

Masennus ja suolisto-keskushermosto-akseli

Joel Markkanen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Psykiatria

Maaliskuu 2021

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

MARKKANEN, JOEL: Masennus ja suolisto-keskushermosto-akseli

Opinnäytetutkielma, 30 sivua

Ohjaaja: LT, kliininen opettaja Maarit Pakarinen

Maaliskuu 2021

Avainsanat: masennus, suolisto, suolistomikrobisto, probiootit

Tämä syventävien opintojen opinnäytetyö käsittelee suolisto-keskushermosto-akselin toimintaa ja sen merkitystä masennuksessa. Suolisto-keskushermosto-akselilla tarkoitetaan suolistomikrobien, suoliston toiminnan sekä suoliston alueen hermoston välistä vuorovaikutussuhdetta keskushermoston toiminnan ja ihmisen psyykkisen voinnin kanssa. Työ oli luonteeltaan kirjallisuuskatsaus.

Suoliston mikrobistolla ja suoliston terveydellä tiedetään olevan merkittävä rooli keskushermoston toiminnan ja esimerkiksi tunne-elämän säätelyssä. Tämä yhteys ja sen häiriöt vaikuttavat nykytiedon perusteella voivan olla mukana masennuksen patogeneesissä. Keskushermoston ja suoliston välinen vuorovaikutussuhde vaikuttaa olevan kahdensuuntainen, eli myös mielenterveyden ongelmat voivat johtaa toiminnallisiin muutoksiin suoliston toiminnassa. Suolisto-keskushermostoakselin toimintaan vaikuttavia masennuksen hoitomuotoja ei vielä tunneta.

Keskeisiä suolistoon liittyviä riskitekijöitä masennuksessa on dysbioosi eli suolistoflooran epätasapaino. Useiden tiettyjen mikrobilajien yli- tai aliedustus suolistossa on yhteydessä mielenterveysongelmien, kuten masennuksen tai ahdistuneisuushäiriöiden esiintymisen kanssa. Dysbioosin taustalla voi olla esimerkiksi epädullinen ruokavalio, sikiöaikana tai varhaislapsuudessa koettu voimakas stressi tai traumaattiset kokemukset sekä mikrobilääkkeiden liiallinen käyttö.

Suolistoon kohdistuvista hoidoista masennuksessa on olemassa vasta rajallisesti tutkimusnäyttöä ja suurin osa tutkimuksista on toistaiseksi tehty eläimillä. Eniten on tutkittu erilaisia probioottivalmisteita. Tutkituimpia probiootteja ovat *Lactobacillus* ja *Bifidobacterium*-sukujen bakteerit, joiden käytöllä on saatu lupaavaa alustavaa tutkimusnäyttöä mm. masennuksen subjektiivisten oireiden ja masennus-oirekyselyjen osalta.

Suolisto-keskushermostoakselin ja masennuksen yhteydet ovat tällä hetkellä suuren kiinnostuksen kohteena, joten saamme todennäköisesti jo lähitulevaisuudessa paljon lisää informaatiota tarkemmista mekanismeista suolisto-keskushermosto-akselin toiminnassa ja sen yhteyksistä masennukseen. Nämä löydökset johtavat toivottavasti uusien, suoliston hyvinvoinnin merkityksen huomioivien hoitomuotojen kehittämiseen ja parempiin masennuksen hoitotuloksiin.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine
MARKKANEN, JOEL : Major Depressive Disorder and Gut-Brain-Axis
Thesis, 30 pages
Tutors: Pakarinen Maarit, PhD
March 2021

Keywords: Depression, Gut, Gut flora, Probiotics

This thesis discusses the function of the gut-brain-axis (GBA) and its role in major depressive disorder. The gut-brain-axis consists of a relationship between the gut flora, the function of the gut and the enteric nervous system, and the central nervous system and psychic wellbeing. The thesis was conducted as a literary review.

The gut flora and gut health is known to have a significant and central role in central nervous system's function and for example the regulation of emotion. According to current knowledge this connection and its disturbances may be involved in the pathogenesis of major depressive disorder. The relationship between the central nervous system and the gut seems to be bidirectional meaning that mental illnesses may lead to gut dysfunction leading to a vicious circle. To date there are no specific or effective treatments to target mental illness caused by dysfunction of the gut-brain-axis.

Dysbiosis i.e. imbalance of the gut flora is a central gut-related risk factor for major depressive disorder. Many different species of microbes' under- or overrepresentation in the gut have been shown to correlate with mental illness such as major depressive disorder and anxiety disorders. For example, *Bacteroidales* have been shown to be overrepresented and *Lachnospiraceae* underrepresented in depressed patients. Dysbiosis may be caused by an unhealthy diet (excessive red meat, lack of prebiotics, alcohol), major stress or traumatic events during infancy or early childhood and excessive use of antibiotics.

Only limited research data exists on therapeutic interventions targeting the gut in major depressive disorder. Majority of the studies have been conducted on animals. The most significant therapeutic research subject is currently the use of probiotics in the treatment and prevention of depression. Limited evidence on human subjects exists. The most studied probiotics are *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, which have shown promising results in subjective effects and questionnaires in preliminary studies.

However, more evidence is needed before any therapeutic recommendations can be made. The subject is under great interest so we will most likely have more information on the mechanisms of the gut-brain-axis and its connection to depression. Hopefully this will allow novel treatments of depression that take gut health in to account and lead to better treatment outcomes in depressed patients.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	2
2 MASENNUS JA SEN NYKYISET HOIDON PÄÄPIIRTEET	4
3 SUOLISTO-KESKUSHERMOSTO-VIESTINTÄ	7
3.1 Suoliston permeabiliteetin ja inflammaation yhteys keskushermostoon	7
3.2 HPA-akseli.....	8
3.3 Viestintä aivoista suolistoon.....	10
3.4 Viestintä suolistosta aivoihin	12
4 SUOLISTO-KESKUSHERMOSTO-AKSELI JA MASENNUS.....	14
4.1 Suolistomikrobiston dysbioosi ja masennus.....	14
4.2 Stressi ja suoliston permeabiliteetti	14
5 MASENNUS JA SUOLISTO – SYY-YHTEYKSIEN ETSINTÄ.....	16
5.1 Aiheuttaako masennus muutoksia suolistoflooran koostumuksessa?	16
5.2 Aiheuttavatko suolistoflooran muutokset masennusta?	16
6 PROBIOOTIT JA MUUT SUOLISTOON VAIKUTTAVAT HOIDOT	18
6.1 Probiotit stressissä ja masennuksessa.....	18
6.2 Masennuksen nykyisten hoitojen vaikutus suolistoon	20
7 JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA	21
LÄHDELUETTELO:.....	23

1 JOHDANTO

Masennus on kansanterveydellisesti merkittävä sairaus sekä merkittävin työkyvyttömyyttä aiheuttava mielenterveyden häiriö. Suomessa n. 5-7% väestöstä kärsii masennuksesta vuoden aikana, elämänsä aikana naisista yli 20% ja miehistä yli 10%. (1-3) Masennus on suurimpia työkyvyttömyyden aiheuttajia niin Suomessa kuin maailmalla, lisäksi se aiheuttaa elämänlaadun heikentymistä. (4)

Myös erilaiset suoliston ongelmat ovat hyvin yleisiä ja ne voivat tuottaa suurta subjektiivista kärsimystä. Toiminnallisiin suolisto-ongelmiin lukeutuvat mm. ärtyvän suolen oireyhtymä (Irritable Bowel Syndrome, IBS), toiminnallinen dyspepsia, toiminnallinen ripuli sekä ummetus. Toiminnallisille vatsavaivoille tyypillistä on oireiden pitkäaikaisuus ja kausiluonteisuus. (5) Yleisiä vaivoja ovat myös tulehdukselliset suolistosairaudet (Inflammatory Bowel Diseases, IBD), joiden kaksi päämuotoa ovat Chronin tauti sekä haavainen paksusuolentulehdus (Colitis Ulcerosa).

Suolisto-keskushermosto-akselilla (gut-brain-axis, GBA) tarkoitetaan kahdensuuntaista viestintää keskushermoston ja enterisen hermoston välillä. GBA synnyttää linkin aivojen emotionaalisten ja kognitiivisten keskuksien sekä suoliston toimintojen välille. Viestintä suoliston ja mikrobien sekä aivojen välillä tapahtuu esimerkiksi hermostollisten yhteyksien, endokriinisen viestinnän ja erilaisten neurotransmitterien avulla. Yksi tärkeä reitti, jota pitkin suolisto-keskushermosto-akselin viestintä tapahtuu, ja jolla on osoitettu olevan merkittävä rooli masennuksessa, on hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akseli (HPA-akseli). (6)

Stressi ja masennus on yhdistetty useisiin ruuansulatusjärjestelmän ongelmiin, etenkin toiminnallisiin vatsavaivoihin. (7) Viime vuosina on ilmaantunut paljon tutkimustietoa, joka tukee ruuansulatusjärjestelmän mikrobien sekä ahdistuneisuuden ja masennuksen välistä yhteyttä. (8,9) Joukko uusia tutkimuksia on antanut viitteitä myös yhteydestä dysbioosin ja autismin välillä, esimerkkinä lisääntynyt *Clostridium*-suvun bakteerien määrä suolistossa. (10-12) Vaikutukset suolisto-keskushermosto-akselilla ja erilaisten keskushermoston ongelmien ja suoliston toiminnan välillä näyttävät siis toimivan molempiin suuntiin.

Tässä opinnäytetyössä käydään läpi tämänhetkistä ymmärrystä ja tieteellistä näyttöä suolisto-keskushermosto-akselin toiminnasta ja sen yhteydestä masennuksen patogeneesiin. Alussa käydään läpi masennuksen patofysiologiaa ja masennuksen syy-yhteyksien uusia teorioita, joihin suoliston ja keskushermoston välisen viestinnän merkitys masennuksessa kuuluu. Seuraavaksi käsitellään tarkemmin ihmisen suoliston toimintaa, suolistoflooran merkitystä suoliston hyvinvoinnille sekä kahdensuuntaisen viestinnän solutasen mekanismeja suolistobakteerien ja suoliston sekä keskushermoston välillä. Tämän jälkeen käydään läpi mekanismeja, joilla suoliston toiminnalliset muutokset ja masennuksen patofysiologia ovat yhteydessä toisiinsa. Työn loppuosa keskittyy erilaisiin hoidollisiin interventioihin, joiden avulla on pyritty löytämään masennukseen uusia hoitokeinoja vaikuttamalla suolisto-keskushermosto-akselin toimintaan.

2 MASENNUS JA SEN NYKYISET HOIDON PÄÄPIIRTEET

Masennus on mielialahäiriöihin kuuluva laajakirjoinen psykiatrinen sairaus, jonka tyypillisiin oireisiin kuuluu useita emotionaalisia, kognitiivisia, fyysisiä ja käyttäytymiseen liittyviä ongelmia. Näistä yleisimpiin kuuluvat esimerkiksi alakuloinen mieliala, toivottomuuden ja onnettomuuden tunteet sekä mielenkiinnon menetys tavallisia asioita kohtaan. Näiden oireiden rinnalla esiintyy usein ns. somaattisia oireita kuten väsymystä, unettomuutta ja kipua.

Sairaus luokitellaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan vaikeusasteeseen. Erotusdiagnostiikka etenkin lievän masennuksen ja normaaliin elämään kuuluvien negatiivisten tunteiden välillä on haasteellista. Vaikuttaa siltä, että selkeän rajan vetäminen tavanomaisemman mielialan laskun ja kliinisesti merkittävän masennuksen välille ei ole mahdollista. Masennuksen vakavuus on yhteydessä psyykkiseen toimintakyvyn laskuun ja yhteissairastavuuteen. (13) Oireiden vakavuuden lisäksi diagnostisena apuna voidaan käyttää esimerkiksi niiden kestoa, muiden oireiden esiintymistä sekä esimerkiksi sosiaaliselle ja henkiselle hyvinvoinnille tai arkielämästä selviytymiselle koituvaa haittaa. Masennus heikentää elämänlaatua ja voi vaikeuttaa lähes kaikkia elämän osa-alueita, kuten sosiaalista kanssakäymistä tai työssäkäyntiä. (4)

MASENNUKSEN OIREET:

1	Masentunut mieliala
2	Mielihyvän menetys
3	Uupumus
4	Itseluottamuksen tai itsearvostuksen menetys
5	Kohtuuton itsekritiikki tai perusteeton syyllisyydentunne
6	Itsetuhoiset ajatukset tai käytös
7	Keskittymiskyvyttömyyden tai päättämättömyyden tunne
8	Psykomotorinen hidastuminen tai kiihtyneisyys

9	Unihäiriöt
10	Ruokahalun ja painon muutokset

Masennustilan F32-33 (ICD-10) diagnoosia varten on potilaalla esiinnyttävä vähintään neljä taulukon oireista ainakin kahden viikon ajan. Lisäksi potilaalla on oltava oireista 1-3 vähintään kaksi. (1) (Mukaiilu Duodecimin Psykiatrian oppikirjasta.)

Masennuksen hoito jaetaan akuuttivaiheen hoitoon, jatkohoitoon sekä ylläpitohoitoon. Hoidon tavoitteena on akuuttivaiheessa oireiden häviäminen, jatkohoidon aikana relapsin estäminen ja ylläpito-hoidossa uuden sairausjakson puhkeamisen ennaltaehkäiseminen. (1,4)

Masennuksen akuuttihoidossa voidaan käyttää mm. lääkehoitoa, psykoterapiaa tai joissain tapauksissa esim. valo-hoitoa. Myös liikunnasta on usein apua masennuksesta kärsiville. Lääkehoito ja psykoterapia ovat molemmat osoittautuneet yhtä tehokkaiksi oireiden lievittäjiksi lievässä ja keskivaikeassa masennuksessa. Yhdistettynä ne ovat huomattavasti tehokkaampia ja siksi niiden kombinaation käyttö lievän ja keskivaikean masennuksen hoidossa on suositeltavaa. Lääkehoidon merkitys kasvaa suhteessa taudinkuvan vaikeuteen ja vaikeassa masennuksessa lääkehoitoa tulisi aina käyttää. (1,4)

Masennuksen psykoterapeuttinen hoito on tutkitusti tehokasta sekä akuutissa, että pitkäkestoisessa ja komplisoituneessa masennuksessa. Yleisimpiä masennuksen hoidossa käytettyjä terapiasuuntauksia ovat esimerkiksi kognitiivis-behavioraalinen (CBT), psykodynaaminen sekä interpersoonallinen psykoterapia. Akuutin masennuksen hoidossa 10-20 käynnin lyhytterapia on tutkitusti tehokas. Pitkittyneessä masennuksessa psykoterapeuttinen hoito voi kestää kuukausia tai vuosia. Lievemmissä tapauksissa käytetään myös kolmannen aallon kognitiivisia terapiota kuten ratkaisu- ja voimavarakeskeistä terapiaa tai hyväksymis- ja omistautumisterapiaa. (4)

Yleisimmin käytettyjä masennuslääkkeitä ovat mm. trisykliset masennuslääkkeet kuten amitriptyliini ja SSRI-lääkkeet kuten essitalopraami ja fluoksetiini. Uudempiä käytössä olevia masennuslääkkeitä ovat mm. agomelatiini, mirtatsapiini ja venlafaksiini. Noin kaksi kolmasosa lääkkeiden käyttäjistä saa selkeän vasteen ja lähes puolet tulee käytännössä oireettomiksi 6-8 viikon aikana lääkityksen aloittamisesta. Jatkohoitoon

kuuluu lääkehoito, jonka tulisi jatkua ainakin 6kk siitä, kun potilas on tullut oireettomaksi. Mikäli potilaalla on ollut useampia ja/tai vaikeita masennusjaksoja, ylläpitohoitoa lääkkein käytetään estämään uusien sairausjaksojen puhkeaminen. (1,4)

Huolimatta monipuolisesta ei-farmakologisesta ja farmakologisesta hoidosta, masennuksen hoito epäonnistuu lähes 30%:ssa tapauksista myös silloin kun eri hoitoja yhdistetään keskenään. (14) Nämä löydökset ovat johtaneet tutkijat uudelle löytöretkelle selvittämään ja luomaan uusia kokonaisvaltaisempia malleja masennuksen ymmärtämiseksi ja tehokkaampien hoitomuotojen löytämiseksi. Vaikka masennus on ensisijaisesti mielen ja aivojen sairaus, aivot ja mieli eivät kuitenkaan toimi tyhjiössä vaan jatkuvassa, monimutkaisessa ja monimuotoisessa vuorovaikutussuhteessa muun kehon ja ympäristömme kanssa. Masennuksen yhteys mm. suoliston toimintaan on siis tunnettu jo jonkin aikaa, mutta suoliston terveyden merkitys masennuksen synnyssä on vasta hiljattain noussut merkittäväksi tutkimuskohteeksi.

3 SUOLISTO-KESKUSHERMOSTO-VIESTINTÄ

Suoliston ja suolistomikrobien sekä keskushermoston välistä kahdensuuntaista viestintää tapahtuu useiden erilaisten mekanismien avulla, esimerkiksi hormonaalisten muutosten ja autonomisen hermoston kautta. Masennuksen patogeenisissa kenties merkittävin viestireitti on hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli (HPA-akseli), jonka toiminta vaikuttaa suoliston ja keskushermoston välillä monin eri tavoin. (6)

Viestien vaikutukset voivat välittyä sekä suoria että epäsuoria reittejä pitkin. Suorat vaikutukset ovat esimerkiksi suolen luumenin erittävien solujen tuottamien viestimolekyylien aiheuttamat vasteet mikrobeissa. Epäsuorilla reiteillä tarkoitetaan esimerkiksi hermoston aiheuttamia muutoksia suoliston toiminnassa ja siten bakteerien elinympäristössä. (15)

Tärkeimpiä keskushermoston aikaansaamia toiminnallisia muutoksia suolistossa ovat mm. limantuotannon ja biofilmin muuntelu, muutokset suoliston peristaltiikassa, suolen seinämän permeabiliteetissa (esim. stressin seurauksena) sekä immuunipuolustuksen toiminnassa. (15,16) Lisäksi suolistomikrobistolla ja sen tasapainolla on huomattava vaikutus keskushermoston toimintaan ja sitä kautta mielenterveysongelmien, kuten masennuksen patofysiologiaan. (17) Tärkeimpiä näistä mekanismeista ovat mm. neurotransmittereiden kuten serotoniinin ja gamma-aminovoihapon (GABA) sekä neurokasvutekijän (BDNF) erityys, suoliston läpäisevyyden säätely, suoliston limakalvon solujen välisten tiiviiden liitosten ylläpito, suoliston sensoristen neuronien säätely, mikrobien aineenvaihduntatuotteet sekä suoliston limakalvon immuunipuolustuksen säätely.

3.1 Suoliston permeabiliteetin ja inflammaation yhteys keskushermostoon

Suoliston limakalvoesteen (intestinal barrier) tehtävä on säädellä ravinteiden, veden ja elektrolyyttien siirtymistä suolen luumenista verenkiertoon ja toisaalta estää patogeenisten organismien ja myrkkujen imeytyminen. Limakalvoesteen rakenteen kannalta kaksi olennaisinta komponenttia ovat itse limakalvon limakerros sekä epiteelisoluja toisiinsa kiinnittävät, proteiineista kuten klaudiinit, okludiinit ja triselluliinit muodostuneet tiivisliitokset. Limakalvoesteen kasvaneesta permeabiliteetista

käytetään toisinaan termiä “vuotava suoli” (leaky gut). Tämän tilan uskotaan olevan osatekijänä useissa sairauksissa, kuten IBS:ssä, keliakiassa ja ruoka-aine-allergioissa. (18,19) Epiteelisoluja peittävä limakerros sisältää mm. immunoglobuliini A:ta sekä antimikrobiaalisia peptidejä säädellen ravinteiden imeytymistä ja suojellen isäntää bakteeri-invaasiolta, kun taas tiivisliitokset ovat vastuussa nesteiden ja niihin liuenneiden aineiden imeytymisen säätelystä. Limakalvoesteen inflammaatio lisää näiden rakenteiden permeabiliteettia ja altistaa siten erilaisille patogeeneille. (20) Kun nämä patogeenit pääsevät kosketuksiin limakerroksen alaisten epiteelisolujen kanssa, tuottavat epiteelisolut proinflammatorisia sytokiinejä niiden alla sijaitseville immuunijärjestelmän soluille. Suoliston inflammaatio lisää siis sen permeabiliteettia ja lisääntynyt permeabiliteetti ruokkii inflammaatiota. Limakalvoeste on jatkuvasti merkittävässä vuorovaikutuksessa suoliston mikrobiston kanssa, ja siksi häiriöt mikrobiston koostumuksessa voivat vaikuttaa limakalvoesteen toimintaan muuttaen sen läpäisevyyttä. (16,21) Mielenkiintoinen löydös oli, että GF-hiirillä bakteerikolonisaatio vähensi myös keskushermoston homeostaasia ylläpitävän veri-aivoesteen läpäisevyyttä ja lisäsi tiivisliitosten proteiinien ekspressiota hiirten aivoissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että suoliston ja suolistobakteerien sekä veri-aivoesteen välillä on jo sikiövaiheessa alkunsa saava toiminnallinen yhteys, joka jatkuu läpi elämän. (22)

3.2 HPA-akseli

HPA-akseli on yksi kehon merkittävimpiä stressitilanteissa toimivia neuroendokriinisiä järjestelmiä. Se osallistuu myös immuunipuolustuksen, ruuansulatuksen, energiankulutuksen, libidon, tunteiden ja mielialan säätelyyn. HPA-akselin rooli masennuksen synnyssä on ollut tiedossa jo pitkään. (6)

Fyysisen tai psyykkisen stressin kohtaaminen aiheuttaa hypotalamuksen paraventrikulaarisessa tumakkeessa (PVN) kortikoliberiinin (CRH) sekä vasopressiinin erityksen. Nämä puolestaan vaikuttavat aivolisäkkeen etulohkoon, joka alkaa tuottaa sekä erittää adrenokortikotrooppista hormonia (ACTH) verenkiertoon. ACTH saa puolestaan aikaan glukokortikoidien sekä androgeenien synteessin lisämunuaiskuoressa ja siten glukokortikoidien kuten kortisoli ja kortikosteroni vapautumisen verenkiertoon

lisämunuaiskuoren zona fasciculatasta. (23) Kortisolin erityis noudattaa vuorokausirytmiiä, jossa erityis on suurimmillaan aamuisin ja laskee iltaa kohden. (6)

Glukokortikoidit ovat steroidihormoneja, jotka säätelevät mm. metabolisia ja kardiovaskulaarisia prosesseja, käytöstä ja immuunijärjestelmää. Niiden tarkoituksenmukainen toiminta stressitilanteissa on äärimmäisen tärkeää ja edellytys stressaavista tilanteista ja jo esimerkiksi sosiaalisesta kanssakäymisestä selviytymiselle. Tämän järjestelmän häiriöt voivat aiheuttaa ongelmia yksilön kasvussa ja kehityksessä ja aiheuttaa erilaisia endokriinisiä, metabolisia ja psykiatrisia ongelmia. Joillakin yksilöillä on geneettistä alttiutta ongelmille stressijärjestelmän kanssa. Lisäksi altistus suurelle stressille erityisesti sikiövaiheessa, vauvana ja lapsuudessa voivat johtaa heikentyneeseen stressinsietokykyyn aikuisuudessa. (24)

HPA-akselin hypotalaamista aktivaatiota säädellään useiden neurotransmittereiden avulla. Osa näistä järjestelmistä eksitoi hypotalamuksen PVN:ta (esim. noradrenaliini ja serotoniini) ja osa inhiboi sitä (esim. GABA ja opioidit). Keskushermostolla ja hormonivälitteisellä viestinnällä on siis suuri rooli glukokortikoidiaktiivisuuden säätelyssä. (25)

Normaalitilanteessa glukokortikoidien eritystä säädellään negatiivisella palautemekanismilla. (6) Hypotalamuksen PVN:ssa on runsaasti glukokortikoidireseptoreja ja kohonneen glukokortikoidierityksen seurauksena esim. kortisolin kiinnittyessä näihin reseptoreihin, PVN hillitsee aivolisäkkeen ACTH-eritystä ja siten vähentää glukokortikoidisynteesiä. Glukokortikoidien eritystä säädellään myös muiden endokriinisten ja hermostollisten mekanismien avulla. (23)

Kroonisessa stressissä glukokortikoidien normaalisti anti-inflammatoriset vaikutuksen keskushermostoon muuttuvat pro-inflammatorisiksi. Masennuksessa havaitaan usein kohonnuttua glukokortikoiditasoa sekä heikentyntä glukokortikoidireseptorin sensitiivisyyttä. Jopa 80%:lla masentuneista voidaan todeta HPA-akselin häiriöitä, jotka saattavat osittain selittää joitakin masennuksen somaattisia oireita kuten kipuherkkyyttä tai väsymystä. (6)

3.3 Viestintä aivoista suolistoon

Keskushermoston rooli useiden erilaisten suoliston toimintojen, kuten peristaltiikan, sekreetion, verenkierron ja suoliston immuunitoimintojen säätelijänä on selkeästi osoitettu kliinisissä sekä prekliinisissä tutkimuksissa. (26) Erilaiset psykologiset stressitekijät muuttavat suolistoflooran koostumusta ja määrää jatkuvasti. Mielenkiintoinen tieto on, että nämä muutokset eivät johdu ainoastaan kroonisesta stressistä vaan jo kahden tunnin altistus sosiaaliselle stressille aiheuttaa merkittäviä muutoksia suolistoflooran koostumuksessa. (15)

Aivoilla on merkittävä rooli suolensisäisten olosuhteiden säätelyssä. Suolen sisäpinnan limakalvolle ja biofilmille on tärkeää esimerkiksi aivojen ohjaama hapon, bikarbonaattien ja liman erityys, sekä peristaltiikan aiheuttama nesteiden liike. Suolistossa on useita erilaisia mikroelinympäristöjä, eräänlaisia metabolisia ekolokeroita, joissa elää lukemattomia erilaisia bakteeripopulaatioita. (27) GBA:n toimintahäiriöt voivat siis vaikuttaa suolistomikrobeihin häiritsemällä niiden normaalia elinympäristöä.

Stressi indusoi vaihteluita limanerityksen määrässä ja laadussa. (15) Akustinen stressi vaikuttaa koirien aterianjälkeisiin mahalaukun ja suoliston liikkeisiin, hidastaen niitä ja siten vatsan tyhjentymistä. (28) Psykykinen stressi aiheuttaa rotilla muutoksia suoliston lihasten sähköisessä toiminnassa ja suoliston liikkeissä keskushermostossa tapahtuvan kortikoliberiinin vapautumisen myötä. (29) Muutokset suoliston normaaleissa liikkeissä voivat aiheuttaa merkittäviä muutoksia tärkeiden ravinteiden ja kuitujen kulkeutumisessa suolistomikrobeille. Kortikoliberiinireseptorit ovat myös mukana paksusuolen suojausmekanismien kuten tiivisliitosten toimintahäiriöissä seurauksena rotille aiheutetusta stressistä (30), joka johtaa masennukseen ja kasvaneeseen koliitin riskiin. (31)

Molemminpuolisen hajukäämin poiston indusoima kroonisen masennuksen malli assosioitui hiirillä kohonneisiin keskushermoston kortikoliberiini-ekspressioon sekä serotoniinipitoisuuksiin, muutoksiin paksusuolen liikkeissä sekä suoliston mikrobiprofiilissa. Kroonisen masennuksen aiheuttamat muutokset motorisessa aktiivisuudessa välittyvät todennäköisesti HPA-akselin välityksellä. Nämä löydökset tarjoavat selitysmallin, jonka avulla voidaan yrittää löytää yhteys IBS:ssä ilmenevien behavioraalisten ja gastrointestinaalisten ongelmien välille. (32) Yksi mahdollinen osaselitys stressin indusoimille mikrobiston muutoksille sekä suoliston inflammaatiolle

on Paneth-solujen stressin aikana tuottaman antimikrobiaalisen peptidin, α -defensiinin tuotannon lisääntyminen. (33)

Aivot voivat vaikuttaa mikrobiston koostumukseen ja toimintaan muuttamalla suolen seinämän läpäisevyyttä, jolloin bakteerien antigeenit pääsevät epiteelin läpi ja aiheuttavat immuunivasteen limakalvolla. Akuutti stressi aiheutti viiveellä ilmenevää paksusuolen läpäisevyyden kasvua interferoni γ liikatuotannon kautta sekä vähentämällä solujen välisten tiivisliitosten rakentumiseen, toimintaan ja suoliston permeabiliteettiin vaikuttavien proteiinien ZO-2:sen ja okludiinin mRNA-ekspressiota. (34)

Aivot voivat myös säädellä immuunitoimintaa autonomisen hermoston välityksellä. (35) Sympaattinen hermosto vaikuttaa esimerkiksi syöttösolujen määrään, degranulaatioon ja aktiivisuuteen säätelämällä tryptaasin ja histamiinin erityksen määrää stressiperäisessä suoliston seinämän sileän lihaksen dysfunktiossa. Syöttösolut ovat siis osasyllisiä stressin aiheuttamien suolistovaivojen synnyssä. (36) Syöttösolut tuottavat myös mm. kortikoliberiiniä, joka voi lisätä suoliston epiteelin läpäisevyyttä bakteereille tarjoten niille reitin suolen lamina propriaan immuunisoluille. (37)

Suolistomikrobeihin vaikuttavia viestimolekyylejä suolistossa erittävät mm. neuronit, immuunijärjestelmän solut sekä enterokromaffiinisolut. Näiden solujen toimintaa säätelee keskushermosto. Tällaisen kommunikaation edellytyksenä on neurotransmitterireseptorien olemassaolo bakteerien solukalvolla. Useissa tutkimuksissa on todistettu isännän suoliston viestiaineiden reseptoreita löytyvän bakteereiden pinnalta. (38) Esimerkkeinä mm. korkea affiniteetti GABA:n suhteen *Pseudomonas fluorescens*:ssa (ominaisuudet verrattavissa ihmisen aivojen GABA-reseptoreihin) (39), sekä patogeeninen *Escherichia coli* O157:H7, jonka pinnalla on kiinnittymiskohta isännältä peräisin oleville adrenaliinille/noradrenaliinille. Noradrenaliini indusoi näiden bakteerien kasvua ja toksiinien tuotantoa. Reseptori voidaan sitoa spesifisesti adrenergisellä antagonistilla. (40) Ihmisen suoliston solujen viestiaineet voivat vaikuttaa mikrobistoon ja sen toimintaan lisäten alttiutta inflammatorisille reaktioille sekä infektioille. (38)

3.4 Viestintä suolistosta aivoihin

Aikuisen ihmisen suolistossa elää arviolta lähes 100 biljoonaa bakteeria, joista suuri osa on tärkeitä terveydelle. (41) Ihmisten ja suolistomikrobien suhde on useimmiten molempia osapuolia hyödyttävä. (42) Ihminen saa ensimmäiset bakteerinsa jo syntyessään, ja ensimmäisten elinvuosien aikana yksilön henkilökohtainen mikrobisto pääpiirteittäin muodostuu. Keisarinleikkausten seurauksia onkin esimerkiksi vähentynyt diversiteetti lapsen mikrobistossa, myöhästynyt bakteerien kolonisaatio ja tämän seurauksena mm. lisääntyneet allergiat verrattuna alatiesynnytykseen. (43)

Ohut- sekä paksusuolella asuu noin 10^{14} - 10^{15} bakteeria, eli 10-100 kertaa enemmän kuin ihmisellä on soluja. (41,44) Suolistomikrobien diversiteetti on myös suurta, ihmisen suolistossa asuu jopa yli 1000 eri bakteerilajia, joista monet ovat useille ihmisille yhteisiä. (45,46) Mikrobien läsnäolo on tärkeää mm. isännän immuunipuolustukselle, suolistossa tapahtuvalle ravinteiden käsittelylle sekä monille muille fysiologisille prosesseille. (42) Suolistomikrobien tärkeimpiin tehtäviin lukeutuu lisäksi suolen epiteelisolujen suojeleminen (47), isäntäeliön rasvavarastojen säätely (48) sekä suoliston angiogeneesin stimulointi. (49)

Kliinisen tutkimusnäytön perusteella on voitu osoittaa, että mikrobistolla on tärkeä rooli GBA:n säätelyssä. Mikrobisto vaikuttaa sekä paikallisesti suolen solujen ja enterisen hermoston (ENS) toimintaan, että myös suoraan keskushermoston toimintaan neuroendokriinisten sekä aineenvaihdunnallisten reittien kautta. (15) Mikrobit voivat esimerkiksi tuottaa molekyyliä, jotka toimivat paikallisina neurotransmittereina. Näitä ovat esimerkiksi asetyylikoliini, serotoniini, melatoniini, GABA ja histamiini. (50) Mikrobit voivat myös tuottaa biologisesti aktiivisia katekoliamiineja kuten dopamiinia ja noradrenaliinia suolistossa. (51)

Tutkimukset GF-hiirillä (germ-free mice, keinohedelmöityksellä laboratorio-olosuhteissa luotu hiiri, jolla ei ole minkäänlaista mikrobistoa) ovat osoittaneet, että suoliston mikrobisto vaikuttaa stressireaktion voimakkuuteen ja ahdistuneeseen käytökseen. Näillä eläimillä havaitaan SPF-hiiriin (specific pathogen free mice, hiiriä, joilta puuttuvat tietyt hiiren terveyteen vaikuttavat mikro-organismit) verrattuna vähemmän ahdistuneisuutta, mutta normaalia voimakkaampi stressireaktio, joka ilmenee mm. kohonneina ACTH- ja

kortisolipitoisuuksina. Mikrobisto näyttää myös säätelevän HPA-akselin set pointia eli normaalia aktiivisuutta. (52-54)

Bakteerikolonisaatio on myös keskeistä sekä enterisen- että keskushermoston kehittymisen kannalta. (52) Mikrobiston puuttuminen on yhdistetty muuttuneeseen neurotransmittereiden ekspressioon kummassakin hermostojärjestelmässä (52), sekä lisäksi muutoksiin suoliston sensorisissa ja motorisissa toiminnoissa johtaan hidastuneeseen mahalaukun tyhjentymiseen ja suoliston sisällön liikkeeseen (55), vähentyneisiin supistusaaltoihin (MMC, migrating motor complex) sekä umpisuolen koon kasvuun. (56,57)

On epäselvää, voidaanko kaikkia edellä mainittuja muutoksia peruuttaa myöhäisellä bakteerikolonisaatiolla ja kuinka suuri vaikutus tällä voitaisiin saada aikaan. Kuitenkin ainakin liian voimakas stressireaktio GF-hiirillä normalisoituu, kun suolistoon asutetaan *Bifidobacterium infantis*-bakteerikanta. Vastaavanlaisesti stressireaktio voimistuu entisestään, kun suolistoon asutetaan patogeeninen *Escherichia coli*-bakteerikanta. Myös SPF-hiireltä saatu ulostesiirto korjasi liian voimakasta HPA-aktiiviteettia osittain, mutta tärkeä huomio oli, että tämä tulos saatiin esiin vain hyvin nuorilla GF-hiirillä, mikä viittaa kriittiseen, hyvin nuorena iässä olevaan kehitysvaiheeseen, jonka aikana mikrobialtistus on olennainen osa hermoston ja HPA-akselin ja siten normaalin stressinsietokyvyn kehitystä. (58)

Suoliston terveyttä edistävien *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium*-suvun bakteerien on todettu voivan tuottaa typpimonoksidia, kaasua, jolla on ohutsuolessa immuunijärjestelmää muuntelevia sekä antibakteerisia ominaisuuksia. Päinvastainen vaikutus on enteropatogeenisillä *E. coli*- ja *S. aureus*-bakteerisuvuilla, jotka kuluttavat ohutsuolen typpimonoksidia nopeasti. (59)

4 SUOLISTO-KESKUSHERMOSTO-AKSELI JA MASENNUS

Viime vuosina on julkaistu paljon tutkimustietoa, joka tukee ruuansulatusjärjestelmän ongelmien ja mikrobiston häiriöiden olevan monien muiden sairauksien lisäksi yhteydessä myös ahdistuneisuuteen ja masennukseen. (8,9) Suolistomikrobien tutkimuksesta onkin siksi tullut kiinnostava kohde pyrkimyksessä ymmärtää GBA-akselin häiriöitä ja kehittää niihin hoitokeinoja. Näihin häiriöihin kuuluvat lisäksi esimerkiksi toiminnalliset vatsavaivat kuten ärtyvän suolen oireyhtymä (IBS), joka esiintyy usein yhdessä stressiin liittyvien psykiatristen ongelmien kanssa. Siispä mikrobiston muuntelu esimerkiksi probioottien avulla saattaa tulevaisuudessa osoittautua uudeksi keinoksi hoitaa IBS:n lisäksi myös psykiatrisia ongelmia kuten masennusta ja ahdistuneisuutta (60).

4.1 Suolistomikrobiston dysbioosi ja masennus

On olemassa jo melko selkeä näyttö siitä, että masennuksella on yhteys muuntuneeseen suolistoflooran koostumukseen, erityisesti vähentyneen diversiteetin muodossa. (61) Eri bakteerisukujen osuuksia masentuneiden ja terveiden henkilöiden suolistomikrobistojen välillä ei ole tutkittu paljoa, mutta muutamia yhteyksiä on noussut esiin. Yksi tutkimus totesi *Bacteroidales*-suvun bakteereiden olevan yliedustettuna ja *Lachnospiraceae*-suvun bakteereiden aliedustettuina masentuneissa potilaissa. (9) Toinen tutkimus havaitsi normaalia korkeamman määrän *Enterobacteriaceae* ja *Alistipes*-sukujen bakteereita ja toisaalta alhaisen määrän *Faecalibacterium* -suvun bakteereita. *Faecalibacterium*-bakteerien vähyys korreloi masennuksen vakavuuden kanssa. (62)

Muutokset suolistoflooran koostumuksessa ovat siis merkittäviä masennuksessa, sillä suolistomikrobit vaikuttavat suoraan suoliston ja keskushermoston väliseen viestintään neuroimmunologisia, neuroendokriinisia sekä neuraalisia reittejä pitkin.

4.2 Stressi ja suoliston permeabiliteetti

Varhaisessa iässä koettu stressi on yhdistetty voimakkaasti myöhemmin ilmenevään masennukseen. (63) Stressi varhaisessa iässä vaikuttaa suoliston limakalvoesteen

kehittymiseen ja on yhdistetty kohonneeseen riskiin sairastua aikuisiässä kroonisiin suolistosairauksiin. Neonataalin trauma voi aiheuttaa muutoksia, jotka kasvattavat suoliston limakalvoesteen haavoittuvuutta stressin yhteydessä aikuisena. (30,64) Merkittävä tekijä suoliston limakalvoesteen läpäisevyyden häiriöissä näyttäisi olevan CRH:n vaikutuksesta syöttösoluista vapautuvat proteaasit ja TNF-alfa sekä sen reseptorit CRHR1 ja CRHR2. (65) Kohonnut sentraalinen CRH pitoisuus esiintyykin yhdessä mikrobiston muutosten kanssa kroonisen masennuksen hiirimallissa. (32)

Suoliston limakalvoesteen toimintahäiriöt ja kasvanut permeabiliteetti johtaa siis mm. suoliston mikrobiston aiheuttamaan limakalvon inflammaatioon, jolla voi olla vaikutuksia keskushermostossa. Samaan aikaan inflammaatio taas nostaa permeabiliteettia, jolloin syntyy ikään kuin itseään ruokkiva sykli, jossa inflammaatio lisääntyy ja permeabiliteetti kasvaa entisestään. Tällainen tilanne saattaa ylläpitää masennukseen yhdistettyä matala-asteista tulehdusta suolistossa. Masentuneilla potilailla havaitaan suurentunutta IgA- ja IgM-välitteistä immuunivastetta suoliston normaaliflooran tai muiden gramnegatiivisten bakteerien pintarakenteita, endotoksisia lipopolysakkarideja (LPS) vastaan. (66,67) Bakteri-DNA:ta ja kohonnutta TLR-4-pitoisuutta on havaittu masentuneiden potilaiden seerumista verrattuna terveeseen kontrolliryhmään, mikä myös tukee leaky gut-hypoteesia osatekijänä masennuksen taustalla. (68)

5 MASENNUS JA SUOLISTO – SYY-YHTEYKSIEN ETSINTÄ

Keskushermoston ja suoliston välillä on siis kahdensuuntainen yhteys, jonka rooli masennuksessa vaikuttaa tutkimusnäytön valossa merkittävältä. Tämän järjestelmän viestireittien monimutkaisuutta on vasta hiljattain alettu ymmärtää paremmin ja tulemmekin varmasti oppimaan vielä paljon erilaisista mekanismeista, joilla suolisto ja keskushermosto ovat yhteydessä toisiinsa. Tulevaisuudessa masennusta pystytään toivon mukaan hoitamaan monipuolisemmin, tarvittaessa myös suoliston osuus huomioiden.

5.1 Aiheuttaako masennus muutoksia suolistoflooran koostumuksessa?

Tutkimusnäytön valossa vaikuttaa selvältä, että stressi aiheuttaa muutoksia suolistoflooraan. Esimerkiksi erottaminen äidistä ja pitkäkestoinen sosiaalinen stressi aiheutti resusapinavauvoille häiriöitä suolistoflooran koostumuksessa vähentämällä diversiteettiä ja lisäämällä *Citrobacter rodentiumin* kolonisaatiota suolistossa. (69,70) Yleinen konsensus on, että stressin vaikutus ilmenee muutoksena suolistoflooran koostumuksessa lähinnä lisäämällä ja vähentämällä jo olemassa olevien suolistobakteerisukujen määrää. Ei ole näyttöä siitä, että stressi aiheuttaisi uusien bakteerisukujen ilmaantumista tai jo olemassa olevien täydellistä poistumista. (71) Mielenkiintoista on, että hiirikokeissa ja ihmiskokeissa on saatu melko samankaltaisia tuloksia, kun on tutkittu stressin ja masennuksen vaikutusta suolistoflooran koostumukseen. (61,72)

5.2 Aiheuttavatko suolistoflooran muutokset masennusta?

Suolistomikrobiston kyky säädellä keskushermoston toimintaa suoliston toiminnallisten muutosten kautta on keskiössä mallissa, jonka mukaan suolistoflooran ja suoliston toiminnan muutokset voivat aiheuttaa masennusta. Tämän vaikutuksen ajatellaan välittyvän pääasiassa HPA-akselin vagaalisia afferentteja hermoratoja pitkin sekä suolistomikrobien tuottamien veri-aivoesteen ylittävien humoraalisten kemikaalien kautta.

Merkittävimpiä tätä hypoteesia tukevia tuloksia on saatu tutkimuksissa, joissa masennusta mallintavien rottien suolistosta on siirretty mikrobimassaa terveiden verrokkien suolistoon, jolloin terveet verrokkit ovat alkaneet ilmentää masennusta ja ahdistuneisuutta edustavia muutoksia käyttäytymisessään (61,72) Nämä löydökset

vahvistavat käsitystä, jonka mukaan muutokset suolistoflooran koostumuksessa voivat aiheuttaa muutoksia suolisto-keskushermosto-akselin toiminnassa johtaen masennuksen puhkeamiseen.

Ahdistuneisuutta mallintavissa eläinkokeissa on osoitettu, että suolistomikrobistolla on merkittävä rooli vagaalisten afferenttien hermoratojen ja sitä kautta keskeisten aivoalueiden kuten hypotalamuksen säätelyssä. On esitetty, että mielen terveyden kannalta olennainen normaali mielentilojen säätely edellyttäisi suolistomikrobien aiheuttamaa vagaalista aktivaatiota. (17) Patologisten mikrobien on arveltu säätelevän samoja hermoratoja aiheuttaen masentuneisuuteen viittaavaa käytöstä eläinmalleissa. (73)

Suolistomikrobiston muuntelusta tavoitteena hoitaa masennusta on olemassa vain rajallisesti tutkimuksia. Ulostensiirroilla on onnistuneesti hoidettu mm. *Clostridium Difficile*-infektioita, mutta näiden hoitojen keskushermostollisia vaikutuksia ei toistaiseksi ole tutkittu. (74)

6 PROBIOOTIT JA MUUT SUOLISTOON VAIKUTTAVAT HOIDOT

Probiooteilla tarkoitetaan ei-patogeenisia, kommensaalisia organismeja, joilla on terapeutisia vaikutuksia ihmisen suoliston toiminnalle. Niitä on yleisesti käytetty esimerkiksi turistiripulin, masennukseen usein liitetyn IBS:n ja myös tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa.

Probioottien on ajateltu vaikuttavan mm. syrjäyttämällä patogeenisiä suolistomikrobeja sekä kilpailemalla niiden kanssa mm. estämällä patogeeneja tarttumasta suoliston limakalvolle ja irrottamalla jo tarttuneita patogeeneja (75), parantamalla suoliston limakalvoesteen toimintaa, tuottamalla terveydelle edullisia rasvahappoja kuten CLA (76), vaikuttamalla kalsiumriippuvaisten kaliumkanavien toimintaan suoliston sensorisissa neuroneissa, induktoimalla opioidi- ja kannabinoidireseptoreita suoliston epiteelisoluissa sekä säätelemällä immuunivastetta suoliston imukudoksen ja epiteelisolujen kautta välittyvien signaalien avulla (77,78).

Vaikka suurin osa probioottien ja mielen terveyden häiriöiden yhteyttä käsittelevistä kokeista on toteutettu koe-eläimillä, myös jonkin verran tutkimustietoa ihmisikokeista on jo olemassa.

6.1 Probiootit stressissä ja masennuksessa

Kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa probioottivalmistetta annettiin joukolle psyykkisestä stressistä ja uupumuksesta kärsiviä aikuisia. Kuuden kuukauden tutkimusjakson jälkeen todettiin probioottivalmisteen merkittävästi parantaneen koehenkilöiden yleistilaa: ennen ja jälkeen koetta täytetyn psyykkistä ja somaattista terveyttä käsittelevän kyselylomakkeen mukaan he kokivat 41% vähemmän stressiä, sairastivat 29% vähemmän infektioita ja heillä oli 91% vähemmän GI-kanavan ongelmia. (79) *Lactobacillus*-probioottia on myös tutkittu CFS:stä eli kroonisesta väsymysoireyhtymästä (chronic fatigue syndrome, nykyisin SEID, systemic exertion intolerance disease eli systeeminen rasisintoleranssisairaus) kärsivillä potilailla sairauteen liittyvän masennuksen ja ahdistuksen hoitona. Tutkimusryhmä sai probioottia kolme kertaa päivässä kahdeksan viikon ajan ja koki merkittävän laskun

ahdistuspisteytyksessä placebo-ryhmään verrattuna. Masennuspisteissä ero ei kuitenkaan ollut merkittävä. (80)

Ylikorostunutta kognitiivista reagoitua arkielämän ohimeneviin surun kokemuksiin pidetään yhtenä riskitekijänä masennuksen puhkeamiseen myöhemmin. (81) Kahdeksaa eri *Bifidobacterium* ja *Lactobacillus*-sukujen probioottia neljän viikon ajan annettuna vähensi tätä ylikorostunutta reagoitua surun kokemukseen merkittävästi henkilöillä, joilla ei kuitenkaan ollut mielenterveysongelmien diagnooseja. Probiooteilla voi siis olla myös potentiaalia toimia ennaltaehkäisevänä hoitona masennuksen riskiryhmään kuuluvilla. (82)

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja placebo-kontrolloidussa kokeessa 40 masennusdiagnoosin saanutta henkilöä jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, joista toiselle annettiin kahdeksan viikon ajan *Lactobacillus* ja *Bifidobacterium*-probiootteja. Koehenkilöt toimittivat kokeen aikana kolmen päivän ruokapäiväkirjan sekä tiedot fyysisestä aktiivisuudestaan, joissa ei ollut ryhmien välillä tilastollisesti merkittävää eroa. Probioottia saanut ryhmä sai kokeen päätyttyä Beckin depressioasteikolla merkittävästi alhaisemmat tulokset placeboryhmään verrattuna. Mielenkiintoisena lisänä huomattiin merkittävä lasku mm. seerumin insuliinipitoisuudessa, insuliiniresistenssissä sekä seerumin herkän C-reaktiivisen proteiinin (hs-CRP) tasoissa. (83)

Lactobacillus reuteri-bakteeri yhdeksän päivän kuurina lisäsi rotilla eksitatorisuutta ja aktiopotentiaaleja per depolarisaatioaalto, vähensi kalsiumriippuvaisten kaliumkanavien avautumisia ja vähensi hidasta jälkihyperpolarisaatiota sensorisissa, myenteerisissä AH-neuroneissa. Vaikutusta aktiopotentiaalien kynnyksarvoon mekanosensorisissa S-neuroneissa ei havaittu. Tulokset viittaavat siihen, että *L. reuteri* vaikuttaa ionikanaviin suoliston sensorisissa hermoissa ja voi siten vaikuttaa suoliston sileän lihaskudoksen tuottamiin liikkeisiin ja kipuaistimukseen. (84)

Suun kautta nautitut antibiootit aiheuttavat hiirillä viskeraalista hypersensitiivisyyttä ja limakalvon inflammaatiota, joka puolestaan johtaa perifeerisessä hermostossa erityisesti kipuaistimusten välittämiseen osallistuvan neurotransmitteri substanssi P:n määrän kasvuun. *Lactobacillus paracasei*-probioottikuuri normalisoi näitä molempia vaikutuksia hiirillä. (85)

6.2 Masennuksen nykyisten hoitojen vaikutus suolistoon

Suolisto-keskushermostoakselin ja masennuksen välisten yhteyksien ymmärtäminen on siis johtanut suureen mielenkiintoon probiootteja ja muita suoraan suolistoon vaikuttavia hoitomuotoja kohtaan. Samalla on kuitenkin alettu tutkia jo käytössä olevien masennuksen hoitomuotojen vaikutuksia suolistoon.

Masennuksen hoidossa käytettävistä lääkkeistä yleisimpiä ovat SSRI-ryhmän lääkkeet. SSRI-lääkkeillä vaikuttaa olevan antimikrobisia vaikutuksia suolistossa tavanomaisilla masennuksen hoidossa käytettävillä annoksilla. SSRI-lääkkeiden aiheuttama dysbioosi voi siis teoriassa vaikuttaa masennuksen hoidon tehoon ja masennuksesta toipumiseen. (86) SSRI-lääkkeillä voi dysbioosin lisäksi olla merkittävä rooli suolisto-keskushermostoakselin toimintaan aiheuttamalla muutoksia suolistobakteerien ja isännän serotoniinijärjestelmän välisessä kommunikaatiossa. (87) SSRI-lääkkeillä on systeeminen anti-inflammatorinen vaikutus, jolla voi olla merkitystä esimerkiksi aiemmin esitellyn suoliston inflammaation aiheuttaman suoliston seinämän permeabiliteetin lisääntymisen (leaky gut-hypoteesi) kannalta. (88)

SSRI-lääkkeillä vaikuttaa myös olevan kyky lisätä enteerisen hermoston kautta välittyvää vagaalista aktivaatiota suolistosta aivoihin. Hiirillä, joiden vagusherma oli katkaistu ei tällaista vaikutusta syntynyt eikä SSRI-lääkkeillä myöskään ollut tehoa masennukseen. Mikäli tämä vaikutusmekanismi osoittautuisi olevan merkittävien SSRI-lääkkeiden keskushermostoon kohdistuva vaikutus, ei masennuksen hoidossa välttämättä jatkossa tarvittaisi systeemiseen verenkiertoon imeytyviä valmisteita lainkaan vaan hoidot voitaisiin kohdistaa suoraan enteerisen hermoston ja vagushermoston välityksellä keskushermostoon. (89)

7 JOHTOPÄÄTÖKSET JA POHDINTA

Suoliston yhteys keskushermoston toimintaan sekä mielen terveyden häiriöihin on osoitettu selvästi. Tämän opinnäytetyön löydökset osoittavat ihmisen suolistobakteereilla olevan tärkeä rooli suoliston hyvinvoinnin lisäksi myös osana keskushermoston toimintaa, kuten esimerkiksi stressireaktion ja hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin (HPA-akseli) säätelyä.

Niin kommensaaliset, probioottiset kuin myös patogeeniset bakteerit voivat suolistossa aktivoida hermoratoja sekä keskushermoston viestintämekanismia. Ymmärrys suolisto-keskushermosto-akselin toiminnasta ja mikrobiston vaikutuksesta siihen voi tulevaisuudessa johtaa uusien, nykyisiä hoitoja tukevien lähestymistapojen syntyyn mielen terveysongelmien, kuten masennuksen ja ahdistuneisuuden hoidossa.

Suolisto-keskushermosto-akselilla on siis nykyisen tutkimusnäytön perusteella merkittävä rooli ihmisen psyykkiselle hyvinvoinnille ja toiminnalliset muutokset suolistossa sekä muutokset suolistoflooran koostumuksessa voivat olla yhteydessä mielen terveysongelmiin kuten masennukseen. Näiden yhteyksien kausaalisuhteita on tarve selvittää lisää tulevaisuudessa.

Suurin osa suolisto-keskushermostoakselia käsittelevistä hoidollisista tutkimuksista käsittelee probioottivalmisteita. Vaikka evidenssi probioottien käytöstä mielen terveyshäiriöiden hoidossa ihmisillä onkin vielä rajattua, tämänhetkisen tutkimustiedon valossa näyttää siltä, että probiooteilla on kyky säädellä suolisto-keskushermosto-akselin toimintaa ja sitä kautta vaikuttaa keskushermostoon. Tällä ominaisuudella voi tulevaisuudessa olla käyttöä siten, että valikoiduilla potilailla probiootteja voitaisiin käyttää esimerkiksi masennuslääkehoidon ja/tai psykoterapian kanssa yhteisterapiana. Tällä hetkellä suurin osa suolisto-keskushermosto-akselin yhteyttä masennukseen käsittelevistä tutkimuksista, etenkin hoidollisten sovellutusten kuten probioottien osalta, on vielä toistaiseksi eläinkokeita.

Lisää tietoa tarvitaan myös siitä, mitkä potilaat voisivat eniten hyötyä suolistoon kohdistuvista hoidoista mielen terveysongelmien osalta. Mielenkiintoinen kysymys on esimerkiksi voiko edeltävä runsas antibioottien käyttö tai suolistoflooran kannalta epäedullinen ruokavalio vaikuttaa suolistoon kohdistuvien hoitojen tehokkuuteen

masentuneilla potilailla. Myös keisarinleikkauksen tiedetään olevan riskitekijä useille sairauksille, sillä lapsi ei syntyessään saa äidin synnytyskanavasta ensimmäistä mikrobiflooraansa. Suoliston hyvinvoinnin rooli sekstiolla syntyneiden potilaiden masennuksessa on mielenkiintoinen kysymys. Myös sekä masennuksesta että suolisto-ongelmista samanaikaisesti kärsivien potilaiden hoidosta kaivataan lisää tutkimustietoa.

Probioottien tutkimisen lisäksi on hyvä muistaa, että yksittäisistä tekijöistä kenties suurin merkitys suoliston hyvinvoinnille ja suolistoflooran koostumukselle on elintavoilla. Riittävä kuidun saanti, terveellisten rasvojen nauttiminen sekä punaisen ja prosessoidun lihan, alkoholin ja liiallisen sokerin välttäminen ovat merkittävimpiä ravitsemukseen liittyviä ja suoliston hyvinvointia tukevia tekijöitä. Stressinhallinnasta ja riittävästä unesta ja liikunnasta huolehtiminen tukee myös suoliston hyvinvointia.

Suolistoa ja sen mikrobistoa tutkitaan tällä hetkellä kiivaasti ja tarvitsemmekin lisää tutkimusnäyttöä ihmisillä voidaksemme muodostaa tarkan kokonaiskuvan siitä, mikä on suolisto-keskushermosto-akselin rooli mielenterveyden häiriöiden patogeenisissä. Lisää tutkimusnäyttöä tarvitaan myös, jotta mielenterveyden ongelmia kuten masennusta voitaisiin jatkossa hoitaa kokonaisvaltaisemmin, suoliston merkittävä rooli huomioiden.

LÄHDELUETTELO:

- (1) Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T editors. Psykiatria. 9th ed. Helsinki: Duodecim; 2011.
- (2) Pirkola SP, Isometsa E, Suvisaari J, Aro H, Joukamaa M, Poikolainen K, et al. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population--results from the Health 2000 Study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2005 Jan;40(1):1-10.
- (3) Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI, Pirkola S, Peña S, Saarni S, et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up--results from the Finnish Health 2011 Survey. J Affect Disord 2015 Mar 1;173:73-80.
- (4) Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Depressio: Käypä hoito-suositus. 2014; Available at: www.kaypahoito.fi.
- (5) Hillilä M. Toiminnalliset vatsavaivat. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim; 2009. p. 1279-84.
- (6) Viinamäki H, Lehto SM, Palvimo JJ, Harvima I, Valkonen-Korhonen M, Koivumaa-Honkanen H, et al. Glukokortikoidien yhteys masennuksen syntyyn ja oirekuvaan . Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim; 2012. p. 1022-1029.
- (7) Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. J Neurogastroenterol Motil 2015 Mar 30;21(2):273-282.
- (8) Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends Neurosci 2013 May;36(5):305-312.
- (9) Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlokken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. Neurogastroenterol Motil 2014 Aug;26(8):1155-1162.
- (10) Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? Bioessays 2014 Oct;36(10):933-939.
- (11) Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. Appl Environ Microbiol 2004 Nov;70(11):6459-6465.
- (12) Kesli R, Gokcen C, Bulug U, Terzi Y. Investigation of the relation between anaerobic bacteria genus clostridium and late-onset autism etiology in children. J Immunoassay Immunochem 2014;35(1):101-109.

- (13) Lewinsohn PM, Solomon A, Seeley JR, Zeiss A. Clinical implications of "subthreshold" depressive symptoms. *J Abnorm Psychol* 2000 May;109(2):345-351.
- (14) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-1917.
- (15) Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015;28(2):203-209.
- (16) Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014 Nov 18;14:189-7.
- (17) Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil* 2013 Sep;25(9):713-719.
- (18) Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003 May;18(5):479-497.
- (19) Madara JL. Regulation of the movement of solutes across tight junctions. *Annu Rev Physiol* 1998;60:143-159.
- (20) Ivanov AI, Parkos CA, Nusrat A. Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. *Am J Pathol* 2010 Aug;177(2):512-524.
- (21) Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012 Feb 15;3(1):27-43.
- (22) Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014 Nov 19;6(263):263ra158.
- (23) Smith SM, Wylie VW.

The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci.*; 2006. p. 383-395.

- (24) Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005;67:259-284.
- (25) Stephens MA, Wand G. Stress and the HPA-axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res.*; 2012. p. 468-483.

- (26) Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000 Dec;47(6):861-869.
- (27) Macfarlane S, Dillon JF. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *J Appl Microbiol* 2007 May;102(5):1187-1196.
- (28) Gue M, Peeters T, Depoortere I, Vantrappen G, Bueno L. Stress-induced changes in gastric emptying, postprandial motility, and plasma gut hormone levels in dogs. *Gastroenterology* 1989 Nov;97(5):1101-1107.
- (29) Gue M, Junien JL, Bueno L. Conditioned emotional response in rats enhances colonic motility through the central release of corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology* 1991 Apr;100(4):964-970.
- (30) Soderholm JD, Yates DA, Gareau MG, Yang PC, MacQueen G, Perdue MH. Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002 Dec;283(6):1257.
- (31) Varghese AK, Verdu EF, Bercik P, Khan WI, Blennerhassett PA, Szechtman H, et al. Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology* 2006 May;130(6):1743-1753.
- (32) Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013 Sep;25(9):733-e575.
- (33) Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Ramos L, Ramadan Z, Antolin M, et al. Maladaptive intestinal epithelial responses to life stress may predispose healthy women to gut mucosal inflammation. *Gastroenterology* 2008 Jul;135(1):163-172.e1.
- (34) Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 2006 May;55(5):655-661.
- (35) Ojaniemi M, Kokkonen J, Karttunen T. Ohutsuoli immunologisena elimenä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*; 2002. p. 2297-2304.
- (36) Santos J, Saperas E, Nogueiras C, Mourelle M, Antolin M, Cadahia A, et al. Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans. *Gastroenterology* 1998 Apr;114(4):640-648.
- (37) Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 May;6(5):306-314.

- (38) Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol* 2008 Feb;6(2):111-120.
- (39) Guthrie GD, Nicholson-Guthrie CS. gamma-Aminobutyric acid uptake by a bacterial system with neurotransmitter binding characteristics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989 Oct;86(19):7378-7381.
- (40) Clarke MB, Hughes DT, Zhu C, Boedeker EC, Sperandio V. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 Jul 5;103(27):10420-10425.
- (41) Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006 Jun 2;312(5778):1355-1359.
- (42) Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004 Jun;4(6):478-485.
- (43) Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014 Apr;63(4):559-566.
- (44) Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr* 1972 Dec;25(12):1292-1294.
- (45) Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010 Mar 4;464(7285):59-65.
- (46) Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005 Jun 10;308(5728):1635-1638.
- (47) Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004 Jul 23;118(2):229-241.
- (48) Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Nov 2;101(44):15718-15723.
- (49) Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Nov 26;99(24):15451-15455.

- (50) Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC, Koonin EV. Evolution of cell-cell signaling in animals: did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet* 2004 Jul;20(7):292-299.
- (51) Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 Dec 1;303(11):1288.
- (52) Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 Feb 15;108(7):3047-3052.
- (53) Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol* 2011 Jul;4(4):492-494.
- (54) Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011 Mar;23(3):255-64, e119.
- (55) Abrams GD, Bishop JE. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967 Oct;126(1):301-304.
- (56) WOSTMANN B, BRUCKNER-KARDOSS E. Development of cecal distention in germ-free baby rats. *Am J Physiol* 1959 Dec;197:1345-1346.
- (57) Husebye E, Hellstrom PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001 Mar;280(3):368.
- (58) Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-275.
- (59) Sobko T, Huang L, Midtvedt T, Norin E, Gustafsson LE, Norman M, et al. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract. *Free Radic Biol Med* 2006 Sep 15;41(6):985-991.
- (60) Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2012 Dec;12(6):667-672.
- (61) Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016;82:109-118.

- (62) 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 Aug;48:186-194.
- (63) Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000 Aug 2;284(5):592-597.
- (64) Smith F, Clark JE, Overman BL, Tozel CC, Huang JH, Rivier JE, et al. Early weaning stress impairs development of mucosal barrier function in the porcine intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010 Mar;298(3):352.
- (65) Rodino-Janeiro BK, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Lobo B, Vicario M, Santos J. Role of Corticotropin-releasing Factor in Gastrointestinal Permeability. *J Neurogastroenterol Motil* 2015 Jan 1;21(1):33-50.
- (66) Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008 Feb;29(1):117-124.
- (67) Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord* 2012 Dec 1;141(1):55-62.
- (68) Keri S, Szabo C, Kelemen O. Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2014 Aug;40:235-243.
- (69) Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1999;35:146-155.
- (70) Bailey MT, Dowd SE, Parry NM, Galley JD, Schauer DB, Lyte M. Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in the intestines and leads to increased colonization by *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun* 2010 Apr;78(4):1509-1519.
- (71) Bharwani A, Mian MF, Foster JA, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology* 2016 Jan;63:217-227.

- (72) 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 Jun;21(6):786-796.
- (73) Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Galecki P, et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med* 2012 Jun 29;10:66-66.
- (74) Liubakka A, Vaughn BP. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *AACN Adv Crit Care* 2016 Jul;27(3):324-337.
- (75) Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol* 2007 Oct;45(4):454-460.
- (76) O'Shea EF, Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C. Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid. *Int J Food Microbiol* 2012 Jan 16;152(3):189-205.
- (77) Lee BJ, Bak YT. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011 Jul;17(3):252-266.
- (78) Grant MC, Baker JS. An Overview of the Effect of Probiotics and Exercise on Mood and Associated Health Conditions. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016 May 31:0.
- (79) Gruenwald J, Graubaum HJ, Harde A. Effect of a probiotic multivitamin compound on stress and exhaustion. *Adv Ther* 2002;19(3):141-150.
- (80) Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009 Mar 19;1(1):6-6.
- (81) Scher CD, Ingram RE, Segal ZV. Cognitive reactivity and vulnerability: empirical evaluation of construct activation and cognitive diatheses in unipolar depression. *Clin Psychol Rev* 2005 Jun;25(4):487-510.
- (82) Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015 Aug;48:258-264.
- (83) Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in

patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016 Mar;32(3):315-320.

(84) Kunze WA, Mao YK, Wang B, Huizinga JD, Ma X, Forsythe P, et al.

Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med* 2009 Aug;13(8B):2261-2270.

(85) Verdú E, Bercik P, Verma-Gandhu M, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006 Feb;55(2):182-190.

(86) McGovern AS, Hamlin AS, Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome. *Aust N Z J Psychiatry* 2019 Dec;53(12):1151-1166.

(87) Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, Pronovost GN, Aleksandrova AA, Riley NG, et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nature microbiology* 2019;4(12):2064-2073.

(88) Gałeczki P, Mossakowska-Wójcik J, Talarowska M. The anti-inflammatory mechanism of antidepressants – SSRIs, SNRIs. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;80:291-294.

(89) McVey Neufeld KA, Bienenstock J, Bharwani A, Champagne-Jorgensen K, Mao Y, West C, et al. Oral selective serotonin reuptake inhibitors activate vagus nerve dependent gut-brain signalling. *Sci Rep* 2019 Oct 3;9(1):14290-8.