

Sinem Kiliçarslan¹
Alper Evrensel²

Efecto del trasplante de microbiota fecal sobre los síntomas psiquiátricos de los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria: estudio experimental

¹PhD, Psychologist

²MD, Asst. Prof., Psychiatrist, Uskudar University, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey

Introducción. Durante la última década, se ha obtenido evidencia que respalda la relación entre la microbiota intestinal y el cerebro. El envejecimiento, el estrés, la nutrición y los medicamentos pueden alterar la composición bacteriana de la microbiota intestinal. Esta condición, llamada disbiosis, se puede reparar con prebióticos, probióticos o con trasplante de microbiota fecal (TMF). El TMF es eficaz en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (EII). La información sobre el uso del TMF en los trastornos psiquiátricos es limitada. Este estudio tiene como objetivo investigar los cambios en la severidad de la depresión, la ansiedad y la obsesión de los pacientes que recibieron TMF para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

Metodología. Este estudio se realizó con 10 pacientes con EII que se sometieron al TMF entre marzo y septiembre de 2017. El TMF fue realizado por un gastroenterólogo experimentado. Los pacientes completaron el Inventario de Depresión de Beck (IDB), el Listado de Síntomas Revisado (SCL-90-R) y el Inventario Obsesivo-Compulsivo de Maudsley (MOCI) antes del TMF y otra vez un mes después del TMF.

Resultados. Se encontraron disminuciones significativas en las puntuaciones del IDB ($Z=2.49$, $p=0.013$), SCL-90-R ($Z=-2.09$, $p=0.037$) y MOCI ($Z=2.08$, $p=0.037$) un mes después del TMF. Aunque las puntuaciones de la subescala de ansiedad del SCL-90-R disminuyeron, esta disminución no fue estadísticamente significativa ($Z=-1.55$, $p=0.121$).

Conclusiones. La severidad de la ansiedad, la depresión y la obsesión en los pacientes con EII disminuyó después del TMF. La disminución de los síntomas psiquiátricos puede deberse al efecto neuropsiquiátrico directo del TMF (efecto primario), pero también a la mejora de los síntomas gastrointestinales (efecto secundario). Otra posibilidad es que

este resultado sea independiente de estas dos hipótesis. Por lo tanto, los resultados de nuestro estudio no son suficientes para establecer una relación de causa-efecto. Para generalizar estos resultados, se necesitan más ensayos controlados aleatorizados con muestras de más pacientes con ansiedad o depresión, pero sin enfermedades físicas concomitantes.

Palabras clave: Enfermedad intestinal inflamatoria, Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn, Ansiedad, Depresión, Obsesión, Microbiota intestinal, Trasplante de microbiota fecal

Actas Esp Psiquiatr 2020;48(1):1-7

The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with inflammatory bowel disease: an experimental study

Introduction. Over the past decade, evidence that supports the relationship between intestinal microbiota and the brain has been obtained. Ageing, stress, nutrition and medicines can alter the composition of bacteria in the intestinal microbiota. This condition, called dysbiosis, can be repaired through prebiotics, probiotics or fecal microbiota transplantation (FMT). FMT is effective in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). Information on FMT's use with psychiatric disorders is limited. This study aims to investigate changes in the severity of depression, anxiety and obsession of patients who received FMT for the treatment of inflammatory bowel diseases.

Methods. This study was conducted with 10 patients with IBD who underwent FMT between March and September 2017. FMT was performed by an experienced gastroenterologist. The patients completed the Beck Depression Inventory (BDI), Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) and Maudsley Obsessive Compulsive Inventory (MOCI) before FMT and again at 1 month after FMT.

Results. Significant decreases were found in BDI ($Z=2.49$, $p=0.013$), SCL-90-R ($Z=-2.09$, $p=0.037$) and MOCI ($Z=2.08$, $p=0.037$) scores after 1 month of FMT. Although

Correspondencia:
Alper Evrensel, MD
Servicio de Psiquiatría, Universidad de Uskudar
NP Brain Hospital, Saray Mah. Ahmet Tevfik Ileri Cad. No:18 34768, Umraniye Istanbul, Turkey
Tel.: +90-2166330633
Fax: +90-2166341250
Correo electrónico: alpevrensel@gmail.com

the SCL-90-R anxiety subscale scores decreased, this decrease was not statistically significant ($Z=-1.55$, $p=0.121$).

Conclusions. The severity of anxiety, depression and obsession in IBD patients decreased after FMT. The decrease in psychiatric symptoms may result from the direct neuropsychiatric effect of FMT (primary effect), but also the improvement of gastrointestinal symptoms (secondary effect). Another possibility is that this result is independent of these two conditions. Therefore, the results of our study are not sufficient to establish a cause-effect relationship. More randomised controlled trials with larger samples from patients with anxiety or depression but without comorbid physical illnesses are needed to generalise these results.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Anxiety, Depression, Obsession, Gut microbiota, Fecal microbiota transplantation

INTRODUCCIÓN

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es una enfermedad gastrointestinal crónica, con una alta tasa de mortalidad, ataques recurrentes y agudos¹. Hay dos subtipos de EII: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Las manifestaciones clínicas de la CU y la EC son similares. Los principales síntomas incluyen dolor y cólicos abdominales, diarrea, heces con sangre, sangrado rectal, pérdida de apetito, pérdida de peso y fatiga².

En la EII existe un alto nivel de comorbilidad de depresión y ansiedad^{3,4}. En los pacientes con EII, la intensidad de la depresión y la ansiedad es dos veces mayor que en el grupo control, y esta intensidad es mayor en los períodos activos de la EII que en los períodos inactivos⁴. La comorbilidad psiquiátrica afecta negativamente el curso clínico de la EII al disminuir la funcionalidad y aumentar los costes del tratamiento⁵.

En el tratamiento de la EII, se administran medicamentos (corticosteroides sistémicos e inmunosupresores) y, cuando es necesario, procedimientos quirúrgicos (resección intestinal, colectomía, ileostomía, anastomosis ileoanal)⁶. Sin embargo, recientemente, el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha convertido en una alternativa a los métodos de tratamiento clásicos^{7,8}. Los casos de CU con puntuación de Mayo (índice de actividad de la enfermedad) ≥ 6 y los casos de EC con un índice de Harvey-Bradshaw ≥ 7 , cuando son refractarios al tratamiento convencional, son elegibles para el TMF⁹⁻¹¹.

En los últimos años, el interés en el eje microbiota-intestino-cerebro ha aumentado¹². Según numerosos estudios preclínicos y clínicos, existe una relación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro¹³. La dieta afecta a las funciones neuronales¹⁴. Para la salud física y psicológica, son necesarios los microorganismos comensales (p.ej. *Bifidobac-*

terium spp., *Lactobacillus spp.*). El aumento de la proporción de bacterias patógenas en la microbiota intestinal (la disbiosis) puede estar involucrado en la etiopatogenia de muchos trastornos neuropsiquiátricos^{15,16}. Los prebióticos¹⁷, los probióticos¹⁸, los 'psicobióticos' (ciertos tipos de bacterias vivas)¹⁹, los antibióticos²⁰ y el TMF²¹ son las terapias basadas en la microbiota para reparar la disbiosis.

El TMF es la transferencia de heces de un donante sano a los intestinos del paciente mediante endoscopia o colonoscopia. El objetivo del TMF es tratar la disbiosis intestinal del paciente a través de la mezcla bacteriana transferida de una persona sana²¹. El TMF es el mejor restaurador de la microbiota intestinal en comparación con los prebióticos, los probióticos y los antibióticos. El TMF está indicado en la EII y en la infección por *Clostridium difficile* resistente al tratamiento^{7,22}. El TMF también puede tener utilidad para tratar la disbiosis en los trastornos neuropsiquiátricos y, en particular, para tratar los trastornos psiquiátricos resistentes al tratamiento^{21,23}.

En la literatura se han realizado pocos estudios en humanos sobre trastornos psiquiátricos y disbiosis. No se han encontrado estudios que analicen cómo se afectan los síntomas psiquiátricos en los pacientes con EII. Por ello, en este estudio preliminar, investigamos los niveles de la ansiedad, la depresión y las obsesiones antes y después del TMF en pacientes con EII. Nuestro estudio es el primer ensayo clínico en la literatura que examina la eficacia del TMF sobre los síntomas psiquiátricos.

METODOLOGÍA

Sujetos

La muestra de nuestro estudio fueron pacientes con EII seguidos en la Clínica de Gastroenterología del Hospital Gulhane de Investigación y Capacitación. Los pacientes evaluables para el TMF tenían un diagnóstico de EII (puntuación de Mayo ≥ 6 , puntuación del Índice de Harvey-Bradshaw ≥ 7) realizado por un gastroenterólogo experimentado, y fueron invitados de forma consecutiva a participar en nuestro estudio.

Los criterios de inclusión del estudio se definieron de la siguiente manera: Ser diagnosticado de EII, ser voluntario para participar en el estudio y, al menos, ser graduado de la escuela secundaria (para poder completar los cuestionarios de autoinforme de acuerdo con las instrucciones).

Los criterios de exclusión de nuestro estudio incluyeron los siguientes: Personas con diagnóstico psiquiátrico o neurológico que recibían farmacoterapia neurológica o psiquiátrica, psicoterapia, y con antecedentes de trastorno mental

orgánico, de abuso de sustancias o alcohol y de estado psicótico agudo, y uso de prebióticos, probióticos y antibióticos en el mes anterior.

Esta investigación se ajusta a la Declaración de Helsinki y ha sido aprobada por el Comité de Ética de la Universidad de Uskudar. Cada participante recibió información verbal detallada cuando fueron remitidos para el TMF (aproximadamente 1 semana antes del trasplante) y se obtuvo su consentimiento escrito.

Procedimiento

Nuestro estudio se llevó a cabo entre marzo y septiembre de 2017. Las entrevistas personales con los participantes fueron realizadas por un psicólogo (el primer autor). La primera entrevista se realizó una semana antes de la solicitud del TMF. Durante esta entrevista, se les hicieron preguntas a los participantes, incluyendo datos sociodemográficos, y se completaron cuestionarios psicométricos. Las colonoscopias de control para evaluar el nivel de respuesta de los participantes al TMF se realizaron un mes después del mismo. Por ello, la segunda entrevista con los participantes se llevó a cabo un mes después del TMF. Se utilizaron los mismos cuestionarios durante esta entrevista. El autor que figura para correspondencia supervisó el estudio.

Trasplante de Microbiota Fecal

El procedimiento se realizó de acuerdo con las normas internacionales²⁴. Las heces fueron suministradas unas pocas horas antes de la aplicación y se transfirieron de inmediato (no se congelaron). Para evitar que el receptor se expusiera a una nueva enfermedad por el TMF, los donantes se estudiaron detalladamente. Los donantes eran personas que se realizaban exámenes médicos regulares, que no tenían enfermedades neuropsiquiátricas o somáticas (p.ej. enfermedades metabólicas, neoplásicas, infecciosas, autoinmunes, alérgicas), que no usaban medicamentos regularmente (p.ej. antihipertensivos, antidiabéticos, antiinflamatorios), que tenían aproximadamente la misma edad que los pacientes y que eran proveedores habituales de heces al hospital. Las heces frescas se diluyeron con solución salina antes del trasplante y se preparó la suspensión mezclando con una espátula. La suspensión de heces se infundió en el paciente mediante colonoscopia.

Instrumentos de Medición

El Listado de Síntomas-90-Revisado (SCL-90-R)²⁵, el Inventario de Depresión de Beck²⁶ y el Inventario Obsesivo-Compulsivo de Maudsley²⁷ fueron completados por los

participantes. El SCL-90-R explora síntomas psiquiátricos generales, el Inventario de Depresión de Beck mide la gravedad de la depresión y el Inventario Obsesivo-Compulsivo de Maudsley evalúa la gravedad de los síntomas obsesivos y compulsivos. Todas estas pruebas son autocompletadas.

Análisis de los Datos

Las estadísticas descriptivas se presentan como frecuencia y porcentaje. Las puntuaciones de las pruebas anteriores y posteriores al TMF se evaluaron con la prueba de rangos de Wilcoxon. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS versión 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE.UU.). Se utilizó un valor de $p < 0.05$ para alcanzar significación estadística.

RESULTADOS

En este estudio experimental, se incluyeron 43 pacientes que aceptaron nuestra invitación. Siete participantes estaban diagnosticados de una enfermedad psiquiátrica y recibían tratamiento psiquiátrico, mientras que otros 15 participantes no completaron los cuestionarios de acuerdo con las instrucciones. Once participantes no asistieron a la entrevista después del TMF, por lo que los cuestionarios no se pudieron repetir. Por lo tanto, 33 participantes fueron excluidos del estudio. Se analizaron los datos de los 10 participantes restantes.

El TMF fue bien tolerado por todos los pacientes, excepto uno (Paciente 2), y no se observaron efectos secundarios graves. Un mes después del TMF, se realizó otra colonoscopia para evaluar la gravedad de la enfermedad gastrointestinal. Los resultados de la colonoscopia de 4 casos (pacientes 7, 8, 9 y 10) no mostraron una diferencia significativa en comparación con los resultados anteriores al TMF. Los otros 6 casos mostraron una disminución en el número de úlceras, pólipos, fisuras y fístulas del colon.

Los datos sociodemográficos y diagnósticos de los participantes se muestran en la tabla 1. La tabla 2 muestra los resultados del análisis estadístico de las diferencias de las puntuaciones de las pruebas. Se observó una mejora significativa en todas las escalas antes y después del TMF. Hubo una disminución estadísticamente significativa en las puntuaciones del IDB ($Z = -2.49$, $p = 0.013$), del MOCI ($Z = -2.08$, $p = 0.037$) y del SCL-90-R ($Z = -2.09$, $p = 0.037$) después del TMF. Se utilizó la subescala de ansiedad de la prueba SCL-90-R para evaluar los niveles de ansiedad de los participantes. En la literatura existen estudios de la microbiota sobre la etiopatogenia de la ansiedad. Sin embargo, no hay suficientes antecedentes de investigación para comparar las otras subescalas de la prueba SCL-90-R. Por eso, las puntuaciones de las otras subescalas de la prueba SCL-90-R se excluye-

Tabla 1		Datos sociodemográficos y diagnóstico de los pacientes estudiados y TMF					
Paciente	Sexo	Edad	Estado civil	Ocupación	Diagnóstico	Duración de la enfermedad (años)	Número de aplicaciones del TMF
Paciente 1	H	24	S	Estudiante	CU	5	1
Paciente 2	M	20	S	Estudiante	EC	9	1
Paciente 3	M	35	C	Maestro	EC	19	3
Paciente 4	M	38	C	Ama de casa	CU	4	2
Paciente 5	H	40	C	Funcionario	CU	9	4
Paciente 6	H	30	S	Funcionario	CU	12	1
Paciente 7	M	35	C	Ama de casa	EC	12	3
Paciente 8	H	49	C	Jubilado	CU	18	3
Paciente 9	M	32	C	Ama de casa	CU	1	1
Paciente 10	H	24	S	Estudiante	EC	10	4
Media (DE)		32.7 (8.7)				9.9 (5.7)	2.3 (1.3)

TMF: trasplante de microbiota fecal; H: hombre; M: mujer; S: soltero/a; C: casado/a; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; DE: desviación estándar

Tabla 2		Cambios en la puntuación media de diez pacientes para cada escala			
	IDB	MOCI	SCL-90-R	SCL-90-R de ansiedad	
Antes del TMF	16.80 (7.22)	14.90 (8.38)	101.60 (76.01)	9.40 (8.92)	
Después del TMF	11.80 (7.37)	11.90 (5.72)	69.00 (44.18)	6.60 (4.67)	
Estadísticas antes y después del tratamiento	Z(10)=-2.49** p=0.013	Z(10)=-2.08* p=0.037	Z(10)=-2.09* p=0.037	Z(10)=-1.55 p=0.121	
Tasa de reducción (%)	29.8	20.1	32.1	29.8	
Tamaño del efecto	0.83	0.84	0.81	0.54	

Los valores se presentan como media (desviación estándar)
 IDB: Inventario de Depresión de Beck; MOCI: Inventario Obsesivo-Compulsivo de Maudsley; SCL-90-R: Listado de Síntomas-90-Revisado; TMF: trasplante de microbiota fecal.
 Estadística: prueba de los rangos de Wilcoxon antes y después del TMF; *p<0.05, **p<0.025

ron del alcance de este estudio. Aunque las puntuaciones de la subescala de ansiedad del SCL-90-R disminuyeron, esta disminución no fue estadísticamente significativa ($Z=-1.55$, $p=0.121$). La figura 1 muestra los cambios en las puntuaciones medias del cuestionario antes y después del tratamiento.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio realizado en pacientes adultos con EI, se observaron cambios en la gravedad de la ansiedad, la depresión y la obsesión después del TMF. Los resultados de

nuestro estudio mostraron que el TMF es efectivo tanto sobre los síntomas gastrointestinales como sobre los síntomas psiquiátricos mencionados anteriormente. Por lo que sabemos, solo se ha realizado un estudio para evaluar la eficacia del TMF sobre los síntomas psiquiátricos²⁸. En ese estudio, se compararon los niveles basales y los niveles de ansiedad y depresión de 17 pacientes que fueron tratados con TMF por enfermedad intestinal inflamatoria, diarrea funcional y estreñimiento funcional. Según los resultados del estudio, los síntomas psiquiátricos disminuyeron después del TMF. Un hallazgo interesante del estudio fue la mejoría de los parámetros psiquiátricos, incluso en los pacientes sin mejoría de los

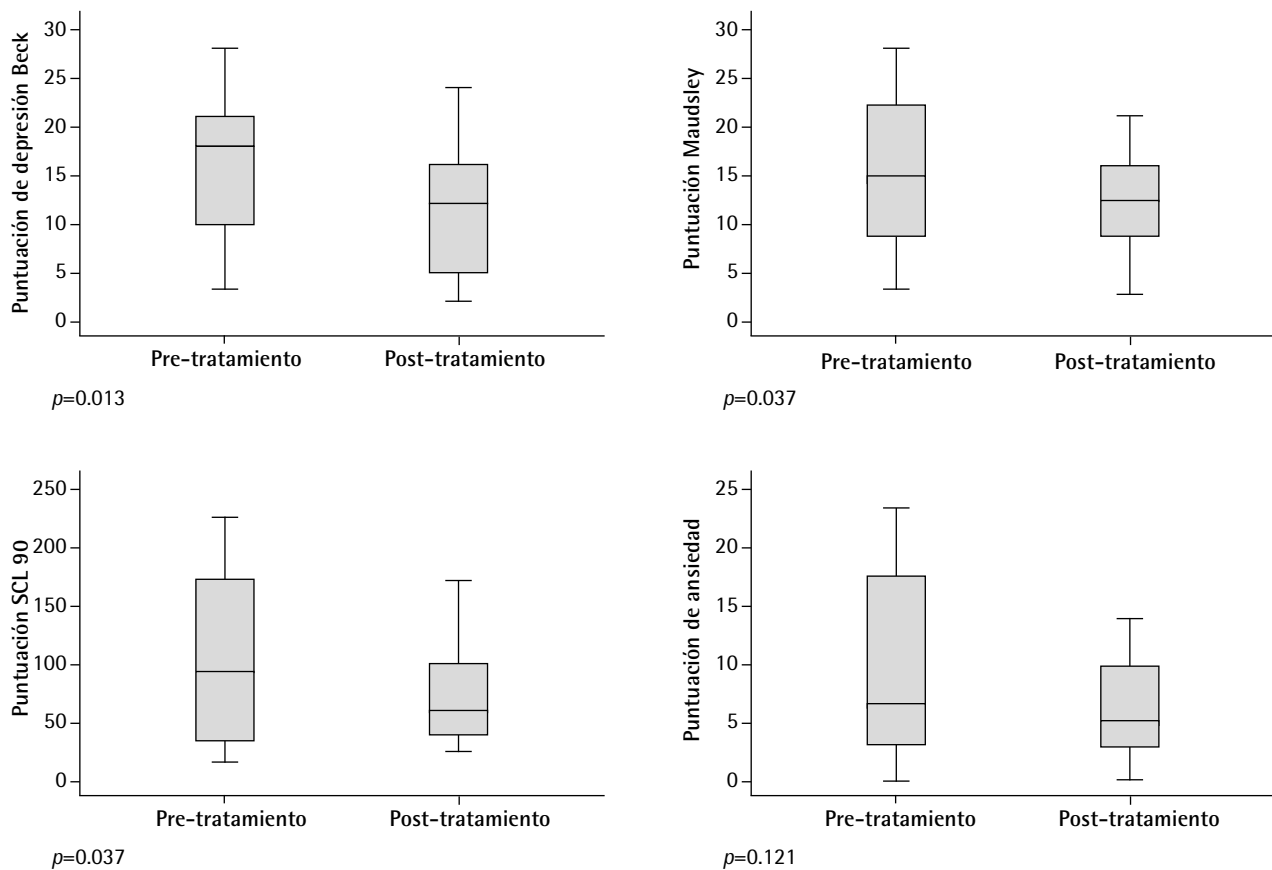


Figura 1

Cambios en las puntuaciones de cada escala antes y después del tratamiento

síntomas gastrointestinales²⁸. En uno de nuestros pacientes (Paciente 2), se produjo una perforación intestinal después del TMF que requirió una resección de 10 cm del íleon. Sin embargo, todas las puntuaciones de las escalas disminuyeron (las puntuaciones del SCL-90-R disminuyeron un 52%).

En dos estudios recientes, las heces de individuos deprimidos se transfirieron a ratones libres de gérmenes. Tras el TMF se observaron conductas similares a la depresión en los ratones^{29,30}. Estos experimentos son interesantes para demostrar que la depresión se puede transportar con el TMF. Estos dos estudios también son prometedores por mostrar que el TMF puede utilizarse en el tratamiento de la depresión. En otro estudio experimental, los síntomas de autismo mejoraron en 18 niños con autismo que se sometieron a una terapia de transferencia de microbiota (una modificación del TMF) durante 8 semanas³¹. En un estudio que comparó el análisis de microbiota fecal en 46 pacientes con depresión y 30 sujetos sanos, los niveles de *Bacteroides*, *Proteobacterias*

y *Actinobacterias* eran más altos, y los niveles de *Firmicutes* eran más bajos en las heces de los pacientes con depresión. Estos resultados sugieren que los grupos bacterianos patógenos aumentan y las bacterias simbióticas disminuyen en los pacientes con depresión³². En otro estudio con un diseño similar, se comparó el análisis de la microbiota fecal en 28 pacientes con un primer episodio de psicosis y 16 sujetos sanos. En este estudio, hubo una diferencia significativa en los niveles de *Lactobacillus* entre los dos grupos. Esta diferencia también se correlacionó con la gravedad de los síntomas y la respuesta al tratamiento³³. La disbiosis desempeña un papel importante en la etiopatogenia de los trastornos de ansiedad al causar problemas en la vía inmunológica de la quinurenina³⁴.

Los resultados de nuestro estudio apoyan los estudios previos. Las puntuaciones medias del SCL-90-R, BDI y MOCI disminuyeron significativamente después del TMF. Podría haber dos razones para esta disminución. La primera razón

podría ser que los pacientes con mal estado clínico general por la EII pueden mostrar menos molestias físicas, particularmente dolor. El dolor, cólicos abdominales, diarrea y fatiga son comunes en los pacientes con EII². El dolor es una de las principales causas de reducción de la calidad de vida en los pacientes con EII³⁵. Estas molestias somáticas mejoraron después del TMF y pueden influir positivamente en los parámetros psicológicos. La segunda razón podría ser la eficacia antidepressiva y ansiolítica sobre el eje intestino-cerebral como resultado de la disminución de la disbiosis.

Los pacientes no fueron homogéneos en cuanto a los datos sociodemográficos. Los parámetros psicológicos de todos los participantes, excepto el paciente 10, mejoraron en proporciones variables después del TMF. La puntuación del MOCI del paciente 10 no cambió después del TMF, pero las puntuaciones de las otras pruebas aumentaron.

Las limitaciones de nuestro estudio son las siguientes:

- Los resultados del estudio no se pueden generalizar debido al pequeño tamaño de la muestra.
- En nuestro estudio no hay grupo control y, por eso, se desconoce el efecto placebo del TMF.
- Los casos tenían diferentes edades y duración de la enfermedad, lo que podría tener un efecto de confusión de los resultados.
- El trasplante de microbiota se realizó por primera vez en cuatro de los diez casos (Pacientes 1, 2, 6 y 9), mientras que ya se había realizado anteriormente un TMF en los otros seis casos. La administración repetida de un TMF puede influir en la evolución terapéutica, como ocurre con la terapia electroconvulsiva (TEC) y la estimulación magnética transcraneal. Los resultados que se obtengan después del primer TMF en un grupo con características similares en cuanto a la duración de la enfermedad y la edad serían más esclarecedores.
- La situación médica general de nuestros casos está deteriorada debido a la EII. Como el TMF afecta positivamente la salud general, las puntuaciones de ansiedad y depresión podrían haberse reducido secundariamente.
- Los cuestionarios fueron evaluados un mes después de la aplicación del TMF. Los cuestionarios deberían repetirse en el tercer y sexto mes después del TMF para evaluar sus resultados a largo plazo.
- No se analizaron los marcadores inmunológicos de los pacientes. Por lo tanto, no se conoce el efecto del TMF sobre el sistema inmunológico de los participantes.

En este estudio, se investigaron los síntomas psiquiátricos generales, la severidad de la depresión, de las obsesiones y de la ansiedad en pacientes con EII tratados con TMF. Después de la administración del TMF, los parámetros estudiados de los pacientes disminuyeron significativamente. En

resumen, los resultados de este estudio experimental deben considerarse como una sugerencia preliminar para seguir explorando la hipótesis del estudio, idealmente a través de estudios controlados con muestras más grandes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen y agradecen el apoyo técnico prestado por el Prof. Dr. Ahmet Uygun y el Prof. Dr. Selim Kilic.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1583-90.
2. Abautret-Daly Á, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2018;30(5):275-96.
3. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1105-18.
4. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies revisited: A systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(3):752-62.
5. Bernstein CN. The brain-gut axis and stress in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):839-46.
6. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607.
7. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1569-81.
8. Reinisch W. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2017;35(1-2):123-6.
9. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9.
10. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
11. Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):51-8.
12. Evrensel A, Önen Ünsalver B, Ceylan ME. Gut-brain axis and psychiatric disorders. *Current Psychiatry Reviews*. 2018; 14(3):178-86.
13. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*. 2016;167(4):915-32.
14. Balanzá Martínez V. Nutritional supplements in psychotic disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017;45(Suppl):16-25.
15. Evrensel A, Ceylan ME. The gut-brain axis: The missing link in

- depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(3):239-44.
16. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):738-48.
 17. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G. Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol Psychiatry*. 2017; 82(7):472-87.
 18. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:40-8.
 19. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720-6.
 20. Ramirez PL, Barnhill K, Gutierrez A, Schutte C, Hewitson L. Improvements in behavioral symptoms following antibiotic therapy in a 14-year-old male with autism. *Case Rep Psychiatry*. 2013;2013:239034.
 21. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(3):231-7.
 22. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(8):693-702.
 23. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal microbiota transplantation in the treatment of resistance psychiatric disorders. In: Kim YK, ed. *Treatment Resistance in Psychiatry: Risk factors, Biology and Management*, Singapore: Springer-Nature; 2019. p. 369-76.
 24. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-80.
 25. Derogatis LR. *SCL 90 R Administration, scoring and procedures manual II for the revised version and other instruments of the Psychopathology Rating Scales Series*. Chicago: Clinical Psychometric Research; 1986.
 26. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
 27. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res Ther*. 1977;15(5):389-95.
 28. Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, Kitazawa M, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord*. 2018;235:506-12.
 29. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):786-96.
 30. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioral changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016;82:109-18.
 31. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1):10.
 32. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-94.
 33. Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, Kieseppä T, Orešič M, Sabunciyan 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.
 34. Kim YK, Jeon SW. Neuroinflammation and the Immune-Kynurenine Pathway in Anxiety Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(5):574-82.
 35. Jelsness-Jørgensen LP, Frigstad SO, Moum B, Moum B, Grimstad T, Opheim R, et al. Pain may be an important factor to consider in inflammatory bowel disease patients troubled by fatigue. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(5):687-93.