

Komentarz do artykułu Yen-Wenn Liu i wsp.

Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

lek. Grzegorz Kolasa

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

WSTĘP

Dokładna etiologia zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD, *autism spectrum disorder*) nie jest znana. Liczne dowody wskazują na złożoną etiologię, wynikającą z połączenia różnych czynników, od genetyki [1, 2] po czynniki środowiskowe. ASD mają złożony charakter i wpływają na wiele aspektów życia. Charakteryzują się deficytami w komunikacji i interakcjach społecznych w wielu kontekstach, którym towarzyszą ograniczone i powtarzalne wzorce zachowań, zainteresowań i/lub czynności.

Około 1 na 36 dzieci zostało zidentyfikowanych jako cierpiące na ASD, zgodnie z szacunkami Sieci Monitorowania Autyzmu i Niepełnosprawności Rozwojowej [3]. Zaburzenie to występuje we wszystkich grupach rasowych, etnicznych i społeczno-ekonomicznych. ASD diagnozuje się prawie 4 razy częściej wśród chłopców niż wśród dziewcząt. Oprócz opisanych wyżej objawów osiowych w grupie pacjentów z diagnozą ASD często występują również deficyty uwagi. Jest to związane głównie z wysokim wskaźnikiem współwystępowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*) – ponad połowa pacjentów z ASD spełnia też kryteria diagnostyczne

ADHD. U dzieci, u których współwystępują ASD oraz ADHD, często błędnie rozpoznaje się zaburzenia opozycyjno-buntownicze lub zaburzenia zachowania.

LECZENIE ZABURZEŃ ZE SPEKTRUM AUTYZMU

Dotychczasowe próby leczenia farmakologicznego objawów charakterystycznych dla zaburzeń ze spektrum autyzmu: zaburzeń interakcji społecznych, komunikacji, stereotypowych wzorców zachowania i aktywności – nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Ze względu na złożoną i wciąż niejasną etiologię oraz patomechanizm nadal nie dysponujemy skutecznym i bezpiecznym lekiem przyczynowym w ASD. Rysperydon oraz arypiprazol to leki zarejestrowane przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) do leczenia zachowań destrukcyjnych (np. agresji, autoagresji) u osób z ASD od odpowiednio 5. i 6. r.ż. W Polsce rysperydon jest zarejestrowany do leczenia zachowań agresywnych wyłącznie u dzieci niepełnosprawnych intelektualnie (z upośledzeniem umysłowym). W procesie leczenia bardzo istotne miejsce zajmują strategie psychospołeczne, takie jak: terapia behawioralna (modyfikacja zachowań), dostosowanie edukacji do potrzeb dziecka, nauka radzenia sobie ze stresem, trening umiejętności społecznych, terapia mowy. Stosowane są również terapie rozwojowe i programy szkolenia umiejętności rodzicielskich. Konieczne jest jednak podkreślenie faktu, iż powyższe interwencje służą jedynie złagodzeniu objawów ASD, badania wskazują też różną ich skuteczność. W związku z brakiem leczenia przyczynowego oraz ograniczoną skutecznością wymienionych wyżej metod poszukiwane są inne formy oddziaływania oraz terapii objawów ASD.

Psychobiotyki

Najnowsze dowody sugerują, że mikroflora jelitowa nie tylko reguluje funkcje i zdrowie jelit, ale także odgrywa rolę w zdrowiu psychicznym poprzez oś jelitowo-mózgową [2]. W związku z tym obecnie wiele uwagi poświęca się stosowaniu tzw. psychobiotyków w leczeniu zaburzeń psychicznych. Psychobiotyki stanowią nową klasę probiotyków. Definiowane są jako organizmy żywe, których spożycie w odpowiedniej ilości może przynieść korzyści zdrowotne pacjentom cierpiącym na zaburzenia psychiczne. Wykorzystują one fakt, iż mikroflora jelitowa, czyli populacja mikroorganizmów żyjąca w przewodzie pokarmowym, komunikuje się z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) za pośrednictwem osi mózgowo-jelitowej. Mechanizmy działania psychobiotyków można podzielić na cztery główne grupy: syn-

teza neuroprzekazników, regulacja osi przysadkowo-podwzgórzowo-nadnerczowej (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), wpływ na układ odpornościowy oraz synteza licznych metabolitów [1]. Jak dotąd stwierdzono korzystne działanie psychobiotyków w kilku grupach zaburzeń psychicznych. W wielu badaniach wykazano związek między mikrobiomem a zaburzeniami nastroju, zaobserwowano także, iż podawanie psychobiotyków może złagodzić objawy depresji i lęku, zapewniając alternatywne strategie terapeutyczne w leczeniu zaburzeń nastroju [4].

Coraz więcej dowodów wskazuje, że psychobiotyki mają działanie psychotropowe na depresję, lęk i stres [5]. Przykładowo podawanie *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) zmniejszyło nasilenie lęku i zredukowało zachowania podobne do depresji u myszy. U zwierząt tych zmniejszeniu uległ stan zapalny oraz poziom kortykosteronu. Warto zauważyć, że podawanie PS128 znacznie zwiększyło stężenie dopaminy i serotoniny w korze przedczołowej i prążkowie w porównaniu z myszami kontrolnymi [6]. W innym badaniu interwencja w postaci regularnego podawania *Lactobacillus helveticus* NS8 zwiększyła stężenie serotoniny, norepinefryny (NE) i neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) w hipokampie [7]. Stosowanie pojedynczego szczepu *B. longum* 1714 redukowało zachowania związane ze stresem, depresją i lękiem [8]. *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) może zmniejszać niepokój i depresję. W szczególności spożycie JB-1 prowadzi do regionalnych zmian w ekspresji receptora GABA w mózgu i obniża poziom kortykosteronu w osoczu [9]. Podawanie pojedynczego szczepu *Bifidobacterium longum* NCC3001 jest skuteczne w leczeniu lęku. Ponadto ekspresja BDNF w hipokampie jest zwiększona po podaniu pojedynczego szczepu *B. longum* NCC3001. Stosowanie szczepu sygnałowego *Bifidobacterium infantis* 35624 jest skuteczne w przypadku zachowań przypominających depresję [10]. W związku z obiecującymi wynikami badań nad skutecznością przyjmowania psychobiotyków w leczeniu innych zaburzeń psychicznych, naturalne wydaje się rozważenie ich roli w leczeniu objawów ASD. Jak dotąd istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności probiotyków u dzieci z ASD. Większość dostępnych badań, w których oceniano wpływ interwencji z probiotykami na ASD, albo nie była randomizowana (80), albo miała stosunkowo małą skalę lub nie wykorzystywała specyficznych dla ASD narzędzi diagnostycznych do rekrutacji oraz oceny poprawy klinicznej pacjentów. Na podstawie dotychczasowych danych można wnioskować, iż probiotyki mają korzystny wpływ zarówno na behawioralne, jak i żołądkowo-jelitowe objawy ASD. Jako niefarmakologiczna, stosunkowo bezpieczna, pozbawiona ryzyka opcja leczenia mogą być zalecane dzieciom z ASD jako terapia uzupeł-

niająca [11]. Szczególną uwagę badaczy zwraca stosowanie szczepu *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) w tej grupie chorych. Odwołując się do licznych modeli zwierzęcych, PS128 może modulować poziom neuroprzekaźników w OUN [12]. Zaburzenia w obrębie układów neuroprzekaźników stwierdzono u pacjentów z ASD [13] – w związku z tym można postawić hipotezę, iż stosowanie PS128 w tej grupie może przynieść korzyści.

W badaniu *Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial* opublikowanym przez Yen-Wenn Liu i wsp. w „Nutrients” [14] oceniono wpływ przyjmowania psychobiotyku PS128 na objawy ASD. To badanie miało charakter podwójnie ślepej próby, randomizowanej, równoległej i objęło 80 osób. Kryteria wykluczenia zawierały stosowanie przepisanej przez lekarza antybiotykoterapii oraz spożycie jogurtów lub produktów probiotycznych na 2 tygodnie przed kwalifikacją do badania. Uczestnikom pozwolono kontynuować regularne przyjmowanie dotychczasowych leków oraz stosować inne formy terapii, z wyjątkiem przyjmowania antybiotyków, i poproszono ich o powstrzymanie się od spożywania jogurtów lub produktów probiotycznych w okresie badania. Do badania włączono 80 osób w wieku od 7 do 15 lat. Zostali oni losowo przydzieleni do grupy, w której przyjmowano PS128 (41), oraz do grupy, w której podawano placebo (39). Badania nie ukończyło łącznie 7 osób – odpowiednio 3 osoby z grupy PS128 oraz 4 osoby z grupy placebo. Badanie ukończyło 71 osób (PS128, n = 36; placebo, n = 35). 3 pacjentów zostało wykluczonych z powodu wdrożonej antybiotykoterapii, 5 pacjentów wycofało wcześniejszą zgodę na badanie, 1 pacjent nie ukończył badania z powodu braku oceny ADI-R. W trakcie badania nie odnotowano żadnych efektów ubocznych. Różnice w charakterystyce demograficznej pomiędzy obiema grupami, tj. wiek, wzrost i masa ciała, nie były statystycznie istotne. U wszystkich uczestników badania potwierdzono diagnozę ASD w oparciu o V edycję *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V). W tym celu użyto narzędzia Wywiad do Diagnozy Autyzmu – Wersja Zrewidowana (ADI-R). Ocen dokonano na początku badania oraz po 28 dniach interwencji (PS128 lub placebo); użyto wielu wystandaryzowanych i zwalidowanych narzędzi, specyficznych dla oceny objawów behawioralnych oraz funkcji stanu psychicznego u pacjentów z ASD. Wykorzystano arkusz ABC-T, który służy do oceny problemów behawioralnych u dzieci z niepełnosprawnością intelektualną i rozwojową. Innymi zastosowanymi narzędziami były skale SRS (narzędzie do oceny komunikacji i interakcji społecznych, a także ograniczonych zainteresowań i powtarzalnych zachowań w przebiegu ASD) oraz

CBCL (zawiera w sobie osiem podskal: zachowania agresywne, niepokój, zaburzenia koncentracji, zachowania opozycyjne, skargi o charakterze somatycznym, problemy w interakcjach społecznych, wycofanie oraz zmiany w procesie myślenia). Użyto również SNAP-IV w celu oceny objawów ADHD i zachowań opozycyjno-buntowniczych (ODD, *oppositional defiant disorder*) wśród pacjentów z ASD. Oceny pacjentów dokonano również za pomocą skali *Clinical Global Impression*. W grupie PS128 oraz placebo wykazano podobne nasilenie objawów za pomocą skal CGI-S oraz CGI-I, zarówno w dniu rozpoczęcia badania, jak i po 28 dniach interwencji. Grupa PS128 wykazała nominalną poprawę w następujących podskalach: ABC-T związanej z ciałem, SRS-total score, podskali CBCL dotyczącej objawów lękowych oraz zachowań związanych z łamaniem zasad. W grupie PS128 zaobserwowano również poprawę w podskalach SNAP-IV oceniających objawy nadruchliwości/impulsywności oraz zachowania opozycyjne. Chociaż PS128 nie wywarł istotnego wpływu na większość podskal ABC-T, z czasem zaobserwowano poprawę w skali oceniającej problemy związane z używaniem ciała i przedmiotów, która ocenia powszechnie występujące w spektrum autyzmu sztywne zachowania ($p = 0,04$). Całkowity wynik uzyskany przy pomiarze za pomocą skali SRS w grupie PS128 był obniżony po interwencji ($p = 0,04$). Sugeruje to, iż PS128 może poprawiać zdolności do komunikacji oraz funkcje społeczne u dzieci z ASD. Skala CBCL jest użyteczna i przydatna w ocenie procesów myślenia u dzieci z ASD w wieku szkolnym [15]. Badanie wskazuje, iż wyniki uzyskane za pomocą podskal oceniających nasilenie lęku, a także zachowania związane z łamaniem zasad były niższe po 4-tygodniowym okresie przyjmowania PS128 niż w grupie placebo. Zakłada się, iż podskale te mogą opisywać całą grupę trudności behawioralnych, które nie są w tej grupie pacjentów eksternalizowane. Skala SNAP-IV w praktyce klinicznej używana jest przede wszystkim do diagnozy ADHD oraz zaburzenia opozycyjno-buntowniczego. Występowanie objawów charakterystycznych dla ADHD, w grupie pacjentów z ASD, łączone jest z ich trudnościami w funkcjonowaniu w środowisku szkolnym [16]. W badaniu wykazano, iż PS128 może być korzystny w zaadresowaniu objawów związanych z nadaktywnością i impulsywnością ($p = 0,04$). Analiza stratyfikacji wiekowej w grupie PS128 pokazała, iż pacjenci w wieku 7–12 lat odnieśli większe korzyści niż starsze dzieci. Dotyczy to podskali SNAP-IV, które oceniają zachowania opozycyjne i buntownicze – wyniki poprawiły się w grupie dzieci w wieku 7–12 lat (grupa PS128) w porównaniu z grupą placebo ($p = 0,03$). Diagnoza zaburzeń ze spektrum autyzmu może być postawiona bardzo wcześnie, nawet w wieku 2 lat. Udowodniono w badaniach skuteczność terapii nacelowa-

nych na poprawę funkcji językowych oraz poznawczych już na bardzo wczesnym etapie rozwoju [17]. W związku z tymi faktami ważne wydaje się rozważenie, czy korzyść z zastosowania PS128 może być większa, gdy ten psychobiotyk będą przyjmowali już młodsi pacjenci.

Istotne, aby wspomnieć również o pewnych ograniczeniach komentowanego badania. Przede wszystkim okres interwencji jest stosunkowo krótki – wynosi tylko 4 tygodnie. Możliwe, że dłuższy czas obserwacji i/lub interwencji pozwoliłby lepiej zrozumieć oraz ocenić wpływ psychobiotyków na funkcje psychiczne pacjentów z ASD. Psychobiotyki, w przeciwieństwie do konwencjonalnych leków psychotropowych, mogą kolonizować przewód pokarmowy, w związku z czym efekt ich działania może zmieniać się w czasie. Wyniki uzyskane w grupie placebo, po 4 tygodniach interwencji, mogą sugerować istotny efekt placebo [18].

PODSUMOWANIE

Yen-Wenn Liu i wsp. w swoim badaniu pokazują, iż *Lactobacillus plantarum* PS128 może złagodzić niektóre objawy autyzmu, głównie te związane z zachowaniami destrukcyjnymi i charakteryzującymi się łamaniem zasad. Istotny wpływ psychobiotyku PS128 widoczny jest również w obszarze związanym z nadpobudliwością i impulsywnością. Ponadto skuteczność interwencji pod postacią przyjmowania PS128 wydawała się zależna od wieku, z lepszymi efektami zauważonymi u młodszych dzieci niż starszych, co podkreśla znaczenie wczesnych interwencji. Podsumowując, psychobiotyk PS128 może być korzystny dla dzieci z ASD, dlatego konieczne i zasadne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym obszarze.

PIŚMIENNICTWO

1. Zielińska D, Karbowski M, Brzezicka A. The Role of Psychobiotics to Ensure Mental Health during the COVID-19 Pandemic – A Current State of Knowledge. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(17): 11022.
2. Liu L, Zhu G. Gut–Brain Axis and Mood Disorder. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 223.
3. Shaw KA, Williams S, Hughes MM et al. Statewide county-level autism spectrum disorder prevalence estimates-seven U.S. states, 2018. *Ann Epidemiol*. 2023; 79: 39-43.
4. Sarkar A, Lehto SM, Harty S et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016; 39(11): 763-81.
5. Cheng LH, Liu YW, Wu CC et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal*. 2019; 27(3): 632-48.
6. Liu YW, Liu WH, Wu CC et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Res*. 2016; 1631: 1-12.
7. Liang S, Wang T, Hu X et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015; 310: 561-77.
8. Savignac HM, Kiely B, Dinan TG et al. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26(11): 1615-27.
9. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV 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): 16050-5.
10. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010; 170(4): 1179-88.
11. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience*. 2018; 21(9): 676-81.
12. Liu WH, Chuang HL, Huang YT et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behav Brain Res*. 2016; 298(Pt B): 202-9.
13. Hamilton PJ, Campbell NG, Sharma S et al. De novo mutation in the dopamine transporter gene associates dopamine dysfunction with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(12): 1315-23.
14. Liu YW, Liong MT, Chung YCE et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2019; 11(4): 820.
15. Duarte CS, Bordin IAS, de Oliveira A et al. The CBCL and the identification of children with autism and related conditions in Brazil: pilot findings. *J Autism Dev Disord*. 2003; 33(6): 703-7.
16. Chiang HL, Kao WC, Chou MC et al. School dysfunction in youth with autistic spectrum disorder in Taiwan: The effect of subtype and ADHD. *Autism Res*. 2018; 11(6): 857-69.
17. MacDonald R, Parry-Cruwys D, Dupere S et al. Assessing progress and outcome of early intensive behavioral intervention for toddlers with autism. *Res Dev Disabil*. 2014; 35(12): 3632-44.
18. Taylor JM. Choosing the number of controls in a matched case-control study, some sample size, power and efficiency considerations. *Stat Med*. 1986; 5(1): 29-36.

STRESZCZENIE

Yen-Wenn Liu i wsp. w swoim badaniu pokazują, iż *Lactobacillus plantarum* PS128 może złagodzić niektóre objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu, głównie te związane z zachowaniami destrukcyjnymi i charakteryzującymi się łamaniem zasad. Istotny wpływ psychobiotyku PS128 widoczny jest również w obszarze związanym z nadpobudliwością i impulsywnością. Ponadto skuteczność interwencji pod postacią przyjmowania PS128 wydawała się zależna od wieku, z lepszymi efektami zauważonymi u młodszych dzieci niż starszych, co podkreśla znaczenie wczesnych interwencji. Wydaje się, że psychobiotyk PS128 może być korzystny dla dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu oraz stanowić dodatkową, bezpieczną strategię terapeutyczną w tej grupie. Konieczne i zasadne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym obszarze.

Słowa kluczowe: zaburzenie ze spektrum autyzmu, psychobiotyk, oś jelitowo-mózgowa, *Lactobacillus plantarum* PS128

Adres autora:

lek. Grzegorz Kolasa

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33