

PSYKOBIOOTTIEN MERKITYS MASENNUKSESSA JA  
AHDISTUNEISUUDESSA

Nuorala Henna-Juulia  
Kandidaatin tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Elokuu 2018

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

Ravitsemustiede

NUORALA HENNA-JUULIA: Psykobiottien merkitys masennuksessa ja ahdistuneisuudessa

Kandidaatin tutkielma, 28 sivua

Ohjaaja: Anu Ruusunen, dosentti, laillistettu ravitsemusterapeutti

Elokuu 2018

---

Avainsanat: suolistomikrobisto, suoli-aivoakseli, psykobiotti, masennus, ahdistuneisuus

## PSYKOBIOOTTIEN MERKITYS MASENNUKSESSA JA AHDISTUNEISUUDESSA

Masennus- ja ahdistuneisuusoireyhtymät aiheuttavat valtavia terveydenhuollon kustannuksia niin Suomessa kuin maailmallakin. Nykyisten hoitomenetelmien lisäksi tulisi pyrkiä kehittämään uudenlaisia hoitomuotoja. Psykobiotteja kehitetään vastaamaan näihin tarpeisiin. Tällä hetkellä psykobioteiksi luokitellaan elävät organismit, kuten mikrobit, tai prebiootit, joilla on oikeissa määrin nautittuna mielenterveydelle edullisia vaikutuksia. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tarkastella psykobiottien merkitystä masennuksessa ja ahdistuneisuudessa. Tutkielmassa on pyritty kartoittamaan mahdollisia psykobiotteja, niiden vaikutuskohteita ja -mekanismeja. Kirjallisuuskatsaukseen on sisällytetty kliinisiä ja prekliinisiä kokeellisia tutkimuksia sekä kuvattu viimeaikaisten meta-analyyysien ja katsausartikkeleiden näyttöä. Psykobiotteja on tutkittu laadullisia ja määrällisiä analyysimenetelmiä hyödyntäen. Suuri osa tähän mennessä julkaistuista psykobiottitutkimuksista perustuu eläinmalleihin. Aiheesta löytyy rajattu määrä kliinisiä tutkimuksia, joista moni on toteutettu masennus- ja ahdistuneisuusoireista kärsivillä, mutta tutkimusnäyttö masennus- tai ahdistuneisuusoireyhtymädiagnoosin saaneilla potilasaineistoissa on niukkaa. Kliinisten tutkimusten otokset ovat suhteellisen pieniä ja mittausmenetelmät vaihtelevia. Tulokset ovatkin osoittautuneet epä johdonmukaisiksi.

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella voidaan todeta, että *Bifidobacterium*- ja *Lactobacillus*- sukujen bakteerit ovat toistaiseksi vaikuttavimpia psykobiotteja. Prekliinisissä kokeissa näiden bakteerisukujen lajien on osoitettu vaikuttavan muun muassa tunteiden säätelystä ja kognitiivisista prosesseista vastaaviin aivoalueisiin. *Bifidobacterium*- ja *Lactobacillus* -sukujen bakteerit ovat tutkitusti lievittäneet masennus- ja ahdistuneisuusoireita terveillä vapaaehtoisilla, ärtyneen suolen oireyhtymää sairastavilla sekä masennusoireyhtymää sairastavilla. Suolistomikrobiston ja masennuksen sekä ahdistuneisuuden yhteydestä tarvitaan väistämättä lisää tutkimuksia. Suolistomikrobiston epätasapainon epäillään olevan osana edellä mainittujen sairauksien patofysiologiaa, mutta tarkempien mekanismien selvittäminen on vielä kesken. Psykobiottien tiedetään vaikuttavan muun muassa mielialaa säätelevien välittäjäaineiden, gamma-aminovoihapon ja serotoniinin, määriin elimistössä. Suoli-aivoakselin toiminnan, psykobiottien tarkkojen vaikutusmekanismien ja mikrobiston ”normaalin” sekä mielenterveyshäiriöille tyypillisten koostumusten selvittämiseksi kaivataan lisäresursseja. Teknologian edelleen kehittyessä näihin suolistomikrobiston ja mielenterveyden yhteyksien kysymyksiin on toivottavasti lähitulevaisuudessa löytymässä vastauksia.

**LYHENNELUETTELO**

GABA	gamma-aminobutyric acid	gamma-aminovoihappo
GLP-1	glucagon-like peptide 1	glukagonin kaltainen peptidi 1
HPA-akseli	hypothalamus-pituitary adrenalin-axis	hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli
IBS	irritable bowel syndrome	ärtyneen suolen oireyhtymä
IgA		immunoglobuliini A
IL-6		interleukiini 6
IL-10		interleukiini 10
SCFA	short chain fatty acid	lyhytketjuinen rasvahappo
TLR	Toll-like receptor	Tollin kaltainen reseptori
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha	tuumorinekroositekijä alfa

---

## SISÄLTÖ

1.	JOHDANTO.....	5
2.	SUOLISTOMIKROBISTO JA SUOLI-AIVOAKSELI.....	6
2.1	Probiootit ja prebiootit.....	6
2.2	Suolistomikrobiston epätasapaino.....	7
2.3	Välittäjäaine- ja hormonituotanto.....	8
2.4	HPA-akseli ja stressi.....	9
2.5	Tulehdustekijät.....	9
3.	MASENNUS.....	10
4.	AHDISTUNEISUUS.....	11
5.	SUOLISTOMIKROBISTO MASENNUKSESSA JA AHDISTUNEISUUDESSA.....	12
6.	PSYKOBIOOTIT.....	13
6.1	Psykobioottien mahdolliset vaikutusmekanismit.....	13
6.2	Psykobiootit masennuksessa ja ahdistuneisuudessa.....	14
7.	POHDINTA.....	19
8.	JOHTOPÄÄTÖKSET.....	21
	LÄHTEET.....	22

## 1. JOHDANTO

Suoliston mikrobeilla on keskeinen rooli monissa elimistön toiminnoissa (Kirjavainen ym. 2017). Ne suojelevat elimistön tasapainoa muun muassa ylläpitämällä immuunipuolustusta, huolehtimalla suoliston energiansaannista ja limakalvon uusiutumisesta sekä säätelemällä suoliston peptidituotantoa. Suolistomikrobiston ja sen aineenvaihduntatuotteiden eli mikrobiomin tiedetään ohjaavan myös aivojen mukautumiskykyä (Foster ym. 2017). Ihmissuoliston mikrobiomi on yli satakertainen verrattuna ihmisen genomiin (Kirjavainen ym. 2017). Sen koostumus on yksilöllinen ja vaihtelee laajalti olosuhteiden, kuten iän ja elintapojen, erityisesti ravitsemuksen, mukaan (Kalliomäki ym. 2018). Terve suolistomikrobisto on monimuotoinen ja aikuisiällä suhteellisen vakaa (Lach ym. 2017).

Suolistomikrobisto säätelee elimistön keskeisiä fysiologisia toimintoja viestimällä keskushermoston kanssa kaksisuuntaisen suoli-aivoakselin välityksellä (Lach ym. 2017). Suoli-aivoakselin viestintään liittyy hormonaalisia, hermostollisia ja immunologisia reittejä (Kalliomäki ym. 2018). Suolistomikrobiston ja suoli-aivoakselin toiminnan järkkymisen tiedetään olevan yhteydessä häiriintyneiden immuunivasteiden ja hidastuneen energia-aineenvaihdunnan ohella myös stressiperäisiin mielenterveyden häiriöihin, kuten masennukseen ja ahdistuneisuuteen (Lach ym. 2017). Mielenterveyden häiriöt aiheuttavat valtavia terveydenhuollon kustannuksia maailmanlaajuisesti ja niitä ilmenee väestöissä jopa enemmän kuin koskaan. Nykyisten hoitojen rinnalle tarvitaan uusia innovaatioita. Lääkehoitojen sopimattomuus yksilön masennuksen tai ahdistuneisuuden hoitoon on yleistä esimerkiksi iän tai mahdollisten sivuvaikutusten vuoksi ja hoitovaste voi jäädä riittämättömäksi.

Psykobioottien eli mielenterveydelle hyödyllisten mikrobien tai prebioottien tunnettavuus on toistaiseksi vielä vähäistä. Aiheesta on julkaistu kuitenkin paljon uusia tutkimuksia ja käsitteen tunnettavuus on kasvussa. Psykobiotti-perustaisia hoitoja voisi mahdollisesti tulevaisuudessa suunnata lapsille, aikuisille ja vanhuksille lääkehoitoa huomattavasti pienemmillä riskeillä (Liu ym. 2018). Psykobiotit vaativat kuitenkin laajalti jatkotutkimusta, sillä toistaiseksi kliiniset tutkimustulokset ovat olleet epä johdonmukaisia. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on kartoittaa tutkimustietoa varten otettavista psykobioteista ja selvittää tarkemmin niiden toimintoja ja vaikutusmekanismeja elimistössä. Kirjallisuuskatsaukseen on sisällytetty kliinisiä ja prekliinisiä tutkimuksia sekä meta-analyysejä ja katsausartikkeleita aiheeseen liittyen.

## 2. SUOLISTOMIKROBISTO JA SUOLI-AIVOAKSELI

Ihmisen elimistössä asuu laaja kirjo mikrobeja, joista suurin osa on bakteereja. Bakteerien lisäksi ruoansulatuskanavassamme elää arkeoneja, hiivoja, loismatoja, viruksia ja alkueläimiä (Foster ym. 2017). Aikuisen mikrobisto koostuu arviolta 100 biljoonasta mikrobista, yli tuhannesta eri mikrobilajista, painaa noin 1-2 kg ja keskittyy pääosin suun, ohutsuolen sekä paksusuolen alueille (Thakur ym. 2014, Zhou ja Foster 2015, Kirjavainen ym. 2017). Suolistobakteerien pääjaksojen, *Firmicutes*- ja *Bacteroides* -bakteerit, määrittelevät laajalti suoliston limakalvon ja ruoansulatuskanavan mikrobistokoostumuksen (Foster ym. 2017, Lach ym. 2017). Suolistomikrobistolla on elimistössä lukuisia tehtäviä. Mikrobit osallistuvat muun muassa aineenvaihduntaan, immuunipuolustukseen ja endokriinisten peptidien tuotantoon sekä viestintään (Lach ym. 2017, Kirjavainen ym. 2017). Lisäksi paksusuolen mikrobisto tuottaa suuren osan elimistön K-vitamiinista (Kirjavainen ym. 2017). Suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttaa huomattavan paljon yksilön ravitsemus (Inserra ym. 2018). Suuret ruokavaliomuutokset, kuten vegaaniruokavalioon siirtyminen, aiheuttavat mikrobikoostumuksen muutoksia (Kirjavainen ym. 2017). Myös mikrobilääkityksen tiedetään aiheuttavan merkittäviä muutoksia suolistomikrobiston koostumuksessa (Inserra ym. 2018).

Suoliston ja aivojen välillä kulkeva kaksisuuntainen moniulotteinen viestintäväylä, suoli-aivoakseli, koostuu suolistomikrobistosta, immuuni- ja endokriinisesta järjestelmästä sekä enteerisestä ja keskushermostosta (Allen ym. 2017, Foster ym. 2017, Kalliomäki ym. 2018). Suoli-aivoakselin hermostollinen viestintä perustuu pääosin autonomisen, eli enteerisen, sympaattisen ja parasympaattisen hermoston toimintaan (Zhou ja Foster 2015). Enteerinen hermosto sijaitsee koko suoliston alueella ja se koostuu hermosoluista sekä niiden tukisoluista (Foster ym. 2017, Kalliomäki ym. 2018). Kiertäjähermo on suoli-aivoakselin parasympaattisen viestinnän pääasiallinen välittäjä (Foster ym. 2017). Se vaikuttaa suoraan aivojen toimintaan sekä epäsuorasti myös immuunipuolustuksen säätelyyn (Inserra ym. 2018). Suoliston mikrobit vaikuttavat suoli-aivoakselin toimintaan aineenvaihduntatuotteillaan, rakenneosillaan ja keskinäisellä viestinnällään (Kalliomäki ym. 2018). Suoli-aivoakselin normaali toiminta on elimistön homeostaasin kannalta olennainen (Inserra ym. 2018).

### 2.1 Probiotit ja prebiotit

Probiotit ovat eläviä bakteereja, joilla on oikeissa määrin nautittuna terveydelle suotuisia vaikutuksia (Kirjavainen ym. 2017). Probiotit tukevat muun muassa suolen endokriinisten ja immunologisten solujen toimintaa sekä suolen epiteelin eheyttä (Kalliomäki ym. 2018). Probiotit, kuten esimerkiksi *Firmicutes*-pääjakson *Lactobacillus*- tai *Actinobacteria*-jakson *Bifidobacterium* -sukujen bakteerit, nautitaan suun kautta niiden terveyshyötyjen saavuttamiseksi (Kirjavainen ym. 2017). Probiotit kolonisoituvat suolistoon ja omivat niiden käytön aikana suhteellisen merkittävän osan suolistomikrobiston pinta-alasta. Probiotien vaikutukset

vaihtelevat ei ainoastaan lajista, vaan myös bakteerikannasta riippuen. Valmistetta, joka sisältää useamman bakteerisuvun probiootteja kutsutaan polybiootiksi (Bambury ym. 2017). Prebiootit ovat ruoansulatuksen sulamattomia ainesosia, jotka edistävät probioottien kasvua (Kirjavainen ym. 2017). Yleensä prebiootit ovat hiilihydraatteja, kuten oligosakkarideja, mutta probiootteja löytyy myös muun muassa lipideistä ja peptideistä. Prebiootit edistävät terveyttä tukemalla probiootteja ja siten suolistomikrobiston tasapainoa. Prebiootteja käytetään yleisesti esimerkiksi antibiootihoidon aiheuttaman suolistomikrobiston epätasapainon, dysbioosin, korjaamisessa. Prebioottien käytön on osoitettu lisäävän suoliston *Bifidobacterium* -bakteerien ja lyhytketjuisten rasvahappojen määrää (short chain fatty acid, SCFA) sekä tehostavan suoliston toimintaa. Prebiootin ja probiootin yhdistelmä kutsutaan symbiootiksi (Bambury ym. 2017, Kirjavainen ym. 2017).

## 2.2 Suolistomikrobiston epätasapaino

Suolen epiteelikudos ja sitä peittävä limakerros suojaavat elimistöä ruoansulatuskanavan mikrobeilta sekä haitallisilta vierasaineilta (Foster ym. 2017, Kirjavainen ym. 2017). Suolistomikrobisto ylläpitää epiteelin eheyttä muun muassa tukemalla sen solunjakautumista ja antimikrobisten peptidien tuotantoa (Kirjavainen ym. 2017). Suolistomikrobiston epätasapaino, dysbioosi, vaurioittaa epiteelikudosta lisäten sen läpäisevyyttä, joka mahdollistaa ruoansulatuskanavan mikrobien pääsyn elimistöön (Thakur ym. 2014, Foster ym. 2017). Mikrobien etenemistä suolen ontelosta muun muassa enteriseen hermoston ja suoliston immuunisoluihin kutsutaan translokaatioksi. Translokaatio käynnistää elimistön tulehdusreaktion kiihdyttämällä immuunisolujen sytokiinituotantoa ja siten myös hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akselin (hypotalamus-pituitary-adrenal axis, HPA-akseli) toimintaa.

Jo lyhytaikaisen ulkoisen tai sisäisen stressialtistuksen tiedetään muokkaavan suoliston mikrobikoostumusta ja aiheuttavan dysbioosia (Foster ym. 2017). Immuni puolustusreaktiot rasittavat elimistöä, sillä elimistö joutuu runsaasti energiaa vievään stressitilaan (Kirjavainen ym. 2017). Dysbioosin on osoitettu lisäksi aiheuttavan häiriöitä muun muassa aineenvaihduntaan ja ruoansulatuskanavan toimintaan (Zhou ja Foster 2015, Bambury ym. 2017). Näiden myötä dysbioosi aikaansaa muutoksia myös hermovälityksessä, hermosolujen synteisissä, neuroendokriinisessä viestinnässä ja hermotulehdusreaktioissa (Foster ym. 2017, Lach ym. 2017). Muutokset mikrobiston koostumuksessa heijastuvat suoraan suoli-aivoakselin toimintaan. Näiden elimistön toiminnalle keskeisten fysiologisten toimintojen häiriintymisen tiedetään lisäävän masennuksen ja ahdistuneisuuden riskiä (Kelly ym. 2016a). Erityisesti varhaisten elinvuosien ajan dysbioosin on lisäksi todettu aiheuttavan kroonisten eli pitkäaikaisten tulehdustilojen kautta stressiperäisiä häiriöitä, kuten ahdistuneisuutta ja masennusta (Allen ym. 2017).

## 2.3 Välittäjäaine- ja hormonituotanto

Suolistomikrobisto osallistuu muun muassa gamma-aminovoihapon (gamma-aminobutyric acid, GABA), serotoniinin, asetyylikoliinin ja sytokiinien tuotantoon sekä eritykseen (Kirjavainen ym. 2017, Thakur ym. 2014, Misra ja Mohanty 2017). Serotoniini on yksi suoli-aivoakselin tärkeimmistä hermovälittäjäaineista. Sitä tuotetaan suolistossa tryptofaanista, yhdestä ravinnon välttämättömästä aminohaposta (Clarke ym. 2013, Foster ym. 2017). Eräiden *Lactobacillus*-, *Bifidobacterium*-, *Escheria*-, *Enterococcus*- ja *Streptococcus* -bakteerisukuihin kuuluvien lajien tiedetään kykenevän serotoniinin ja noradrenaliinin tuotantoon (Misra ja Mohanty 2017). Suolistossa serotoniini osallistuu ruoansulatuskanavan toiminnan ylläpitoon ja aivoissa se on mukana tunteiden, kognition ja kivun säätelyssä (Foster ym. 2017). Erityisesti *Bifidobacterium* -bakteerien on osoitettu lisäävän suoliston ja plasman serotoniinipitoisuuksia (Desbonnet ym. 2008, Kelly ym. 2016a).

GABA on elimistön pääasiallinen jarruttava välittäjäaine, joka säätelee lukuisia fysiologisia ja fyysisiä reaktioita (Mishra ja Mohanty 2017). Sen tiedetään osallistuvan kivun ja ahdistuneisuuden tunteiden syntyyn (Barrett ym. 2012). GABA:a tuotetaan glutamiinihaposta keskushermoston ja haiman lisäksi myös suolistossa muun muassa *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium* -bakteerisukujen eräiden lajien toimesta (Barrett ym. 2012, Misra ja Mohanty 2017). Suolistobakteerien erilaiset aineenvaihduntatuotteet aktivoivat myös peptidi YY:n, neuropeptidi Y:n, haiman polypeptidin sekä substanssi P:n tuotantoa (Foster ym. 2017, Lach ym. 2017). Neuropeptidi Y ja peptidi YY ovat antimikrobisia peptidejä, joiden reseptoreja ilmentyy esimerkiksi immuuni- ja aivosoluissa (Lach ym. 2017). Haiman polypeptidi toimii energiatasapainon sekä ravinnonoton säätelyssä. Substanssi P on aminohappo, joka toimii aivoissa stressivasteen synnyssä kommunikoiden muun muassa HPA-akselin ja sympaattisen hermoston kanssa (Hong ym. 2016).

Suolistossa tuotetut välittäjäaineet kulkeutuvat enteeriseen hermostoon ja verenkiertoon avustetulla diffuusiolla (Foster ym. 2017, Lach ym. 2017). Osa suolistossa tuotetuista neuropeptideistä läpäisee veri-aivoesteen ja niitä esiintyy myös keskushermostossa (Wall ym. 2014, Lach ym. 2017). Jotkin suolistopeptidit vaikuttavat keskushermostoon kiertäjähormonin kautta (Lach ym. 2017, Inserra ym. 2018). Suoliston endokriinisen toiminnan tiedetään säätelevän muiden endokriinisten toimintojen lisäksi myös hermostollisia ja immunologisia järjestelmiä (Lach ym. 2017). Suolistopeptidejä pidetäänkin tärkeimpinä suoliston mikrobistokoostumuksen muutoksista viestivinä molekyyleinä (Lach ym. 2017). Mikrobien aineenvaihduntatuotteiden on myös arveltu toimivan suolistopeptidien tavoin suoliston ja aivojen välisessä viestinnässä sekä muovaavan niiden reseptoreita (Lach ym. 2017). Muita suolistossa tuotettavia mielialaan mahdollisesti vaikuttavia molekyyliä ovat peptidihormonit, kuten glukagonin kaltainen peptidi (glucacon-like peptide, GLP-1), ruoansulatuksen kolekystokiniini ja greliini sekä hypotalamuksen mielihyvähormoni oksitosiini ja kortikotropiinia vapauttava polypeptidihormoni kortikoliberiini (corticotropin-releasing hormone, ACTH) (Lach ym. 2017). GLP-1 on suolistossa tuotettava hormoni ja välittäjäaine, joka toimii



stressireaktioiden säätelyssä muun muassa aktivoiden HPA-akselia (Lach ym. 2017). GLP-1:n reseptoreita esiintyy aivoissa, suolistossa, haiman  $\beta$ -soluissa, munuaisissa sekä kiertäjähermossa.

## 2.4 HPA-akseli ja stressi

Suoliston ja aivojen välisestä hormonaalisesta ja immunologisesta viestinnästä vastaa autonomisen hermoston lisäksi hypotalamuksen säätelyn alainen HPA-akseli (Foster ym. 2017). Akuutissa stressireaktiossa immuunipuolustus reagoi elimistölle poikkeukselliseen ja haitalliseen ulkopuoliseen tekijään (Allen ym. 2017, Bambury ym. 2017). Tämä aiheuttaa elimistön noradrenaliinin ja serotoniinin pitoisuuksien nousua, joka saa hypotalamuksen aktivoimaan HPA-akselin ja autonomisen hermoston. Samaisessa reaktiossa hypotalamus erittää ACTH:a, joka käynnistää aivolisäkkeen kortikotropiinin erityksen. Kortikotropiini kiihdyttää stressihormonien eli lisämunuaisen kortisolien, katekolamiinien ja kortikotropiinien eritystä. Kroonisessa stressissä ilmenee erilaisia HPA-akselin säätelyhäiriöitä, kuten tarpeettomia ja pitkittyneitä immuunipuolustusreaktioita (Allen ym. 2017).

Elimistön lisääntynyt glukokortikoidipitoisuus saa normaalisti aikaan niiden erityksen lakkautumisen, jolloin elimistö palautuu takaisin tasapainotilaan (Inserra ym. 2018). Häiriintyneissä stressireaktioissa HPA-akseli on yliaktivoitunut eikä sen toiminta vaimene normaalisti (Allen ym. 2017, Inserra ym. 2018). HPA-akselin yliaktivaation on jo pitkään tiedetty olevan osana stressiperäisten häiriöiden, kuten ahdistuneisuuden ja masennuksen sekä niiden liitännäissairauksien syntymekanismeja (Bambury ym. 2017, Inserra ym. 2018). Myös välittäjäaineiden, kuten GABA:n, pitoisuuksien muutosten tiedetään johtavan ahdistuneeseen ja masennustyyppiseen käyttäytymiseen (Thakur ym. 2014, Allen ym. 2017, Foster ym. 2017, Inserra ym. 2018). Suolistomikrobistolla on tärkeä rooli HPA-akselin toiminnassa. Aihetta on tutkittu muun muassa mikrobittomilla jyrsijöillä, joiden HPA-akselin todettiin reagoivan akuuttiin stressiin poikkeuksellisen voimakkaasti (Allen ym. 2017, Foster ym. 2017). Vaikka lisääntynyt ahdistuneisuuskäyttäytyminen onkin mikrobittomille jyrsijöille tyypillistä, on voimakkaan reagoinnin selitetty stressin aikaansaamien suolistomikrobiston muutosten kautta (Zhou ja Foster 2015).

## 2.5 Tulehdustekijät

Suolistomikrobien tarkkoja immunologisia toimintoja ei vielä tunneta, mutta probioottien tiedetään tehostavan muun muassa immunoglobuliini A:n (IgA) tuotantoa (Foster ym. 2017, Kirjavainen ym. 2017). Tulehdusreaktiot käynnistyvät tyypillisesti suolistomikrobien päästessä epiteelisolun basolateraalille kalvolle. IgA-vasta-aineet ehkäisevät suoliliman ja suoliston peptidien kanssa tulehdusreaktioita estämällä mikrobien pääsyn epiteelille. IgA:a tuotetaan jopa 5 g päivässä ja sitä pidetään suoliston toiminnan kannalta tärkeimpänä immunoglobuliinina (Kirjavainen ym.

2017). Myös interleukiini 1:n (IL-1) ja interleukiini 18:sta (IL-18) tiedetään olevan tärkeitä suoliston toiminnalle (Inserra ym. 2018). Stressialtistuksen tiedetään vähentävän tulehdusta ehkäisevien ja lisäävän tulehdusta edistävien bakteerilajien määrää suolistossa (Inserra ym. 2018). Psykologinen stressi käynnistää immunologisia esireaktioita, joissa elimistö valmistautuu kohtaamaan stressitekijän ja aktivoimaan mahdollisesti tarvittavat immuunipuolustusreaktiot (Inserra ym. 2018). Nämä esireaktiot tuottavat tulehdusreaktioita edistäviä interleukiini-1-beta (IL-1B), interleukiini 18 (IL-18) ja interleukiini 33 (IL-33) sytokiineja, jotka kiihdyttävät HPA-akselin toimintaa (Inserra ym. 2018). Probioottien, kuten esimerkiksi *Lactobacillus rhamnosus*- ja *Bifidobacterium infantis* -bakteerien tiedetään osallistuvan auttaja-T-solujen erikoistumiseen ja tulehdusta ehkäisevien interleukiini-10 (IL-10) sytokiinien synteisiin (Bilbo ja Schwarz 2012, Dinan ym. 2013, Kirjavainen ym. 2017, Liu ym. 2018). Suolistomikrobisto hillitsee tulehdusreaktioita muuttamalla keskinäistä viestintäänsä muun muassa kiihdyttämällä auttaja-T-solujen IL-10 tuotantoa ja lisäämällä makromolekyylien kuljettamiseen ja tunnistamiseen erikoistuneiden M-solujen (microfold cells) määrää (Kirjavainen ym. 2017).

Joidenkin probioottien on arveltu vähentävän useiden tulehdusta edistävien sytokiinien pitoisuuksia (Liu ym. 2018). Esimerkiksi erään VSL#3<sup>TM</sup> -polybioottivalmisteen käytöllä onnistuttiin laskemaan tuumorinekroositekijä alfan (TNF- $\alpha$ ) ja interleukiini 6:n (IL-6) pitoisuuksia (Dai ym. 2013, Liu ym. 2018). VSL#3<sup>TM</sup> -valmiste koostuu *Streptococcus thermophilus*-, *Bifidobacterium longum*-, *B. breve*-, *B. infantis*-, *Lactobacillus acidophilus*-, *L. plantarum*-, *L. casei* ja *L. bulgaricus* -bakteereista. TNF- $\alpha$  ja IL-6 saavat aikaan suoliston neuropeptidien tuotannon häiriöitä ja siten muokkaavat mikrobiston ja aivojen välistä viestintää. Interleukiini 2:ta (IL-2), IL-6:ta ja TNF- $\alpha$ :a pidetään masennus- ja ahdistuneisuushäiriöiden tunnusmerkkeinä, ja ne ovat yleisesti kohonneita masennuksessa ja ahdistuneisuudessa (Dai ym. 2013, Clapp ym. 2017). Korkeiden TNF- $\alpha$ :n pitoisuuksien tiedetään lisäävän veri-aivo-esteen läpäisevyyttä ja siten edistävän suolistopeptidien pääsyä keskushermostoon (Clapp ym. 2017). Elimistön pitkäaikaisen matalaasteisen tulehduksen tiedetään altistavan masennusoireilulle ja linkittyvän myös suurempaan liitännäissairauksien riskiin (Inserra ym. 2018).

### 3. MASENNUS

Masennus on mielenterveyden häiriö, jossa pitkäaikainen masentunut mieliala, voimattomuus ja mielihyvän puute (anhedonia) heikentävät jokapäiväistä elämänlaatua (Isometsä 2017a). Masennuksen syntyyn vaikuttavat useat tekijät ihmisen elinympäristöstä perimään. Keskeisimpiä masennuksen riskitekijöitä ovat yksilölliset persoonallisuuden piirteet, traumaattiset lapsuuden kokemukset ja kuormittavat elämänmuutokset. Masennus luokitellaan oireyhtymäksi, koska sen yhteydessä ilmenee laaja kirjo oireita ja usein myös liitännäissairauksia (Kelly ym. 2016b, Isometsä 2017a). Masennusdiagnoosi edellyttää oireiden, kuten anhedonian, unihäiriöiden tai itsetuhoisuuden ilmenemistä päivittäin vähintään kahden viikon ajanjaksolla

(Depressio, Käypä hoito -suositus 2016). Masennus on herkästi uusiutuva ja siihen liittyvän krooninen stressi lisää monien sairauksien riskiä (THL 2015). Masennusoireyhtymät ovat Suomessa ja maailmalla yksi merkittävämmistä kansanterveydellisistä ongelmista. Noin 5 % suomalaisista aikuisista kärsii masennustilasta vuodessa (Depressio, Käypä hoito -suositus 2016, Isometsä 2017a). Elimistössä masennus ilmenee erilaisina säätelyhäiriöinä ja sen on todettu ylläpitävän elimistön matala-asteisia tulehdusreaktioita (Kelly ym. 2016a, 2016b). Masennuspotilaan elimistö on kroonisessa stressitilassa. Stressin käynnistämät immuunireaktiot aiheuttavat tulehdusta edistävien sytokiinien, kuten IL-6:n, TNF- $\alpha$ :n sekä C-reaktiivisen proteiinin (c reactive protein, CRP) erityksen (Bambury ym. 2017, Isometsä 2017a, Liu ym. 2018). Sytokiinien on lisäksi todettu lisäävän jyrksijöillä masennuksen oireita, kuten unihäiriöitä ja ruokahaluttomuutta (Bilbo ja Schwarz 2012). Masennuspotilailla ilmenee usein aivojen toiminnan poikkeavuuksia, kuten kognitiivisen toiminnan vajaavuuksia (Lach ym. 2017).

Masennusoireyhtymien hoitoon käytetään psykoterapeuttisia ja biologisia menetelmiä joko yhdessä tai yksinään, sairauden vaikeusasteesta riippuen (Depressio, Käypä hoito -suositus 2016, Isometsä 2017a). Tutkitusti tehokkaimpana hoitomenetelmä pidetään psykoterapian ja lääkehoidon yhdistelmää. Masennuslääkkeet muokkaavat aivojen toimintaa vaikuttamalla biokemiallisiin toimintoihin (Lach ym. 2017). Masennuslääkkeet vaikuttavat myös suolistomikrobistoon antimikrobisilla ominaisuuksillaan ja siten muuttavat masennuksen sekä ahdistuneisuuden patofysiologiaa. Masennusoireiden hoitovastetta tarkkaillaan seurannan avulla (Depressio, Käypä hoito -suositus 2016, Isometsä 2017a). Useat masennuspotilaat eivät kuitenkaan saa käytössä olevista hoitomenetelmistä tarvitsemaansa apua. Tätä niin kutsuttua lääkeresistenttiä masennusta hoidetaan monilääkityksellä ja sähköhoidolla (Isometsä 2017a).

#### **4. AHDISTUNEISUUS**

Ahdistuneisuus koostuu pelon ja jännityksen kaltaisesta tunteesta, joka syntyy tyypillisesti ilman todellista uhkaa ja on havaittavissa erityisesti mantelitumakkeessa, aivojen limbisessä järjestelmässä (Isometsä 2017b). Ahdistuneisuus luokitellaan ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) tautiluokituksen mukaan mielenterveyden häiriöksi, kun se on pitkäkestoista ja rajoittaa arjen toimintakykyä (THL 2015, Isometsä 2017b). Usein ahdistuneisuushäiriöissä ilmenee välttämiskäyttäytymistä, eli ahdistuneisuutta aiheuttavan tilanteen tai kohteen tietoista tai tiedostamatonta välttämistä (Isometsä 2017b). Ahdistuneisuushäiriöt ovat oireyhtymiä, jotka koostuvat vakavien ahdistuneisuusoireiden lisäksi esimerkiksi somaattisista eli elimellisistä oireista, kuten hyperventilaatiosta ja kivuliaista vatsaoireista (THL 2015, Isometsä 2017b). Niiden ohella esiintyy myös yleisesti muita liitännäissairauksia, kuten päihderiippuvuutta ja sydänsairauksia. Ahdistuneisuushäiriöt ovat mielenterveydenhäiriöistä yleisimpiä (Isometsä 2017b). Suomessa noin 12,6 % nuorista aikuisista (20-34-vuotiaista) kärsii elämänsä aikana ahdistuneisuushäiriöstä. Ahdistuneisuushäiriöistä keskeisimpiä ovat yleistynyt ahdistuneisuushäiriö,

sosiaalisten tilanteiden ja julkisten paikkojen pelot, määräkohtaiset pelot eli fobiat sekä paniikkihäiriö. Ahdistuneisuustaipumuksen on ehdotettu periytyvän vanhempien geenien lisäksi synnytyskanavan mikrobien kautta alatiesynnytyksessä (Allen ym. 2017). Myös traumaattiset elämäntapahtumat ja esimerkiksi heikko itsetunto ovat ahdistuneisuushäiriöiden riskitekijöitä (THL 2015). Ahdistuneisuushäiriöiden yhteydessä on osoitettu ilmenevän limbisen järjestelmän toiminnan muutoksia ja häiriintynyttä serotoniini- sekä noradrenaliiniviestintää (Foster ym. 2017).

Ahdistuneisuutta pyritään hoitamaan ensisijaisesti psykologisin menetelmin (Isometsä 2017b). Kuitenkin vakavien ja pitkäaikaisten ahdistuneisuushäiriöiden hoidon tueksi tarvitaan lääkinnällistä hoitoa. Anksiolyytit ovat ahdistuneisuusoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, jotka vaikuttavat elimistön ahdistusoireita välittävien GABA:n, serotoniinin tai noradrenaliinin aineenvaihduntaan (Isometsä 2017b). Nykyisten hoitomenetelmien on kuitenkin havaittu olevan riittämättömiä, sillä arviolta noin 44-81 % vakavaa ahdistuneisuushäiriötä sairastavista saa avun yleisesti käytössä olevista anksiolyyteistä, joiden ohella ilmenee tavallisesti myös erilaisia haittavaikutuksia (Liu ym. 2018).

## 5. SUOLISTOMIKROBISTO MASENNUKSESSA JA AHDISTUNEISUUDESSA

Masennus- ja ahdistuneisuusoireyhtymiä sairastavilla on havaittu olevan poikkeava suolistomikrobiston koostumus terveisiin nähden (Misra ja Mohanty 2017, Inserra ym. 2018). Masennuspotilaalle tyypillisen mikrobiston on osoitettu olevan koostumukseltaan suppeampi ja yksipuolisempi (Naseribafrouei ym. 2014, Kelly ym. 2016a). *Firmicutes* -pääjakson *Oscillibacter* -bakteerien tiedetään tuottavan GABA:a muistuttavaa haaraketjuista valeriaanahappoa (Inserra ym. 2018). *Oscillibacter* -bakteerien määrien on havaittu olevan suurempia masentuneilla, joka voisi osaltaan selittää masennuksen ja suolistomikrobiston yhteyttä (Jiang ym. 2016, Inserra ym. 2018). ”Masennustyyppisen” mikrobiston on havaittu kuitenkin olevan normaalia enemmän *Bacteroides* -pääjakson vallitsema, tosin tutkimustulokset ovat epä johdonmukaisia. *Bacteroides* -lajien tiedetään muuntavan tryptofaania serotoniiniksi ja niiden määrien muutosten on ajateltu toimivan osana masennuksessa ja ahdistuneisuudessa esiintyvää poikkeavaa serotoniiniviestintää (Bambury ym. 2017, Foster ym. 2017, Lach ym. 2017).

Translokaatiota on pidetty keskeisimpänä suolistoa ja masennustiloja yhdistävänä tekijänä (Bambury ym. 2017). Vakavaa masennusta sairastavilla ilmenee tutkitusti terveisiin verrokkeihin nähden enemmän translokaatiota ja suuremmat suolistobakteerien vasta-ainepitoisuudet plasmassa (Foster ym. 2017). Esimerkiksi tulehdusreaktioita aiheuttavia lipopolysakkarideja sisältävien *Proteobacteria* -bakteerien määrän on osoitettu olevan suurempi masennuspotilailla (Inserra ym. 2018). Lipopolysakkaridien tiedetään olevan yhteydessä masennusoireiden syntyyn ja niiden vasta-ainepitoisuuksien on havaittu olevan koholla masennuspotilailla. Masennuspotilaiden suolistomikrobistossa ilmenee tutkitusti vähemmän tulehdusta

ehkäisevää voihappoa tuottavia *Lachnospiraceae* -bakteereja (Jiang ym. 2016, Inserra ym. 2018). Tämän arvellaan edistävän suolen läpäisevyyden lisääntymistä ja lopulta masennus- sekä ahdistuneisuusoireiden syntyä. Masennustyyppin mikrobistossa on lisäksi havaittu vähäisempiä määriä tulehdusta ehkäiseviä *Faecalibacterium* -bakteereita, joka tukee teoriaa masennuksen ja elimistön lisääntyneen tulehdustilan yhteydestä. Kuitenkin tulokset masennus- ja ahdistuneisuusoireyhtymille tyypillisistä suolistomikrobiston koostumuksista ovat vaihtelevia mahdollisesti erilaisten lähestymistapojen ja tutkimusten otoskokojen vaihtelevuuksien vuoksi (Inserra ym. 2018, Liu ym. 2018). Toistaiseksi ei ole olemassa selkeää näyttöä siitä, miten suolistomikrobistot eroavat ahdistuneisuusoireyhtymästä kärsivien ja terveiden välillä. Ahdistuneisuudesta kärsivillä on kuitenkin todettu olevan poikkeava suoli-aivoakselin toiminta (Bambury ym. 2017). Ahdistuneisuusoireiden on jo pitkään tiedetty linkittyvän myös erilaisiin suolisto-oireisiin, kuten ärtyvän suolen oireyhtymään (IBS) (Liu ym. 2018).

## 6. PSYKOBIOOTIT

Psykobiootit määriteltiin alun perin eläviksi organismeiksi, joilla on oikeissa määrin nautittuna mielenterveyttä edistäviä vaikutuksia mielenterveyspotilaille (Dinan ym. 2013). Psykobiotoittien vaikutusten on myöhemmin ehdotettu ilmenevän mielenterveyspotilaiden lisäksi terveillä ja riskiryhmissä (Sarkar ym. 2016). Joidenkin psykobiotoittien on osoitettu vaikuttavan mielialan ohella myös kognitiivisiin prosesseihin ja stressiin (Allen ym. 2017). Niiden vaikutukset ovat kuitenkin yksilöllisiä.

### 6.1 Psykobiotoittien mahdolliset vaikutusmekanismit

Psykobiotoittien tehtävä on muokata suolistomikrobiston koostumusta suotuisaan suuntaan ja pyrkiä vaikuttamaan suoli-aivoakselin viestintään esimerkiksi tukemalla bakteerilajeja, joilla on tulehdusta lievittäviä vaikutuksia (Bambury ym. 2017, Inserra ym. 2018). Ensimmäiset psykobiotoitteihin kohdistuvat tutkimukset keskittyivät GABA:a, tryptofaania ja SCFA:a erittäviin tai HPA-akseliin ja immuunivastereaktioihin vaikuttaviin bakteerilajeihin eli probiootteihin (Jokela ym. 2014). Näillä välittäjäaineilla ja aineenvaihduntatuotteilla on tutkitusti yhteys ahdistuneisuuteen ja masennukseen (Allen ym. 2016). Probiootteja on pidetty varteenotettavina psykobiotoitteina, sillä niiden kolonisaation tiedetään rauhoittavan suolistoa (Gayathri ja Rashmi 2017). Suurin osa probiooteista on gram-positiivisia bakteereja, joilla ei ole tulehdusreaktioita aiheuttavaa lipopolysakkaridia. Gram-negatiivisten bakteerien lipopolysakkaridin on osoitettu voimistavan masennuspotilaiden immuunivasteita ja elimistön tulehdustilaa (Lach ym. 2017).

Sittemmin myös prebioottien on havaittu vaikuttavan sekä tulehdusta edistäviin että ehkäiseviin vasteisiin, joten psykobiotoittien käsite laajennettiin koskemaan myös prebiootteja (Sarkar ym. 2016, Bambury ym. 2017). Prebioottien nauttiminen lisää paksusuolen SCFA:n synteesiä ravinnon polysakkarideista (Bambury ym.

2017). SFA:t eli voihappo, asetaatti ja propionaatti, vaikuttavat suoli-aivoakselin viestintään suolen immuunijärjestelmän, neuropeptidien synteessin ja niiden keskinäisen viestinnän sekä HPA-akselin toiminnan muovaamisen kautta (Bambury ym. 2017, Lach ym. 2017). Voihappo on tutkitusti tärkeä suoliston limakalvojen toiminnalle (Kirjavainen ym. 2017). Sen on myös havaittu lisäävän immuunipuolustusreaktioiden aktivoimisessa toimivien Tollin kaltaisten reseptorien (Toll-like receptors, TLR) ilmentymistä (Lach ym. 2017). SCFA:n mahdollisista psykobiottisia ominaisuuksia arvioidaan parhaillaan (Bambury ym. 2017).

Psykobiottien tiedetään vaikuttavan immunologisten väylien lisäksi muun muassa hermostollisesti esimerkiksi GABA-reseptorien ilmentymiseen limbisillä alueilla, aivoperäisen hermokasvutekijän pitoisuuksien säätelyyn ja lisäävän serotoniinin sekä dopamiinin eritystä (Liu ym. 2018). Niiden tarkkaa toimintamekanismia ei kuitenkaan olla toistaiseksi onnistuttu määrittelemään, sillä ahdistuneisuuden sekä masennuksen neurobiologian selvittäminen on vielä kesken. Tämänhetkisten tutkimustulosten mukaan stressireaktioita ja ahdistuneisuudelle tyypillistä käyttäytymistä säätelevää HPA-akselin aktivaatiota olisi mahdollista hillitä muokkaamalla mikrobikoostumusta ruokavalion avulla (Foster ym. 2017), tosin tutkimusnäyttö perustuu vielä pitkälti eläinmalleihin. On myös ehdotettu, että ruokavalio ja liikunta laskettaisiin psykobioteiksi niiden mikrobistokoostumusta muovaavien ja mielialaa kohentavien vaikutusten vuoksi (Sarkar ym. 2016).

## 6.2 Psykobiotit masennuksessa ja ahdistuneisuudessa

Psykobiottien ahdistuneisuutta ja masennusta lieventävistä vaikutuksista on olemassa jonkin verran tutkimuksia, joista suurin osa on prekliinisiä. Näitä tutkimuksia on esitelty prekliinisten tutkimusten osalta taulukossa 1 ja kliinisten tutkimusten osalta taulukossa 2. Prekliinisissä kokeissa *Bifidobacterium longum* -bakteerin käytön havaittiin lieventävän stressiä ja edistävän otsalohkon kognitiivisia prosesseja, kuten oppimista ja muistia (Savignac ym. 2015). *B. longum* -bakteerin havaittiin vaikuttavan myös tunteiden säätelystä vastaaviin hippokampukseen ja mantelitulmakkeeseen. Näiden aivoalueiden toimintahäiriöt ovat tavallisia masennuksessa (Bilbo ja Schwarz 2012). *B. longum* -lajin vaikutusten tiedetään vaikuttavan kiertäjähormon välityksellä (Bercik ym. 2011). Edeltävien tutkimusten perusteella voidaan olettaa, että *Bifidobacterium* -suvun yksittäisillä lajeilla on useita vaikutuksia aivojen toimintaan ja siten myös kokonaisvaltaiseen terveyteen (Taulukko 1).

*Lactobacillus* -suvun mielenterveyttä edistävästä vaikutuksista on oltu tietoisia jo pitkään (Foster ym. 2017). Prekliinisissä kokeissa *L. rhamnosus* -bakteerin on havaittu aiheuttavan pitkäaikaisia muutoksia GABA-reseptorien ilmentymiseen keskushermostossa, lisäävän tulehdusta ehkäisevien IL-10 sytokiinien määrää elimistössä ja siten vähentävän ahdistus- ja masennuskäyttäytymistä. (Bravo ym. 2011, Bharwani ym. 2017).

Myös *L. rhamnosus* -bakteerin vaikutusten tiedetään välittyvän kiertäjähermon kautta (Bravo ym. 2011). Äskettäin *L. helveticus* -bakteerin osoitettiin ehkäisevän suolen epiteelin läpäisevyyden lisääntymistä, lieventävän stressiperäisiä käyttäytymishäiriöitä sekä vähentävän plasman kortikosteronipitoisuuksia (Liang ym. 2015) (Taulukko 1).

Prekliinisissä kokeissa on tutkittu myös polybioottien tehoa (Taulukko 1). Esimerkiksi *Lactobacillus helveticus*- ja *Bifidobacterium longum* -lajien vaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa lajien yhdistelmäkäytön havaittiin suojaavan hermosolujen synteesiä stressiperäisiltä muutoksilta ja vähentävän tarkkaavaisuutta negatiivisia ärsykeitä kohtaan (Ait-Belgnaoui ym. 2012). Frukto-oligosakkaridit (FOS) ja galakto-oligosakkaridit (GOS) ovat ravinnon prebiootteja ja sulamattomia hiilihydraatteja, jotka toimivat suolistomikrobien ravintona ja vaikuttavat siten suolistomikrobiston koostumukseen (Kirjavainen ym. 2017). FOS:n ja GOS:n yhteiskäytön on havaittu aikaansaavan masennuslääkkeiden ja anksiolyyttien tapaisia vaikutuksia jyrksijöillä (Savignac ym. 2013, Burokas ym. 2017). FOS:n ja GOS:n on myös todettu vähentävän kortikosteronin ja tulehdusta ehkäisevien sytokiinien määrää (Burokas ym. 2017). GOS:n on prekliinisissä kokeissa todettu myös muun muassa parantavan unen laatua (Thompson ym. 2016) (Taulukko 1).

Taulukko 1. Prekliinisiä tutkimustuloksia psykobioottien vaikutuksista masennukseen ja ahdistuneisuuteen.

Viite	Psykobiootti	Tutkittavat eläimet	Kesto	Keskeiset tulokset
Savignac ym. 2013	FOS	Uros-rotat	5vk	Lisäsi <i>Bifidobacterium</i> -bakteerien ja BDNF:n määriä. Masennuslääkkeiden ja anksiolyyttien tapaisia vaikutuksia.
	GOS			Lisäsi PYY:n, BDNF:n ja NMDA:n määriä. Masennuslääkkeiden ja anksiolyyttien tapaisia vaikutuksia.
Burokas ym. 2017	FOS+GOS	Uroshiiret	3vk	Vähensi <i>Proteobacteria</i> - ja <i>Actiobacteria</i> -jaksojen sekä lisäsi <i>Verrucomicrobia</i> -jakson bakteerien määrää. Vähensi stressiperäistä ruumiinlämmön nousua, kortikosteronin eritystä ja sytokiinien määrää. Muokkasi hippokampuksen, hypotalamuksen ja otsalohkon geenien ilmentymistä.
Thompson ym. 2016	GOS+Lf+MF GM	Urosrotat	10vk	Lyhensi liikkumattomuusaikaa FST-menetelmässä. Paransi NREM-unen laatua ja lisäsi REM-unta sekä hillitsi stressiperäistä ruumiinlämmön nousua.
Bercik ym. 2011	<i>Bifidobacterium longum</i>	Uros-hiiret	3vk	Ahdistuneisuutta lieventäviä vaikutuksia, jotka kulkivat kiertäjähormonin kautta.
Bharwani ym. 2017	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Uroshiiret	4vk	Vähensi stressiperäistä ahdistuskäyttäytymistä ja dendriittisolujen aktivaatiota sekä lisäsi IL-10 sekä säätelijä-T-solujen määrää.
Bravo ym. 2011	<i>L. rhamnosus</i>	Uros-hiiret	3pv	Lyhensi liikkumattomuusaikaa ja kortikosteronin eritystä FST-menetelmässä. Muutti keskeisen GABA-reseptorin alayksikön ilmentymistä.
Liu ym. 2016	<i>L. plantarum</i>	Uros-hiiret	4vk	Lyhensi liikkumattomuusaikaa FST-menetelmässä, lisäsi IL-10 pitoisuuksia ja laski kortikosteronin, TNF- $\alpha$ :n sekä IL-6:n pitoisuuksia verenkierrossa.
Savignac ym. 2014	<i>B. breve</i>	Uros-hiiret	6vk	Lisäsi tutkivaa käyttäytymistä, vähensi ahdistuskäyttäytymistä ja kiihdytti painonlaskua.
	<i>B. longum</i>			Hillitsi stressiperäistä ruumiinlämmön nousua ja vähensi stressi-, ahdistus- sekä masennuskäyttäytymistä.
Savignac ym. 2015	<i>B. breve</i>	Uroshiiret	11vk	Vähensi ahdistuskäyttäytymistä ja edisti oppimista kognitiivisissa testeissä.
	<i>B. longum</i>			Hieman muistin toimintaa edistäviä vaikutuksia.

BDNF = Brain Derived Neurotrophic Factor (aivoperäinen hermokasvutekijä); ELS = Early Life Stressed (aikaisessa elämänvaiheessa stressille altistetut); FOS = frukto-oligosakkaridi; FST = Forced Swim Test; GABA = gamma-aminobutyric acid (gamma-aminovoihappo); GOS = galakto-oligosakkaridi; IL-10 = interleukiini 10 Lf = Laktoferriini; NMDA = N-metyyli-D-asparagiinihappo; MFGM = Milk-Fat-Globule-Membrane (maidon rasvan kuorikerros); PYY = peptidi YY; REM = vilkeuni; NREM = non-REM-uni (perus uni); TNF- $\alpha$  = tuumorinekrositekiä alfa



Ahdistuneisuus- ja masennusoireyhtymissä ilmenee tutkitusti yhteneviä keskushermoston toiminnan häiriöitä (Bilbo ja Schwarz 2012). Esimerkiksi keskushermoston jarruttavan välittäjäaineen, GABA:n, hermovälityksen heikentymisen tiedetään olevan osana sekä masennuksen että ahdistuneisuushäiriöiden patofysiologiaa (Bilbo ja Schwarz 2012, Möhler 2012). Kliinisissä kokeissa on tutkittu muun muassa *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium* -sukujen bakteerilajien kykyä tuottaa GABA:a ja siten niiden kykyä toimia psykobiootteina (Barrett ym. 2012) (Taulukko 2). Viidestä GABA:a tuottavasta bakteerilajista *Lactobacillus brevis* -bakteeri todettiin tehokkaimmaksi. Myös *Bifidobacterium dentium* -laji tuotti vaikuttavia määriä GABA:a. Tutkittavia bakteerilajeja oli yhteensä 91 (Barrett ym. 2012). Sittemmin *L. casei* -bakteerin käytön havaittiin ehkäisevän stressin fysiologisten oireiden ilmenemistä (Kato-Kataoka ym. 2016). Bakteerin havaittiin muun muassa lisäävän mielihyvähormoni ja välittäjäaine serotoniinin tuotantoa (Taulukko 2).

IBS:n yhteydessä ilmenee yleisesti masennus- ja ahdistuneisuusoireita (Liu ym. 2018). Hiljattain *Bifidobacterium longum* -bakteerin havaittiin vaikuttavan IBS-potilaiden limbisen järjestelmän reaktiivisuuteen ja siten vähentävän tutkittavien masennusoireilua (Pinto-Sanchez ym. 2017) (Taulukko 2). Tutkimuksen tulokset vastaavat myös edeltävien prekliinisten tutkimusten tuloksia *Bifidobacterium*-bakteerien aivojen toimintaa muovaavista vaikutuksista (Savignac ym. 2015) (Taulukko 1). Myös prebioottien psykobioottisia ominaisuuksia on tutkittu ihmisillä (Taulukko 2). Muun muassa eräässä Oxfordin yliopiston tutkimuksessa laktoosista tuotetun Bimuno®  $\beta$ -galakto-oligosakkaridisekoituksen havaittiin vähentävän stressiperäisiä kortisolivasteita, lisäävän kognitiivista prosessointia positiivisia ärsykeitä kohtaan ja heikentävän kiinnostusta negatiivisia ärsykeitä kohtaan (Schmidt ym. 2015). Kazemi (2018) työryhmineen sen sijaan eivät havainneet RCT-tutkimuksessaan GOS:n käytön lievittävän masennusoireyhtymää sairastavien oireita.

Polybioottien tehoa masennukseen ja ahdistuneisuuteen liittyviin oireisiin on tutkittu ennen kaikkea terveillä koehenkilöillä (Taulukko 2). Esimerkiksi *Lactobacillus helveticus*- ja *Bifidobacterium longum* -bakteerien yhdistelmäkäytön havaittiin vähentävän kortisolin eritystä ja siten myös koettua stressiä (Messaoudi ym. 2011). Kyseisten lajien teho ei kuitenkaan ole selkeä. Vastikään eräs ruotsalainen satunnaistettu vertailukoe (randomized controlled trial, RCT) ei havainnut *L. helveticus* ja *B. longum* -bakteereilla olevan vaikutuksia tutkittavien alakuloisuuteen (Romijn ym. 2017). Hiljattain julkaistiin masennuspotilasaineistoon perustuva RCT-tutkimus *Lactobacillus acidophilus*-, *L. casei*- ja *Bifidobacterium bifidum* -lajien yhdistelmäkäytöstä (Akkasheh ym. 2016). Kyseisen polybiootin käyttö vähensi vakavaa masennusta sairastavien koehenkilöiden oksidatiivista stressiä ja masennusoireilua Beck Depression Inventory (BDI) -asteikolla mitattuna. Polybiootteja on tutkittu myös IBS-potilailla (Taulukko 2). Esimerkiksi *Lactobacillus plantarum*- ja *Pediococcus acidilactici* -lajien yhdistelmäkäytöllä onnistuttiin parantamaan tutkittavien koettua elämänlaatua (Lorenzo-Zuniga ym. 2014).

Taulukko 2. Kliinisiä RCT-tutkimustuloksia psykobioottien vaikutuksista masennukseen ja ahdistuneisuuteen.

Viite	Psykobiootti	n	Tutkittavat	Kesto	Keskeiset tulokset
Schmidt ym. 2015	B-GOS®	45	Terveet vapaaehtoiset	3vk	Lisäsi positiivisten ärsykkeiden kognitiivista prosessointia ja vähensi valppautta negatiivisiin ärsykkeisiin. Heikensi kortisolivastetta.
Kato-Kataoka ym. 2016	<i>Lactobacillus casei</i>	24	Terveet vapaaehtoiset	10vk	Lisäsi serotoniinin tuotantoa ja vähensi yleisiä vatsaoireita sekä vilustumisen oireita.
Lorenzo-Zuniga ym. 2014	<i>L. plantarum, Pediococcus acidilactici</i>	28	IBS-potilaat	6vk	Vähensi suolistoperäistä ahdistuneisuuden tunnetta ja masentuneisuuden oireita sekä paransi koettua elämänlaatua.
Kazemi ym. 2018	<i>L. helveticus, Bifidobacterium longum</i>	81	MDD-potilaat	8vk	Lievensi masennuspotilaiden oireita BDI-asteikolla.
Messaoudi ym. 2011	<i>L. helveticus, B. longum</i>	26	Terveet vapaaehtoiset	30pv	Vähensi psykologista distressiä HADS-A asteikolla ja laski 24-h vapaan kortisolin määrää virtsassa.
Romijn ym. 2017	<i>L. helveticus, B. longum</i>	40	Terveet vapaaehtoiset	8vk	Ei merkitseviä vaikutuksia mielialaan tai tulehdustekijöiden ilmentymiseen.
Pinto-Sanchez ym. 2017	<i>B. longum</i>	22	IBS-potilaat	6vk	Vähensi masennus-, mutta ei ahdistuneisuusoireita HADS-asteikolla, laski limbisen järjestelmän reaktiivisuutta ja paransi koettua elämänlaatua.
Steenbergen ym. 2015	<i>B. bifidum, B. lactis, L. acidophilus, L. brevis, L. casei, L. salivarius, Lactococcus lactis</i>	20	Terveet vapaaehtoiset	4vk	Vähensi alakuloista mielialaa ja koettujen aggressiivisten tunteiden määrää sekä niiden mietiskelyä.
Akkasheh ym. 2016	<i>Lactobacillus asidofilus-, L. casei, Bifidobacterium bifidum</i>	40	MDD-potilaat	8vk	Tilastollisesti merkitsevä BDI-asteikon parannus ja alhaisemmat seerumin insuliinitasot.

BDI = Beck Depression Inventory; B-GOS = Bimuno® beeta-galakto-oligosakkaridi; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; MDD = Major Depressive Disorder (masennusoireyhtymä)

Probioottien tehoa on tarkasteltu tilastollisesti RCT-tutkimuksista koostuvissa meta-analyyseissä. Probioottien on muun muassa osoitettu merkitsevästi vähentävän ahdistuneisuuden, masennuksen ja stressin oireiden ilmenemistä terveillä koehenkilöillä ( $p=0,01$ ) (McKean ym. 2017). Probioottien on myös todettu tehoavan masennusoireisiin terveiden koehenkilöiden lisäksi myös masennusoireyhtymää sairastavilla ( $p=0,03$ ) (Huang ym. 2016). Eräs meta-analyysi sen sijaan totesi probioottien ahdistuneisuutta lievittävät vaikutukset plaseboon verrattuna riittämättömiksi ( $p=0,14$ ) (Liu ym. 2018).

## 7. POHDINTA

Psykobioottien merkityksestä stressiperäisten oireyhtymien, kuten masennuksen ja ahdistuneisuuden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa tiedetään yhä suhteellisen vähän. Kirjallisuuskatsauksen sairauksien yhteiskunnalliset vaikutukset ovat kuitenkin kiistatta laajat, sillä masennuksen ja ahdistuneisuuden tiedetään vaikuttavan väestöjen hyvinvointiin maailmanlaajuisesti. Alustavat kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että psykobioottihoidoilla on onnistuttu vähentämään masennusoireita niistä kärsivillä koehenkilöillä (Akkasheh ym. 2016, Kazemi ym. 2018), mutta näyttö ahdistuneisuudessa on vähäisempää (Liu ym. 2018). Kuitenkin valtaosa kliinisistä tutkimuksista on suoritettu vapaaehtoisilla terveillä yksilöillä, eikä masennusoireyhtymä- tai ahdistuneisuushäiriödiagnoosin saaneilla (Messaoudi ym. 2011, Schmidt ym. 2015, Steenbergen ym. 2015, Allen ym. 2016, Kato-Kataoka ym. 2016, Liu ym. 2018).

Psykobioottien tehoon masennustilojen hoidossa tulisi siis toistaiseksi suhtautua varauksella, koska tutkimustulokset potilasaineistoissa ovat vähäisiä. Kliinisten tutkimustulosten on arveltu olevan epäjohdonmukaisia tutkittavien terveydentilan eroavaisuuksien lisäksi myös vaihtelevien otoskokojen, mitta-asteikkojen ja kestojen vuoksi (Liu ym. 2018). Suuri osa psykobioottitutkimuksista on siis yhä eläinmalleihin perustuvia, joiden varsin lupaaviakaan tuloksia ei epäilemättä voida yleistää ihmisiin. Tutkimusalue on lisäksi suhteellisen tuore eli kaipaaväistävä lisätutkimusta. Psykobiottien tulevaisuutta masennuksen ja ahdistuneisuuden hoidossa voidaan tämän kirjallisuuskatsauksen käsittelemien tutkimusten pohjalta kuitenkin luonnehtia lupaavaksi.

Valtavasta sekvensointiteknologian kehityksestä huolimatta ihmisen ”normaalia”, ahdistuneisuus- tai masennustyyppistä suolistomikrobiston koostumusta ei vielä tähän päivään mennessä olla pystytty luotettavasti määrittelemään (Kirjavainen ym. 2017). Suoliston toiminnan yksilölliset erot sekä

olemassa olevien *in vivo* -menetelmien ja limakalvonäytteiden vähäisyys muun muassa eettisistä syistä johtuen aiheuttavat yhä haasteita ihmissuoliston mikrobikoostumuksen ja sen toiminnan kattavalle tutkimukselle. Toistaiseksi puuttuu myös näyttö siitä, millainen suolistomikrobiston koostumus on optimaalinen esimerkiksi mielenterveyden kannalta. Mielenterveyshäiriöiden ja suolistomikrobiston yhteyttä sekä psykobioottien tarkkoja toimintamekanismeja voitaneen lähitulevaisuudessa tutkia tarkemmin tutkimusmenetelmien kehittyessä, mikä avaa lisää ovia myös muille psykobioottien kaltaisille innovaatioille. Uudenlaiset lähestymistavat sairauksien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn mahdollistavat tulevaisuudessa avun entistä laajemmalle väestölle.

Elintapojen, etenkin ravitsemuksen vaikutus mielenterveyteen on nykyisin tunnistettu. Muutokset ruokavaliassa voivat aiheuttaa muutoksia mikrobikoostumuksessa jopa yhdessä vuorokaudessa (Kirjavainen ym. 2017). Mielialahäiriöitä sairastavilla esiintyy usein ravintoaineiden puutostiloja ja täten heikompaa fyysistä jaksamista, mikä hankaloittaa toipumiskynnystä ja lisää mielialahäiriöiden uusiutumiseriskiä. Monipuolisella ruokavaliolla on mahdollista muovata suolistomikrobiston koostumusta mielenterveydelle edulliseen suuntaan kiinnittämällä huomiota esimerkiksi aivojen toiminnalle olennaisten ravintoaineiden, kuten folaatin, kuidun ja monityydyttymättömien rasvahappojen saantiin (Inserra ym. 2018).

Psykobiootti- ja ruokavalioperusteisilla hoitovaihtoehtoilta voi olla mahdollista tukea riittävän liikunnan ja unen tavoin psykoterapian sekä lääkehoidon vaikutuksia lukuisten psykiatristen häiriöiden hoidossa. Kuitenkin tutkimukset probioottisten ja prebioottisten ruoka-aineiden vaikutuksista masennuksen ja ahdistuneisuuden hoidossa yhä pitkälti uupuvat. Lisäksi on yhä epäselvää millaiset psykobiootit; probiootit, prebiootit, symbiootit vai polybiootit, olisivat tehokkaimpia ja pitkävaikutteisimpia mielenterveyden hoidossa (Bambury ym. 2017). Terveystieteiden edetessä yksilöllisemmän ja kohdennetumman hoidon suuntaan on tulevaisuuden psykobioottihoitojen ehdotettu olevan yksilöllisemmin räätälöityjä (Lach ym. 2018). Oikein kohdennetut psykobiootit voisivat toimia kustannustehokkaina vaihtoehtoina mielenterveyshäiriöiden, kuten masennusoireyhtymien ja ahdistuneisuushäiriöiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa (Misra ja Mohanty 2017).

Mikrobien siirtoa ulosteensiirtomenetelmin on pidetty myös yhtenä lupaavana vaihtoehtoisena masennus- ja ahdistuneisuushäiriöiden hoitomenetelmänä. Suolistomikrobiston merkitystä oireilun välittäjänä on tutkittu prekliinisissä kokeissa, jossa jyrsijöille on siirretty masennuspotilaiden suolistomikrobistoa (Kelly ym. 2016a, Zheng ym. 2016). Suolistomikrobiston siirto

ulosteensiirtomenetelmällä lisäsi jyrksijöiden ahdistuskäyttäytymistä ja anhedoniaa (Kelly ym. 2016a, Zheng ym. 2016). Tutkimustulokset tukevat teoriaa suoli-aivoakselin välittämästä suolistomikrobiston ja mielialan yhteydestä (Inserra ym. 2018). Ulosteensiirron tarkoitus hoitomuotona on vakauttaa suolistomikrobiston koostumus. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole julkaistu yhtään masennuksen tai ahdistuneisuuden hoitotutkimusta, jossa ulosteensiirtoa olisi tutkittu. Siirtomenetelmien edelleen kehittyessä ulosteensiirto voisi mahdollisesti toimia yhtenä mikrobilähtöisenä hoitomenetelmänä.

## 8. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän tutkielman tavoitteena oli kartoittaa tutkimustietoa varteenotettavista psykobiooteista, niiden toiminnoista ja vaikutusmekanismeista. Kirjallisuuskatsauksen perusteella psykobiooteilla on mahdollisuus mielenterveyshäiriöiden ennaltaehkäisyyn ja hoitoon tulevaisuudessa. Tutkielman tutkimukset eivät raportoineet psykobioottien käytön aiheuttavan vakavia haitta- tai sivuvaikutuksia, joita nykyisillä masennuksen ja ahdistuneisuuden lääkinnällisillä hoitomenetelmillä tiedetään olevan.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimusnäytön pohjalta *Lactobacillus*- ja *Bifidobacterium* -sukujen bakteereja voitaisiin pitää vaikuttavimpina psykobiootteina erityisesti masennuksessa. Kyseiset bakteerisuvut ovat tutkituimpia, mutta niiden, tai muidenkaan bakteerilajien, tarkkoja mielenterveyttä edistäviä toimintoja ei vielä tunneta, sillä vaikutukset eroavat lajikohtaisesti. Yksittäisten bakteerilajien toimintoja ja niiden vaikutuksia suoli-aivoakselin toimintaan tulisi kartoittaa, sillä suolistomikrobiston rooli stressiperäisten oireyhtymien ja häiriöiden synnyssä on yhä kiistanalainen. Lisätutkimusta tarvitaan myös prebioottien osalta, sillä probioottien psykobioottisia ominaisuuksia on tutkittu huomattavasti prebiootteja enemmän.

Terveiden ja mielenterveyshäiriöiden tyypillisiä suolistomikrobistoja ei toistaiseksi olla pystytty määrittelemään, mutta niiden tutkiminen on mikrobilähtöisten hoitomuotojen kehittämisen kannalta tärkeää. Tämän kirjallisuuskatsauksen tulokset tukevat aiheen edeltävien meta-analyysien ja katsausartikkeleiden tuloksia. Aihetta tulisi siis tutkia lisää. Mikrobin ja prebioottien psykobioottisia vaikutusmekanismeja sekä tehoa tulisi selvittää masennus- ja ahdistuneisuuspotilasaineistoihin perustuvilla pitkäaikais tutkimuksilla ja laadukkailla RCT-tutkimuksilla.

## LÄHTEET

Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C ym. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:1885-1895.

Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M ym. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Elsevier Nutrition*. 2016;32:315-320.

Allen AP, Dinan TG, Clarke G, Cryan JF. A psychology of the human brain-gut-microbiome axis. *Soc Personal Psychol Compass*. 2017;11:1-22.

Bambury A, Sandhu K, Cryan JF, Dinan TG. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. *Br J Pharmacol*. 2017.DOI:10.1111/bph.14127

Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of Applied Microbiology*. 2012;113(2):411–417.

Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1051-1139.

Bharwani A, Mian MF, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Med*. 2017;15, 7

Bilbo SD, Schwarz JM. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33:267-286.

Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108:16050-16055.

Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Targeting the microbiota-gut-brain Axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol Psychiatry*. 2017;82(7):472-487.

Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clinics and Practice*. 2017;7:131-136.

Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatr*. 2013;18:666-673.

Dai C, Zheng C-Q, Meng F-j, Zhou Z, Sang L-x, Jiang M. VSL# 3 probiotics exerts the anti-inflammatory activity via PI3k/Akt and NF- $\kappa$ B pathway in rat model of DSS-induced colitis. *Mol Cell Biochem*. 2013;374:1-11.

Depressio, Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016.  
<http://www.kaypahoito.fi>

Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008;43:164-174.

Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74:720-726.

Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. Elsevier Neurobiology of Stress. 2017;7:124-136.

Gayathri D, Rashmi B. Mechanism of development of depression and probiotics as adjuvant therapy for its prevention and management. Ment Health Prev. 2017;5:40–51.

Hong KB, Kim JH, Kwon HK, Han SH, Park Y, Suh HJ. Evaluation of prebiotic effects of high-purity galacto-oligosaccharides in vitro and in vivo. Food Technol Biotechnol. 2016;54:156–163.

Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2016;8:483.

Inserra A, Rogers GB, Licinio J, Wong M-L. The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression. Bioessays. 2018;1800027:1-11.

Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun. 2015;48:186–194.

Jokela M, Hamer M, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. Mol Psychiatry. 2014;19:910–914.

Kalliomäki M, Käyhkö S, Mykkänen M, Isolauri E, Lähdesmäki T. Suoli-aivoakseli – mikrobiston ja hermoston monimuotoinen yhteys. Suomen Lääkärilehti. 2018;4:203-207.

Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, Rokutan K. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. Beneficial Microbes. 2016;7(2):153–156.



Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2018;:1-7.

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

Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain–gut–microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Ann Epidemiol*. 2016b;26:366–372.

Kirjavainen P, von Wright A, Mykkänen H. Ravinto ja suolistomikrobisto. Kirjassa: Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017. s. 183-195.

Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression and the Microbiome: A role for Gut Peptides. *Springer Neurotherapeutics*. 2018;15:36–59.

Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, Duan Y, Jin F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015;310:561-577.

Liu YW, Liu WH, Wu CC, Juan YC, Wu YC, Tsai HP, Wang S, Tsai YC. Psychotrophic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve mice. *Brain Res*. 2016;1631:1-12.

Liu B, He Y, Wang M, Liu J, Ju Y, Zhang Yan ym. Efficacy of probiotics on anxiety—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Depress Anxiety*. 2018;1–11.

McKean J, Naug H, Nikbakht E, Amiet B, Colson N. Probiotics and Subclinical Psychological Symptoms in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med.* 2017;23(4):249-258.

Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A ym. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105:755–764.

Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017.

Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. Elsevier *Neuropharmacology.* 2012;62:42-53.

Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1155–1162.

Lorenzo-Zuniga V, Llop E, Suarez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8709–8716.

Isometsä E. Mielenterveyden häiriöt. Depressiiviset häiriöt. Kirjassa: *Psykiatria.* Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.

Isometsä E. Mielenterveyden häiriöt. Ahdistuneisuushäiriöt. Kirjassa: *Psykiatria.* Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.

Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, Bercik P. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;153(2):448–459.

Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(8):810–821.

Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends Neurosci*. 2016;39:763–781.

Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JP, Tzortzis G, Burnet PW. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int*. 2013;63:756-764.

Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strainspecific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1615-1627.

Savignac HM, Tramullas M, Kiely B, Dinan, TG, Cryan JF. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res*. 2015;287:59-72.

Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PWJ. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2015;232(10):1793-1801.

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, Behavior and Immunit*. 2016;48:258–264.

Thakur A, Shakya A, Husain GM, Emerald M, Kumar V. Gut-microbiota and mental health: Current and future perspectives. *J Pharmacol Clin Toxicol.* 2014;2(1):1016.

Thompson RS, Roller R, Mika A, Greenwood BN, Knight R, Chichlowski M, Berg BM, Fleshner M. Dietary prebiotics and bioactive milk fractions improve NREM sleep, enhance REM sleep rebound and attenuate the stress-induced decrease in Diurnal temperature and gut microbial alpha diversity. *Front. Behav. Neurosci.* 2016;10:240.

THL. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Mielenterveys. Masennus. <http://www.thl.fi>. Päivitetty 2015.

Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:221-39.

Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X ym. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry.* 2016;21(6):786-796.

Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:715–723.