



Gut feelings: the future of psychiatry may be inside your stomach

THE RIGHT COMBINATION OF STOMACH MICROBES COULD BE CRUCIAL FOR A HEALTHY MIND

Mide-Bağırsak Duyguları: Psikiyatrinin Geleceği Midenizin İçinde Olabilir!

SAĞLIKLI BİR ZHİN İÇİN MİDE MİKROPLARININ DOĞRU BİRLEŞİMİ KRİTİK ÖNEMDE OLABİLİR!

Carrie Arnold on August 21, 2013 12:00 pm

Her parents were running out of hope. Their teenage daughter, Mary, had been diagnosed with a severe case of obsessive-compulsive disorder (OCD), as well as ADHD. They had dragged her to clinics around the country in an effort to thwart the scary, intrusive thoughts and the repetitive behaviors that Mary felt compelled to perform. Even a litany of psychotropic medications didn't make much difference. It seemed like nothing could stop the relentless nature of Mary's disorder.

Annesi ve babasının umutları tükeniyordu. Ergenlikteki kızları Mary'e ciddi bir OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk /Takıntı Zorlantı Hastalığı) ve ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder / Dikkat eksikliği aşırı aktiflik bozukluğu) tanısı konmuştu. Anne ve babası Mary'i yapmak zorunda hissettiği tekrarlı davranışlar ve korkunç, kontrolü ele geçirici düşünceler nedeni ile ülkenin dört bir yanındaki kliniklere sürüklemişlerdi. Bir sürü psikotropik¹ ilaç uygulaması bile fazla değişiklik yaratmadı. Mary'nin rahatsızlığının acımasız doğası hiçbirşeyle durdurulamayacak gibi görünüyordu.

Their last hope for Mary was Boston-area psychiatrist James Greenblatt. Arriving at his office in Waltham, MA, her parents had only one request: help us help Mary.

Mary için son umutları Boston bölgesindeki psikiyatlardan James Greenblatt'tı. Onun Boston, Waltham'daki ofisine ulaştıklarında Mary'nin anne ve babasının tek bir ricaları vardı: Mary'e yardım etmemize yardım edin.

Greenblatt started by posing the usual questions about Mary's background, her childhood, and the onset of her illness. But then he asked a question that no psychiatrist ever had: How was Mary's gut? Did she suffer digestive upset? Constipation or diarrhea? Acid reflux? Had Mary's digestion seemed to change at all before or during her illness? Her parents looked at each other. The answer to many of the doctor's questions was, indeed, "Yes."

Greenblatt, Mary'nin geçmişi, çocukluğu ve hastalığının ortaya çıkışı gibi alışılmış sorularla başladı. Fakat sonra daha önce hiç bir psikiyatrin sormadığı bir soru sordu: Mary'nin midesi, bağırsağı nasıldı? Hazımsal bir sorun yaşamış mıydı? Kabızlık veya ishal? Asit reflü? Hastalığından önce veya hastalığı sırasında Mary'nin sindirim sisteminde değişiklik görünmüş müydü? Anne ve babası birbirlerine baktılar. Doktorun sorularına yanıt, gerçekten "evet"ti.

¹ Beyin hücreleri üzerinde özel etki sahibi olan



That's what prompted Greenblatt to take a surprising approach: besides psychotherapy and medication, Greenblatt also prescribed Mary a twice-daily dose of probiotics, the array of helpful bacteria that lives in our gut. The change in Mary was nothing short of miraculous: within six months, her symptoms had greatly diminished. One year after the probiotic prescription, there was no sign that Mary had ever been ill.

İşte bu yanıtta Greenblatt şaşırtıcı bir yaklaşım uyguladı. Psikoterapi ve ilaç tedavisinin yanısıra Greenblatt, midemizde ve bağırsaklarımızda yaşayan yararlı bakterilerin dizisi olan probiyotiklerden de günde iki doz yazdı. Mary'deki değişim sanki bir mucizeydi: Altı ay içinde onun septomları büyük ölçüde azaldı. Probiyotik yazılmasından bir yıl sonra Mary'nin bir zamanlar hasta olduğuna dair hiç bir iz kalmamıştı.

Her parents may have been stunned, but to Greenblatt, Mary's case was an obvious one. An imbalance in the microbes in Mary's gut was either contributing to, or causing, her mental symptoms. "The gut is really your second brain," Greenblatt said. "There are more neurons in the GI tract than anywhere else except the brain."

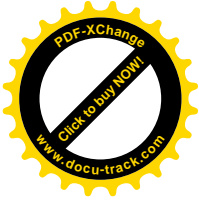
Anne ve babası şaşırılmışlardı. Fakat Greenblatt için net bir durumdu. Mary'nin mide-bağırsağındaki mikropların bir dengesizliği, ya onun zihinsel septomlarına neden oluyor veya katkıda bulunuyordu. Greenblatt "Mide-bağırsak sizin ikinci beyninizdir" diyordu "Sindirim sisteminde beyin dışındaki diğer herhangi bir yerden daha çok nöron vardır."

Greenblatt's provocative idea — that psychiatric woes can be solved by targeting the digestive system — is increasingly reinforced by cutting-edge science. For decades, researchers have known of the connection between the brain and the gut. Anxiety often causes nausea and diarrhea, and depression can change appetite. The connection may have been established, but scientists thought communication was one way: it traveled from the brain to the gut, and not the other way around.

Greenblatt'ın psikiyatrik sıkıntıların sindirim sistemini hedefleyerek çözülebileceği kışkırtıcı fikri, bilimin son teknolojisi ile giderek destekleniyor. On yıllardır araştırmacılar beyin ile mide-bağırsak arasındaki bağlantıyı biliyorlardı. Bunaltı sık sık mide bulantısı ve ishale neden olur ve depresyon iştahı değiştirebilir. Bu bağlantıyı kurmuş olabilirler, fakat bilimciler bunu tek yönlü düşünüyorlardı: Beyinden mide-bağırsağa doğru fakat ters yönde değil.

But now, a new understanding of the trillions of microbes living in our guts reveals that this communication process is more like a multi-lane superhighway than a one-way street. By showing that changing bacteria in the gut can change behavior, this new research might one day transform the way we understand — and treat — a variety of mental health disorders.

Fakat şimdi, mide-bağırsağımızda yaşayan trilyonlarca mikrop hakkında yeni bir anlayış bu iletişim sürecinin tek yönlü bir caddeden daha çok çok yönlü bir otoyol gibi olduğunu ortaya çıkarıyor. Mide-bağırsaktaki bakterileri değiştirerek davranışları değiştirebileceğimizi göstermek suretiyle bu yeni anlayış belki birgün bir dizi zihinsel sağlık sıkıntısını anlamamızı ve tedavi yaklaşımımızı kökten değiştirebilir.



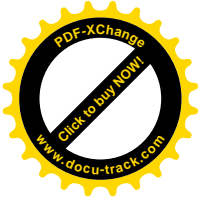
For Greenblatt, this radical treatment protocol has actually been decades in the making. Even during his psychiatric residency at George Washington University, he was perplexed by the way mental disorders were treated. It was as if, he said, the brain was totally separate from the body. More than 20 years of work treating eating disorders emphasized Greenblatt's hunch: that the connection between body and mind was more important than conventional psychiatry assumed. "Each year, I get more and more impressed at how important the GI tract is for healthy mood and the controlling of behavior," Greenblatt said. Among eating disorder patients, Greenblatt found that more than half of psychiatric complaints were associated with problems in the gut — and in some patients, he says he has remedied both using solely high-dose probiotics, along with normalizing eating.

Greenblatt, bu radikal tedavi protokolünü aslında on yıllardır hazırlıyor ve deniyordu. George Washington Üniversitesi'nde psikiyatri bölümünde bulunuşu sırasında bile zihinsel bozuklukların tedavi ediliş tarzı konusunda akli karışmıştı. Dediğine göre, sanki beyin vücuttan ayrıymış gibiydi. Greenblatt'ın 20 yıldan fazla yeme bozuklukları tedavisi üzerine çalışması önsezisini güçlendirdi: Vücut ile zihin arasındaki bu bağlantı alışılmış psikiyatrinin varsaydığından daha önemliydi. Greenblatt, "Davranış kontrolü ve sağlıklı bir ruh hali için sindirim sisteminin ne kadar çok önemli olduğunu görüp her yıl daha çok etkileniyorum" dedi. Yeme bozukluğu olan hastalar arasında, Greenblatt, psikiyatrik sorunların yarıdan çoğunun mide-bağırsak sorunları ile ilişkili olduğunu buldu. Ve bazı hastalar için de hem yemeği normalleştirerek hem de sadece yüksek dozda probiyotik kullanarak çözüm bulunduğunu söyledi.

Greenblatt's solution might strike us as simple, but he's actually targeting a vast, complex, and mysterious realm of the human body: around 90 percent of our cells are actually bacterial, and bacterial genes outnumber human genes by a factor of 99 to 1. But those bacteria, most of which perform helpful functions, weren't always with us: a baby is essentially sterile until it enters the birth canal, at which point the bacteria start to arrive — and they don't stop. From a mother's vaginal microbes to hugs and kisses from relatives, the exposures of newborns and toddlers in their earliest years is critical to the development of a robust microbiome.

Greenblatt'ın çözümü bize basit görünebilir, fakat aslında o (Gblatt) insan vücudunun geniş, karmaşık ve gizemli bir dünyasını hedefliyor: Hücrelerimizin yaklaşık yüzde 90'ı bakteriyeldir ve bakteriyel genler sayıca insan genlerinin 99 katıdır. Çoğu yararlı işlevler gören bu bakteriler hep bizimle birlikte değildiler: Bir bebek doğum kanalına girene dek sterildir; bakteriler o noktada gelmeye başlarlar ve hiç durmazlar. Yeni doğmuşların ve yeni yürümeye başlamışların ilk yıllarda annenin vajinal mikroplarına ve akrabaların sarılmaları ve öpmeleri gibi durumlara maruz kalmaları sağlam bir mikrobiyomun (mikroplar topluluğu) gelişmesi için kritik önemdedir.

In fact, recent research suggests that early microbiome development might play a key role in at least some aspects of one's adult mental health. One 2011 study out of McMaster University compared the behaviors of normal eight-week-old mice and mice whose guts were stripped of microbes. Bacteria-free mice exhibited higher levels of risk-taking, and neurochemical analysis revealed higher levels of the stress hormone cortisol and altered levels of the brain chemical BDNF, which has been implicated in human anxiety and depression. "This work showed us that anxiety was normal, and that the gut-brain axis was involved in that," Jane Foster, the study's lead author,



said. "Everybody knew that stress and anxiety could lead to gastrointestinal symptoms, but we looked at it from the bottom up and showed that the gut could communicate with the brain. It was the first demonstration that the gut itself could influence brain development."

Gerçekten son zamanlardaki araştırmalar erken mikrobiyom gelişiminin kişinin erişkinlik zihinsel sağlığının en azından bazı özelliklerinde önemli bir rol oynayabileceğini gösteriyor. McMaster üniv.de 2011de yapılan bir çalışma normal sekiz haftalık farelerin ve mide-bağırsakları mikroplardan arındırılmış farelerin davranışlarını karşılaştırdı. Bakterisiz fareler daha çok risk alma düzeyleri sergilediler ve nörokimyasal analiz daha yüksek kortizol stres hormon düzeyleri ve insan anksiyetesine ve depresyonuna karışan BDNF beyin kimyasalının değişmiş düzeylerini gösterdi. Çalışmanın baş yazarı (?) Jane Foster "Bu çalışma anksiyetenin normal olduğunu ve mide-bağırsak – beyin ekseninin bunda rolü olduğunu bize gösterdi" dedi. "Herkes stres ile anksiyetenin gastrointestinal (mide-bağırsak) semptomlara yol açabildiğini biliyordu, fakat biz ona dipten tepeye doğru baktık ve mide-bağırsağın beyin ile iletişibildiğini gösterdik. Bu, mide-bağırsağın da beyin gelişimini etkileyebileceğinin ilk gösterimiydi."

Subsequent research out of McMaster further enforces those findings, by showing that swapping one mouse's gut bacteria with that of another can significantly alter behavior. Researchers transplanted microbes from one group of mice, which were characterized by timidity, into the guts of mice who tended to take more risks. What they observed was a complete personality shift: timid mice became outgoing, while outgoing mice became timid. "It's good evidence that the microbiota houses these behaviors," Foster said.

McMaster'daki sonraki araştırmalar bir farenin mide-bağırsak bakterilerini bir başkasınıniki ile değiş-tokuş etmenin davranışı önemli ölçüde değiştirebileceğini göstererek bu bulguları güçlendiriyor. Araştırmacılar ürkeklik ile karakterize olmuş bir grup fareden daha çok risk alma eğilimindeki farelerin mide-bağırsaklarına mikropları aktardılar. Gözlemedikleri şey bir tümenden karakter değişimi idi: ürkek fareler dışarı çıkar oldular, dışarı çıkanlar ise ürkek. Foster "Bu, mikrobiyomların bu davranışlara ev sahipliği yaptıklarının iyi bir kanıtı" dedi.

While researchers have established a compelling link between gut bacteria and mental health, they're still trying to figure out the extent to which the human microbiome — once it's populated in early childhood — can be transformed. "The brain seems to be hardwired for anxiety by puberty and early adolescence," Foster said. If the microbiome is part of that hardwiring, then it would suggest that once we pass a certain threshold, the impact of bacterial tweaks on problems like depression and anxiety might wane.

Araştırmacılar mide-bağırsak bakterileri ile zihinsel sağlık arasında ilgi uyandıran bir bağıntı ortaya koydukları halde onlar hâlâ - erken çocuklukta toplanan - insan mikrobiyomunun ne ölçüde dönüştürülebileceğini belirlemeye çalışıyorlar. Foster "Beyin anksiyeteye ergenlik başlangıcında (?) ve gençlik döneminde (?) sıkı sıkıya bağlanıyor gibi görünüyor," dedi. Mikrobiyom bu sıkı bağlanmanın bir parçası ise o zaman bu, belli bir eşiğı geçtiğimizde bakteriyel ince ayarların depresyon ve anksiyete gibi sorunlardaki etkisinin sönebileceğı anlamına gelebilir.

In one Japanese study, for instance, researchers were only able to change the baseline stress characteristics of germ-free mice until nine weeks of age. After that, no variety of bacterial



additions to the mice's guts could properly regulate stress and anxiety levels. The explanation for this phenomenon might lie in what's known as "developmental programming" — the idea that various environmental factors, to which we're exposed early on, greatly determine the structure and function of organs including the gut and the brain.

Örnek olarak, bir Japon çalışmasında araştırmacılar mikropsuz farelerin ele alınan stres karakteristiklerini yalnız dokuz haftalık yaşına kadar değiştirebildiler. Ondan sonra, farelerin mide-bağırsaklarına hiçbir tür bakteriyel ekleme stres ve anksiyete düzeylerini regüle edemedi (düzenleyemedi). Bu olayın açıklaması "gelişimsel programlama" diye bilinen şeyde yatıyor olabilir: Bu, erken yaşta maruz kaldığımız çeşitli çevresel etkenlerin mide-bağırsak ve beyin dahil organlarımızın yapı ve işlevlerini büyük ölçüde belirlediği görüşüdür.

"There are changes that happen early in life that we can't reverse," said John Cryan, a neuroscientist at the University of Cork in Ireland and a main investigator at the Alimentary Pharmabiotic Centre. "But there are some changes that we can reverse. It tells us that there is a window when microbes are having their main effects and, until this closes, many changes can be reversed."

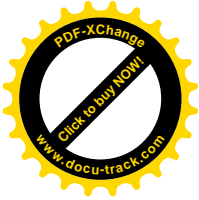
İrlanda'daki Cork üniv.de nörebilimci ve Sindirimsel Farmabiyotik Merkezi'nde bir ana araştırmacı olan John Cryan "Hayatta erkenden olan ve tersine çeviremediğimiz değişiklikler var." dedi. "Fakat tersine çevirebildiğimiz bazı değişiklikler de var. Bu bize mikropların ana etkilerini yaptıkları bir pencere olduğunu ve bu kapanana kadar pek çok değişikliğin tersine çevrilebileceğini anlatıyor."

Even if our gut bacteria carries the biggest influence when we're young, experts like Greenblatt and Cryan are still convinced that tweaking these bacteria later in life can yield profound behavioral and psychological changes. In a study led by Cryan, anxious mice dosed with the probiotic bacterium *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) showed lower levels of anxiety, decreased stress hormones, and even an increase in brain receptors for a neurotransmitter that's vital in curbing worry, anxiety, and fear.

Mide-bağırsak bakterilerimiz en büyük etkiyi biz gençken yapıyor olsalar da Greenblatt ve Cryan gibi uzmanlar hâlâ bu bakterilere hayatta daha sonraları ince ayar yapmanın derin davranışsal ve psikolojik değişikliklere yol açabileceğine ikna olmuş durumdadır. Cryan tarafından yönetilen bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) probiyotik bakterisi verilen anksiyeteli fareler daha düşük anksiyete düzeyleri, azalmış stres hormonları ve hatta üzüntü, anksiyete ve korkuyu denetim altında tutmakta hayati önemi olan bir nörotransmitter'in (nöroileticinin) beyin algılayıcılarında (reseptörlerinde) bir artış gösterdiler.

John Bienenstock, a co-author on that study, compared the probiotics' effects to benzodiazepines like Valium and Xanax. "The similarity is intriguing. It doesn't prove they both use the same pathway [in the brain], but it's a possibility."

O çalışmada eşyazarlardan biri olan John Bienenstock probiyotiklerin etkilerini Valium ve Xanax gibi benzodiazepine'lerinkiler ile karşılaştırdı. "Benzerlik merak uyandırıcı. Bu, her ikisinin beyinde aynı yolu kullandığını kanıtlamıyor, fakat bu olası."



Although plenty of questions remain, the benefits of using probiotics to treat human behavior are becoming increasingly obvious. Yogurts like Dannon's Activia have been marketed with much success as a panacea for all of our intestinal ills. Other probiotic supplements have claimed to support immune health. Probiotics' potential to treat human behavior is increasingly apparent, but will manufacturers one day toss an anxiety-fighting blend into their probiotic brews?

Pek çok soru kalsa da insan davranışını tedavi etmekte probiyotikleri kullanmanın yararları git gide aşikar oluyor. Dannon'un Activia'sı gibi yoğurtlar tüm bağırsak sorunlarımız için her derde deva bir ilaç gibi çok başarı ile pazarlandılar. Diğer probiyotik tamamlayıcılar bağışıklık sağlığını destekledikleri iddiası ile satıldılar. Probiyotiklerin insan davranışını tedavi etme potansiyeli git gide belirginleşiyor, fakat üreticiler bir gün probiyotik mayalı ürünleri arasına anksiyete ile savaşılan bir marka da katacaklar mı acaba?

It's a distinct possibility: in one 2013 proof-of-concept study, researchers at UCLA showed that healthy women who consumed a drink with four added probiotic strains twice daily for four weeks showed significantly altered brain functioning on an fMRI brain scan. The women's brains were scanned while they looked at photos of angry or sad faces, and then asked to match those with other faces showing similar emotions.

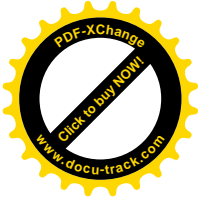
Bu kesinlikle olası: 2013'te yapılan bir kavram kanıtlama (proof-of-concept) çalışmasında Los Angeles California Üniv.'deki (UCLA) araştırmacılar dört hafta süre ile günde iki kez dört probiyotik türü eklenmiş bir içeceği tüketen sağlıklı kadınların fMRI beyin taramasında önemli ölçüde değişmiş beyin işleyişi gösterdiklerini gösterdiler. Kadınların beyinleri öfkeli veya üzgün yüz fotoğraflarına bakarlarken tarandı ve o sırada onlardan o yüzleri benzer duygular gösteren diğer yüzlerle eşleştirmeleri istendi.

Those who had consumed the probiotic drink showed significantly lower brain activity in the neural networks that help drive responses to sensory and emotional behavior. The research is "groundbreaking," Cryan said, because it's the first trial to show that probiotics could affect the functioning of the human brain. Still, he notes that the results need to be interpreted with care.

Probiyotik içeceği tüketmiş olanlar duyuşal ve coşkusul davranışlara yanıtları gütmeye yardım eden sinirsel ağlarda önemli ölçüde düşük beyin etkinliği gösterdiler. Cryan "Araştırma çığır açıcı türden" dedi, çünkü bu probiyotiklerin insan beyninin işleyişini etkileyebileceğini gösteren ilk deneydi. O yine de, sonuçların özen ile yorumlanması gereğine dikkat çekiyor.

As the research community increasingly lends credence to Greenblatt's ideas, and public awareness about gut bacteria grows, he's confident we'll soon know more about the power of probiotics. "Because of the commercials and the other information that's out there, patients are beginning to ask," he said. "They're much more aware of how important probiotics are."

Araştırma toplumu Greenblatt'ın fikirlerine git gide daha çok güven gösterirken ve mide-bağırsak bakterileri hakkındaki kamu farkındalığı artarken, o probiyotiklerin gücü hakkında kısa zaman içinde daha çok şey bileceğimizden emin. "Ticari ürünlerden ve ortadaki diğer bilgilerden dolayı hastalar sormaya başlıyorlar" dedi. "Onlar probiyotiklerin ne kadar önemli olduklarının çok daha fazla farkındalar."



Whether all of our mental woes respond to probiotic treatment as dramatically as Greenblatt's patient Mary remains to be seen. "We have to be very cautious in this field not to be too hyperbolic about what we promise," Cryan said. Indeed, scientists still aren't sure exactly which microbial species are part of a healthy microbiome, nor do they know whether certain bacterial strains are absolutely vital to mental functioning, or whether the right balance is what's key. Furthermore, research still hasn't parsed which illnesses might be affected by the microbiome and, therefore, treatable using probiotics. "There are beginning to be suggestions that this type of probiotic treatment is worth pursuing," Bienenstock said. "Whether we can use this to improve people's lives, well, the door is just beginning to open on this."

Tüm zihinsel sıkıntılarımızın probiyotik tedaviye Greenblatt'ın hastası Mary'deki kadar büyük ölçüde yanıt verip vermeyeceği, görülmesi gereken bir şey olarak kalıyor. Cryan "Bu alanda vaat edeceğimiz şeylerde aşırı abartılı olmamak için çok dikkatli olmalıyız." dedi. Gerçekten de bilimciler hangi mikrop türlerinin sağlıklı bir mikrobiyomun parçası olduğundan hâlâ emin değiller; onlar bazı bakteri türlerinin zihinsel işleyiş için mutlaka yaşamsal olup olmadıklarını veya doğru dengenin neyin anahtarı olup olmadığını da bilmiyorlar. Üstelik araştırmalar hangi hastalıkların mikrobiyomdan etkilenebileceğini ve dolayısı ile probiyotiklerle tedavi edilebileceğini hâlâ ayırtırmadı. Bienenstock "Bu tür probiyotik tedavinin peşinden gitmeğe değer olduğuna ilişkin imalar başlıyor" dedi. "Bunu insanların yaşamlarını iyileştirmekte kullanıp kullanamayacağımız konusunda kapı yeni açılmaya başlıyor."