

MICROBIOTA E PSICOSI

Claudio Mencacci¹, Virginio Salvi²

¹ Dipartimento Neuroscienze e Salute mentale, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano;

² Dipartimento di Neuroscienze Cliniche - DIMSC, Università Politecnica delle Marche

ABSTRACT

Numerosi studi hanno dimostrato che i soggetti affetti da schizofrenia e altri disturbi psichiatrici hanno un'aumentata incidenza di disturbi gastrointestinali ed è stato ipotizzato che l'anello di congiunzione tra le due patologie sia rappresentato dal microbiota intestinale e dalle sue alterazioni.

Lo studio del microbiota intestinale nei gravi disturbi mentali ha prodotto solide evidenze inerenti gli effetti della disbiosi sull'infiammazione, che si aggiungono a quelle provenienti da studi sulla depressione e sui disturbi dello spettro autistico. Recentemente si stanno molto accumulando evidenze dell'effetto positivo della supplementazione con probiotici nei pazienti affetti da disturbi psicotici.

Il disturbo dello spettro schizofrenico e bipolare, definiti in passato psicosi schizofreniche e affettive, sono i più gravi e complessi in psichiatria in quanto determinano elevati livelli di disabilità e una ridotta capacità di raggiungere obiettivi personali e lavorativi.

La prima osservazione di un coinvolgimento gastrointestinale nella schizofrenia risale agli anni '50, quando uno studio post-mortem su soggetti che erano stati affetti da schizofrenia dimostrò che attorno al 90% dei casi erano affetti da enterite e colite¹. D'altra parte soggetti con sindrome del colon irritabile sono frequentemente affetti da disturbi psichiatrici, con una comorbilità con schizofrenia stimata nel 20%². Studi recenti fanno ipotizzare che l'anello di congiunzione fra schizofrenia e disturbi gastrointestinali potrebbe essere rappresentato dal microbiota intestinale e dalle sue alterazioni.

Numerose osservazioni hanno eviden-

ziato come pazienti con schizofrenia e disturbi bipolari mostrino livelli aumentati di citochine proinfiammatorie, che determinano un basso grado di infiammazione sistemica. Uno dei meccanismi ipotizzati per spiegare il fenomeno dell'infiammazione in questi disturbi è la disbiosi. Alterazioni nella composizione del microbiota intestinale possono portare a squilibri che favoriscono l'infiammazione a livello locale e la conseguente maggiore permeabilità della parete intestinale. Si crea pertanto un "leaky gut" che permette il trasferimento di popolazioni microbiche e di mediatori dell'infiammazione nel torrente circolatorio, quindi a livello sistemico. In condizioni di infiammazione locale e aumentata permeabilità intestinale i lipopolisaccaridi, principali costituenti della membrana cellulare dei batteri gram-negativi, entrano in circolo attivando la produzione di IL-6, IL-1 e TNF- α , mediatori dell'infiammazione sistemica³. Nella schizofrenia alcuni studi hanno in effetti osservato aumenti di IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α , sia all'esordio sia nei soggetti cronicamente ammalati, mentre nel disturbo bipolare aumenti di IL-6 e TNF- α sono stati osservati sia durante gli episodi di alterazione del tono dell'umore sia in eutimia⁴. Inoltre, alcuni autori hanno evidenziato maggiori livelli di proteine di trasporto dei lipopolisaccaridi in pazienti con disturbo bipolare e schizofrenia, che potrebbero pertanto mediare l'aumento di citochine infiammatorie⁶. Un'altra conferma del ruolo della disbiosi nel determinare l'infiammazione viene da uno studio caso-controllo condotto su circa 1000 pazienti con schizofrenia, disturbo bipolare e controlli sani: i pazienti con sintomi gastrointestinali avevano maggiori livelli circolanti di anticorpi contro *Candida Albicans*, dimostrando una maggiore permeabilità intestinale in questi soggetti. Inoltre, le donne con schi-

zofrenia e disturbo bipolare e livelli maggiori di questi anticorpi avevano funzioni mnestiche più compromesse, dimostrando un'interazione diretta con il funzionamento del cervello⁶.

Queste osservazioni hanno indotto a ricercare la presenza di specifiche configurazioni del microbiota che potessero concorrere a determinare o influenzare i quadri clinici. Alterazioni nella composizione del microbiota sono in effetti state dimostrate sia nella schizofrenia sia nel disturbo bipolare, tuttavia l'eterogeneità in termini di etnia di appartenenza, età, condizioni cliniche in comorbilità e uso di farmaci, tutte condizioni che possono alterare la composizione del microbiota, non ha finora reso possibile individuare un'alterazione univoca nel microbiota di persone affette da schizofrenia o disturbo bipolare⁷.

Ciò che è emerso con maggiore consistenza è invece il ruolo delle terapie farmacologiche impiegate nella cura della schizofrenia e dei disturbi bipolari nell'influenzare il microbiota intestinale. Gli antipsicotici, impiegati in entrambi i disturbi, hanno dimostrato di indurre aumento di peso, obesità e alterazioni metaboliche. Dato il legame ormai dimostrato fra obesità, infiammazione e microbiota, è stato esaminato il contributo di quest'ultimo nella patogenesi dell'aumento di peso indotto da antipsicotici. Due studi hanno dimostrato l'attività inibitoria degli antipsicotici nei confronti di *Akkermansia muciniphila*, una specie batterica implicata nella degradazione della mucina, la cui riduzione è stata associata a insulino-resistenza, adiposità centrale, infiammazione e aterosclerosi^{8,9}. Oltre a ciò in uno studio condotto su topi, l'esposizione all'antipsicotico olanzapina determinava un cambiamento nella composizione del microbiota con l'incremento di batteri obesogenici quali *Firmicutes* e *Proteobacteria*. Gli autori dimostrarono inoltre che l'aumento di peso era mediato dal cambiamento del microbiota intestinale, in quanto topi *germ-free* trattati con olanzapina non esperivano un aumento di peso superiore ai topi non trattati¹⁰. Tale osservazione non è stata tuttavia replicata in uno studio clinico, nel quale il trattamento con olanzapina per sei settimane non determinava un cambiamento signifi-

cattivo della composizione del microbiota neppure nei soggetti in cui si verificava aumento di peso ¹¹. Per quanto riguarda gli effetti del litio e di altri stabilizzatori dell'umore è stato condotto uno studio in vitro, nel quale si è evidenziato un aumento della diversità delle specie batteriche con litio e valproato e, viceversa, un'attività antibatterica di lamotrigina ¹². Mancano tuttavia riscontri sugli effetti in vivo dell'uso di stabilizzatori dell'umore.

La dimostrazione del ruolo del microbiota sul funzionamento del cervello ha posto le basi per la modificazione del microbiota a fini terapeutici, che consiste principalmente nel riequilibrio di una flora disbiotica attraverso l'uso di probiotici o prebiotici o per mezzo del trapianto di microbiota fecale da soggetti sani. Pochi studi hanno, a oggi, indagato l'impatto della modificazione terapeutica del microbiota su schizofrenia o disturbo bipolare. L'uso di probiotici nella schizofrenia è stato valutato attraverso due studi. In un primo studio l'aggiunta di *Lactobacillus Rhamnosus* e *Bifidobacterium Lactis* determinava un incremento di BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) ma non migliorava i sintomi psicotici ¹³, mentre in uno studio successivo il trattamento con una miscela di *Lactobacilli* e *Bifidobacterium Bifidum* associati a vitamina D determinava una riduzione dei punteggi alla PANSS oltre a un'attività antinfiammatoria ¹⁴. Data la discrepanza emersa in questi studi preliminari ne saranno necessari ulteriori per comprendere l'utilità della supplementazione di probiotici nella schizofrenia.

Per quanto riguarda il disturbo bipolare, due studi hanno finora indagato l'efficacia dell'aggiunta di probiotici. Nel primo, controllato con placebo, 66 pazienti trattati con *Lactobacillus Rhamnosus* e *Bifidobacterium Animalis* avevano minori tassi di ricadute e venivano ospedalizzati per un tempo minore rispetto a coloro che erano stati trattati con placebo ¹⁵. In un altro studio condotto su soggetti in fase di eutimia, l'uso di una miscela di probiotici per tre mesi determinava un'ulteriore stabilizzazione dell'umore, come dimostrato dalla riduzione sia di sintomi di attivazione maniacale sia di ruminazioni depressive nei trattati ¹⁶.

In conclusione, lo studio del microbiota in-

testinale nei gravi disturbi mentali è ancora nelle sue fasi preliminari. Vi sono tuttavia evidenze solide inerenti gli effetti della disbiosi sull'infiammazione, che si aggiungono a quelle provenienti da studi sulla depressione e sui disturbi dello spettro autistico. Infine, si stanno molto recentemente accumulando evidenze dell'effetto positivo della supplementazione con probiotici nei pazienti affetti da disturbi psicotici, in particolare nei disturbi bipolari.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Bibliografia

- 1 Buscaino VM. Patologia extraneurale della schizofrenia: fegato, tubo digerente, sistema reticolo-endoteliale. *Acta Neurol* 1953;VIII:1-60.
- 2 Gupta S, Masand PS, Kaplan D, et al. The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS). *Schizophr Res* 1997;23:265-8. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(96\)00099-0](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(96)00099-0)
- 3 Scott KA, Ida M, Peterson VL, et al. Revisiting Metchnikoff: age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain Behav Immun* 2017;65:20-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.004>
- 4 Fillman SG, Sinclair D, Fung SJ, et al. Markers of inflammation and stress distinguish subsets of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2014;4:e365. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.8>
- 5 Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:130-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.018>
- 6 Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. *Candida albicans* exposures, sex specificity and cognitive deficits in schizophrenia and bipolar disorder. *NPJ Schizophr* 2016;2: article number 16018. <https://doi.org/10.1038/npschz.2016.18>
- 7 Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, et al. The gut microbiome and schizophrenia: the current state of the field and clinical applications. *Front Psychiatry* 2020;11:156. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00156>

- 8 Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, et al. Interaction between atypical antipsychotics and the gut microbiome in a bipolar disease cohort. *Pharmacotherapy* 2017;37:261-7. <https://doi.org/10.1002/phar.1890>
- 9 Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018;555:623-8. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- 10 Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ, et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS One* 2014;9:e115225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115225>
- 11 Pełka-Wysiecka J, Kaczmarczyk M, Bąba-Kubiś A, et al. Analysis of gut microbiota and their metabolic potential in patients with schizophrenia treated with olanzapine: results from a six-week observational prospective cohort study. *J Clin Med* 2019;8:1605. <https://doi.org/10.3390/jcm81016052>
- 12 Cussotto S, Strain CR, Fouhy F, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236:1671-85. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5006-5>
- 13 Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014;16:PCC.13m01579. <https://doi.org/10.4088/PCC.13m01579>
- 14 Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 2019;19:77. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2059-x>
- 15 Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2018;20:614-21. <https://doi.org/10.1111/bdi.12652>
- 16 Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellenberg FT, et al. Probiotic treatment in individuals with euthymic bipolar disorder: a pilot-study on clinical changes and compliance. *Neuropsychobiology* 2020;79:71-9. <https://doi.org/10.1111/bdi.12652>