

Tuomas Jääskeläinen

PRE- JA PROBIOOTTIEN KÄYTTÖ AIKUISTEN UNIPOLAARISEN DEPRESSION
HOIDOSSA, SYSTEMAATTINEN KATSAUS

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Tuomas Jääskeläinen

PRE- JA PROBIOOTTIEN KÄYTTÖ AIKUISTEN UNIPOLAARISEN DEPRESSION
HOIDOSSA, SYSTEMAATTINEN KATSAUS

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2023

Vastuuhenkilö: Linnea Karlsson

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

JÄÄSKELÄINEN, TUOMAS: Pre- ja probioottien käyttö aikuisten unipolaarisen depression hoidossa, systemaattinen katsaus

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 28 s.
Kliininen laitos
Maaliskuu 2023

Depressio on psykiatrinen oireyhtymä, joka vaikuttaa monella tavalla sairastuneen somaattiseen ja psyykkiseen terveyteen. Depressio on johtavia invaliditeetin syitä maailmassa sekä kärsimystä, kustannuksia ja kuolleisuutta lisäävä tekijä. Tämänhetkinen depression hoito keskittyy lääkkeisiin, psykoterapiaan ja muihin hoitoihin, esimerkiksi neuromodulaatiohoitoihin. Kolmasosa potilaista ei vastaa ensimmäiseen kokeiltuun lääkkitykseen, ja jopa kuudesosa kärsii yhä depressiosta useiden eri hoitokokeilujen jälkeen, joten tehokkaille hoitomuodoille on tarvetta. Depressiolla on yhteys suolistoon ja sen mikrobistoon niin kutsutun suoli-aivoakselin kautta. Suoli-aivoakseli on käsite, joka kattaa suoliston, keskushermoston, enterisen hermoston, niitä yhdistävät anatomiset rakenteet sekä näiden välillä viestejä kuljettavat fysiologiset ja mikrobiologiset prosessit. Eräs suoli-aivoakselin toimintaa merkittävältä osin säätelevä tekijä on suoliston mikrobiston koostumus. Suolistomikrobistoa kyetään vaihtelevissa määrin muokkaamaan sekä pre- että probiooteilla. Prebiootit ovat pääasiassa hiilihydraattipohjaisia yhdisteitä, joita suoliston mikrobisto kykenee käyttämään ravintonaan. Probiootit ovat tavanomaisimmin *Lactobacillus*- tai *Bifidobacterium*- sukujen bakteereita, jotka muokkaavat suolistobakteeriston lajikoostumusta suotuisampaan suuntaan. Tämän katsauksen tavoitteena oli selvittää, onko pre- ja probioottien käytöstä aikuisikäisten depression hoidossa olemassa tutkimusta ja onko tämänkaltaisen hoidon tehokkuudesta saatu näyttöä näissä tutkimuksissa.

Kyseessä on systemaattinen kirjallisuuskatsaus, joka pohjautuu tietokantahakuun englanninkielisestä alan kirjallisuudesta. Tietokantana käytettiin PubMediä ja mukaan katsaukseen otettiin aikavälillä 2000–2022 julkaistut työt. Katsauksessa keskityttiin tutkimusten tuloksiin, jotka koskivat pre- ja probioottien käyttöä terapeuttisena interventiona depressiota sairastavien aikuisikäisten tutkittavien hoidossa ja mahdollisiin tuloksiin selittäviin tekijöihin.

Katsaukseen sisällytettiin 11 aikuisaineistoissa tehtyä sokkoutettua satunnaistettua vertailukoetta. Tutkimuksista kuudessa saatiin tilastollisesti merkittävä terapeuttilinen vaste probiootille. Viidessä probiootin ja plasebon välillä ei havaittu eroa. Suurimmassa osassa tutkimuksista havaittiin depressio-oireiden lievenemistä sekä probiootteja että plaseboa saaneilla koehenkilöillä. S-adenosyyylimetioniinin kombinoitiin probioottiin osoittautui tehokkaaksi depressio-oireiden lievittämisessä plasebon verrattuna kummassakin tutkimuksessa, joissa yhdistelmää tutkittiin.

Puhtaasti pre- ja probioottien käyttöön depression hoitokeinona keskittyvää tutkimusta on tehty varsin rajallinen määrä tähän mennessä, ja siksi on vaikea tehdä pitkälle meneviä johtopäätöksiä. Suurin osa tähän katsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista oli kestoltaan 4–8 viikon mittaisia. On epäselvää, näkyvätkö vaikutukset näin lyhyessä ajassa tai toisaalta miten pitkään mahdollinen edullinen vaikutus säilyy. Tämän katsauksen perusteella ei voida varmasti sanoa, onko pre- ja probioottien käytöstä kliinisesti merkittävää hyötyä masennuspotilaiden hoidossa, vaikkakin positiivisia tuloksia saatiin osassa tutkimuksista. Positiiviset hoitotulokset koskivat erityisesti lievää ja keskivaiketta masennusta.

Avainsanat: Depressio, suoli-aivoakseli, prebiootit, probiootit

Sisällys

1. JOHDANTO.....	1
1.1. Depressio sairautena.....	1
1.2. Depression patofysiologia.....	2
1.3. Depressio ja suoli-aivoakseli.....	4
1.4. Depression hoito.....	5
1.5. Suoli-aivoakselin säätely pre- ja probioottien avulla.....	6
2. MENETELMÄT.....	8
2.1. Hakumenettely.....	8
2.2. Valintakriteerit ja valintamenettely.....	8
3. TULOKSET.....	11
3.1. Valinta.....	11
3.2. Tutkimusten luonne.....	11
3.3. Interventioiden tulokset.....	12
3.3.1. Probiootit monoterapiana.....	12
3.3.2. Probiootit antidepressantin lisänä.....	16
3.3.3. Prebiootteja koskevat tutkimukset.....	18
3.3.4. Probiootin ja S-adenosyylimetioniinin yhdistelmä.....	20
4. POHDINTA.....	22
LÄHTEET.....	25

1. JOHDANTO

1.1 Depressio sairautena

Depressio on monimuotoinen psykiatrinen oireyhtymä, joka ilmenee yksilöllisesti, kuitenkin joukkona oireyhtymälle tyypillisiä oireita. Keskeistä depressiolle on suurimman osan ajasta masentunut mieliala, poikkeava väsymys tai vähentyneet voimavarat ja aloitekyvyn lasku sekä heikentynyt kyky kokea mielihyvää. Lisäksi potilailla voidaan todeta itseluottamuksen tai omanarvontunnon vähenemistä, itsesyytöksiä, itsetuhoisuutta, keskittymisvaikeuksia, psykomotoriikan kiihtymistä tai hidastumista sekä unen ja ruokahalun muutoksia. Depressio vaihtelee vaikeusasteeltaan lievästä vaikeaan oireiden määrän ja luonteen mukaan. (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022.)

Suomessa depression vuosittainen esiintyvyys aikuisväestössä (18–65-vuotiaat) on 5–7 %. Naiset sairastuvat depression miehiä 1,5–2 kertaa yleisemmin (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022.) Maailmanlaajuisesti depression prevalenssi vaihtelee maittain. Keskimääräisen elinikäisen prevalenssin arviot vaihtelevat 1,5–19,0 % välillä tutkimuksesta riippuen ja on keskimäärin noin 10 %. 12 kuukauden prevalenssiarviot vaihtelevat välillä 0,8–5,8 % (Kessler 2012.) Depressio on yhteydessä kohonneeseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen kroonisten sairauksien sekä kohonneen itsemurhariskin kautta. Depressio lisää riskiä muun muassa sydän- ja verisuonisairauksiin sairastumiseen (Seligman ja Nemeroff 2015; Kessler 2012.) Depressio on yhteydessä myös huonoon taloudelliseen ja akateemiseen menestykseen, matalampaan työllisyyteen sekä ongelmiin ihmissuhteissa ja perhe-elämässä (Kessler 2012). WHO on listannut depression maailman johtavaksi invaliditeetin syyksi ja arvioi depressiota sairastavien määräksi maailmassa noin 300 miljoonaa ihmistä (*Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*, n.d.). Depression insidenssi on ollut maailmanlaajuisesti kasvusuuntainen, vuosina 1990–2017 Global Burden of Disease -tietokantaan kirjattujen depressiotapausten määrä kasvoi 162 miljoonasta 241 miljoonaan, mikä tarkoittaa noin 49 prosentin kasvua (Liu ym. 2020). Depressio on täten mittava globaali psyykkistä ja fyysistä terveyttä heikentävä tekijä sekä kärsimyksen ja kustannusten aiheuttaja.

1.2 Depression patofysiologia

Depression patofysiologia on monimuotoinen. Biologisilla, sosiaalisilla ja psykologisilla tekijöillä on vaikutusta depression kehittymiseen (Ménard ym. 2016; Malhi ja Mann 2018.) 1900-luvun puolivälissä kehitetyn monoamiinihypoteesin mukaan depressio johtuu vähintäänkin osittain monoamiineiksi kutsuttujen hermovälittäjäaineiden, joihin lukeutuvat muun muassa serotoniini, dopamiini ja noradrenaliini, poikkeavasta määrästä ja vaikutuksesta keskushermostossa. Hypoteesia tukee muun muassa monoamiinioksideasin estäjien sekä trisyklisen masennuslääkkeiden tehokkuus depression hoidossa, sillä näiden vaikutus perustuu monoamiinien hermovälittäjäaineena toimimisen säätelyyn. Myös muiden lääkkeiden, kuten SSRI- ja SNRI-lääkkeiden vaikutus perustuu monoamiinien toiminnan säätelyyn (Malhi ja Mann 2018.)

Toinen depression kannalta merkittävä biologinen kokonaisuus on niin kutsuttu HPA-akseli, eli hypotalamuksen, aivolisäkkeen ja lisämunuaisten muodostama endokriininen järjestelmä. HPA-akseli säätelee elimistön hormonaalista vastetta stressille. Hypotalamus erittää kortikotropiinia vapauttavaa hormonia ja vasopressiinia vasteena elimistön kohtaamaan stressiin, eli homeostaasia uhkaaviin muutoksiin elinympäristössä tai elimistössä. Kortikotropiinia vapauttava hormoni ja vasopressiini säätelevät aivolisäkkeen erittämän kortikotropiinin määrää. Kortikotropiini puolestaan säätelee glukokortikoidien, erityisesti kortisolin erittymistä lisämunuaisten kuorikerroksesta. Kortisoli on ihmisen tärkein stressihormoni ja se säätelee muun muassa tulehdusvastetta, keskushermoston prosesseja kuten muistia, sekä elimistön energia-aineenvaihduntaa. Lisämunuaisten, aivolisäkkeen ja hypotalamuksen välillä toimii palautesäätelyjärjestelmien verkko, jonka kautta kortisolipitoisuuden nousu veressä vähentää kortikotropiinin ja sen eritystä stimuloivien hormonien erittymistä ja siten lopulta kortisolipitoisuuden nousua (Misiak ym. 2020.) Depressiopotilailla havaitaan tavallista korkeampia kortisolipitoisuuksia, minkä ajatellaan johtuvan muun muassa liiallisesta kortisolinerityksestä vasteena stressiin sekä heikentyneestä palautesäätelystä aivolisäkkeen ja hypotalamuksen tasolla (Malhi ja Mann 2018). Psykkisesti stressiä aiheuttavien elämäntapahtumien, kuten vakavan sairastumisen, taloudellisen ahdingon, väkivallan uhriksi joutumisen tai läheisen menettämisen, yhteys depression on osoitettu (Malhi ja Mann 2018).

Depressio on yhteydessä elimistön systeemiseen inflammaatioon (Beurel ym. 2020; Malhi ja Mann 2018). Tulehdus on immuunijärjestelmän aktivaatiosta seuraava tila, jonka kautta elimistö pyrkii suojautumaan vaurioita ja taudinaiheuttajia vastaan. Tulehdusta välittää elimistössä joukko erilaisia välittäjäaineita, joihin lukeutuvat muun muassa sytokiinit, kuten interleukiinit, esimerkiksi IL-6. Niiden rooli on hidastaa tai kiihdyttää tulehdusvastetta muun muassa aktivoimalla immuunijärjestelmän soluja ja kutsumalla niitä vaurion tai taudinaiheuttajan luokse. Aivojen verenkierto on erillinen muun elimistön verenkierrosta niin kutsutun aivoveriesteen vuoksi. Aivoverieste läpäisee aineita, yhdisteitä ja soluja valikoivasti, minkä vuoksi esimerkiksi veressä kiertävät immuunisolut eivät kaikissa olosuhteissa pääse perifeerisestä verenkierrosta aivojen verenkiertoon. Aivojen immuunijärjestelmä toimii siksi osin itsenäisesti muun muassa gliasolujen kautta, jotka ovat keskushermostossa esiintyviä immuunisoluja. Depressiopotilailla havaitaan korkeampia veren sytokiinien ja akuutin faasin, eli akuutissa tulehdusreaktiossa vereen erittyvien proteiinien pitoisuuksia kuin terveillä verrokeilla, esimerkiksi IL-6:n, TNF:n ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) tapauksissa. Autoimmuunitulehduksista ja vakavista infektioista kärsivillä potilailla tavataan myös muuta väestöä useammin depressiota. Perifeerisessä kierrossa olevat sytokiinit voivat aktivoida tulehdusvastetta aivoissa, mikäli ne ylittävät aivoveriesteen, vaikuttaen esimerkiksi hermosoluihin tai gliasoluihin. Ne voivat myös vaikuttaa keskushermostoon epäsuorasti esimerkiksi vagus-aivohermon afferenttien ratojen välityksellä (Beurel ym. 2020; Malhi ja Mann 2018.)

Depressioon voi liittyä psykoottisuutta eli aisti- tai ajatusharhoja, ja se voi esiintyä samanaikaisesti psykoosisairauden kanssa (Upthegrove ym. 2017). Depressioon yhdistetyt molekyyläriset mekanismit keskushermostossa ovat osin päällekkäisiä psykoosisairauksien, kuten skitsofrenian kanssa, erityisesti dopamiinijärjestelmän häiriöiden osalta (Grace 2016; Nakamura 2022). Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä vuorottelevat masennusjaksot ja voimakkaat kohonneen mielialan jaksot eli maniat, ja vaikka masennusjaksot ovatkin piirteiltään samankaltaisia unipolaarisen depression kanssa, näitä kahta tautimuotoa pidetään eri sairauksina. On myös huomattava, että depression kaltaisia oireita voi esiintyä somaattisissa sairauksissa, kuten esimerkiksi endokrinologisissa häiriöissä (esimerkiksi hypotyreoosi), ravitsemuksellisissa puutostiloissa (esimerkiksi B12-vitamiinin tai foolihapon puutos) ja erityistilanteissa kuten

päihteidenkäytön yhteydessä ja synnytyksen jälkeen (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022.)

1.3 Depressio ja suoli-aivoakseli

Depressiolla on yhteys niin sanotun suoli-aivoakselin toimintaan (Chang ym. 2022). Suoli-aivoakseli on käsite, jota käytetään kokonaisuudesta, joka sisältää suoliston, enterisen hermoston eli suolistossa olevan hermoston, keskushermoston, näitä yhdistävät hermoston rakenteet sekä mikrobiologiset ja fysiologiset prosessit, jotka yhdistävät näitä elimiä ja rakenteita toisiinsa ja toimivat niiden välisenä viestinvälittäjänä.

Keskushermostolla on yhteys suolen motiliteettiin, eritykseen, immuunitoimintaan ja mikrobistoon hermostollisten, endokriinisten sekä immunologisten reittien kautta. Hermostollisena välittäjänä toimii suoliston laaja hermoverkko (enteerinen hermosto), autonominen hermosto ja erilaiset hermoradat, kuten vagaalinen hermo sekä selkäydinhermot, jotka yhdistävät enterisen hermoston keskushermostoon. Toinen kommunikaatioreitti suoliston ja aivojen välillä on epäsuora, sentraalisen verenkierron välityksellä, esimerkiksi kortisolin ja sytokiinien kautta tapahtuva kommunikaatio (Margolis ym. 2021)

Suolistomikrobisto on ihmisen monimuotoisin ja suurin mikrobisto ja keskeinen osa suoli-aivoakselin toimintaa. Se koostuu noin 30 biljoonasta mikrobista ja kattaa yli 60 mikrobisukua. Pääasiassa suoliston mikrobisto koostuu bakteereista, vaikkakin se sisältää myös arkkeja, hiivoja, viruksia sekä muita mikrobeja. Myös suolistomikrobiston ja keskushermoston välillä tapahtuu viestintää useiden reittien kautta. Keskushermosto voi vaikuttaa suoraan suolistomikrobistoon esimerkiksi säätelemällä stressivälitteisesti virulenssigeenien ilmentymistä ja toisaalta epäsuorasti autonomisen hermoston kautta säätelemällä suoliston motiliteettia, eritystä ja immuunitoimintaa. Suolistomikrobisto puolestaan tuottaa aineenvaihduntatuotteinaan neurologisesti ja endokriinisesti aktiivisia yhdisteitä, kuten gamma-aminovoihappoa (GABA), noradrenaliinia, dopamiinia ja keskeisenä serotoniinia (5-HT), jotka eivät kulkeudu keskushermostoon mutta vaikuttavat paikallisesti säädellen esimerkiksi suoliston seinämän läpäisevyyttä, suolistohormonien eritystä, suolten epiteelisolujen toimintaa ja enterisen hermoston toimintaa (Margolis ym. 2021.)

Suolistomikrobiston muutokset ovat yhteydessä sekä suoliston toiminnan että mielen terveyden häiriöihin. On esimerkiksi havaittu sekä ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavien että depressiopotilaiden suolistomikrobiston koostumuksen poikkeavan terveiden verrokkien suolistomikrobiston koostumuksesta, joskaan ei aina johdonmukaisesti samalla tavalla (Margolis ym. 2021.) Eläinkokeissa on onnistuttu provosoimaan depressiivisiä oireita terveissä rotissa siirtämällä niiden suolistoon depressiivisiä oireita ilmentävien rottien suolistomikrobeja, mikä viittaa syy-yhteyteen suolistomikrobiston koostumuksen ja depression välillä (Margolis ym. 2021). Mikäli suolistomikrobiston normaalitila häiriintyy esimerkiksi antibioottien, infektioiden, stressin tai elämäntapojen vuoksi, voi tapahtua muutoksia suolistomikrobiston ja isäntäeliön suoliston tai isäntäeliön hermoston välisessä kommunikaatiossa, tai suolistomikrobiston tuottamissa aineenvaihduntatuotteissa. Näitä muutoksia voivat olla esimerkiksi vagushermon kautta tapahtuvan viestinnän muutokset, immuunijärjestelmän toimintaan vaikuttavat muutokset, kuten sytokiinipitoisuuksien nousu tai lasku, neuroaktiivisten aineenvaihduntatuotteiden, kuten GABAn ja dopamiinin, lisääntyminen tai vähentyminen suolistossa tai muiden mikrobiston aineenvaihduntatuotteiden, kuten lyhytketjuisten rasvahappojen erityksen muutokset. Tällä tavalla suolistomikrobiston koostumuksen ja toiminnan muutokset voivat aiheuttaa elimistössä epänormaaleja hermostollisia, hormonaalisia, metabolisia ja immunologisia reaktioita, joilla voi olla vaikutusta depression kehittymiseen erityisesti HPA-akselin ja tulehdustilan kautta (Chang ym. 2022.)

1.4 Depression hoito

Depression nykyisillä hoitomuodoilla hoitotulokset jäävät valitettavan usein epätydyttäväiksi. Depression vuoksi hoitoon hakeutuminen on sitä todennäköisempää mitä vaikeampaa ja pitkäkestoisempaa oireilu on ollut. Tämä vaikeuttaa sairauden hoitamista lievässä vaiheessa, jolloin se todennäköisesti reagoisi hoitoon paremmin. Suomessa depression hoito koostuu tällä hetkellä lääkehoidosta, psykososiaalisesta hoidosta, joka sisältää psykososiaalisen tuen ja psykoterapian eri muodot, ja vähemmässä määrin muista biologisista hoidoista, joihin lukeutuvat muun muassa neuromodulaatiohoidot. Lääkeaineryhmiä, joita käytetään depression hoidossa ovat muun muassa selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t), trisykliset

masennuslääkkeet ja joukko muita lääkkeitä, kuten esimerkiksi monoamiinioksidaasin estäjät (MAO-inhibiittorit) ja noradrenaliinin sekä serotoniinin kautta vaikuttavat lääkkeet (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022.)

Hoitoon vastaamattoman masennuksen määritelmästä on jonkin verran epäselvyyttä alan kirjallisuudessa (Gaynes ym. 2020). Suomessa käytössä on termi 'lääkeresistentti depressio', jolla tarkoitetaan kahdesta adekvaatista lääkekokeilusta huolimatta jatkuvaa depressiota (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022). Jopa kolmasosa depressiopotilaista ei reagoi ensimmäiseen kokeiltuun antidepressanttilääkkeeseen, noin 20 % depressiopotilaista ei parane 2 vuoden kuluessa sairauden puhkeamisesta ja jopa 15 % potilaista on huomattavan masentuneita useiden farmakologisten ja psykososiaalisten hoitokokeilujen jälkeen (Berlim ja Turecki, 2007). Ensi kertaa sairastetun depression uusiutumiskahden riski on noin 50 % ja mikäli kyseessä on toinen sairastettu depressio, uusiutumiskahden riski on noin 80 % (Bircusa ja Iacono, 2007). Depression nykymuotoisessa hoidossa ongelmia aiheuttavat myös lääkehaitat sekä rajoitettu saatavuus psykoterapeuttisten ja ei-lääkkeellisten biologisten hoitojen osalta. Kaikilla masennuslääkkeillä on tyypillisiä ja tunnettuja haittoja, ja noin 10–15 % potilaista keskeyttää lääkkeiden käytön hoidon akuuttivaiheessa haittavaikutusten vuoksi. (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022.) On siis ilmeistä, että uusille tehokkaille depression hoitomuodoille on tarvetta.

1.5 Suoli-aivoakselin säätely pre- ja probioottien avulla

Suoli-aivoakselin ja depression välinen yhteys on herättänyt kiinnostusta suoliston kautta toimivien terapeuttisten interventioiden kehittämiseen (Chang ym. 2022). Suoliston mikrobisto muotoutuu syntymän jälkeen ja varhaislapsuudessa ja muuttuu verrattain vähän tämän jälkeen. Suolistomikrobistoa on pyritty kuitenkin muokkaamaan aikuisikäisillä mielialan kannalta suotuisammaksi muun muassa ulostesiirtojen ja pre- sekä probiootteja sisältävien lisäravinteiden kautta (Margolis ym. 2021.) Probiootit ja prebiootit ovat mikrobiomiin vaikuttavia eliöitä, aineita tai valmisteita, joilla pyritään parantamaan isäntäeliön terveyttä (Sanders ym. 2019). Probiootit ovat tavallisimmin Bifidobacterium- tai Lactobacillus-sukuun kuuluvia bakteereita, joita nautitaan suun kautta. Myös muita bakteerilajeja tutkitaan potentiaalisina probiootteina. Probioottien vaikutus perustuu niiden

erittämiin yhdisteisiin, suoliston seinämää vahvistaviin ja entsyymitoimintaa parantaviin ominaisuuksiin ja kanssakäymiseen suoliston mikrobiston sekä isännän elimistön kanssa. Probiotit esimerkiksi kilpailevat vähemmän edullisten bakteerien ja mikrobien kanssa ravinnosta ja elintilasta suolistossa, vähentäen siten niiden määrää ja elinkelpoisuutta. Maitohappobakteerit, esimerkiksi Lactobacillus- ja Bifidobacterium-suvun bakteerit tuottavat aineenvaihduntansa lopputuotteena maitohappoa, mikä laskee suolen luumenin pH:ta ja vaikeuttaa siten patogeenien lisääntymistä ja selviytymistä suolistossa. Probiotibakteerit tuottavat suoliston toiminnan kannalta hyödyllisiä entsyymejä, kuten laktaasia, stimuloivat musiinin tuotantoa ja tukevat epiteelisolujen terveyttä ja sitä kautta ylläpitävät tervettä suolen seinämää. Lisäksi ne vaikuttavat edullisesti immuunijärjestelmään esimerkiksi stimuloimalla fagosytoosia ja moduloimalla vasta-aineiden vastetta (Sanders ym. 2019.)

Prebiotit ovat puolestaan ravinnon mukana saatavia tai muuten suun kautta nautittavia yhdisteitä, joita suoliston mikrobisto voi käyttää ravintonaan ja joilla on positiivisia vaikutuksia isännän terveyteen suoli-aivoakselin toimintaa säätelevien aineenvaihduntatuotteiden ja terveyden kannalta suotuisten mikrobilajien yksilömääräisen lisääntymisen kautta. Nykyään käytössä olevat prebiotit ovat pääasiassa hiilihydraattipohjaisia (Gibson ym. 2017.) Muillakin yhdisteillä, kuten polyfenoliyhdisteillä ja tyydyttymättömillä rasvahapoilla saattaa olla prebioottisia ominaisuuksia. (Sanders ym. 2019). Myös tavallisessa ravinnossa on sekä probioottisia mikrobeja, että prebioottisia yhdisteitä. Muun muassa hapanmaitotuotteissa ja fermentoiduissa ruoissa esiintyy luonnostaan maitohappobakteereita. Erilaisten kasvien sisältämät sulamattomat ravintokuidut toimivat suolistossa prebiootteina ja suoliston mikrobisto käyttää niitä ravintonaan (Hijová ym. 2019.) Probiotien käytölle on näyttöä kliinisesti erityisesti lasten ja osin aikuisten gastroenterologisissa vaivoissa, kuten antibootin aiheuttamassa ripulissa, nekrotisoivassa koliitissa ja H. pylori -infektioissa. Aivo-, kardiovaskulaari- ja metabolisissa sairauksissa näyttö on toistaiseksi puutteellista (Sanders ym. 2019.)

Tässä tutkimuksessa oletettiin, että pro- ja prebiooteilla voidaan saada aikaan kliinisesti havaittava terapeuttinen efekti depressiopotilaiden hoitoon käytettynä. Opinnäytetyön tavoite on selvittää tämänhetkisen tutkimustiedon valossa, onko aikuisten depression

hoidosta pre- ja/tai probioottien avulla näyttöä, ja jos on, kuinka vakuuttavaa tämä näyttö on. Tämä opinnäytetyö on systemaattinen kirjallisuuskatsaus, joka toteutettiin etsimällä aihetta käsittelevää kirjallisuutta PubMed-tietokannasta. Katsauksessa keskityttiin tutkimustuloksiin interventioiden vaikutuksista, käytettyihin interventioihin ja löydöksiä selittävien tekijöiden pohtimiseen. Kaksisuuntainen mielialahäiriö rajattiin katsauksen ulkopuolelle.

2. MENETELMÄT

2.1. Hakumenettely

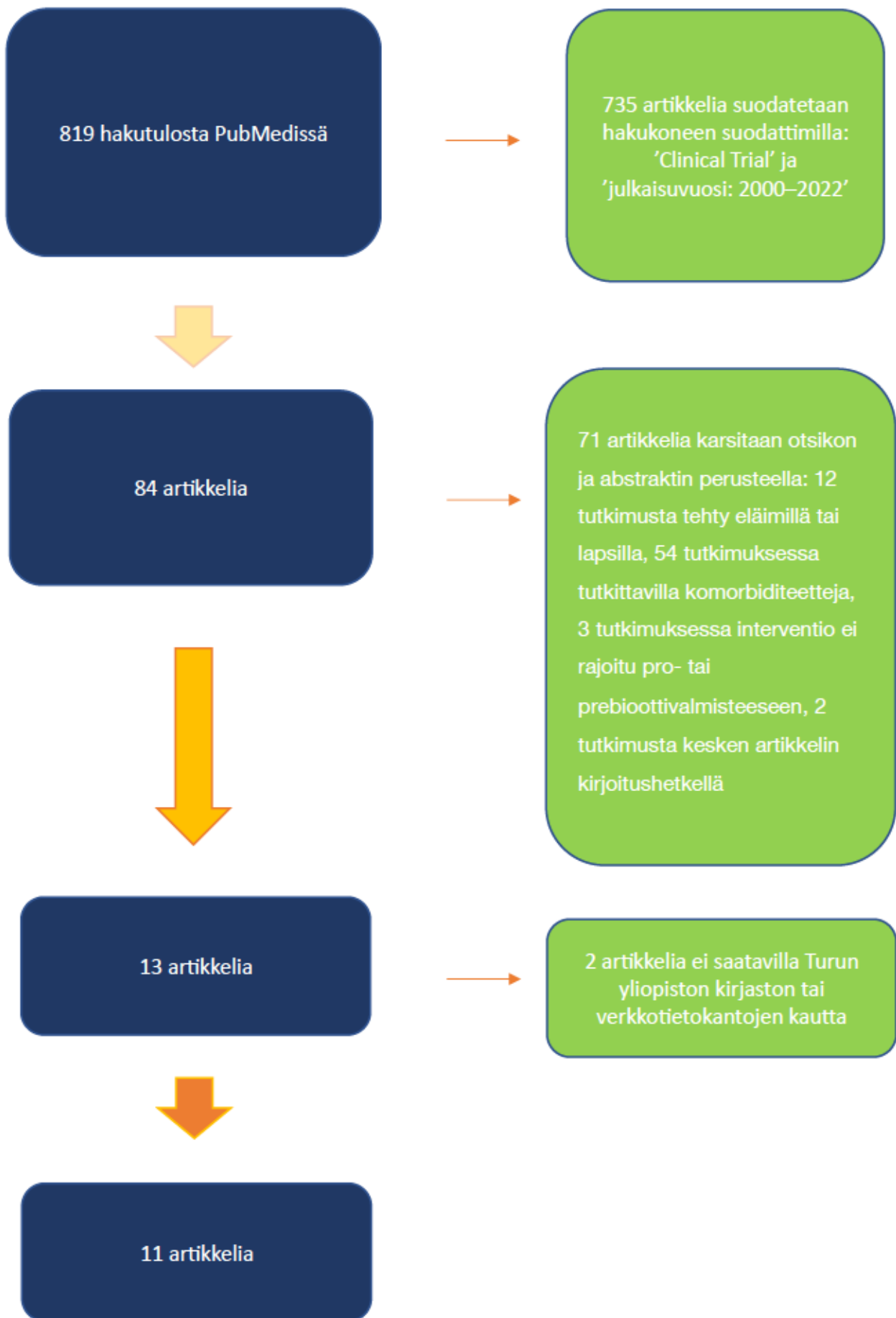
Katsausta varten suoritettiin systemaattinen haku PubMed-tietokantaa käyttäen joulukuussa 2022. Haussa käytettiin hakusuotimia, jotka näyttivät vain kliiniset tutkimukset ja 2000-luvulla julkaistut artikkelit. Hakulausekkeena käytettiin seuraavia hakusanoja: (probiotic* OR prebiotic*) AND ("mood disorder" OR depress* OR "affective disorder").

2.2. Valintakriteerit ja valintamenettely

Katsaukseen sisällytettiin yli 18-vuotiailla ihmisillä tehdyt satunnaistetut kliiniset tutkimukset unipolaarisen depression hoidosta pre- ja/tai probiooteilla. Artikkeleista tuli käydä ilmi masennuksen diagnosoimiseen käytetty menettely, käytetty pro- tai probiootti sekä tutkittavien määrä. Artikkeleiden tuli olla englanninkielisiä ja julkaistu 2000-luvun puolella ja niissä kuvatuissa tutkimuksissa tuli olla yli 20 tutkittavaa.

Katsauksesta suljettiin pois kokeet, joissa tutkittiin eläimiä, lapsia tai nuoria (alle 18-vuotiaita), tutkimukset, joissa tutkittavilla oli merkittäviä psyykkisiä tai somaattisia komorbiditeetteja masennuksen rinnalla (esimerkiksi ahdistuneisuus- tai syömishäiriöitä tai merkittäviä somaattisia sairauksia), artikkelit, jotka eivät olleet saatavilla Turun yliopiston kirjaston tai verkkotietokannan kautta, tutkimukset, joissa depressio ei ollut määritelty diagnostisella haastattelulla tai standardoidulla kyselylomakkeella, artikkelit, joissa tutkimus oli julkaisuhetkellä kesken sekä tutkimukset, joissa hoitona käytettiin muuta kuin pelkästään pre- tai probiootteja.

Artikkelit käytiin läpi otsikot ja abstraktit lukien. Läpikäynnin ja karsinnan suoritti yksi ihminen. Haku- ja karsintaprosessi kirjattiin ylös ja käytiin läpi yhdessä syventävien opintojen opinnäytetyön ohjaajan kanssa. Keskeinen tieto artikkeleista taulukoitiin. Artikkeleista kirjattiin ylös otsikko, ensimmäinen kirjoittaja, julkaisuvuosi, maa, tutkimuksen kesto, tutkimusasetelma, otoskoko, tutkittavien määrä sekä lumelääkettä ja lääkettä saaneiden määrä tutkimuksittain. Lisäksi kirjattiin tutkimuspopulaation luonnehdinta, keski-ikä ja sukupuolijakauma lumelääkettä saaneiden ja lääkettä saaneiden ryhmissä, masennuksen diagnosoimiseen käytetty menetelmä, käytetty pro- ja/tai prebiootti, intervention vaikutusten analysointiin käytetyt mittarit (outcome measures), tulokset sekä artikkeleissa esitetyt johtopäätökset. (Kuva 1.)



Kuva 1: Vuokaavio artikkelien valinnasta

3. TULOKSET

3.1.Valinta

Ennen hakusuotimien käyttöä hakulausekkeella löydettiin 819 artikkelia. Näistä yksi oli julkaistu ennen 2000-lukua. 734 artikkelia karsiutui hakusuotimella, joka sisällytti automaattisesti vain kliiniset tutkimukset. Kaikkiaan hakusuotimia käyttäen löydettiin 84 artikkelia vuosilta 2000–2022. Tämän jälkeen siirryttiin lukemaan artikkelien otsikot ja abstraktit. 12 tutkimusta karsittiin, sillä niissä tutkimuspopulaatio koostui eläimistä tai lapsista. 54 tutkimuksessa tutkittavilla oli komorbiditeetteja depression rinnalla tai tutkittava sairaus ei ollut depression. Kolmessa tutkimuksessa potilaat saivat toista hoitoa depression pre- ja probioottien rinnalla. Tutkimuksista kaksi oli kesken artikkelin kirjoitushetkellä. Kaksi artikkelia ei ollut saatavilla Turun yliopiston kirjaston tai verkkotietokantojen kautta. Kaiken kaikkiaan karsinnan jälkeen katsaukseen soveltuvia artikkeleita oli 11 kappaletta. Kaikki valikoituneet artikkelit olivat englanninkielisiä, ja kuvattujen tutkimusten otoskoko oli yli 20.

3.2.Tutkimusten luonne

Kaikki tutkimukset olivat satunnaistettuja vertailukokeita (randomized controlled trial). Yksi tutkimuksista oli triplasokkoutettu, kymmenen muuta tutkimusta kaksoissokkoutettuja. Yksi tutkimuksista oli ristikkäinen tutkimusasetelmaltaan. Kaikissa tutkimuksissa oli vertailuryhmä, joka sai lumelääkettä. Tutkimusten kesto vaihteli 28 päivästä 12 kuukauteen. 8 tutkimusta asetettiin kestoltaan 4–9 viikkoon. Yhdessä tutkimuksessa oli kontrolliryhmä, jolla ei ollut depressionia. Kymmenessä tutkimuksessa kaikilla tutkittavilla oli depression. Kaikissa tutkimuksissa interventiona käytettiin probioottivalmistetta ja yhdessä tutkimuksessa lisäksi prebioottia omana erillisenä interventiona. Katsaukseen sisällytetyt artikkelit on julkaistu vuosina 2016–2022. Osallistujien keski-ikä vaihteli 35,1 vuoden ja 51,3 vuoden välillä. Satunnaistettujen tutkittavien määrä oli pienimmässä otoksessa 40 tutkittavaa ja suurimmassa 110 tutkittavaa. Tutkimusten koehenkilöiden sukupuolijakauma painottui pääosin naisiin. Depression diagnosointimenetelminä käytössä oli DSM-4, DSM-5, BDI-II, DASS, MADRS, M.I.N.I-haastattelu, HDRS, PHQ sekä HAMD. Kymmenessä tutkimuksessa depression diagnosoivat psykiatri. Yhdessä tutkimuksessa diagnoosi perustui kyselylomakkeisiin ja psykologin arvioon (Romijn et al., 2017). Kaikissa tutkimuksissa käytettiin probiootteina maitohappobakteereita. Valmisteet,

bakteerilajit ja bakteereiden määrä valmisteanneista kohti vaihtelivat tutkimuksesta toiseen.

3.3. Interventioiden tulokset

Taulukko 1: Yhteenveto depressio-oireiden vähenemisestä pro- ja prebioottivalmisteilla toteutetulla interventiolla plasebovalmisteseen verrattuna tutkimuskohtaisesti

	Tulos	Tutkimusten määrä	Viitteet
depressio-oireiden väheneminen	Probiootti > plasebo	6	(Akkasheh ym. 2016; Kazemi ym. 2019; Saccarello ym. 2020; Schaub ym. 2022; Tian ym. 2022; Ullah ym. 2022)
	Prebiootti > plasebo	0	
	Plasebo > probiootti	0	
	Plasebo > prebiootti	0	
	Ei eroa ryhmien välillä, interventiona probiootti	5	(Chahwan ym. 2019; Kazemi ym. 2020; Reininghaus ym. 2020; Romijn ym. 2017; Zhang ym. 2021)
Ei eroa ryhmien välillä, interventiona prebiootti	1	(Kazemi ym. 2019, 2020)	

3.3.1 Probiootit monoterapiana

Neljässä tutkimuksessa probioottivalmistetta käytettiin interventiona koehenkilöillä, joilla ei ollut käytössä masennuslääkettä. Kolmessa näistä tutkimuksista probioottien ja plasebon välillä ei havaittu eroa tehossa (Chahwan ym. 2019; Romijn ym. 2017; Zhang

ym. 2021). Yhdessä probiootti osoittautui plaseboa tehokkaammaksi (Akkasheh ym. 2016). Kaikissa tutkimuksissa havaittiin depressio-oireiden lieventymistä tutkimuksen aikana sekä plasebo- että probioottiryhmissä.

Chahwanin ym. (2019) suorittamassa triplasokkoutetussa satunnaistetussa vertailukokeessa 71 depressio-oireista kärsivää koehenkilöä jaettiin satunnaisesti joko probioottivalmistetta (n=34, naisia 61,8 %, keski-ikä 36,65 ± 11,75) tai plaseboa (n=37, naisia 75,7 %, keski-ikä 35,49 ± 12,34) saaviin ryhmiin. Tutkittavat seulottiin rekrytointivaiheessa BDI-II kyselylomaketta käyttäen. Pisterajana tutkimukseen rekrytoimiseksi käytettiin BDI-II > 12 pistettä. Tutkittavat rekrytoitiin Sydneyn teknillisen yliopiston kampuksella 12 kuukauden aikana. Lisäksi tutkimukseen rekrytoitiin 20 henkilön kontrolliryhmä (naisia 75 %, keski-ikä 35,95 ± 11,74), joilla ei ollut viitteitä depressiosta (BDI-II ≤ 10 pistettä). Tutkittavat haastateltiin M.I.N.I.-protokollan mukaan depressiodiagnoosin asettamiseksi, ja heidät jaettiin lievän/keskivaikean tai vaikean depression alaryhmiin oireiden perusteella. Lisäksi heillä teetettiin kyselylomakkeita, mukaan lukien BDI-II, BAI ja DASS-21-kyselyt, joita käytettiin intervention psykologisen vaikuttavuuden mittareina. Tutkittavat antoivat myös ulostenäytteet suolistomikrobiston koostumuksen analysointia varten. Tutkittavat saivat kotiin 8 viikon annokset probiootti- tai plasebovalmistetta, riippuen siitä, kumpaan interventoryhmään he kuuluivat. Käytetty probioottivalmiste (Ecologic® Barrier, Winclove probiotics) sisälsi *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifido- bacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 ja *Lactococcus lactis* W58 -bakteerikantoja, ja tutkittavat nauttivat valmistetta kaksi kertaa päivässä koko tutkimusperiodin ajan ja kävivät viikon välein kontrolloitavana mielialan ja sivuvaikutusten osalta. Tutkimuksen lopussa tutkittavat palauttivat uuden ulostenäytteen ja vastasivat uudelleen tutkimuksen alussa teetettyihin kyselyihin sekä olivat klinikon haastateltavana. Tutkittavat kävivät lisäksi kuukauden kuluttua seurantakäynnillä, joka toteutettiin saman haastatteluprotokollan mukaisesti. Tutkimushypoteesi oli, että probiootti lieventäisi depressio-oireita plaseboon verrattuna enemmän erityisesti lievästä depressio-oireistosta kärsivien joukossa. Lopullisessa analyysissä depressio-oireet BDI-II:lla mitattuna vähenivät sekä probioottia että plaseboa saaneissa ryhmissä. Probioottia ja plaseboa saaneiden ryhmien välillä ei kuitenkaan

havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa depressio-oireiden vähenemisessä tutkimusjakson saati seurantajakson lopuksi. Myöskään depression vakavuuden mukaan jaetuissa alaryhmissä ei eroa oireiden lievenemisessä havaittu. Ei-depressiivisen kontrolliryhmän ulostenäytteitä verrattiin depressiivisten koehenkilöiden ulostenäytteisiin. Kontrolliryhmän ja depressiivisten koehenkilöiden välillä ei löydetty merkitsevää eroa suolistomikrobiston koostumuksessa.

Romijn ym. (2017) tutkivat *Lactobacillus helveticus* R0052:n ja *Bifidobacterium longum* R0175:n (CNCM strain I-3470) bakteereista koostuvan probiootin vaikutusta depressio-oireiden lievityksessä. 79 uusiseelantilaista tutkittavaa rekrytoitiin verkon välityksellä toteutetulla kyselyllä, jossa laskettiin QIDS-SR16- ja DASS-42-kyselyiden pisteet ja valikoitiin tutkittavat, joiden pisteet ylittivät ennalta asetetut pisterajat (QIDS-SR16 \geq 11 p., DASS-42 \geq 14 p. masennus-alaosiossa). Tutkittavilla ei saanut olla ollut masennuslääkitystä käytössä edeltävän 4 viikon aikana, mutta psykoterapeuttinen kontakti hyväksyttiin, mikäli se oli jatkunut yli 6 kuukauden ajan. Antibioottihoito tutkimuksen aikana oli este tutkimukseen osallistumiselle. Tutkittavat jaettiin probioottia saaviin (n=40, naisia 80 %, keski-ikä 35,8 \pm 14) ja plaseboa saaviin (n=39, naisia 77 %, keski-ikä 35,1 \pm 14,5) ryhmiin. Tutkittavat tapasivat tutkimuksen alussa ja lopussa psykologin, joka suoritti tutkittaville haastattelun, jonka perusteella depression vaikeusaste määritettiin. Lisäksi tutkittavat antoivat verinäytteet. Tutkimuksen kesto oli 8 viikkoa, jonka aikana tutkittavat nauttivat päivittäin yhden annoksen heille määrättyä probiootti- tai plasebovalmistetta. Intervention tulosta arvioitiin alussa ja lopussa tehdyn MADRS-kyselyn pisteiden muutoksella. Yli 60 % väheneminen pisteissä tulkittiin positiiviseksi vasteeksi. Myös QIDS-SR16-masennuskyselyä ja iCGI -kyselyä käytettiin arvioimaan intervention tehoa. Tutkimuksessa ei havaittu merkitsevää eroa probiootti- ja plaseboryhmien välillä millään käytetyistä mittareista. Probioottiryhmässä 60 % laskun MADRS-pisteissä saavutti 9 henkilöä, plaseboryhmässä 10 henkilöä.

Akkasheh ym. (2016) tutkivat *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* sekä *Bifidobacterium bifidum* -bakteereita sisältävän probioottivalmisteen vaikutusta depressiopotilaiden mielialaan. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu satunnaistettu vertailukoe. Koehenkilöiksi valittiin 40 DSM-IV-kriteerein diagnoosin saanutta 20–55-vuotiasta depressiopotilasta Karganghadin yliopistollisesta sairaalasta Iranista.

Koehenkilöt jaettiin probioottiryhmään (n=20, naisia 85 %, keski-ikä $38,3 \pm 12,1$) ja plaseboryhmään (n=20, naisia 85 %, keski-ikä $36,2 \pm 8,2$). Tutkimuksen kesto oli 8 viikkoa, jonka aikana tutkittavia ohjeistettiin olemaan muuttamatta ruokailu- ja liikuntatottumuksiaan ja olemaan käyttämättä muita ravintolisiä tutkijoiden jakamien lisäksi. Myöskään tutkimustuloksiin potentiaalisesti vaikuttavia lääkityksiä ei sallittu. Komplianssia mitattiin pyytämällä tutkittavia palauttamaan käyttämättä jääneet probiootti- tai plaseboannokset tutkimuksen lopuksi. Yli 90 % jaetuista annoksista oli tutkimuksen lopuksi käytetty kummassakin ryhmässä. Pääasiallisena mittarina hoidon vaikuttavuudelle käytettiin alussa ja lopussa tehtyjen BDI-21 kyselyiden pisteiden muutoksia. Myös verikokeita otettiin alussa ja lopussa metabolisten markkereiden tutkimiseksi. Tutkimuksen lopussa probioottiryhmässä BDI-pisteet olivat laskeneet tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin plaseboryhmässä ($-5,7 \pm 6,4$ probioottiryhmässä vs. $-1,5 \pm 4,8$ plaseboryhmässä, $P = 0.001$). Probioottiryhmässä havaittiin lisäksi tilastollisesti merkitsevää laskua seerumin insuliinipitoisuudessa ja herkässä CRP:ssä, sekä HOMA-IR-insuliiniresistenssimittauksessa.

Zhangin ym. (2021) tekemässä kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa vertailukokeessa tutkittiin probioottivalmisteen vaikutusta depressiopotilaiden ummetusvaivaan.

Tutkittaviksi valittiin 18–60-vuotiaita DSM-5-kriteerien mukaan psykiatrin asettaman depressiodiagnoosin saaneita potilaita. Lisäksi tutkittavilla tuli olla Rooma-IV-kriteeristön mukainen ummetus ja heidän BMI:nsä tuli olla välillä 18,5–29,9. Tutkittavat eivät saaneet olla käyttäneet antidepressanttilääkityksiä tutkimusta edeltäneinä kahtena viikkona.

Tutkimukseen rekrytoitiin 82 osallistujaa, joista lopulliseen analyysiin päätyi 69. Tutkittavat jaettiin probioottiryhmään (analyysivaiheessa n=38, naisia 63 %, keski-ikä $45,8 \pm 12,3$) ja plaseboryhmään (analyysivaiheessa n=31, naisia 65 %, keski-ikä $49,7 \pm 9,6$). Käytetty probioottivalmiste oli rasvaton fermentoitu maitotuote ja se sisälsi *Lactocaseibacillus paracasei* YIT 9029 -bakteereita ($1,0 \times 10^{10}$ CFU/päiväannos). Plasebovalmiste oli maultaan, koostumukseltaan ja ravintosisällöltään identtinen probioottivalmisteen kanssa, mutta ei sisältänyt bakteereita. Tutkimusinterventio kesti 9 viikkoa, jonka aikana tutkittavat nauttivat heille valikoitua valmistetta (probiootti tai plasebo) päivittäin. Tutkittavilta kerättiin veri- ja ulostenäytteet interventiojakson alussa ja lopussa, ja lisäksi he kävivät kaksi kertaa kontrollikäynnillä, 3. ja 6. tutkimusviikon kohdalla. Pääasiallinen intervention tehokkuuden mittari oli ummetuskysely PAC-SYM-pisteiden muutos. Lisäksi tutkittiin

HAMD- ja BDI-pisteiden muutosta. PAC-SYM-kokonaispisteissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä intervention lopussa. Yksittäisiä kysymyksiä tarkasteltaessa havaittiin kuitenkin ummetusoireiden helpottaneen probioottiryhmässä plaseboryhmää enemmän. HAMD- ja BDI-pisteet laskivat sekä probiootti- että plaseboryhmässä, eikä ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Seerumista mitattu pro-inflammatoristen sytokiinien pitoisuus oli matalampi probioottiryhmässä plaseboryhmään verrattuna tutkimuksen lopussa.

3.3.2 Probiotit antidepressantin lisänä

Kolmessa tutkimuksessa probioottivalmistetta verrattiin plaseboon tilanteessa, jossa kaikilla tutkittavilla oli ennestään masennuslääkitys käytössä. Kahdessa näistä tutkimuksista probiootti vähensi depressio-oireita plaseboa tehokkaammin (Schaub ym. 2022; Tian ym. 2022). Yhdessä tutkimuksessa eroa plasebon ja probiootin välillä ei havaittu (Reininghaus ym. 2020). Kaikissa tutkimuksissa sekä probiootti- että plaseboryhmissä tapahtui depressio-oireiden vähenemistä tutkimuksen aikana.

Reininghaus ym. (2020) tutkivat probioottivalmisteen (OMNi-BiOTiC® Stress Repair, Winclove) vaikutusta depressiopotilaiden mielialaan. Tutkimukseen rekrytoitiin 82 depressiopotilasta Grazin yliopistollisen sairaalan psykiatriselta osastolta. Heidät jaettiin probioottia plaseboa saaviin ryhmiin. Lopullisessa analyysissä oli 61 potilasta, probioottiryhmässä $n=28$ (naisia 71 %, keski-ikä $43 \pm 14,31$) ja plaseboryhmässä $n=33$ (naisia 81,8 %, keski-ikä $40,11 \pm 11,45$). Tutkimus kesti 28 päivää. Käytetty probioottivalmiste sisälsi *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W22, *L. casei* W56, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. salivarius* W24 ja *L. lactis* W19 -bakteereita. Lisäksi valmisteessa oli 125 mg D-Biotiinia (B7-vitamiini), 30 mg peltokortea, 30 mg kalakollageenia ja 30 mg keratiinimatriksia. Jotta plasebovalmiste olisi vertailukelpoinen probioottivalmisteen kanssa, siihen lisättiin samat ainesosat lukuunottamatta bakteereita. Depression diagnosoivat psykiatri, ja hoidon tuloksia arvioitiin alussa ja lopussa tehtyjen HAMD-arviointiasteikon sekä BDI-II ja SCL-90-R-kyselyiden avulla. Lisäksi potilaiden verestä mitattiin zonuliinipitoisuutta, jonka avulla pyrittiin arvioimaan suoliston läpäisevyyttä, ja potilailta kerättiin ulostenäytteet suolistomikrobiston koostumuksen määrittämiseksi. Potilaat jatkoivat tutkimuksen aikana osastohoitoon kuuluvaa lääkitystään, johon kuului myös masennuslääkkeitä. Kummassakin ryhmässä

tapahtui paranemista depressio-oireiden osalta, mutta merkitsevää eroa probiootti- ja plaseboryhmien välillä ei havaittu. Zonuliinipitoisuusmittauksissa ei löydetty merkitsevää eroa ryhmien välillä, mutta suolistomikrobiston beetadiversiteetissä havaittiin kuukauden intervention jälkeen tilastollisesti merkitsevä ero probiootti- ja plaseboryhmien välillä.

Tian ym. (2022) tutkivat *Bifidobacterium Breve* CCFM1025 -bakteeria sisältävän probioottivalmisteen vaikutusta plaseboon verrattuna depression hoidossa. Tutkimukseen valittiin yli 18-vuotiaita kiinalaisia depressiopotilaita, joilla depressiodiagnoosin kriteerinä käytettiin yli 14 pisteen tulosta HDRS-24-asteikolla mitattuna. Myös potilaita, joilla oli vaikea unihäiriö ja merkittävä taipumus depression lääkäriin arvioon mukaan sisällytettiin tutkimuspopulaatioon. Kaikkiaan tutkimuksen lopussa tutkittavia oli 45, jotka oli jaettu probioottiryhmään (n=20, naisia 70 %, keski-ikä 51,32 ± 16,11) ja plaseboryhmään (n=25, naisia 50 %, keski-ikä 48,15 ± 13,96) Tutkimuksessa ei rajattu pois SSRI-lääkkeiden samanaikaista käyttöä. Käytetty probioottivalmiste oli identtinen plasebovalmisteen kanssa koostumukseltaan ja maultaan. Tutkimus kesti 4 viikkoa (28 päivää). Hoidon tuloksia arvioitiin HDRS-24 (Hamilton Depression Rating Scale-24), MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) ja BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)-asteikoilla. Arvioinnin suoritti psykiatri potilaan haastattelun yhteydessä. Lisäksi tutkimuksessa arvioitiin potilaiden gastrointestinaalioireita, seerumin koostumusta verinäytteiden perusteella sekä suolistomikrobiston koostumusta ulostenäytteiden perusteella. Tutkimuksen aikana kummankin ryhmän depressio-oireet lievenivät, mutta probioottiryhmässä tapahtui tilastollisesti merkitsevästi suurempi oireiden lieveneminen. Tämä havaittiin sekä HDRS-24- että MADRS-pisteissä. Myös gastrointestinaalioireet noudattivat samaa kaavaa. Helpotusta tapahtui kummassakin ryhmässä, mutta probioottiryhmässä oireet helpottivat enemmän. Probioottiryhmässä havaittiin korkeampia serotoniini (5-HT) -pitoisuuksia ja pienempiä 5-HIAA-pitoisuuksia, mutta seerumin inflammatorisissa sytokiinipitoisuuksissa tai kortisolipitoisuuksissa ei nähty eroa ryhmien välillä.

Schaub ym. (2022) tutkivat probiootin käyttöä add-on terapiana, eli tavanomaiseen masennuslääkitykseen yhdistettynä, depression hoidossa. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu satunnaistettu vertailukoe. Probioottia verrattiin plasebovalmisteseen, joka oli identtinen probioottivalmisteen kanssa bakteereita

lukuunottamatta. Käytetty probioottivalmiste (Vivomixx®, Mendes SA, Sveitsi) sisälsi kahdeksaa bakteerilajia: *Streptococcus thermophilus* NCIMB 30438, *Bifidobacterium breve* NCIMB 30441, *Bifidobacterium longum* NCIMB 30435, *Bifidobacterium infantis* NCIMB 30436, *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30442, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30437, *Lactobacillus paracasei* NCIMB 30439 ja *Lactobacillus delbrueckii* alalaji *Bulgaricus* NCIMB 30440. Probioottibakteereiden määrä valmisteessa oli 900 miljardia CFU/päiväannos. Tutkittaviksi valittiin yli 18-vuotiaita Baselin (Sveitsi) yliopistollisen sairaalan psykiatrisen osaston potilaita, joilla oli diagnosoitu depressio (ICD-10 kriteerien mukaan F31.3-F34), joiden HAM-D-kyselyn pisteet olivat yli 7 ja joiden depressiota hoidettiin tutkimushetkellä sairaalan käytäntöjen mukaan tavanomaiseen tapaan. Tutkimukseen rekrytoitiin 60 potilasta, joista analysoitiin lopulta 47. Tutkittavat jaettiin probioottia (n=21, naisia 67 %, keski-ikä 39,43 ± 11,45) ja plaseboa (n=26, naisia 50 %, keski-ikä 38,77 ± 10,32) saaviin ryhmiin. Tutkimusinterventio kesti 4 viikkoa (31 päivää), ja tätä seurasi 4 viikon seurantajakso, yhteensä tutkimuksen kesto oli 8 viikkoa. Intervention tuloksia arvioitiin HAMD-pisteiden muutoksella, ja lisäksi BDI-, GSRS- (gastrointestinaalioireet) sekä STA1 (ahdistus) -kyselyillä. Lisäksi tutkittavien suolistomikrobistoa analysoitiin ulostenäytteen pohjalta (16S RNA-analyysi), ja tutkittaville tehtiin aivojen kuvantamistutkimuksia osana tutkimusta. Kyselytutkimukset teetettiin tutkittavilla tutkimusintervention alussa, lopussa ja seuranta-ajan päätyttyä. Sekä probiootti- että plaseboryhmässä HAMD-pisteissä tapahtui laskua sekä alkupisteen ja intervention päättymisen että alkupisteen ja seuranta-ajan päättymisen välillä. Probioottiryhmässä laskua pisteissä tapahtui tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin plaseboryhmässä. Aivokuvantamislöydöksinä (fMRI) havaittiin harmaan aineen määrän lisääntymistä sulcus calcarinuksessa ja muutoksia putamenin aktivaatiossa emotioita käsiteltäessä probioottia käyttäneessä ryhmässä.

3.3.3 Prebiootteja koskevat tutkimukset

Vain yksi tutkimuksista sisälsi hoitokokeilun prebiootilla.

Kazemi ym. (2019) tutkivat probiootti- ja prebioottivalmisteen tehokkuutta masennuksen hoidossa plaseboon verrattuna. Tutkimukseen rekrytoitiin 110 Teheranin yliopistollisen sairaalan (Bahman hospital) psykiatrista potilasta. Potilaiden tuli olla 18–50-vuotiaita, heillä tuli olla lievän tai keskivaikean depression diagnoosi ja heidän tuli olla käyttäneet

masennuslääkitystä (fluoksetiini, sertraliini, sitalopraami tai amitriptyliini) tutkimusta edeltäneen 3 kuukauden ajan. Depressiodiagnoosin asetti psykiatri. Tutkittavat jaettiin kolmeen ryhmään, joista yksi ryhmä sai plaseboa (n=36, naisia 66,7 %, keski-ikä $36 \pm 8,47$), yksi probioottivalmistetta (n=38, naisia 71,1 %, keski-ikä $36,15 \pm 7,85$) ja yksi prebioottivalmistetta (n=36, naisia 75 %, keski-ikä $37,35 \pm 7,97$). Probioottina käytettiin valmistetta, joka sisälsi *L. helveticus* R0052 ja *B. longum* R0175 (CNCM strain I-3470) - bakteereita (Lallemand Health Solutions, Mirabel, Kanada). Plasebovalmiste oli identtinen probioottivalmisteen kanssa, muttei sisältänyt bakteereita. Prebioottivalmiste sisälsi galakto-oligosakkaridia ja makuaineita. Tutkittavat nauttivat yhden annoksen ryhmänsä mukaista valmistetta päivittäin 8 viikon ajan. Heiltä otettiin alussa ja lopussa verinäytteet ja he vastasivat BDI-II kyselyyn. Lisäksi potilaat kirjasivat kolmen päivän ravinnonsaantinsa ja arvioivat fyysisen aktiivisuuden määrää IPAQ-lomakkeella tutkimusjakson alussa ja lopussa. Potilaiden BMI määritettiin tutkimusjakson alussa ja lopussa. Hoidon psykiatrista vaikuttavuutta arvioitiin BDI-II-kyselyn pisteiden muutoksen avulla. Probioottiryhmässä tapahtui tilastollisesti merkitsevä lasku BDI-II-pisteissä plaseboryhmään verrattuna. Ryhmien välinen ero pisteissä oli 18 % tutkimuksen lopussa. Alussa eroa näiden kahden ryhmän välillä ei ollut. Prebiootilla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta BDI-II-pisteisiin plaseboon verrattuna.

Samasta aineistosta julkaistiin toinen artikkeli (Kazemi ym. 2020) jossa keskityttiin tutkittavien ruokahalun, ravitsemus- ja liikuntatottumusten sekä kehonkoostumuksen muutoksiin. Ruokahalua mitattiin VAS-asteikolla (visual analog scale) neljän muuttujan suhteen: halu syödä, nälkä, kylläisyys ja täyttymisen tunne. Tutkimuksen aikana fyysinen aktiivisuus väheni kaikissa ryhmissä (prebiootti-, probiootti- sekä plaseboryhmä), eikä ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. 'Halu syödä' kasvoi probioottiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi erityisesti tutkimusjakson loppuvaiheessa. Näläntunteessa nähtiin myös nousutrendiä probioottiryhmässä, joka ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää. Kylläisyydessä ja täyttymisen tunteessa ei havaittu muutosta tai eroa ryhmien välillä. BMI:ssä tai painossa ei tapahtunut muutosta tai nähty eroa ryhmien välillä. Energiansaanti lisääntyi probiootti- ja plaseboryhmissä, mutta väheni prebioottiryhmässä. Vain prebiootti- ja probioottiryhmän välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä. Rasvansaanti väheni prebioottiryhmässä probioottiryhmään verrattuna, mutta

prosenttiosuutena kokonaisenergiansaannista rasvansaanti pysyi prebioottiryhmässä samana tutkimuksen alussa ja lopussa. Verestä mitattu leptiinipitoisuus nousi tilastollisesti merkitsevästi prebioottiryhmässä prebioottiryhmään verrattuna, mutta kaikkien ryhmien välisessä vertailussa tilastollisesti merkitsevää eroa ei ollut.

3.3.4 Probiootin ja S-adenosyylimetioniinin yhdistelmä

Kahdessa tutkimuksessa käytettiin S-adenosyylimetioniinia (SAME) liitännäishoitona probiootin rinnalla (Saccarello ym. 2020; Ullah ym. 2022). Kummassakin tutkittiin yhdistelmän vaikutusta lievään ja keskivaikeaan depression. Yhdistelmä osoittautui näissä tutkimuksissa tehokkaaksi. Molemmat tutkimuksista olivat Italiassa tehtyjä. Tutkimuksissa potilailla ei ollut käytössä depressiolääkitystä.

Saccarello ym. (2020) tutkivat S-adenosyylimetioniinin (SAME:n) ja probioottivalmisteen vaikutusta lievän ja keskivaikean depression hoidossa. Kyseessä oli kaksoissokkoutettu satunnaistettu vertailukoe. 6 viikkoa kestäneeseen tutkimukseen rekrytoitiin ja satunnaistettiin 89 ICD-10 mukaisen depressiodiagnoosin saanutta 18–60-vuotiasta potilasta. Tutkittavilla ei saanut olla psykiatrisia komorbiditeetteja eikä antidepressanttilääkitystä tutkimuksen aikana. Lisäksi tutkittavilla teetettiin rekryointivaiheessa Z-SDS-kysely (Zung Self-Rating Depression Scale), josta saadun pistemäärän tuli olla välillä 41–55 pistettä. Tutkittavat jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai probiootti + SAME -valmistetta (n=45, naisia 84,4 %, keski-ikä $48,6 \pm 10,67$) ja toinen plasebovalmistetta (n=44, naisia 79,5 %, keski-ikä $47,5 \pm 11,90$). Käytetty probioottivalmiste sisälsi *L. plantarum* HEAL9 -bakteereita (1×10^9 CFU/annos) ja 200 mg SAME:a. Data-analyysi suoritettiin kolmella tavalla: 1. Intention to treat eli kaikki tutkimukseen satunnaistetut koehenkilöt, joille jaettiin interventiovalmiste ja jotka osallistuivat vähintään yhteen mittaukseen lähtötilanteen jälkeen. 2. Per protocol (n=79), eli kaikki ne koehenkilöt, jotka suorittivat tutkimusintervention suunnitellusti ilman merkittävää poikkeamaa tutkimusprotokollasta. 3. Varotoimena kaikki ne koehenkilöt, jotka ottivat vähintään yhden annoksen heille jaettua valmistetta. (n=89). Tutkimusintervention tehokkuuden mittarina käytettiin ensisijaisesti Z-SDS-pisteiden muutosta. Probiotti + SAME -ryhmässä Z-SDS pisteet laskivat tilastollisesti merkitsevästi

enemmän kuin plaseboryhmässä sekä 2. että 6. viikon kohdalla mitattuna. Tämä efekti nähtiin sekä ITT- että PP-kohorteissa.

Ullah ym. (2022) tutkivat S-Adenosyylimetioniinia sisältäneen probioottivalmisteen vaikutusta subkliinistä ja lievää & keskivaikeaa depressiota sairastavien potilaiden depressio-oireisiin. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu satunnaistettu vertailukoe ja tutkimusasetelmaltaan ristikkäinen (crossover). Tutkittavat (n=82, satunnaistettu n=65) olivat 18-65-vuotiaita ja heillä oli joko subkliininen depressio (lievä mielialan lasku ja PHQ-9 kyselyssä < 9 pistettä) tai lääkehoitoon joko siedettävyyden tai tehottomuuden vuoksi huonosti vastannut lievä tai keskivaikea depressio (PHQ < 15). Käytetty probioottivalmiste (Probiopositive®, Truffini & Reggè Farmaceutici S.r.l., Italia) sisälsi useita bakteerilajeja, joista tärkeimmät olivat *Lactobacillus helveticus* Rosell®- 52 ja *Bifidobacterium longum* Rosell®- 175. Lisäksi valmisteessa oli 200 mg/annos S-Adenosyylimetioniinia (SAME). Plasebovalmiste oli identtinen probioottivalmisteen kanssa, lukuun ottamatta bakteereita ja SAME-lisää. Tutkittavat jaettiin A- ja B-ryhmiin. Kumpikin ryhmä sai ensin 4 viikon ajan plasebovalmistetta. Tämän jälkeen siirryttiin interventiovaiheeseen. A-ryhmään kuuluneet (n=32, naisia 59 %, keski-ikä miehet 43,77 ± 12,83 ja naiset 33,63 ± 13,66) saivat ensin probioottia 3 kuukauden ajan, jonka jälkeen he eivät saaneet kuukauteen mitään valmistetta, ja tämän jälkeen he saivat 3 kuukauden ajan plasebovalmistetta. B-ryhmälle (n=33, naisia 58 %, keski-ikä miehet 40,5 ± 17,8 ja naiset 37,2 ± 14,5) tehtiin käänteinen interventio, eli he saivat 3 kuukauden ajan plaseboa, minkä jälkeen he olivat kuukauden ilman valmistetta, ja saivat sitten 3 kuukauden ajan probioottivalmistetta. Kuukauden odotusajan tarkoitus oli antaa tutkittavien elimistölle aikaa palautua homeostaattiseen tilaan edellisen intervention jäljiltä, jotta sen vaikutukset eivät lomittuisi seuraavaan interventiojaksoon. 7 kuukauden interventiojakson jälkeen potilaita seurattiin 6 viikon ajan. Interventioiden tuloksia arvioitiin PHQ-9- ja HAMD-kyselyiden pistemäärien muutosten avulla. Ensimmäisten neljän viikon aikana tapahtui tilastollisesti merkitsevää vähenemistä HAMD-pisteissä kummassakin ryhmässä, viitaten plasebovaikutukseen. Tämä ei kuitenkaan muuttanut kliinisesti potilaiden depression vaikeusasteen luokitusta. Interventiovaiheen ensimmäisessä mittauspisteessä ei havaittu eroa A- ja B-ryhmien välillä, mistä pääteltiin, että plasebo- ja probioottiryhmien osallistujat eivät poikenneet toisistaan depression vaikeusasteen osalta. Interventiovaiheessa HAMD- ja PHQ-9-

pisteissä havaittiin huomattava lasku probioottiryhmässä (HAMD 12 -> 7, PHQ-9 8 -> 4; P < 0,001). Plaseboryhmässä laskua ei tapahtunut.

4. POHDINTA

Depressio on monimuotoinen psykiatrinen oireyhtymä, jonka inhimilliset ja taloudelliset kustannukset ovat maailmanlaajuisesti huomattavat. Depression nykyhoito keskittyy lääkehoitoon ja muuhun biologiseen hoitoon (esimerkiksi neuromodulaatiohoidot) sekä psykososiaalisiin hoitoihin. Depression yhteys suolistomikrobistoon suoli-aivoakselin kautta on herättänyt kiinnostusta hoitaa depressiota pre- ja probioottien avulla suolistomikrobistoon vaikuttamalla. Oletimme tässä katsauksessa, että pro- ja prebioottivalmisteilla saataisiin aikaan plaseboa parempi vaste depression oireiden lievittämisessä. Selvää näyttöä tälle ei saatu. Kuudessa tutkimuksessa probiootti oli plaseboa tehokkaampi, viidessä taas eroa valmisteiden tehossa ei nähty. Yhteenveto tutkimuksissa saavutetuista tuloksista depressio-oireiden vähenemisessä on esitetty taulukossa 1. Käytetty probioottivalmisteen tyyppi tai probioottibakteerien määrä päiväannosta kohden ei poikennut johdonmukaisesti muista tutkimuksista niissä tutkimuksissa, joissa positiivinen vaste saatiin. Tutkimushenkilöiden keski-ikässä, sukupuolijakaumassa tai määrässä ei ollut huomattavaa eroa positiivisen tuloksen havainneissa tutkimuksissa muihin tutkimuksiin verrattuna. Myöskään tutkimusintervention kesto, depressio-oireiden mittareina käytetyt kyselylomakkeet ja menetelmät tai tutkimusprotokolla ei eronnut selkeästi niissä tutkimuksissa, joissa positiivinen tulos probiootilla saatiin verrattuna niihin tutkimuksiin, joissa positiivista tulosta ei saatu. Koehenkilöiden sisäänotto- tai poissulkukriteerit eivät poikenneet johdonmukaisesti niissä tutkimuksissa, joissa saatiin positiivinen hoitotulos verrattuna niihin, joissa positiivista tulosta ei saatu. Yhteistä positiivisen tuloksen löytäneiden tutkimusten välillä on, että niissä kaikissa tutkittiin probiootin vaikutusta lievään tai keskivaikeaan masennukseen. Näyttöä vaikean masennuksen hoidosta probiooteilla ei siis tässä katsauksessa löytynyt.

Kaikissa tutkimuksissa tapahtui oireiden lievenemistä ja vähenemistä sekä plasebo- että probioottiryhmässä ja arviointia vaikeuttaa ei-masentuneiden kontrolliryhmien puuttuminen. Voisi kuitenkin olettaa, että rutiini ja kokemus hoidetuksi tulemisesta, sekä sosiaalinen kontakti tutkimukseen osallistumisen myötä vaikuttavat suotuisasti

depressiopotilaiden vointiin (Erzen ja Çikrikci 2018). Yhdessäkään tutkimuksessa probiootti ei vaikuttanut epäedullisesti tutkittavien depressio-oireisiin plaseboon verrattuna.

Tutkimuksessa, jossa ei-depressiivinen kontrolliryhmä oli mukana, verrattiin ei-depressiivisen kontrolliryhmän suolistomikrobiston koostumusta depressiivisten koehenkilöiden interventiota edeltävään suolistomikrobiston koostumukseen ulostenäytteistä analysoituna (Chahwan ym. 2019). Eroa suolistomikrobiston koostumuksessa ei havaittu. Tutkimuksessa ei myöskään havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta interventioon osallistuneiden koehenkilöiden suolistomikrobiston koostumuksessa intervention päätyttyä.

Vain yhdessä tutkimuksista käytettiin interventiona prebioottivalmistetta, ja tämän käytöllä ei ollut plaseboon tai probioottiin verrattuna edullista vaikutusta depressio-oireiden lievenemisessä (Kazemi ym. 2019, 2020). Tässä tutkimuksessa probiootilla saavutettiin plaseboon verrattuna positiivinen hoitovaste lievässä ja keskivaikeassa depressiossa.

Kahdessa tutkimuksessa käytettiin S-adenosyyylimetioniinia (SAME) liitännäishoitona probiootin rinnalla (Saccarello ym. 2020; Ullah ym. 2022). Kummassakin tutkittiin yhdistelmän vaikutusta lievään ja keskivaikeaan depressioniin. Yhdistelmä osoittautui näissä tutkimuksissa tehokkaaksi. Molemmat tutkimuksista olivat Italiassa tehtyjä. Tutkimuksissa potilailla ei ollut käytössä depressiolääkitystä. SAME on kehossa luontaisesti esiintyvä yhdiste, joka osallistuu metylaatioreaktioihin, hermovälittäjäaineiden synteesiin ja metaboliaan ja mahdollisesti epigeneettiseen säätelyyn. Sitä on käytetty depression hoidossa muun muassa Italiassa, vaikkakin se luokitellaan lisäravinteeksi USA:ssa, eikä sillä ole virallista käyttöaihetta depression hoidossa. SAME:n on osoitettu provosoivan maniaa bipolaarihäiriöisillä. Tyypillisesti käytetyt annokset vaihtelevat välillä 200–1600 mg vuorokaudessa (Galizia ym. 2016.)

Tutkimuspopulaatiot olivat huomattavan naisvaltaisia, naisten osuuden ollessa keskimäärin 2/3 tutkittavista. Tämä heijastaa depression esiintyvyyttä väestössä ylipäätään, huomioiden että depressio on noin 1,5–2 kertaa yleisempää naisilla kuin

miehillä. (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022). Tutkimusten potilasmateriaali oli melko homogeenistä, koostuen aikuisikäisistä potilaista, joiden keski-ikä oli 35–50 ikävuoden välillä kymmenessä yhdestätoista tutkimuksesta. Suuri osa tutkimuksista keskittyi lievän tai keskivaikean masennuksen hoitoon. Mitä vaikeampi depressio on kyseessä, sitä todennäköisemmin se edellyttää lääkehoitoa (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022). Vaikean depression hoitaminen kokeellisesti hoitomuodolla, jonka tehoa ei ole osoitettu olisi eettisesti kyseenalaista. Tutkimusten kesto oli pääosin 4–9 viikkoa. Vain yksi tutkimuksista kesti yli tämän ajan ja oli 12 kuukauden mittainen (Ullah ym. 2022). On epäselvää, muuttuuko suolistomikrobiston koostumus oleellisesti ja pitkäkestoisesti näin lyhyessä ajassa, vai saavutettaisiinko pidemmällä hoidon kestolla parempia tuloksia. Mahdollisten suotuisten muutosten pysyvyys jäi myös epäselväksi.

Katsauksen vahvuuksiin voi lukea sen, että mukaan valikoituneet tutkimukset olivat koehenkilöiden ominaisuuksien, keston, tutkimusasetelman ja interventioiden osalta varsin samankaltaisia keskenään, ja siten vertailukelpoisia. Tutkimukset oli tehty eri aikaan eri puolilla maailmaa eri populaatioista, mikä lisää edustavuutta.

Katsauksen rajoituksiin lukeutuu muun muassa aihetta käsittelevän kirjallisuuden rajallinen määrä. Suuressa osassa alkuperäisessä haussa löydetystä artikkelista tutkittavilla oli komorbiditeetteja masennuksen rinnalla. Tämä kriteeri sulkee paljon kirjallisuutta katsauksen ulkopuolelle. Puhtaasti unipolaarisen depression hoitoon pre- ja probiooteilla keskittyvää tutkimusta on vähän. On huomioitava myös julkaisuharha, eli taipumus jättää julkaisematta tulokset tutkimuksista, joissa positiivisia tuloksia ei löydetä. Tämä vääristää kirjallisuuden antamaa kuvaa interventioiden tehokkuudesta, antaen todellisuutta optimistisemmän kuvan siitä kuinka toimiva hoitomuoto on kyseessä. Ylipäätään aiheen tutkimista vaikeuttaa depression luonne sairautena, jonka kvantifioiminen on vaikeaa. Masennuksen oirekuvien kirjo on myös laaja. Oireiden väheneminen on jossain määrin subjektiivinen ilmiö, eikä muutos oireissa vielä suoraan kerro muutoksesta fysiologiassa tai taustalla olevissa patofysiologiassa. Käytettävät kyselylomakkeet antavat vain karkean kuvan potilaan kokonaisvoinnista, ja varsinainen diagnostinen arvio tehdään strukturoidulla haastattelulla ja/tai klinikon arvioimana (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2022.) Sekoittavien tekijöiden täydellinen rajaaminen pois potilaiden arjesta tutkimusten

ajaksi on myös haastavaa huomioiden depression epäselvä ja kompleksi etiologia (Ménard ym. 2016), sekä depression ja suolistomikrobistoon vaikuttavien tekijöiden moninaisuus.

Tämän katsauksen tulosten perusteella ei voida varmuudella arvioida, onko pre- ja probioottien käytöstä kliinisesti merkittävää hyötyä depressiopotilaiden hoidossa, vaikkakin positiivisia tuloksia saatiin osassa tutkimuksista. Positiiviset hoitotulokset koskivat erityisesti probiootteja lievää ja keskivaikeaa depressiota. Tämän katsauksen perusteella prebiootteja pitää tutkia lisää depression hoitokeinona, mutta toistaiseksi näyttöä niiden toimivuudesta itsenäisenä hoitomuotona depressiolle ei löytynyt.

LÄHTEET

- Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32(3), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Berlim, M. T., & Turecki, G. (2007). What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. In *European Neuropsychopharmacology* (Vol. 17, Issue 11, pp. 696–707). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.03.009>
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. In *Neuron* (Vol. 107, Issue 2, pp. 234–256). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. In *Clinical Psychology Review* (Vol. 27, Issue 8, pp. 959–985). <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.005>
- Chahwan, B., Kwan, S., Isik, A., van Hemert, S., Burke, C., & Roberts, L. (2019). Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 253, 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>
- Chang, L., Wei, Y., & Hashimoto, K. (2022). Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. In *Brain Research Bulletin* (Vol. 182, pp. 44–56). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>
- Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*. (n.d.).
- Erzen, E., & Çikrikci, Ö. (2018). The effect of loneliness on depression: A meta-analysis. In *International Journal of Social Psychiatry* (Vol. 64, Issue 5, pp. 427–435). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/0020764018776349>

- Galizia, I., Oldani, L., Macritchie, K., Amari, E., Dougall, D., Jones, T. N., Lam, R. W., Massei, G. J., Yatham, L. N., & Young, A. H. (2016). S-adenosyl methionine (SAME) for depression in adults. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 10). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011286.pub2>
- Gaynes, B. N., Lux, L., Gartlehner, G., Asher, G., Forman-Hoffman, V., Green, J., Boland, E., Weber, R. P., Randolph, C., Bann, C., Coker-Schwimmer, E., Viswanathan, M., & Lohr, K. N. (2020). Defining treatment-resistant depression. In *Depression and Anxiety* (Vol. 37, Issue 2, pp. 134–145). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/da.22968>
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 14, Issue 8, pp. 491–502). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 17, Issue 8, pp. 524–532). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>
- Hijová, E., Bertková, I., & Štofilov, J. (2019). Dietary fibre as prebiotics in nutrition. *Central European Journal of Public Health*, 27(3), 251–255. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5313>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 38(2), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., & Djafarian, K. (2020). Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomised clinical trial. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 33(1), 56–65. <https://doi.org/10.1111/jhn.12675>
- Kessler, R. C. (2012). The costs of depression. In *Psychiatric Clinics of North America* (Vol. 35, Issue 1, pp. 1–14). <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.11.005>
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*, 126, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. In *The Lancet* (Vol. 392, Issue 10161, pp. 2299–2312). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Margolis, K. G., Cryan, J. F., & Mayer, E. A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. In *Gastroenterology* (Vol. 160, Issue 5, pp. 1486–1501). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>
- Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. In *Neuroscience* (Vol. 321, pp. 138–162). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
- Misiak, B., Łoniewski, I., Marlicz, W., Frydecka, D., Szulc, A., Rudzki, L., & Samochowiec, J. (2020). The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame

- to gut microbiota? In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vol. 102). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109951>
- Nakamura, S. (2022). Integrated pathophysiology of schizophrenia, major depression, and bipolar disorder as monoamine axon disorder. In *Frontiers in Bioscience - Scholar* (Vol. 14, Issue 1). Bioscience Research Institute. <https://doi.org/10.31083/J.FBS1401004>
- Reininghaus, E. Z., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörkl, S., Bengesser, S. A., Fellendorf, F. T., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-Afschar, B., Schöggel, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V. S., Painold, A., Fitz, W., Brunnmayr, M., Rieger, A., ... Dalkner, N. (2020). Provit: Supplementary probiotic treatment and vitamin b7 in depression—a randomized controlled trial. *Nutrients*, *12*(11), 1–17. <https://doi.org/10.3390/nu12113422>
- Romijn, A. R., Rucklidge, J. J., Kuijter, R. G., & Frampton, C. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *51*(8), 810–821. <https://doi.org/10.1177/0004867416686694>
- Saccarello, A., Montarsolo, P., Massardo, I., Picciotto, R., Pedemonte, A., Castagnaro, R., Brasesco, P. C., Guida, V., Picco, P., Fioravanti, P., Montisci, R., Schiavetti, I., & Vanelli, A. (2020). It is illegal to post this copyrighted PDF on any website. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and *Lactobacillus Plantarum* HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, *22*(4). <https://doi.org/10.4088/PCC.19m02578>
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 16, Issue 10, pp. 605–616). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- Schaub, A. C., Schneider, E., Vazquez-Castellanos, J. F., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J. P. K., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A., & Lang, U. E. (2022). Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>
- Seligman, F., & Nemeroff, C. B. (2015). The interface of depression and cardiovascular disease: Therapeutic implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1345*(1), 25–35. <https://doi.org/10.1111/nyas.12738>
- Tian, P., Chen, Y., Zhu, H., Wang, L., Qian, X., Zou, R., Zhao, J., Zhang, H., Qian, L., Wang, Q., Wang, G., & Chen, W. (2022). *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, *100*, 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.023>
- Ullah, H., di Minno, A., Esposito, C., El-Seedi, H. R., Khalifa, S. A. M., Baldi, A., Greco, A., Santonastaso, S., Cioffi, V., Sperandeo, R., Sacchi, R., & Daglia, M. (2022). Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *156*. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113930>

- Upthegrove, R., Marwaha, S., & Birchwood, M. (2017). Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? *Schizophrenia Bulletin*, *43*(2), 240–244. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw097>
- Zhang, X., Chen, S., Zhang, M., Ren, F., Ren, Y., Li, Y., Liu, N., Zhang, Y., Zhang, Q., & Wang, R. (2021). Effects of fermented milk containing lacticaseibacillus paracasei strain shirota on constipation in patients with depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, *13*(7). <https://doi.org/10.3390/nu13072238>