



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

SAHLGRENKA AKADEMIN

# KOST, TARMFLORA, OCH DESS PÅVERKAN PÅ PSYKISK HÄLSA

En litteraturstudie med fokus på depression, ångest  
och psykiskt välbefinnande

**Författare: Linus Sigurdsson, Henrik Laigaard**

**Folkhälsovetenskapligt program med hälsoekonomi, 180 hp**

**Examensarbete i folkhälsovetenskap med hälsoekonomi I, 15 hp**

**Handledare: Sofia Klingberg**

**Examinator: Ingvar Karlberg**



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

## SAHLGRENKA AKADEMIN

Svensk titel: Kost, tarmflora, och dess påverkan på psykisk hälsa - En litteraturstudie med fokus på depression, ångest och psykiskt välbefinnande

Engelsk titel: The effect of diet and gut-microbiome on mental health

Författare: Linus Sigurdsson, Henrik Laigaard

Program: Folkhälsovetenskapligt program med hälsoekonomi 180 hp  
Examensarbete i folkhälsovetenskap med hälsoekonomi I, VT 2018

Omfattning: 15 hp

Handledare: Sofia Klingberg

Examinator: Ingvar Karlberg

---

### Sammanfattning.

**Introduktion:** Det finns forskning som stödjer tanken att tarmfloran kan påverka hur en individ mår psykiskt. Det finns även forskning som stödjer tanken att diet påverkar tarmfloran och även kan ha en association med diagnoser som depression och ångest. Dock är ämnet fortfarande relativt utforskat. Denna litteraturstudie har som mål att avgöra det rådande forskningsläget gällande frågan.

**Syfte:** Att undersöka om det finns ett samband mellan diet, tarmflora och psykisk hälsa.

**Metod:** Studien är en litteraturöversikt, 16 artiklar utgjorde datamaterialet, dessa kvalitetsgranskades, evidens graderades och analyserades.

**Resultat:** Artiklarna i studien var flertydiga. Det fanns artiklar som påvisade minskning i ångest, depressiva symtom och förbättrat psykiskt välmående med hjälp av probiotika. Det fanns även resultat som visade på att inget samband fanns. Kost och bättre psykiskt välbefinnande associerades med ett hälsosamt kostmönster. Dock var det vetenskapliga underlaget begränsat för samtliga utfall som studerades.

**Slutsats:** Det verkar som en större genomslagskraft sker ifall en intervention ges till personer som redan lider av psykisk ohälsa. Men mer forskning krävs inom detta område för att kunna avgöra kausala samband mellan diet, tarmflora och dess möjliga påverkan på psykisk hälsa.



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

## SAHLGRENKA AKADEMIN

### Abstract

**Background:** There is evidence that suggest that gut-microbiome can affect the mental health. Furthermore, there is science that suggest that diet affects the gut-microbiome and could be associated with depression and anxiety. The field is relatively unresearched. This review has the objective to assess the current research in question.

**Aim:** To examine if there is an association between diet, gut-microbiome and mental health.

**Method:** The study is a literature review, the data consisted of 16 articles, the quality was assessed, the evidence were graded, and the data were analysed.

**Results:** The result of the articles were ambiguous. There were results that demonstrated a decrease of anxiety, depression symptoms and improved mental wellbeing with the introduction of pre/probiotics. In contrast there were results that did not prove any association. Furthermore, healthier dietary patterns were associated with improved mental health. However, all the studied outcomes had limited evidence.

**Conclusion:** It seems that individuals that already suffers of poor mental health have a greater impact from an intervention. Within the field more research is needed to establish a causality between diet, gut-microbiome and its impact on mental health.



# SAHLGRENKA AKADEMIN

## Förord

Vi vill tacka vår handledare Sofia Klingberg för all hjälp under arbetets gång.



# SAHLGRENKA AKADEMIN

## Innehållsförteckning

<b>Inledning</b> .....	1
<b>Bakgrund</b> .....	1
Psykisk ohälsa i Sverige .....	1
Traditionell behandling av depression och ångest.....	2
Kost och tarmflora.....	2
Prebiotika .....	3
Probiotika .....	4
Tarmflorans samspel med hjärnan (Gut-brain-axis).....	4
Problemformulering .....	4
<b>Syfte</b> .....	5
Frågeställningar .....	5
<b>Metod</b> .....	5
Studiedesign .....	5
Datainsamling.....	5
Gallring av artiklar mot inklusions- och exklusionskriterier.....	8
Analysmetod.....	11
Mätinstrument och utfallsmått.....	11
<b>Resultat</b> .....	12
Generellt om de ingående artiklarna.....	12
Effekten av probiotika på depressionssymtom och det vetenskapliga underlaget .....	12
Effekten av probiotika på ångestsymtom och det vetenskapliga underlaget.....	13
Effekten av probiotika på psykiskt välbefinnande och det vetenskapliga underlaget .....	14
Kostmönster och förändring i psykisk ohälsa och det vetenskapliga underlaget .....	14
Tarmflora och samband med psykisk ohälsa och det vetenskapliga underlaget .....	15
Evidensgradering av utfallsmått .....	15
<b>Diskussion</b> .....	16
Metoddiskussion.....	16
Resultat diskussion.....	18
Konklusion .....	21
Referenslista .....	22

## **Inledning**

Under de senaste åren har mer forskning gällande tarmfloras koppling till människans nervsystem utförts. Förändringar i tarmfloran kan vara associerade med nedsatt psykisk hälsa. Begreppet psykisk hälsa är ett paraplybegrepp och innefattar därför flera grader och former av psykisk ohälsa, så som grava psykiatriska tillstånd och andra former av mildare symptom som kan uttrycka sig under både längre och kortare tid. Denna studie har valt att se till dagens forskningsläge gällande vilken evidens det finns för kost, tarmflora och dess påverkan på psykiskhälsa.

## **Bakgrund**

### **Psykisk ohälsa i världen**

Under de senaste åren har depression och ångest ökat bland världens befolkning. Enligt WHO definieras depression och ångest som följande "Depressive disorders are characterized by sadness, loss of interest or pleasure, feelings of guilt or low self-worth, disturbed sleep or appetite, feelings of tiredness, and poor concentration" (1, s.7) "Anxiety disorders refer to a group of mental disorders characterized by feelings of anxiety and fear" (1, s.7). En ökning med 18,4 procent för depression och 14,9 procent för ångest har skett under åren mellan 2005 till 2015 (2). Detta betyder att prevalensen av depression och ångest i världen uppgick 2015 till 4,4 procent respektive 3,6 procent. Då det kan existera samsjuklighet mellan de två tillstånden så kan statistiken ibland vara missvisande när total prevalens gällande depression och ångest uppskattas (1).

Av icke-dödliga utfall så är det depression som påverkar hälsan i störst utsträckning mätt med funktionsjusterade levnadsår. Detta är ett mått som används av WHO för att avgöra Global Burden of Disease, som i sin tur mäter sjukdomsördan i världen. Ångest hamnar på en sjätte plats när det kommer till att påverka hälsan globalt (1). Den totala kostnaden för mental ohälsa i världen räknades 2010 till att ligga på 2,5 biljoner dollar och förväntas att öka till 6 biljoner dollar till år 2030 (3). Då depression och ångest ofta är ett kroniskt tillstånd kan behandling av dessa åkommor vara kostsam i både tid och pengar och utöver detta påverkas även personers produktivitet av dessa åkommor. Detta kan i sin tur komma och betyda en kostnad både för samhället och individen själv då personer hamnar utanför arbetsmarknaden och behöver söka vård (3).

### **Psykisk ohälsa i Sverige**

I folkhälsoenkäten Hälsa på lika villkor från 2016 uppgav nästan en femtedel av befolkningen att de någon gång under livet varit diagnostiserade med depression (4). Av de personer som diagnostiserats har nära en tredjedel haft upprepande fall av depression. Mellan könen uppgav 24 procent av kvinnorna att de någon gång har blivit diagnostiserade med depression, medans

13 procent av männen uppgav samma sak (5). Den psykiska ohälsan bland yngre, 11–15 år, har sedan 1980-talet ökat (6). Fler elever i skolan uppger att de har psykosomatiska problem idag, statistiken visar på en fördubbling sedan 1980-talet (6). Personer i Sverige som uppger sig ha lidit av lätta eller svåra fall av ångest, oro eller ängslan uppgick till 36 procent under året 2016. Av dessa var det en överrepresentation för kvinnor, där 43 procent uppgav att de någon gång lidit av ångest, oro eller ängslan, medans 30 procent av männen uppgav samma sak (7). Depression och ångest räknas till de stora folksjukdomarna i Sverige.

Sedan 2006 har det skett en ökning med en procent gällande ångest, oro och ängslan i Sverige (4). Att också ta med i aktning är att det allmänna tillståndet gällande psykiskt välbefinnande har försämrats i Sverige under de senaste åren. Det har påvisats en förändring med 1,7 procent för kvinnor och 2,1 procent för män (4, 5). Det finns även forskning som visar på att en ökad socioekonomisk status har en skyddande effekt bland unga gällande psykisk ohälsa (8). De tänkbara faktorerna för detta är många. En förklaring skulle kunna vara att barn och ungdomar vars föräldrar har en högre ekonomisk status kan erbjuda bättre uppväxtvillkor, både materiellt och socialt. Socialt genom att erbjuda barn och unga möjligheten till föreningsverksamhet som skulle kunna vara för kostsam för en förälder med lägre ekonomisk status. Även vuxnas utbildningsnivå kan ha en inverkan på barns psykiska hälsa. Genom en bättre möjlighet att ta till sig information och en högre förståelse gällande sjukdom skulle det kunna främja unga. Låg socioekonomiskstatus påverkar även vuxna med ett stresspåslag, detta i sin tur kan smitta av sig på barnen och skapa en sämre hälsa (9)

## **Traditionell behandling av depression och ångest**

Majoriteten av människor som söker vård för depression och ångest kommer i första hand i kontakt med primärvården, cirka 70 procent får även vård inom primärvården. Av dessa är det cirka 20 procent som blir remitterade vidare till specialiserad psykiatri. Barn och unga kommer oftast i kontakt med psykiatrisk vård via barn- och ungdomspsykiatri (BUP), elevhälsan eller ungdomsmottagningar (10).

Den vanligaste behandlingsformen för vuxna med depression och ångestsyndrom är behandling med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och/eller olika former av terapeutisk behandling såsom kognitiv beteendeterapi eller psykodynamisk terapi (10).

Så som det ser ut idag är medicinering ofta förstahandsval för depression och ångestsyndrom. Det är långa väntetider för att få kontakt med en psykolog och i exempelvis Västra Götalandsregionen kan det ta upp till ett halvår innan kontakt sker (11).

## **Kost och tarmflora**

Att det vi äter påverkar hur vi mår är nog de flesta överens om. Exempelvis visar en översiktsstudie av E.Noble et al (12) att en västerländsk diet där det dagliga kaloriintaget innehåller mellan 35-60 procent mättat fett i kombination med tillsatt socker associeras med kognitiva nedsättningar. Att förstå kopplingen mellan kost, tarmflora och hur den påverkar

vår kognitiva funktion kan leda till nya behandlingsmetoder där kostråd ingår som en del av den sedvanliga behandlingen. Dessa nya behandlingsmetoder skulle fungera som ett komplement till terapi och medicinering (13). Det finns många biverkningar av antidepressivmedicin och fungerande ångstdämpande medicin är ofta beroendeframkallande (14). Att hitta alternativa behandlingsmetoder skulle inte enbart minska lidande för patienten i form av mindre biverkningar och snabbare positiva resultat, det skulle även minska trycket på den psykiatriska vården (15).

I människans mag- och tarmsystem lever det bakterier som ingår i ett komplext system som lever i samfund med varandra, detta kallas för tarmflora (16). Ett exempel på den positiva påverkan bakterier har i vår flora är hur de hjälper oss med att bryta ner kväve för att bland annat skapa proteiner (16). De bakterier som lever i vår tarmflora har även förmågan att stävja andra bakterier från att kolonisera vår tarm (16, 17). Genom att tillföra preparat så som antibiotika så kan man komma till att rubba denna balans i kroppen vilket i sin tur kan skapa en förändring i floran som kan komma och ge en individ komplikationer såsom diarré (16). Denna förändring kan påverka tarmfloran under månader upp till ett år efter avslutad behandling. I vissa svårare fall så kan även tarmfloran komma att rubbas ännu mer och behandling kan krävas för att återställa floran (16, 18).

Det är inte bara inom mag- tarmsystemet som bakterierna spelar roll, utan de interagerar även med andra delar av kroppen och kan påverka en individs hälsa (16). Redan vid födsel så skapas det förutsättningar för barnets tarmflora. I studier har man kunnat se skillnader mellan barn som fötts på ett traditionellt sätt och barn som fötts med kejsarsnitt. I de barn som fötts på det mer traditionella sättet med en vaginal förlossning kunde man se en högre förekomst av bifidobakterier som är en bakteriestam som ingår i den normala tarmfloran (19). Vid två års ålder anses en frisk individ ha en stabil och väl fungerande tarmflora (20). Ju äldre en individ blir så förändras också tarmfloran. Detta kan förklaras med både en förändring i kost och/eller miljöfaktorer (16).

Det finns mer än 1000 olika bakterier i vår normalflora. Normalflora definieras som de mest förekommande bakterierna i vårt mag- och tarmsystem. Tarmfloran delas upp i två grupperingar, den temporära och permanenta. Den permanenta består av en flora som är mindre påverkingsbar än den temporära. Den temporära påverkas av olika bakterier som vi utsätts för. Vi lever i en symbios med de goda bakterierna i vårt mag- tarmsystem, genom kost kan en god bakteriekultur främjas (16).

## **Prebiotika**

För att vår tarmflora ska vara funktionell behövs det föda till våra bakterier. Prebiotika är något som kan likställas med detta. Prebiotika är de fibrerna i vår kost som vi inte själva kan bryta ner, utan vi behöver hjälp av de bakterierna som finns i vår tarmflora. Genom spjälkning av födan skapas monosackarider som sedan skapar förutsättningar för välsinnade bakterier att öka i antal (21).



## **Probiotika**

Probiotika tillskillnad från prebiotika, är en levande bakteriekultur som tas upp av kroppen och kan på så sätt öka mängden av välsinnade bakterier i tarmfloran. Dock så blir effekten på tarmfloran inte långvarig genom att tillföra bakterier genom födan. Utan den måste hela tiden fyllas på med ny bakteriekultur genom probiotika. Probiotiska mikroorganismer kommer framförallt ifrån kost som har fermenterats eller surnat (22).

## **Inflammation**

Västerländsk kost, som är hög på raffinerat socker och mättat fett har i studier visat att det kan finnas en koppling till inflammation (12). Det finns forskning som visar på ett samband mellan depression och inflammation i kroppen (23). Immunförsvaret reagerar på en skada eller ett angrep i kroppen och orsakar sedan en inflammation, denna inflammation går sedan att mäta via olika indikatorer, dessa är mer vanligt förekommande hos personer som lider av depression. (24, 25) Det finns även forskning som visar att när icke-depressiva individer får förhöjda inflammatoriska värden så kan depressiva symtom utvecklas (26-28). Genom att behandla inflammation med pre/probiotika i kroppen visar forskning att depressiva symtom kan gå att lindra (29, 30). Även andra symtom som ångest har påvisats skapa förhöjda inflammationsvärden. (31, 32). Det finns även forskning som menar på att inflammation i kroppen går att kopplas till individer som inte svarar på antidepressiv medicinering (31, 33-36).

## **Tarmfloras samspel med hjärnan (Gut-brain-axis)**

Bakterier i vår mag- och tarmsystem kommunicerar med det centrala nervsystemet och reglerar hjärnas kemiska uppbyggnad och funktion samt vårt beteende på ett flertal olika sätt och genom vår kost påverkas de bakterier som lever i tarmfloran. En förändring i floran påverkar även de signaler som skickas från mag- och tarmsystemet. Detta sker delvis genom produktion av bakteriella metaboliter och immun mediatorer såsom cytokiner men också genom att bakterierna signalerar till hjärnan direkt via vagusnerven (15). Vagusnerven är den tionde hjärnnerven och kallas ”den kringirrande nerven”. Den påverkar bland annat struphuvudet, lungorna, hjärtat, tarmarna och magsäcken, detta sker på ett omedvetet plan (37). Bakterier i vår mage producerar neuroaktiva hormoner såsom noradrenalin, dopamin, gammaaminosmörtsyra (GABA), histaminer, serotonin samt acetylkolin (38).

## **Problemformulering**

Att förstå kopplingen mellan kost och tarmfloras samspel med hjärnan kan föra oss till nya typer av behandlingsmetoder för psykisk ohälsa. Att exempelvis införa kostråd vid läkarbesök eller att mäta bakterier i tarmfloran vid behandling eller screening för depression kan vara ett

viktigt första steg i att effektivt behandla psykisk ohälsa ”uppströms” istället för att behandla symtomen när de redan har utvecklats. En holistisk syn på hälsan säger oss att man bör se till hela kroppen, därav är det av vikt att förstå hur kost och tarmfloran samspelar med vårt psykiska välbefinnande. Avslutningsvis leder detta oss in på vårt syfte och våra frågeställningar som ska spegla det som tagits upp i denna bakgrund.

## **Syfte**

Studiens syfte är att undersöka om det finns ett samband mellan kost, tarmflora och psykisk hälsa utifrån inkluderad litteratur.

## **Frågeställningar**

- Finns det en koppling mellan tarmflora, hjärnan och psykisk hälsa?
- Har användning av pre/probiotika någon effekt på psykisk hälsa?
- Har kosten betydelse för psykisk hälsa?

## **Metod**

### **Studiedesign**

Vi har valt att göra en litteraturöversikt för att undersöka vårt valda ämne. Huvudsyftet bakom detta val är tidsramen som arbetet skall utföras inom, ämnet är även relativt outforskat, vilket leder oss till att vilja se över kunskapsläget, enligt Friberg är det då lämpligt att göra en litteraturbaserad studie (39).

### **Datansamling**

Denna litteraturstudie är genomförd enligt SBU (Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering) urvalsprocess för systematisk litteratursökning (40). Då detta är ett relativt nytt forskningsfält finns begränsad forskning för denna litteraturstudie och därför valdes breda och generella frågeställningar.

Litteraturstudiens övergripande syfte är att se om det finns någon evidens för ett samband mellan kost och tarmflora och om detta påverkar vårt psykiska välbefinnande. Sökningar gjordes i databaserna PsycInfo, Pubmed, Scopus och Cinahl. Vi använde oss av dessa databaser för att få en så en komplett sökning som möjligt. Alla sökningar gjordes 2018-03-27. Pubmed och Scopus är stora medicinska databaser, PsycInfo är en databas som indexerar

studier inom fältet psykologi. Vår sökning i Cinahl resulterade inte i några ingående artiklar dock indexerades studier inom omvårdnad och medicin vilket för oss var relevant.

Vi började med att inkludera sökordet psychiatric disorders, dock inkluderades då fler psykiatriska sjukdomar som för vårt syfte inte var relevanta, såsom bipolär, schizofreni och anorexi. Vi valde därför att istället använda sökordet mental health och exkluderade manuellt artiklar där andra sjukdomar förekom. Under sökning är även artiklar som inte är peer reviewed inkluderade, dessa exkluderades i efterhand.

### **Inklusionskriterier:**

- Kvantitativ studietyp
- Studier publicerade mellan 2000 – 2018
- Skandinaviska och engelskspråkiga studier
- Inga avgränsningar gällande kön
- Peer-reviewed granskade artiklar
- Mental hälsa där det finns koppling till antingen depression eller ångest

### **Exklusionskriterier:**

- Översiktsstudier,
- Djurstudier
- Allvarigare psykiska sjukdomar såsom spektrumstörningar, schizofreni, bipolär sjukdom, borderline, ätstörningar och psykosjukdomar.

### **Sökord**

Sökorden utvecklades allteftersom sökningen fortlöpte. Nyckelord användes från artiklar som bedömdes relevanta.

Tabell 1. Litteratursökning

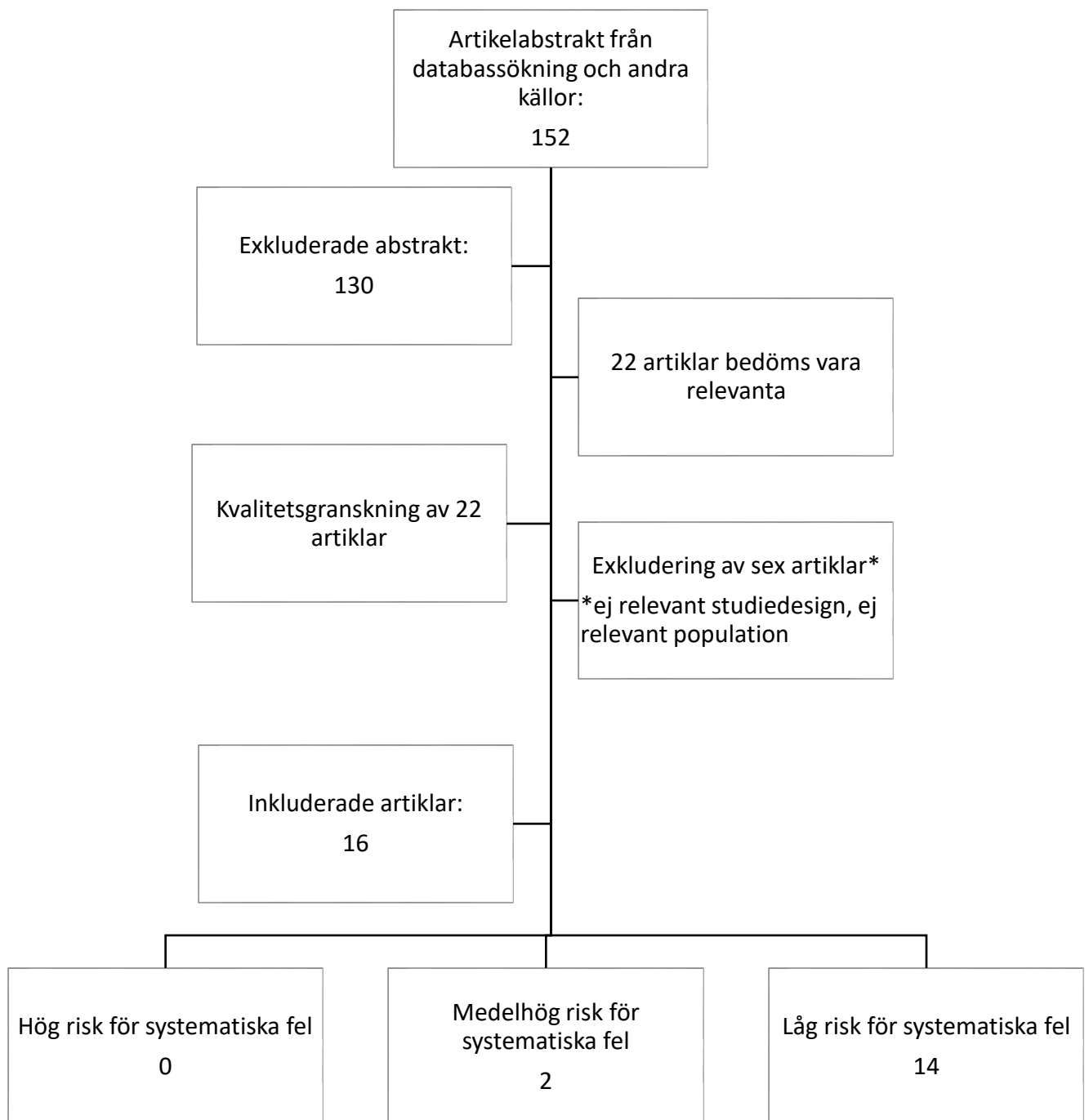
Databas	Sökord	Antal funna artiklar	Antal använda artiklar
PsycInfo	Microbiome and Depression	86	
PsycInfo	Gut Micobiome and Depression	73	

PsycInfo	Microbiome AND Depression OR (psychiatric disorders) OR (mental health)	146	
PsycInfo	Microbiome AND Depression OR (psychiatric disorders) OR (mental health) AND anxiety	120	
PsycInfo	Microbiome AND Depression AND Anxiety	45	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression AND Anxiety	41	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression AND Anxiety AND mental health	13	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression AND Anxiety OR Mental Health	51	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression AND Anxiety AND Diet	8	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression OR Anxiety	98	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression OR Anxiety AND mental health	74	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression AND Mental health	23	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression AND mental health AND Diet	7	6
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression OR Mental Health AND Diet	78	
PsycInfo	Gut Microbiome AND Depression AND Diet	15	14

PsycInfo	Gut Microbiome AND Mental Health AND Diet	12	11
Pubmed	Gut Microbiome AND Depression AND mental health AND Diet	12	12
Pubmed	Gut Microbiome AND Depression AND Diet	38	38
Pubmed	Gut Microbiome AND Mental Health AND Diet	26	26
Scopus	Gut Microbiome AND Depression AND mental health AND Diet	19	8
Scopus	Gut Microbiome AND Depression AND Diet	60	25
Scopus	Gut Microbiome AND Mental Health AND Diet	32	12
Cinahl Cinahl	Gut Microbiome AND Depression AND mental health AND Diet	0	
Cinahl	Gut Microbiome AND Depression AND Diet	0	
Cinahl	Gut Microbiome AND Depression AND mental health AND Diet	0	
	<b>Totalt antal abstrakts efter gallring av titlar och justering av dubletter</b>		152

## Gallring av artiklar mot inklusions- och exklusionskriterier

Efter sökning ansågs 152 artiklar relevanta för denna studiens syfte. Gallringsverktyget Rayyan användes för att läsa abstrakt (41). Sammanfattningar som uppfyllde inklusions- och exklusionskriterierna laddades ner och lästes i fulltext. Totalt uppfyllde 22 artiklar inklusions- och exklusionskriterierna. Artiklarna lästes flera gånger och vid en närmare granskning exkluderas ytterligare sex artiklar på grund av fel studiepopulation samt att vi gjorde ett val att inte inkludera systematiska litteraturöversikter. Urvalsprocessen finns nedan i form av ett flödesschema. Urvalsprocessen följer samma struktur som SBU använder för systematiska litteraturöversikter (40).



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen för de ingående studier, samt resultat av kvalitetsbedömningen.

## **Analysmetod**

Kvalitetsgranskning av randomiserade studier har gjorts enligt SBU:s mall (42), för observationsstudier användes STROBE (43). Båda i gruppen kvalitetsgranskade de åtta första ingående artiklarna tillsammans, detta för att diskutera hur mallarna fungerar och ska användas. Vi kvalitetsgranskade sedan de resterande åtta artiklarna var för sig, detta för att se om det fanns några skillnader i granskningen. Endast mindre oenighet fanns för någon artikel och detta upplärdades genom att argumentera för sin sak. Vidare separeras alla utfallsmått från artiklarna och kategoriseras. Utfallsmåtten kategoriseras enbart om det anses att de är tillräckligt lika varandra och mäter liknande utfall, i annat fall presenteras utfallsmåttet enskilt.

## **Innehållsanalys**

Analysmetoden bygger på Graneheim och Lundmans metod för innehållsanalys (44). De valda artiklarna lästes flertalet gånger för att få en övergripande bild av de olika resultaten. Artiklarna delades sedan upp efter studieform. Det skapades sedan meningsbärandeenheter som svarade på studiens syfte och frågeställningar. Vidare kondenserades dessa ner för att skapa koder. Dessa jämfördes med varandra och bildade kategorier. Dessa kategorier är presenterade genom liknande utfallsmått i denna studiens resultat.

## **Mätinstrument och utfallsmått**

### **Depression och ångest**

Det finns en mängd olika formulär för att mäta depression. I denna studie är det främst två typer av formulär som förekommer, mätning av svårighetsgrad och formulär för riktad screening. Enligt rapporten från SBU "Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom" från 2012 (45), används formulär för riktad screening för att "stärka eller avfärda misstanke hos individ med symptom" samt formulär för svårighetsgrad ska användas som "stöd för att bedöma svårighetsgrad" (45, s.20). Det finns även formulär som kan både mäta grad av depression samt förekomst av depression i en population, ett sådant formulär är Beck Depression Index (46), som även förekommer i artiklar som ingår i denna studie. I de allra flesta fall får individen svara på självskattningsfrågor i formuläret, behörig personal summerar sedan skattningarna och gör en bedömning (46). Det finns dock andra varianter såsom MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) där diagnosen ställs genom en strukturerad intervju (47).

### **Psykiskt välbefinnande**

I denna rapport lyfts även mer generella symptom och svårigheter så som stress, sömnproblem och trötthetssyndrom. Dessa har alla mätts med validerade mätmetoder för att kunna medverka i resultatet.



## **Biomarkörer**

Biomarkörer kan indikera olika biologiska förhållanden i kroppen och går att mäta genom att se till en ökning eller minskning (48). I denna rapport presenteras de ingående studiernas olika biomarkörer som kan kunna ha en påverkan på depression, ångest eller andra symptom relaterade till mental hälsa.

## **Etiska överväganden**

En litteraturbaserad studie kräver ingen etisk prövning för att genomföras. Med det sagt är det fortfarande viktigt att ha etiska aspekter med i arbetet när val av ingående artiklar görs. Alla ingående artiklar i denna studie hade gått igenom en etisk prövning.

Forskningen ska bygga på en värdegrund som sätter människan i fokus. Forskningen får inte orsaka någon form av lidande eller skada för den studerade populationen (49). Vidare ser denna studie till vetenskaplig oredlighet, vilket betyder att resultatet inte är förvrängt eller felaktigt för att passa författarnas önskade utfall (50). Därför har alla ingående studier presenterats så objektivt som möjligt efter författarnas förkunskap.

## **Resultat**

### **Generellt om de ingående artiklarna**

Totalt identifierades 16 artiklar som uppfyllde de valda urvalskriterierna (51-66). Artiklarna var publicerade mellan åren 2006 till 2017. Studierna utfördes i Japan, Iran, Storbritannien, USA, Australien, Kina, Irland, Belgien, Frankrike, Norge, Kanada, Finland och Nederländerna. Åtta artiklar hade studieformen RCT (53, 55, 56, 60, 62, 63, 65, 66), fyra var fall-kontrollstudier (54, 57, 59, 61), en RCT Crossover design (51) Interventionstiden i dessa studier varierade mellan 3 till 8 veckor. De sista studierna bestod av en registerstudie (52), en prospektivkohort (64), och den sista var en retrospektiv tvärsnittsstudie (58). Av dessa 16 artiklar hade 14 artiklar låg risk och två artiklar medelhög risk för systematiska fel. Alla 16 artiklar inkluderades och presenteras efter utfallsmått senare i resultatet. Alla ingående artiklar är presenterade i bilaga 1.

## **Effekten av probiotika på depressionssymtom och det vetenskapliga underlaget**

Sex studier hade studerat effekten av probiotika och dess möjliga effekt på depressionssymtom. Två av studierna kunde visa på positiv effekt med ett tillskott av probiotika (53, 63). I RCT studien gjord av Akkasheh et al ingick 40 individer med diagnostiserad depression, studien visade en signifikant minskning av depressiva symtom jämfört med kontroll mätt med Beck Depression Inventory ( $-5.7 \pm 6.4$  vs.  $-1.5 \pm 4.8$ ,  $p = 0.001$ ) (53). Även i en studie gjord av Messaoudi et al där studiepopulationen bestod av 55 frivilliga individer utan någon diagnostiserad depression, så påvisades det en signifikant minskning av depressiva symtom mätt med HADS-D. Vid baseline låg medianvärdet på 6 (IQ 3 – SQ 6) vs. uppföljning där värdet låg på 3,5 (IQ 2 – SQ 7) ( $p = <0.05$ ). Detta jämfört med kontrollgruppen som inte blev exponerade för interventionen med probiotika (63). De fyra andra studierna kunde inte hitta ett samband mellan en intervention med probiotika och en minskning i depressiva symtom. I registerstudien gjord av Cepeda et al studerades de individer som ingått i National Health and Nutrition Examination Survey mellan åren 2005 – 2012 ( $n=18\ 019$ ). Ett ojusterat resultat visade på en signifikant skillnad, efter resultatet justeras för ålder, kön, etnicitet, allmän hälsostatus, livsstil och socioekonomisk status fann man dock ingen signifikant skillnad gällande probiotika och minskade depressiva symtom ( $OR=0.82$ ,  $95\% CI=0.61-1.1$ ) (52).

I RCT studien gjord av Kato-Kataoka et al där 47 medicinstudenter utan diagnostiserad depression ingick, användes mätinstrumentet HADS depression scale och det visades vid slutet av interventionen inte någon skillnad (Medelvärde  $\pm$  SE placebo  $5.3 \pm 0.5$ , intervention  $5.8 \pm 0.6$ ) (56). Den tredje RCT studien som inte visade på några signifikanta resultat var gjord av Kelly et al. I studien med 29 friska individer kunde man inte hitta något samband mellan probiotika under interventions tiden och minskade depressiva symtom, detta mättes med Beck Depression Inventory ( $P = 0.75$ ) (51). Den sista studien som inte påvisade något signifikant resultat var gjord av Rao et al. I studien ingick 39 individer som led av kronisk trötthet, med hjälp av Beck Depression Inventory och kunde inte ett samband mellan minskade depressiva symtom och användning av probiotika påvisas ( $P = 0,292$ ) (65).

## **Effekten av probiotika på ångestsymtom och det vetenskapliga underlaget**

Fyra studier hade studerat effekten av probiotika och ångestsymtom. Två av dessa studier visade på signifikanta resultat gällande effekten av probiotika (56, 65). RCT studien gjord av Kato-Kataoka bestod studiepopulationen av 47 medicinstudenter utan en diagnos gällande ångest, det påvisades en förbättring av ångestsymtom efter intag av probiotika. Studien uppmätte detta resultat med hjälp av STAI (State Trait Anxiety Inventory) ( $P = <0.05$ ) Dock mättes även ångestsymtom med HADS (Hospital anxiety and depression scale) med det mätinstrumentet kunde inte någon signifikant skillnad hittas (56). Den andra RCT studien som påvisade ett signifikant resultat gällande användandet av probiotika och minskade ångestsymtom var Rao et al där 39 individer med kronisk trötthet ingick. Denna studie använde mätinstrumentet BAI (Beck Anxiety Inventory), och resultatet visade på en minskning av ångestsymtom efter en intervention med probiotika ( $p = 0.011$ ) (65).

De två andra studierna som mätte effekten av probiotika och dess inverkan på ångestsymtom kunde inte se någon signifikant minskning. I RCT studien av Kelly et al användes BAI som mätinstrument på de 29 friska deltagarna och ingen minskning kunde fastställas ( $P = 0.95$ ) (51). Inte heller i studien gjord av Messaoudi et al där 55 deltagare utan en diagnos gällande ångest kunde någon signifikant minskning påvisas när de använde sig av HADS som mätinstrument ( $P = <0.06$ ) (63).

## **Effekten av probiotika på psykiskt välbefinnande och det vetenskapliga underlaget**

Tre artiklar studerade effekten av probiotika på psykiskt välbefinnande. I RCT studien av Benton et al där studiepopulationen bestod av 132 friska individer visades det att probiotika inte förändrade humöret när de tittade på hela gruppen. Författarna gjorde dock en analys av den tredjedel som var mest deprimerade och då visade det sig att den gruppen i större utsträckning rapporterade sig själva som glada jämfört med efter intag av probiotika. Detta var mätt med Profile of Mood States (POMS), ( $p < 0.05$ ) (66).

I RCT studien av Steenbergen där det ingick 40 friska personer visades det att interventionsgruppen hade färre negativa och aggressiva tankar jämfört med kontrollgruppen mätt med Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised ( $p < 0.01$ ) (55). RCT studien av Kelly et al visade dock inte på någon signifikant förändring av stress när de 29 friska individerna mättes med Perceived Stress Scale ( $p = 0.053$ ), Allmänt psykiskt tillstånd mätt med Symtom Checklist-90 ( $p = 0.87$ ) eller sömn mätt med Pittsburgh sleep quality index ( $p = 0.07$ ) (51).

## **Kostmönster och förändring i psykisk ohälsa och det vetenskapliga underlaget**

Två studier studerade effekten av kost och psykisk ohälsa. Båda studierna visade på att ett mer hälsosamt kostmönster kunde ha en positiv effekt på den psykiska hälsan (58, 64). I kohorten gjord av Jacka et al studerades 3040 personer mellan 11–18 år. Det påvisades att ungdomar som hade ett mer hälsosamt kostmönster också hade en bättre psykisk hälsa mätt med hjälp av Pediatric Quality of Life Inventory. Resultatet visade ett samband mellan högre poäng och på så sätt en bättre psykisk hälsa och ett hälsosamt kostmönster (justerad  $\beta$ -z = 0.21, 95% CI 0.14 till 0.28,  $0.001$   $p = 0.001$ ). Jacka et al visade också att personer med mindre hälsosamt kostmönster hade lägre poäng och på så sätt en lägre psykisk hälsa (justerad  $\beta$ -z = -0.13, 95%CI -0.18 till 0.09,  $p = 0.001$ ) (64). I den andra studien, som var en tvärsnittsstudie gjord av Ruusunen et al, visades en association mellan ett hälsosamt kostmönster och bättre psykisk hälsa bland de 1003 studerade personerna mätt med Human Population Laboratory Depression Scale (HPL-D) och food frequency questionnaire (FFQ) (OR: 0.75; 95% CI: 0.57, 0.99,  $P = 0.036$ ). Det fanns även ett samband mellan nedsatt psykisk hälsa och sämre kostvanor (OR: 1.41; 95% CI: 1.08, 1.84,  $P = 0,011$ ) (58)

## Tarmflora och samband med psykisk ohälsa och det vetenskapliga underlaget

Sju studier undersökte om tarmflora var associerat med psykisk ohälsa. I fall-kontroll studierna av Aizawa et al, Jiang et al samt Naseribafrouei et al, jämfördes individer med en diagnos av depression med frisk kontroll. Studierna undersökte om tarmfloran skiljde sig hos patienter med diagnostiserad depression jämfört med frisk kontroll. Resultatet visade på att de 43 patienterna i studien av Aizawa et al hade signifikant lägre antal av bifidobakterier i avföringen jämfört med de 57 som ingick i kontrollgruppen ( $p = 0.012$ ) (54). Studien av Jiang visade på en association av högre andel potentiellt skadliga bakterier i avföringen (Enterobacteriaceae och Alistipes) för patienter de 46 med depressiva symtom jämfört med de 30 personerna i kontrollgruppen (57). I studien gjord av Naseribafrouei et al visade resultatet på att det fanns en överrepresentation av Oscillibacter hos 37 individer med depression när de jämfördes med 18 personer i kontrollgruppen. Oscillibacter har valeriansyra som slutprodukt vilket liknar uppbyggnaden av GABA. Det kan därför finnas en association mellan valeriansyra som binder sig till GABA-receptorer och då orsakar inflammation (59).

I RCT studien gjord av Kelly et al där 29 friska individer ingick, visade resultatet på att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan intervention och kontrollgruppen gällande cytokiner eller kortisolnivåer (51). Vidare visade RCT studien av Maes et al att förekomsten av immunglobulinerna IgM och IgA på Lipopolysackarider som förekommer på gramnegativa bakteriers yta var signifikant högre hos de 112 individer med depression jämfört med 28 i frisk kontroll (61). I tilläggsanalysen gjord av Messaoudi et al visade det sig att om man tittade på den gruppen som hade mindre än 50 ng/ml av "urinary free cortisol" vid baslinje fanns det en signifikant förbättring vid tillskott av Lactiobacillus helveticus R0052 samt Bifidobacterium longum R0175 vid mätning av ångest och depression (62). I RCT studien av Tillisch et al påvisades det att 12 friska individers intag av probiotika jämfört med de 11 respektive 13 individerna som ingick i de två kontrollgrupperna, påverkade de delar i hjärnan som kontrollerar hanteringen av känslor. Detta är enligt författarna relevant för förståelsen av hur vår hjärna integrerar med vårt mag- och tarmsystem även kallat gut-brain axis (60).

### Evidensgradering av utfallsmått

Överlag var studietypen för de ingående artiklarna olika. Därav gjordes ett genomgående avdrag för bristande överensstämmelse mellan studierna. Resultaten skilde sig också mellan studierna vilket även det bidrog till avdraget för bristande överensstämmelse. Det fanns också brister i studiekvalitet och då främst avsaknad av information om urval av studiepopulation samt företagssponsrade studier. Den sammanvägda evidensstyrkan visar på ett begränsat vetenskapligt underlag för alla studerade utfallsmått.

Tabell 2. Evidensgradering enligt GRADE

Utfallsmått	Antal studier	Evidensstyrka	Avdrag
Effekten av probiotika på depressionssymtom	RCT (4) Registerstudie (1) Crossover (1)  Totalt: 7*	++	Brister i studiekvalitet -1  bristande överensstämmelse -1
Effekten av probiotika på ångestsymtom	RCT (3) Crossover (1)  Totalt: 4	++	Brister i studiekvalitet -1  Bristande överensstämmelse -1
Effekten av probiotika på psykiskt välbefinnande	RCT (2) Crossover (1)  Totalt: 3	++	Brister i studiekvalitet -1  Bristande överensstämmelse -1
Effekten av kostmönster och förändring i psykisk ohälsa	Kohort (1) Tvärsnitt (1)  Totalt: 2	++	
Effekten av förändrad tarmflora och sambandet med psykisk ohälsa	RCT (2) Fall-kontroll (4) Crossover (1)  Totalt: 7	++	Brister i studiekvalitet -1  bristande överensstämmelse -1

\*Tilläggs analys av Messaoudi et al är den sjunde studien.

## Diskussion

### Metoddiskussion

Valet att göra en litteraturoversikt grundar sig i den tidsram som var satt för detta arbete. Våra sökord ansågs vara relevanta i relation till vårt syfte, för att inte missa några studier provade vi olika kombinationer av sökord och MESH termer. Eftersom detta ämne är relativt

outforskat var det lätt att i efterhand hitta eventuella artiklar manuellt genom att titta på nyligen gjorda översiktsstudier för att se vilka studier de har inkluderat. Vi använde oss också av flera databaser för att försöka att inte missa några studier.

Vårt val att inkludera alla studietyper förutom översiktsstudier och metaanalyser grundar sig i den begränsade mängd forskning som finns på området. Den preliminära evidenshierarkin ser enligt GRADE ut som följande: Stark evidensstyrka (++++) för randomiserade studier, måttligt stark (+++), begränsad (++) för observationsstudier; kohort- och fall-kontrollstudier samt (+) otillräcklig evidens, för fallstudier (40). Självfallet hade det varit önskvärt att enbart inkludera RCT-studier, emellertid var detta inte möjligt, då vi inte hade uppnått kriteriet för antal inkluderade artiklar i denna studie. Vidare visades det i en översiktsartikel av Cochrane publicerad 2017 (67), att företagssponsrade studier oftare hade resultat i favör för den studerade medicinen eller produkten (RR): 1.27, 95% konfidens intervall (KI): 1.17 to 1.37), jämfört med icke företagssponsrade studier. Detta är något vi hade i åtanke när vi kvalitetsgranskade studierna.

Vidare användes litteraturgranskningsverktyget Rayyan (41), detta var ett bra val då det underlättade vår granskning av abstrakt samt sortering av artiklar för de olika delarna i vår studie. Etiska överväganden vi gjort är att bara inkludera studier som blivit godkända av en etisk kommitté. Vi har också tagit vetenskaplig oredlighet i beaktning när vi formulerat vårt resultat, detta innebär att det har varit av vikt att inte förvränga resultatet, därför presenterar vi studierna i sin helhet och så objektivt som möjligt presenterar vad de kommer fram till.

Vårt val att kategorisera mätinstrument och utfallsmått grundar sig i vår förhållning till den angivna tidsramen. Det hade inte varit möjligt att exempelvis gå igenom och lära sig tillräckligt mycket för att kunna göra någon bedömning av alla olika biomarkörer som fanns i de ingående artiklarna. Vidare är det vanligt att kategorisera utfallsmått, som i vårt fall, effekt på depressionssymtom och ångestsymtom. Studier använder ofta olika mätinstrument, men utfallet är detsamma, att se om det blir någon förändring på exempelvis depressionssymtom med probiotika jämfört med placebo. I övrigt är en styrka med vår litteraturöversikt att samarbetet fungerat väl, exempelvis vid diskussioner om ingående studier, kvalitetsgranskning samt fördelning av arbetsuppgifter.

Vi hade som avsikt att göra en metaanalys men på grund av tidsramen utfördes inte någon sådan. En metaanalys hade kunnat visa på sammanvägda effektmått och man hade på så sätt fått en överskådlig bild över forskningsläget samt den evidens som finns nu. Vi diskuterade även kring om att konvertera utfallsmåtten i de olika kategorierna, såsom depression och ångest, till ett gemensamt utfallsmått.

Det är vanligt i metaanalyser att konvertera de olika mätinstrumenten till ett gemensamt effektmått, i många fall används standardiserad medelvärdeskillnad när det gäller kontinuerliga utfallsmått, detta var även fallet för oss då många av studierna använde kontinuerliga utfallsmått. Vi kom dock fram till att med den begränsade mängd studier vi har kunnat hitta, inte var relevant att konvertera till SMD. SMD bygger också i många fall på att en metaanalys genomförs. Det är inte heller alltid fördelaktigt att konvertera olika

mätinstrument till ett gemensamt effektmått. I många fall säger poängskillnader på en depressionsskala mellan studier mer än exempelvis att den standardiserade medelvärdeskillnader var 0.2 (låg effekt) (40).

Vidare hade en metaanalys kunnat hantera den heterogenitet som påvisades mellan studierna samt om det fanns någon potentiell publikationsbias genom att göra en funnelplot. Överlag hade en metaanalys varit till fördel för vårt forskningsändamål. Styrkor med vår metod är dock att vi i största möjliga mån försökt att efterlikna den struktur som SBU rekommenderar för systematiska litteraturöversikter. Detta för att hålla en så hög kvalitet på arbetet som möjligt. Med den kunskap vi nu har hade det varit fördelaktigt om vi redan innan arbetet startade hade en teori om vilka biomarkörer för tarmflora som hade varit relevanta att ta med i arbetet. Anledningen för detta är att vår kunskapsnivå om biologi inte är att jämföra med vår kunskap om folkhälsa vilket förde med sig en brant inlärningskurva i början av arbetet med vår litteraturstudie.

## Resultatdiskussion

Syftet med denna studie var att se till den nuvarande forskningen gällande kost och tarmfloras möjliga påverkan för den psykiska hälsan. Resultatet visade att forskningen är delad i många fall. Resultatet visade på möjliga kopplingar gällande tarmflora och psykisk hälsa, dock var detta av olika evidensgrad och det fanns även motsägelsefulla data i de olika studierna. Även kost var svårt att avgöra ifall det existerar något samband mellan kost och psykisk hälsa, då det endast var två av de inkluderade studierna som mätte detta fenomen. Efter att studierna utvärderats med GRADE och evidensstyrkan avgjorts kunde inte en hög evidens tilldelas någon av de studier utfallsmåtten. Fyra av våra fem utfallsmått fick en gradering på två plus i GRADE. Dessa studierade probiotikas möjliga effekt gällande depression- ångestsymtom, psykiskt välbefinnande och även tarmflora och dess möjliga samband med psykisk ohälsa. Då studierna som ingick hade flertydiga resultat sänktes evidensgraden då brister i överensstämmelse kunde föreligga. I evidensgraderingen av de olika artiklarna beslutades även att ge avdrag för brister i studiekvalité, då olikheter i studiedesign och varierande kvalitet existerade. Det sista utfallsmåttet som såg till kostmönster och den möjliga förändringen gällande psykisk ohälsa fick evidensgradering två plus. Anledningen till detta är att artiklarna är av studietypen kohort och tvärsnitt. Många av de artiklar i studien som påvisat ett samband mellan en förändring i tarmfloran via intag av probiotika har varit sponsrade av samma eller liknande företag. Detta har gjort att de påvisade resultaten i dessa studier får tas med försiktighet. Nedan diskuteras denna litteraturstudies resultat och vilka slutsatser som kan dras.

## Effekten av probiotika och depressionssymtom

Sex stycken studier och en tilläggsanalys studerade fenomenet av probiotikas inverkan på depressionssymtom. En av dessa sex studier hade en population som bestod av personer med diagnostiserad depression. De andra fem artiklarnas studiepopulation var inte diagnostiserade

med depression. Studien med deprimerade individer, en annan artikel och tilläggsanalysen visade på ett samband mellan minskade depressiva symtom och intag av probiotika. De andra fyra artiklarna kunde inte se något samband. En tanke gällande detta resultat var att olikheter gällande vilket mätinstrument som användes kunde ha en påverkan på studiernas resultat. Dock var de olika mätinstrumenten som användes validerade vilket styrker att utfallet kunde mätas, oavsett vilket instrument som användes.

Även vilken population som studerades kan komma och ha haft en inverkan på resultatet. Att flera studier inte kunde påvisa något samband mellan probiotika och dess möjliga inverkan på depressiva symtom kan möjligen också förklaras med studiepopulationen. Att mäta en minskning eller ökning av depressiva symtom i en studiepopulation som består av icke-deprimerade deltagare kan vara svårt. Möjligen ifall alla individer som ingått i studierna hade någon form av diagnostiserad depression, så hade resultaten kunnat vara annorlunda. Även att endast två av de sex studierna som presenteras i resultatet (52, 53) hade som primärt mål att studera probiotikas möjliga association med sänkt grad av just depression gör att resultaten blir svårtolkade. De andra studierna var mer riktade till ett mer omfattande psykiskt välbefinnande där symtom som stress, kronisk trötthet och andra former av möjliga indikatorer för depression mättes. Med det sagt så mätte fortfarande de fyra studierna utfallet depressionssymtom och togs därför även med i denna del av resultatet. Mer om psykiskt välbefinnande och andra symtom kommer i en senare del av diskussionen.

### **Effekten av probiotika och ångestsymtom**

Av de artiklar som ingick i vår studie var det fyra av dessa som studerade effekten av probiotika på utfalls måttet ångestsymtom. Av dessa studier var det hälften som kunde påvisa ett samband mellan probiotika och minskade ångestsymtom. Studien gjord av Kato-Kataoka mätte ångestsymtom med hjälp av mer än en mätmetod. Av dessa metoder uppmättes en minskning av ångestsymtom enbart med en mätmetoderna. Detta är viktigt att ha i åtanke när resultatet tolkas då användningen av flera mätmetoder kan skapa snedvridet resultat, genom en användning av fler mätinstrument skapas en större chans att hitta ett resultat som kan påvisa en effekt. Även den studerade populationen kan påverka resultatet, då tre av de fyra studierna i resultatet har valt att studera en frisk population. Detta kan ha en inverkan på resultatet då det möjligen skulle kunna vara en högre sannolikhet bland personer som lider av ångest att minska sina symtom med probiotika. Med det sagt så behövs det fler studier som ser till detta för att kunna avgöra ifall något samband råder.

Då två studier inte kunde se något samband mellan probiotika är det svårt för oss att dra en slutsats om probiotikans möjliga inverkan på ångestsymtom. Att tarmfloran är ett väldigt komplext system där en mängd olika bakterier och delar av vår kropp behöver samarbeta gör det heller inte lättare att studera ämnet. En liten förändring av tarmfloran kan möjligen ha en stor positiv inverkan på individen men även tvärtom. Med det resultat som denna studien kom fram till är evidensen begränsad gällande probiotikans inverkan på ångestsymtom.

### **Effekten av probiotika och psykiskt välbefinnande**



Den möjliga effekten av probiotika på en individs psykiska välbefinnande studerades av tre artiklar. Ett möjligt samband mellan probiotika och psykiskt välbefinnande var även här svårt att avgöra. I artikeln av Benton et al påvisades inte någon skillnad mellan intervention och kontrollgrupp efter intag av probiotika (66). Dock påvisades en förbättring av humöret hos interventionsgruppen efter en andra analys av den tredjedel som vid baseline uppgav sig ha sämst välmående. Efter denna justering påvisades en skillnad mellan grupperna vilket kan betyda att personer som redan innan mår dåligt får en större effekt av probiotika. Det kan även betyda att personer som mår sämre redan har en nedsatt tarmflora och därav kunde en effekt påvisas bland dessa individer. Även i studien gjord av Steenbergen et al visades en förändring i beteende som gick att kopplas med psykiskt välbefinnande (55). Återigen är det svårt att dra någon slutsats om probiotika har någon effekt på den psykiska hälsan. Dock verkar resultaten påvisa en förbättring med hjälp av probiotika hos individer med redan nedsatt psykiskt välbefinnande. Resultatet bör ses med försiktighet då det är för få studier inom ämnet.

### **Kostmönster och förändring i psykisk ohälsa**

När det kommer till kost och dess inverkan på psykisk ohälsa så var det två studier som handlade om detta fenomen. Dessa var av studieformen kohort och tvärsnitt, vilket i sin tur påverkar utgångspunkten för evidensgraden. Det som båda studierna kunde påvisa var att ett mer hälsosamt kostmönster med mindre mättat fett, mindre socker, mindre processad mat och mer frukt och grönt (58, 64) gav en bättre psykisk hälsa överlag. Resultatet i denna studie gällande kost visar att det vetenskapliga underlaget är begränsat och bör tas med försiktighet då det endast var två av våra ingående artiklar som såg till utfallsmåttet kostmönster och psykisk ohälsa.

### **Tarmflora och samband med psykisk ohälsa**

I en studie av Tillisch et al visade de för första gången vid den tidpunkten, att förändring av tarmfloran genom probiotika ger utslag på magnetkamera gällande de delar som kontrollerar känslor i hjärnan (60). Detta är av vikt då det ger oss en större kunskap om hur hjärnan integrerar med vårt mag- och tarmsystem.

De ingående studierna som undersöker olika biomarkörer och sambandet med psykisk ohälsa visar på att det finns mätbara förändringar hos patienter med diagnostiserad depression och/eller ångestsymtom. I framtida studier kan det vara relevant att fortsätta studera dessa mönster för att på så sätt kartlägga relationen mellan vår tarmflora, biomarkörer och psykisk ohälsa. De biomarkörer som vi har valt att lyfta i resultatet handlar till största del om tarmflora men även om markörer för stressnivåer och inflammation då det i studier har visat sig finnas en association mellan dessa markörer och psykisk ohälsa.

### **Användningsområden inom folkhälsa**

Fokus i folkhälsoarbetet är att jobba hälsofrämjande, promotivt och förebyggande. Den psykiska hälsan har fortsatt förvärrats, speciellt bland ungdomar. Därför är det av vikt att hitta fler interventioner som är effektiva och främjar den psykiska hälsan bland befolkningen.

Om evidens kunde påvisa kostens association med en förbättrad psykisk hälsa skulle preventiva och promotiva interventioner kunna skapas.

Då kost är något som berör alla människor dagligen, så skulle ökad medvetenhet och riktade interventioner mot till exempel skolor kunna implementeras i samhället. I framtiden skulle möjligtvis ett första steg i behandling samt rekommendationer för psykiskt välbefinnande kunna innefattas av att se över hur tarmfloran ser ut hos befolkningen. Detta för att hitta associationer med förhöjd risk för psykisk ohälsa.

Då skulle även riktade interventioner kunna genomföras som i högre grad är effektivare än generella interventioner. Även minskad användning psykofarmaka skulle kunna vara positivt för de individer som lider av psykisk ohälsa. Detta på grund av de bieffekter som bevisligen finns gällande dagens mediciner. Användningen av probiotika skulle kunna vara en alternativ behandlingsmetod, dock krävs det mer forskning för att kunna avgöra effekten och möjliga biverkningar av ett preparat bestående av probiotika

## **Konklusion**

För att parafrasera Yoda (from Star Wars: Episode V—The Empire Strikes Back), “Much to learn, we still have” regarding the role of the microbiota–gut–brain axis in neuropsychiatry (15). Det var bristande vetenskapligt underlag när det gällde sambandet mellan kost, tarmflora och dess påverkan på den psykiska hälsan. Ingen av de ingående studierna studerade prebiotikas effekt på den psykiska hälsan, detta skulle dock kunna öppna upp för en framtida forskningsmöjlighet. Det finns ett mönster i vårt resultat och det ser ut som att det i vår studie pekar mot att det är effektivare att förändra tarmfloran med probiotika hos individer som redan har en existerande psykiatrisk diagnos. Det krävs dock mer forskning för att med säkerhet kunna fastställa detta och då specifikt longitudinella kohorter och RCT studier med fler deltagare. Detta är ett intressant, relativt nytt forskningsfält och tillskott av probiotika är en miljardindustri, detta brukar öppna upp för intressenter och forskningsanslag. Sammanfattningsvis ser det enligt vår studie ut som att större genomslag fås genom att studera individer som redan lider av psykisk ohälsa.

## Referenslista

1. WHO. Depression and other common mental disorders. Geneva: WHO; 2017.
2. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
3. Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. *Program on the Global Demography of Aging*; 2012.
4. Folkhälsomyndigheten. Psykisk hälsa - Nationella resultat och tidsserier 2016. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2016.
5. Folkhälsomyndigheten. Folkhälsan i Sverige 2016. In: Folkhälsomyndigheten, editor. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2016.
6. Folkhälsomyndigheten. Varför har den psykiska ohälsan ökat bland barn och unga i Sverige? Utvecklingen under perioden 1985-2014. In: Folkhälsomyndigheten, editor. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2018.
7. Folkhälsomyndigheten. Ängslan, oro eller Ångest Folkhälsomyndigheten: Folkhälsomyndigheten; 2018 [updated 2018-03-09; cited 2018 2018-05-05]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/folkhalsans-utveckling/halsa/psykisk-ohalsa/angslan-oro-eller-angest/>.
8. Eva Mörk AS, Helena Svaleryd. Hellre rik och frisk - Om familjebakgrund och barns hälsa. In: IFAU, editor. Uppsala: IFAU; 2015.
9. David M Cutler AL-M, Tom Vogl. Socioeconomic Status and Health: Dimensions and Mechanisms. In: Research NBoE, editor. Cambridge, Usa: National Bureau of Economic Research; 2008.
10. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom – Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017.
11. Lagercrantz S. Deprimerad kan få vänta länge på samtalsstöd 2015 [cited 2018 05-07]. Available from: <https://www.dagensmedicin.se/artiklar/2015/12/23/deprimerad-kan-fa-vanta-lange-pa-samtalsstod/>.
12. Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017;11:9.
13. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *The lancet Psychiatry*. 2016;3(5):415-24.
14. Lindh J. Långtidsbiverkningar av SSRI. *Läkartidningen*. 2009;106(9).
15. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs*. 2016;30(11):1019-41.
16. Peter Benno LB, Ingemar Emberg, Tore Midtvedt, Roland Möllby, Elisabeth Norin. Tarmfloran- Kroppens största organ, Ostadigt ekosystem som lätt kan tippa över. *Läkartidningen*. 2010;107(13):900-3.
17. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease: Cambridge University Press; 2005.

18. Jorup-Rönström C, Håkanson A, Persson A, Midtvedt T, Norin E. Feceskultur framgångsrik terapi vid *Clostridium difficile*-diarré. *Läkartidningen*. 2006;103(46):3603-5.
19. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *The Journal of nutrition*. 2008;138(9):1796S-800S.
20. Midtvedt A-C, Carlstedt-Duke B, Norin KE, Saxerholt H, Midtvedt T. Development of five metabolic activities associated with the intestinal microflora of healthy infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1988;7(4):559-67.
21. Peter Benno TM, Elisabeth Norin, Kristina Zachrisson. Prebiotika är föda för tarmfloran – till glädje och sorg för värden. *Läkartidningen*. 2010;107(13):904-6.
22. Peter Benno IE, Tore Midtvedt, Elisabeth Norin, Kristina Zachrisson. Probiotika – tarmens vänner eller fiender? *Läkartidningen*. 2010;107(13):907-9.
23. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews Immunology*. 2016;16(1):22-34.
24. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.
25. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Cytokines, stress, and depression*: Springer; 1999. p. 25-46.
26. Capuron L, Gunnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon- $\alpha$  in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(5):643-52.
27. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(5):445-52.
28. Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biological psychiatry*. 2009;66(5):407-14.
29. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *Journal of psychosomatic research*. 2015;79(3):175-84.
30. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA psychiatry*. 2014;71(12):1381-91.
31. Michopoulos V, Rothbaum AO, Jovanovic T, Almlil LM, Bradley B, Rothbaum BO, et al. Association of CRP genetic variation and CRP level with elevated PTSD symptoms and physiological responses in a civilian population with high levels of trauma. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(4):353-62.
32. Fernandes B, Steiner J, Bernstein H, Dodd S, Pasco J, Dean O, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Molecular psychiatry*. 2016;21(4):554.
33. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*. 2014;140(3):774.

34. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and anxiety*. 2013;30(4):297-306.
35. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, Aitchison KJ, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(3):377.
36. Eurelings LS, Richard E, Eikelenboom P, van Gool WA, van Charante EPM. Low-grade inflammation differentiates between symptoms of apathy and depression in community-dwelling older individuals. *International psychogeriatrics*. 2015;27(4):639-47.
37. Lindström GB. Hjärna, ryggmärg och nerver. In: *Vårdguiden*, editor. Stockholm: 1177 Vårdguiden; 2005.
38. Flowers SA, Ellingrod VL. The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease and Pharmacotherapy Management. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):910-6.
39. Friberg F. Dags för uppsats : vägledning för litteraturbaserade examensarbeten. Lund: Studentlitteratur; 2012.
40. utvärdering sbfmos. Utvärdering av metoder i

hälso- och sjukvården och

insatser i socialtjänsten. Stockholm: statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2017.

41. Mourad Ouzzani HH, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. 2016.
42. UTVÄRDERING SBFMOS. Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning

av randomiserade studier. Stockholm: STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK OCH SOCIAL UTVÄRDERING; 2014.

43. Statement S. STROBE checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies (combined). 2007.
44. Graneheim UH, Lundman B. Qualitative content analysis in nursing research: concepts, procedures and measures to achieve trustworthiness. *Nurse education today*. 2004;24(2):105-12.
45. (SBU) Sbfmu. Diagnostik och uppföljning av förstämningssyndrom. En systematiskt litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2012.
46. Socialstyrelsen. BDI (Becks Depression Inventory). In: Socialstyrelsen, editor. Stockholm: Socialstyrelsen; N/A.
47. Socialstyrelsen. MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
48. Nationalencyklopedin. Biomarkör Stockholm: Nationalencyklopedin; na [updated na; cited 2018 2018-05-09]. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/biomark%C3%B6r>.
49. Vetenskapsrådet. God forskningssed. 2017.
50. Henricson M. Vetenskaplig teori och metod : från idé till examination inom omvårdnad. Lund: Studentlitteratur; 2015.
51. 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*. 2017;61:50-9.

52. Cepeda MS, Katz EG, Blacketer C. Microbiome-gut-brain axis: Probiotics and their association with depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;29(1):39-44.
53. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016;32(3):315-20.
54. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2016;202:254-7.
55. 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;48:258-64.
56. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, et al. Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Beneficial Microbes*. 2015;7(2):153-6.
57. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;48:186-94.
58. Ruusunen A, Lehto SM, Mursu J, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J, et al. Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *Journal of affective disorders*. 2014;159:1-6.
59. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlökken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(8):1155-62.
60. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1394-401.e4.
61. Maes M, Kubera M, Leunis J-C, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *Journal of affective disorders*. 2012;141(1):55-62.
62. Messaoudi M, Violle N, Bisson J-F, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011;2(4):256-61.
63. 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. *British Journal of Nutrition*. 2011;105(5):755-64.
64. Jacka FN, Kremer PJ, Berk M, de Silva-Sanigorski AM, Moodie M, Leslie ER, et al. A Prospective Study of Diet Quality and Mental Health in Adolescents. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24805.
65. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*. 2009;1(1):6.

66. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal Of Clinical Nutrition*. 2006;61:355.
67. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(2).





## Bilagor

Bilaga 1. Ingående studier. B = bortfall, N = Studiepopulation

<b>Titel Första författare Pub. År Land</b>	<b>Studiedesign Utfallsmått</b>	<b>Syfte</b>	<b>Intervention- grupp</b>	<b>Kontrollgrupp</b>	<b>Huvudfynd</b>	<b>Risk för systematiska fel</b>
Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder.  Aizawa et al 2016 Japan	Fall-kontrollstudie RT-qPCR  Mäter vilka bakterier som förekommer i avföring, Operational Taxonomic Units (2)	Syftet med denna studie var att se om det var mindre antal av bakterierna Bifidobacterium samt Lactobacillus i patienter med Major Depressive Disorder (MDD) jämfört med kontrollgrupp	n=43 25 män och 18 kvinnor. Ålder: 39,4 B=n/a	n=57 22 män och 35 kvinnor Ålder: 42,8 B=n/a	Patienter med MDD hade signifikant lägre bifidobacterium antal i avföring (P=0.012) jämfört med kontrollgruppen.	Låg

<p>Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder. Akkasheh et al 2016 Iran</p>	<p>RCT  BDI</p>	<p>Att avgöra ifall det finns någon effekt av ett intag av probiotika gällande symptom för personer med Major Depressive Disorder (MDD)</p>	<p>n=20 Ej uppdelat mellan kön Ålder: 38,3 B=3</p>	<p>n=20 Ej uppdelat mellan kön Ålder: 36,2 B=2</p>	<p>Interventionsgruppen hade signifikant lägre totala nivåer på Beck Depression Inventory (P = 0.001) jämfört med kontrollgrupp</p>	<p>Låg</p>
<p>Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition Benton et al 2006 Storbritannien</p>	<p>RCT  POMS</p>	<p>Effekten på humör och minne efter intag av mjölk innehållande probiotika eller placebo</p>	<p>n=n/a Ej uppdelat mellan kön Ålder:n/a B=n/a</p>	<p>n=n/a Ej uppdelat mellan kön Ålder:n/a B=n/a</p>	<p>Förändrande inte humöret när man tittade på hela gruppen. Tittar man istället på den tredjedel som var mest deprimerade kunde man dock se att de i större utsträckning rapporterade sig själv som glada jämfört med deprimerade efter intag av probiotika.</p>	<p>Hög</p>
<p>Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression Cepeda et al 2017 USA</p>	<p>Registerstudie  PHQ-9</p>	<p>Avgöra om det finns en association mellan intag av probiotika och depression</p>	<p>n=2211 726 män och 1485 kvinnor Ålder: 48.2 B=0</p>	<p>n=15808 7805 män och 8003 kvinnor Ålder: 45,8 B=0</p>	<p>Användning av probiotika var inte associerat med lägre risk för depression (OR=0.82, 95% CI=0.61-1.1)</p>	<p>Låg</p>

<p>A Prospective Study of Diet Quality and Mental Health in Adolescents Jacka et al 2011 Australien</p>	<p>Prospektiv Kohort  PedsQL</p>	<p>Avgöra ifall det finns en association mellan diet och mental hälsa bland unga.</p>	<p>n=3040 Ej uppdelat mellan kön. Ålder: 11-18 B=986</p>	<p>n=n/a n/a Ålder: n/a B=n/a</p>	<p>Högre poäng vid mätning av hälsosam kost vid baslinje visade på en association med högre poäng på PedsQL skalan.</p>	<p>Låg</p>
<p>Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder Jiang et al 2015 Kina</p>	<p>Fall-kontrollstudie Taxonomic differences of fecal microbiota</p>	<p>Analyserar avföring för att se ifall det finns en skillnad i bakteriefloran mellan personer med MDD och en kontrollgrupp.</p>	<p>n=29 18 män och 11 kvinnor Ålder: 25.2 B=0</p>	<p>* n=17 n=30 9 män och 7 kvinnor 15 män och 15 kvinnor B=4 B=0</p>	<p>MDD gruppen hade högre nivåer av Enterobacteriaceae och Alistipes men lägre nivåer av Faecalibacterium. Studien visar på en association av högre andel potentiellt skadliga bakterier för patienter med depressiva symtom.</p>	<p>Låg</p>
<p>Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress</p>	<p>RCT  STAI HADS</p>	<p>Effekten av Lactobacillus casei shirota på fysiska och psykiska symtom på läkarstudenter inför prov</p>	<p>n=24 12 män och 11 kvinnor Ålder: 22.7 B=0</p>	<p>n=23 14 män och 10 kvinnor Ålder: 23.0 B=0</p>	<p>Kontrollgruppen hade signifikant högre nivåer av ångest vid mätning en dag innan prov jämfört med interventionsgruppen (p &lt;0.05). Interventionsgruppen hade även signifikant mindre fysiska symtom i form av vanliga mag- och förkylningsproblem vid självrapportering under interventions gång.</p>	<p>Låg</p>

Kato-Kataoka et al 2015 Japan						
Lost in translation? The potential psychobiotic Lactobacillus rhamnosus (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects Kelly et al 2017 Irland	Randomized Placebo controlled Cross-over  PSS BDI BAI PSQI SCL-90 (Coping Checklist) Cytokiner Kortisolnivåer	Avgöra om Lactobacillus rhamnosus (JB-1) har någon effekt på stress, fysiska och psykiska symtom samt hjärnaktivitets mönster hos friska individer.	** n=29 29 män Ålder: 24.59 B=0	** n=29 29 män Ålder: 24.59 B=0	Ingen effekt på interventionsgruppen innehållande friska individer efter tillskott av bakteriestammen L. rhamnosus vid mätning av stress, humör, ångest samt sömn.	Låg
Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut	Fall-kontrollstudie  Mäter nivåer av IgM och IgA	Mäta ifall det fanns en skillnad mellan fall och kontrollgrupp gällande IgA och IgM respons i kroppen hos personer med kronisk depression.	n=112 53 män och 59 kvinnor Ålder: 44.2 B=0	n=28 10 män och 18 kvinnor Ålder: 39.6 B=0	Förekomsten av IgM och IgA på Lipopolysackarider (LPS) som förekommer på gramnegativa bakteriers yta var signifikant högre hos individer med depression jämfört med "normal" kontroll.	Låg

Maes et al 2012 Belgien						
Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers Messaoudi et al 2011 Frankrike	RCT Hopkins Symptom checklist-90 HADS PSS (CCL) Urinary free cortisol	Effekten av probiotika på ångest, depression, stress samt hanterbarhet (coping strategies) hos friska individer.	n=26 7 män och 19 kvinnor Ålder: 42.4 B=0	n=29 7 män och 22 kvinnor Ålder: 43.2 B=0	Tillskott av Lactobacillus helveticus R0052 samt Bifidobacterium longum R0175 hos interventionsgruppen hade mindre symtom av stress, depression (p <0.05) samt ångest (p <0.06)	Låg
Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects	RCT HADS Urinary free cortisol	Sekundär analys av tidigare studie (se ovan) där man tittat på effekten av probiotika på en subgrupp med urinary free cortisol nivåer under 50 ng/ml för att mäta psykisk hälsa.	n=26 7 män och 19 kvinnor Ålder: 42.4 B=0	n=29 7 män och 22 kvinnor Ålder: 43.2 B=0	Hos individer med mindre än 50 ng/ml av "urinary free cortisol" vid baslinje fanns det en signifikant förbättring vid tillskott av Lactobacillus helveticus R0052 samt Bifidobacterium longum R0175 vid mätning av ångest och depression.	Låg

Messaoudi et al 2011 Frankrike						
Correlation between the human fecal microbiota and depression Naseribafrouei et al 2014 Norge	Fall-kontrollstudie  Taxonomic levels	Undersöka en möjlig korrelation mellan bakteriefloran i avföring och depression.	n=37 17 män och 20 kvinnor Ålder: 49.2 B=0	n=18 9 män och 11 kvinnor Ålder: 46.1 B=0	Det fanns en överrepresentation av Oscillibacter hos individer med depression. Oscillibacter har valeriansyra som slutprodukt vilket liknar uppbyggnaden av GABA. Det kan därför finnas en association mellan valeriansyra som binder sig till GABA-receptorer och då orsakar inflammation.	Låg
A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome Rao et al 2009 Kanada	RCT  BAI BDI	Avgöra ifall tillförsel av probiotika har någon effekt på depression och ångestsymtom.	n=16 n/a Ålder: n/a B=2	n=19 n/a Ålder: n/a B=2	Hos individer med kroniskt trötthetssyndrom som fick ett tillskott av Lactobacillus casei Shirota fanns en signifikant förbättring vid mätning av ångest jämfört med kontroll.	Låg
Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated	Retrospektiv tvärsnittsstudie	Avgöra ifall det fanns någon association mellan kostmönster och depression	n=1003 1003 män Ålder: 56.1 B=0	n=n/a n/a Ålder: n/a B=n/a	Att följa ett hälsosamt kostmönster är associerat med en mindre risk att bli utskriven från sjukhus med diagnosen depression. Västerländsk diet	Låg

depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men Ruusunen et al 2014 Finland	Human Population Laboratory Depression Scale (HPL-D)  food frequency questionnaire (FFQ)				var även associerat med en högre prevalens av depressiva symptom (OR: 1.41; 95% CI: 1.08, 1.84; P <0.011)	
A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood Steenbergen 2015 Nederländerna	RCT  LEIDS-r	Se till ifall probiotika hade någon effekt på kognitiv reaktivitet för personer utan depression.	n=20 Ej uppdelat mellan kön Ålder: 19.7 B=0	n=20 Ej uppdelat mellan kön Ålder: 21.5 B=0	Interventionsgruppen hade efter intag av probiotika innehållande Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W37, Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W24, and Lactococcus lactis (W19 and W58) mindre negativa och aggressiva tankar som är associerat med depression.	Låg
Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity Tillisch et al	RCT  MRI för att mäta hjärnaktivitet.	Effekt av probiotika på hjärnaktivitet och känslomässiga uppmärksamhetstest hos friska kvinnor	n=12 Endast kvinnor i studien Ålder:n/a B=0	*** n=11 (NFM) n=13 (C) Endast kvinnor i studien Ålder:n/a B=0	Efter intag av Bifidobacterium animalis subsp Lactis, Streptococcus thermophiles, Lactobacillus bulgaricus, and Lactococcus lactis subsp Lactis. kunde man hos interventionsgruppen bestående	Medel Hög

2013 USA					av friska kvinnor se en förändring i området i hjärnan som kontrollerar hantering av känslor.	
-------------	--	--	--	--	---	--

\*Kontroll bestod av en grupp som var diagnostiserade med MDD (17) och en grupp med icke diagnostiserade (30).

\*\*Cross-over där interventionsgruppen även var kontrollgruppen.

\*\*\*Kontroll bestod av två grupper. En som fick en icke fermenterad mjölkdryck och en kontroll utan någon intervention.



