015.
12. Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 240–245.
13. Corridoni D, Pastorelli L, Mattioli B, Locovei S, Ishikawa D, Arseneau KO *et al.* Probiotic bacteria regulate intestinal epithelial permeability in experimental ileitis by a TNF-dependent mechanism. *PLoS ONE* 2012; 7: e42067.
14. Corvaglia L, Catamo R, Pepe G, Lazzari R, Corvaglia E. Depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 839–843.
15. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–712.
16. Daniel H, Moghaddas Gholami A, Berry D, Desmarchelier C, Hahne H, Loh G *et al.* High-fat diet alters gut microbiota physiology in mice. *ISME J* 2014; 8: 295–308.
17. Dash S, Clarke G, Berk M, Jacka FN. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28(1): 1–6.
18. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505 (7484): 559–563.
19. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 164–174.
20. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. The effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170, 1179–1188.
21. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811–818.
22. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 460–469.
23. Dickerson FB. Probiotics to prevent relapse after hospitalization for mania. 2012; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01731171?term=probiotic&cond=bipolar+disorder&rank=1>. Dostęp: 01.12.2015.
24. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 720–726.
25. Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 374–379.
26. Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 514–522.
27. Elomaa AP, Niskanen L, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J, Koivumaa-Honkanen H *et al.* Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 2.
28. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 71–78.
29. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36 (5): 305–312.
30. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780–13785.
31. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 697–707.
32. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS *et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312 (5778): 1355–1359.
33. Girard SA, Bah TM, Kaloustian S, Lada-Moldovan L, Rondeau I, Tompkins TA *et al.* *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* taken in combination reduce the apoptosis propensity in the limbic system after myocardial infarction in a rat model. *Br J Nutr* 2009; 102 (10): 1420–1425.
34. Gordon S. Elie Metchnikoff: father of natural immunity. *Eur J Immunol* 2008; 38(12): 3257–3264.
35. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3–20.
36. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC, Koonin EV. Evolution of cell-cell signaling in animals: did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet* 2004; 20: 292–299.
37. Jeffery IB, Quigley EM, Öhman L, Simrén M, O'Toole PW. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story. *Gut Microbes* 2012; 3: 572–576.
38. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y *et al.* Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 186–194.
39. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JL. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (1): 58–65.
40. Karakula-Juchnowicz H, Szachta P, Opolska A, Moryłowska-Topolska J, Gałęcka M, Juchnowicz D *et al.* The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders. *Nutritional Neuroscience* 2014; DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000158>.
41. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JL. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474 (7351): 327–336.
42. 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.
43. Kendall A. Some observations on the study of the intestinal bacteria. *J Biol Chem* 1909; 6: 499–507.
44. Kim JN, Kim BS, Kim SJ, Cerniglia CE. Effects of crude oil, dispersant, and oil dispersant mixtures on human fecal microbiota in an in vitro culture system. *MBio* 2012; 3 (5): e00376–12.
45. Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet' Omics – a genealogical treasury of words. *Scientist* 2001; 15: 8.
46. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003726.
47. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, *et al.* Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580–591.
48. Maes M. A review on the acute phase response in major depression. *Rev Neurosci* 1993; 4: 407–416.
49. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 11–38.

50. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 117–124.
51. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J. Affect. Disord.* 2012; 141: 55–62.
52. Mangell P, Nejdfors P, Wang M, Ahrn S, Westr B, Thorlacius H *et al.* *Lactobacillus plantarum* 299v inhibits Escherichia coli-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 511–516.
53. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34 (46): 15490–15496.
54. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdji A *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755–764.
55. Montalto M, Maggiano N, Ricci R, Curigliano V, Santoro L, Di Nicuolo F *et al.* *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion* 2004; 69: 225–228.
56. Moorthy G, Murali MR, Devaraj SN. *Lactobacilli* facilitate maintenance of intestinal membrane integrity during *Shigella dysenteriae* 1 infection in rats. *Nutrition* 2009; 25: 350–358.
57. Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord* 2005; 88: 167–173.
58. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R *et al.* Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26(8): 1155–1162.
59. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 431–438.
60. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G807–G819.
61. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr* 2002; 41 Suppl 1: 132–137.
62. Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- α . *PLoS ONE* 2012; 7: e39935.
63. Phillips JGP. The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *J Mental Sci* 1910; 56: 422–431.
64. Qin H, Zhang Z, Hang X, Jiang Y. L. *plantarum* prevents enteroinvasive Escherichia coli-induced tight junction proteins changes in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol* 2009; 9: 63.
65. Remlinger-Molenda A, Wójciak P, Michalak M, Rybakowski J. Ocena aktywności wybranych cytokin w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2012; 46: 599–611.
66. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain gut–enteric microbiota axis. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306–314.
67. Rudzki L. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v supplementation on major depression treatment. 2015; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02469545?term=probiotic&cond=depression&rank=2>. Dostęp: 01.12.2015.
68. Ruusunen A, Lehto SM, Mursu J, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J *et al.* Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord* 2014; 159: 1–6.
69. Sánchez-Villegas A, Toledo E, de Irala J, Ruiz-Canela M, Plá-Vidal J, Martínez-González MA. Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutr* 2012; 15 (3): 424–432.
70. Song C, Dinan T, Leonard BE. Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls. *J Affect Disord* 1994; 30: 283–288.
71. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 15451–15455.
72. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multi-species probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 258–264.
73. Taylor W. The safety and effectiveness of probiotic supplementation on bipolar depression (ALIGN). 2013; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155972?term=probiotic&cond=bipolar+disorder&rank=2>. Dostęp: 01.12.2015.
74. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B *et al.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394–1401.
75. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804–810.
76. Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of body. *Protein Cell* 2010; 1: 718–725.