CZUCHRYTA, Paulina, BABIAK, Rafał, BAJAK, Karolina, DOMAŃSKA, Anastazja, GAWĘDA, Agnieszka, GRABEK, Agata, RUTKOWSKA, Julia, RZĘSA-TOKARCZYK, Żaneta, SKOREK, Klaudia & URBAŃCZYK, Agnieszka. Major depression disorder - etiology and treatment. Journal of Education, Health and Sport. 2023;37(1):99-118. eISSN 2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.37.01.008
https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43937
https://zenodo.org/record/8007824

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343.
Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).
Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. L.p. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.
Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 10.05.2023. Revised: 05.06.2023. Accepted: 05.06.2023. Published: 10.06.2023.

Major depression disorder: etiology and treatment

Paulina Czuchryta[1], Rafał Babiak[1], Karolina Bajak[1], Anastazja Domańska[1], Agnieszka Gawęda[1], Agata Grabek[1], Julia Rutkowska[2], Żaneta Rzęsa-Tokarczyk[3], Klaudia Skorek[1], Agnieszka Urbańczyk[2]

Paulina Czuchryta - https://orcid.org/0009-0003-2620-4300, paulinaczuchryta651@gmail.com

Rafał Babiak - https://orcid.org/0009-0000-2602-1406, r-babiak@wp.pl
Karolina Bajak - https://orcid.org/0009-0006-2486-6388, karolab370@gmail.com
Anastazja Domańska - https://orcid.org/0009-0001-8332-120X, anastazja.domanska@wp.pl
Agnieszka Gawęda - https://orcid.org/0009-0000-6960-1531, agniecha.gaweda@gmail.com
Agata Grabek - https://orcid.org/0009-0007-6855-7410, agatag822@gmail.com
Julia Rutkowska - https://orcid.org/0009-0001-8606-3680, rutkowska.julia@icloud.com
Żaneta Rzęsa-Tokarczyk - https://orcid.org/0009-0008-6161-5160, rzesazaneta@gmail.com
Klaudia Skorek - https://orcid.org/0009-0002-9131-1017, k.skorek27@gmail.com
Agnieszka Urbańczyk - https://orcid.org/0009-0000-1964-1340, agnieszka_urbanczyk1@wp.pl

1) Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
2) Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie, ul. Stanisława Staszica 16, 20-400 Lublin

3) Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Osiedle Złotej Jesieni 1, 31-826 Kraków

Corresponding author: Paulina Czuchryta, paulinaczuchryta651@gmail.com

Abstract

Introduction and purpose: The problem of major depression disorder (MDD) affects more and more people. In a few years, it may become the most common disease after cardiovascular diseases and cancer. MDD are manifested by a depressed mood, decreased energy, loss of interest and the ability to enjoy life, as well as a number of other additional symptoms. Untreated MDD can lead to disability. This entails not only consequences for the sick person but also increased social costs. That is why it is so important to know the causes of its formation and to look for new therapeutic methods.

State of knowledge: The development of MDD is influenced by genetic factors, inflammatory factors and hormonal disorders, changes in the structure of the brain, disorders in neurotransmission. The microbiome-gut-brain axis affects mood regulation and neurotransmission in the brain. Bacteria such as *Escherichia, Shigella, Enterococcus, Streptococccus, Alistipes, Parabacterioides, Veillonella* have been identified as having a potential negative effect on the development of MDD and response to treatment. The use of probiotics containing Lactobacillus helveticus R0052, Bifidobacterium longum and Clostridium butyricum MIYAIRI 588 may help reduce the symptoms of MDD. In recent years, the US Food and Drug Administration (FDA) has approved the intranasal preparation of esketamine for the treatment of treatment-resistant depression and major depressive disorder with severe suicidal thoughts. Unlike other antidepressants, it has a quick effect on reducing symptoms.

Summary: Due to the global problem of MDD, further research is needed to better understand the mechanisms of its formation. Particular attention should be paid to the influence of microbiota.

Key words: major depression disorder, microbiota, esketamine

Wprowadzenie

Depresja jest coraz częściej diagnozowaną chorobą należącą do zaburzeń nastroju a tym samym jedną z najczęściej występujących chorób psychiatrycznych na świecie. Może dotyczyć każdego, bez względu na wiek i płeć, przy czym dwukrotnie częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. [1, 2] Według danych WHO na depresje cierpi około 280 milionów ludzi na całym świecie, czyli około 3,8% populacji. [3] Szacunkowo nawet około 20% populacji w którymś momencie swojego życia może zmagać się z depresją. [4] Cechuje ją szereg objawów przy czym na pierwszy plan wg ICD-10 wysuwają się obniżenie nastroju, utrata zainteresowań i anhedonia oraz zmniejszenie energii przyczyniające się często do wycofania pacjenta z życia społecznego. [1] Nasilenie objawów depresji bywa bardzo zróżnicowane, od łagodnego obniżenia nastroju po ciężki epizod depresyjny z objawami psychotycznymi. Warto zauważyć że obniżenie nastroju może wynikać z reakcji organizmu na sytuację życiową. [5, 6] Natomiast nie u każdej osoby doświadczającej stresogennego doświadczenia życiowego rozwinie się depresja. [6] Powoduje gorsze funkcjonowanie w rodzinie, szkole czy też pracy. Część osób zmagających się z depresją dokona samobójstwa. [1, 2, 3] Problem ten dotyczy ponad 700 000 osób rocznie w skali świata. [3] Warto zauważyć, że zaburzenia depresyjne są swego rodzaju wyzwaniem dla państwa w sferze gospodarczo-finansowej. Pacjenci z depresją często w wyniku choroby nie są w stanie pracować, przez co znaczna ich część korzysta z zasiłków chorobowych. W dalszym ciągu znaczna cześć chorych nie podejmuje leczenia z obawy przed stygmatyzacją ze strony społeczeństwa. [2] Depresja może również współwystępować z przewlekłymi chorobami somatycznymi jak też z innymi zaburzeniami psychicznymi, takimi jak zaburzenia lękowe. [7]

Opis stanu wiedzy

Przyczyny rozwoju depresji

Mechanizmy powstawania depresji są wieloczynnikowe (środowiskowe, społeczne, psychologiczne, biologiczne). [6] Uważa się, że u podstaw jej rozwoju leżą czynniki molekularne i komórkowe wchodzące w interakcje z czynnikami środowiskowymi. [8] Coraz

więcej badań wskazuję na potencjalne jej przyczyny, jednak nadal nie wyjaśniono w pełni jej etiologii. [9] W celu wykazania interakcji pomiędzy etiologią choroby a jej leczeniem trzeba wziąć pod uwagę wszystkie jej przyczyny. [6]

Czynniki genetyczne

Warto zwrócić uwagę w depresji na jej podłoże neurobiologiczne i genetyczne, aby zrozumieć patofizjologię choroby i wybór sposobu jej leczenia. [10] Chociaż czynniki genetyczne odgrywają pewną rolę to nie można uznać depresji za chorobę genetyczną. [6] Wyniki dostępnych badań wskazują geny mające wpływ na podatność zachorowania na zaburzenia depresyjne, jednak to efekt łączny wielu genów wpływa na wystąpienie tej jednostki chorobowej. [9] Do zmian genetycznych związanych z powstawaniem depresji należy między innymi: polimorfizm w genie receptora glukokortykoidowego NR3C1, genie monoaminooksydazy A, genie kinazy syntazy glikogenu-3β (która odgrywa kluczową rolę w fosforylacji i regulacji enzymów metabolicznych) oraz genu receptora metabotropowego glutaminianu grupy 2 (GRM3). Identyfikacja genów może pomóc w ocenie odpowiedzi na leczenie antydepresyjne. Badania wykazały powiązania pomiędzy długim allelem 5HTTLPR a zwiększoną odpowiedzią na selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz zmniejszenie występowania i nasilenia skutków ubocznych podczas ich stosowania. Kolejna zależność występuję pomiędzy krótkim allelem 5HTTLPR a zwiększeniem działań niepożądanych wywoływanych przez paroksetynę a zmniejszeniem skutków ubocznych mirtazapiny. Również zmienność gentyczna genu katecholo-O-metylotransferazy związana jest z odpowiedzą kliniczną podczas stosowanie niektórych leków antydepresyjnych. [10]

Czynniki zapalne i hormonalne

W etiopatogenezie depresji odgrywają również rolę czynniki zapalne. U osób narażonych na przewlekły stres, zmęczenie, przygnębienie występuje zwiększone wytwarzanie i wydzielanie cytokin prozapalnych. [10, 11] Co ciekawe u około 30% ludzi leczonych rekombinowanymi interferonami [7] oraz cytokinami i induktorami cytokin rozwinie się depresja. [11] Upośledzenie działania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) jest zaburzeniem współwystępującym z ostrym epizodem depresyjnym. [6, 10, 12] U około 40-60% pacjentów z depresją można stwierdzić podwyższony poziom kortyzolu oraz jego zaburzony rytm

dobowy wydzielania. Zwiększony poziom kortyzolu wpływa na nasilenie depresji, zwłaszcza w przypadku depresji melancholijnej. [11] Pacjenci chorzy na zespół Cushinga ze znacznie zwiększanym poziomem kortyzolu wykazują objawy depresyjne. [6, 13] Zaobserwować można u nich również w badaniach obrazowych zmniejszoną objętość hipokampa. [13] U kobiet występuje większa dysregulacja osi HPA w porównaniu do mężczyzn co może być związane z częstszym występowaniem depresji nawracającej. [6] Nieprawidłowe poziomy glukokortykoidów mogą przyczynić się do zahamowania proliferacji neuronów co z kolei powoduje zmiany strukturalne i funkcjonalne mózgu. [9] Ujemne sprzężenie osi HPA w depresji ulega zaburzeniu, prowadzi do stale podwyższonego poziomu glukokortykoidów, uznawanych za hormony stresu. Dochodzi do powstania negatywnej spirali podwyższonego poziomu glukokortykoidów, zaburzonej osi HPA i zmniejszonej objętości hipokampa. Zrozumienie tego mechanizmu może być istotne w badaniach nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi. [13, 14] Kortykoliberyna (CRF) uwalniana w podwzgórzu, działająca jako neuroprzekaźnik w ciele migdałowatym wykazuje podwyższony poziom u pacjentów z depresją. [14] Istnieją doniesienia na temat związku zmian aktywności osi HPA oraz podwyższonego poziomu białka C-reaktywnego (CRP) w różnicowaniu depresji jednobiegunowej i dwubiegunowej u mężczyzn. [15] Pomimo faktu, że zaburzenie osi HPA wpływa na powstawanie i przebieg depresji, badania wykazały że stosowanie antagonistów receptora glukokortykoidowego nie wpływa na zmniejszenie objawów depresyjnych. [11] W depresji stwierdza się podwyższone markery stanu zapalnego, a po włączeniu leczenia przeciwdepresyjnego podwyższony poziom cytokin przeciwzapalnych. [11, 16] Utrzymujący się wysoki poziom cytokin prozapalnych jest często stwierdzany u pacjentów opornych na leczenie. [16] Pacjenci z chorobami zakaźnymi oraz autoimmunologicznymi wykazują większą tendencję do rozwoju depresji niż w populacji ogólnej. [11] U pacjentów z depresją w porównaniu do osób zdrowych zaobserwowano podwyższony poziom TNF-α. IL-1beta, IL-6, rozpuszczalnych receptorów IL-2. [11, 14] Cytokiny prozapalne mogą powodować zmniejszenie poziomu monoamin. Stres psychologiczny powoduje zwiększenie poziomu IL-1beta, która przyczynia się do aktywacji osi HPA. IL-1beta wykazuję również wpływ na ekspresję genu transportera serotoniny, przez co antagoniści IL-1beta mogą być potencjalnymi lekami przeciwdepresyjnymi. [14] Myszy pozbawione genu IL-6 wykazywały odporność na stres a tym samym nie rozwijały pod jego wpływem objawów depresyjnych. [14, 17] TNF-α może aktywować indoloamino-2,3-dioksygenazę, ulegającą ekspresji w makrofagach i komórkach dendrytycznych mózgu. Enzym ten bierze udział w rozkładzie

tryptofanu, będącego substratem do syntezy serotoniny. [14] Po włączeniu do leczenia wenlafaksyny poziom TNF-α istotnie uległ obniżeniu. [18]

Neuroobrazowanie

Różnorodne objawy depresji sugerują zaangażowanie różnych obszarów mózgu w jej rozwój. [14] Coraz większe znaczenie w diagnostyce, przewidywaniu odpowiedzi klinicznej oraz ocenie ryzyka nawrotów odgrywają metody neuroobrazowania, takie jak funkcjonalny oraz wolumetryczny MRI mózgu, obrazowanie tensora dyfuzji (DTI), elektroencefalografia (EEG), spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIRS), pozytonowa tomografia emisyjna (PET) oraz emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT). [11, 19] Badania obrazowe wykazują zmiany w takich obszarach mózgu jak: hipokamp, ciało migdałowate, wzgórze, prążkowie, kora przedczołowa i zakręt obręczy. [8, 14] Zmiany w tych obszarach mózgu oraz zaburzenia w szlakach sygnałowych odpowiedzialne są za główne objawy depresji, takie jak anhedonia, zaburzenie snu, motywacji i funkcji poznawczych. [8] Wykorzystanie sMRI wykazało u chorych z depresją uszkodzenie istoty szarej w przednim zakręcie obręczy, płacie czołowym, ciele migdałowatym, hipokampie, skorupie i wzgórzu. [11] Wykazano, że objętość specyficznych obszarów mózgu wpływa na odpowiedź na leczenie, [9, 10] mniejsze ich objętości związane są z gorszą odpowiedzą na leczenie natomiast większe objętości z lepszą odpowiedzią i remisją. [19] U pacjentów z depresją wykazano mniejszą objętość hipokampa w porównaniu do osób zdrowych. [11, 13, 14, 19, 21] Jednakże zastosowanie leków przeciwdepresyjnych lub elektrowstrząsów może doprowadzić do wzrostu objętości do wartości prawidłowych. [11] Hipokamp jest strukturą położoną w płacie skroniowym kory mózgowej kresomózgowia, odpowiedzialną między innymi za pamięć krótko- i długotrwałą, uczenie się oraz orientację przestrzenną. Jest regionem mózgu najczęściej ocenianym w badaniach związku pomiędzy objętością a odpowiedzą na leczenie. U osób u których po roku leczenia nie uzyskano remisji wykazano istotne obustronne zmniejszenie hipokampa w porównaniu do osób z remisją. [19] Ponadto Gray i współ. wskazują na nieprawidłową aktywność w obrębie ciała migdałowatego oraz nieprawidłowy kształt i objętość skorupy. Zaobserwowano również zwiększoną funkcjonalną łączność pomiędzy prawym środkowym zakrętem potylicznym i ciałem migdałowatym u pacjentów z dysfunkcjami poznawczymi związanymi z depresja. [21] Zwiększona grubość przedniej części kory zakrętu obręczy oceniana po tygodniu leczenia jest związana z lepszą odpowiedzią na selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) po 8 tygodniach ich stosowania. [20] Istnieją doniesienia sugerujące związek

pomiędzy zwiększoną hiperintensywnością istoty białej a brakiem remisji po leczeniu SSRI i inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). [19] Zmiany metabolizmu glukozy w poszczególnych obszarach mózgu pozwalają przewidzieć odpowiedź na leczenie. [11, 22] W badaniach z użyciem metody PET, wyższy wyjściowy metabolizm glukozy w obrębie przedniej kory zakrętu obręczy był markerem pozytywnej odpowiedzi na powtarzaną przezczaszkową stymulację magnetyczną (rTMS). [19] fMRI pozwala podzielić mózg na powiązane ze sobą regiony. W depresji występują zaburzenia w niektórych obszarach mózgu i wewnętrznych sieciach neuronowych, które można zniwelować lekami przeciwdepresyjnymi. [11] W badaniach na szczurach wykazano, że degeneracja astrocytów w korze przedczołowej (PFC) wywołuje objawy depresyjne. [14] W badaniach pośmiertnych uwidoczniono zmniejszenie rozmiaru neuronów piramidowych oraz zmniejszenie liczby neuronów GABA-ergicznych w korze przedczołowej. [8, 23] Za występowanie lęku może odpowiadać pewnego rodzaju stan nadpobudliwości ciała migdałowatego. W obliczu tych zmian depresję można postrzegać jako łagodne schorzenie neurodegeneracyjne, które można odwrócić za pomocą leków i poprzez wyeliminowanie stresu. [8]

Rola monoamin

Od lat znaną i powszechnie uznawaną teorią dotyczącą powstawania depresji są zaburzenia w neuroprzekaźnictwie monoaminowym. Na tej teorii opierają się główne leki przeciwdepresyjne takie jak: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Pozostaje jednak grono pacjentów nie reagujących na te leki, co potwierdza wieloprzyczynowe podłoże depresji. [11] Glutaminian jest neuroprzekaźnikiem biorącym udział w funkcjach poznawczych, nagradzaniu oraz procesach emocjonalnych a także w plastyczności synaptycznej. Stres może powodować zwiększone uwalnianie glutaminianu łączącego się z jonotropowymi receptorami glutaminianu (iGluR), w tym z receptorami N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) i kwasu α-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowym (AMPA). Receptor NMDA odgrywa istotną rolę w etiologii depresji a jego antagoniści mogą być w przyszłości istotnymi lekami w terapii depresji lekoopornej. [14] U osób z depresją można stwierdzić podwyższone stężenie glutaminianu we krwi obwodowej oraz płynie mózgowo-rdzeniowym. [11, 14] Co ważne antagoniści receptora NMDA mają silne i szybkie działanie przeciwdepresyjne zarówno na modelach zwierzęcych jak i u pacjentów z depresją. [11] Nadreaktywność glutaminergiczna, a tym samym zaburzenie równowagi pomiędzy glutaminianem a GABA należy do

neurobiologicznych zmian w zaburzeniach depresyjnych. GABA uważany jest za główny neuroprzekaźnik hamujący w ośrodkowym układzie nerwowym. [14] U części pacjentów z depresją występują zaburzenia nueroprzekaźnictwa GABA-ergicznego. W badaniach z użyciem spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazano zmniejszenie poziomu GABA u chorych na depresję w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej. Mediatory wpływające na receptor GABA uważane są za potencjalne leki przeciwdepresyjne. [11, 14] W przeglądzie literatury dostępne są dane wskazujące na rolę mezolimbicznego układu dopaminowego w patogenezie depresji, zwłaszcza za objawy takie jak zaburzenia motywacji, przyjemności, zachowań społecznych. [8]

Neuorotrofiny

Substancje takie jak neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) odgrywają kluczową rolę w neuroplastyczności i neurogenezie. [8, 11, 14] Niedobór tych czynników może prowadzić do zaniku neuronów i zmniejszenia neurogenezy. [11] Połączenie się BDNF z receptorem kinazy B związanej tropomiozyną (TrkB) powoduję aktywację kinazy fosfatydyloinozytolu-3 (PI3K), szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenem Ras (MAPK) oraz szlaku fosfolipazy Cγ (PLCγ). [8, 14] Aktywacja tych szlaków wpływa na plastyczność oraz różnicowanie synaptyczne. Zmniejszony poziom BDNF powoduje spadek poziomu białek szlaków sygnałowych PI3K-Akt i Ras-MAPK. Efekt ten jest odwracalny przy pomocy leków przeciwdepresyjnych. Ekspozycja na stres może powodować niższą ekspresję BDNF w strukturach limbicznych. [14] W badaniach klinicznych wykazano niższy poziom BDNF w surowicy osób cierpiących na depresji w stosunku do osób zdrowych. [11, 24] Stres prowadzi do spadku BDNF, poprzez zmniejszenie syntezy mRNA, natomiast leki przeciwdepresyjne takie jak tianeptyna zahamowują lub zmniejszają nasilenie tego procesu. [8, 11, 13] W modelach zwierzęcych delecja genu BDNF wywołuje objawy depresyjne [8, 14] Istnieją sprzeczne doniesienia o zmniejszeniami objętości hipokampa i odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne u osób z polimorfizmem BDNF Val66Met. Ponadto występuje interakcja pomiędzy stresem a polimorfizmem BDNF. [8, 9] Polimorfizm BDNF Val66Met występuje aż u 25-30% ludzi. U osób z polimorfizmem Met narażonych na stres we wczesnym okresie życia ryzyko wystąpienia depresji i zaburzeń poznawczych jest zwiększone. W badaniach wykazano zmniejszoną przeżywalność neuronów u myszy BDNF Met w strefie podkomorowej.[8] W wyniku narażenia na przewlekły stres dochodzi także do spadku syntezy białek czynnika neurotroficznego pochodzenia glejowego (GDNF). W

modelach mysich wykazano, że obniżony poziom GDNF sprzyja powstawaniu fenotypu podatnego na depresję. [14] W badaniach pośmiertnych osób z depresją wykazaną zwiększoną ekspresję kinazy MAP fosfatazy 1 (MKP1) w hipokampie. [8] W badaniach na gryzoniach stwierdzono zwiększoną jej ekspresję w wyniku przewlekłego stresu i normalizację po leczeniu przeciwdepresyjnym. Delecja genu MKP1 powoduję odporność na długotrwałe narażenie na czynniki stresogenne. [8, 25]

Oś mikrobiota-jelito-mózg

Wpływ bakterii zgromadzonych w jelitach na rozwój i funkcjonowanie mózgu oraz układ odpornościowy przyciąga w ostatnich latach uwagę naukowców. Mikroorganizmy zamieszkujące jelito są w stanie wytworzyć m.in. serotoninę i kawas gamma-aminomasłowy, tak istotne w etiopatogenezie depresji. [4] Bakterie jelitowe pomagają w utrzymaniu zdrowia, jednak zmiana w ich składzie może wpłynąć na rozwój wielu chorób. [26] Coraz więcej badań w ostatnim czasie wskazuję, że oś mikrobiota-jelto-mózg odgrywa istotną role w regulacji nastroju, zachowania i transmisji neuronalnej w mózgu. [11] Jelito człowieka posiada bardzo zróżnicowaną mikrobiotę wpływającą na ryzyko występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych m.in. depresji, choroby Alzheimera oraz schizofrenii. Badania obserwacyjne wykazały różnicę w składzie mikrobiomu jelitowego u osób z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi a osobami zdrowymi. Ponadto rozwinięcie u pacjenta choroby wpływa na zmianę składu mikrobiomu. [27] Objawy ze strony przewodu pokarmowego i objawy psychiczne wykazują ze sobą ścisłe połączenie. Objawy jelitowe należą do najczęstszych objawów somatycznych współwystępujących z depresją. [30] Wpływ mikrobioty na mózg wywoływany jest potencjalnie przez wpływ na oś HPA, [27, 28] układ neuroendokrynny oraz autonomiczny układ nerwowy. Współwystępowanie depresji i chorób przewodu pokarmowego takich jak zespół jelita drażliwego jest dość powszechne. [11, 28] Stres może wpływać nie tylko na oś HPA oraz czynniki zapalane a także na mikrobiom jelitowy, powodując zmiany w jego składzie. [11].U osób cierpiących na depresję zaobserwowano zwiększenie liczebności *Eggerthella*, *Lactobacillus*, *Escherichia, Shigella, Enterococcus, Streptococccus, Alistipes, Parabacterioides*, *Veillonella* oraz zmniejszoną liczebność *Coprococcus, Prevotella, Feacalibacterium, Ruminococcus*. [26, 28, 29] Część bakterii występujących w jelicie odpowiedzialna jest za wytwarzanie kwasu mlekowego. Chociaż bakterie te uważane są za korzystne dla gospodarza poprzez działanie immunomodulujące i ochronne przed inwazją patogenów jednak nadmierna akumulacja

mleczanu w jelicie może wiązać się z kwasicą, zaburzeniami rytmu serca oraz neurotoksycznością. Mleczan jest w stanie przekroczyć barierę krew-mózg i jego zwiększone stężenie zaobserwowano w mózgach pacjentów z depresją. Infekcja *Streptococcus* beta-hemolizującym grupy A powoduje dziecięce autoimmunologiczne zaburzenia neuropsychiatryczne (PANDAS). Ze względu na różnorodność rodziny *Clostridiaceae* na podstawie dostępnych obecnie badań nie da się określić ich dokładnego wpływu na udział w patogenezie depresji. Potrzeba dalszych badań w tym kierunku. Zwiększony poziom *Escherichia, Shigella* i *Veillonella* metabolizujących mleczan może wskazywać na mechanizm kompensacyjny. [28] Zwiększone ilości *Bacilli* w przewodzie pokarmowym wiąże się ze zwiększoną szansą na wystąpienie depresji.. [27] Obniżenie poziomu *Coprococcus* wytwarzającego maślan jest powszechne w różnych chorobach psychicznych w tym także w depresji. [26, 28] U osób z depresją stwierdzono obniżony poziom PUFA, które mogą wpływać na zwiększenie liczebności *Coprococcus*. [28] Maślan jest SCFA wpływającym na homeostazę jelitowa i układ odpornościowy. Jest wytwarzany w jelicie przez bakterie głównie w procesie beztlenowej fermentacji błonnika pokarmowego. [28] Jego obniżony poziom wpływa na zaburzenie integralności bariery jelitowej, co w późniejszym czasie może się przyczynić do translokacji bakterii poza przewód pokarmowy, powodując uogólniony stan zapalny, często spotykany w chorobach psychicznych. [26, 28] Po podaniu myszom dootrzewnowo LPS występowały u nich zachowania podobne do depresyjnych, natomiast podanie im w późniejszym czasie maślanu złagodziło te objawy. Co ukazuje istotny wpływ maślanu na patofizjologię depresji. Wykazano korelację pomiędzy nasilonymi objawami depresji u kobiet a wysokim poziomem octanu i propionianu. *Parabacterioides* wytwarzają SCFA mające korzystny wpływ na integralność jelitową, a ich podwyższony poziom w depresji może być mechanizmem kompensacyjnym a nie negatywnym zjawiskiem. *Eubacterium spp*. posiada zdolność wytwarzania maślanu i proponianu, tym samym korzystnie wpływając na integralność bariery jelitowej gospodarza. Zmniejszenie liczebności *Prevotellaceae* wykazano tylko u osób z depresją w średnim wieku, nie zaobserwowano zmian ich liczebności u młodych osób z depresją. Grupa *Christensenellaceae R-7* była mniej liczna u osób z zaburzeniami afektywnymi i powiązana z cięższymi objawami i większą anhedonią. [28] Meas i współ. wykazali zwiększony poziom IgM w surowicy przeciwko LPS *Gammaproteobacteria* u osób z depresją. [28, 30] W modelach zwierzęcych ze zwiększonym poziomem *Gammaproteobacteri* wykazano większą podatność na zaburzenia depresyjne, skutecznie leczone za pomocą fluoksetyny. [27] Mikrobiota może wpływać na zmianę poziomu takich neuroprzekaźników jak serotonina, noradrenalina, glutaminian oraz GABA

które są kluczowe w patogenezie depresji. [11] Wprowadzenie do diety produktów o dużej zwartości błonnika wpływa na lepsze rezultaty w leczeniu depresji. *Bacteroides, Escherichia* i *Parabacteroides* są związane z produkcją GABA. [26] W dostępnej literaturze można znaleźć informację o korzystnym wpływie probiotyków u pacjentów z depresją na redukcję objawów. [31] Stosowanie probiotyków u pacjentów z depresją może przynieść korzyści w leczeniu, lecz jest nadal kontrowersyjne. Potrzebne są dalsze badania nad określeniem ich dokładnego wpływu. W badaniach na szczurach wykazano, że podanie *Bifidobacterium infantis* jest w stanie odwrócić działanie nadmiernie pobudzonej osi HPA. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują na wzrost poziomu tryptofanu w korze czołowej po stosowaniu probiotyków, a tym samym zmniejszenie objawów depresji. [4] Podwójnie ślepe, kontrolowane placebo i randomizowane badanie przeprowadzone przez Messaoudi i współ., w którym zdrowi ochotnicy przyjmowali *Lactobacillus helveticus R0052* i *Bifidobacterium longum* lub placebo przez 30 dni; wykazało zredukowany poziom stresu psychicznego, w tym wskaźniki depresji, oceniane przy pomocy Listy kontrolnej objawów Hopkinsa (HSCL-90), Szpitalnej skali lęku i depresji (HADS), oraz Listy kontrolnej radzenia sobie ze stresem (CCL) w porównaniu do grupy placebo. [32] Dostępne badania wskazują na korzystny wpływ stosowania probiotyków zawierających *Bifidobacterium spp* na redukcję objawów depresyjnych. [28] Wyniki badania przeprowadzonego przez Akkasheh i współ. wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych ocenianych przy użyciu Kwestionariusza Depresji Becka, po 8 tygodniach przyjmowania probiotyków. [33] Znaczna redukcja objawów u pacjentów z depresją oporną na leczenie wystąpiła po terapii przeciwdepresyjnej z dodatkiem probiotyku *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588. [28, 34] W badaniach wykazano dodatnią korelację pomiędzy remisją choroby a wysokim poziomem *Faecalibacterium*. [28] Krótkotrwałe podawanie probiotyków zawierających *Lactobacillus gasseri* CP2305 wpływa korzystnie na zmniejszenie objawów wywołanych stresem. Powoduje zmniejszenie odczuwanego niepokoju, poprawę snu, zmniejsza uczucie zmęczenia. [28, 35, 36] Dostępna metaanaliza wskazuje, że osoby przyjmujące probiotyki miały znacznie zmniejszoną częstość występowania depresji. Co istotne korzystny wpływ probiotyków wykazano tylko w młodszej grupie wiekowej, poniżej 60 roku życia. Natomiast u osób powyżej 65 lat nie wykazano żadnego efektu z wynikającego z ich stosowania. [4]

Leczenie

Obecnie stosowane leki w leczeniu depresji mają wiele ograniczeń, w tym do najważniejszych należą: stosunkowo długi czas oczekiwania na efekty terapeutyczne (kilka tygodni) oraz zmienna odpowiedź na leczenie. Oprócz terapii farmakologicznej w leczeniu stosuje się: psychoterapię, terapię elektrowstrząsami (ECT) oraz przezczaszkową stymulację magnetyczną (TMS). [37] Najczęściej stosowaną grupą leków są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). [8] Dotychczas głównym celem leków przeciwdepresyjnych takich jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) była serotonina i jej receptory. Produkowana głównie w jądrach szwu wpływa na wiele regionów w mózgu takich jak m.in. hipokamp zaangażowany w rozwój choroby. Działanie antydepresyjne tych leków polega na podwyższeniu jej stężenia. Po związaniu serotoniny z jej receptorami dochodzi do aktywacji wielu szlaków sygnałowych, w tym także szlaku szlak cAMP-PKA-CREB. [14] Opóźnienie w działaniu leków przeciwdepresyjnych wskazuję na ich wpływ na szlaki sygnałowe i regulację ekspresji genów. Kinaza syntazy glikogenu 3 (GSK3) jest powszechnie występującym enzymem w mózgu. Leki z grupy SSRI wpływają na jej fosforylację i zahamowanie aktywności poprzez aktywację receptora 5-HT1A. GSK3 wpływa na neurogenezę hipokampa, odpowiedź zapalną w monocytach, astrocytach i mikrogleju. Dostępne dane wskazują na działanie przeciwdepresyjne antagonistów GSK3. [8]

Tianeptyna będąca atypowym agonistą receptorów opioidowych μ oraz modulatorem układu glutaminergicznego niweluje atrofię neuronów hipokampa wywołaną przewlekłym stresem podczas kilku tygodni stosowania. Potwierdza to teorie neuroplastyczności oraz fakt latencji odpowiedzi klinicznej na leki przeciwdepresyjne. [13, 14] Leki przeciwdepresyjne wpływają na przywrócenie prawidłowego poziomu syntezy mRNA BDNF w hipokampie. [13, 14]

Duża grupa pacjentów cierpiących na zaburzenia depresyjne nie osiąga zadowalających efektów podczas leczenie przy pomocy leków przeciwdepresyjnych na bazie monoamin. [38] Problem depresji lekoopornej dotyka około 30% pacjentów z depresją, co wiąże się z większym nasileniem i częstymi nawrotami choroby, a także większą ilością samobójstw. [37]

W ostatnim czasie zidentyfikowano nową grupę leków, antagonistów receptora NMDA wykazujących szybkie działanie przeciwdepresyjne, a także wykazujących skuteczność w ciężkich postaciach depresji oraz depresji opornej na typowe leki przeciwdepresyjne. [8] W 2019 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła esketaminę do

leczenia depresji lekoopornej. [38, 39] Wykazano, że esketamina, jeden z enancjomerów ketaminy - leku powszechnie stosowanego jako środek znieczulający, będąca antagonistą receptorów glutaminianu klasy N-metylo-d-asparaginianu (NMDA) wykazuje również właściwości przeciwdepresyjne. [13, 14] Silniej wiąże się z receptorem NMDA niż enancjomer R. [45] Powoduje wzrost fosforylacji GSK3 w korze mózgowej i hipokampie. [8] Dożylne podanie ketaminy w przeciwieństwie do innych leków przeciwdepresyjnych łagodzi objawy już w przeciągu 1-3 dni. Mechanizm działania esketaminy opiera się na aktywacji szlaku mTOR poprzez stymulację receptora kwasu α-amino-3-hydroksy-5-metylo-izoksazolopropionowego oraz zwiększeniu ekspresji mRNA BDNF w korze przedczołowej, jak także hipokampie.[13, 38, 40] Esketamina poprawia plastyczność mózgu (wpływa na zwiększenie neuronów dendrytycznych, ułatwia synaptogenezę i wzmocnienie synaptyczne). [37, 38, 40] Istnieją badania wskazujące, że esketamina może wpływać na podkolankową przednią część zakrętu obręczy (sgACC). Zmniejszenie aktywności w sgACC związane jest z pozytywną odpowiedzą na leczenie konwencjonalnymi lekami przeciwdepresyjnymi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że wstrzyknięcie ketmainy hamuje nadmierną aktywację glutaminergiczną w sgACC, przejawiającą się zachowaniami anhedonicznymi. Ketamina wpływa również na aktywacje ludzkich rekombinowanych receptorów opioidowych μ, κ i δ. [41] Williams i wsół. wykazali, że naltrekson, nieselektywny antagonista opioidowy, blokuje przeciwdepresyjne działanie ketaminy u ludzi. Sugeruje to, że do działania przeciwdepresyjnego ketaminy niezbędna jest aktywacja receptorów opioidowych. W swoich badaniach wykazali również, że aktywacja receptora opioidowego odgrywa znaczącą rolę w przeciwdziałaniu samobójstwom przy stosowaniu ketaminy. [38, 41] Ketamina jest dostępna w wielu postaciach, jednak zastosowanie w leczeniu depresji znalazła postać donosowa. Jej biodostępność zależy od drogi podania, przy czym najwyższa jest przy podaniu dożylnym a najniższa po podaniu doustnym. Przy podaniu donosowym jej biodostępność wynosi około 30-50%. Esketamina podawana donosowo oprócz skuteczności w ostrych stanach, w połączeniu z konwencjonalnymi lekami przeciwdepresyjnymi zmniejsza również ryzyko nawrotu o 50-70%. [38, 42, 43] Dodatek esketaminy do konwencjonalnego leczenia powodował obniżenie wyniku w Skali Oceny Depresji Montgomery-Åsberg (MADRS). [42] Donoszono o szybkiej redukcji myśli samobójczych po podaniu ketaminy, a efekt ten utrzymuje się do kilku dni od poprzedniego podania. [37, 38, 42] Daly i współ. w randomizowanym badaniu wykazali istotny statystycznie spadek nasilenia depresji oceniany przy użyciu skali MADRS po terapii donosową esketaminą. [45] Jak każdy lek, tak i esketamina posiada działania niepożądane, które mogą stanowić ograniczenie w jej szerszym

stosowaniu. Należą do nich m.in.: dysocjacja (u około 40% pacjentów), [38, 44] psychoza (szczególnie u osób z wcześniejszą podatnością), zaburzenia neurologiczne takie jak zawroty i bóle głowy. Esketamina poprzez działanie stymulujące na serce zwiększa częstość akcji serca i ciśnienie krwi. [38] Nawet u 50% pacjentów otrzymujących esketaminę można zaobserwować podwyższenie zarówno rozkurczowego jak i skurczowego ciśnienia krwi, jednak jest to zjawisko przemijające i tylko około 2-3% pacjentów wymaga leczenia hipotensyjnego. [38, 46] Wykazano, że u ciężarnych lub karmiących zwierząt esketamina zaburza rozwój neuronów, dlatego nie powinna być podawana kobietom ciężarnym lub karmiącym piersią. [44]

Podsumowanie

Depresja należy to chorób wieloczynnikowych, a jej dokładne przyczyny w dalszym ciągu nie są dokładnie poznane. Dokładniejsze ich poznanie jest niezwykle istotne w celu opracowania sposobów jej zapobiegania oraz nowych metod leczenia. Obiecującym kierunkiem badań jest dalsza ocena wpływu mikrobiomu na rozwój depresji i odpowiedź na leczenie. W związku z powszechnym rozpowszechnieniem zaburzeń depresyjnych oraz stosunkowo dużą ilością pacjentów lekoopornych, istotne jest poszukiwanie nowych leków cechujących się szybkim i wysokim efektem terapeutycznym, takich jak esketamina.

Bibliografia:

[1] Gałacki P, Szulc A. Psychiatria. Edycja 1. Wrocław: Edra Urban&Partner; 2018.

[2] Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J. Depression — differentiated pharmacotheraphy indeed? Psychiatria. 2014;11(3):141-147.

[3] WHO. Depressive disorder (depression). https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression (accessed on 27 April 2023)

[4] Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2016;8(8):483. doi: 10.3390/nu8080483

[5] Paris J. The Mistreatment of Major Depressive Disorder. Can J Psychiatry. 2014;59(3):148–151. doi: 10.1177/070674371405900306

[6] Chriță AL, Gheorman V,Ondari DB, Oguveanu IR. Current understanding of the neurobiology of major depressive disorder. Rom J Morphol Embryol 2015;56(2):651-658.

[7] Menard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. Neuroscience. 2016;321:138-162.

doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053

[8] Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. Trends Neurosci. 2012;35(1):47-56. doi: 10.1016/j.tins.2011.11.004

[9] Zhang HF, Mellor D, Peng DH. Neuroimaging genomic studies in major depressive disorder: A systematic review. CNS Neurosci Ther. 2018;24(11):1020-1036.

doi: 10.1111/cns.12829

[10] Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. Lancet. 2012;379(9820):1045-55.

doi: 10.1016/S0140-6736(11)60602-8

[11] Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. Neurosci Bull. 2021;37(6):863-880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3.

[12] Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2020;25(2):321-338. doi: 10.1038/s41380-019-0585-z

[13] Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. Psychiatry Clin. Neurosci. 2018;72:3-12.

doi: 10.1111/pcn.12604

[14] Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, Cui R. The Effects of Psychological Stress on Depression. Curr Neuropharmacol. 2015;13(4):494-504.

doi: 10.2174/1570159x1304150831150507

[15] Kennedy SH, Ceniti AK. Unpacking Major Depressive Disorder: From Classification to Treatment Selection. Can J Psychiatry. 2018;63(5):308-313.

doi: 10.1177/0706743717748883

[16] Syed SA, Beurel E, Loewenstein DA, Lowell JA, Craighead WE, Dunlop BW, et al. Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response. Neuron. 2018;99(5):914-924.e3

doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.001

[17] Chourbaji S, Urani A, Inta I, Sanchis-Segura C, Brandwein C, Zink M, et al. IL-6 knockout mice exhibit resistance to stress-induced development of depression-like behaviors. Neurobiol Dis. 2006;23(3):587-94.

doi: 10.1016/j.nbd.2006.05.001

[18] Li Z, Qi D, Chen J, Zhang C, Yi Z, Yuan C, et al. Venlafaxine inhibits the upregulation of plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in the Chinese patients with major depressive disorder: a prospective longitudinal study. Psychoneuroendocrinology. 2013;38(1):107-114.

doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.005

[19] Kang SG, Cho SE. Neuroimaging Biomarkers for Predicting Treatment Response and Recurrence of Major Depressive Disorder. Int J Mol Sci. 2020;21(6):2148.

doi: 10.3390/ijms21062148

[20] Bartlett EA, DeLorenzo C, Sharma P, Yang J, Zhang M, Petkova E,et al. Pretreatment and early-treatment cortical thickness is associated with SSRI treatment response in major depressive disorder. Neuropsychopharmacology. 2018;43(11):2221-2230. doi: 10.1038/s41386-018-0122-9

[21] Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB, Fox PT. Multimodal Abnormalities of Brain Structure and Function in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. Am J Psychiatry. 2020;177(5):422-434.

doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19050560

[22] De Crescenzo F, Ciliberto M, Menghini D, Treglia G, Ebmeier KP, Janiri L. Is 18F-FDG-PET suitable to predict clinical response to the treatment of geriatric depression? A

systematic review of PET studies. Aging Ment Health. 2017;21(9):889-894. doi: 10.1080/13607863.2016.1247413

[23] Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. Neuropsychopharmacology. 2007;32(2):471-82.

doi: 10.1038/sj.npp.1301234

[24] Youssef MM, Underwood MD, Huang YY, Hsiung SC, Liu Y, Simpson NR,et al. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(6):528-538. doi: 10.1093/ijnp/pyy008

[25] Duric V, Banasr M, Licznerski P, Schmidt HD, Stockmeier CA, Simen AA, et al. A negative regulator of MAP kinase causes depressive behavior. Nat Med. 2010;16(11):1328-32. doi: 10.1038/nm.2219

[26] McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. Mol Psychiatry. 2022;27(4):1920-1935. doi: 10.1038/s41380-022-01456-3

[27] Zhuang Z, Yang R, Wang W, Qi L, Huang T. Associations between gut microbiota and Alzheimer's disease, major depressive disorder, and schizophrenia. J Neuroinflammation. 2020;17(1):288. doi: 10.1186/s12974-020-01961-8

[28] Knuesel T, Mohajeri MH. The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. Nutrients. 2021;14(1):37.

doi: 10.3390/nu14010037

[29] 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 Behav Immun. 2015;48:186-94. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.

[30] Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. 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(1):55-62.

doi: 10.1016/j.jad.2012.02.023

[31] Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, Szulc A. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology. 2019;100:213-222.

doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.010

[32] 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. Br J Nutr. 2011;105(5):755-64. doi: 10.1017/S0007114510004319

[33] 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 Mar;32(3):315-20.

doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003

[34] Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, Hashioka S, Hayashida M, Nagahama M, et al. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. Clin Neuropharmacol. 2018;41(5):151-155. doi: 10.1097/wnf.0000000000000299

[35] Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Rokutan K. Health Benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Nutrients. 2019;11(8):1859.

doi: 10.3390/nu11081859

[36] Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Hara S, Uchiyama Y, SugawaraT, et al. Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 relieves fatigue and stress-related symptoms in male university Ekiden runners: A double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial. Journal of Functional Foods. 2019;57:465-476. doi:10.1016/j.jff.2019.04.022

[37] Psiuk D, Nowak EM, Dycha N, Łopuszańska U, Kurzepa J, Samardakiewicz M. Esketamine and Psilocybin-The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. Int J Mol Sci. 2022;23(19):11450.

doi: 10.3390/ijms231911450

[38] McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. Am J Psychiatry. 2021;178(5):383-399. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251

[39] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified (Accessed on 27 April 2023)

[40] Sattar Y, Wilson J, Khan AM, Adnan M, Azzopardi Larios D, Shrestha S, et al. A Review of the Mechanism of Antagonism of N-methyl-D-aspartate Receptor by Ketamine in Treatment-resistant Depression. Cureus. 2018;10(5):e2652. doi: 10.7759/cureus.2652

[41] Williams NR, Heifets BD, Bentzley BS, Blasey C, Sudheimer KD, Hawkins J, et al. Attenuation of antidepressant and antisuicidal effects of ketamine by opioid receptor antagonism. Mol Psychiatry. 2019;24(12):1779-1786.

doi: 10.1038/s41380-019-0503-4

[42] Witt K, Potts J, Hubers A. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2020;54(1):29-45.

doi: 10.1177/0004867419883341

[43] Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2019;76(9):893-903. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189

[44] Jalloh M. Esketamine (Spravato) for Treatment-Resistant Depression. Am Fam Physician. 2020;101(6):339-340.

[45] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2018;75(2):139-148.

doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739

[46] Doherty T, Wajs E, Melkote R, Miller J, Singh JB, Weber MA. Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression: Results from the Clinical Development Program. CNS Drugs. 2020;34(3):299-310.

doi: 10.1007/s40263-020-00699-4