

Tarmmikrobiota og depression

Julie Kristine Knudsen^{1,2,3}, Zenia Funch Jensen^{4,5}, Alice Højer Christensen⁶, Stig Günther⁶, Lene Nørby Nielsen⁷, Peter Leutscher^{1,2} & Sidse Arnfred^{4,5}

STATUSARTIKEL

- 1) Center for Klinisk Forskning, Regionshospitalet Nordjylland
- 2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aalborg Universitet
- 3) Translational Neuropsychiatry Unit, Aarhus Universitet
- 4) Psykiatrien Vest, Slagelse, Region Sjælland
- 5) SUND, Københavns Universitet
- 6) Aleris-Hamlet, København
- 7) Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V11160854

Der er i øjeblikket stor forskningsinteresse for tarmmikrobiotaens indflydelse på en lang række somatiske og psykiatiske sygdomme. Om end der synes at eksistere en årsagssammenhæng mellem tarmmikrobiota og sygdomsudvikling, er indsigt i de mulige tilgrundliggende ætiologiske mekanismer fortsat begrænset. I gastrointestinal forskning er man så langt, at der med kurativt sigte udføres randomiserede, kontrollerede forsøg med fæcestransplantation (FMT) fra raske personer til patienter, der lider af colitis ulcerosa, morbus Crohn, irritable tyktarm m.m. [1]. Inden for det psykiatiske felt er der stor fokus på autisme, skizofreni og depression [2]. Tarmens indflydelse på cerebral dysfunktion underbygges af både grundforskning og klinisk forskning, hvorfor det er en nærliggende hypotese, at ubalance i tarmens mikrobiota (dysbiose) er en medvirkende årsag til neuropsykiatiske symptomer.

GUT-BRAIN-AXIS

Kommunikationen mellem tarm- og centralnervesystemet i den såkaldte *gut-brain axis* er tovejs og foregår via autonom, enterisk og neuronal kommunikation. Derudover involveres immunologiske, endokrine og hormonale transmittersystemer (Figur 1). Undersøgelser med den kimfri (KF) musmodel har vist, at kommunikation mellem tarm og hjerne straks efter fødslen er helt essentiel for etableringen af et velfungerende nervesystem. Fuldvoksne KF-mus udvikler en karakteristisk anderledes anatomi i centralnervesystemet end konventionelt opdrættede mus, med bl.a. hypermyelinering af den præfrontale cortex og øget neurogenese i hippocampus. Desuden udvikler KF-mus en distinkt adfærd, der karakteriseres som ængstelig [6]. Musene har et underudviklet enterisk nervesystem og lavere eks-

pression af *tight-junction*-proteiner i blod-hjerne-barrieren, hvilket medfører øget permeabilitet over endotel [4]. Den samlede fejludvikling kan dog genoprettes ved injektion af butyrat, en kortkædet fedtsyre (SCFA) produceret af tarmbakterier [10]. I et sundt tarmsystem er bakterie-epitel-interaktioner stærkt begrænsede på grund af den næsten uigennemtrængelige slimhindebarriere [9, 11]. Alligevel, og det gør sig særligt gældende ved dysbiose, påvirker tarmmikrobiota nervesystemet både lokalt i tarmen og i centralnervesystemet via direkte og indirekte mekanismer (Figur 1).

DYSBIOSE VED PSYKIATRISKE SYGDOMME

Flere hypoteser om sammenhæng mellem tarmmikrobiota og psykiatiske sygdomme er opstået, fordi de samme *gut-brain axis*-systemer er afvigende ved både dysbiose og psykiatiske lidelser. Der er påvist sammenhænge mellem dysbiose og autisme, skizofreni, anoreksi og angst, for blot at nævne nogle få.

Personer med autismespektrumlidelser har en forhøjet forekomst af mave-tarm-komplikationer i form af mavesmerter og diarré, lavere fækal SCFA og højere koncentration af systemisk interleukin (IL)-1 og IL-6; et klinisk billede, der er foreneligt med mulig tarmdysbiose. Dertil har børn med autisme en højere forekomst af *Ruminococcus torques*- og *Sutterella*-arter end raske børn. Dyremodeller af autisme har en lignende bakteriekomposition [12].

Ved anoreksi var dysbiosehypotesen initialt baseret på, at antibiotika gav patienterne øget appetit [13]. En mere biologisk funderet teori er baseret på, at antigener fra *Escherichia coli* ligner komponenter i mæthedshormonerne leptin og ghrelin, og antistoffer mod *E. coli* da fejlagtigt binder til disse hormoner. Både *E. coli* og autoantistofferne kan trænge over tarmepitelet [13], og det er påvist, at autoantistofferne mod leptin og ghrelin indgår i sult- og mæthedsreguleringen.

Personer med skizofreni lider oftere af kroniske mave-tarm-sygdomme, end baggrundsbefolkningen gør [2]. Allerede i 1950'erne opstod der en hypotese om *gut-brain axis* i skizofreni, da risikoen for cøliaki er forøget hos patienter med skizofreni. Ved obduktion af patienter med skizofreni er der også påvist en voldsom forekomst af inflammation i mave-tarm-systemet i form af gastritis (50%), enteritis (88%) og kolitis (92%), og indledende studier viser en differentieret tarmmikrobiota [14]. I dyremodeller af skizofreni resulterer be-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ *Gut-brain axis* er velbeskrevet, videnskabeligt underbygget og sandsynligvis involveret i psykiatiske lidelser.
- ▶ Ved karakterisering af tarmbakterier hos patienter med depression finder man i modsætning til hos personer uden depression en anderledes tarmbakteriekomposition, et øget endotoksinniveau i blodet og forhøjet cytokinekspression i form af interleukin (IL)-1, IL-6 og TNF- α samt påvirket stressrespons.
- ▶ I nær fremtid vil der nok fremkomme undersøgelser af virkningen af antidepressiva på tarmbakterier samt randomiserede forsøg med fækal mikrobiotatransplantation til patienter med depression eller augmentering af antidepressiva med probiotika.

handling med olanzapin (en dopaminantagonist) i reduceret taksonomisk tarmdiversitet og forhøjede inflammationsmarkører [2].

KF-mus med ængstelig fænotype har vist sig at få symptomreduktion efter inokulering med *Bifidobacteriae* [6]. Langvarig, tarmbakterieludløst hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksestimulering (Figur 1) kan føre til udvikling af angstsymptomer [11], og der spekuleres i bakterierterapi i form af probiotika som behandlingsform for angst på grund af tarmmikrobiotans mulige indflydelse på følelser og adfærd [15]. Angst er ofte en komorbid lidelse i forbindelse med depression [16], og derfor er der formentlig fællestræk i disse lidelsers sammenhæng med tarmmikrobiota.

TARMMIKROBIOTAPROFILIEN HOS PATIENTER MED DEPRESSION

Der er p.t. publiceret seks deskriptive humane studier, hvor man med varierende resultater har beskrevet ændringer i bakteriesammensætningen hos patienter med depression.

I et norsk studie afdækkede man tarmmikrobiomet hos 37 patienter med depression, og man fandt højere forekomst af *Alistipes*- og *Oscillobacter*-genus dog uden signifikant forskel i bakteriediversitet sammenlignet med raske kontrolpersoner. Man kunne dog korrekt klassificere 100% og 97% af hhv. patienter og kontrolpersoner baseret på deres unikke mikrobiotasammensætning [17]. Jiang *et al* observerede, at tarmmikrobiotadiversiteten var markant højere hos patienter med depression, uanset deres respons på antidepressiv behandling, end hos raske personer. Patienter med behandlingsresistent depression har dog et signifikant højere niveau af *Fusobacteriae* og *Actinobacteriae*, der i øvrigt korrelerede positivt til patienternes sværhedsgrad af depressive symptomer [18]. En sammenhæng mellem bakteriesammensætningen og depressive symptomer er bekræftet i et tredje studie, hvor analyser viste en tilsvarende forskel mellem personer med depression og raske kontrolpersoner. Her fandt man signifikant større forekomst af bakterieslægterne *Prevotella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* og familien *Clostridium XI* hos patienterne med depression [19]. I et fjerde studie fandt man blandt patienter med depression en signifikant lavere forekomst af rækken *Bifidobacteriae* og en tendens mod lavere forekomst af rækken *Lactobacilli*. Begge disse bakterier benyttes ofte i probiotiske produkter pga. deres formodede sundhedsfremmende egenskaber [20]. De to sidste studier er kombinationsstudier med både kliniske og prækliniske dyreforsøg. Samlet set er der således observeret en anderledes komposition af tarmbakterier hos patienter med depression end hos raske kontrolpersoner, men der er stor variation i, hvilke bakterier det drejer sig om, og der kan derfor ikke på nuværende tidspunkt konkludere

noget fast om mikrobiomet hos patienter med depression. Dertil kommer, at mikrobiomet ud over bakterier indeholder flere andre mikroorganismer (svampe, parasitter og virus), som også kan tænkes at spille en patogen rolle.

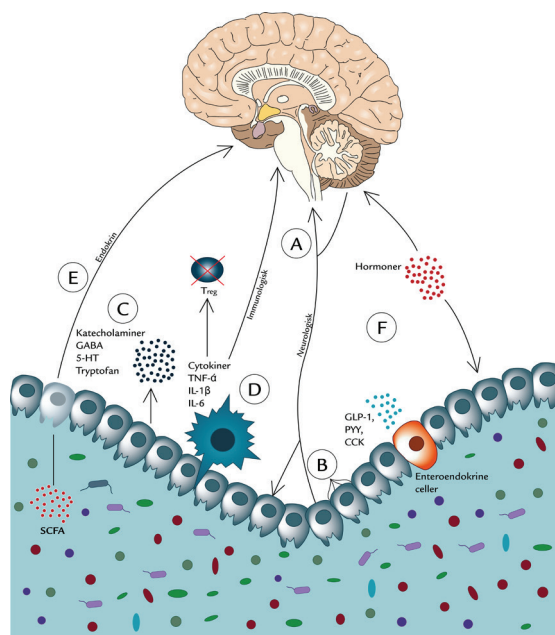
SAMMENHÆNG MELLEME DYSBIOSE OG DEPRESSIVE SYMPTOMER

For at undersøge sammenhængen mellem depressive symptomer og tarmens mikrobiota har man set på både

 FIGUR 1

Oversigt over *gut-brain axis*.

A. Det autonome nervesystem regulerer lokale forhold i tarmen, såsom motilitet, enzym- og galdekonzentration, iltforhold m.m. [3]. **B.** Det enteriske nervesystem påvirker tarmlumen med rytmisk kontraktion og kan ændre frekvens ved sansning af bakterielle produkter såsom det gramnegative cellemembranprodukt endotoksin [4, 5]. Registreringen af endotoksin, der kobles via et særligt receptorkompleks, fører til stimulering af bl.a. vagusnerven [4, 5]. **C.** Bakteriestammer kan producere og/eller regulere neurotransmittere katekolaminer, γ -aminosmørsyre (GABA), serotonin (5-HT) og tryptofan, der kan virke cerebralt [2, 6, 7]. **D.** Langvarig stimulering af iboende dendritceller med endotoksin fører til lavfrekvent inflammation med øget IL-1 β , IL-6, TNF- α og dertilhørende hæmmet differentiering af regulerende T-celler [3]. Dette kan igen medføre en kompromitteret tarmbarriere og dermed en *circulus vitiosus* [8]. Denne onde cirkel kan forværes ved en kortkædet fedtsyre (SCFA)-regulering af neurogenese i det enteriske nervesystem [4]. **E.** SCFA virker også endokrint, idet binding af SCFA til enteroendokrine celler stimulerer glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), pancreas peptid Y (PYY), og kolecystokinin (CCK)-frigivelse [6, 7], som resulterer i adfærdssændring med hensyn til fødeindtag. **F.** De øgede niveauer af interleukin (IL)-1 og IL-6 kan desuden via stimulering af leukocytter igangsætte aktivering af hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen, der fører til overproduktion af kortisol [9].



etablerede dyremodeller for depression og forsøgsdyrsopstillinger. Symptomer, som er observeret hos personer med depression, forsøges genskabt via FMT til forsøgsdyret, der som følge af transplantationen udvikler en depressivlignende adfærd [21-24]. Her observeres der efterfølgende en tilsvarende lavere mikrobiotadiversitet hos forsøgsdyret, som det er tilfældet for de depressive donorpatienter, samt over- og underrepræsentation af bestemte arter af bakterier [22], hvilket er i modstrid med resultaterne i et tidligere studie [18]. Endvidere er det observeret, at forsøgsdyrene efter FMT udvikler forhøjet niveau af C-reaktivt protein [23], hvilket også ses hos patienter, som har depression [24] og ligeledes har højere niveauer af immunglobulin (Ig)A og IgM rettet mod endotoksin, end raske personer har [25]. Denne kombination af fund underbygger, at der kan være en øget translokation af f.eks. gramnegative *Enterobacteriaceae* [2] og andre bakterielle produkter over tarmepitelet til blodet hos personer med depression (Figur 1). I en forsøgsdyrsmodel af depression ser man øget permeabilitet af tarmepitelet pga. et reduceret antal *tight-junction*-proteiner, hvilket kan forårsages af øget niveau af cirkulerende endotoksin [26]. Endvidere har man kunnet fremprovokere depressive symptomer hos raske personer ved indsprøjtning af endotoksin [27].

I både humane studier og forsøgsdyrsstudier af depression har man fundet, at leukocytbinding af endotoksin er associeret med subklinisk systemisk inflammation [9], udtrykt ved øget IL-1 β , IL-6 og tumornekrosefaktor (TNF)- α -koncentration i plasma [23, 25]. Cytokinerne genererer en forskydning af immunprofilen fra regulerende antiinflammatorisk til proinflammatorisk respons [17], hvilket også kan fremprovokeres af et forhøjet SCFA-niveau i blodbanen [21]. Den forskudte immunprofil kan desuden påvirke hjernekstens serotonerge neuroner, der indgår i den

patofysiologiske udvikling af depression [9]. Hos personer med depression er der observeret øget TNF- α -koncentration i den dorsolaterale præfrontale cortex, og højere koncentration af TNF- α og IL-6 kan cerebralt stimulere kortisolfrigivelse via HPA-aksen [24]. HPA-aksen er hyperaktiv hos personer med depression [22], og hyperaktiviteten korrelerer med sænket kognitiv funktion, mens kortisolstimulering af T-cellepopulationen kan føre til sekretion af neuropeptider [11]. Hos 50% af personerne med depression reduceres kortisolniveaue til normalkoncentrationen under medicinsk antidepressiv behandling [16, 24].

DISKUSSION

Overordnet tyder undersøgelserne på, at der er en anderledes tarmmikrobiota og en ændret immunprofil hos patienter med depression end hos personer uden depression. Størstedelen af studierne er desværre baseret på dyrestudier, og 85% af de tarmbakteriegenera, der findes i mus, eksisterer ikke hos mennesker, og da anatomi og mikrobiota er forskellige hos menneske og gnaver [28], kan det diskuteres, om de adfærdsændringer, der er observeret i dyremodeller, er en manifestation af de psykiatriske lidelser, der studeres.

Konklusionerne i de seks patientstudier er vidt forskellige, og metodikken varierer meget. Et enkelt er et tværsnitsassociationsstudie, mens der i andre opsamles prøver af flere omgange. Intet studie havde en patientpopulation over 58, og nogle studier inkluderede både patienter, som responderede, og patienter, som ikke responderede på medicinsk behandling. I tre studier varierede behandlingen mellem ingen behandling, selektive serotoningoptagelseshæmmere, tricykliske antidepressiva, benzodiazepiner og antipsykotika, mens man i et enkelt studie ikke oplyste noget om behandling [17-20, 22]. Graden af heterogenitet såsom uoverensstemmelse i konklusionen af diversitet hos pa-

TERMINOLOGI

Betegnelse	Uddybende forklaring	Forkortelse
Fæcestransplantation	Overførsel af fæces fra donor til recipient	FMT
Kimfri	Musemodel hvor den gravide mus placeres i sterile omgivelser, fostrene fjernes og placeres i nye sterile omgivelser hos diende KF-mus	KF
Hypothalamus-hypofysebinyre-aksen	Kortikotropinfrigivende hormon udskillet af hypothalamus stimulerer kortikotropinsekretion, der inducerer kortisolproduktion i binyrerne	HPA
Lipopolysakkarid	Molekyle udtrykt i cellemembranen af gramnegative bakterier, også kaldet endotoksin	LPS
Mikrobiom	Betegnelsen for den kollektive genetik af den samlede masse af organismer i et givent habitat; betegnelsen omfatter i artiklen kun bakteriel DNA	-
Mikrobiota	Begreb for den kollektive levende masse af organismer i et givent habitat; betegnelsen benyttes i artiklen kun om bakterielle organismer i tarmen	-
Probiotika	Bakterier hvis forekomst i tarmen er associeret med en helbredsfræmmende virkning; inkluderes ofte i mælkeprodukter som et sundhedsfræmmende supplement	-
Kortkædet fedtsyre	Korte fedtsyrekæder, der kun kan produceres af bakterier	SCFA

tienter med depression gør det svært at konkludere noget om tarmmikrobiotas indflydelse på depression, ligesom det er uafklaret, om de afvigende fund har nogen kausal sammenhæng med udviklingen af eller vedligeholdelsen af depression. Det kan midlertidigt skyldes en anden systematisk sammenhæng, såsom ændret diæt og/eller aktivitetsniveau i forbindelse med depression eller at medicinsk antidepressiv terapi har en vis antimikrobiel effekt [29]. I et fremtidigt studie kan det derfor være oplagt se på, om medicinsk behandling af depression fører til langsigtede ændringer af tarmmikrobiotaen.

I nye behandlingsstrategier for psykiatriske lidelser inklusive depression er man begyndt at inddrage bakterierterapi, hvilket er tydeligt ud fra det antal interventionsstudier, der er registreret på www.clinicaltrials.gov, og som omfatter kostændringer, probiotika, antibiotika og FMT. Betegnelsen *psychomicrobiota* findes hyppigt i nyere videnskabelige publikationer [7], og der akkumuleres mere og mere evidens for effekten af probiotika på cerebrale neurotransmittere [30] og human adfærd [15].

Litteraturgennemgangen underbygger nødvendigheden af flere dybdegående studier både i henseende til grundforskning og inden for kliniske forsøg. I de kliniske forsøg er der et behov for ensartethed i kriterierne for patientinklusion, større patientpopulationer og gentagne fæcesopsamlinger for at kontrollere for daglig variation i bakteriekompositionen. Der er klart grundlag for at fortsætte den psykiatriske mikrobiotaforskning.

SUMMARY

Julie Kristine Knudsen, Zenia Funch Jensen,
Alice Højer Christensen, Stig Günther, Lene Nørby Nielsen,
Peter Leutscher & Sidse Arnfred:
Gut microbiota and depressive symptoms
Ugeskr Læger 2017;179:V11160854

The gut microbiota is believed to affect a wide variety of mental disorders, including depression. The hypothesis involves bacterial signalling to the host through metabolic, endocrinal, immunologic and neuronal pathways. Few studies of patients with depression have shown altered microbiota profiles and increased levels of systemic endotoxin, which can be detected by leucocytes and result in expression of cytokines. Studies performed so far have lacked statistical power and provide no causal explanation for the gut-brain hypothesis. Further research into the matter is certainly warranted.

KORRESPONDANCE: Sidse Arnfred. E-mail: sidar@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 29. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. november 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICJME-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Reinisch W. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2017;35:123-6.
- Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG et al. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs* 2016;30:1019-41.
- Principi N, Esposito S. Gut microbiota and central nervous system development. *J Infect* 2016;73:536-46.
- Mu C, Yang Y, Zhu W. Gut microbiota: the brain peacekeeper. *Front Microbiol* 2016;7:345.
- Yang NJ, Chiu IM. Bacterial signaling to the nervous system through toxins and metabolites. *J Mol Biol* 2017;429:587-605.
- Schroeder BO, Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 2016;22:1079-89.
- Fond G, Boukouaci W, Chevalier G et al. The »psychomicrobiotic«: targeting microbiota in major psychiatric disorders: a systematic review. *Pathol Biol (Paris)* 2015;63:35-42.
- Wells JM, Brummer RJ, Derrien M et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312:G171-G193.
- Dinan TG, Cryan JF. Microbes, immunity, and behavior: psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:178-92.
- Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH et al. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell* 2016;167:915-32.
- Maranduba CM, de Castro SB, de Souza GT et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J Immunol Res* 2015;2015:931574.
- Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience* 2016;324:131-9.
- Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N et al. New insights in anorexia nervosa. *Front Neurosci* 2016;10:256.
- Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res* 2016;176:23-35.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144:1394-401.
- Otte C, Gold SM, Penninx BW et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16065.
- Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1155-62.
- 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.
- Lin P, Ding B, Feng C et al. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017;207:300-4.
- Aizawa E, Tsuji H, Asahara T et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016;202:254-7.
- Jones RM. The influence of the gut microbiota on host physiology: in pursuit of mechanisms. *Yale J Biol Med* 2016;89:285-97.
- Zheng P, Zeng B, Zhou C et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 2016;21:786-96.
- Kelly JR, Borre Y, O'Brien C et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016;82:109-18.
- Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res* 2015;229:27-36.
- Maes M, Kubera M, Leunis JC et al. 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.
- Martin-Hernandez D, Caso JR, Bris AG et al. Bacterial translocation affects intracellular neuroinflammatory pathways in a depression-like model in rats. *Neuropharmacology* 2016;103:122-33.
- Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT et al. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. *PLoS One* 2011;6:e28330.
- Nguyen TL, Vieira-Silva S, Liston A et al. How informative is the mouse for human gut microbiota research? *Dis Model Mech* 2015;8:1-16.
- Macedo D, Filho AJ, Soares de Sousa CN et al. Antidepressants, antimicrobials or both? *J Affect Disord* 2017;208:22-32.
- Janik R, Thomason LA, Stanisz AM et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral Lactobacillus promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage* 2016;125:988-95.