

Kan probiotikasupplementering minska den självskattade risken att utveckla depression?

- En systematisk översiktsartikel

Hanna Eriksson & Lina Carlsson

Självständigt arbete i Klinisk Nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Anna Winkvist
2017-04-05

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Kan probiotikasupplementering minska den självskattade risken att utveckla depression? - En systematisk översiktsartikel
Författare: Hanna Eriksson & Lina Carlsson
Handledare: Frode Slinde
Examinator: Anna Winkvist
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2017-04-05

Bakgrund: Incidensen av depression ökar i Sverige och resten av världen, och orsaken till det är inte helt klarlagd. Den senaste tidens forskning pekar på att bakteriefloran i mag-tarmkanalen kan ha en påverkan på den så kallade gut-brain axis och genom det en påverkan på den psykiska hälsan, däribland risken för depression. Probiotika är en faktor som påverkar tarmens mikrobiota.

Syfte: Syftet med den här systematiska översiktsartikeln är att undersöka evidensen för om ett intag av probiotika kan påverka risken för att utveckla depression enligt självskattningsskalor.

Sökväg: Systematiska litteratursökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus. Sökord var: "probiotics", "depression", "anxiety", "bifidobacterium" och "lactobacillus".

Urvalskriterier: Friska vuxna >18år, att probiotika gavs som enskild intervention med placebo som kontroll, risk för depression som enskilt utfallsmått, risken för depression utvärderades med en validerad självskattningsskala, randomiserade kontrollerade studier publicerade på engelska eller svenska.

Datainsamling och analys: Granskningen av studiernas kvalitet utfördes med hjälp av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". Sammanvägningen av evidensstyrkan gjordes med hjälp av mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" från Göteborgs universitet, Sahlgrenska akademien.

Resultat: Sex studier från olika delar av världen ingick. Samtliga studier var RCT-studier med en interventionstid mellan tre och åtta veckor. Totalt ingick 403 friska vuxna män och kvinnor i studiepopulationen. Probiotikan som användes var av olika stammar med varierande koncentration. Totalt analyserades resultat från åtta självskattningsskalor. Sex av dessa visade ingen signifikant skillnad mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen avseende risk för depression. Två av självskattningsskalorna visade att interventionsgruppen förbättrades signifikant jämfört med kontrollgruppen.

Slutsats: En sammanvägd bedömning av studierna visar att det finns måttlig (+++) evidens för att probiotika inte minskar risken för depression enligt självskattningsskalor hos friska vuxna. Eftersom probiotika inte visat sig minska risken för att utveckla depression finns ingen anledning att rekommendera tillskott i förebyggande syfte.

Nyckelord: probiotika, depression, risk för depression, självskattningsskalor

Abstract

Title: Can supplementation with probiotics reduce the self-assessed risk of developing depression? – A systematic review
Author: Hanna Eriksson & Lina Carlsson
Supervisor: Frode Slinde
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: April 5, 2017

Background: The incidence of depression is increasing in Sweden and the rest of the world, and the reason for this is not fully understood. Recent research indicates that the gut flora may have an impact on the gut-brain axis and through it an impact on mental health, including the risk of depression. Probiotics is one factor that affects the gut flora.

Objective: This systematic review aims to investigate the scientific evidence for how probiotics affect the risk for developing depression, according to self-assessment scales.

Search strategy: Systematic literature searches were made in the databases PubMed and Scopus. Search terms were. "probiotics", "depression", "anxiety", "bifidobacterium" and "lactobacillus".

Selection criteria: Healthy adults >18 years, probiotics given as a single intervention with placebo as control, risk of depression as outcome measure, the risk of depression was assessed using a validated self-assessment scale, randomized controlled trials and studies published in English or Swedish.

Data collection and analysis: The quality of the studies was examined using a 'template for quality of randomized trials' by the Swedish agency for health technology assessment (SBU). The strength of the evidence was assessed using the template 'basis for the weight of evidence according to GRADE' from the University of Gothenburg, Sahlgrenska Academy.

Main results: Six studies from around the world were included. All studies were RCTs with an intervention time between three and eight weeks. A total of 403 healthy adults, both men and women were included in the study population. The probiotics used were of different species in varying concentrations. Results were analyzed from eight self-assessment scales. Six of these showed no significant difference between the intervention group and the control group regarding the risk of depression. Two of the self-assessment scales showed that the intervention group improved significantly compared to the control group.

Conclusions: An overall assessment of the studies show that there is moderate (+++) evidence that probiotics do not reduce the risk of depression, according to self-assessment scales, in healthy adults. Since probiotics does not seem to reduce the risk of depression, there is no reason to recommend supplements to prevent depression.

Keywords: probiotics, depression, risk of depression, self-assessment scales

Förkortningar

APA= American Psychiatric Association

BDI= Beck Depression Inventory

CFU= Kolonibildande enhet

DASS= Depression Anxiety Stress Score

DSM-IV= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV

Et. Al.= Och andra

FAO= Food and Agriculture Organization of the United Nations

HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale

HSCL-90=The Hopkins Symptom Checklist 90

I=Interventionsgrupp

IBS-SSS = Irritable Bowel Syndrome -Symptom Severity Scale

ICD-10= International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10

K.I. = Konfidensintervall

K=Kontrollgrupp

LEIDS-r= The Leiden Index of Depression Sensitivity-revised

NSAID= Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs

POMS= Profile Of Mood States

RCT= Randomized Controlled Trial

SBU= Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering

VAS= Visual Analog Scale

WHO= World Health Organization

Innehållsförteckning

1. Introduktion	6
1.1 Bakgrund	6
1.1.1 Prevalens av depression	6
1.1.2 Depression	6
1.1.3 Vanligt förekommande självskattningsskalor	7
1.1.4 Förebyggande av depression idag	8
1.1.5 Probiotika	8
1.1.6 Gut-brain axis	8
1.2 Problemformulering	9
1.3 Syfte och frågeställning	9
1.3.1 Syfte	9
1.3.2 Frågeställning	9
2. Metod	9
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	9
2.2 Datainsamling	10
2.3 Databearbetning	10
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	12
3. Resultat	12
3.1 Enskilda studiers kvalitet	12
3.2 Evidensgradering	19
4. Diskussion	20
4.1 Styrkor och svagheter	20
4.2 Studier och resultat	21
4.3 Självskattningsskalor	23
4.4 Är all probiotika lika bra?	23
4.5 Går människors psykiska hälsa att jämföra med råttors?	24
4.6 Miljön och människan	25
4.7 Hur går vi vidare?	25
5. Slutsatser	26
Referenser	27

1. Introduktion

1.1 Bakgrund

1.1.1 Prevalens av depression

Enligt en översiktsartikel av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) från 2004 visar många studier att depressionsepisoder har blivit vanligare de senaste 50 åren, dessutom pekar forskningen mot att depressionsdebuten sker i allt yngre åldrar(1). Det är huvudsakligen de lindriga och måttliga depressionerna som ökat, medan förekomsten av de svårare tycks vara oförändrad(1). Ökningen av de lindriga och måttliga depressionerna kan bero på att fler depressioner upptäcks och behandlas(1).

Socialstyrelsen beräknar att upp till 25 % av alla kvinnor och upp till 15 % av alla män någon gång under livet drabbas av en depression(2, 3). Enligt Folkhälsorapporten (2015) har diagnoserna depression och ångest ökat kraftigt i Sverige sedan år 2006. Folkhälsorapporten konstaterar också att den största ökningen sker bland unga vuxna(4). Enligt SBU är depression betydligt vanligare bland kvinnor än bland män, ungefär dubbelt så många kvinnor som män drabbas någon gång av en depressionsepisod(1). Folkhälsorapporten anger enligt vårdkonsumtionsdata från 2014 att 11% av vuxna kvinnor och 5,5% av vuxna män i Stockholms län fick någon typ av depressions- eller ångestdiagnos under året 2014(4).

Det finns i dagsläget ingen vetenskapligt accepterad förklaring till den ökade prevalensen av depression, även om det diskuteras och forskas kring många teorier. Det tycks framförallt vara svårt att finna en biologisk förklaring till ökningen, och då främst ökningen bland yngre. En av alla teorier som diskuterats och forskats om, framförallt i djurstudier, är att vår tarmflora påverkar vår gut-brain axis och därigenom vår psykiska hälsa(5).

1.1.2 Depression

Det är vanligt för individer att under livets gång uppleva nedstämdhet, och depressionstillstånd kännetecknas just av ett sänkt stämningsläge med negativt tankeinnehåll. Det svåra är att avgöra när en nedstämdhet går från enbart nedstämdhet till en klinisk depression med behandlingsbehov(1). Konsekvenserna för en person som drabbats av en depression kan vara både omedelbara och långsiktiga, eftersom depressionstillstånd påverkar livet på många plan. Bland annat har man sett att en depression ofta påverkar arbetsförmågan, det sociala livet och relationer(6). Dessutom har man sett att personer med dålig psykisk hälsa har en ökad risk att dö i förtid(7).

Enligt APA (American Psychiatric Association) finns det många faktorer som kan påverka incidensen av depression; biokemi, genetik, personlighet och miljö är några av de faktorer som tros kunna påverka vem, när och varför en person drabbas av en depression(8). Det som man i vardagstal kallar "*depression*" definieras inom sjukvården och den psykiatriska vården som "*egentlig depression*", eller "*depressiv sjukdomsepisod*" och klassificeras i tre olika svårighetsgrader; lindrig, medelsvår eller svår depressiv episod(1). Diagnosen för en depressiv sjukdomsepisod ställs antingen enligt DSM-IV, se *bilaga 1*, som har utvecklats av APA. I Sverige används DSM-IV främst inom psykiatrin och i forsknings-sammanhang. Diagnosen kan också ställas enligt ICD-10-koder, se *bilaga 2*, som skapats av WHO (World Health Organization) och främst används i vardagssjukvården. De båda diagnossystemen är översättningsbara med varandra, även om de inte är helt identiska. Både DSM-IV och ICD-10 kräver att det nedstämda tillståndet ska ha varat i minst två veckor för depressionsdiagnos(1).

Risken för en individ att drabbas av en depression kan mätas subjektivt med hjälp av självskattningsskalor.

1.1.3 Vanligt förekommande självskattningsskalor

Beck Depression Inventory (BDI)

BDI består av 21 attityder och symptom som graderas 0–3 efter intensitet/svårighetsgrad. Patienten fyller i formuläret på egen hand(9), och skattar därigenom vilken intensitet av attityden/påståendet hen upplevt den senaste veckan. Resultaten för alla 21 termerna läggs ihop och ger ett validerat mått på risk för depression(10).

Depression Anxiety Stress Score (DASS)

När DASS togs fram var målet att ta fram en screeningmetod som kunde särskilja depression från ångest och sedan också stress(10). DASS är en metod att mäta symptom genom skattningar på en depressionsskala, en ångestskala och en stresskala. I DASS ingår 42 termer(11). De 42 termerna består av negativa känslomässiga tillstånd. Patienten får sedan gradera hur ofta man har upplevt känslan eller hur starkt man upplevt känslan den senaste veckan på en fyrgradig skala. Resultaten summeras var för sig för depression, ångest och stress. DASS har validerats genom tester(10).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

HADS är en validerad självskattningsskala som utvecklades för att hitta depression och ångest. Den har också blivit validerad för att bedöma svårighetsgrad på depressionen eller ångesten.(12) HADS består av 14 påståenden uppdelat i två kategorier, sju som handlar om depression och sju som handlar om ångest. Totalt kan man få 0–21 poäng på varje del. Den används främst för att screena för depression- eller ångestepisoder(13).

Profile Of Mood States (POMS)

POMS är validerad för att utvärdera övergående humörtillstånd eller sinnesstämningar. POMS består av 65 termer som bedöms på en femgradig skala från ”inte alls” till ”extremt”(14). Termerna är adjektiv eller fraser och patienten ska bedöma hur mycket påståendet stämmer in på dem under den senaste veckan. Testet består av sex kategorier, varav en av kategorierna är depression-related, som främst speglar depressionsrisken(15).

The Hopkins Symptom Checklist 90 (HSCL-90)

HSCL-90 består av 90 termer eller påståenden där patienten får ta ställning till hur mycket obehag påståendet har orsakat den senaste veckan på en femgradig skala. HSCL-90 används för att utvärdera nio områden, varav en är depression och en är ångest. Skalans depressionsdel har validerats för att hitta symptom på depression hos patienter enligt DSM IV(16).

The Leiden Index of Depression Sensitivity revised (LEIDS-r)

Målet med LEIDS-r är att skilja ut de som har risk för depression ur den friska befolkningen. LEIDS-r består av 34 termer i sex subgrupper. Det är ett självskattningsformulär med påståenden som patienten ska ange hur väl de stämmer in från noll (stämmer inte alls) till fyra (stämmer precis). Innan deltagaren fyller i självskattningsformuläret blir de ombudda att föreställa sig att de är i ett nedstämt tillstånd. LEIDS-r har validerats för att förutsäga en första depressionsepisod inom två år. Studier har visat att det här är en bra metod för att uppskatta en persons sårbarhet för depression(17).

1.1.4 Förebyggande av depression idag

En viktig fråga i och med den ökade prevalensen av depression i Sverige idag är möjligheten att förebygga depression. Det finns som tidigare nämnt många faktorer som kan bidra till psykisk ohälsa. En del rör genetik och biologi och en del rör samhället vi lever i idag. Vår omgivning är betydelsefull för hur vi mår psykiskt, och man har sett att en persons uppväxt är viktig för den psykiska hälsan, framför allt påverkar uppväxten förmågan att skapa sociala nätverk(18). Ett starkt socialt nätverk är en skyddande faktor vid negativa livshändelser(18).

För vuxna personer tycks det främst vara de utlösande faktorerna och de tidiga symptomen på depression som man kan förändra. Bland utlösande faktorer finns bland annat negativ stress, sömnproblem, alkoholkonsumtion och fetma, det vill säga livsstilsfaktorer(19). Även låg fysisk aktivitet tycks ha ett samband med psykisk ohälsa, framförallt har man visat att fysisk aktivitet kan bota lindriga och måttliga former av depression(19). En teori om att vår tarmflora kan påverka vår hjärna och på så vis påverka vår psykiska hälsa är en intressant aspekt ur ett förebyggande syfte. Kan man minska risken att drabbas av en depression genom att äta probiotika?

1.1.5 Probiotika

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) och WHO enades 2001 om definitionen för probiotika som: "live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host" (fritt översatt: "levande mikroorganismer som när de administreras i tillräcklig mängd tilldelar hälsofördelar hos värden")(20). När man refererar till tarmens mikrobiota syftar man på en specifik population mikroorganismer som lever i tarmen(21). Probiotika associeras ofta med fördelar som en hälsosam mag-tarmkanal. Påståendet om att probiotika gynnar en hälsosam mag-tarmkanal bygger på forskning på flera olika bakteriestammar och indikerar därför att det är en generell egenskap för probiotika(22).

För att fastställa vilken dos probiotika som behövs för effekt har ett antal randomiserade kontrollerade studier genomförts med flera olika probiotiska bakteriestammar(23). Studierna har mestadels fokuserat på immunologiska faktorer och sjukdomar som rör mag-tarmkanalen, främst diarré och inflammatoriska tarmsjukdomar. Resultaten pekar åt olika håll och det går inte att bestämma en viss koncentration för effekt, vanligast är dock doser med en koncentration av 10^8 - 10^9 kolonibildande enheter (CFU)(23). Det kan också vara så att det krävs olika mängder av olika stammar för att nå effekt. Även vilken population av människor som undersöks och deras hälsostatus spelar in gällande den dos som ger effekt av probiotika(23).

1.1.6 Gut-brain axis

Det finns en koppling mellan hjärnan och mag-tarmkanalen som kallas för gut-brain axis(5). Det är en tvåvägskommunikation där hjärnan kan påverka mag-tarmkanalen och mag-tarmkanalen kan påverka hjärnan. Mikrobiotan kommunicerar med hjärnan via gut-brain axis, något forskare kommit fram till genom studier på bakteriefria möss(5). Detta kallas för "bacteria-brain signalling", eller "microbiota-gut-brain axis"(24). Forskare tror att mikrobiotan i tarmen kommunicerar med hjärnan via tre olika system; nervsystemet, det endokrina systemet samt immunsystemet. De tre systemen påverkar i sin tur hjärnans funktion och vårt beteende(24). Denna kommunikation mellan tarmens mikrobiota och hjärnan har gett upphov till flera teorier om att mikrobiotan kan påverka vår psykiska hälsa.

I en studie av Kelly et. Al. jämförde man tarmens mikrobiota hos friska individer med individer med depression. Mångfalden av bakterier var signifikant lägre hos de med

depression(25). I studien gjordes fekaltransplantation till råttor utan bakterier och de råttor som fick transplantation från människor med depression utvecklade tecken på depression, vilket indikerar ett samband mellan tarmfloran och depression(25). I en studie på råttor som fått en hjärtinfarkt gavs probiotika till halva gruppen och placebo till andra halvan i syfte att se om det gick att påverka depressivt beteende. Det visade sig att de råttor som fått probiotika inte utvecklade depressiva symtom i samma utsträckning som de råttor som fått placebo(26). Efter ett antal studier på djur har man försökt översätta forskningen till människa för att se om det går att få samma effekt på människors psykiska hälsa.

1.2 Problemformulering

Incidensen av depression ökar i Sverige och resten av världen, och orsaken till det är inte helt klarlagd. Den senaste tidens forskning pekar på att bakteriefloran i mag-tarmkanalen kan ha en påverkan på den s.k. gut-brain axis och genom det en påverkan på den psykiska hälsan, däribland risken för depression. Probiotika är en faktor som påverkar tarmens mikrobiota.

1.3 Syfte och frågeställning

1.3.1 Syfte

Syftet med den här systematiska översiktsartikeln är att undersöka evidensen för om ett intag av probiotika kan påverka risken för att utveckla depression enligt självskattningsskalor.

1.3.2 Frågeställning

Kan tillskott av probiotika påverka risken för att utveckla depression enligt självskattningsskalor hos friska vuxna?

2. Metod

Den här systematiska översiktsartikeln har utformats genom en systematisk litteratursökning av tillgänglig forskning inom området som matchar de valda inklusions- och exklusionskriterierna. Därefter har en kvalitetsgranskning och evidensgradering av de utvalda studierna genomförts.

Utfallsmått:

Risk för att utveckla depression enligt självskattningsskalor. Risken avser förändring i resultatet på självskattningsskalor under studietiden. Det innebär en förändring i risken att drabbas av en depression men inte en diagnostisering av depression.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Följande inklusionskriterier tillämpades vid litteratursökningen: Att deltagarna var friska vuxna. Att probiotika gavs som enskild intervention, med placebo som kontroll. Att studien undersökte risk för depression som enskilt primärt eller sekundärt utfallsmått. Att risken för depression utvärderades med en validerad självskattningsskala. Att studien var en randomiserad kontrollerad studie och att studien var publicerad på engelska eller svenska.

Följande exklusionskriterier tillämpades vid litteratursökningen: Djurstudier. Att deltagarna hade en diagnostiserad depression eller ett annat sjukdomstillstånd. Att deltagarna var barn (<18år), att studien undersökte den äldre befolkningen (enbart >65år) eller att studierna undersöker stress inför en specifik händelse, ex. en tentamen.

2.2 Databearbetning

För databearbetning genomfördes sökningar i två databaser, PubMed och Scopus. Sökorden som användes redovisas i *tabell 1*. Inklusions- och exklusionskriterier bestämdes innan sökningarna genomfördes. Utöver sökningar på "probiotics" gjordes även sökningar på "Lactobacillus" och "Bifidobacterium". Dessa är vanliga bakteriestammar som används som probiotika. Sökningarna gjordes för att säkerställa att inga artiklar missades som hade en intervention med någon av dessa bakteriestammar, och enbart använde sig av det korrekta namnet på bakteriestammen och inte begreppet probiotika. Utöver sökningar på "depression" gjordes även sökningar på "anxiety". Detta för att inte missa artiklar som studerade psykologiska faktorer, utan att specifikt benämna dem som risk för att utveckla depression. Resultat av sökningarna redovisas i *tabell 1*.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökord	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	23/1–17	Probiotics AND depression	116	4	(27-30)
2	PubMed	23/1–17	Probiotics AND anxiety	98	1 (3)	(27-29, 31)
3	PubMed	23/1–17	Lactobacillus AND depression	111	- (3)	(27, 29, 30)
4	PubMed	23/1–17	Bifidobacterium AND depression	32	- (3)	(27, 28, 30)
5	Scopus	23/1–17	Probiotics AND depression	175	- (3)	(27, 29, 30)
6	Scopus	23/1–17	Probiotics AND anxiety	140	- (3)	(27, 29, 31)
7	Scopus	23/1–17	Lactobacillus AND depression	229	- (2)	(27, 30)
8	Scopus	23/1–17	Bifidobacterium AND depression	93	- (2)	(27, 30)
Totalt antal träffar:				994	5 (19)	

*Dubletter redovisas inom parentes

2.3 Databearbetning

För att följa urvalsprocessen se *figur 1*. Arbetsgången för att välja artiklar att granska i fulltext var som följer. Först granskades artiklarnas titlar, de som tycktes relevanta för ämnet valdes ut för granskning av abstract. Efter granskning av abstracts valdes relevanta artiklar ut för läsning i fulltext. Därefter valdes de artiklar ut som matchade inklusionskriterierna. Efter sökningar i PubMed och Scopus valdes 32 abstract ut för vidare granskning.

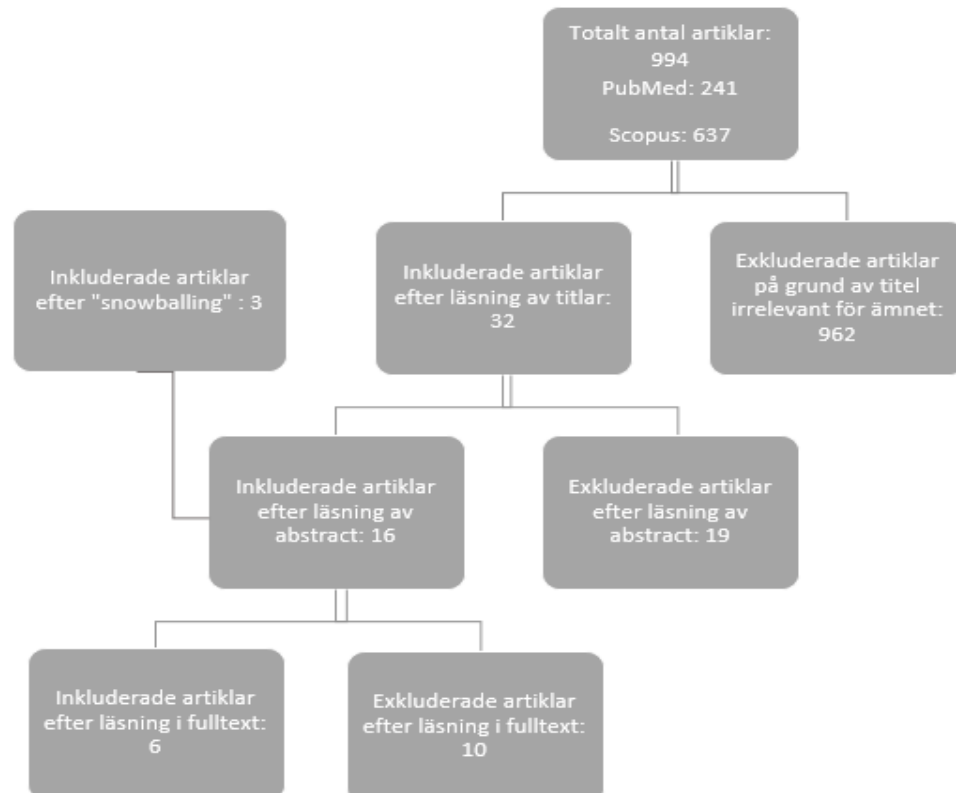
Efter granskning av abstract återstod 13 artiklar att granska i fulltext. Dessutom genomfördes en "snowballing" av de två senaste systematiska översiktsartiklar som publicerats på ämnet. Därifrån tillkom tre artiklar att läsa. Totalt 16 artiklar granskades i fulltext. Av dessa valdes

en artikel bort på grund av att den inte var en RCT, en valdes bort på grund av att den undersökte personer med diagnosen major depressive disorder, en valdes bort på grund av att den undersökte personer med chronic fatigue syndrome, två valdes bort på grund av att deltagarna i studien var äldre, 65+ och tre valdes bort på grund av att den undersökta gruppen var studenter inför en tentamensperiod.

Efter detta återstod åtta artiklar som granskades närmare för utfallsmått som var möjliga att jämföra. Efter vidare granskning av artiklarna exkluderas ytterligare två artiklar:

- Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial, Diop et. Al., 2008. Denna artikel exkluderades på grund av en bristfällig metodbeskrivning, vilket gjorde det omöjligt att utvärdera det valda utfallsmåttet. Utfallsmåttet utvärderades inte med en validerad självskattningsskala(32).
- Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial, Nishihira et. Al., 2014. Denna artikel uteslöts på grund av att den ej utvärderade utfallsmåttet. Fokus var stress, inte risk för depression(33).

Av de sex artiklar som slutligen inkluderades i den systematiska översiktsartikeln kom fem stycken från litteratursökningen, samt Benton et. Al.(34) från "snowballing". För att ytterligare kontrollera att inga övriga relevanta studier missats i urvalsprocessen genomfördes "snowballing" av samtliga sex återstående artiklar. Inga nya studier tillkom.



Figur 1. Urvalsprocess.

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Granskningen av studiernas kvalitet utfördes med hjälp av SBU:s ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”. Kvalitetsgranskningen avser att bedöma risken för systematiska fel/bias gällande selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikter för ett valt utfallsmått. Granskningen av varje studie genomfördes individuellt av de båda artikelförfattarna. Efter den individuella granskningen diskuterades kvalitetsgranskningen av artikelförfattarna tills konsensus nåddes gällande var och en av de enskilda artiklarnas kvalitet avseende risken för systematiska fel/bias för utfallsmåttet "risk för att utveckla depression". Därefter bestämdes studiekvalitet (hög-medelhög-låg) gemensamt för var och en av artiklarna baserat på risk för systematiska fel/bias.

För att bedöma den övergripande evidensstyrkan bakom frågeställningen, "Kan ett tillskott av probiotika påverka risken för att utveckla depression enligt självskattningsskalor hos friska vuxna?", gjordes en sammanvägning av evidensstyrkan med hjälp av mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" från Göteborgs universitet, Sahlgrenska akademien. Vid sammanvägningen bedömdes faktorerna risk för bias, överrensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias för det utvalda utfallsmåttet, "risk för att utveckla depression". Evidensstyrkan redovisas som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

Det genomfördes också sökningar efter studieprotokoll på hemsidorna clinicaltrials(35) och controlled-trials(36) för att se över förekomsten av opublicerade studier på området samt pågående studier.

3. Resultat

På nästkommande sidor presenteras de sex randomiserade, kontrollerade, samt blindade studier som ligger till grund för den här systematiska översiktsartikeln. Den totala studiepopulationen bestod av 403 personer som antingen fått en intervention med probiotika eller placebo. I *tabell 2* beskrivs artiklarna avseende artiklarnas författare, publiceringsår, land, studiedesign, studiepopulation, intervention, effektmått, övriga faktorer samt den bedömda studiekvaliteten.

3.1 Enskilda studiers kvalitet

A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression

Deltagarna i studien av Romjin et. Al.(28) bestod av 79 friska personer från Nya Zeeland, varav 17 stycken var män och 62 kvinnor. Deltagarna fick inte använda psykofarmaka under studien och hade fått minst moderata resultat på antingen Quick Inventory of Depressive Symptomology (QIDS-SR16), ett självskattningsformulär som uppskattar svårighetsgraden av depressiva symtom, eller depressionsdelen på Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS). Det innebär att populationen som studerades var frisk men med tendenser att drabbas av depression eller ångest. Personer som använde eller nyligen använt probiotika uteslöts. Deltagarna delades in i två grupper, den ena fick dospåsar med pulver med probiotika och den andra gruppen fick likadana pulverpåsar utan aktiv bakteriekultur. Deltagarna åt en dos per dag under åtta veckor. Deltagarna uppmanades att inte konsumera probiotika från någon annan källa så länge interventionen pågick. Grupperna var väl matchade avseende baslinjevariablerna i stort, men skiljde sig åt när det gällde tidigare användning av antidepressiv medicin. Bortfallet under studien var tio deltagare, tre stycken från placebogruppen och sju stycken från gruppen som fick probiotika. För probiotikainterventionen användes två bakteriestammar; *Lactobacillus helveticus* och

Bifidobacterium longum. Genom kontroller visades att koncentrationen av probiotika i varje dospåse var över 3×10^9 CFU. Resultatet för studien utvärderades genom DASS. Studien visade att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen avseende DASS-depression (D) (p-värde=0,99). Detta innebär att studien inte lyckades visa på en minskning av risken för depression enligt DASS-D efter en intervention med probiotika jämfört med placebo.

Studiens kvalitet bedömdes vara hög till medelhög. Risken för selektionsbias bedömdes vara låg till medelhög på grund av att grupperna inte var tillräckligt lika sammansatta avseende baslinjevariabler. Risken för intressekonfliktbias bedömdes vara låg till medelhög då en av författarna fick anslag från företaget som tillverkat den probiotika som användes i studien. Studien bedömdes därför ha låg till medelhög risk för systematiska fel/bias.

The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers

Deltagarna i studien av Mohammadi et. Al.(29) bestod av 75 friska personer från Iran, varav 34 deltagare var kvinnor och 36 deltagare var män. Samtliga deltagare arbetade med petrokemi och var mellan 20–60 år. Personer som använde någon typ av kosttillskott, medicin eller hade någon typ av sjukdom som kunde inverka på effekten av probiotika exkluderades. Grupperna hade inga signifikanta skillnader avseende ålder, vikt, längd, BMI, kostintag, blodvärden eller självskattingsformulären DASS samt General Health Questionnaire (GHQ) efter randomiseringen, grupperna var väl matchade. Deltagarna randomiserades vid studiens start till tre grupper; två interventionsgrupper samt en kontrollgrupp. Interventionsgrupp ett (I₁) fick 100g probiotisk yoghurt/dag + en kapsel med placebo/dag. Interventionsgrupp två (I₂) fick 100g konventionell yoghurt/dag + en kapsel med probiotika/dag. Kontrollgruppen fick 100g konventionell yoghurt/dag + en kapsel med placebo/dag. Den probiotika som användes som intervention bestod av flera bakteriestammar med en koncentration mellan 3×10^3 - 2×10^{10} CFU. Bortfallet under studien var fem deltagare, samtliga från kontrollgruppen. Interventionen pågick under sex veckor. Studiens resultat gällande den självskattade risken för depression enligt DASS visade inte på någon signifikant skillnad mellan I₁, I₂ och K (p-värde=0,80). Detta innebär att studiens resultat visar att ett tillskott av probiotika i form av yoghurt eller kapsel inte minskar risken för depression enligt självskattningsformuläret DASS.

Studiens kvalitet bedömdes vara hög. Det enda negativa som återfanns var att det fanns utfallsmått i studieprotokollet som inte redovisades i artikeln samt att man redovisade ett utfallsmått som inte fanns med i studieprotokollet. Detta gjorde att risken för rapporteringsbias bedömdes vara låg-medelhög. Dessa brister bedömdes inte vara såpass höga att studiekvaliteten skulle sänkas. Studien hade en låg risk för systematiska fel/bias.

A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood

I studien av Steenbergen et. Al.(30) ingick 40 friska personer från Nederländerna, varav åtta deltagare var män och 32 deltagare var kvinnor. Deltagarna delades in i två grupper, grupperna var väl matchade avseende ålder och kön. Den ena gruppen fick probiotika i form av dospåsar med pulver och den andra gruppen fick likadana dospåsar med pulver utan aktiv bakteriekultur. Probiotikainterventionen innehöll ett flertal bakteriestammar i en koncentration av $2,5 \times 10^9$ CFU/g. Interventionen pågick under fyra veckor och samtliga deltagare fullföljde studien. Deltagarna utvärderades med hjälp av LEIDS-r och BDI. Resultatet av LEIDS-r (rumination) visade en signifikant skillnad för interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen efter fyra veckor (p-värde=0,001). Detta innebär att resultatet av

LEIDS-r (rumination) visar på en signifikant minskad risk för depression efter ett tillskott av probiotika jämfört med placebo. Resultatet av BDI visade ingen signifikant skillnad mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen (p-värde=0,52). Detta innebär att resultatet av BDI inte visar på en signifikant minskad risk för depression efter ett tillskott av probiotika jämfört med placebo.

Studiens kvalitet bedömdes vara hög till medelhög. Det som framförallt drog ner kvaliteten på studien var att följsamheten till interventionen med probiotika/placebo inte har utvärderats och redovisats. Deltagarna påmindes via sms om att ta sin dospåse med probiotika/placebo, men ingen vidare uppföljning om deltagarna faktiskt gjorde det genomfördes. Detta gjorde att risken för behandlingsbias bedömdes vara medelhög-låg. Studien bedömdes ha låg-medelhög risk för systematiska fel/bias.

Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects

Deltagarna i studien av Messoudi et. Al.(27) bestod av 55 friska personer från Frankrike, varav 41 deltagare var kvinnor och 14 deltagare var män, med en ålder mellan 30–60 år. Samtliga deltagare behövde ha ett totalt HADS-resultat av 20 poäng eller mindre för att få delta i studien. Personer som använde någon typ av kosttillskott, medicin eller hade någon typ av sjukdom som kunde inverka på effekten av probiotika exkluderades. Även deltagare som använde eller hade använt någon typ av psykofarmaka den senaste månaden exkluderades. Ingen skillnad mellan grupperna avseende ålder, könsfördelning, blodvärden eller resultat på självskattningsformuläret HADS sågs efter randomiseringen. Interventionsgruppen (I) fick en portionspåse med 1,5g pulver med probiotika/dag. Koncentrationen av probiotika i interventionen var 3×10^9 CFU och bestod av de två bakteriestammarna *Lactobacillus helveticus* och *Bifidobacterium longum*. Kontrollgruppen fick en portionspåse med 1,5g pulver utan aktiv bakteriekultur/dag. Bortfallet under studien var elva personer. Interventionen pågick under fyra veckor. Studiens resultat gällande risken för depression enligt HADS-D var att ingen signifikant skillnad mellan grupp I och K kunde påvisas. Enligt självskattningsformuläret HSCL-90 (depression) såg man en signifikant skillnad avseende depression mellan grupp I och K med ett p-värde = <0,05. Detta innebär att man inte såg en skillnad i självskattningsformuläret HADS mellan den grupp som fått en intervention med probiotika och den grupp som fått placebo avseende risken för depression. Man såg dock en signifikant skillnad mellan grupperna enligt självskattningsformuläret HSCL-90 (depression) avseende risken för depression.

Studiens kvalitet bedömdes vara hög till medelhög. Det som framförallt drog ner kvaliteten på studien var att följsamheten till interventionen inte har utvärderats och redovisats. Följsamheten undersöktes genom att deltagarna återlämnade de använda probiotika/placebo-stickorna till studiens koordinator, men resultatet av följsamheten redovisats inte i studien. Detta gjorde att risken för behandlingsbias bedömdes vara medelhög-låg. Orsakerna till bortfall bland studiedeltagarna redovisats ej, och inte heller baslinjevariabler för de deltagare som avbröt sitt deltagande, vilket gjorde att risken för bortfallsbias bedömdes vara låg-medelhög. Detta påverkade dock inte bedömningen av studiekvaliteten i lika hög utsträckning som följsamheten. Studien bedömdes ha låg-medelhög risk för systematiska fel/bias.

Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition

Deltagarna i studien av Benton et. Al.(34) bestod av 132 friska personer från Wales, varav 126 personer påbörjade interventionen och 124 personer fullföljde studien. Bortfallet var åtta personer. Av de som påbörjade interventionen var 75 deltagare kvinnor och 51 deltagare män.

Åldern var mellan 48–79 år. Utöver att deltagarna var fullt friska krävdes det också att deltagarna inte konsumerade någon typ av livsmedel innehållande levande bakterier för att få delta i studien. Deltagarna randomiserades till två grupper. Ingen skillnad mellan grupperna avseende humör och kognition eller ätbeteende fanns efter randomiseringen. Populationen som studerades hade ett generellt positivt humör, 80% av populationen hade poäng över medel i elated/depressed-delen av POMS när baslinjevariabler analyserades. Interventionsgruppen (I) fick 65 ml mjölkdryck med probiotika/dag. Probiotikan bestod av bakteriestammen *Lactobacillus casei* och hade en koncentration av $6,5 \times 10^9$ CFU. Kontrollgruppen (K) fick 65 ml mjölkdryck utan aktiv bakteriekultur/dag. Interventionen pågick tre veckor. Studiens resultat avseende risk för depression utvärderades med hjälp av självskattningsformuläret POMS (elated/depressed). Enligt POMS (elated/depressed) fanns ingen signifikant skillnad för interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (p-värde saknas). Detta innebär att resultatet inte visar på en signifikant minskad risk för depression efter ett tillskott av probiotika jämfört med placebo under tre veckor.

Studiens kvalitet bedömdes vara medelhög till hög. Risken för behandlingsbias bedömdes vara låg till medelhög då följsamheten till interventionen med probiotika/placebo inte har utvärderats och redovisats. Risken för rapporteringsbias bedömdes vara låg till medelhög då det är oklart om det funnits ett publicerat studieprotokoll samt att de inte anger vilka utfallsmått som var primära och sekundära. Risken för intressekonfliktbias bedömdes vara låg till medelhög då studien har finansierats av ett företag som tillverkar probiotika. Sammantaget föreligger låg till medelhög risk för systematiska fel/bias.

Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects

I studien av Kelly et. Al.(31) deltog 29 stycken friska män, kvinnor exkluderades för att undvika inverkan från menstruationscykeln. Deltagarna var från Irland, de var friska och fick inte äta någon medicin som kunde påverka studieresultaten som psykofarmaka, antibiotika eller NSAIDs. De fick inte heller äta probiotika från någon annan källa under studietiden. Deltagarna delades in i två grupper, studiedesignen var en crossover vilket innebär att båda grupperna hade en period med probiotika och en period med placebo, varje period pågick i fyra veckor. Den ena gruppen började med probiotikakapslar innehållande *Lactobacillus rhamnosus* och den andra gruppen började med att få likadana kapslar utan probiotika. Efter fyra veckor växlade grupperna och deltagarna fick den andra behandlingen, ingen "wash-out"-period fanns mellan de två perioderna. Probiotikakapseln hade en koncentration av 1×10^9 CFU. Studien hade inget bortfall. Resultatet avseende risk för depression utvärderades genom att deltagarna gjorde BDI. Man kunde inte visa någon signifikant skillnad för interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (p-värde=0,75). Detta innebär att resultatet av BDI inte visar på en signifikant minskad risk för depression efter ett tillskott av probiotika jämfört med placebo.

Studiens kvalitet bedömdes vara medelhög. Det som framförallt drog ner kvaliteten på studien var att det saknades en "washout"-period mellan intervention och kontrollperiod. Det framgår inte heller i studien om följsamheten till interventionen/placebo var tillfredställande hög. Detta ger studien en medelhög risk för systematiska fel/bias.

Tabell 2. Beskrivning av studiernas utformning och resultat.

Författare, år, land	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Effektmått Risk för att utveckla depression	Övrigt	Studiekvalitet
Romijn et. Al., 2017, Australien, Nya Zealand	RCT	Medelålder: 35,5 år Antal: 79 st. Kvinnor: 62 st. Män: 17 st.	Duration 8 veckor, 1 portionspåse med pulver/dag I: Portionspåse med 1,5g pulver med probiotika (3×10^9 CFU) K: Portionspåse med 1,5g pulver utan aktiv bakteriekultur	DASS-D Ingen signifikant skillnad mellan I och K ($p=0,99$) I: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 24,2 (9,1) Post: 13,2 (11,6) K: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 19,0 (10,5) p Post: 10,3 (8,8) p 95 % K.I -0,03 (-4,1,4,1)	Bortfall 10 st.	Hög-medelhög
Mohammadi et Al., 2016, Iran	RCT	20–60 år Antal: 74 st. Kvinnor: 38 st. Män: 36 st.	Duration 6 veckor, 1 yoghurt+ 1 kapsel/dag I ₁ : 100g yoghurt med probiotika ($4,03 \times 10^7$ CFU) +1 placebokapsel I ₂ : 1 kapsel med probiotika (olika sorter i koncentration 3×10^3 , 3×10^7 , 7×10^9 , 5×10^8 , 2×10^{10} , 1×10^9 , 3×10^8 CFU/g) + 100g konventionell yoghurt K: 100g konventionell yoghurt+ 1 placebokapsel	DASS Ingen signifikant skillnad mellan I ₁ , I ₂ och K ($p=0,80$) I ₁ : Medelvärde i poäng (SD) Pre: 23,3 (3,7) Post: 13,0 (3,7) I ₂ : Medelvärde i poäng (SD) Pre: 18,9 (3,2) Post: 9,4 (4,0) K: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 28,4 (4,4) Post: 21,7 (4,6)	Bortfall 5 st.	Hög

Steenbergen et. Al., 2015, Nederländerna	RCT	Medelålder: 20 år Antal: 40 st. Kvinnor: 32 st. Män: 8 st.	Duration 4 veckor, 1 portionspåse med pulver/dag I: Portionspåse med 2g pulver med probiotika (5×10^9 CFU) K: Portionspåse med 2g pulver utan aktiv bakteriekultur	BDI Ingen signifikant skillnad mellan I och K ($p=0,52$) I: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 7,90 (1,00) Post: 7,25 (1,19) K: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 9,10 (1,00) Post: 9,10 (1,19) LEIDS-r (Rumination) Signifikant skillnad mellan I och K ($p=0,001$) I: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 11,20 (0,90) Post: 8,25 (0,93) K: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 11,75 (0,90) Post: 11,85 (0,93)	Bortfall 0 st.	Hög-medelhög
Messaoudi et. Al., 2011, Frankrike	RCT	30–60 år Medelålder: 42,6 år Antal: 55 st. Kvinnor: 41 st. Män: 14 st.	Duration 4 veckor, 1 portionspåse med pulver/dag I: Portionspåse med 1,5g pulver med probiotika (3×10^9 CFU) K: Portionspåse med 1,5g pulver utan aktiv bakteriekultur	HADS-D Ingen signifikant skillnad mellan I och K ($p=1$) I: Median (undre-övre kvartil) Pre: 6 (3–7) Post: 3,5 (2–7) K: Median (undre-övre kvartil) Pre: 5 (3–6) Post: 4 (2–6)	Bortfall 11 st.	Hög-medelhög

				<p>HSCL-90 (Depression) Signifikant skillnad mellan I och K (p= <0,05)</p> <p>I: Median (undre-övre kvartil) Pre: 8 (5–11) Post: 4 (1–7)</p> <p>K: Median (undre-övre kvartil) Pre: 7 (4–11,5) Post: 6 (2–11,5)</p>		
Benton et. Al., 2007, Wales	RCT	48–79 år, Medelålder: 61,8 år Antal: 126 st. Kvinnor: 75 st. Män: 51 st.	Duration: 3 veckor, 1 mjölkdryck/dag I: 65 ml Mjölkdryck med probiotika (<i>Lactobacillus casei</i>) (6,5x10 ⁹ CFU) K: Mjölkdryck utan aktiv bakteriekultur	POMS (Elated/Depressed) Ingen signifikant skillnad mellan I och K (p-värde saknas)	Bortfall 8 st.	Medelhög-hög
Kelly et. Al., 2016, Irland, Kanada	RCT Cross-over	20–33 år Medelålder: 24,6 år Antal: 29 st. Kvinnor: 0 st. Män: 29 st.	Duration 4 veckor, 1 kapsel/dag I: 1 kapsel med probiotika (1x10 ⁹ CFU) K: 1 kapsel med fyllning utan aktiv bakteriekultur.	BDI Ingen signifikant skillnad mellan I och K (p=0,75) I: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 3,92 (0,76) Post: 3,88 (0,67) K: Medelvärde i poäng (SD) Pre: 3,92 (0,76) Post: 4,33 (0,72)	Bortfall 0 st.	Medelhög

Teckenförklaring till tabell 2.

I=Interventionsgrupp, K=Kontrollgrupp, CFU=Kolonibildande enhet, DASS-D=Depression Anxiety Stress Score, Depression subscale, K.I.=Konfidensintervall
DASS=Depression Anxiety Stress Score, BDI=Beck Depression Inventory, LEIDS-r (Rumination)=The Leiden Index of Depression Sensitivity revised, Rumination subscale,
HADS-D=Hospital Anxiety and Depression Scale, Depression subscale, HSCL-90 (Depression)=The Hopkins Symptom Checklist 90, Depression subscale, POMS (Elated/Depressed)=Profile Of Mood States, Elated/Depressed subscale

3.2 Evidensgradering

Tabell 3 visar resultatet av evidensgraderingen för utfallsmåttet "risk för att utveckla depression enligt självskattningsskalor" enligt evidensgraderingsmallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE". Med måttlig evidens visar evidensgraderingen av de ingående studierna att en korttidsintervention med probiotika inte påverkar risken för att utveckla depression enligt självskattningsskalor hos friska vuxna. Eftersom samtliga sex studier som ingick i evidensgraderingen var RCT-studier utgick bedömningen från evidensstyrkan hög (++++), alltså högsta möjliga. Av de studier som ingick i evidensgraderingen hade en studie hög kvalitet, tre studier hög-medelhög kvalitet, en studie medelhög-hög kvalitet samt en studie medelhög kvalitet. Därefter bedömdes följande faktorer; risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision, publikationsbias samt om summan av smärre brister räckte för en nedgradering av evidens. Nedan följer en redovisning för bedömningen av var och en av faktorerna.

Risk för bias

De risker för bias som förekommer beror på att följsamheten i fyra av studierna inte utvärderats och redovisats på ett tillfredställande sätt. I en av studierna var inte heller interventionsgruppen och kontrollgruppen helt matchade avseende baslinjevariabler gällande tidigare användning av antidepressiv medicinering. En av studierna var en crossover-studie där "wash-out" saknades mellan de två perioderna vilket kan ha påverkat slutresultat. Detta ledde till att risken för bias bedömdes ha vissa begränsningar, men inte nog för nedgradering.

Överensstämmelse mellan studier

Studiernas design och resultat bedömdes överensstämma utan problem. Alla ingående studier hade liknande studieupplägg samt använde en liknande intervention och kontroll. I stort sett pekade resultaten åt samma håll, med p-värden i samma storleksordning.

Överförbarhet

Studiernas överförbarhet till förhållanden utanför studiernas miljö bedömdes vara utan osäkerhet. Det valda utfallsmåttet är relevant i såväl Sverige som i resten av världen. Interventionen i form av probiotikatillskott alternativt placebotillskott är en relevant metod och probiotika som tillskott förekommer även i Sverige. Deltagarna i samtliga studier var friska vuxna som inte befann sig i en klinisk miljö, vilket är lämpligt då utfallsmåttet avser ett förebyggande syfte.

Precision

På grund av den relativt korta interventionstiden i flera av studierna, att studierna använde sig av flera olika bakteriestammar samt viss skillnad i baslinjevariabler avseende humör hos deltagarna i två av de ingående studierna bedömdes det finnas vissa problem med precision, men inte nog för nedgradering.

Publikationsbias

Studierna genomfördes på flera olika kontinenter i världen, av forskningslag som inte tycks ha någon koppling mellan sig. Sökningar genomfördes på clinicaltrials(35) och controlled-trials(36) för att undersöka förekomsten av opublicerade studier på området samt pågående studier. Inga relevanta studieprotokoll hittades.

Summan av smärre brister ledde till nedgradering av evidensstyrkan med ett steg.

Efter summering av de ingående faktorerna bedömdes evidensstyrkan för utfallsmåttet *risk för att utveckla depression enligt självskattningsskalor* till måttlig (+++).

Tabell 3. Evidensstyrka

	Utfallsmått:
	Risk för att utveckla depression
Antal studier:	6 RCT (++++)
Risk för bias:	Vissa begränsningar
Överensstämmelse:	Inga problem
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet
Precision:	Vissa problem
Publikationsbias:	Inga problem
Summa av smärre brister:	Nedgradering ett steg
Evidensstyrka:	Måttlig (+++)

4. Diskussion

Den här systematiska översiktsartikeln har utformats efter granskning av sex randomiserade kontrollerade studier. Dessa studier utgör den bästa tillgängliga forskningen på området. Sökningarna i databaserna, som beskrivs i *tabell 1*, är gjorda för att hitta det kompletta underlaget som finns publicerat på området, anpassat efter de valda inklusions- och exklusionskriterierna. Kort sammanfattat visar en sammanvägd bedömning av studierna att det i nuläget finns måttlig (+++) evidens för att en korttidsintervention med probiotika inte minskar risken för att utveckla depression enligt självskattningsskalor hos friska vuxna. Det är däremot inte granskat i denna artikel om probiotika har en inverkan på andra faktorer som bidrar till psykisk ohälsa, som stress, oro och ångest.

4.1 Styrkor och svagheter

En stor styrka med den här systematiska översiktsartikeln är att den inkluderar studier från flera olika världsdelar, vilket gör resultatet överförbart till fler förhållanden och människor. Det är även en styrka att litteratursökningen som ligger till grund för artikeln genomfördes systematiskt. En begränsning är att enbart studier på svenska och engelska har kunnat granskas, ev. artiklar som är publicerade på andra språk ingår därför inte i denna systematiska översiktsartikel. Kvalitetsgranskningen utfördes av två oerfarna granskare vilket kan vara en svaghet. Granskningarna genomfördes individuellt först, för att sedan diskuteras gemensamt. När detta gjordes var tolkningarna till största delen lika mellan artikelförfattarna, vilket är en styrka.

De termer som användes vid litteratursökningarna valdes för att täcka in så stor del som möjligt av frågeställningen. Trots det kan det inte garanteras att det kan finnas ytterligare studier som inte täcktes av de valda söktermerna. För att minska risken för att någon studie missats genomfördes "snowballing". En svaghet kan vara att litteratursökningen enbart gjordes i två databaser, PubMed och Scopus, dock är dessa stora databaser som är ledande inom medicinsk forskning.

Att bedöma de ingående studiernas precision var den del av evidensgraderingen som artikelförfattarna upplevde svårast, mycket på grund av att begreppet precision var svårt att applicera på dessa studier i och med att de undersöker behandling i förebyggande syfte, och alltså inte i en klinisk miljö.

4.2 Studier och resultat

Den här systematiska översiktsartikeln ämnade undersöka en frisk population. Studien av Romijn et. Al.(28) hade en studiepopulation som var nedstämda, men utan en psykisk diagnos, vilket innebär att de kliniskt ansågs vara friska. Studien av Mohammadi et. Al.(29) undersökte arbetare inom petrokemi vilka utsätts för luftföroreningar och en stressig arbetsmiljö, detta kan påverka överförbarheten till andra individer utanför den petrokemiska miljön, men deltagarna var fortfarande friska. I studien av Benton et. Al.(34) studerades en population som vid baslinjeanalysen hade ett humör som var mer positivt än hos en genomsnittspopulation. Det beror förmodligen på att de som är mest benägna att anmäla sig som frivilliga till en studie är individer som är högutbildade och vid god psykisk och fysisk hälsa(34). Det positiva humöret hos den studerade populationen kan ha påverkat resultatet på så sätt att det är svårt att ytterligare förbättra humöret med probiotika hos de som redan mår väldigt bra. Det kan vara en anledning till att probiotika inte tycks ha någon effekt på risken att utveckla depression hos friska vuxna.

Det valda utfallsmåttet för denna artikel är risk för att utveckla depression enligt självskattningsskalor, vilket är ett subjektivt utfallsmått. Det innebär att man inte kan veta om den skattade risken faktiskt är sann eller inte. Ett högt resultat behöver inte betyda att en individ utvecklar en depression, och tvärtom, ett lågt resultat betyder inte att en individ inte kan utveckla en depression. Depression är en komplex diagnos och insjuknandet beror på flera varierande orsaker. Skalorna är dock validerade på gruppnivå och ger en god indikation på hur hög risken är. Eftersom syftet med artikeln är att undersöka risken för depression hos friska finns inga objektiva mätmetoder som används i den kliniska vardagen, och de subjektiva skalorna är det bästa verktyg som finns att tillgå.

Som utfallsmått utvärderar den här artikeln resultatet mellan grupperna i studierna, vilket är det resultat som beskriver skillnaden mellan probiotikans effekt och placeboeffekten. Att bara utvärdera förändringen inom en grupp säger ingenting om huruvida probiotika har en effekt, placebogruppen kan ju ha förbättrats lika mycket. Det är ett känt faktum att många mår bättre av upplevelsen att de får hjälp och en behandling, oavsett om den behandlingen är placebo eller en faktisk intervention(37). Flera av studierna fick en signifikant förbättring av utfallsmåttet inom interventionsgruppen, men när interventionsgruppen jämfördes med kontrollgruppen kvarstod inte signifikansen. Det indikerar att placeboeffekten har varit ungefär lika stor som effekten av probiotika. Man kan därför inte utesluta att den förbättring som ses i interventionsgruppen också är en placeboeffekt.

Följsamheten till interventionen är viktig när man uttalar sig om studieresultatet, speciellt när resultatet visar att probiotika inte har en påverkan på risken för depression. I studien av Steenbergen et. Al.(30) diskuterar författarna att de inte har utvärderat följsamheten till interventionen utan bara påmint deltagarna om att ta sin kapsel via sms. Studierna av Messaoudi et. Al.(27) och Kelly et. Al.(31) skriver att de mätt följsamheten men redovisar inte om den var tillfredsställande eller ej. I studien av Benton et. Al.(34) nämns ingenting om följsamheten till interventionen. Bristen på redovisning av följsamheten till interventionen i de studier som ingår i denna systematiska översiktsartikel är den främsta anledningen till nedgraderingen av evidensstyrkan från stark till måttlig evidens. Det går inte att utesluta att

det negativa resultatet beror på att deltagarna i studien inte har tagit probiotikatillskottet snarare än att probiotika inte har någon effekt.

I alla studierna har deltagarna uppmanats att inte konsumera probiotika från andra källor under studietiden. Dock har bara Mohammadi et. Al.(29) genomfört kostregistrering och därmed kontrollerat för intag av probiotika från andra källor (ex. yoghurt) som deltagarna kan ha konsumerat. I övriga studier finns en risk att intag av probiotika från andra källor än från interventionen kan ha påverkat resultatet.

Romijn et. Al.(28) problematiserar kring att det kan ta över åtta veckor för probiotika att ge effekt på risken för depression. Detta skulle innebära att även övriga studier med en kortare interventionstid är för korta för att ge någon effekt på risken för depression. Det går därför inte att utesluta att bristen på positiva resultat kan bero på för kort interventionstid.

Romijn et. Al.(28) problematiserar även kring att de trots att de uppnår 80% power enligt en initial poweranalys, kan ha behövt ännu fler deltagare för att säkert kunna säga att resultaten är tillförlitliga. Att inte uppnå tillräcklig power innebär att resultatet blir osäkert, var grupperna för små för att det skulle gå att uppmäta en verklig skillnad mellan dem? Studierna av Mohammadi et. Al.(29) samt Messaoudi et. Al.(27) redovisar sin studiepower. De anser sig ha tillräcklig power för sina resultat, men det är oklart om de beräknat power för det utfallsmått som analyseras i den här artikeln. I övriga studier saknas poweranalys, vilket medför en viss risk för otillförlitliga resultat i dem, särskilt då resultaten visar att probiotika inte har någon effekt. I studien av Benton et. Al.(34) är studiepopulationen större än i de studier som anser sig ha tillräckligt med power för sina resultat, vilket ger en viss tilltro till resultaten. De övriga två studierna, av Kelly et. Al.(31) samt Steenbergen et. Al.(30), har små studiepopulationer och det finns en viss risk att grupperna varit för små för att en eventuell skillnad mellan grupperna skulle kunna upptäckas.

Det är osäkert huruvida de studier som ingår i den här analysen har tillräckligt med deltagare och därigenom tillräckligt med power för att man ska kunna lita på resultatet av interventionen med probiotika. Risken finns att anledningen till att studierna inte visar något positivt resultat av probiotikainterventionen beror på att de saknar tillräckligt med deltagare för att visa signifikanta skillnader mellan grupperna, snarare än att probiotika inte har någon effekt. Risken med otillräcklig power ges ingen betydelse när man gör en kvalitetsgranskning enligt SBU och evidensgradering enligt GRADE (GU), vilket artikelförfattarna tycker är en brist hos dessa verktyg.

Kelly et. Al.(31) genomförde en cross-overstudie vilket innebär att alla deltagare åt både probiotika och placebo men i olika följd. I cross-overstudier har man ofta en paus mellan perioden med intervention och perioden med kontroll, en s.k. "wash-out", för att resultaten av de olika perioderna inte ska påverkas av varandra(38). En "wash-out" saknas i denna studie, vilket gör att det är möjligt att effekten från probiotika påverkar resultatet av kontrollperioden hos de deltagare som åt probiotika först och placebo sist. Den här bristen i studiedesignen är den främsta anledningen till att studiekvaliteten sänktes i studien av Kelly et. Al.(31).

Studien av Kelly et. Al.(31) undersökte enbart manliga deltagare på grund av att de ville undvika påverkan av kvinnors menstruationscykel på resultatet. De hänvisar även till att tidigare prekliniska studier har utförts på hanmöss. Detta gör att denna studie saknar överförbarhet till kvinnor.

4.3 Självskattningsskalor

I den här systematiska översiktsartikeln inkluderades studier som har använt sig av olika typer av självskattningsskalor för att bedöma risken deltagaren har att drabbas av en depression. Trots detta jämfördes resultaten av de olika skalor med varandra, då samtliga skalor är uppbyggda på ett likartat sätt och samtliga skalor är validerade för att bedöma risken för att utveckla depression. För mer utförlig beskrivning av självskattningsskalorna och dess syften, se introduktionsavsnittet. Den av skalorna vars resultat är mest problematiskt sett till att jämföra med övriga resultat är LEIDS-r. I Steenbergen et. Al.(30) används skalan LEIDS-r, och subskalan "*ruminaton*", vilket är den del som anses ha närmast koppling till risken att drabbas av depression. Syftet med LEIDS-r är att utvärdera hur man reagerar när man är nedstämd (ex, genom ilska etc.) Det har visats att personer som reagerar med "*ruminaton*", vilket på svenska betyder ungefär "ältande" eller "grubblande", när de är nedstämda är mer benägna att senare utveckla en depression. LEIDS-r mäter dock inte den depressiva risken direkt som övriga skalor gör. I studien av Steenbergen et. Al.(30) användes två olika skalor, dels LEIDS-r och dels BDI för att utvärdera deltagarnas risk för depression. LEIDS-r visade en signifikant förbättring hos de som fått en intervention med probiotika jämfört med de som fått placebo, BDI kunde inte visa på samma signifikans. Vid utvärderingen av resultatet i studien av Steenbergen et. Al.(30) har artikelförfattarna gett störst tyngd till resultatet av skalan BDI, då den anses ge ett mer validerat resultat för risken att utveckla depression(39). Även i studien av Messaoudi et. Al.(27) användes två självskattningsskalor för att utvärdera resultatet av interventionen, HADS-D samt HSCL-90. Dessa skalor gav olika resultat, signifikans mellan grupperna påvisades med hjälp av HSCL-90 men inte med HADS-D. Det motstridiga resultatet av studien gör att utfallet bedöms vara osäkert och därför gavs denna studie mindre betydelse i sammanvägningen av evidensstyrkan.

Många självskattningsskalor utvärderar psykisk ohälsa ur flera olika perspektiv, vanligast är att man utvärderar depression, stress och ångest. Artikelförfattarna valde att bara ta hänsyn till den del av de olika självskattningsskalorna som utvärderade risken för depression, eftersom det är det som besvarar frågeställningen för det här arbetet. Att bedöma hela självskattningsskalan hade medfört att även risken för ångest och stress hade vägts in i resultatet, och det hade inte korrekt besvarat frågeställningen. I studien av Mohammadi et. Al.(29) redovisades inte resultatet för skalan DASS-D separat, utan enbart det fullständiga resultatet av DASS fanns att jämföra med resultatet från övriga studier. Även om hela DASS är validerad för att utvärdera risken för depression ger det inte ett lika specifikt resultat som när man utvärderar DASS-D separat, detta är en begränsning i utvärderingen av resultatet för den här systematiska översiktsartikeln.

4.4 Är all probiotika lika bra?

Messaoudi et. Al.(27) uppmuntrar forskning som undersöker egenskaper hos specifika probiotiska bakteriestammar, och deras särskilda effekter och förmåga att påverka människans mikrobiota samt gut-brain axis. Probiotika är inte en enhetlig grupp utan består av olika bakteriekulturer med olika egenskaper. Detta är viktigt att ha med sig när man undersöker probiotikans effekt. Flera studier använde en "*multispieces*" probiotika men kanske hade en annan sammansättning av bakteriestammar gett en annan effekt? I studien av Messaoudi et. Al.(27) och studien av Romijn et. Al.(28) användes samma slags probiotika i samma mängd som intervention, men trots det hade studierna till viss del motsättande resultat. Detta talar för att längden på interventionen samt deltagarnas individuella mottaglighet för probiotika spelar stor roll för resultatet.

Hur hög koncentration av probiotika som behövs för effekt är omtvistat(23). Den mängd som hjälper vid mag-tarmsymtom, kanske inte är rätt dos för att påverka gut-brain axis. Studierna som ingår i den här artikeln har använt probiotika med koncentrationer mellan 1×10^9 och $6,5 \times 10^9$ CFU, vilket är i det övre spannet av koncentrationer som undersökts och som man har sett ge effekt på mag-tarm symptom(23). Även om koncentrationen av probiotika i studierna är relativt lika så har studierna använt sig av olika bakteriekulturer. Den koncentration som behövs av en bakteriekultur för att ge effekt på risken för depression kanske är för låg koncentration för effekt av en annan bakteriekultur. Att hitta "rätt" koncentration probiotika är svårt och kanske är det i koncentrationen felet ligger och inte i att studierna har undersökt "fel", alternativt en för frisk studiepopulation.

Studierna har använt sig av olika former av intervention. I fyra av studierna har deltagarna fått antingen probiotika eller placebo i form av en kapsel/pulver och i två av studierna har yoghurt och mjölkdryck med tillsatt probiotika eller placebo använts som intervention. I den forskning som studerats för den här artikeln finns inget som tyder på att någon form av probiotikatillskott är bättre eller sämre, men det går inte helt att utesluta att de probiotiska bakterierna inte påverkas på något sätt av mjölken/yoghurten. Detta är en begränsning vid jämförelse av resultaten från de olika studierna.

En stor osäkerhet i resultaten av de studier som ingår i denna systematiska översiktsartikel är det faktum att ingen studie undersökt om de probiotiska bakteriestammar som getts som intervention har blivit en del av deltagarnas mikrobiota, vilket krävs för att probiotikan ska kunna ha en effekt på risken för depression. En fördel vore om framtida studier använde sig av metoder för att utvärdera om bakteriestammarna i probiotikainterventionen faktiskt koloniserar i tarmen innan de utvärderar resultatet.

4.5 Går människors psykiska hälsa att jämföra med råttors?

Studien av Kelly et. Al.(31) ifrågasätter om de resultat som setts i prekliniska studier, främst gjorda på råttor och möss, verkligen går att översätta till människa. Tarmens mikrobiota hos djur och hos människor kan möjligtvis vara för olika för att en relevant jämförelse ska kunna göras. Dessutom har många av de prekliniska studierna undersökt bakteriefria möss där det är betydligt lättare för probiotiska bakteriestammar att kolonisera än hos en människa som redan har en existerande mikrobiota i tarmen. Det går också att ifrågasätta om den psykiska ohälsa, ofta i form av stress, som uppmätts hos möss och råttor i djurstudier verkligen är jämförbar med en risk för att utveckla depression hos människor. Frågan är om bakteriernas signalering via gut-brain axis har någon faktisk påverkan på människors psykiska hälsa. Det man framförallt undersökt i studier om gut-brain axis är relationen mellan mag-tarmkanalen och dess påverkan på nervsystemet, det endokrina systemet samt immunsystemet(24, 40). Kopplingen från dessa system till vårt psykiska mående är inte helt tydlig, speciellt eftersom psykisk ohälsa kan orsakas av både fysiologiska och psykologiska faktorer(8). Man har sett en skillnad i mikrobiotans sammansättning mellan friska individer och individer som lider av en depression. Detta har gett upphov till teorier om att bakterier i tarmen kan påverka vår psykiska hälsa, men om det är bakterierna som påverkar hur vi mår eller hur vi mår som påverkar vilka bakterier som finns i tarmen är inte klarlagt(41).

Det finns mycket som kan påverka hur vi människor mår psykiskt; fysisk aktivitet, stora händelser i livet och vårt sociala kontaktnät är några av dessa(18, 19). Enligt den här systematiska översiktsartikeln finns det måttlig evidens för att probiotika som enda intervention inte kan förhindra att en person blir deprimerad. I och med att psykisk ohälsa är så komplext och individuellt är det kanske inte heller rimligt att enbart probiotika ska kunna

ge en stor effekt på individnivå. Man kan dock inte utesluta att probiotika i kombination med andra insatser kan ha en positiv effekt på risken att drabbas av depression, det är också möjligt att probiotika kan fungera förebyggande för vissa individer men inte andra. I och med att incidensen av depression ökar så pass mycket i dagens samhälle bör man undersöka alla alternativ som kan minska risken för insjuknandet. Ett annat alternativ till probiotika som bör undersökas mer ingående är prebiotika, näring till tarmbakterier, som också kan påverka mikrobiotan i mag-tarmkanalen.

Det tar ofta flera månader att utveckla en depression, detta gör att även de förebyggande insatserna kan behöva pågå under lång tid för att ha effekt. Det räcker inte nödvändigtvis att äta probiotika under tre till åtta veckors tid för att se effekt på risken att utveckla depression, utan kanske behövs tillskott under hela den tid som det tar för en depression att utvecklas.

4.6 Miljön och människan

Det saknas analyser på probiotika ur ett hållbarhetsperspektiv, artikelförfattarna har diskuterat följande teorier kring probiotika och dess miljöpåverkan:

Probiotika kan konsumeras i olika former, vanligast är i form av mejeriprodukter, fermenterade grönsaker och i kapselform. Miljöpåverkan är då till största delen beroende av hur det probiotikainnehållande livsmedlet har tillverkats. Mejeriprodukter har överlag en större miljöpåverkan än grönsaksprodukter, men det beror också på var produkterna tillverkas och hur långt de fraktas innan de når konsumenten. Detsamma gäller probiotika i kapselform.

Rätten till hälsa är en av de mänskliga rättigheterna(42). Psykisk hälsa är lika viktigt som fysisk hälsa, men ofta nedprioriterat. Probiotika skulle kunna vara ett billigt och tillgängligt alternativ i stora delar av världen, även för människor med sämre ekonomisk status. I och med att fermenterade grönsaker är ett vanligt livsmedel i stora delar av världen vore det intressant med studier på den naturligt förekommande probiotika i den typen av livsmedel. Psykisk ohälsa är vanligare hos personer med lägre socioekonomisk status (1), något som gör att förebyggande insatser bör vara lättillgängliga för dessa grupper.

Fler kvinnor än män lider av psykisk ohälsa idag, och större delen av deltagarna i studierna var kvinnor. Det finns inga analyser i någon av studierna på om det skulle finnas könsskillnader i effekten av probiotika för risken för depression. Möjligheten finns att kvinnor och män profiterar av olika behandling. Därför skulle det vara intressant med könsuppdelade analyser för att se om probiotika ger större effekt hos något kön. Inga av de studier som ingår i denna systematiska översiktsartikel har analyserat effekten av probiotika specifikt för kvinnor, något som vore relevant för framtida forskning.

4.7 Hur går vi vidare?

Flera av studierna som granskats påpekar i diskussionsdelen att de önskar fler studier som fokuserar på personer som har en klinisk depression och personer med hög risk för depression. Det beror mycket på att studien av Benton et. Al.(34) visar att probiotika haft effekt på risken för depression hos personer som vid studiens start var mer nedstämda än den övriga studiepopulationen. Flera av studierna i granskningen påpekar också att det är svårt att förvänta sig en förbättring hos personer med väldigt låg risk för depression i utgångsläget. Studien av Romijn et. Al.(28) som undersökte en population som var mer nedstämda än normalpopulationen visade dock inte att en intervention av probiotika minskar risken för att utveckla depression, vilket talar emot teorin att probiotika skulle ha större effekt hos de som redan är nedstämda. Trots det motstridiga resultatet från Romijn et. Al.(28) skulle artikelförfattarna vilja se fler studier som undersöker hur probiotika påverkar den psykiska

hälsan hos de som har en kliniskt diagnostiserad depression eller annan psykisk sjukdom. Artikelförfattarna önskar också se fler studier där man isolerat undersöker påverkan från en specifik probiotisk bakteriestam med en specifik koncentration. Det är också önskvärt att framtida studier inte bara undersöker förbättringen av den psykiska ohälsan, utan också om bakteriestammen faktiskt har koloniserat i tarmen hos studiedeltagarna. Vidare ses gärna att framtida studier har en längre interventionstid för att se effekten på längre sikt.

5. Slutsatser

Syftet med den här systematiska översiktsartikeln var att undersöka evidensen för om ett intag av probiotika kan påverka risken att utveckla depression enligt självskattningsskalor. Till grund för artikeln ligger sex stycken randomiserade kontrollerade studier som utgör det samlade vetenskapliga underlaget för ämnet. En sammanvägd bedömning av studierna visar att det finns måttlig (+++) evidens för att en korttidsintervention av probiotika inte minskar risken för depression enligt självskattningsskalor hos friska vuxna. Eftersom probiotika inte visat sig minska risken för att utveckla depression finns ingen anledning att rekommendera tillskott i förebyggande syfte. Dock finns inga rapporter om allvarliga biverkningar, så det saknas grund att avråda patienter från probiotika om de själva vill testa. I framtiden vore det önskvärt med fler, större och längre studier som undersöker om ett tillskott av probiotika kan påverka symptomen hos de som redan är drabbade av psykisk ohälsa.

Referenser

1. Behandling av depressionssjukdomar : en systematisk litteraturoversikt. Vol. 1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2004.
2. Mattisson C, Bogren M, Nettelbladt P, Munk-Jorgensen P, Bhugra D. First incidence depression in the Lundby Study: a comparison of the two time periods 1947-1972 and 1972-1997. *Journal of affective disorders*. 2005 Aug;87(2-3):151-60.
3. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *The American journal of psychiatry*. 2001 Jul;158(7):1091-8.
4. Lager A. *Folkhälsorapport 2015 : folkhälsan i Stockholms län*. Stockholm: Stockholms läns landsting: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin; 2015.
5. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature reviews Microbiology*. 2012 Nov;10(11):735-42.
6. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2009 Jan-Mar;18(1):23-33.
7. Markkula N, Harkanen T, Perala J, Partti K, Pena S, Koskinen S, et al. Mortality in people with depressive, anxiety and alcohol use disorders in Finland. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2012 Feb;200(2):143-9.
8. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
9. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988 //;8(1):77-100.
10. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*. 1995 3//;33(3):335-43.
11. Scholten S, Velten J, Bieda A, Zhang XC, Margraf J. Testing Measurement Invariance of the Depression, Anxiety, and Stress Scales (DASS-21) Across Four Countries. *Psychological assessment*. 2017 Jan 26.
12. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983 Jun;67(6):361-70.
13. Spinhoven PH, Ormel J, Sloekers PPA, Kempen GIJM, Speckens AEM, Hemert AMV. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychological Medicine*. 1997 1997/003/001;27(2):363-70.
14. Shacham S. A shortened version of the Profile of Mood States. *J Pers Assess*. 1983 Jun;47(3):305-6.
15. Albrecht RR, Ewing SJ. Standardizing the Administration of the Profile of Mood States (POMS): Development of Alternative Word Lists. *Journal of Personality Assessment*. 1989;53(1):31-9.
16. Lundin A, Hallgren M, Forsell Y. The validity of the symptom checklist depression and anxiety subscales: A general population study in Sweden. *Journal of affective disorders*. 2015 Sep 01;183:247-52.
17. Solis E, Antypa N, Conijn JM, Kelderman H, Van der Does W. Psychometric Properties of the Leiden Index of Depression Sensitivity (LEIDS). *Psychological assessment*. 2016 May 05.

18. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2012;9(11):e1001349.
19. Hallgren M, Kraepelien M, Ojehagen A, Lindefors N, Zeebari Z, Kaldo V, et al. Physical exercise and internet-based cognitive-behavioural therapy in the treatment of depression: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2015 Sep;207(3):227-34.
20. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2016 Feb;30(1):17-25.
21. Ho P, Ross DA. More Than a Gut Feeling: The Implications of the Gut Microbiota in Psychiatry. *Biological Psychiatry*. 2017 3/1/;81(5):e35-e7.
22. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014 Aug;11(8):506-14.
23. Bertazzoni E, Donelli G, Midtvedt T, Nicoli J, Sanz Y. Probiotics and clinical effects: is the number what counts? *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2013 Aug;25(4):193-212.
24. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends in neurosciences*. 2016 Nov;39(11):763-81.
25. 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. *Journal of Psychiatric Research*. 2016 11//;82:109-18.
26. Arseneault-Breard J, Rondeau I, Gilbert K, Girard SA, Tompkins TA, Godbout R, et al. Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *The British journal of nutrition*. 2012 Jun;107(12):1793-9.
27. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *The British journal of nutrition*. 2011 Mar;105(5):755-64.
28. 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. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2017 Jan 01:4867416686694.
29. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional neuroscience*. 2016 Nov;19(9):387-95.
30. 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 immunity*. 2015 Aug;48:258-64.
31. Kelly JR, Allen AP, Temko A, Hutch W, Kennedy PJ, Farid N, et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain, behavior, and immunity*. 2016 Nov 16.
32. Nishihira J, Kagami-Katsuyama H, Tanaka A, Nishimura M, Kobayashi T, Kawasaki Y. Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and

- Bifidobacterium longum SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods*. 2014;11(C):261-8.
33. Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutrition research (New York, NY)*. 2008 Jan;28(1):1-5.
 34. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European journal of clinical nutrition*. 2007 Mar;61(3):355-61.
 35. Health USNIo. ClinicalTrials.gov: U.S. National Institutes of Health; 2017 [hämtad 2017 02 14]. Tillgänglig från: <https://www.clinicaltrials.gov/>.
 36. Publisher BCTOA. ISRCTN registry [Internet]. BioMed Central; 2017 [hämtad 2017 02 14]. Tillgänglig från: <http://www.isrctn.com/>.
 37. Nationalencyklopedin Placeboeffekt [Internet]. NE Nationalencyklopedin AB. 2017 [hämtad 2017 02 20] Tillgänglig från: <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/placeboeffekt>.
 38. Ding H, Hu GL, Zheng XY, Chen Q, Threapleton DE, Zhou ZH. The Method Quality of Cross-Over Studies Involved in Cochrane Systematic Reviews. *PLoS ONE*. 2015 04/13;10(4):e0120519.
 39. Ekselius L. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom : en systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2012.
 40. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 10//print;13(10):701-12.
 41. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature neuroscience*. 2017 Feb;20(2):145-55.
 42. Regeringskansliet. Rätten till hälsa [Internet] Stockholm: Regeringskansliet; [hämtad 2017 02 13]. Tillgänglig från: <http://www.manskligarattigheter.se/sv/de-manskliga-rattigheterna/vilka-rattigheter-finns-det/ratten-till-halsa>.

Bilaga 1

DSM-IV kriterier för depressiv sjukdomsperiod(8) :

- **A.** Minst ett av symtomen nedstämdhet eller minskat intresse/glädje måste föreligga. Förutom något av eller båda dessa symtom måste minst fyra av de övriga symtomen föreligga för diagnosen egentlig depressionsepisod.
- **B.** Övriga symtom är:
 - betydande viktnedgång utan bantning, viktuppgång, minskad eller ökad aptit nästan dagligen
 - sömnstörning (oftast minskad sömn, men ibland ökad)
 - observerbar psykomotorisk agitation eller hämning
 - svaghetskänsla eller brist på energi så gott som dagligen
 - värdelöshets- eller skuldkänslor (obefogade)
 - minskad tankeförmåga, koncentrationssvårigheter eller obeslutsamhet
 - återkommande tankar på döden, självmordstankar, planering för självmord eller utfört självmordsförsök
- **C.** Symtomen orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden
- **D.** Symtomen beror inte på direkta fysiologiska effekter av någon substans (t ex missbruksdrog, medicinering) eller av somatisk sjukdom/skada
- **E.** Symtomen förklaras inte bättre med sorgreaktion, d v s att den depressiva symtomatologin har varat längre än två månader efter närståendes bortgång

Referenser

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Bilaga 2

ICD-10 kriterier för depressiv sjukdomsepisod(43):

För depressiv episod (F32), unipolär sjukdom, ställs följande *generalkriterier*:

- Den depressiva episoden skall vara minst 2 veckor
- Det har inte någon gång under individens liv förekommit några hypomana eller maniska symtom, tydliga nog för att uppfylla kriterierna för hypoman eller manisk episod (F31)
- De vanligaste exklusionskriterierna är att episoden förklaras av bruk av psykoaktiva substanser (F10-F19) eller av något organiskt psykiskt syndrom (såsom vid F00-F09).

Därefter följer kriterier för tre olika grader av depressiv episod:

Lindrig depressiv episod

- **A.** Generalkriterierna är uppfyllda.
- **B.** Minst två av följande tre symtom måste finnas:
 - sänkt grundstämning till den grad att det definitivt kan anses onormalt för individen i fråga, närvarande större delen av dagen, nästan varje dag, knappast påverkligt av omständigheter och med en duration av minst 2 veckor
 - brist på intresse för eller glädje av aktiviteter som normalt upplevs som lustfyllda
 - minskad energi eller ökad uttrötbarhet
- **C.** Ett eller flera ytterligare symtom skall finnas för att ge ett totalt antal av minst 4 symtom:
 - brist på självförtroende
 - omotiverade känslor av självföreläsa eller svåra och inadekvata skuld känslor
 - återkommande tankar på döden eller självmord eller självmordsbeteende
 - klagomål eller bevis på försämrad förmåga att tänka eller koncentrera sig, såsom obeslutsamhet eller tveksamhet
 - förändrad psykomotorik med agitation eller retardation (subjektivt eller objektivt)
 - sömnstörningar av någon form
 - förändrad (minskad eller ökad) aptit med åtföljande viktförändring

Medelsvår depressiv episod

- **A.** Generalkriterierna skall vara uppfyllda
- **B.** Minst 2 av de tre symtomen listade ovan för lindrig depression
- **C.** Ytterligare symtom från kriterium C (se lindrig depressiv episod) måste finnas för att ge ett totalantal på minst 6 symtom

Svår depressiv episod utan psykotiska symtom

- **A.** Generalkriterierna skall vara uppfyllda
- **B.** Samtliga tre kriterier under B skall vara uppfyllda

- **C.** Ytterligare symtom från kriterium C måste finnas så att det totalt föreligger minst 8 symtom
- **D.** Hallucinationer, vanföreställningar eller depressiv stupor får inte föreligga
Svår depressiv episod med psykotiska symtom
- **A, B och C** som vid svår depressiv episod utan psykotiska symtom
- **D.** Stämningkongruenta psykotiska symtom (vanföreställningar om skuld, värdelöshet, kroppslig sjukdom, väntande katastrofer, håfulla eller fördömande hörselhallucinationer) eller stämninginkongruenta psykotiska symtom (vanföreställningar om förföljelse eller hänsyftning utan affektivt innehåll) tillkommer
Somatiska symtom

Vissa kroppsliga symtom vid depression anses som speciellt kliniskt signifikanta. Dessa symtom kallas här somatiska (förr biologiska, vitala, melankoliska eller endogena) och klassificeras med en extra femte kodsiffra (exempelvis: medelsvår depressiv episod med somatiska symtom F32.11).

Depressioner med markanta somatiska symtom förekommer ofta vid bipolär sjukdom i samband med depressiva episoder.

Somatiska symtom vid depression är:

- tydlig brist på intresse eller glädje för aktiviteter som normalt uppfattas som lustfyllda
- brist på emotionella reaktioner vid händelser eller aktiviteter som normalt ger upphov till emotionell respons
- tidigt morgonuppvaknande; minst 2 timmar tidigare än vanligt
- de depressiva känslorna är starkast på morgonen
- objektiva bevis på uttalad motorisk förlångsamning eller agitation (uppmärksammat eller rapporterat av personer i patientens omgivning)
- uttalad aptitförlust
- viktförlust (viktnedgång med 5% av kroppsvikten under den senaste månaden)
- uttalad förlust av libido

Referenser

1. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 1992.