

Zastosowanie suplementacji probiotykami w profilaktyce i leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych – przegląd dotychczasowych badań

Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders – a review of current research

Anna Herman

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego

Summary

In recent years increased interest in the connection of intestinal microflora and the state of human health resulted in a great deal of research on the influence of intestinal microflora in particular on mental health, including works on affective functions of the central nervous system (CNS). Previous studies on animals have revealed the existence of a bi-directional communication system between the gastrointestinal microbiota and the central nervous system, the so-called 'gut-brain axis' which modulates functioning of CNS through immunological, endocrine and neuronal mechanisms. Clinical studies have shown a connection between supplementation of probiotics containing specific species and strains of bacteria and the regulation of the body's response to stress and with the exacerbation of depressive and anxiety symptoms in humans. Studies have also demonstrated differences in the composition of the intestinal microflora of patients with a diagnosis of major depressive disorder in comparison with the healthy population. The aim of this article is to present the current state of knowledge on the relationship between composition of intestinal microflora and affective functions of CNS and on effects of supplementation of probiotics on depressive and anxiety symptoms in humans. Previous studies on the use of probiotics in the prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders included too small groups of persons, especially in groups of patients diagnosed with depression, to be able to clearly determine the effectiveness of probiotics in prevention and, in particular, treatment of these disorders in humans.

Słowa kluczowe: depresja, probiotyki, mikrobiota

Key words: depression, probiotics, microbiota

Wstęp

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie wpływem mikroflory bakteryjnej jelit na rozwój i prawidłowe funkcjonowanie ludzkiego organizmu. Wśród publikowanych prac część wskazuje na istnienie zależności między kompozycją mikroflory jelitowej a stanem psychicznym człowieka. Badania na zwierzętach wykazały wpływ interwencji probiotykami zawierającymi konkretne szczepy bakteryjne na wyniki testów behawioralnych oraz pozwoliły postawić hipotezy dotyczące mechanizmów oddziaływania mikroflory jelitowej na ośrodkowy układ nerwowy. Publikowane prace opisują również eksperymenty dotyczące związku podawanych probiotyków z regulacją odpowiedzi organizmu na stres i nasileniem objawów depresyjnych i lękowych u ludzi oraz przedstawiają różnice składu mikroflory jelitowej pacjentów z rozpoznanym epizodem depresyjnym w porównaniu z populacją ludzi zdrowych.

Cel

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zależności pomiędzy składem mikroflory bakteryjnej jelit a funkcjami afektywnymi ośrodkowego układu nerwowego oraz wpływu zastosowania probiotyków na objawy depresyjne i lękowe u ludzi.

Metoda

Dokonano przeglądu artykułów wyszukanych w bazie PUBMED (lata 2003–2018) z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: depresja (*depression*), probiotyki (*probiotics*), zaburzenia lękowe (*anxiety disorders*), mikrobiota jelitowa (*intestinal microbiota*). Uwzględniano artykuły w języku angielskim i polskim.

Mikrobiota jelitowa

Termin „mikrobiota”, „mikroflora” oznacza ogół mikroorganizmów – bakterie, grzyby, wirusy – występujących w danym środowisku (np. organizmie człowieka). Pojęcie „mikrobiom” odnosi się do zespołu genów organizmów mikroflory [1].

W procesie ewolucji mikrobiota przewodu pokarmowego stała się organizmem komensalnym (komensalizm jest to typ zależności między gatunkami, w którym jeden z organizmów czerpie korzyści z tej zależności, nie szkodząc drugiemu) dla człowieka. W momencie porodu przewód pokarmowy noworodka jest jałowy [2], zaraz po porodzie następuje kolonizacja bakteryjna, a prawidłowe zasiedlanie jelita przez mikroorganizmy ma wpływ m.in. na rozwój tolerancji immunologicznej [3, 4], odpowiedzi organizmu na stres [5] i angiogenezę [6]. Około 5.–7. roku życia dziecka następuje pełna stabilizacja mikrobioty jelitowej, jej skład jest wówczas podobny do mikroflory osoby dorosłej [7, 8]. U ludzi dorosłych na różnorodność flory bakteryjnej wpływa kilka czynników, w tym: stan zdrowia, wiek, dieta, antybiotykoterapia [9].

Szacuje się, że liczba komórek mikroorganizmów w ciele człowieka dziesięciokrotnie przewyższa liczbę naszych własnych komórek somatycznych – mikrobiota składa się z ok. 10^{14} komórek [10]. W skład mikrobioty wchodzi ponad tysiąc gatunków bakterii, do tego grzyby, archeony i wirusy [11]. Najliczniej reprezentowane są bakterie typu Firmicutes (64%), Bacteroidetes (23%), Proteobacteria (8%) i Acinetobacter (3%) [12]. Skład mikroflory różni się w zależności od odcinka przewodu pokarmowego [13]. W organizmie mikrobiota jelit pełni różnorodne funkcje, m.in. syntetyzuje bakterie z grupy B i K [14], wpływa na wchłanianie jonów magnezu, wapnia i żelaza oraz na przekształcanie kwasów tłuszczowych, stymuluje rozwój układu immunologicznego [15] i pełni funkcje ochronne – bakterie komensalne współzawodniczą z bakteriami chorobotwórczymi o składniki odżywcze oraz receptory na powierzchni jelita. Bakterie jelitowe oddziałują na szczelność nabłonka jelitowego, wpływając na ekspresję genów niektórych białek strukturalnych wchodzących w skład tzw. ścisłych połączeń (*tight junctions*) między komórkami nabłonka jelitowego [16].

Rosnąca świadomość wpływu mikroflory jelitowej na stan zdrowia człowieka spowodowała rozpoczęcie w 2008 roku tzw. *Human Microbiom Project*, realizowanego przez Narodowy Instytut Zdrowia Stanów Zjednoczonych, mającego na celu poznanie składu mikrobioty człowieka i jej powiązań z różnymi stanami chorobowymi [11]. Istnieją badania dotyczące wpływu mikrobioty na powstawanie nowotworów, otyłości, cukrzycy i zespołu jelita drażliwego [10]. Badania na modelu zwierzęcym dowiodły, że mikroflora jelitowa może być również powiązana z funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego, m.in. u dzieci z autyzmem stwierdzono istotny wzrost liczby bakterii *Clostridium* w porównaniu z dziećmi zdrowymi [17].

Jednym z podejmowanych tematów badawczych w tym obszarze jest znaczenie tzw. osi jelitowo-mózgowej w zaburzeniach nastroju. Oś jelitowo-mózgowa jest złożonym, dwukierunkowym systemem zależności pomiędzy mikrobiotą jelitową a pracą mózgu. Zaburzenia stanu flory jelitowej mogą powodować zmiany w nastroju i zachowaniu, natomiast stres psychologiczny może być przyczyną zaburzenia prawidłowego stanu mikroflory jelitowej [18].

Mechanizmy działania osi jelitowo-mózgowej w badaniach przedklinicznych na zwierzętach

Badania na modelu zwierzęcym pozwoliły poznać niektóre mechanizmy wpływu bakterii jelitowych na ośrodkowy układ nerwowy i regulację nastroju. Udowodniono między innymi, że zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej prowadzące do reakcji zapalnej jest związane z wystąpieniem objawów depresyjnych [19]. Wykazano, że probiotyki mają pozytywny wpływ na szczelność bariery jelitowej, obniżają reakcję organizmu na stres, zwiększając poziom serotoniny oraz ekspresję receptorów GABA (kwasu γ -aminobutyrylowego) w OUN. Bakterie jelitowe zawarte w probiotykach mają również zdolność produkcji neuromediatorów.

W 2004 roku Sudo i wsp. [5] przeprowadzili badanie na modelu myszy GF (*germ free*) wyhodowanych w całkowicie sterylnych warunkach, pozbawionych jakiegokolwiek jelitowej flory bakteryjnej, oraz myszy SPF (*specific pathogen free*), z normalną mikro-

biotą, pozbawioną konkretnych patogenów. Obie grupy myszy poddawano stresowi, w którego następstwie odnotowano wyższy wzrost kortykotropiny (ACTH) i kortykosteronu u myszy GF niż u myszy SPF, co wskazuje na mechanizm działania bakterii przez modulowanie aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercze (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis* – HPA). Dodatkowo w tym badaniu stwierdzono, że odpowiedź osi HPA ulegała normalizacji po kolonizacji myszy GF bakteriami myszy SPF, kiedy myszy GF zostały zasiedlone bakteriami we wczesnym etapie rozwoju. Kolonizacja w późniejszym okresie rozwoju nie prowadziła do normalizacji odpowiedzi na stres.

Eksperyment wykazał również, że u myszy GF zaobserwowano niższy poziom neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego – BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) w korze mózgowej i hipokampie niż u myszy SPF. BDNF jest to białko należące do rodziny czynników wzrostu nerwów, wpływające na rozwój neuronów serotonergicznym, dopaminergicznym, noradrenergicznym i cholinergicznym. Dowiedziano, że istnieje związek pomiędzy stężeniami BDNF w surowicy a nasileniem objawów depresji (pomiar osoczowy odpowiada stężeniu w OUN) [20].

Podobną metodologię badań opartą na modelu myszy GF przedstawili w 2011 roku Heijtz i wsp. [21], w eksperymencie nie stosowano jednak czynnika stresowego. W testach behawioralnych dowiedziano, że myszy GF wykazywały mniejszą kontrolę zachowań niż myszy SPF, co objawiało się zwiększoną aktywnością motoryczną u osobników GF. Ponownie stwierdzono, że kolonizacja tych osobników bakteriami myszy SPF we wczesnym okresie życia powoduje normalizację zachowań. Jest to konsekwencja innej ekspresji genów decydujących o przekąźnictwie międzysynaptycznym w mózgu odpowiadającym za funkcje motoryczne i zachowania lękowe. Przeprowadzone badanie ujawniło również u myszy GF niższą ekspresję genów dla BDNF w obszarach mózgu takich jak hipokamp, ciało migdałowate, zakręt obręczy, czyli obszarach odpowiedzialnych za odczuwanie lęku.

Związek pomiędzy rozwojem depresji, reakcją immunologiczną i czynnością jelit jest obecnie tłumaczony przez zjawisko tzw. zespołu nieszczelnego jelita. Badania ujawniły, że pod wpływem stresu pogorszeniu ulegają *tigh junctions*, czyli szczelne połączenia między komórkami nabłonka jelitowego, co w efekcie prowadzi do translokacji bakterii jelitowych przez barierę jelitową do układu krążenia [22]. Zareie i wsp. [23] przeprowadzili badanie, w którym wykazali, że u myszy poddanych przewlekłemu stresowi występuje zwiększony wychwyty bakterii jelitowych w węzłach chłonnych jelit, co świadczy o osłabieniu bariery jelitowej. Przedostanie się bakterii poza światło jelita doprowadza do stanu zapalnego w organizmie. Związek pomiędzy podwyższonymi markerami stanu zapalnego a obniżeniem nastroju obserwowano w badaniach na modelach zwierzęcych od wielu lat [24]. W tym samym badaniu dowiedziano, że probiotyk zawierający *Lactobacillus rhamnosus* R0011 i *Lactobacillus helveticus* R0052 zapobiegał adhezji bakterii patogennych do nabłonka jelit oraz ich translokacji do naczyń krwionośnych u myszy. Probiotyki konkurują z bakteriami chorobotwórczymi o receptory na powierzchni nabłonka jelitowego, co może tłumaczyć ich działanie.

Wpływ bakterii probiotycznych na stężenie serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym zbadali Desbonnet i wsp. [25]. W badaniu oceniano poziom tryptofanu, prekursora serotoniny, oraz kwasu kynureninowego, produktu przemian metabolicznych

tryptofanu o działaniu neuroprotekcynnym [26], u myszy poddanych kuracji probiotykiem zawierającym bakterie *Bifidobacterium infantis* 35624 względem osobników z grupy kontrolnej. W grupie myszy otrzymujących probiotyk odnotowano wyższe stężenia obu czynników. U badanych myszy sprawdzano również poziom cytokin: IFN-gamma, TNF-alpha i interleukiny-6, który u myszy przyjmujących *B. infantis* okazał się niższy. Cytokiny obniżają ilość tryptofanu w surowicy, co może mieć wpływ na wystąpienie objawów depresyjnych. Badanie pokazuje, że probiotyk *Bifidobacterium infantis* obniża poziom cytokin prozapalnych, co w efekcie ma dodatni wpływ na przekierowanie tryptofanu do szlaku metabolicznego (kynureninowego) przemiany do serotoniny. Rok później ta sama grupa badawcza przedstawiła wyniki badań potwierdzające powyższe obserwacje na modelu myszy poddanych separacji od matek w okresie wczesnodziecięcym. Separacja od matek powoduje głębokie i długotrwałe zmiany w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, w tym regulacji odpowiedzi organizmu na stres, i jest dobrze ugruntowanym modelem do badania zaburzeń psychicznych (m.in. depresji) wywoływanych stresem [22]. W eksperymencie badany myszom podawano probiotyk lub citalopram. Terapia probiotykami poskutkowała obniżeniem poziomu interleukiny-6, podwyższeniem stężenia noradrenaliny w pniu mózgu i poprawą w testach behawioralnych. Podobne efekty uzyskano w grupie myszy otrzymujących citalopram.

Bakterie jelitowe wpływają na ośrodkowy układ nerwowy za pośrednictwem nerwu błędnego. W badaniu Bravo i wsp. z 2011 roku [27] wykazano, że podaż bakterii *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) zmieniła ekspresję receptorów GABA w ośrodkowym układzie nerwowym, obniżyła reakcję organizmu na stres objawiającą się wzrostem kortykosteronu i spowodowała poprawę w testach behawioralnych – u badanych myszy obserwowano mniej zachowań depresyjnych i lękowych. U myszy poddanych wagotomii przeprowadzono te same testy, nie odnotowując takich efektów jak po zastosowaniu probiotyku.

Kolejne badania wykazały, że bakterie jelitowe wytwarzają substancje takie jak noradrenalina, serotonina, melatonina, GABA, histamina, acetylocholina w wystarczająco dużych ilościach, aby wpłynąć na fizjologię gospodarza [28].

Zrozumienie wyżej opisanych mechanizmów wyjaśniających związek pomiędzy regulacją odpowiedzi organizmu na stres, patogenezą depresji a funkcjonowaniem bakteryjnej mikroflory jelitowej oraz skuteczność interwencji bakteriami probiotycznymi w badaniach na zwierzętach dały podstawy do prowadzenia badań nad zastosowaniem kuracji probiotykami w leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych u ludzi.

Badania kliniczne

U ludzi związek pomiędzy zaburzeniami pracy jelit a zaburzeniami psychicznymi zaobserwowano m.in. na podstawie częstego współwystępowania zespołu jelita drażliwego (IBS) oraz zaburzeń depresyjno-lękowych. Kilka badań wykazało, że nawet od 70 do 90% pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu IBS cierpi na zaburzenia nastroju [29]. Najprawdopodobniej wspólną rolę w patogenezie IBS i depresji odgrywa obecny w organizmie stan zapalny.

Maes i wsp. [19] w badaniu klinicznym na grupie 28 chorych z rozpoznaniem depresji i 23-osobowej grupie kontrolnej potwierdzili związek między podwyższonym

stężeniem cytokin zapalnych i objawami depresji, obserwowany dotychczas w badaniu na zwierzętach opisanym powyżej. Badanie wykazało, że pacjenci, u których zdiagnozowano zaburzenia depresyjne, mieli znacząco podwyższone stężenia immunoglobulin IgM i IgA przeciwko lipopolisacharydom Gram-ujemnych enterobakterii należących do prawidłowej mikroflory jelit w porównaniu z grupą kontrolną, co może sugerować udział zespołu nieszczelnego jelita i translokacji bakterii jelitowych do układu krążenia w patogenezie depresji. Podejrzenie, że zmiany mikrobioty jelitowej mogą być czynnikiem etiologicznym w zaburzeniach nastroju, wysunięto już na początku XX wieku, kiedy w 1910 roku dr George Porter Phillips podjął próbę zastosowania preparatu żelatyny z żywymi bakteriami kwasu mlekowego w terapii dorosłych z „melancholią”, obserwując zmniejszenie objawów depresyjnych [30].

W dwóch badaniach poszukiwano korelacji stanu mikrobioty jelitowej z objawami depresji. Jiang i wsp. [31] porównali próbki kału 46 pacjentów z diagnozą zaburzeń depresyjnych oraz 30 zdrowych. W badaniu stwierdzono statystycznie istotny zwiększony udział bakterii typów Bacteroidetes, Proteobacteria i Actinobacteria oraz zmniejszony udział Firmicutes w mikroflorze jelit pacjentów z rozpoznaniem depresji. Zaobserwowano również większą różnorodność gatunkową mikrobioty u chorych z depresją. W badaniu porównywano też wskaźniki stanu zapalnego (IL-6, TNF- α , IL-1 β) oraz BDNF zdrowych i chorych osób. Nie znaleziono różnicy we wskaźnikach stanu zapalnego, natomiast poziom BDNF był niższy u pacjentów z depresją w porównaniu z osobami zdrowymi.

Naseribafrouei i wsp. [32] porównali mikrobiotę 37 pacjentów z rozpoznaniem depresji i 18 zdrowych osób. Nie stwierdzono istotnej różnicy w różnorodności gatunków bakterii u zdrowych i chorych z niewielką tendencją do większej liczby gatunków bakterii u osób chorych. U chorych na depresję zaobserwowano natomiast większy niż u zdrowych badanych udział Bacteroidetes w składzie mikrobioty.

Obecnie, po przeprowadzeniu badań na zwierzętach i lepszym zrozumieniu działania osi jelito-mózg, opisano nieliczne do tej pory badania w populacji ludzkiej polegające na podaży probiotyku uczestnikom badania i ocenie zmian nastroju i/lub nasilenia lęku za pomocą skal takich jak *General Health Questionnaire* (GHQ) (Kwestionariusz Ogólnego Zdrowia), *Depression Anxiety and Stress Scale* (DASS) (Skala Depresji, Lęku i Stresu), *Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised* (LEIDS-r), *State-Trait Anxiety Inventory* STAI) (Inwentarz Stanu i Cechy Lęku), *Development Behavior Checklist* (DBC), *Beck Depression Inventory* (BDI) (Skala Depresji Becka), *Beck Anxiety Inventory* (BAI), *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL-90) (Lista Objawów Hopkinsa), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Szpitalna Skala Lęku i Depresji) (HADS), *Perceived Stress Scale* (PSS) (Skala Odczuwanego Stresu), *Coping Checklist* (CCL), *Profile of Mood State* (POMS) (Test Profilu Nastrojów). Część badań oceniała również markery stanu zapalnego i BDNF w surowicy lub poziom kortyzolu jako oznakę odpowiedzi organizmu na stres. Dwa badania weryfikowały zmiany stopnia aktywacji mózgu w badaniu fMRI po zastosowaniu probiotyków.

Większość opisanych poniżej badań przeprowadzono na zdrowych ochotnikach, jedno dotyczyło pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia, dwa badania przeprowadzono na pacjentach z diagnozą depresji, w jednym z nich pacjenci mieli dodatkowo rozpoznany zespół jelita drażliwego.

W badaniu Bentona i wsp. [33] w podwójnie ślepej próbie 124 zdrowych ochotników spożywało przez 20 dni mleko wzbogacone bakteriami *Lactobacillus casei*, szczepem Shirota. Ochotników podzielono na trzy podgrupy w zależności od wyjściowego nastroju. Wyniki – oceniane za pomocą skali POMS (*Profile of Mood States*) – wykazały statystycznie istotną poprawę nastroju w grupie, która wyjściowo oceniała swój nastrój jako najbardziej obniżony.

W badaniu Messaoudiego i wsp. [34] 55 zdrowym ochotnikom podawano mieszkankę bakterii probiotycznych zawierającą *Lactobacillus helveticus* R0052 i *Bifidobacterium longum* R0175 lub placebo przez 30 dni (podwójnie ślepa próba). Uczestnicy przed rozpoczęciem próby oraz po jej zakończeniu byli oceniani z użyciem skal *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL-90), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Perceived Stress Scale* (PSS) i *Coping Checklist* (CCL), dodatkowo badano u nich poziom kortyzolu w moczu. Przyjmowanie probiotyku wpłynęło na zmniejszenie nasilenia lęku, depresji i somatyzacji, współczynnika agresji–wrogości w *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL-90) oraz poprawę w *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), odnotowano w tej grupie także spadek poziomu kortyzolu. Powtórne badanie 25 pacjentów z tej samej grupy ochotników, u których stwierdzono najniższy poziom stresu oceniany przez poziom kortyzolu w moczu na początku badania, wykazało utrzymującą się poprawę w skalach HSCL-90 i HADS [35].

Chung i wsp. [36] w 2014 roku przeprowadzili badanie na 35 zdrowych osobach w wieku 60–75 lat, którego celem była ocena funkcji poznawczych oraz nastroju po 12 tygodniach podawania uczestnikom probiotyku zawierającego bakterie *Lactobacillus helveticus* IDCC3801. U pacjentów oceniano nastrój za pomocą *Perceived Stress Scale* (PSS) i *Geriatric Depression Scale-Short Form* (GDS-SF). Nie stwierdzono istotnej poprawy nastroju po interwencji. W badaniu oceniano również poziom BDNF przed interwencją i po niej, ale nie odnotowano wzrostu poziomu BDNF po badaniu.

W 2012 roku Shinkai i wsp. [37] przeprowadzili badanie, w którym wzięło udział 300 zdrowych ochotników w wieku 65 lat lub starszych. Uczestników badania podzielono na trzy grupy: przyjmującą wysoką dawkę *Lactobacillus pentosus* szczep b240, przyjmującą niską dawkę tego samego probiotyku oraz grupę przyjmującą placebo. Badanie trwało 20 tygodni. Oceniano poziom stresu i nastroj uczestników z użyciem skali POMS oraz kwestionariusza do oceny jakości życia *SF-36v2 Health Survey*, zawierającego pytania dotyczące lęku i obniżenia nastroju jako elementów wpływających na jakość życia badanych przed interwencją i po niej. Wyniki eksperymentu wykazały istotną statystycznie poprawę samopoczucia i oceny stanu swojego zdrowia przez badanych z grup przyjmujących probiotyki w stosunku do grupy przyjmującej placebo.

Östlund-Lagerström i wsp. [38] przeprowadzili podwójnie ślepa próbę również na osobach w wieku 65 lat lub więcej, podając 290 pacjentom przez 12 tygodni *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 lub placebo. Oceniano objawy depresyjne i lękowe za pomocą skali HADS oraz nasilenie stresu pacjentów z zastosowaniem *Perceived Stress Scale* (PSS), użyto również skali EQ-5D-5L (EQ-5D index i EQ-VAS) do subiektywnej oceny jakości życia badanych. Po interwencji probiotykami nie stwierdzono zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych i lękowych u pacjentów, u których na początku badania kwestionariusze wykazały ich obecność. Nie odnotowano także zmniejszenia

poziomu stresu ani różnicy w ogólnym samopoczuciu pacjentów przyjmujących probiotyk w stosunku do grupy przyjmującej placebo po 12 tygodniach badania.

Steenbergen i wsp. [39] zbadali grupę 40 zdrowych studentów, którzy przez 28 dni przyjmowali probiotyk zawierający *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 i W58 lub placebo. Uczestnicy oceniani byli przed badaniem i po badaniu za pomocą skal: *The Beck Anxiety Inventory* (BAI), *The Beck Depression Inventory II* (BDI-II) oraz *Leiden (Leiden Index of Depression Sensitivity Scale – LEIDS-r)*. W pierwszych dwóch kwestionariuszach nie znaleziono różnicy, niemniej wyjściowa punktacja była u zdrowych ochotników bardzo niska, co mogło mieć wpływ na brak zmiany. Podaż probiotyku wpłynęła na zmniejszenie reakcji poznawczej na obniżony nastrój, szczególnie w postaci spadku nasilenia ruminacji i agresywnych myśli mierzonej w skali *Leiden*.

W badaniu Mohammadięgo i wsp. [40] 70 pacjentów, pracowników zakładów petrochemicznych, otrzymywało probiotyk zawierający *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* i *Streptococcus thermophilus* (w badaniu nie sprecyzowano szczepów wykorzystanych bakterii) lub placebo przez 6 tygodni. Nastrój uczestników był oceniany na początku i końcu badania za pomocą kwestionariuszy *General Health Questionnaire* (GHQ) i *Depression Anxiety and Stress Scale* (DASS). Badano również poziom kortyzolu w surowicy uczestników na początku i na końcu interwencji. Badanie wykazało istotną statystycznie poprawę nastroju u grupy przyjmującej probiotyk, nie wykazało natomiast różnic w aktywności osi HPA mierzonej przez ocenę poziomu kortyzolu w surowicy.

Romijn i wsp. [41] przeprowadzili badanie polegające na podaży przez 8 tygodni probiotyku zawierającego *Lactobacillus helveticus* R0052, *Bifidobacterium longum* R017579 (szczep I-1722 według French National Collection of Cultures of Microorganisms [CNCM], Institut Pasteur, Paryż, Francja) i *Bifidobacterium longum* R0175 (CNCM: szczep I-3470) 79 uczestnikom, u których kwestionariusze samooceny wykazały obecność objawów depresyjnych. W badaniu oceniano wpływ probiotyków na nastrój i lęk z zastosowaniem *The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), *The Improved Clinical Global Impressions* (iCGI), *The Global Assessment of Functioning* (GAF), DASS-42 i QIDS-SR16. Oceniano również poziomy cytokin prozapalnych IL-1 β , IL-6 i TNF- α w surowicy. W tym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic zarówno w wynikach psychometrycznych, jak i we wskaźnikach stanu zapalnego we krwi przed podaniem probiotyku i po zakończeniu próby.

Akkasheh i wsp. [42] opisali badanie z udziałem 40 pacjentów z diagnozą epizodu depresyjnego. Pacjenci przyjmowali probiotyki *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, i *Bifidobacterium bifidum* lub placebo (podwójnie ślepa próba) przez 8 tygodni. Do oceny zastosowano BDI na początku badania i po jego zakończeniu. Wyniki wykazały, że spożycie probiotyku znacząco obniżyło wskaźniki BDI. Dodatkowo w opisywanym badaniu oceniano metabolizm insuliny, lipidogram, hs-CRP, biomarkery stresu oksydacyjnego na początku i na końcu badania. Grupa przyjmująca probiotyki uzyskiwała poprawę w metabolizmie insuliny, probiotyki zmniejszyły też stres oksydacyjny u pacjentów z epizodem depresyjnym.

Rao i wsp. [43] przebadali 35 pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia, którym podawano probiotyk *Lactobacillus casei*, szczep Shirota (LcS) przez dwa miesiące (podwójnie ślepa próba). Pacjentów badano przed interwencją oraz po niej skalami BDI i BAI. Wyniki wykazały istotną poprawę w skali BAI, bez poprawy w skali BDI. W tym badaniu pacjenci oddawali również próbki kału do oceny bakterii tlenowych, beztlenowych, *Lactobacillus* spp i *Bifidobacteria* spp. W grupie przyjmującej probiotyk zaobserwowano wzrost liczby *Lactobacillus*, czego się spodziewano. Nieoczekiwanie odnotowano w tej grupie wzrost *Bifidobacteria*, co jest zjawiskiem pożądanym, ponieważ *Bifidobacteria* należą do zdrowej flory bakteryjnej jelit, a ich liczebność jest obniżona u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia.

W 2013 roku opublikowano pracę opisującą wpływ interwencji probiotykiem na aktywację obszarów mózgu odpowiedzialnych za reakcje emocjonalne obserwowane w badaniu fMRI [44]. W tym badaniu przez 4 tygodnie 12 zdrowych kobiet spożywało produkty mleczne z dodatkiem zestawu probiotyków zawierających *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* (CNCM: szczep numer I-2494), *Streptococcus thermophilus* (CNCM: szczep numer I-1630), *Lactobacillus bulgaricus* (CNCM: szczep numer I-1632 i I-1519) i *Lactococcus lactis* subsp *lactis* (CNCM: szczep numer I-1631), 11 kobiet spożywało niefermentowane mleko, a 13 kobiet nie przyjmowało żadnych produktów. Wszystkie uczestniczki badania miały wykonane badanie fMRI przed interwencją i po niej w celu obserwacji reakcji mózgu w czasie zadania polegającego na rozpoznaniu emocji na twarzach. Rezultaty wykazały, że konsumpcja probiotyków wpływała na zmniejszenie stopnia aktywacji w obszarach kory wyspy, kory somatosensorycznej i innych obszarach neuronalnych odpowiedzialnych za funkcje afektywne w odpowiedzi na zadanie polegające na rozpoznawaniu emocji.

Pilotażowe badanie przeprowadzone w 2017 roku przez Pinto-Sanchez i wsp. [45] oceniało skuteczność probiotyków u pacjentów z rozpoznaniem IBS oraz łagodnymi do umiarkowanych objawami depresyjnymi i lękowymi. I tak 44 pacjentom przez 6 tygodni podawano *Bifidobacterium longum* NCC3001 lub placebo. Badanie wykazało poprawę w zakresie objawów depresyjnych po podaży probiotyku, brak poprawy w nasileniu objawów lękowych, ocenianych za pomocą kwestionariuszy HADS i STAI, oraz poprawę subiektywnie odczuwanej jakości życia chorych na IBS. Obrazowanie OUN w badaniu fMRI wykonane przed interwencją i po niej wykazało redukcję wzbudzenia w układzie limbicznym w reakcji na negatywne emocje u chorych przyjmujących probiotyk w porównaniu z przyjmującymi placebo.

Omówienie

Dotychczas ukazały się dwie metaanalizy badań nad wpływem probiotyków na objawy depresyjne. Opublikowana w 2016 roku metaanaliza obejmująca pięć randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą kontrolowanych placebo wykazała, że probiotyki mają istotny statystycznie wpływ na poprawę nastroju zarówno ludzi zdrowych, jak i pacjentów z rozpoznaniem depresji [46]. Metaanaliza badań dotyczących wpływu interwencji probiotykami na nastrój pacjentów opublikowana w 2018 roku w stosunku do metaanalizy z 2016 roku objęła dodatkowo pięć prób klinicznych

przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach i dwa badania obejmujące chorych z objawami zespołu depresyjnego [47]. Wyniki tej metaanalizy ujawniły, że suplementacja probiotykami znacząco poprawiła nastrój u osób z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem objawów depresyjnych, natomiast u osób zdrowych wpływ probiotyków na nastrój był statystycznie nieistotny. Wyniki badań nie są więc jednoznaczne.

W pięciu opisanych powyżej badaniach na zdrowych ochotnikach po interwencji probiotykami uzyskano poprawę w testach psychometrycznych, trzy badania nie wykazały istotnej statystycznie różnicy, w jednym z badań poprawa nastąpiła tylko w grupie pacjentów z wyjściowo najbardziej obniżonym nastrojem. Dwa badania oceniały poziom kortyzolu jako wskaźnika odpowiedzi organizmu na stres, tylko w jednym zaobserwowano spadek poziomu kortyzolu po zakończeniu podaży probiotyku. Jedną próbę interwencji probiotykami przeprowadzono na grupie chorych z rozpoznaniem depresji, uzyskując poprawę w skali BDI. Drugą przeprowadzono na grupie chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami depresyjnymi i lękowymi oraz rozpoznaniem IBS, uzyskując poprawę w zakresie objawów depresyjnych po podaży probiotyku, bez poprawy w nasileniu objawów lękowych.

Wyniki oceny różnicy w składzie mikrobioty jelitowej u zdrowych ochotników i pacjentów z rozpoznaniem depresji również są niejednoznaczne. Badania kału wykazują różnice, ale w jednym z opisanych badań nie były one istotne statystycznie. W obu badaniach u pacjentów z depresją zróżnicowanie flory bakteryjnej było większe niż u osób zdrowych, a odsetek bakterii Bacteroidetes, a także liczba bakterii Alistipes – jednego z rodzajów w gromadzie Bacteroidetes – były u nich wyższe niż u osób zdrowych. Obiecujący wydaje się wynik badania Rao i wsp. [43], w którym stwierdzono poprawę składu flory jelitowej po podaży probiotyku pacjentom z zespołem przewlekłego zmęczenia.

Na podstawie powyższych badań trudno jednoznacznie określić wpływ probiotyków na objawy depresji, ponieważ większość badań przeprowadzono dotychczas na zdrowych ochotnikach. Do oceny zmian nastroju badanych używano różnych skal, które oceniają niespecyficzne parametry, takie jak obniżenie nastroju, drażliwość, nasilenie lęku i stresu. Nie brano pod uwagę takich czynników, jak np. zaburzenia snu.

Poza testami psychometrycznymi do oceny skutków interwencji probiotykami u ludzi w kilku badaniach zastosowano techniki neuroobrazowania metodą MRI. Wynik badań Tillish i wsp. [44] oraz Pinto-Sanchez i wsp. [45], uzyskane za pomocą badania fMRI wykonanego przed interwencją i po niej, wykazały, że probiotyk zredukował stopień aktywacji obszarów mózgu związanych z funkcjami afektywnymi w porównaniu z placebo. W 2018 roku opublikowano badanie, w którym 54 ochotnikom podawano przez 4 tygodnie mieszanek probiotyków *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus paracasei* W20, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus plantarum* W62 i *Bifidobacterium bifidum* W23 lub placebo. Badanie miało na celu zbadanie wpływu suplementacji probiotykami na zmiany funkcjonalne i strukturalne całego mózgu u zdrowych ochotników. Po podaży probiotyków zaobserwowano w badaniu fMRI zmiany stopnia aktywacji obszarów mózgu związanych z emocjami, kontrolą uwagi i zachowaniem, nie odnotowano natomiast zmian strukturalnych mózgu [48].

W wyżej opisanych interwencjach probiotykami nie brano pod uwagę diety, która ma istotny wpływ na mikroflorę jelit, choć zakładano, że uczestnicy nie będą znacząco zmieniać diety w trakcie badania. Nie uwzględniano różnic mikrobioty w zależności od płci i wieku. Dotychczas przeprowadzono badania jedynie w populacji osób dorosłych. Trzy z opisanych powyżej badań dotyczyły populacji ludzi starszych (w wieku 60 lat lub więcej), ale również w tej grupie badania dały niejednoznaczne wyniki, w związku z czym nie można stwierdzić, jaki wpływ na efektywność probiotyków ma wiek badanych. Nie przeprowadzono do tej chwili badań wpływu suplementacji probiotykami na zaburzenia depresyjno-lękowe w populacji dzieci i młodzieży. Kolejnym ograniczeniem badań była długość trwania prób – leki przeciwdepresyjne badane są przez minimum sześć tygodni [49], podczas gdy w niektórych badaniach podaż probiotyków trwała krócej. Liczebność badanych grup była niewielka.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych prób klinicznych można stwierdzić, że problemem jest określenie właściwej dawki probiotyku w ewentualnej profilaktyce zaburzeń afektywnych. Dodatkowo pojawiają się sygnały ze strony instytucji kontrolnych o niższej niż deklarowana przez producenta liczbie żywych bakterii probiotycznych w okresie przydatności do spożycia wielu dostępnych na polskim rynku suplementów probiotycznych. Konieczne jest zatem prowadzenie szczegółowych badań probiotyków w celu oceny zawartości żywych bakterii w czasie obowiązywania terminu ich przydatności do spożycia.

W opisywanych badaniach zastosowano różne gatunki i szczepy bakterii, głównie pałeczki z rodzajów *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*. W wielu badaniach użyto kombinacji kilku szczepów bakterii, co nie pozwala dokładnie określić, które konkretne szczepy wpłynęły na nastrój badanych. W opublikowanej w 2018 roku na łamach „The Family Physicians Inquiries Network” (FPIN) odpowiedzi na pytanie kliniczne, czy suplementacja probiotykami jest skuteczna w leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych, autorzy przytaczają badanie, w którym kombinacja trzech gatunków probiotycznych nieznacznie zmniejszyła objawy u pacjentów z rozpoznaną depresją [42], natomiast w innym badaniu wykazano, że sam *Lactobacillus casei* nie oddziaływał na objawy depresyjne u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia, ale wpływał na zmniejszenie objawów lękowych [43, 50]. Podaż *Lactobacillus* zwiększa ekspresję receptorów GABA u myszy w obszarach mózgu odpowiedzialnych za emocje [27]. Badania na myszach wykazały, że infekcje bakteryjne przewodu pokarmowego i powodowany przez nie długotrwały stan zapalny korelowały z aktywacją obszarów mózgu związanych z lękiem i z występowaniem zachowań lękowych [51].

Prowadzenie dalszych badań nad zastosowaniem probiotyków jako potencjalnej profilaktyki zaburzeń lękowych wydaje się istotne ze względu na szerokie rozpowszechnienie tych zaburzeń, powodujące konieczność stosowania leków anksjolitycznych mających liczne działania niepożądane, których probiotyki są pozbawione, nawet przy długotrwałym stosowaniu [52]. Ta właściwość preparatów probiotycznych może mieć duże znaczenie w wypadku kobiet ciężarnych i karmiących matek, u których możliwość podawania leków anksjolitycznych jest ograniczona. W 2018 roku opublikowano przegląd systematyczny badań na ludziach i zwierzętach dotyczących związku między stresem, mikroflorą bakteryjną ciężarnych a zaburzeniami lękowymi

i depresyjnymi w okresie okołoporodowym. Stres wpływa na zmiany w mikroflorze bakteryjnej zarówno w drogach rodnych, jak i w jelicie ciężarnych. Próbki kału zwierząt poddanych stresowi w czasie ciąży wykazały zmiany w stosunku do próbek kału zwierząt niepoddanych stresowi, stwierdzono też różnice w składzie mikrobioty łożysk, jednak nieistotne statystycznie. Pod wpływem stresu zachodzą zmiany w mikrobiocie, które przez powodowanie stanu zapalnego mogą mieć duży wpływ na stan psychiczny ciężarnych [53]. W badaniu Slykerman i wsp. [54] opublikowanym w 2017 roku u kobiet w ciąży spożywających probiotyk stwierdzono istotnie statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych i lękowych oraz mniejszy odsetek wystąpienia depresji poporodowych w stosunku do badanych przyjmujących placebo.

Podsumowanie

Dotychczasowe badania kliniczne nad efektywnością probiotyków w profilaktyce i leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych obejmowały zbyt małe grupy osób, aby można było jednoznacznie ocenić skuteczność probiotyków w tym zastosowaniu. Publikowane badania w większości nie dotyczyły leczenia depresji, lecz poprawy nastroju pacjentów, jako że były prowadzone głównie na zdrowych ochotnikach.

Możliwe, że przyjmowanie probiotyków mogłoby zapobiegać zaburzeniom składu mikrobioty jelitowej w następstwie przewlekłego stresu, a przez zmniejszenie stanu zapalnego i zwiększenie biosyntezy serotoniny probiotyki mogłyby stanowić element profilaktyki depresji.

Ważną zaletą suplementacji probiotykami jest to, że w dotychczasowych badaniach nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych po spożyciu tych preparatów.

Konieczne jest prowadzenie dalszych badań, zwłaszcza w grupach chorych z rozpoznaną depresją, uwzględniających większą liczbę badanych i dłuższy czas trwania prób oraz wykonanie badań w populacji dzieci i młodzieży w celu oceny zastosowania probiotyków jako elementu profilaktyki i być może w przyszłości leczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych.

Podziękowanie

Autorka serdecznie dziękuje Panu Profesorowi Tomaszowi Wolańczykowi za krytyczną ocenę tekstu i cenne uwagi.

Piśmiennictwo

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. *The human microbiome project*. Nature 2007; 449(7164): 804–810.
2. Kornacka M. *Flora bakteryjna pokarmu naturalnego*. Pediatrya Polska 2007; 82(12): 905–909.
3. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. *The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction*. J. Immunol. 1997; 159(4): 1739–1745.
4. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. *An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system*. Cell. 2005; 122(1): 107–118.

5. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN i wsp. *Postnatal microbial colonization programs the HPA system for stress response in mice*. J. Physiol. 2004; 558(Pt 1): 263–275.
6. 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; 99(24): 15451–15455.
7. Tannock GW. *Studies of the intestinal microflora: A prerequisite for the development of probiotics*. Int. Dairy J. 1998; 8(5–6): 527–533.
8. Tannock GW. *A fresh look at the intestinal microflora*. W: Tannock GW. red. *Probiotics: A critical review*. UK, Horizon Scientific Press; 1999. S. 5–14.
9. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. *Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota*. Nature 2012; 489(7415): 220–230.
10. Cho I, Blaser MJ. *The human microbiome: At the interface of health and disease*. Nat. Rev. Genet. 2012; 13(4): 260–270.
11. Olszewska J, Jagusztyn-Krynicka EK. *Human Microbiome Project – mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka*. Postępy Mikrobiologii 2012; 51(4): 243–256.
12. Xu J, Mahowald MA, Ley RL, Lozupone CA, Hamady M, Martens EC i wsp. *Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine*. PLoS. Biol. 2007; 5(7): e156.
13. Rakowska M, Lichosik M, Kacik J, Kalicki B. *Wpływ mikrobioty na zdrowie człowieka*. Pediatr. Med. Rodz. 2016; 12(4): 404–412.
14. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M i wsp. *Diversity of the human intestinal microbial flora*. Science 2005; 308(5728): 1635–1638.
15. O'Toole PW, Cooney JC. *Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota*. Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. 2008; 2008. Article ID 175285.
16. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. *Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components*. J. Nutr. 141(5): 769–776.
17. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E i wsp. *Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism*. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(Suppl. 1): S6–S16.
18. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM i wsp. *Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: Implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses*. Biol. Psychiatry 2009; 65(3): 263–267.
19. 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; 29(1): 117–124.
20. Filuś J, Rybakowski I. *Stężenie BDNF w surowicy a nasilenie objawów depresji*. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2010; 5(3–4): 155–162.
21. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A i wsp. *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2011; 108(7): 3047–3052.
22. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. *Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression*. Neuroscience 2010; 170(4): 1179–1188.
23. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, Yang PC, Ngan BY, McKay DM i wsp. *Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress*. Gut. 2006; 55(11): 1553–1560.

24. Kubera M, Basta-Kaim A, Holan V, Simbirtsev A, Roman A, Pigareva N i wsp. *Effect of mild chronic stress, as a model of depression, on the immunoreactivity of C57BL/6 mice*. Int. J. Immunopharmacol. 1998; 20(12): 781–789.
25. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. *The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat*. J. Psychiat. Res. 2009; 43(2): 164–174.
26. Turzyńska D, Szyndler J, Maciejak P, Sobolewska A, Płaźnik A. *Kwas kynureninowy – neuroprotekcynowa substancja w chorobach ośrodkowego układu nerwowego*. Postępy Psychiatrii i Neurologii 2010; 19(1): 61–72.
27. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG i wsp. *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2011; 108(38): 16050–16055.
28. 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; 20(7): 292–299.
29. Garakani A, Win T, Virk S, Gupta S, Kaplan D, Masand PS. *Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: A review*. Am. J. Ther. 2003; 10(1): 61–67.
30. Phillips JGP. *The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus*. J. Mental. Sci. 1910; 56(234): 422–431.
31. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y i wsp. *Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder*. Brain Behav. Immun. 2015; 48: 186–194.
32. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R i wsp. *Correlation between the human fecal microbiota and depression*. Neurogastroenterol. Motil. 2014; 26(8): 1155–1162.
33. Benton D, Williams C, Brown A. *Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition*. Eur. J. Clin. Nutr. 2007; 61(3): 355–361.
34. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A i wsp. *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(5): 755–764.
35. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C i wsp. *Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers*. Gut Microbes 2011; 2(4): 256–261.
36. Chung YC, Jin HM, Cui Y, Kim DS, Jung JM, Park JI i wsp. *Fermented milk of Lactobacillus helveticus IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults*. J. Funct. Foods 2014; 10: 465–474.
37. Shinkai S, Toba M, Saito T, Sato I, Tsubouchi M, Taira K i wsp. *Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed Lactobacillus pentosus strain b240 in elderly adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Br. J. Nutr. 2013; 109(10): 1856–1865.
38. Östlund-Lagerström L, Kihlgren A, Repsilber D, Björkstén B, Brummer RJ, Schoultz I. *Probiotic administration among free-living older adults: A double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial*. Nutr. J. 2015; 15(1): 80.
39. Steenbergen L, Sellaro R, Hemert van S, Bosh JA, Colzato LS. *A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood*. Brain Behav. Immun. 2015; 48: 258–264.
40. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z i wsp. *The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers*. Nutr. Neurosci. 2015; 19(9): 387–395.

41. 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.
42. Akkashah G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M i wsp. *Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Nutrition 2016; 32(3): 315–320.
43. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM i wsp. *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome.* Gut Pathog. 2009; 1(1): 6.
44. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B i wsp. *Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity.* Gastroenterology 2013; 144(7): 1394–1401.
45. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT i wsp. *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.
46. Huang R, Wang K, Hu J. *Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Nutrients 2016; 8(8): E483.
47. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. *A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms.* Journal of Affective Disorders 2018; 228: 13–19.
48. Bagga D, Aigner CS, Reichert JL, Cecchetto C, Fischmeister FPS, Holzer P i wsp. *Influence of 4-week multi-strain probiotic administration on resting-state functional connectivity in healthy volunteers.* Eur. J. Nutr. 2018; 1–7. Doi: 10.1007/s00394-018-1732-z. [Epub ahead of print]
49. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, McGrath PJ. *Duration of antidepressant drug treatment: What is an adequate trial?* Arch. Gen. Psychiatry 1984; 41(3): 238–245.
50. Westfall E, Brandenburg D. *Probiotics for symptoms of depression and anxiety.* Am. Fam. Physician 2018; 97(6): online.
51. Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RP. *Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: Possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior.* Brain Behav. Immun. 2008; 22(3): 354–366.
52. Kane L, Kinzel J. *The effects of probiotics on mood and emotion.* JAAPA. 2018; 31(5): 1–3.
53. Rackers HS, Thomas S, Williamson K, Posey R, Kimmel MC. *Emerging literature in the microbiota-brain axis and Perinatal Mood and Anxiety Disorders.* Psychoneuroendocrinology 2018; 95: 86–96.
54. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R i wsp. *Effect of lactobacillus rhamnosus HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: A randomised double-blind placebo-controlled trial.* EBioMedicine 2017; 24: 159–165.

Adres: Anna Herman
Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 61
e-mail: ann.her87@gmail.com

Otrzymano: 10.02.2018
Zrecenzowano: 24.04.2018
Otrzymano po poprawie: 18.06.2018
Przyjęto do druku: 18.06.2018