

Τίτλος Ερευνητικού Πρωτοκόλλου:

“Η επίδραση των ψυχοβιοτικών παραγόντων στην καταθλιπτική και αγχώδη συμπτωματολογία και στο ανοσολογικό προφίλ. Μια διπλά τυφλή κλινική δοκιμή με χρήση εικονικού φαρμάκου.”

Επιβλέπων Καθηγητής: Ρίζος Εμμανουήλ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές αποτελούν τις συχνότερες ψυχικές νόσους στον Γενικό Πληθυσμό με υψηλή συννοσηρότητα με σωματικές νόσους. Στα μισά και πλέον περιστατικά ασθενών με κατάθλιψη, δεν επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων με τις προτεινόμενες θεραπευτικές στρατηγικές φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Επιπρόσθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στις παραπάνω διαταραχές, συχνά έχουν ως αποτέλεσμα δυσαρέσκεια του ασθενούς με συνακόλουθη πλημμελή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, ενώ εμφανίζονται και ιατρικές επιπλοκές από πολλά συστήματα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, γίνεται εμφανής η άμεση και επιτακτική ανάγκη για εξερεύνηση νέων βιολογικών θεραπευτικών επιλογών, ως εναλλακτικών -ή και βασικών- προσεγγίσεων θεραπείας.

Η σημασία της αμφίδρομης επικοινωνίας μεταξύ του εγκεφάλου και του εντέρου αναγνωρίζεται σε όλο και μεγαλύτερο βαθμό, από μελέτες που συνδέουν τη δυσλειτουργία εντέρου-εγκεφαλικού άξονα, με την εμφάνιση ψυχικών ασθενειών. Εντερο-εγκεφαλικός άξονας, ονομάζεται το σύμπλοκο δίκτυο αμφίδρομης αλληλεπίδρασης, μεταξύ εντέρου και κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτή η εντερο-εγκεφαλική επικοινωνία διαμεσολαβείται από νευρο-ενδοκρino-ανοσολογικούς μηχανισμούς. Το πνευμονογαστρικό νεύρο αποτελεί σημαντικό διάυλο επικοινωνίας, όχι όμως και αποκλειστικό, αφού αλληλεπιδράσεις εντερικής μικροχλωρίδας και κεντρικού νευρικού συστήματος έχουν παρατηρηθεί σε ζώα, ακόμα και κατόπιν βαγοτομής. Ο άξονας επικοινωνίας εμπλουτίζεται περαιτέρω μέσω ενεργοποίησης του μηχανισμού της φλεγμονής. Αρκετές ψυχικές νόσοι έχουν συσχετιστεί με αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Το ανοσοποιητικό σύστημα συμμετέχει αμφίδρομα στην εντερο-εγκεφαλική επικοινωνία και είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στην κατάθλιψη.

Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι η εντερική μικροχλωρίδα, ένα σημαντικό κομμάτι του εντερο-εγκεφαλικού άξονα, ρυθμίζει τη γνωστική λειτουργία και τη συμπεριφορά μέσω ενδοκρινικών, ανοσολογικών, και άλλων μηχανισμών (ρύθμιση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επίδραση στον άξονα HPA, ρύθμιση της σύνθεσης νευροδιαβιβαστών κ.λπ.). Μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η ΔΕΠΥ, οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, η ΔΜΤΣ, τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης και η σχιζοφρένεια συνδέονται όλα με αλλαγές της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος, καθώς και μεταβολιτών που παράγονται από βακτήρια της μικροχλωρίδας.

Ως ψυχοβιοτικά ορίζονται ζωντανοί μικρο-οργανισμοί, η κατανάλωση των οποίων σε επαρκή ποσότητα έχει ευεργετικά οφέλη στην υγεία πασχόντων από ψυχικές διαταραχές. Η τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας που μπορεί να επιτευχθεί μέσω χορήγησης ψυχοβιοτικών παραγόντων, φαίνεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία να έχει θεραπευτική δράση στην αντιμετώπιση ψυχικών νόσων, όπως η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές. Πρόσφατες μελέτες ενισχύουν τον ευεργετικό ρόλο των ψυχοβιοτικών, ως ενεργών συστατικών της φυσιολογίας του ξενιστή, τα οποία επιδρώντας στο νευρικό σύστημα, υποκινούν ψυχολογικές διεργασίες και συμπεριφορικές αλλαγές. Ωφέλιμα αποτελέσματα σε ψυχιατρικές διαταραχές έχουν παρατηρηθεί τόσο σε προκλινικές μελέτες σε ζώα, όσο και σε ανθρώπους, με ανάγκη όμως για περαιτέρω διερεύνηση μέσω διεξαγωγής τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Τα ψυχοβιοτικά πιθανώς ανακουφίζουν τα συμπτώματα άγχους και διάθεσης, μέσω περιορισμού των προφλεγμονωδών κυτοκινών και μείωσης της συστηματικής φλεγμονής. Η βελτίωση της σύνθεσης της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να οδηγήσει σε διαφύλαξη της ακεραιότητας του εντερικού τοιχώματος και μείωση της, οφειλόμενης σε βακτηριακή μετάθεση, ανοσολογικής απάντησης. Τελευταίος πιθανός μηχανισμός δράσης των ψυχοβιοτικών, που

αναφέρεται στη βιβλιογραφία είναι η βελτίωση της διατροφικής κατάστασης (nutritional status) του ξενιστή, για παράδειγμα μέσω αύξησης της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου ή/και συνεπικουρώντας στην απορρόφηση και σύνθεση θρεπτικών συστατικών.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη των επιδράσεων της χορήγησης ψυχοβιοτικών παραγόντων στην καταθλιπτική και αγχώδη συμπτωματολογία, με την πιθανή βελτίωση των ανωτέρω συμπτωμάτων να αποτελεί ένδειξη για αναζήτηση διαφορετικών και επιπρόσθετων (πέρα των ήδη δηλαδή χρησιμοποιούμενων) θεραπευτικών επιλογών των ασθενών αυτών. Επίσης, θα μελετηθούν οι πιθανές μεταβολές στο ανοσολογικό προφίλ και τους δείκτες φλεγμονής των ασθενών αυτών, πριν και μετά τη χορήγηση των ψυχοβιοτικών σκευασμάτων.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ – ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

Στα πλαίσια αυτής της διπλά τυφλής κλινικής δοκιμής με χρήση εικονικού φαρμάκου, θα πραγματοποιηθεί σύγκριση μεταξύ πειραματικής ομάδας και ομάδας ελέγχου, αναφορικά με τους παράγοντες:

1. Καταθλιπτική – Αγχώδης συμπτωματολογία, όπως καταγράφονται σε διεθνώς αναγνωρισμένα, σταθμισμένα για την ελληνική γλώσσα ερωτηματολόγια, καθώς και από κλινική ψυχιατρική συνέντευξη,
2. Δείκτες χρόνιας φλεγμονής, όπως αυτή μπορεί να διαπιστωθεί από την παρουσία φλεγμονωδών διαμεσολαβητών στο περιφερικό αίμα

κατά την πρώτη αξιολόγηση, 4 εβδομάδες και 12 εβδομάδες, μετά τη χορήγηση σκευάσματος ψυχοβιοτικών παραγόντων (πειραματική ομάδα) ή τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου – placebo (ομάδα ελέγχου).

ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόκειται για μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη της επίδρασης ψυχοβιοτικών παραγόντων στην αγχώδη και καταθλιπτική συμπτωματολογία.

ΠΗΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ – ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Για τη μελέτη θα ληφθούν ασθενείς που προσέρχονται στα Καρδιολογικά, Γαστρεντερολογικά και Δερματολογικά Εξωτερικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου “Αττικών”. Οι ασθενείς, που θα πληρούν τα κριτήρια επιλογής, θα ενημερώνονται αναλυτικά για τη μελέτη, θα παραλαμβάνουν το Πληροφοριακό Δελτίο, θα υπογράφουν το Δελτίο Συγκατάθεσης και θα ενσωματώνονται στη μελέτη με έναν κωδικό αναγνώρισης.

Υπολογίζεται ότι κάθε μήνα προσέρχονται περίπου 150 ασθενείς στα Εξωτερικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου “Αττικών”. Προκύπτει έτσι ένας ικανός αριθμός ασθενών προς εισαγωγή στο ερευνητικό πρωτόκολλο κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης. Για τη διεξαγωγή της μελέτης, απαραίτητο κρίνεται, από αυτούς να απομονωθούν τουλάχιστον 64 ασθενείς με καταθλιπτική ή/και αγχώδη συμπτωματολογία. Τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των ασθενών προσδιορίζονται ως ακολούθως.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Κριτήρια επιλογής:

1. Παρουσία καταθλιπτικής – αγχώδους συμπτωματολογίας κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη, και συγκεκριμένα τιμή της HADS-D ≥ 8 ή/και τιμή της HADS-A ≥ 8 .
2. Ηλικία 18-85 ετών.
3. Επίσκεψη στα Καρδιολογικά, Γαστρεντερολογικά και Δερματολογικά Εξωτερικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου “Αττικών”.

Κριτήρια αποκλεισμού:

1. Απουσία καταθλιπτικής – αγχώδους συμπτωματολογίας κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη, και συγκεκριμένα τιμή της HADS-D < 8 ή/και τιμή της HADS-A < 8.
2. Ηλικία < 18 ετών ή ηλικία > 85 ετών.
3. Ιστορικό κατά το παρελθόν διάγνωσης ψυχιατρικών διαταραχών, όπως Διαταραχές στο φάσμα Σχιζοφρένειας και άλλων Ψυχωτικών Διαταραχών, Διπολικές και συνδεόμενες διαταραχές, λοιπές Συναισθηματικές Διαταραχές, Διαταραχές Σίτισης και Πρόσληψης Τροφής και Διαταραχές συνδεόμενες με ουσίες και Εθιστικές διαταραχές, όπως αυτές περιγράφονται στο Διαγνωστικό Εγχειρίδιο DSM-5.
4. Παρουσία κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη, ψυχιατρικών διαταραχών, όπως Διαταραχές στο φάσμα Σχιζοφρένειας και άλλων Ψυχωτικών Διαταραχών, Διπολικές και συνδεόμενες διαταραχές, Διαταραχές Σίτισης και Πρόσληψης Τροφής και Διαταραχές συνδεόμενες με ουσίες και Εθιστικές διαταραχές, όπως αυτές περιγράφονται στο Διαγνωστικό Εγχειρίδιο DSM-5.
5. Παρουσία κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη, μείζονων διαταραχών του εντέρου, όπως αυτές περιγράφονται στο Διαγνωστικό Εγχειρίδιο ICD-10 (K50-K52, K55-K64).
6. Ιστορικό εγκυμοσύνης τους τελευταίους 2 (δύο) μήνες από την ένταξη στη μελέτη.
7. Γαλουχία κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη.
8. Έκθεση σε ψυχοτρόπο φαρμακευτική αγωγή (ATC code: N03-, N05-, N06-) τους τελευταίους 6 (έξι) μήνες από την ένταξη στη μελέτη, για οποιοδήποτε λόγο.
9. Έκθεση σε ανοσοτροποποιητική ή αντινεοπλασματική φαρμακευτική αγωγή (ATC code: L01-, L03-, L04-) τους τελευταίους 6 (έξι) μήνες από την ένταξη στη μελέτη, για οποιοδήποτε λόγο.
10. Έκθεση σε αντιβιοτική, αντιμυκητιασική, αντιμυκοβακτηριδιακή ή αντική φαρμακευτική αγωγή, καθώς και σε άνοσους ορούς ή ανοσοσφαιρίνες (ATC code: J01-, J02-, J04-, J05-, J06-) τους τελευταίους 3 (τρεις) μήνες από την ένταξη στη μελέτη, για οποιοδήποτε λόγο.
11. Διάγνωση ενεργού λοιμώξεως οποιασδήποτε εστίας, τον τελευταίο 1 (ένα) μήνα από την ένταξη στη μελέτη.
12. Διάγνωση λοίμωξης από SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), τις τελευταίες 35 (τριανταπέντε) ημέρες από την ένταξη στη μελέτη.
13. Κλινική απόφαση ανάγκης χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής με αντικαταθλιπτική ή αγχολυτική δράση, προς αντιμετώπιση της καταθλιπτικής ή αγχώδους συμπτωματολογίας κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη.
14. Έναρξη ψυχοθεραπείας τις τελευταίες 12 (δώδεκα) εβδομάδες από την ένταξη στη μελέτη ή κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη.

ΕΚΘΕΣΕΙΣ – ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Κατά το χρόνο εισαγωγής στη μελέτη (t^0), θα διενεργηθεί κλινική ψυχιατρική συνέντευξη με σκοπό τον προσδιορισμό καταλληλότητας των ασθενών προς ένταξη στη μελέτη με βάση τα ανωτέρω κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού. Κατά την κλινική συνέντευξη θα ζητηθούν δημογραφικά και κλινικά στοιχεία, προς ανίχνευση λοιπής ψυχοπαθολογίας. Στη συνέχεια, θα χορηγηθεί σταθμισμένο ψυχομετρικό ερωτηματολόγιο για την ποιοτική και ποσοτική εκτίμηση καταθλιπτικής – αγχώδους συμπτωματολογίας, και συγκεκριμένα το ερωτηματολόγιο ανίχνευσης καταθλιπτικής και αγχώδους συμπτωματολογίας (HADS).

Στον ίδιο χρόνο (t^0), θα ληφθεί δείγμα αίματος στο οποίο, είτε σε μορφή πλήρους αίματος, είτε σε μορφή φυγοκεντρημένου ορού, είτε συγχρόνως, είτε μετά από αποθήκευση σε θερμοκρασία -20 °C, θα διενεργηθεί προσδιορισμός των ακόλουθων παραγόντων:

- α) Γενική εξέταση αίματος
- β) Μέτρηση των κυτοκινών: IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, TNF-α
- δ) CRP
- ε) επίπεδα BDNF πλάσματος

Κατόπιν τούτου, και μετά τη συγκατάθεσή τους, τα άτομα θα χωριστούν, σύμφωνα με το πρωτόκολλο κάθε διπλά τυφλής μελέτης, σε δύο ομάδες, την πειραματική ομάδα και την ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς της πειραματικής ομάδας θα χορηγηθεί σκεύασμα ψυχοβιοτικών παραγόντων. Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου θα χορηγηθεί σκεύασμα εικονικού φαρμάκου.

Τα σκευάσματα (σε μορφή κοκκίων για πόσιμο εναιώρημα) θα χορηγούνται με από του στόματος λήψη, 1 φορά/ημέρα, στα πλαίσια ψυχιατρικής αξιολόγησης και παρακολούθησης από τη Β' Ψυχιατρική Κλινική ΠΓΝ "Αττικόν".

Τα συστατικά των ψυχοβιοτικών σκευασμάτων παρουσιάζονται παρακάτω, ενώ τα σκευάσματα placebo δεν περιέχουν κανένα από τα πιο κάτω θεραπευτικά συστατικά, περιέχουν όμως τα ίδια έκδοχα.

Θεραπευτικό συστατικό	Περιεκτικότητα ανά stick
Μαγνήσιο	75 mg (20% NRV)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	Not Less Than 1×10^9 CFU
Φρουκτοολιγοσακχαρίτες	100 mg
Εκχύλισμα σαφράν	28 mg

Σε χρόνους (t^1) και (t^2), μετά την πάροδο 4 (τεσσάρων) εβδομάδων και 3 (τριών) μηνών αντίστοιχα, θα χορηγηθεί ξανά το ερωτηματολόγιο ανίχνευσης καταθλιπτικής και αγχώδους συμπτωματολογίας HADS. Θα ληφθεί, επίσης, δείγμα αίματος (με μέθοδο δειγματοληψίας ίδια όπως στον χρόνο t_0), στο οποίο θα προσδιοριστούν οι παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω.

ΚΥΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗ

Με βάση τα διεθνή ερευνητικά δεδομένα, αναμένεται βελτίωση της καταθλιπτικής και της αγχώδους συμπτωματολογίας και του ανοσολογικού προφίλ των ασθενών, και στους δύο πληθυσμούς πειραματικής ομάδας και ομάδας ελέγχου, μετά τη χορήγηση ψυχοβιοτικού φαρμακευτικού σκευάσματος, αλλά και εικονικού φαρμάκου. Η βελτίωση της συμπτωματολογίας θα αξιολογηθεί μέσω των απαντήσεων των ασθενών στο ερωτηματολόγιο HADS, ενώ του ανοσολογικού προφίλ μέσω μεταβολών στις τιμές των δεικτών χρόνιας φλεγμονής, στοιχεία τα οποία θα ερωτώνται, καταγράφονται και εξετάζονται, κατά τα follow-ups. Η βελτίωση αυτή, αν και αναμένεται και στις δύο ομάδες (ασθενών και μαρτύρων), προβλέπεται να είναι μεγαλύτερη στον πληθυσμό της πειραματικής ομάδας (που θα λάβει δηλαδή σκεύασμα ψυχοβιοτικών παραγόντων), σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΣΥΓΧΥΤΙΚΟΙ (CONFOUNDING) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες:

- Το φύλο.
- Η ηλικία.

- Το κάπνισμα.
- Το αλκοόλ.
- Οι συνήθειες των ασθενών, αναφορικά με την άσκηση.
- Οι διατροφικές συνήθειες των ασθενών.
- Ο δείκτης μάζας σώματος των ασθενών.
- Η ποιότητα και η ποσότητα του ύπνου των ασθενών.
- Οι διαφορετικοί φαινότυποι της καταθλιπτικής διαταραχής κάθε ασθενούς, κατά DSM-5 (με αγχώδη ψυχική καταπόνηση, με μικτά γνωρίσματα, με μελαγχολικά γνωρίσματα, με άτυπα γνωρίσματα, με ψυχωτικά γνωρίσματα σύμφωνα με τη διάθεση, με ψυχωτικά γνωρίσματα ασύμφωνα με τη διάθεση, με κατατονία, με περιγεννητική έναρξη, με εποχιακή κατανομή).

ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι το τελικό σκορ της καταθλιπτικής – αγχώδους συμπτωματολογίας, με βάση το ερωτηματολόγιο HADS. Το αρχικό σκορ, εφόσον πρόκειται περί τυχαιοποιημένης μελέτης, θα είναι περίπου το ίδιο στις δύο ομάδες (πειραματική και ελέγχου). Με βάση τη βιβλιογραφία, αναμένεται στην ομάδα ελέγχου μία σχετική μείωση του σκορ της κλίμακας κατά 25%, ενώ στην πειραματική ομάδα μια μείωση της τάξης του 40%. Με βάση τα παραπάνω, η αναμενόμενη διαφορά θα είναι της τάξης του 15%, με τυπική απόκλιση ~ 20%. Με δεδομένα ότι: η τυχαιοποίηση στις ομάδες θα είναι 1:1, το επίπεδο σημαντικότητας θα τεθεί στο $p=0.05$ και 3, και ότι η ισχύς της μελέτης θα καθοριστεί στο 0.8 (όπως η ισχύς ορίζεται στην πλειοψηφία των κλινικών μελετών), θα χρειαστούν 29 ασθενείς ανά ομάδα. Εφόσον μπορεί να υπάρχει ένα ποσοστό 10% ασθενών που θα χαθούν στην παρακολούθηση, ο αριθμός ασθενών ανά ομάδα προτείνεται να είναι 32.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Με βάση τα παραπάνω η βασική στατιστική ανάλυση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου θα πραγματοποιηθεί με το t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα, εκτός και αν η μεταβλητή δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή, οπότε θα πραγματοποιηθεί με το μη παραμετρικό Mann-Whitney test.

Πέραν τούτου, εφόσον υπάρχουν τρεις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στους χρόνους t^1 , t^2 και t^3 , το πρωτογενές καταληκτικό σημείο θα αναλυθεί επίσης με ανάλυση διασποράς με τις τρεις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, ως within subjects factor και τις δύο ομάδες, ως between subjects factor. Θα ληφθεί ακόμα υπόψη και η αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο παραγόντων. Αυτό θα οδηγήσει στις ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των μετρήσεων για την κάθε ομάδα, καθώς και στη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων για την κάθε μέτρηση. Η ίδια διαδικασία θα επαναληφθεί για όλες τις αναφερόμενες βιοχημικές μεταβλητές, όπου κάθε φορά η παράμετρος θα θεωρείται η εξαρτημένη μεταβλητή.

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Θα είναι μια μελέτη διάρκειας 2 ετών. Τον πρώτο χρόνο θα γίνει βιβλιογραφική ανασκόπηση και δειγματοληψία ασθενών. Το δεύτερο χρόνο θα ακολουθήσει η εργαστηριακή ανάλυση των παραμέτρων και η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E., 2005. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch. Gen. Psychiatry 62, 593–602.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>.

2. Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry* 2002;159(8):1354e60.
3. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther* 2012;34(1):113e23.
4. Dinan, T.G., Stanton, C. and Cryan, J.F., 2013. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry* 74: 720-726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
5. Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T.G., Cryan, J.F. and Burnet, P.W.J., 2016. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gutbrain signals. *Trends in Neurosciences* 39: 763-781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
6. Bravo, J. A. et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 108, 16050–16055, <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108> (2011).
7. Burokas, A. et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol. Psychiatry* 82, 472–487, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031> (2017).
8. Davis, D. J. et al. *Lactobacillus plantarum* attenuates anxiety-related behavior and protects against stress-induced dysbiosis in adult zebrafish. *Sci. Rep.* 6, 33726, <https://doi.org/10.1038/srep33726> (2016).
9. Niu, Y. et al. Pre-gestational intake of *Lactobacillus helveticus* NS8 has anxiolytic effects in adolescent Sprague Dawley offspring. *Brain Behav.* <https://doi.org/10.1002/brb3.1714> (2020).
10. Culpepper, T. et al. *Bifidobacterium bifidum* R0071 decreases stress-associated diarrhoea-related symptoms and self-reported stress: a secondary analysis of a randomised trial. *Benef. Microbes* 7, 327–336, <https://doi.org/10.3920/BM2015.0156> (2016).
11. Schmidt, K. et al. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 232, 1793–1801, <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3810-0> (2015).
12. Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A. & Colzato, L. S. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav. Immun.* 48, 258–264, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003> (2015).
13. Tillisch, K. et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 144, 1394–1401, 1401 e1391-1394, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043> (2013)
14. Jameson, K.G. and Hsiao, E.Y., 2018. Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter. *Trends in Neurosciences* 41: 413-414. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.04.001>.
15. Sun, J. and Chang, E.B., 2014. Exploring gut microbes in human health and disease: pushing the envelope. *Genes and Diseases* 1: 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2014.08.001>.
16. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141:599–609.e3.
17. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*. 2013;11:200-216. doi:10.1186/1741-7015-11-200.
18. Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion. CNS Disord*. 2014;16. doi:10.4088/PCC.13m01579.
19. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701–712

20. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–56
21. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:664–675.
22. Maes M, Kubera M, Leunis J-C, et al. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*. 2012;141:55–62.
23. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*. 2005;64:533–538.
24. Dupont WD, Plummer WD: "Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program", *Controlled Clinical Trials* 1990; 11:116-28.