

# Schizofrenie a střevní mikrobiom

prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie FN Olomouc a LF UP v Olomouci

Schizofrenie je závažné psychotické onemocnění spojené s rizikem sociální i fyzické devastace. Etiologii schizofrenie dokonale neznáme. Základní léčbou schizofrenie je podávání antipsychotik, případně v kombinaci s vybranými psychosociálními intervencemi. Nicméně aktuální terapeutické možnosti neřeší veškeré aspekty poruchy zcela uspokojivě. V poslední době roste zájem o vztah mezi střevním mikrobiomem a duševním zdravím, včetně schizofrenie. Tento přehled prezentuje dosavadní výsledky výzkumu dysbiózy u schizofrenie a diskutuje, zda by se předpokládaná dysbióza mohla hodit do známých hypotéz její patogeneze se zaměřením na zánět, metabolity tryptofanu a hladiny neurotrofického od mozku odvozeného faktoru (BDNF). Dále je kriticky hodnocen klinický potenciál manipulace střevního mikrobiomu probiotiky a prebiotiky jako možné doplňkové léčby. Současné údaje o změnách mikrobiomu u schizofrenie jsou velmi rozporuplné. Není známo, zda jsou změny mikrobiomu spojeny se zvýšeným rizikem vzniku poruchy, nebo jsou pouze výsledkem vnějších faktorů.

**Klíčová slova:** schizofrenie, střevní mikrobiom, antipsychotika, zánět.

## Schizophrenia and intestinal microbiome

Schizophrenia is a serious psychotic illness associated with the risk of social and physical devastation. The etiology of schizophrenia remains partially unclear. The basic treatment for schizophrenia is the administration of antipsychotics, possibly in combination with selected psychosocial interventions. However, current therapeutic options do not address all aspects of the disorder completely satisfactorily. It has been growing lately interest in the relationship between intestinal microbiome and mental health, including schizophrenia. This overview presents the current results of research on dysbiosis in schizophrenia and discusses whether the presumed dysbiosis could fit into the known hypotheses of its pathogenesis with a focus on inflammation, tryptophan metabolites, and levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Furthermore, the clinical potential of intestinal microbiome manipulation by probiotics and prebiotics is critically evaluated as possible additional treatment. Current data on microbiome changes in schizophrenia are highly controversial. It is not known whether there are changes in the microbiome associated with an increased risk of disorder or these are only the result of external factors.

**Key words:** schizophrenia, intestinal microbiome, antipsychotics, inflammation.

## Úvod

Schizofrenie je devastující psychická porucha charakterizovaná pozitivními a negativními kognitivními příznaky. Její dědičnost se odhaduje okolo 80 % na základě míry shody u monozygotních dvojčat, zatímco skóre rizikového profilu tvořeného alelami spojenými se schizofrenií vysvětluje 7 % variací spojených s odpovědností za vznik schizofrenie (1). Genetika tedy nemůže plně vysvětlit její etiologii, a proto je třeba

ba zkoumat další faktory, zejména vnější vlivy. Současná léčba schizofrenie neřeší všechny aspekty této poruchy, což vybízí ke snahám vylepšovat léčebné strategie. Střevní mikrobiom se podílí na psychiatrických poruchách a jeho změny jsou relativně přesvědčivě popsány u deprese (2–5, 38). Střevní mikrobiom je bohatá komunita mikrobů, které jsou různorodé a přizpůsobené jednotlivcům, i když jim dominují kmeny *Bacteroidetes* a *Firmicutes* (6). Je také dyna-

mický, ovlivněný faktory životního stylu, jako je strava, spánek nebo stres (5).

Osobní a dynamická povaha střevního mikrobiomu je důvodem, proč dysbióza zůstává špatně definovaným konceptem navzdory faktu, že je tento termín v literatuře běžně používán. Přesnou definici zdravého výchozího mikrobiomu je téměř nemožné stanovit, takže není jasné, jaké kvalitativní a kvantitativní změny ve složení mikrobiomu představují funkčně významné odchylky od

„normy“. Není známo, jaké prahové hodnoty by měly být stanoveny při hodnocení váhy relativních odchylek od kontrol, a zda by se měly lišit pro různé populace. S ohledem na tato omezení je chápán termín dysbióza ve smyslu profilů mikrobiomů, které se významně liší od kontrol a které by mohly mít funkční význam v patologických procesech.

Výzkum role mikrobiomu ve schizofrenii je stále ještě v plenkách. Tento přehled zvažuje důkazy implikující dysbiózu u schizofrenie a to, jak by mohla zapadat do stávajících hypotéz etiopatogeneze schizofrenie.

Role mikrobiomu je zkoumána i českými autory, nejčastěji v souvislosti s poruchami příjmu potravy (7).

## Důkazy o dysbióze u schizofrenie

K dnešnímu dni bylo publikováno šest studií zkoumajících rozdíly v mikrobiomu mezi zdravými kontrolami a jedinci se schizofrenií (8–13). Hlavním souhrnným nálezem všech studií je, že rozmanitost mikrobiomu zůstává u pacientů se schizofrenií, v porovnání se zdravými kontrolami, nezměněná. Na druhé straně byly zaznamenány rozdíly mezi skupinami v množství konkrétních taxonů. Taxon je v mikrobiologickém klasifikačním systému navržen podle určité hierarchie (5). Je přirozené, že pokud studie užívají taxon jiné úrovně, jejich výsledky jsou zatíženy značným nesouladem. Na úrovni kmene byly u schizofrenie zjištěny významně zvýšené i snížené proteobakterie a *Firmicutes*. Důležité je, že jedna z těchto studií zkoumala orofaryngeální mikrobiom, který je strukturálně odlišný od střevního mikrobiomu (8).

Snad jediným skutečně konzistentním zjištěním je významné zvýšení laktobacilů u schizofrenie a osob se zvýšeným rizikem vzniku schizofrenie, což dokonce korelovalo se závažností příznaků. To je poněkud matoucí zpráva vzhledem k tomu, že laktobacily jsou běžnou součástí probiotik, a předpokládá se, že přinášejí duševní kondici výhody. Tyto nesrovnalosti by mohlo vysvětlit několik faktorů.

Všechny studie používaly malé velikosti vzorků (< 100 pacientů), což mohlo vysvětlit, proč určité rozdíly nedosahují statistické významnosti. Studie se lišily vstupními kritérii. Příkladem je kouření, komorbidní tělesná onemocnění, věk, stádium onemocnění. Zdá

se, že podstatným vstupním kritériem je i typ aktuální antipsychotické léčby. Z animálních studií (14, 15) i ze studií s pacienty (16, 17) víme, že olanzapin zvyšuje *Firmicutes* a snižuje *Bacteroidetes*.

Dosud existující studie implikující dysbiózu u schizofrenie jsou průřezové, a proto nelze odvozovat kauzální vztahy.

## Transplantace fekálního mikrobiomu

Transplantace fekálního mikrobiomu byla zkoumána ve studiích se zvířaty. Implementace výsledků na člověka je však u schizofrenie obtížná kvůli nedostatku přesných korelátů chování zvířat. V jedné studii vedla transplantace stolice pacientů se schizofrenií sterilním myším (germ free – GF mice) k hyperaktivitě, zoufalému chování (test nuceného plavání) a přehnané úlekové reaktivitě (18). I když podobné projevy můžeme pozorovat u schizofrenie, nejsou pro ni specifické. Navíc některé testy, jako je Y-bludiště, test sociability a test prepulzní inhibice, neodhalily rozdíly, což naznačuje, že mikrobiom neovlivňuje všechny aspekty schizofrenie, nebo že nálezy ve skutečnosti nesvědčí o fenotypu podobném schizofrenii.

## Potenciální diagnostická aplikace

Dvě studie (18, 19) zkoumaly, zda změny mikrobiomu mohou posloužit jako biomarkery pro schizofrenii. První ukázala, že porucha je spojena se změnami *Gammaproteobacterií* na úrovni třídy, *Enterobacterií* na úrovni řádu, a *Bacteroidy fragilis* na úrovni druhů. Druhá určila, že skupina složená z *Aerococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Brucellaceae*, *Pasteurellaceae* a *Rikenellaceae* je dostačující k odlišení zdravých kontrol a pacientů.

Prozatím celkově nejsou nálezy robustní a specifické, aby byly pro diagnostiku schizofrenie užitečné.

## Jak by mohla dysbióza přispět ke schizofrenii?

Úloha zánětu v etiopatogenezi schizofrenie je zkoumána už dlouho. Schizofrenie je spojena se zvýšenými hladinami IL-6, IL-8 a TNF- $\alpha$  a se snížením protizánětlivého IL-10 (15). Kromě toho byly u schizofrenie identifikovány zvýšené protilátky proti *Saccharomyces*

*cerevisiae* (markery střevního zánětu) (20). Dysbióza může zvyšovat střevní propustnost, přispívat k zánětlivým reakcím a narušovat imunitu (21). Geny podílející se na imunitě navíc patří mezi nejčastěji se objevující v GWAS (genom wide association studies) analýzách schizofrenie. Navíc se uvádí, že střevní mikrobiom reguluje propustnost hematoencefalické bariéry, a tak by dysbióza mohla potenciálně usnadnit infekci a zánět CNS, které jsou také spojeny se schizofrenií (22).

Existuje také souvislost mezi imunitním systémem a metabolismem tryptofanu (19, 23). Střevní mikrobiom může přímo ovlivnit rovnováhu metabolismu tryptofanu – kynureninu. Čerpání tryptofanu během imunitní reakce reguluje kynurenát, který je antagonistou glutamátového receptoru (NMDAR) (24). Víme, že hypofunkce NMDAR se může podílet v etiopatogenezi schizofrenie (25, 26). Jeho správné fungování je nezbytné pro regulaci imunitních odpovědí. Nadto je nerovnováha v systémech, které štěpí kynurenin, spojena u schizofrenie s kognitivními deficity (23).

Dosud neexistují žádné studie, které by přímo spojovaly specifické profily mikrobiomu u schizofrenie se změnami kynurenátu.

Dále se nabízí souvislost mezi mikrobiomem a od mozku odvozeným neurotrofickým faktorem (BDNF), což je klíčový působek, který se podílí na neurovývoji, a hraje zásadní roli v procesech učení a paměti. Alterace BDNF se podílí na kognitivní dysfunkci u schizofrenie (27). Navíc jsou nízké výchozí hladiny BDNF spojeny s horší odpovědí na antipsychotickou léčbu (28). Mezi změnám střevním mikrobiomem a BDNF existuje potenciální vazba. Animální modely ukazují na sníženou expresi BDNF v hipokampu při zánětu (29, 30).

## Prebiotika u schizofrenie

Běžně užívaným termínem je probiotikum, což je směs tělu prospěšných – přátelských bakterií. Jiným termínem jsou prebiotika, což je substrát využívaný probiotiky, protože jim poskytuje příznivé podmínky. Prebiotika obvykle zahrnují specifické nestravitelné i stravitelné oligosacharidy.

Možným terapeutickým potenciálem prebiotik u schizofrenie se zabýváme především proto, že hledáme cesty k efektivnější léčbě. Jedním z cílů léčby schizofrenie, který zůstává

nenaplněn, jsou nepříznivé kognitivní změny. Jedná se o zhoršený výkon zejména v pracovní paměti, pozornosti, řešení problémů, a rychlosti zpracování informací. Z přehledu publikovaného roku 2020 (31) vyplývá, že zatím byla provedena jediná práce o aplikaci prebiotika u schizofrenie, která vedla ke zlepšení kognitivních funkcí (32).

Kognitivní změny mohou být, mimo jiné, důsledkem nízkého zánětu a teoreticky může být ovlivněn mikrobiomem. Ačkoli snížená kognitivní flexibilita není u schizofrenie jedinečná, budoucímu výzkumu se otevírá další možná cesta pochopit možný terapeutický potenciál prebiotik.

## Problém obezity u schizofrenie

Antipsychotická léčba je spojena se zvýšenou tělesnou hmotností a je považována spolu se životním stylem a sociálními faktory za příčinu obezity u pacientů se schizofrenií. Obezita je spojena se změněným střevním mikrobiomem. Vztah mezi obezitou a schizofrenií je komplikovaný a zasluhuje pozornost.

Přesvědčivé důkazy ukazují, že přenos „obézní“ mikrobioty na GF myši (germ free-sterilní myši) je spojen s přírůstkem hmotnosti (26). Přesná povaha těchto změn je však nejasná. Některé studie identifikovaly pokles hojnosti *Bacteroidetes* a zvýšení *Firmicutes* (15), což je zajímavý náález, který byl pozorován i při léčbě olanzapinem (14), o němž je známo, že indukuje přírůstek hmotnosti (16, 33). Paralely se však rozšiřují dále. To se týká především zánětlivých hypotéz schizofrenie, protože je známo, že obezita sama o sobě vyvolává chronický nízký stupeň zánětlivého stavu se zvýšenými hladinami

cytokinů. Interpretace komplikovaného vztahu mezi schizofrenií, obezitou a mikrobiomem je bohužel téměř nemožná kvůli nedostatku údajů naznačujících kauzální vztahy. Nevíme, zda obezita zhoršuje klinické příznaky schizofrenie či zvyšuje šanci na relaps nemoci, nebo zda se jedná pouze o vedlejší účinek léčby, anebo zda je obezita komorbidním příznakem schizofrenie, se kterou sdílí patofyziologické aspekty, jako jsou změny BDNF a zánět. Stejně tak nemáme náznaky toho, zda změny BDNF a kynurenátu jsou příčinou, nebo důsledkem obezity, zda má nějaký klinický význam a zda na ně má mikrobiom nějaký dopad. Vzhledem k důležitosti obezity u schizofrenie by však bylo užitečné vidět podrobné studie, které by analyzovaly dopad obezity na konkrétní patofyziologické koreláty této poruchy, stejně jako metodicky konzistentní studie porovnávající profily mikrobiomu u schizofrenie a obezity.

## Probiotika u schizofrenie

Probiotika obsahují živé prospěšné bakterie, obvykle z rodů *Lactobacilli* a *Bifidobacteria* (34). Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie kombinace *Lactobacillus rhamnosus* a *Bifidobacterium lactis* Bb12 u schizofrenie nezměnila skóre PANSS v průběhu 14týdenní studie (35), ačkoli byl pozorován trend růstu plazmatického BDNF. U léčených pacientů byly také méně hlášeny potíže se střevní motilitou, což je důležité pozorování vzhledem k tomu, že zácpa může být vedlejším účinkem antipsychotik. Nedávno proběhla studie, v níž byl pacientům se schizofrenií podán probiotický doplněk obsahující laktobacily a *Bifidobacterium bifidum* s vitamínem

D, výsledky ukázaly snížení celkového skóre PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale), snížení cirkulujících hladin CRP (C reactive protein) a zvýšení celkové antioxidační kapacity plazmy, což naznačuje symptomatické zlepšení a snížení zánětu (17, 36). Není však jisté, která složka intervence byla za tyto změny odpovědná. V jiné studii schizofrenie konzumace *Bifidobacterium breve* A-1 po dobu 4 týdnů zlepšila skóre PANSS a úzkosti a deprese, zvýšila hladinu IFN- $\gamma$ , IL-1R1, IL-10, IL-22 a snížila hladinu TNF- $\alpha$  (27). Celkově vzato jsou výsledky probiotických studií velmi diskrétní, což by mohlo odrážet rozdíly v použité léčbě. Existují však předběžné důkazy o tom, že probiotická suplementace by mohla prospět pacientům se schizofrenií, a to jak z hlediska základních příznaků, tak komorbidních stavů.

## Závěr

Existující důkazy o dysbióze jako faktoru v patogenezi schizofrenie jsou zajímavé. Nicméně žádná z dostupných studií není prospektivní, proto nelze stanovovat kauzální vztahy a data jsou sužována metodickými nesrovnalostmi. Další pozorování dysbiózy u schizofrenie, spolu se zvýšenými zánětlivými markery nebo změněnými hladinami BDNF a kynureninu, by mohly přispět k pochopení složitého obrazu její etiologie. I přes omezené důkazy existuje slibné použití probiotik a prebiotik jako pomocné léčby schizofrenie zaměřené na zlepšení vedlejších účinků antipsychotik a doplnění jejich působení. Celkově bychom měli očekávat nové studie publikované v této oblasti.

## LITERATURA

- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511: 421–427. doi: 10.1038/nature13595.
- Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making sense of the microbiome in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 37–52.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienestock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 164–174.
- Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry* 2019 10:34. doi: 10.3389/fpsy.2019.00034.
- Chun J, Oren A, Ventosa A, Christensen H, Arahal DR, da Costa MS, Rooney AP, Yi H, Xu XW, De Meyer S, Trujillo ME. Proposed minimal standards for the use of genome data for the taxono-

- my of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018; 68(1): 461–466.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174–180.
- Roubalová R, Procházková P, Papežová H, Smitka K, Bilej M, Tlaskalová-Hogenová H. Anorexia nervosa: Gut microbiota-immune-brain interactions. *Clin Nutr*. 2020; 39(3): 676–684.
- Castro-Nallar E, Bendall ML, Perez-Losada M, Sabuncyan S, Severance EG, Dickerson FB, et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ*. 2015 3:e1140. doi: 10.7717/peerj.1140.
- He Y, Kosciółek T, Tang J, Zhou Y, Li Z, Ma X, et al. Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. *Eur Psychiatry* 2018; 53: 37–45.
- Nguyen TT, Kosciółek T, Maldonado Y, Daly RE, Martin AS, McDonald D, et al. Differences in gut microbiome composi-

- tion between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. *Schizophr Res*; 2018; 204: 23–29.
- Shen Y, Xu J, Li Z, Huang Y, Yuan Y, Wang J, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Schizophr Res*. 2018; 197: 470–477.
- Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, Kieseppä T, Oresic M, Sabuncyan S, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res* 2018; 192: 398–403.
- Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv* 2019 5:eau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau8317.
- Davey KJ, O'Mahony SM, Schellekens H, O'Sullivan O, Bienenstock J, Cotter PD, et al. Gender-dependent consequen-

**INZERCE**

ces of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology*; 2012; 221: 155–:

15. Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ, Quackenbush CR, Miller CN, Ryan AK, et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS ONE*. 2014; 9: e115225. doi: 10.1371/journal.pone.0115225.

16. Bahr SM, Tyler BC, Wooldridge N, Butcher BD, Burns TL, Burns TL, et al. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Transl Psychiatry* 2015 5: e652. doi: 10.1038/tp.2015.135

17. Flowers SA, Baxter NT, Ward KM, Kraal AZ, McInnis MG, Schmidt TM, et al. Effects of atypical antipsychotic treatment and resistant starch supplementation on gut microbiome composition in a cohort of patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 161–170.

18. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Marsdis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.

19. Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17: 27. doi: 10.1007/s11920-015-0574-0.

20. Severance EG, Alaedini A, Yang S, Halling M, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 138: 48–53.

21. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assem-

bly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009; 139: 1619–1625.

22. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 2012; 139: 161–168.

23. Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol Behav* 2007; 92: 203–209.

24. Mándi Y, Vécsei L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm* 2012; 119: 197–209.

25. Balu DT. The NMDA receptor and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Adv Pharmacol*. 2016; 76: 351–382.

26. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 521–530.

27. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* 2015; 9: 372. doi: 10.3389/fnins.2015.00372.

28. Lee BH, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor, not nerve growth factor-Beta, in schizophrenia patients with better response to risperidone treatment. *Neuropsychobiology* 2009; 59: 51–58.

29. Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, Gass P, Riva MA, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 430. doi: 10.3389/fncel.2014.00430

30. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. (2013) 18: 666–673.

31. Szeligowski T, Yun AL, Lennox BR, Burnet PJW. The Gut

Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Front Psychiatry*. 2020; (12):11: 156.

32. Kao AC-C, Safarikova J, Marquardt T, Mullins B, Lennox BR, Burnet PJW. Pro-cognitive effect of a prebiotic in psychosis: a double blind placebo controlled cross-over study. *Schizophr Res* 2019; 208: 460–461.

33. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shiow STE, et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 4095789. doi: 10.1155/2018/4095789.

34. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodriguez JM, Boza J, Xaus J. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr* 2007; 98(Suppl. 1): 96. doi: 10.1017/S0007114507832910

35. Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Savage CL, Schweinfurth LA, 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. doi: 10.4088/PCC.13m01579.

36. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, Moradi M, Karimi MA, Mehrzad F, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 2019 19: 77. doi: 10.1186/s12888-019-2059-x.

37. Okubo R, Koga M, Katsumata N, Odamaki T, Matsuyama S, Oka M, et al. Effect of bifidobacterium breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: a proof-of-concept study. *J Affect Disord* 2019; 245: 377–385.

38. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 109–118.