



Masteroppgave

psykisk helsearbeid
november 2021

Fra dysbiose til stemningslidelse

- om tarmhelsens rolle ved utvikling av depresjoner

Kandidatnavn: Elisabet Unsgård Gunnes
Emnekode: Mapsd5900 - 1

Studiepoeng: 30

Fakultet for helsevitenskap
OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY
STORBYUNIVERSITETET

Forord

Denne oppgaven er blitt til som en del av masterprogrammet i psykisk helsearbeid ved Oslo Storbyuniversitet.

En stor takk til venner og familie som har støttet og oppmuntret meg i arbeidet med oppgaven! Takk også for gode råd og akademisk veiledning fra Rune Jonassen ved Fakultetet for helsevitenskap!

Oslo, 15.11.2021

Elisabet Unsgård Gunnes

Abstract

In this thesis, *From dysbiosis to mood-disorder – the gut health's role in development of depression*, science from the last 15 years on the relationship between the gut-brain-axis and depression is explored. Mood-disorders and depression are one of the most prevalent illnesses in the world, and has, next to cardiovascular diseases, become a leading cause of disability. In Norway, it was estimated that 320 000 Norwegians used antidepressants in 2017, a growth of several hundred percentage since 1990. Simultaneously a demand for a medical free treatment has been launched by multiple users' organizations. What do you do if you won't use antidepressants? The last ten years there has been a large amount of science on the relationship between gut-health and the brain. Multiple scientific environments claim that neuro-degenerative illnesses and mental illnesses, among them depression, can be linked to the environment around the gut and the gut-microbiome. The aim of this study is to shed light on this science, especially that which is related to depression. The question of focus is: *How does the relationship between the gut-health and brain-function explain development of depression in adults, and what does this imply in the treatment of the illness?* As a literature study this paper aims to summarize international science from multiple reviews of recent date. The science is viewed alongside independent literature by scientists and practitioners within the fields of gastrology, psychiatry and neurology. The science shows there are strong indications that a persistent unbalanced gut-health contributes to a peripheral inflammation that spreads to the central nervous system and the brain. This inflammation causes a neurotoxic environment, where neural functions and activities in the brain are reduced. The paper discusses different consequences the science has on mental healthcare – and additionally suggests a stronger contingent of dietary therapy within a multitherapeutic healthcare environment.

Keywords: microbiome, diet, gut-brain-axis, mental health, and depression

Sammendrag

I denne oppgaven, *Fra dysbiose til stemningslidelse – om tarmhelsens rolle ved utvikling av depresjoner*, ses det på forskning som er gjort de siste 15 årene på forholdet mellom tarm-hjerne-aksen og dens tilknytning til depresjoner. Stemningslidelser som depresjoner er regnet som de mest forekomne lidelser i verden og har blitt den største årsaken til sykefravær og trygdeytelser ved siden av hjerte – og karsykdommer. I Norge ble det i 2017 anslått at rundt 320 000 nordmenn brukte anti-depressive legemidler, en vekst på flere hundre prosent siden 1990. Samtidig er kravet om medisinfri behandling innen psykisk helsevern blitt fremmet fra flere brukerorganisasjoner. Hva gjøres når en ikke tyr til medisiner? De siste ti år har det vokst frem en stor mengde forskning på forholdet mellom tarmen og hjernen. Flere forskningsmiljø hevder at nevro-degenerative sykdommer og mentale lidelser, deriblant depresjoner, kan knyttes til miljøet rundt tarmene og tarmfloraen. Formålet med denne oppgaven er å kaste lys over denne forskningen, spesielt det som er relatert til depresjoner hos voksne. I problemstillingen er følgende spørsmål lagt til grunn: *Hvordan forklarer forholdet mellom tarm-helsen og hjernefunksjon utvikling av depresjon hos voksne, og hvilken betydning har dette i behandlingen av lidelsen?* Som litteraturoppgave sikter denne studien mot å sammenfatte internasjonal forskning i flere oversiktsstudier av nyere dato. Artikkene ses i lys av uavhengig litteratur på temaet av forskere og behandlere innen gastrologi, psykiatri og nevrologi. Forskningen viser at det er sterke indikasjoner på at en vedvarende ubalansert tarmhelse er med på å initiere en perifer inflammasjon som sprer seg til det sentrale nervesystemet og hjernen. En slik inflammasjon forårsaker et nevrotoksisk miljø, der nevralfunksjoner og aktiviteter i hjernen blir nedsatt. Oppgaven diskuterer også ulike konsekvenser forskningen har for det psykiske helsearbeidet, og foreslår blant annet en større ernæringssterapeutisk del i et flerfaglig psykiatrisk helsetilbud.

Nøkkelord: mikrobiom, kosthold, tarm-hjerne-aksen, psykisk helse og depresjon

Innholdsfortegnelse

Forord.....	2
Abstract	3
Sammendrag	4
Innholdsfortegnelse	5
1. Innledning.....	8
1.1. Det humane mikrobiom-prosjektet.....	8
1.2. Nærmere en forståelse	9
1.2.1. Relevans for det psykiske helsearbeidet.....	9
1.3. En bio-psyko-sosial tilnærming.....	10
1.3.1. Et to-delt syn	10
1.3.2. Fra dualisme til sammenheng.....	11
1.3.3. Moderne mat – og urbane kulturer	12
1.4. Begrep og definisjoner	12
1.5. Avgrensinger	14
1.5.1. Voksne.....	14
1.5.2. Om tarmhelse, kjønnsforskjeller og depresjon.....	15
1.5.3. Om FMT.....	15
1.5.4. Om hjerne-funksjoner.....	15
1.5.5. Om tarmhelse og sprøytemidler	15
2. Undersøkelsens teorigrunnlag	16
2.1. Depresjon som diagnose.....	16
2.2. Årsaksforklaringer for depresjon.....	17
2.2.1. Biologiske årsaksforklaringer.....	18
2.2.2. Psykososiale årsaksforklaringer	19
2.3. Behandling	21
2.3.1. Medikamentell behandling av depressive lidelser.....	21
2.4. Tarm-helsen knyttes til psykisk helse.....	22
2.4.1. Om tarmmiljøet og mikrobiomer.....	23
2.4.2. Et sårbart økosystem	24
2.4.3. 100 billioner mikrober	24
2.4.4. Dysbiose og Lekk tarm.....	25
2.5. Perifer - og sentral inflammasjon	26
2.6. Den andre hjernen og vagus-nerven	26

2.7.	HPA-aksen og tarmenes hormonceller	28
2.8.	Hjernen og vagusnerven	29
2.8.1.	Blod-hjernebarrieren	29
3.	Metode	30
3.1.	En litterær oppgave over kvantitative, naturvitenskapelige oversikts-studier	30
3.1.1.	Om språk i formidling	31
3.2.	Søk på data	31
3.3.	Syntopisk analyse - Artikler vs. Problemstilling	32
3.3.1.	Metodologisk reduksjonisme	33
3.4.	Forskning, etikk og dyreforsøk	34
4.	Data - resultat og funn	35
4.1.	Tarmflora, metabolitter og Immunsystemet	35
4.1.1.	Firmicuter og bacteroider	36
4.1.2.	Syv metabolitter	36
4.1.3.	Legemidler og tarmhelsen	40
4.2.	Inflammasjon, HPA-aksen og hjernen	41
4.2.1.	Immunrespons og depresjon	41
4.2.2.	Lipopolysakkarider	42
4.3.	Stress	43
4.4.	Vagusnerven	44
4.4.1.	En intakt no. 10 og probiotika	44
4.5.	Kosthold	45
4.5.1.	Middelhavskost	45
Tabell 1	Oversikt over funnene i studiene:	47
5.	Diskusjon	48
5.1.	Funn i lys av teoretisk grunnlag	48
5.1.1.	Indre – og ytre stress	49
5.1.2.	Dysbiosens ringvirkninger	49
5.1.3.	Lipopolysakkarider og perifer inflammasjon	50
5.1.4.	En inflammasjon som når hjernen	51
5.1.5.	Toksisk miljø og nedsatt aktivitet	51
5.1.6.	BDNFs rolle for stemningsleie	51
5.1.7.	Manglende byggesteiner og redusert signalisering	52
5.1.8.	Fordeler med pre- og probiotisk mat	53

5.2.	Temaer til videre forskning	53
5.3.	Forskningens betydning i praksis	54
5.3.2.	Flerfaglighet i det psykiske helsearbeidet	55
5.3.3.	Brukermedvirkning, individuelle forskjeller og fagkompetanse	55
5.4.	Probiotisk norskehavskost.....	56
5.4.1.	Kosthold og psykoedukasjon.....	57
5.5.	Myndigheters tilrettelegging	58
5.6.	Overførbarhet til andre lidelser	58
6.	Konklusjon	59
6.1.	Usunn tarmhelse og depresjon	59
6.2.	Betydning for behandling	59
6.3.	Etterlyst forskning – og forskning etter 2019.....	60
6.4.	Formål med undersøkelsen.....	60
6.5.	Gjennomføring av oppgaven, metodekritikk og svakheter	60
	Referanser	62

1. Innledning

Depresjon er en av de mest forekomne lidelser i verden og har de siste årene blitt den største årsaken til sykefravær og trygdeytelser ved siden av hjerte – og karsykdommer på verdensbasis (Caspani, Kennedy, Foster & Swann, 2019). I Norge ble det i 2017 anslått at rundt 320 000 nordmenn brukte antidepressive legemidler, en vekst på flere hundre prosent siden 1990 (Geelmuyden, 2017). Ved behandling av alvorlige depresjoner er først og fremst samtaleterapi og antidepressiva den rådende behandlingsformen i den vestlige verden (Malt, Andersen, Melle & Årsland, 2012; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010). Samtidig har brukermedvirkning i psykisk helse også blitt styrket, blant annet gjennom brukerorganisasjoner de siste 10-årene, der krav om medisin-frie tilbud er blitt fremmet (Fellesaksjonen, 2012). I og med den økte forekomsten av depresjoner til tross for ulike behandlingsmåter stiller flere spørsmål om hva som ligger til grunn for lidelsen og hvordan den behandles (Hahn, 2020; Holmes et.al 2018; Kirsch, 2010). Mange hevder at årsaken til depresjoner – og andre mentale lidelser – ikke er tilstrekkelig forstått, og å se på andre mekanismer enn hva dagens behandling bygger på - er nødvendig for å møte flere med tilstrekkelig hjelp og støtte (Holmes et.al., 2018; Kirsch, 2010; Whitaker, 2015).

1.1. Det humane mikrobiom-prosjektet

Fra 2008 har det vært økt forskning på det menneskelige mikrobiom, under navnet *The human microbiom-project* (Brogan, 2016; Mayer, 2018; Perlmutter 2015). I denne forskningen har forholdet mellom tarm-helsen og hjernen fått stor oppmerksomhet. Utvikling av flere nevrologiske og mentale lidelser er blitt knyttet til miljøet rundt tarmene og mikrobiomet – tarmfloraen – der. Foruten nevrologiske lidelser som alzheimer, parkinson og autisme, er også mentale lidelser som angst og depresjon blitt assosiert til forhold som har med tarm-helsen å gjøre.

Denne oppgaven vil ta for seg noe av hva denne forskningen har vist knyttet til stemningslidelser og depresjoner hos voksne, og følgende problemstilling med nøkkelord er gitt:

Kommentert [EU1]: -Ref.format jmf. (+ DGO og Intro. til...)

Kommentert [EU2]: -Ref.? + ref.?

Hvordan forklarer sammenhenger mellom tarmhelse og hjerne-funksjon utvikling av depresjon hos voksne og hvilken betydning har dette for behandling av lidelsen?

Nøkkelord: mikrobiom (tarmflora), kosthold, tarm-hjerne-aksen, psykisk helse og depresjon.

Relatert til problemstillingen er også følgende forskningsspørsmål stilt:

Hvilke mekanismer knytter et dysbiotisk tarm-miljø til utvikling av depresjon hos voksne?

Hvilken rolle spiller kosthold i forholdet mellom tarm-miljø og hjernehelset?

Hva innebærer forskningen på tarmhelsen og hjernen for behandling av depresjoner hos voksne?

1.2. Nærmere en forståelse

I og med at bruken av medisiner og samtaleterapi i psykisk helsearbeid utgjør en stor del av behandlingen til mennesker med depresjon, blir forskningen om tarmhelsens forhold til hjernen – og dets innvirkning på stemningsleie - noe som også stiller det psykiske helsearbeidet i et nytt lys. Det gir et nytt aspekt til forståelsen av depresjon og psykiske lidelser. Dersom det viser seg å være en pålitelig og valid sammenheng – er det også et grunnlag for endring – eller supplering - av den hjelpen mennesker med depresjon trenger. Med dette for øyet er formålet med denne oppgaven å komme nærmere en forståelse av årsakene bak psykiske lidelser som depresjon gjennom forskningen som er gjort på forholdet mellom tarmhelsen og hjernen.

1.2.1. Relevans for det psykiske helsearbeidet

I og med de siste årenes formidling av temaet tarmen – og hjernen i allmenheten (Enders, 2015; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015), er en videre undersøkelse av hva forskningen sier - og hvordan det forklares - aktuelt, kanskje spesielt for de som selv jobber innen det psykiske helsevernet. Det evidensbaserte grunnlaget er med å tydeliggjøre validiteten i temaet og dermed også relevansen opp mot psykisk helsearbeid. Det er med på å gi bredde og tyngde for

hva slags intervensjoner som støtter opp om den mentale helsen. (Borge, Martinsen, Moe, 2010; Reichborn-Kjennerud & Falkum, 2000) Dersom det viser seg å være en konkret sammenheng mellom tarmhelsen og utvikling av depresjon vil det ikke nødvendigvis bety at samtalerapier er overflødig eller fysisk aktivitet få-nyttig. Ofte er årsakene sammensatt og bygger på hverandre, og det vil være nødvendig å se på flere forhold samtidig. (Borge, Martinsen, Moe, 2010; Stanovich, 2010)

1.3. En bio-psyko-sosial tilnærming

George L. Engel utviklet på 1970-tallet «den bio-psyko-sosiale modellen» som ville knytte ulike årsaker til menneskers sykdommer sammen. Han sammenfattet en modell med biologiske, psykiske og sosiale faktorer i et menneskes liv som kunne belyse hva som spiller inn på menneskets mentale helse. (Falkum, Borge & Martinsen, 2011) Gjennom et biopsykososialt helhetsperspektiv søkes en «integret forståelse av interaksjonene mellom individets biologiske og psykologiske kjennetegn og det sosiale og kulturelle miljøet som omgir personen» (ibid., 30).

Det er ofte mer enn én årsak til sykdom, hevder også Keith Stanovich i boken *How to think straight about psychology* (2010, 149) Han påpeker at det å knytte en adferds-lidelse til kun én årsak er en felle å se opp for - og årsakssammenhengene er ofte forskjellig fra mennesket til mennesket.

I denne oppgaven vil tema allikevel ha et smalere fokus i forhold til en av årsakene til utvikling av depresjoner. Dette er hensiktsmessig i forsknings-øyemed, noe som også blir tatt opp i del 3 om metode. Tarm-miljøets innvirkning på hjerne-helsen blir i så måte et bidrag først og fremst til den biologiske delen av den bio-psyko-sosiale modellen.

Selv om det har vært mye ny forskning på temaet de siste ti årene, er ikke temaet nytt, sett i en historisk sammenheng.

1.3.1. Et to-delt syn

Helt siden Rene Descartes teori fra 17-hundretallet, om at hode og kropp tilhørte to forskjellige sfærer (Bullmore, 2018, 10), har en dualistisk forståelse vært med å prege vestlig medisins syn på forholdet mellom kropp og sinn. Etter oppdagelsen av blod-hjerne-

barrieren ble troen på teorien ytterligere styrket (ibid.). Nå viser det seg at gjennomtrengeligheten (permeabiliteten) til både tarm-blod-barrieren og blod-hjerne-barrieren er mer sårbar enn tidligere antatt (Mayer, 2018; Perlmutter, 2015). Dermed er det delte synet på kropp – og sinn satt på prøve.

1.3.2. Fra dualisme til sammenheng

Den dualistiske oppfattelsen av menneske-kroppen kommer også til syne i boka *Økologisk Helselære* fra 1996, som inngikk i mitt pensum fra sykepleie-studiet samme år. Der blir legen Geir Flatabø intervjuet for sine ”kontroversielle (...) synspunkter på kostholdets betydning på plager og sykdom.” (1996, 227) Han viste til gluten og melk som kilder – også til psykiske sykdommer hos pasienter som reagerer på de store peptid-molekylene, og mente at mange ville dra nytte av å kutte disse produktene fra kosten. (Solli, Mysterud, Steen & Fugelli, 1996) I et foredrag på Amalie-dagene i 2018 forteller Flatabø videre om sammenhengen mellom kosthold og psyken, samt andre faktorer som kan ha innvirkning på mental helse (2018). Kunnskap om mats innvirkning på mental helse er ikke nytt, men man må vite hva man gjør ved kostholds-intervensjoner, hevder også Flatabø.” Det er verd å prøve” - og det er mange muligheter. (ibid.)

Forskere så på muligheten for at en toksisk tilstand i magen påvirket stemningslidelser og hjernen også i begynnelsen av forrige århundre og gav det da betegnelsen ”auto-intoksikasjon” (Brogan, 2016, 22-23; Perlmutter, 2015, 75). I den tidlige antikken ble det også uttalt at ”all sykdom begynner i tarmene” (Brogan, 2016, 23). Dype depresjoner ble antatt å primært være av biologisk natur og «en fysiologisk forstyrrelse i leveren (gallen)» (Malt, Morken, Ødegaard & Andreassen, 2012, 462). Denne oppfattelsen fra tidligere tider og forskningen rundt autointoksikasjon i 1920-og 30-årene, ble etter hvert glemt med inntoget av, de på den tiden, nye moderne metodene som insulinsjokk, elektroshokk – og legemiddelbehandling. (Brogan, 2016)

Når en ser nærmere på kunnskapen om forholdet mellom tarmhelsen og hjernen i dag, blir spørsmålet om kosthold sentralt (Askim, 2016; Brogan, 2016). Da beveger en seg samtidig over i en kulturell – og samtidig psykososial – og samfunnsmessig del av årsakstilnærmelsen. Kosthold er nært knyttet til kultur og

samfunnsliv, og vi kan ofte være prisgitt den tilgjengelige maten vi har råd - og tilgang til – i det geografiske området der vi bor. I det neste vil vi se på noen av disse sammenhengene.

Kommentert [EU3]: ?

1.3.3. Moderne mat – og urbane kulturer

Flere har de siste årene trukket frem forhold i det vestlige samfunnet som er ugunstig både for tarmhelsen og for den mentale helsen (Cowan, 2018; Solli, Mysterud, Steen & Fugelli 1996). Dette blir knyttet til kvaliteten på lett tilgjengelig, prosessert mat og begrenset biologisk mangfold i urbane, tett befolkede områder. Det siste gjelder kanskje spesielt i store byer med høyere befolkningstall enn Norge, men dette er forhold som nok også spiller en rolle innenfor norske landegrenser. Prosessert mat er noe som ikke er fremmed i det norske samfunnet, hverken i byene eller i distriktene. Kunnskapen om hvilken innvirkning dette har på tarmhelsen – og dertil den mentale helsen setter problemstillingen både i et større faglig – og samfunnsrelevant perspektiv. Hva myndigheter kan gjøre for å påvirke disse forholdene vil bli tatt opp til drøfting i del 5.

Sammenhengen mellom kosthold, tarmhelse og mentale lidelser har også blitt adressert fra et medisinsk hold i Norge. I en artikkel i Dagens Medisin (2016) skrev Karl Ludvig Reichelt og Dag Tveiten om gluten-sensitivitet og schizofreni og henviser til forskning som viser ”mulig sammenheng mellom non celiac gluten sensitivity (NCGS) og schizofreni, depresjon, bipolar lidelse og autisme” (Reichelt & Tveiten, 2016). Gjennom kostholds-anamnese, eliminasjons – og provokasjonsdietter kan en eventuell matoverfølsomhet avdekkes, - noe som krever” medisinsk/ernæringskyndig helsepersonell. Dette gjelder også for oppfølgingen av kostholds-behandlingen,” skriver de. Dette samsvarer med Flatabøs kontroversielle utsagn fra 1996 (Solli, Mysterud, Steen & Fugelli, 1996) og ser nå ut til å støttes opp av ytterligere forskning på tarm-hjerne-aksen de siste 15 årene.

Før vi ser nærmere på hvilken betydning dette har for utvikling av depresjon vil vi først se på noen begreps-forklaringer av nøkkelordene relatert til problemstillingen.

1.4. Begrep og definisjoner

For å definere begrepene som brukes i problemstillingen har jeg sett på hvordan store norske – og store medisinske leksikon definerer de gitte nøkkelordene. Disse

definisjonene blir nærmere omtalt i teori-delen for oppgaven – og analysen av dataene og er her dekkende kun som et utgangspunkt for undersøkelsen.

Mikrobiom eller mikrobiota forklares som

“den samlingen av alle mikroorganismer som lever på indre og ytre overflater hos mennesker, dyr, planter og sopp. Mikrobiomet omfatter mikroorganismer som har en viktig funksjon i organismen og er nyttige, men inneholder også harmløse mikroorganismer som verken er til gagn eller nytte. Noen av mikroorganismene i mikrobiomet kan være sykdomsfremkallende.” (Aarnes, 2021)

I denne oppgaven er begrepet mikrobiom først og fremst knyttet til mikroorganismene som befinner seg i fordøyelseskanalen - og tarmlumen hos mennesket.

Om kosthold - og ernæring står det:

“(…) forbruket av matvarer over en viss periode. Ernæring er det faget som beskriver kroppens behov for energi og andre næringsstoffer, samt hvilke matvarer som bidrar med disse næringsstoffene, og hvordan disse fordøyes og omsettes gjennom fysiologiske og biokjemiske prosesser.” (Svihus, 2020)

«Tarm-hjerne-aksen» ga ingen treff i Store medisinske leksikon. Begrepet defineres her ut ifra professor i gastrologi Emeran Mayer ved Universitetet i California Los Angeles (UCLA):

«Tarmen og hjernen er tett forbundet gjennom signalveier i begge retninger, som inkluderer nerver, hormoner og inflammatoriske molekyler (betennelses-molekyler). (….) Den tette samhandlingen mellom disse signalveiene spiller en avgjørende rolle (….) De to er tett sammenkoblet» (2018)

Store medisinske leksikon definerer psykisk helse på følgende måte:

“en opplevelse av å ha det bra, med muligheter til å virkeliggjøre sine talenter, mestre vanlige belastninger i livet, finne glede i arbeid og aktivitet samt delta og bidra i samfunnet.” (Andersen, 2021)

Til slutt defineres depresjon som følgende:

“Depresjon, betegner i dagligtale nedtrykthet over noen tid. I psykiatrien betegner depresjon en psykisk lidelse som er kjennetegnet av et knippe karakteristiske symptomer.” (Malt, 2021)

-symptomene beskrives som:

“nedtrykthet, tristhet, tomhetsfølelse, redusert initiativ og interesse for andre og tidligere gledes-fylte aktiviteter, markert vektøkning eller vekttap, redusert eller sterkt økt appetitt, søvnforstyrrelser, trege bevegelser eller markert rastløshet, utmattelse, følelse av verdiløshet, skyldfølelse eller uttalte selvbebreidelser, ubesluttsomhet, vanskeligheter med konsentrasjon, og derfor også hukommelsen, og selvmordstanker eller -planer.” (ibid.)

1.5. Avgrensinger

Med utgangspunkt i problemstillingen har oppgaven følgende avgrensninger:

1.5.1. Voksne

Denne oppgaven tar ikke opp forhold knyttet til barn og depresjoner. Depresjon hos barn er et felt som krever en annen type fagkunnskap enn hva som her legges til grunn. Samtidig er mange av problemstillingene knyttet til depresjoner relevant uavhengig av alder, og mange av temaene som blir tatt opp i undersøkelsen har universell aldersbetydning. Her blir allikevel voksne med depresjon adressert i forhold til tarmhelsesens rolle for utvikling og behandling av lidelsen.

1.5.2. Om tarmhelse, kjønnsforskjeller og depresjon

Forskjellen mellom kjønn når det gjelder forekomst av angst og depresjon blir tatt opp i en av artiklene hentet fra data-innsamlingen i denne oppgaven. Der påpekes det å være en større forekomst av disse lidelsene hos kvinner enn hos menn. Dette vil ikke tas opp til diskusjon i denne undersøkelsen. I stedet vil det være søkelys på de grunnleggende sammenhenger mellom tarm-miljøet og hjerne-funksjoner og deres rolle ved utvikling av depressive lidelser. Disse sammenhengene er i utgangspunktet uavhengig av kjønn.

1.5.3. Om FMT

Fekal Microbiotisk Transplantasjon (FMT) blir nevnt i flere artikler relatert til forskning rundt tarmhelse, immunforsvar, samt både nevrologiske og mentale lidelser (Gondalia, Parkinson, Stough & Scholey, 2019; Peirce & Alvina, 2019). I og med at dette temaet er av mer medisinsk art vil det ikke bli tatt opp videre her, selv om det kan ha høy relevans for pasienter med både depressive lidelser og irritable tarm-lidelse (ITL).

1.5.4. Om hjerne-funksjoner

Hjernen har svært mange funksjoner knyttet til vitale oppgaver som respirasjon, blodsirkulasjon og kropps-muskulatur som ikke vil bli del av diskusjonen i denne undersøkelsen. Samtidig er det svært mye som ennå ikke er klart med hensyn til hvilke funksjoner som påvirkes av immuncellene og stressreaksjoner fra kroppen. Av den grunn er en avgrensning i forhold til hjernefunksjon ikke så lett å tegne opp. Her vil det allikevel, ut ifra denne problemstillingen primært være søkelys på de hjernefunksjoner som har med vagusnerven å gjøre, samt hjernevev som er i nær tilknytning til nevronenes immunceller – mikrogliaene.

1.5.5. Om tarmhelse og sprøytemidler

Tre av forfatterne i den teoretiske fag-litteraturen trekker frem behovet av å spise økologisk, biodynamisk mat i sine anbefalinger om kosthold som styrker den mentale helsen. (Brogan, 2016; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015) Andre forskere bekrefter at dette er noe som

har betydning for tarmmiljøet og forhold ved den blant annet mental helse (Samsel & Seneff, 2013). I og med at biodynamisk mat ikke tas opp i dataene fra forskningsartiklene blir dette ikke gjenstand for analyse - eller diskusjon i oppgaven.

Kommentert [EU4]: -referanse

Avgrensinger som er gjort for denne oppgaven er ikke et resultat av at temaene er irrelevante, men av nødvendighet for å kunne dekke grunnleggende forståelse på området. I forskning blir dette også kalt metodologisk reduksjonisme (Thomassen, 2006), noe som tas opp i del 3 om metode.

2. Undersøkelsens teorigrunnlag

I forkant – og samtidig med datasøket som ble gjort opp mot problemstillingen ble litteratur på temaet tarm-helse og hjernen funnet i mer populærvitenskapelige utgivelser for å skape en forforståelse over problemstillingen. Til tross for at utgivelsene har vært skrevet til lekfolk, er litteraturen skrevet av forskere og spesialister innen psykiatri, gastrologi og nevrologi. I det følgende vil en del av denne litteraturen bli presentert. I tillegg vil diagnostisering – og behandling av depresjon som beskrevet blant annet i lærebøker og på helsedirektoratets sider om psykisk helse bli lagt til grunn for hvordan lidelsen blir forstått fra et nåværende, faglig ståsted.

2.1. Depresjon som diagnose

Verdens helseorganisasjon (WHO) har i sin formelle diagnose-manual ICD-10, International Classification of Diseases – 10. revisjon (WHO, 2010), oppført 23 varianter av depressiv lidelse, inkludert rus-provoserte depresjoner og underkategorier av hovedtyper (ibid.). Depressive lidelser er her, sammen med bipolar lidelse, oppført som egen underkategori av stemningslidelse.

Kommentert [EU5]: -Referert?

I diagnosemanualen skilles det mellom enkelt-episoder av depresjoner og tilbakevendende depresjoner, samt grad av symptomer i form av mild, moderat og alvorlig depresjon. (Helsedirektoratet, 2009; WHO, 2010) Symptomene er organisert etter en liste med tre kjernesymptomer og syv tilleggs-symptomer, der de tre kjernesymptomene ifølge ICD er nedtrykt, redusert evne til interesse i “eller glede over aktiviteter som vanligvis gir glede”; redusert energi – og økt tretthet (ICD-10 etter Malt & Morken, 2012, 413). Andre symptomer beskrevet ved depressiv lidelse er “utrøstelig tristhet, en følelse av å være verdiløs og uten håp for fremtiden” (Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010, 338), nedsatt selvfølelse, skyldfølelse, konsentrasjonsvansker og redusert hukommelse. De gir ofte utslag i fysiske symptomer som nedsatt appetitt, fordøyelseshvansker og søvnforstyrrelser (Helsedirektoratet, 2009; ICD-10 etter Malt og Morken 2012). Som beskrevet i *Lærebok i psykiatri* (2012, 411) er flere av disse symptomene av subjektiv karakter, mens noen av dem gir et fysisk uttrykk gjennom hukommelses-, søvn- og ernæringsforstyrrelser. (ibid., 414)

Milde og moderate depresjoner har ved diagnostisering ut ifra ICD sin manual fire til fem av de definerte symptomene i mild grad - og seks til syv ved moderat grad av depresjon (ICD-10 etter Malt & Morken, 2012, 413).

Tilbakevendende og dype depresjoner går ofte under fellesbetegnelsen alvorlige depresjoner, som på engelsk kalles “major depression”. Ved alvorlig depresjon angis det at åtte til ti symptomer fra ICDs liste er til stede – inkludert alle de tre kjernesymptomene (ibid.). I vurdering av alvorlighetsgraden på depresjoner brukes ofte Montgomery og Åsbergs Depresjons Skala, også kalt MADRS undersøkelse. (Malt & Morken 2012) Det påpekes at denne undersøkelsen ikke er godt egnet til å avdekke somatiske forhold bak depresjonen (ibid., 414).

Vi vil nå se nærmere på årsaksforklaringer og sårbarhetsvurderinger som blir knyttet til utvikling av depresjoner hos voksne.

2.2. Årsaksforklaringer for depresjon

Den bio-psyko-sosiale forståelsen for mentale lidelser trekkes frem i mange teorier om årsak - og sårbarhet for depresjoner (Malt & Morken, 2012; Passer & Smith 2011, 617; Skårderud,

Haugsgjerd & Stänicke, 2010), men det er ulike vektlegginger for hva som har størst betydning i behandlingen.

Malt & Morken (2012) trekker frem at sosiale og emosjonelle traumer ofte går forut for en depresjon. Traumene er ikke vesentlig annerledes enn hva som ses ved andre psykiske lidelser. Det er blant annet håndtering og reaksjonen på traumene som skiller utfallet hos pasienten, hevder de (2012, 426).

2.2.1. Biologiske årsaksforklaringer

I tilknytning til traumer ses stress på som en risikofaktor for sårbarhet mot depresjon (Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010, 349). Under stress blir hormonet kortisol frigjort fra binyrebarken, og dersom kortisol-nivået er forhøyet over lengere tid, “vil alle de sentrale transmitter-substansene hemmes, både noradrenalin, dopamin, serotonin og GABA. Dette fører til depresjon.” (ibid.) Det er også vist forstyrrelser i serotonin – nivåer i sentralnervesystemet assosiert til depressive lidelser (Malt & Morken, 2012, 422). Dette er noe som andre igjen tilbakeviser (Whitaker, 2015, 73), så funnene er noe sprikende. Vi tar dette opp videre i teori-avsnittet om medikamentell behandling og i drøftingsdelen om ulike signal-stoff som er involvert ved depresjon.

Traumatiske hendelser i barne – og ungdomsårene kan også ha stor innvirkning på hormonelle funksjoner – og responsmønstre i kroppen, noe som igjen påvirker genenes uttrykk gjennom protein-synteser (Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010, 350). Dette samsvarer også med den amerikanske psykiateren Kelly Brogans henvisning til mulige hormonelle forandringer i kroppen ved depresjoner (2016).

Hun mener de fleste mentale lidelser skyldes livsstils-faktorer og udiagnostiserte fysiologiske forstyrrelser i kroppslige organer langt borte fra hjernen, som i tarmene eller skjoldbrusk-kjertelen. (2016, 3)

Hun peker på at flere faktorer kan være med og utløse en mental lidelse, som en dramatisk livshendelse og påfølgende stress-reaksjoner eller et hormonelt utviklingsskifte i kroppen. Samtidig hevder hun at det vi spiser til frokost, hvordan vi håndterer vårt høye kolesterol - eller hodepinen vi får om ettermiddagen, har stor innvirkning på vår mentale helse. Slike

Kommentert [EU6]: - ? -

faktorer, sier hun, kan være utslagsgivende for flere symptomer ved det som observeres som depressiv lidelse. (ibid.)

Malt & Morken nevner også andre biologiske faktorer som gir sårbarhet for depresjoner hos mennesket. Blant disse er elektrolyttforstyrrelser som hypo-magnesemi forbundet med depressive symptomer; celle-fysiologiske forandringer, nevro-genese; reduserte BDNF-nivåer og HPA-aktivering. (2012, 422)

Det vises også til at infeksjoner “av og til kan utløse depresjoner” (Andreassen, Malt, Malt, Steen & Årslund, 2012, 113) og at det er funnet “immunologiske forandringer ved en del alvorlige depresjoner.” (ibid.)

Likhetene ved symptomer på depresjon og immunologiske akutfasereaksjoner blir tegnet opp i en tabell der åtte karakteristikk for en immunologisk reaksjon er helt sammenfallende med et symptombilde ved depressiv lidelse av moderat til alvorlig grad. Disse er sosial tilbaketrekning, nedsatt konsentrasjon, søvnproblemer; vekttap, irritabilitet og nedsatt psykisk energi (Malt & Morken, 423, tabell 16.13).

I forhold til antidepressiv medikamentell behandling vil vi se at den ikke adresserer de biologiske årsakene som her blir nevnt i forhold til depresjon, men mer adresserer de symptomene som gir seg til uttrykk hos den som har lidelsen. Dette blir nærmere omtalt i pkt. 2.3.1.

Før vi går mer inn på dette vil vi kort se på noen psykososiale teorier om årsaksforhold bak depressive lidelser.

2.2.2. Psykososiale årsaksforklaringer

Det er spesielt fire teorier innen psykososiale forklaringsmodeller som blir nært knyttet til utvikling av depresjoner (Malt & Morken, 2012); disse er psykodynamiske relasjons-teorier, interpersonlige teorier; læringsteorier og kognitive teorier. I og med betydningen av samtaleterapi i behandling av personer med depresjon, vil vi med noen få ord se litt nærmere på hva disse teoriene står for.

Kommentert [EU7]: -Referert?

I psykodynamisk teori relatert til depressive lidelser spiller “konflikt en viktig rolle når det gjelder forståelse og behandling”, skriver Føyn og Shaygani (2010, 16).

Tilknytningsforstyrrelser og utviklingsproblematikk (Schibbye, 2009, 134) er også begreper som vektlegges innen psykodynamisk relasjonsteori.

Interpersonlig teori knyttet til årsaksforklaringer for depressive lidelser baserer seg på adferdsmønstre i pågående og nåtidige relasjoner. Disse kan påvirkes av tidligere ubevisste mønstre fra barndom og oppvekst, men vektlegger “at det ubevisste også blir påvirket av det som skjer her og nå” (Hartmann, 2009, 74).

Læringsteoriene tar utgangspunkt i individets “spesifikke læringshistorie” (Malt & Morken, 2012, 426), der “lært hjelpeløshet” ligger til grunn for at personen lett gir opp når han eller hun utsettes for vanskeligheter. Dette relateres også til utvikling av depressive lidelser. Malt et.al. viser til at læringsteori har flere elementer fra både psykodynamiske - og kognitive teorier, noe som kan argumenteres for også gjelder andre psykososiale teorier.

Sentralt i kognitive teorier er forståelsen av at det bevisste sjelelivet og tankens innvirkning på adferd og livsmønster vektlegges større betydning for utvikling av depresjoner enn konflikter og emosjonelle impulser (Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010, 161).

Teoriene rundt de psykologiske årsaksforklaringene ved depresjoner illustrerer tradisjoner innen psykologi og psykiatri for hvordan depresjon – og mentale lidelser generelt, er blitt vurdert fra et psykososialt perspektiv siden begynnelsen av forrige århundre. Teoriene har gått gjennom mange stadier og fornyelser og har i tillegg flere grener innenfor sine respektive områder (Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010, 153). De illustrerer mye av utgangspunktet for hvordan depressive lidelser blir behandlet gjennom samtaleterapi.

Videre vil vi se på behandlings-tilnærminger for voksne med depresjon.

2.3. Behandling

Innen norsk psykiatri pekes det på spesielt to vanlige tilnæringer ved behandling av depresjon (ibid., 350). *Biologisk behandling* – i betydning medikamentell behandling; og *psykologisk behandling*, relatert til blant annet de psykososiale teoriene nevnt i avsnitt 2.2.2.

I den psykologiske behandlingen vektlegges i tillegg psykoedukasjon. Dette innebærer informasjon til pasienten og pårørende om lidelsen, behandling, faresignaler, og unngåelse av stressfaktorer - som “en viktig bestanddel i moderne behandling av alle psykiske lidelser.” (ibid., 351) Dette er spesielt viktig ved stemningslidelser som depresjon, hevder de.

Ved moderate og alvorlige depresjoner blir medikamentell behandling og psykoterapi formidlet som primære behandlingsformer. (Helsedirektoratet, 2009; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010) Medikamentell behandling krever “nøye overvåking av symptomer, bivirkning og selvmordsrisiko, spesielt hos pasienter under 25 år.” (Helsedirektoratet, 2009, 56)

I og med at medikamentell behandling av depresjoner hos voksne har hatt en mangedobling i vekst de siste 30 årene vil vi også se litt nærmere på bakgrunn og mekanismer for behandlingen.

2.3.1 Medikamentell behandling av depressive lidelser

Den vanligste medisinske behandlingsformen mot depresjoner i verden i dag er anti-depressive legemidler og SSRH (selektive serotonin reopptaks-hemmere) (Geelmuyden 2017; Malt & Morken, 2012; Walsh, 2012). Disse virker inn på nevron-synapser og blokkerer avsender-nevronets evne til å gjen-oppta serotonin som er sendt ut i synapsen (Breggin, 2001; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010) På denne måten vil mengden serotonin være forhøyet i synapserommet mellom nervene.

Anti-depressiv medikasjon er ikke kommet frem gjennom deduktiv forskning, men ble oppdaget som en side-effekt av tuberkulose-medisin som ble utviklet på 1950-tallet. (Breggin 2001; Skårderud, Haugsgjerd, Stänicke, 2010; Whitaker, 2015) Ut fra denne

Kommentert [EU8]: Se Intro. Til samfunnsvit. Metode

Kommentert [EU9]: -Sjekk tidl. Referanser + r.liste (årstall)

virkingen ble det antatt at det finnes en serotonin-mangel i hjernen og at dette er med på å skape det symptombilde som ofte sees hos deprimerte. Det er blant annet på dette grunnlaget at uttrykket ”kjemisk ubalanse i hjernen” er blitt formulert – og knyttet til mentale lidelser som depresjoner (Hahn, 2020). Løsningen har blitt å alterere nerve-endene og de mellomliggende synapserommene i hjernens nervebaner med anti-depressive medikamenter. (Breggin, 2001; Brogan 2016; Whitaker, 2015) Den medisinske journalisten Robert Whitaker hevder at det ikke er entydig forskning på at det er funnet en mangel av serotonin i sentralnervesystemet hos deprimerte sammenlignet med de som ikke er deprimerte (2014, 73). Dette kan knyttes til at det også er andre signalstoffer i tillegg til serotonin som har innvirkning på stemningsleie (Malt & Morken, 2012; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010). Flere studier har vist at alternering av nerve-synapsene kan ha irreversibel innvirkning på synapsenes anatomi - og fysiologi ved langvarig bruk. (Breggin, 2001; Whitaker, 2015) I tillegg er det på grunn av abstinens-effekten fra medisinene etter lengere tids bruk, vanskelig for mange å trappe ned på - og seponere medisinene. (Cohen & Breggin, 1999; Hall, 2014; Helsedirektoratet, 2009)

Flere miljø innen psykisk helsevern etterlyser styrket forståelse for mekanismene bak depresjoner for å oppnå en bedre behandling av lidelsen (Brogan, 2016; Hahn, 2019; Holmes et.al. 2018; Kirsch, 2010). Med brukermedvirkningen som har vokst frem de siste 10-årene blir også behovet for andre behandlingstiltak nødvendig. Et av områdene med økt satsning knyttet til depresjoner er forskningen på mikrobiomet, som befinner seg inne i tarmlumen, og tarm-hjerne-aksen.

Kommentert [EU10]: -Samordne med tidl. referanse

2.4. Tarm-helsen knyttes til psykisk helse

De siste årene er det blitt gjort flere – og større studier på tarm-miljøet – og mikrobiomet (tarmfloraen) og dets innflytelse på kroppens øvrige helse, deriblant hjernen. Tilknytningen til hjernen har spesielt vært relatert til nevro-inflammasjon og hvordan dette kan forklare både nevrologiske og mentale lidelser. Denne forskningen har foregått i flere fagmiljøer, og som vi vil se har noen av forskerne gitt ut bøker for å belyse funnene som er gjort og hva de innebærer for daglig helse og livsstil.

Kelly Brogan er en psykiater som gjennom egen erfaring – og andres forskning deler om hvordan kosthold, trening og søvnhygiene har bidratt til at hennes pasienter med depresjon har fått bedre helse – både mentalt og fysisk (2016). David Perlmutter og Emeran Mayer er to leger og forskere som hver for seg har presentert både sin praksis – og forskning i bøker utgitt for lekfolk. (2015, 2018) I tillegg har allmennpraktikeren Thomas Cowan skrevet om tarmhelsens rolle ved inflammasjon – og autoimmune sykdommer og belyser flere mekanismer og funksjoner i tarmmiljøet (2018). Edward Bullmore, en professor i psykiatri ved Universitet i Cambridge, England, skriver i sin bok *The Inflamed Mind* (2018) om den endrede forståelsen av forholdet mellom kropp og hjerne, og hvordan kroppslig inflammasjon innvirker på hjernen, til tross for blod-hjerne-barrieren. Her er noe av det de skriver:

2.4.1. Om tarmmiljøet og mikrobiomer

For å forstå hvordan tarm-helsen virker inn på hjernen og vår mentale helse, vil vi først se på hvordan tarm-systemet fungerer som eget organ og hvordan det er bygget opp. Tarmene er en del av menneskets fordøyelses-organ, hvor også munnen, spiserøret og magesekken inngår. I tillegg er galleblæren (med leveren) og bukspyttkjertelen knyttet til tarmene i forbindelse med nedbrytning av maten vi spiser. Foruten disse organene inngår “et eget” nervesystem – det enteriske – i fordøyelseskanalens anatomi (Brogan, 2016; Mayer, 2018; Perlmutter 2015) Millioner av nerveceller er knyttet til veggen langs hele lumen, sammen med et muskel-lag som er med på å føre mat fra munnhulen, nedover spiserøret og hele veien ned til endetarmen. Foruten nervesystemet og muskellaget, har også immunforsvaret en plass tett inntil – og inne i kanalen – så uønskede og potensielt farlige patogener raskt blir identifisert og håndtert. (Mayer, 2018; Perlmutter, 2015)

En av immunforsvarets sentrale egenskaper er å skape inflammasjon, en opphetning av vev – og vevsvæske, som bidrar til å eliminere og ødelegge de patogener - og ellers skadelige molekyler som er en trussel mot vitale organer i kroppen, deriblant hjerte, hjerne, lever og lunger. Linjen mellom blodomløpet i kroppen og tarmsystemet består bare av et én-cellet epitel-lag. Det blir dermed naturlig at immunforsvaret er nært knyttet til tarm-kanalen og mikrobiomet (Perlmutter, 2015). Ifølge Giulia Enders ligger nært 80 % av menneskets immunforsvar i og rundt tarmsystemet (2015).

Kommentert [EU11]: -Ref.liste

Det finnes også hormonelle celler i tarmveggen. Disse signaliserer – og responderer med henhold til den aktiviteten som er i tarmene og innholdet i maten – og næringsstoffene som befinner seg i tarm-lumen. Sammen med immunforsvaret responderer de ikke bare på maten og næringsstoffene, men også på aktiviteten til de over 100 billioner mikrobene som har tarm-lumen som sitt leve-område. (Mayer, 2018) Til sammen utgjør alle disse delene og innvånerne et sammensatt økosystem, i samspill – og avhengighet av hverandre. Dette økosystemet har, som videre blir beskrevet, en nøkkelrolle i forhold til hvordan den øvrige kroppen fungerer, gjennom de signaler, næringsstoffer og prosesser som løper ut fra – og forgår i og rundt tarmkanalen.

2.4.2. Et sårbart økosystem

Et av fokusene i forskningen på tarmhelsen og hjernen de siste ti-årene har vært sammenfallet mellom lidelser i tarmsystemet med nevrologiske – og mentale lidelser. Finnes det en sammenheng her? For å forstå dette må en forstå hva som skjer når miljøet i tarmene forringes og sykdom oppstår.

Thomas Cowan (2018) sammenligner tarm-kanalen med en eng for beite, der mangfold og et sunt miljø er med på å skape et godt og sunt jordsmonn, som renses avfall og blant annet sørger for at giftstoffer ikke renner ned i grunnvannet og forurenses. Dersom miljøet er for ensidig på engen, vil jordsmonnet bli sårbart og etter hvert erodere. Brukes det i tillegg sprøytemidler vil dette redusere jordkvaliteten, og rensingen av giftstoffer før det når grunnvannet vil ikke skje i tilstrekkelig grad. På samme måte er det med tarm-miljøet, sier han. Dersom det er for ensidig og usunt, i form av de bakterie-arter – og mikrober som befinner seg i tarmen, vil dette påvirke tarmtotter og mikrovillier i tarmveggen, og cellestrukturen som skiller tarminnholdet fra blodstrømmen skades. Veggen blir etter hvert 'lekk', og immunforsvaret på utsiden av tarmkanalen aktiveres, ettersom store molekyler slipper inn i blodbanen før de er brutt ned til håndter-bare størrelser for blodet - og de ulike kroppsorganene blodårene er knyttet til.

2.4.3. 100 billioner mikrober

Antall bakterier, ur-bakterier (arke-bakterier), sopp (fungi), parasitter og virus som utgjør tarmenes mikrobiom (tarmflora) er anslått til å være over 100 billioner mikrober og blant

disse er det over 1000 ulike arter. (Mayer, 2018) I tillegg har mikrobene nærmere 360 ganger flere gener enn det finnes menneske-gener i kroppen, nærmere bestemt ca. 7 millioner gener, bare i tarmfloraen. Det er en enorm variasjon og mangfoldighet tarmfloraen representerer - og innehar – også med hensyn til generering og produksjonen av metabolitter og næringsstoffer som enzymer, aminosyrer, vitaminer og mineraler, samt signal-stoffer for kroppens nervebaner – både gjennom mikrobenes egenproduksjon og den maten vi spiser. (Cowan, 2018) Det finnes også like mange forskjellige tarmfloraer som det finnes mennesker. Ikke en tarmflora er lik, og den formes og utvikles gjennom flere faser og forhold, fra unnfangelse til alderdom. (Brogan, 2016; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015) Selv om endel av egenarten til tarmfloraen påvirkes av faktorer som fødselsmetode (vaginalt eller keisersnitt), amming, innemiljø, kjæledyr, antibiotikakurer og antall søsken, vil mye til syvende og sist påvirkes av vårt kosthold og hva vi spiser til daglig (Brogan, 2016; Mayer, 2018). Mangfoldet og variasjonen i tarmfloraen har en nøkkelfunksjon i forhold til opptak og produksjon av viktige metabolitter. Er dette mikrobiomet gunstig vil det ha innflytelse på resten av kroppen som god helse, men i motsatt fall oppstår noe forskerne kaller dysbiose. Som vi vil se har dysbiosen en mindre gunstig påvirkning på miljøet i og rundt tarmene, inkludert tarm-hjerne-aksen.

2.4.4. Dysbiose og Lekk tarm

Næringsopptaket fra tarmene har to passasjer gjennom tarmveggen. Den ene går *gjennom* epitelcellene og den andre går *mellom* epitelcellene i veggen. Passasjen mellom cellene er nøye regulert med et avansert "system" av tette bindinger. (Haug, 1992; Perlmutter 2015) Når denne reguleringen ikke virker vil den feile i å tilstrekkelig grad skille mellom hva som skal passere av næringsstoffer og hva som skal holdes ute fra blodbanen. Det er flere faktorer som kan føre til at passasjen komprimeres og går "lekk".

- Ensidig kosthold
- Prosessert mat
- Gluten – og laktoseintoleranse
- Sprøytemidler
- antibiotika
- HPA-aktivitet på grunn av fysiologiske, emosjonelle eller sosiale stress-faktorer
- Vedvarende/pågående inflammasjoner eller infeksjoner andre steder i kroppen

Kommentert [EU12]: -referere

Disse faktorene kan oppsummeres i at det skjer en dysbiose i tarmfloraen – eller ubalanse med forminsket mangfold og variasjon av nødvendige mikrober (Brogan, 2016; Cowan, 2018; Mayer, 2018; Perlmutter 2015).

Dysbiosen har en stor innvirkning på immunforsvaret og inflammasjonsnivået i og rundt tarmene. Dette hevdes, som vi vil se nærmere på, å ha store ringvirkninger også til andre deler av immunforsvaret - som i hjernen.

2.5. Perifer - og sentral inflammasjon

Er det først oppstått en vedvarende dysbiose i tarmen som har initiert en slik perifer inflammasjon vil denne immunreaksjonen spre seg til det sentrale nervesystemet og hjernen både via blodbanen og vagusnerven. (Mayer, 2018; Perlmutter 2015) Det er denne spredningen av inflammasjon til det sentrale nervesystemet - og hjernen som den senere forskningen nå knytter til utvikling av nevro-degenerative sykdommer som alzheimer, adhd og parkinsonisme, samt angst og depresjon.

Forskerne viser også tilknytningen mellom tarm-miljøet og hjernen via nervesystemet, et system som er mer komplekst rundt tarmene enn tidligere forstått.

2.6. Den andre hjernen og vagus-nerven

Vagus-nerven – eller den 10. Hjernenerven, går fra hjernestammen ved medulla oblongata ned langs – og inne i - hele fordøyelseskanalen til den tverrgående delen av tykktarmen. (Brogan, 2016; Budowick, Bjålie, Rolstad & Toverud, 1994; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015) Den fanger opp signaler fra nervecellene inne i tarmveggen, immunforsvaret rundt tarmene, og fra tarmfloraen inne i tarmlumen via metabolitt-molekylene der. Ifølge Mayer går kommunikasjonen mellom tarmen og hjernen begge veier, hvor signalene fra tarmen til hjernen utgjør hele 90 % av denne toveiskommunikasjonen, og kommunikasjonen fra hjernen til tarmen 10% (2018). Molekylene som sender signaler til hjernen på denne måten utgjør neurotransmittere (signalmolekyler), vitaminer, hormoner og enzymer i proporsjoner som avhenger av innholdet i tarmfloraen (mikrobe-typer) og næringsstoffene fra maten. Disse signalene har en direkte innvirkning på hjernens funksjon og

Kommentert [EU13]: -Ref.liste?

helse - og responsen den gir tilbake til tarmene, ifølge forfatterne Perlmutter og Mayer (2015, 2018). Vagusnerven er knyttet til hypothalamus og det limbiske systemet i hjernen, et emosjonelt nettverk som aktiveres blant annet når vi blir sinte og redde. Hypothalamus og det limbiske system påvirker vitale funksjoner som smerte, appetitt, stemningsleie og kognitiv fungering. Det er med andre ord en direkte forbindelse mellom det som skjer i våre tarmer og de emosjonelle registreringene og aktivitetene som skjer i hjernen, hevder de. På grunn av funksjoner og kapasiteter i andre deler av hjernen, som i den pre-frontale cortex, kan allikevel mye av den emosjonelle aktiviteten fra hypothalamus og det limbiske system overstyres og bli regulert til tross for signaler om emosjonelle ubalanser (ibid.). Avhengig av signal- og nerveaktiviteten i det emosjonelle nettverket blir også signaler sendt tilbake til tarm-kanalen og innvirker på enten økt eller redusert aktivitet der.

Tarmenes enteriske nervesystem består av mellom 50 og 100 millioner celler og er plassert inne i tarmveggen langs hele fordøyelseskanalen. Det er en del av det autonome nervesystemet med både sympatiske – og parasympatiske funksjoner. Det har blant annet i oppgave å regulere fordøyelsens peristaltikk og sekresjon av tarmsafer. Ved siden av signaler fra vagusnerven mottar det enteriske nervesystemet signaler fra tarm-lumen via hormocellene som ligger ytterst i tarmveggen, nærmest tarmslimhinnen (mucosa) inn mot lumen. En av de viktigste signalstoffene i det enteriske nervesystemet er neurotransmittoren serotonin. Forskning viser at mellom 80 og 95 % av kroppens serotonin-lager er knyttet til miljøet i og rundt tarmene og det enteriske nervesystemet (Mayer 2018, 35; Perlmutter, 2015, 27) Serotonin er det signal-molekylet som til nå er mest knyttet til patologiske forhold ved depressive lidelser. Anti-depressive legemidler i dag går under navnet SSRH, Selektive-Serotonin-Reoptaks-Hemmere.

Samtidig er det også andre signalmolekyler som er involvert ved depressive lidelser (Geelmuyden, 2017; Malt & Morken, 2012), som GABA og dopamin.

Hormonet noradrenalin blir også nevnt som en utsatt substans relatert til depresjoner, og vi vil i det følgende se på hormocellenes – og HPA-aksens rolle i tarm-hjerne-aksen.

2.7. HPA-aksen og tarmenes hormonceller

HPA-aksen står for den hormonelle forbindelsen – og kommunikasjonen mellom hypothalamus (H) og pituitary-gland (P) i hjernen, og adrenal-glands (A) i kroppen. På norsk utgjør dette hypothalamus, hypofysen (P) og binyrebarken (A) - som ligger på oversiden av nyrene. Når vi som mennesker opplever en mulig fare vil aktiviteten i HPA-aksen øke og sette flere kroppsfunksjoner (muskelkoordinering og immunforsvar) i beredskap.

(Bullmore, 2018; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015) Aksen mellom disse hormonproduserende organene påvirkes – og påvirker immunforsvaret, vagusnerven og de hormonproduserende cellene i tarmveggen. Økt kortisol-produksjon fra binyrene i forbindelse med stress fremmer produksjonen av inflammatoriske kjemikalier fra immunceller, kalt cytokiner. Disse skaper inflammasjon, blant annet inne i tarmene, forandrer tarmfloraens sammensetning og bidrar til en mer gjennomtrengelig tarmvegg. (Perlmutter, 2015) Det er med andre ord et ‘bilateralt’ forhold mellom HPA-aksen og immunforsvaret rundt tarmene; begge påvirker hverandre ved aktivering. Dersom immunforsvaret er i forhøyet aktivitet vil HPA-aksen respondere med økt utskillelse av sine hormoner og igjen innvirke på andre mekanismer - og funksjoner i kroppen, deriblant hjernen og tarmen. (Bullmore, 2018; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015) Flere studier viser at når immunforsvaret rundt tarmene er aktivert med en inflammasjons-reaksjon følger HPA-aksen etter. Kortisol-utskillelsen har stor innvirkning på hjernens fysiologi og øker også blodhjernebarrierens gjennomtrengelighet. Ved langvarig, økt utskillelse av kortisol blir hjernehelsen påvirket og aktiviteten på ulike områder i hjernen redusert.

(ibid.) Hormoncellene i tarm-veggen er en del av dette samspillet og vil gjennom utskillelser av hormoner til blodbanen - basert på tarmhelse og tarminnhold, være med på å modifisere aktiviteten, både til immunforsvaret og i den hormonelle aksen som strekker seg mellom mageregionen og hjernen. (Perlmutter, 2015) Foruten HPA-aksen og vagus-nerven er forbindelsen mellom hjernen og tarmene direkte forbundet gjennom blodstrømmen og blodbanen, hvor også hormonene transporteres til og fra hjernen og de andre hormon-kjertlene. For å se hvilken rolle blodbanen har i denne aksen vil vi også se kort på noen grove trekk i hjernens strukturer.

2.8. Hjernene og vagusnerven

Hjernen er inndelt i tre hoveddeler – storhjernen, lillehjernen og hjernestammen. Storhjernen er igjen delt inn i to hemisfærer, en høyre-sidig - og en venstre-sidig hemisfære. Hjernen er ikke helt kompakt, men er plastisk og innehar hulrom, kalt ventrikler. Disse produserer ventrikkelvæske som sirkulerer og danner et sjikt rundt hjernen og ryggmargen. Vagusnerven går via hjernestammen – og videre til organer som hjerte, lever, galleblære, skjoldbruskkjertelen, spiserør, magesekk, tarmkanal, milten, pankreas og ureter. Den har både sensorisk-motoriske, parasympatiske og sensoriske nervefibre som sender og mottar signaler fra alle disse organene. (Budowick, Bjålie, Rolstad & Toverud, 1994; Haug, Sand & Sjaastad, 1993; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010) I tillegg er vagusnerven knyttet til hypothalamus og det limbiske systemet i hjernen, som beskrevet i punkt 2.6.

Fra hovedpulsåren opp til hjernen går det ut små blodårer og kapillærer til alle delene av hjernen. I det neste vil vi se på hvordan metabolitter – og molekyler i blodbanen på denne måten kommer i umiddelbar nærhet til alle hjernens nevroner og strukturer.

2.8.1. Blod-hjernebarrieren

Blod-hjernebarrieren er en kapillærvegg med tett sammenbundne endotelceller som sammen med utløpere av hjernens gliaceller beskytter hjernens overflate mot ”variasjoner i blodets sammensetning” (Haug, Sand & Sjaastad, 1992, 298). Gliacellene er immunceller som finnes i alle nervene i hjernen. De kalles også mikrogliaer og er endel av immunsystemet. De siste årenes forskning viser at inflammasjonen som oppstår i forbindelse med en komprimert tarmvegg også skaper økt gjennomtrengelighet av blod-hjernebarrieren. (Bullmore, 2018; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015) Tidligere er det blitt antatt at denne barrieren har gitt en tilstrekkelig beskyttelse mot store – og ugunstige molekyler fra blodet. Nå er det vist at denne barrieren komprimeres gjennom blant annet inflammasjon som fører til at ulike molekyler som normalt ville blitt holdt ute – slipper inn. Disse molekylene, i form av proteiner, parasitter, virus og bakterier bidrar til store utfordringer for hjernehelsen. (Perlmutter, 2015). Dette aktiverer i sin tur hjernens immunceller, gliacellene, som så øker sin utskillelse av betennelsesdempende molekyler. (Mayer, 2018) Denne aktiviteten har direkte

innvirkning på cellene i hjernen. Aktiviteten i nervene reduseres og går saktere, og syntesen av nye og flere signal-stoffer reduseres. (Perlmutter, 2015; Mayer, 2018)

For å vurdere denne teorien i forhold til ytterligere forskning som er gjort på temaet, vil vi nå se på metoden som ligger til grunn for analysen – og drøftingen av problemstillingen, teorien og datafunnene.

3. Metode

For å få svar på problemstillingen og spørsmålene knyttet til den, var det nærliggende å velge en litteraturstudie over gjennomført forskning på temaet. Jeg hadde selv for lite kunnskapsgrunnlag til å sette i gang en egen kvalitativ undersøkelse, samtidig var det lite om temaet i samfunnet og i fagområdet som tilsa at kunnskapen og praksis relatert til denne var utfyllende – eller i det hele tatt til stede. Et kvantitativt studium ville også være problematisk – mye av de samme årsakene, og det ble oppfattet som at det var mye å hente fra det allerede nedlagte arbeidet innen forskning på området som er gjort de siste tjue årene. Å dra nytte av denne kunnskapen, har fremstått som en hensiktsmessig tilnærming.

3.1. En litterær oppgave over kvantitative, naturvitenskapelige oversikts-studier

For å få svar på sammenhengen mellom tarmhelse og hjernen og hvordan det forklarer utvikling av depressiv lidelse vil man være nødt til å gå til naturvitenskapene. Her er det ofte bruk av kvantitative, målbare data. Samtidig ligger temaet depressiv lidelse innen feltet psykisk helse som oftest ikke måles med objektive, målbare data. Det er beskrivende vurderinger som gjøres av behandler, pårørende og pasient, med karakteristikk som oppsummeres i ulike diagnoser. (ICD – 10 etter Malt & Morken, 2012) Det er også ut ifra disse karakteristikkene at forsøkene som er gjort i studiene i denne oppgaven beskriver depressiv adferd hos forsøks-dyrene som er anvendt i flere av studiene. Forskingen havner i et krysningsfelt mellom kvalitativt beskrivende og kvantitativt målbare data med

hensyn til biologiske – og fysiologiske forhold i dyre- og menneskekroppen og deres respektive adferd. Dette blir også kalt biologisk psykologi, der forholdet mellom “biologiske prosesser og psykologiske funksjoner” blir undersøkt. (Aslaksen, 2021)

3.1.1. Om språk i formidling

Funnene fra dataene i disse artiklene er formidlet i et naturvitenskapelig språk. Mye av dette språket beholdes i diskusjonen for at innholdet skal bevare sin mening. Samtidig er det et behov for en forenkling når dette formidles utenfor en naturvitenskapelig ramme. I overgangen til hva denne kunnskapen betyr i praksis kan språket få en annen form. Håpet er at hverken innholdet på denne måten forringes eller at budskapet forsvinner i diskusjonen og overgangen mellom det naturvitenskapelig fag-tekniske og hva dette innebærer i forståelsen av depresjoner hos voksne.

Artiklene som datafunnene er hentet fra er skrevet på engelsk, og er ved siteringer av tekst i oppgaven oversatt til norsk. Der dette er gjort, er det sammen med referansen til sitatet markert med ‘egen oversettelse’ (e.o.) i parentes. (Johannessen, Tufte & Christoffersen, 2016)

Alle artiklene formidler forsøk og studier gjort på mus og rotter. Det vitenskapelige ordet brukt for begge dyrene er *murine* dyr, noe som også vil bli brukt i denne oppgaven når det refereres til dyreforsøk. Ordet *murint* sammenfatter og forenkler på denne måten ordbruken når det refereres til dyreforsøk gjort på mus og rotter. Forskningsetikk knyttet til dyreforsøk vil bli tatt opp under pkt. 3.4.

3.2. Søk på data

I november 2019 ble det gjort søk i databasene PubMed, Springer Link, Food Science Source og Directory of Open Access Journals (DOAJ) med søkeordene *microbiome*, *mental health & depression*. Databasene ble valgt med tanke på variasjon i utvalg og tilgang til data. Disse databasene står uavhengig av hverandre og representerer ulike vektlegginger innen forskning, der spesielt PubMed og Food Science Source retter seg til henholdsvis medisinske studier - og studier knyttet til kosthold og mat.

Søkeordene som ble brukt favner kjerne-ordene i problemstillingen og forsknings-spørsmålene, samtidig som de åpner for et vidt spekter innenfor temaet tarmhelse og hjernen. Det ble ikke anvendt ELLER/OR i søket da dette ikke var hensiktsmessig for omfanget av utvalget. Søket ble gjort på engelsk da det samlede antall artikler relatert til tema da var forventet å treffe et større internasjonalt forskningsmiljø. Utvalget ble så gjort ut fra relevans til problemstilling i artiklenes titler. Det totale funn av artikler var 661. Av disse var 256 relevante til problemstillingen ut ifra tema i artiklene. 118 av disse var duplikater. Med de 138 artiklene som var igjen ble kriteriene for utvalg gjort på følgende grunnlag: - abstrakter som var relevante for problemstillingen, - "reviews"(oversikts-studier) - nærhet i tid, dvs. studier gjort nært opp til søke-datoen: november 2019. - divergerende referanse-liste; (i og med at artiklene representerte oversiktsstudier). Med dette kriterie-grunnlaget ble kun fire oversikts-artikler stående. De hadde i alt 684 referanser, hvor 130 var overlappende - og representert i to eller flere av studiene. Til sammen var 454 av referansene unike i de fire artiklene. Samtlige studier har to eller flere forfattere.

Tidsskriftene hvor de fire artiklene er publisert er Psychopharmacology, Journal of Neuroscience Research, Frontiers in Genetics og Microbial Cell. De er knyttet til fagmiljø innen psykiatri, psykologi, nevrologi, genetikk og mikrobiologi og representerer forskningsmiljø fra Canada/Storbritannia, Kina, Australia og USA. Tidsskrift innen vitenskap har ulike renommé innen forskningsmiljø. Det gjelder også tidsskriftene disse artiklene er hentet fra. Dette er ikke vektlagt i utvalget, hvor tematikk, årstall og fagfelleevaluering ble tillagt større betydning. De aktuelle tidsskriftene har internasjonale redaksjoner med medisinsk ekspertise fra flere kontinenter innen aktuell tematikk, som alle er knyttet til forskningsmiljø ved Universitet og vitenskapsinstitutter. Tidsskriftene har hovedsete i henholdsvis London, Storbritannia (Psychopharmacology); Los Angeles, USA (Journal of Neuroscience); Genève, Sveits (Frontiers of Genetics); og Graz, Østerrike (MicrobialCell). Alle artiklene er fagfellevurdert i henhold til tidsskriftenes egne retningslinjer.

3.3. Syntopisk analyse - Artikler vs. Problemstilling

De fire artiklene har en viss variasjon med hensyn til vektlegging av fokus i emner rundt tema - og i omfang. To av studiene tok for seg depresjon spesifikt, ett hadde primært fokus på

bipolar lidelse og ett generelt på stemningslidelser. En kan stille spørsmål til om studiet rettet primært mot pasienter med bipolar lidelse diskvalifiserer som empirisk materiale i denne litterære studien i og med at det er en diagnostisk forskjell mellom bipolar lidelse og depressiv lidelse ifølge IDC-10/DMS-V. (Huang, Lai, Du, Xu, Ruan & Hu, 2019) To aspekter er lagt til grunn for inkluderingen i det empiriske materialet. Det ene er at artikkelen i flere anledninger tar for seg kun depressive episoder - eller lidelse alene i forhold til tematikken, og noen steder blir tematikken sammenlignet mellom de to diagnosene. Dette er med på å kaste relevant lys over problemstillingen i denne litterære studien. Det andre er at de to diagnosene til tross for differansen også er sammenfallende og inngår begge i den felles samlebetegnelsen "stemningslidelser". Det er blitt påpekt at mange som har en bipolar lidelse først utviklet depresjon for så å utvikle manier i kjølvannet av dette. (Breggin, 2010, 45) Dette knytter de to diagnosene nært til hverandre og det blir nærliggende å vurdere de fysiologiske mekanismene som relevante for begge sykdommer. Denne tilknytningen blir tatt opp i flere av artiklene. Alle ser på forholdet mellom tarmhelsen og hjernen og ulike aspekter ved dette forholdet som påvirker den mentale helsen generelt, og stemningslidelser – og depresjoner spesielt. I analysen av artiklene er det derfor valgt å bruke syntopisk analyse der det i analysen spesielt blir fokusert på hva som har relevans for problemstillingen og forsknings-spørsmålene knyttet til denne oppgaven. (Adler & van Doren, 1972, 308) Det samme gjelder teori-litteraturen, der emner relatert til denne problemstillingen er i fokus. Litteraturen som teorien er hentet fra tar for seg flere temaer knyttet til tarmhelse, inflammasjon og hjerne-funksjonen, men ikke alt er relatert til depresjoner. Kun deler som tar opp denne problemstillingen er gjenstand for teoretisk bakgrunn i oppgaven.

3.3.1. Metodologisk reduksjonisme

Med spørsmålet om hvordan tarmhelsens relasjon til hjernen forklarer utvikling av depressiv lidelse vil andre perspektiver på årsaker til depresjoner komme ut av fokus og være utelukket fra undersøkelsen. Som et vitenskapelig forskningsspørsmål utelukker det andre perspektiver med den hensikt å utforske akkurat denne sammenhengen bak årsaken til depressive lidelser. Innen vitenskapen kalles dette metodologisk reduksjonisme (Thomassen, 2014, 75), hvor andre årsaker blir utelukket uten at de nødvendigvis er det. For å kunne besvare spørsmålet blir undersøkelsen, begrenset til å gjelde bare dette perspektivet ved utvikling av depresjon. Dette blir synonymt med avgrensning av oppgaven som beskrevet i innledningen.

Metodologisk reduksjonisme kan sammenlignes med en puslebit i et puslespill, og kan ses på som en vitenskapelig nødvendighet. (Ibid., 74) Bildet på biten er ikke så meningsfull i seg selv, men uten blir heller ikke det store bildet klart - og tydelig-gjort.

3.4. Forskning, etikk og dyreforsøk

Tre av artiklene som er brukt i denne studien refererer til dyreforsøk. En av artiklene tar primært for seg menneske-studier. Alle oversikts-studiene etterlyser mer forskning på temaet overført til mennesker. Med hensyn til dyreforsøk er det strenge internasjonale retningslinjer i forhold til behandling av dyr gjort i forsknings-øyemed.

I Norge er disse retningslinjene utformet av Den nasjonale forskningsetiske komité for naturvitenskap og teknologi (NENT, 2019). I tillegg forplikter Norge seg som EØS-land å forholde seg til EUs retningslinjer – en nullvisjon for bruk av dyr i forskning fra 2010. Denne nullvisjonen baserer seg på en ”rådene oppfatning at dyr har en moralsk status, og at vår behandling av dem bør være gjenstand for etiske overveielser.” (ibid.)

Kommentert [EU14]: -referanse

Hvert land som praktiserer forsøk på dyr, skal også ha en egen kontrollkomité som har tilsyn med at de forskningsetiske retningslinjene blir etterfulgt. NENT referer til tre prinsipper i sine retningslinjer: «(i) Dyr har en egenverdi, og har krav på respekt. (ii) Dyr er sansende vesener med evne til å føle smerte, og dyrenes interesser må derfor tas i betraktning. (iii) Vår behandling av dyr, inkludert bruk av dyr i forskning, er et uttrykk for våre holdninger og påvirker oss som moralske aktører.» (ibid.)

NENTs tre prinsipper gir til orde for at nytteverdien for denne type forskning skal være høy. Samtidig med at dyrenes egenverdi – og velferd i forsøkene så langt som mulig skal ivaretas, vil avveiningen om anvendelig verdi fra denne forskningen være nødvendig.

I og med at mye av denne forskningen allerede er foretatt på dyr er tiden kanskje inne for å se enda nærmere på overføringsverdien til mennesker. Noen slike studier er allerede foretatt, og videre forskning vil uansett ha størst nytte – og etisk verdi der humane studier lar seg gjennomføre – også etter forsknings-etiske standarder.

4. Data - resultat og funn

I det følgende blir funnene fra de fire artiklene etter data-søket tekstlig presentert. Funnene vil til slutt legges frem i en forenklet tabell (tabell 1) med oversikt over sentrale emner, funn og konklusjoner fra de fire oversikts-studiene.

4.1. Tarmflora, metabolitter og Immunsystemet

Unormaliteter i tarmflora-hjerne-aksen har vist seg som "en nøkkelkomponent i patofysiologien ved depresjon", skriver forfatterne av artikkelen *Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms*. (Caspani et.al., 2019, 454) De viser til at forskning nå ser på muligheten for å forstå "det neuroaktive potensiale fra produktene i tarmfloraens metabolisme". (ibid.) I artikkelen hevder de at metabolittene som skapes av tarmfloraen, er med på å forme - og påvirke miljøet i tarmen og i tarmveggen. Samtidig blir de absorbert til blodet og sirkulerer i blodbanen til de når fjerne organer i kroppen, inkludert hjernen. I alle disse organene vil de mikrobielle metabolittene integreres i andre metabolske prosesser og påvirke deres aktivitet. De fire artiklene viser til at mange av metabolittene som produseres i tarmfloraen påvirker hjernen og adferd gjennom direkte og indirekte mekanismer. (Caspani et.al., 2019, Gondalia et.al., 2019, Huang et.al., 2019, Peirce & Alvina, 2019) Disse innbefatter aktivering av immunforsvaret ved utskillelse av cytokin-enzymmer, neurotransmittor (signalstoff)- produksjon, tryptofan-metabolisme, HPA-aksen og entero-endokrin aktivering – samt stimulering av vagus-nerven. (Gondalia et.al., 2019) Pasienter med depressiv lidelse og bipolar lidelse (BPL) viser en signifikant endring i tarmfloraens mangfold og komposisjon sammenlignet med friske kontroller. De fleste studiene viste at pasienter med depressiv lidelse hadde en tarmflora med redusert bakterielt mangfold. (Huang et.al., 2019) Studiene viste også at reduksjon av kort-kjedete fettsyrer og økning av pro-inflammatoriske bakterie-typer kan relateres til kronisk, lav-gradig systemisk inflammasjon hos pasienter med stemningslidelser. I tillegg viste studiene at ulike bakterier ble «assosiert til inflammatoriske markører og metabolske profiler, sykdomsgrad, lengde på sykdomsforløpet, psykiatriske symptomer, og farmakologisk behandling.» (ibid., 11, e.o.) Mange av korrelasjonene ble funnet i flere ulike studier, mens noen studier gjorde motstridende funn. (ibid., 8)

Kommentert [EU15]: Ja, fra denne delen, bruke et.al.

4.1.1. Firmicuter og bacteroider

” Mer enn 70 % av mikrobiomet i tarmene kommer fra de to mest prominente fylaene firmicuter og bacteroider, mens proteobacteria, actinobacteria, fusobacteria og verrucomicrobia er til stede i reduserte antall.” (Peirce & Alvina 2019, pt. 1.3, e.o.). De viser videre til studier som peker på at personer med depressiv lidelse til sammenligning med friske kontroll-personer hadde en økt mengde bacteroider, protobacteria og actinobacteria, og en redusert andel firmicuter. Ett studie viste at disse pasientene hadde en mindre mengde faecalibacteria som var motsatt korrelert til alvorlighetsgraden av depresjonen (ibid.); desto mindre mengde av denne bakterien, desto større alvorlighetsgrad av depresjon. Huang et. al. skriver at bakterie-typer som produserer kort-kjedete fettsyrer er redusert i mengde hos pasienter med depressive episoder, mens proinflammatoriske bakterie-typer – og bakterie-typer som er involvert i lipidmetabolisme - er økt (2019). Somatiske lidelser som kardiovaskulær sykdom, fedme, diabetes og autoimmune lidelser forekommer hyppigere i pasienter med bipolar lidelse (BPL) enn i kontrollgrupper. Alle disse lidelsene knyttes til inflammasjon og” kan påvirkes av kosthold.” (Gondalia et.al., 2019, 1434 e.o.) Et metastudie over seks ulike forskningsrapporter fra USA, Norge og Taiwan med over 177 000 irritable tarm lidelse-pasienter (ITL) og 192 000 friske kontroller viser en signifikant høyere forekomst av BPL hos pasienter med ITL enn hos friske kontroller.

4.1.2. Syv metabolitter

Metabolitter fra tarmfloraen virker direkte gjennom biokjemisk signalisering alene - og sammen med enzymer og reseptorer både i kroppen og i hjernen (Caspani et.al., 2019). Dette skjer via blodbanen – og de endokrine, hormonelle systemene i kroppen. Signaliseringen bidrar både til fysiologiske og patologiske prosesser hos verten. Caspani et al. nevner spesielt sju metabolitter som direkte eller indirekte påvirker sentrale prosesser, og “når dysregulert, bidrar til nevropatologi.” (s. 457, e.o.)

De fleste **nevrotransmittere (signalstoffer)** er til stede også i tarmlumen,” hvor de utøver ulike lokale funksjoner, fra modulering av tarm-motilitet - og sekresjon til celle-

signalisering.” (2019, 457 e.o.) De forskjellige tarmbakteriene produserer ulike signalstoffer, og fravær av tarmflora er assosiert med en signifikant reduksjon i tarmenes innhold av signalstoffer som norepinefrin, 5-HT, og GABA. Caspani et al. skriver at det er hevet over tvil at tarmfloraens produksjon av signalstoffer ”virker inn på hjernens biokjemi og påvirker adferd”. (2019, 458 e.o.) Forskning peker mot at tarmfloraen blant annet bidrar til neurotransmisjon via blodstrømmen. For eksempel er det vist at en økt mengde av tryptofan i tarmfloraen øker konsentrasjonen av signalstoffet 5-HT i det sentrale nervesystemet. Signalstoffer i tarmene kan påvirke det sentrale nervesystemet ved at de sender signaler via de afferente nerve-trådene fra vagusnerven som ligger inne i tarmlumen. Signalstoffer i tarmlumen former også aktiviteten i immunsystemet direkte gjennom immuncellene knyttet til tarmveggen. (Caspani et.al., 2019, 459) Artikkelforfatterne påpeker at det er en rekke andre ”bakterie-formede, bioaktive, transmitter-lignende molekyler som eksisterer hvis effekt på depressive symptomer ikke er blitt undersøkt på samme måte som de klassiske signalstoffene”(ibid., 459 e.o.). Dette inkluderer blant annet histaminer, neuropeptider, endocannabinoider og steroider.

Kommunikasjonen mellom tarmfloraens mikrober og kroppens egen produksjon av signalstoffer er to-veis: signalstoffer fra tarmfloraen påvirker ”verten” – og kroppens fysiologi, og hjernens signalstoffer påvirker tarmfloraens bakterielle vekst - og utvikling. Dermed påvirker de også dens produksjon av signalstoffer. Gondalia et al. viser til diverse signalstoffer som er ”implisert ved psykiatriske lidelser som produseres av tarmfloraen” (2019, 1437). Dette er blant annet GABA, norepinefrin, serotonin, dopamin og acetylkolin. De skriver at tarmfloraen dermed, på samme måte som ordinære legemidler, ”muligens spiller en rolle i BPL ved at de modulerer konsentrasjonen av systemiske og sentrale neurotransmittere” (ibid., 1438).

Huang et al. refererer til helt spesifikke bakterietyper som produserer de ulike signalstoffene. For eksempel produserer bakterietypen *Lactobacillus* GABA og acetylkolin; *Bifidobacterium* produserer også GABA; *Echerichia* produserer serotonin og noradrenalin; *Candida*, *Streptococcus* og *Enterococcus* produserer serotonin; og så videre. Mer enn 90 % av menneskekroppens produksjon av signalstoffet serotonin skjer i tarmene, og dette kan ”påvirke emosjonell regulering ved overføring til sentralnervesystemet.” (Huang et.al., 2019) Artikkelforfatterne mener det er sannsynlig at signalstoffer som frigjøres fra tarmfloraen påvirker nivåene av sentrale signalstoffer og dermed adferd og stemningsleie.

Kortkjedete fettsyrer blir produsert av tarmbakterier i den første delen av tykktarmen. Disse fettsyrene former tarmlumens celler på ulike måter. De fremmer tarm-homeostase ved ikke-inflammatoriske forhold og bidrar til serotoninproduksjonen i enterokromafine kolon-celler. De reduserer tarm-veggenes gjennomtrengelighet og dermed endotoksiske reaksjoner i immunforsvaret på grunn av lekk tarm. De er også involvert i glukose –og lipidmetabolismen. (Huang et.al., 2019) Disse studiene viste at reduksjon av kort-kjedete fettsyrer og økning av proinflammatoriske bakterie-typer kunne relateres til kronisk, lav-gradig systemisk inflammasjon hos pasienter med stemningslidelser. (Huang et.al., 2019; Peirce & Alvina, 2019)

Caspani et al. så på forskning som er gjort på disse fettsyrenes innvirkning på ulike funksjoner i hjernen. De viser konkret til at de kortkjedete fettsyrene er med på å styrke blodhjernebarrieren og slik bidrar til beskyttelse av hjernen. De er også med på å forme mikroglia's, hjernens immuncellers', vekst og funksjon. (2019)

Tryptofan og tryptofane metabolitter har en stor bredde med fysiologiske funksjoner. De er involvert i danningen av stemningsleie, angst, stress-respons og sosial adferd. En økende mengde forskning legger spesielt vekt på tryptofan og serotonin-mekanismer når det gjelder tarm-floraens regulering av hjernefunksjoner generelt. ” Tryptofane metabolitter virker som nøkkel-signalmolekyler i tarm-hjerne-aksen.” (Gondalia et.al., 2019, 1438, e.o.) Flere studier har vist at manipulering av bakteriekulturer i tarmen påvirker tilgjengeligheten av tryptofan. De hevder at tryptofan og dens metabolitter kan spille en kritisk rolle i BPL, men at” videre forskning er nødvendig for å forstå dets rolle i tarm-floraen.” (ibid., 1438, e.o.)

Tryptofane metabolitter produseres fra den essensielle aminosyren tryptofan og danner neuroaktive molekyler med” stemnings-formende egenskaper” (Caspani et.al., 2019, 463). Tarmfloraen bryter ned tryptofan fra kosten til tryptofane katabolitter (trykat) som demper inflammasjon og styrker blod-tarm-barrieren. (Peirce & Alvina, 2019, 16) Det er flere ulike typer av disse trykat-ene og artikkelen etterlyser mer forskning på funksjonene de ulike trykat-ene har. Funksjoner som er kjent innbefatter demping av nevroinflammasjon, styrking av den mukosale barrieren i tarmveggen/minsket tarm-vegg-permeabilitet, samt økt mucin-produksjon. Disse utgjør komplekse mekanismer som er direkte knyttet til tarmveggen, immunforsvaret og inflammatorisk regulering. Trykat-ene fremmer immun-homeostasen i det de styrker det mukosale laget i tarmveggen. Dette leder cytokin-balansen til en antiinflammatorisk tilstand.

Gallesyrer er kolesterol som er omgjort til stereoide syrer. De dannes i leveren, skilles ut i tolvfingertarmen og absorberes i tynntarmen. Gallesyrenes funksjon er blant annet å bryte ned lipid-molekyler og tilrettelegge for nærings-fordøyelse og opptak. I tillegg har gallesyrene signal-molekylære egenskaper ved at de regulerer ernæringsvaner og energi-forbruk.

(Caspani et.al., 2019, s. 466) Gallesyrene er med på å påvirke celle-epitelets gjennomtrengelighet, både i tarmveggen og i blod-hjerne-barrieren og artikkelforfatterne henviser til dette i forhold til gallesyrenes relevans med hensyn til sårbarhet for depresjon. Artikkelen presenterer flere hypoteser rundt gallesyrenes funksjon. En av dem er innvirkningen på Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) og mengden av dette hormonet til stede i hjernen. BDNF er et hormon som er nært knyttet til sentrale funksjoner, i tillegg til aktivering – og regulering av HPA-aksen. Det er en kjent kobling mellom unormale mengder av dette hormonet i hjernen og depressive symptomer. Artikkelen viser til at gallesyrene i form av signalmolekyler har en undertrykkende effekt på BDNF. (ibid.)

BDNF-tilgjengeligheten er også blitt assosiert til både maniske – og depressive episoder ved bipolare lidelser, ifølge Gondalia et.al. (2019)

Choline metabolitter er essensielle næringsstoffer som hovedsakelig dannes av lecitin og carnitin fra kosten. Små mengder kan også bli dannet i leveren.” Choline har strukturelle, epigenetiske og celle-signaliserende funksjoner.” (Caspani et.al., 2019, 467, e.o.) De er en av byggeklossene til cellemembrane komponenter, og er del av acetylcholin-syntesen, en av de kjente signalstoffene involvert i nevrone aktiviteter. Caspani et al. viser til studier som hevder at acetylcholin er funnet i signifikant høyere verdier hos pasienter med depressiv lidelse enn i friske kontroller. De viser til fire studier som påpeker cholines epigenetiske innvirkning på DNAs metylering, en funksjon som knyttes til grader av uttrykk for depressiv adferd. (2019, Walsh, 2014, 76)

Laktate (melkesyre) er en organisk syre som blant annet blir laget ved nedbrytningen av kostfibre av ulike bakteriegrupper i tarmene. Noe av laktatet tas direkte opp i blodstrømmen og krysser blod-hjerne-barrieren. I hjernen er laktatet med på å forsyne energi til nevronene, bidra til synapsenes plastisitet og å understøtte minne-formasjon i hippocampus.

(Caspani et.al., 2019, 465) Flere studier viser at unormale nivå av laktate innvirker på hippocampus og frontal cortex og påvirker depressiv adferd. I og med at laktate også

produseres sentralt i nervesystemet etterlyser artikkelforfatterne mer forskning på hvor stor rolle laktaten fra tarmfloraen har i hjernen. Samtidig viser artikkelen til to studier som knytter den positive effekten av fysisk aktivitet på depressive symptomer: produksjonen av laktate i tarmfloraen økes under trening. De mener dette er med på støtte teorien om at laktate fra tarmlumen har innvirkning på de fysiologiske prosessene også i hjernen. (Caspani et.al., 2019, 466)

Vitaminer er essensielle mikronærings-stoffer som spiller en uerstattelig rolle i flere av kroppens fysiologiske prosesser, ikke minst hjernen. De syntetiseres i tarmfloraen av de fleste bakteriene som en del av deres metabolske prosesser i tykktarmen, og menneskene er svært avhengige av tarmfloraen for produksjonen av dem”. (Caspani et.al., 2019, 468, e.o.) Aktive transport-enzymmer frakter vitaminer gjennom blod-hjerne-barrieren hvor deres rolle strekker seg fra å være en del av energi-balansen til å være byggesteiner i signalstoff-produksjonen. Dette betyr at vitamin-mangler kan ha ”signifikant negativ innvirkning på nevrologiske funksjoner.” (ibid.) Artikkelen framhever spesielt folat, eller vitamin B9, produsert i –og av tarmfloraen, som svært sentral ved ”depressiv patologi, (...) med en tredjedel av deprimerte pasienter med påvist folat-mangel.” (ibid.) De viser til tre studier som bekrefter den antidepressive effekten av folat i dyremodeller, og to kliniske studier som viser til ”dens potensial som antidepressiv tilleggs-terapi på mennesker.” (ibid., 469, e.o.) Folat bidrar til økt 5-HT konsentrasjon, samt økt uttrykk av BDNF i hippocampus og i cortex. Det er involvert i syntesen av DNA, RNA og proteiner, i tillegg til metylering av DNA. Artikkelforfatterne hevder at til tross for funnene i dyrestudier, er de kliniske studiene på mennesker fortsatt noe motstridende. Mulige årsaker til disse motsetningene kommer ikke artikkelforfatterne eksplisitt nærmere inn på.

4.1.3. Legemidler og tarmhelsen

Både Gondalia et.al. og Huang et.al. adresserer psykotropiske legemidlers innvirkning på tarmfloraen. (2019) De hevder at denne innvirkningen ikke er tilstrekkelig forstått. Ett studie viser at noen stemningsstabiliserende legemidler økte tarmfloraens variasjon og diversitet uten å påvirke tarmveggen, mens andre legemidler i samme klasse økte tarm-veggenes permeabilitet i tynntarmen. Huang et. al. hevder at psykotropiske legemidler kan se ut til ”å

bidra til vekt-økning, metabolske forstyrrelser og inflammatorisk aktivitet hos pasienter.” (2019, 10, e.o.)

4.2. Inflammasjon, HPA-aksen og hjernen

Tarmfloraens mikrober har en viktig rolle i å forme immun-systemet gjennom ulike faser. Tidlig i livet, leder det den normale utviklingen av hjernens immunceller, mikroglia og astrocytene; og senere - i voksenlivet – er de med og påvirker disse immuncellene gjennom å igangsette inflammasjoner (Caspani et.al., 2019). De sentrale immuncellene, mikrogliaene, har flere fysiologiske funksjoner, blant annet regulering av søvn og hukommelses-formasjon. Dersom det oppstår en vedvarende nevro-inflammasjon har dette en svært nedsettende effekt på hjernens funksjon og er blitt assosiert med flere nevro-psykiatriske lidelser. Syntesen av de monoamine signalstoffene serotonin, dopamin og norepinefrin blir hindret under nevro-inflammasjon. Det skjer blant annet ved at cytokinene ødelegger – og forstyrrer aktiviteten til et sentralt co-faktor-enzym i monoamin-syntesen.” Alt i alt vil nevro-inflammasjon skape et toksisk miljø som er uegnet for optimal hjerneaktivitet og sannsynligvis skadelig for mental helse.” (Peirce & Alvina, 2019, 11, e.o.)

4.2.1. Immunrespons og depresjon

Tarm-lumen innehar reseptorer i immun- og epitelcellene som følger med på hvilke mikrober som er i tarmen, så det kan opprettholdes en immun – og tarmflorahomeostase. Aktiviteten for å opprettholde homeostasen er spesielt viktig i og med at stress-indusert tarm-permeabilitet er det første steget mot en hjerneskadelig nevro-inflammasjon. (Peirce & Alvina, 2019) Disse tarm-epitel-cellene starter også et forsvars – og reparasjonsprogram ved ulike registreringer som innebærer forsvarsmekanismer for å dempe inflammasjon. Er tarmfloraen ubalansert og ensidighet vil det bli fanget opp av reseptorene som i sin tur responderer med anti-inflammatoriske reaksjoner for å hindre en immunreaksjon utenfor tarmkanalen. Blir ubalansen eller ensidigheten for stor vil det gå utover homeostasen, permeabiliteten og det perifere inflammasjonsnivået. (ibid.) I forholdet mellom immun-aktivering og depresjon viser flere studier til at proinflammatoriske cytokiner er påvist hos deprimerte pasienter. (ibid.) Noen langtids-studier viste at anti-inflammatoriske medisiner fremmet bedring hos pasienter med depressiv lidelse.

Sammenhengen mellom inflammatoriske tilstander og depressiv sinnstilstand blir støttet av flere studier. Det er også indikert at det å påvirke inflammasjon indirekte virker inn på mental helse.

4.2.2. Lipopolysakkarider

Gondalia et al. trekker fram lipopolysakkarider (LPS) som et tarm-flora-produkt som spesielt kan bidra til inflammatoriske reaksjoner. De forklarer at LPS er en vesentlig bestand-del av den eksterne cellemembranen i gram-negative bakterier og at tarmveggen normalt hindrer de gram-negative bakteriene og LPS i å nå systemisk sirkulasjon.” (2019, 1436, e.o.) Ved lekk tarm og økt tarm-vegg-gjennomtrengelighet vil disse allikevel komme seg gjennom tarm-veggen og inn i blodsirkulasjonen. Når LPS først er nådd blod-sirkulasjonen vil de binde seg til immunreseptorer og bidra til utløsning av ulike pro-inflammatoriske cytokiner. Dette skjer både perifert og sentralt og vil dertil påvirke sentrale funksjoner. De viser til en studie som rapporterer at depresjon følges av økt immunoglobulin-mediert immunrespons på LPS fra entero-bakterier. De poengterer at dette gir en systemisk immunrespons på LPS i det bakterier kommer inn i blodbanen på grunn av økt tarmgjennomtrengelighet. (ibid.) De viser også til at dyreforsøk med administrering av LPS til mus frambrakte depresjons – og angstlignende adferd i form av forminsket utforsknings-adferd - og sosial interaksjon. Korrelasjonen bekreftes gjennom nylige studier gjort med hensyn til forekomst av inflammasjon hos pasienter med Bipolar Lidelse (BPL). En økt perifer inflammatorisk cytokin-aktivitet er karakteristisk ved BPL.

Noen har hevdet at BPL kan bli klassifisert som en kronisk inflammatorisk lidelse i og med at den er assosiert med kronisk, mild systemisk og sentral inflammasjon.” (ibid., 1435, e.o.) C-reaktivt Protein (CRP) er vist å øke både ved depressive – og maniske episoder, men funnene under depressiv tilstand har vært noe sprikende. Inflammasjons-markøren tumor necrosis factor – alfa (TNFalfa) er også vist å øke signifikant ved depressive episoder. På samme måte er forhøyede nivåer av cytokiner blitt rapportert ved unipolar depresjon, noe de hevder” indikerer at inflammasjon har en viktig rolle ved depresjon.” (ibid., 1436, e.o.)

4.3. Stress

Cytokinene fra immuncellene forårsaker en over-aktivering av stress-regulerende organer ved at de fremmer frigjøring av kortikotropint hormon, det styrende hormonet i HPA-aksen. Kortisol bidrar i sin tur til ytterligere permeabilitet i blod-hjerne-barrieren og tarm-blod-barrieren. Dette legger til rette for en enda mer direkte påvirkning mellom disse to organene. (Huang et.al., 2019) De peker til studier som viser at både overaktivitet i HPA-aksen og immun-aktivering er observert hos pasienter med depressive lidelser. (ibid.)

Peirce & Alvina skriver det er en plausibel teori for at det oppstår en stressinflammasjon-depresjon-mekanisme som de forklarer slik:

1) Dysbiose – og ubalanse i tarmfloraen starter en pro-inflammatorisk cytokinproduksjon. Disse inflammatoriske forandringene endrer tarmveggen slik at tarmgjennomtrengeligheten øker. Dermed mobiliseres væske og salttilgjengeligheten i kroppen på bekostning av utestengelse av endotoksiner, som da lettere slipper gjennom tarmveggen og igangsetter en immunrespons kalt ”endotoksemi” (Peirce & Alvina, 2019, 10)

2) Endotoksiner fra tarmlumen forårsaker et ”globalt uttrykk for proinflammatoriske cytokiner i hjernen.” (ibid., s. 10) To studier avkrefter den etablerte forestillingen om at blod-hjerne-barrieren (BHB) er ”immunprivileget”. (Bullmore, 2018; Mayer, 2018; Peirce & Alvina, 2019; Perlmutter, 2015) i og med at cytokiner går gjennom permeable deler av BHB og at aktiverte immunceller migrerer inn til hjernen. Ett studie hevder at en slik sentral nevroinflammasjon kan være spesielt alvorlig i og med at den varer opp til 40 ganger lenger enn den initiale perifere immun-responsen. (Peirce & Alvina, 2019, 10)

3) Når inflammasjonen først har nådd hjernen, har dette alvorlige konsekvenser for hjernehelset. De peker på minst to ulike konsekvenser dette har: de aktiverte mikrogliaene bidrar på diverse måter til nevralt toksisitet ved at de skiller ut reaktiv nitrogen - og oksygen- enheter som ødelegger hjernens cellevegger og gjør BHB mer sårbar og gjennomtrengelig. I tillegg blir syntesen – og dannelsen av signalstoffene serotonin, dopamin og norepinefrin hindret under nevro-inflammasjon. Oppsummert vil en nevro-inflammasjon fremme et toksisk miljø som er uegnet for optimal hjerneaktivitet og sannsynligvis skadelig for mental helse. (Peirce & Alvina, 2019; Caspani et.al., 2019)

4.4. Vagusnerven

Alle fire oversikts-artiklene viser til hvordan vagus-nerven er en direkte akse mellom det sentrale - og det enteriske nervesystemet tilknyttet hele tarmkanalen, og hvordan tarmfloraen virker inn i denne kommunikasjonen. (Caspani et.al., 2019; Gondalia et.al., 2019; Huang et.al., 2019; Peirce & Alvina 2019) I artikkelen Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms forklarer forfatterne at signaler fra tarmfloraen og dens metabolitter blir sendt via vagusnervens endefibre i tarmlumen, videre til nukleus tractus solitarius, og derfra til thalamus, hypothalamus, locus coeruleus, amygdala og den grå hjernesubstansen. Videre sier de at "elektrisk stimulering av vagusnerven gjennom tarmfloraen kan endre konsentrasjonen av signalstoffer som 5-HT, gamma-aminobutyric acid (GABA) og glutamat i hjernen hos både dyremodeller og mennesker". (Caspani et.al., 2019, 456) Studiene viser til at vagusnerven spiller en viktig rolle med hensyn til stress-reaktivitet og emosjonell regulering. Huang et.al påpeker at vagusnerven også er involvert i direkte immunregulerende mekanismer mellom de to organene. Det skjer ved at aktivering av vagusnerven demper produksjonen av cytokiner, som i sin tur fører til en anti-inflammatorisk respons. (2019)

4.4.1. En intakt no. 10 og probiotika

Flere studier påpeker at en intakt vagusnerve (10. Hjernenerve) er nødvendig, for å nyttiggjøre seg av ulike probiotika. Ved murine dyreforsøk kunne en se hvordan probiotika blant annet reduserte depresjonslignende adferd hos de som hadde en intakt vagusnerve, i motsetning til liten endring hos de som hadde en affisert vagusnerve. Signalmengden fra tarmene via vagusnerven ble stimulert av probiotikaene, som i sin tur stimulerte til GABA-produksjon – og regulering i hjernen. Disse studiene viste at den gode antidepressive effekten av probiotika delvis skyldes vagusnervens kommunikasjon mellom hjernen og tarmene. (Gondalia et.al., 2019; Huang et.al., 2019; Peirce & Alvina, 2019) Artiklene etterlyser videre forskning på sammenhengen mellom signaler fra tarmfloraen, aktiviteten i vagus-nerven og signalstoff-aktivitet i hjernen. De etterlyser også studier som viser om tarmfloraen har lik effekt på vagus-nerven – og stemningsleie hos mennesker som de har hos dyr. (Huang et.al., 2019, Peirce & Alvina, 2019)

4.5. Kosthold

Peirce & Alvina viser til at depressive lidelser øker over hele den vestlige verden, samtidig som en økt urbanisering gir grunn til bekymring for folkehelsen. (2019) De hevder at den moderne urbane livsstilen ofte senker tilgjengeligheten for mikroorganismer tidlig i livet, noe som leder til et underutviklet immunsystem sårbart for kronisk inflammasjon senere i livet. I tillegg reduserer det urbane miljøet grønne områder kombinert med en sterkt markedsført fastfood-trend, noe som kan bidra til tarm-dysbiose, spesielt i lavere sosio-økonomiske klasser.

En studie viser at urbanisering er assosiert med redusert tarmflora-kompleksitet, noe som indikerer en dårligere mikrobiom-helse. Gondalia et al. (2019) ser på hvordan kosthold påvirker tarm-floraen og dertil den inflammatoriske status, og hvordan terapier som er rettet mot tarmfloraen kan fungere som selvstendig terapi eller støtteterapi til annen behandling. Caspani et al. hevder at kostholds-mønstre som den vestlige, prosesserte dietten, bidrar til nevro-inflammasjon ved å øke permeabiliteten (gjennomtrengeligheten) i tarmveggen. (2019)

4.5.1. Middelhavskost

Gondalia et al. (2019) trekker fram at komponenter i kostholdet som omega 3- fett-syrer, insolitol, folat og krom bedrer depressive symptomer, mens kolin, tryptofan og magnesium er med på å dempe maniske symptomer. De trekker frem studier som viser at det vestlige kostholds-mønsteret med større mengder prosessert mat er blitt assosiert med depressive lidelser.

Ett meta-studie viste at de tradisjonelle matvanene innen middelhavs-kost hadde en terapeutisk effekt på depressive symptomer. Ett annet studie viste hvordan den vestlige (prosesserte) kostholds-varianten raskt senket BDNF-nivået, mens middelhavskosten økte BDNF-nivåene. (ibid.) De skriver til slutt at forskning som setter søkelys på "den inflammatoriske profilen i kostholds-mønstre med vekt på mat som fremmer helse for gastrointestinal bakterieflora er nødvendig" og kan fremme helse for personer med stemningslidelser. (ibid., 1440)

4.5.2. Pre - og probiotika

Caspani et al. (ibid.) viser til at tarmfloraen er en lett tilgjengelig arena for næringspåvirkning. Ulike probiotika har vist seg effektive i å normalisere tarmfloraen og å underlette angst – og depresjons-lignende symptomer både hos dyr og hos mennesker. Peirce & Alvina vil også vektlegge –og belyse pre – og probiotisk effekt på mental helse. Pro-biotika er” konsumerbare mikrober ment å fremme et sunnere mikrobiom; pre-biotika, på den annen side”, hevder de, «er kost-fibre som gir næring til alminnelige primære tarm-mikrober.» (2019, 11, e.o.) De trekker frem et stort antall både murine – og humane studier, som hevder at pro- og prebiotika er lovende for bedret stressrespons, - tarmveggbarriere, - immun-respons - og dertil mental helse. Som eksempel viser de til at probiotikaen *Bifidobacterium infantis* ved administrasjon til bakteriefrie mus normaliserer en tidligere over-aktiv HPA-akse i forbindelse med stress, hvor bifidobakteriene bidrar til å senke stress-hormon-nivåene til nivåer observert hos normale kontroll-mus. Andre pro-biotika som er testet og endrer stressnivåene er *Lactobacillus* og *Lactobacillus rhamnosus*, som signifikant reduserer kortiko-sterone nivå hos mus som er utsatt for stress-indusert hypotermi (lav kroppstemperatur). Nok en pro-biotika viste seg blant annet, sammen med bifidobakteriene, å opprettholde hippocampus´ nevrogenese og hypothalamus´ plastisitet. En studie gjort på friske medisinstudenter, viste at inntak av *Lactobacillus casei* signifikant dempet studentenes akademisk, stress-utløste kortisol-nivå. (ibid.)

Prebiotisk behandling bidro til å senke kortiko-sterone utskillelser i mus som var utsatt for kronisk psykososialt stress, delvis ved å forme hippocampus´ - og hypothalamus´ genetiske uttrykk. Artikkelen til Peirce og Alvina (2019) viser også til flere studier hvor administrasjon av pro - og prebiotika har avgjørende effekt på styrken – og integriteten i tarmveggen og minsker tarmveggens permeabilitet og dermed hindrer endotoksemi og ukontrollert inflammasjon. Studiene viser at cytokinin-produksjonen reduseres ved administrasjon av ulike probiotika gitt i dyreforsøk. Humane studier viste også bedre utslag i antiinflammatorisk balanse og lettelse i symptomer ved administrering av probiotika. De sender blant annet anti-inflammatoriske signaler til immuncellene, noe som bidrar til å styrke tarmveggens integritet. Den senere forskningen har ledet til hypotesen om at pro-biotisk kosttilskudd kan fungere som «en støttende strategi for å dempe stress-respons, angst- og depresjons-symptomer, (...) og hyppige episoder av mani og depresjon.» (Gondalia et.al., 2019, 1440)

Tabell 1 Oversikt over funnene i studiene:

	Mekanismer mellom hjernen og tarmen:	Hva påvirker disse mekanismene:	Hvilken betydning det har for utvikling av depresjon:	Hva det betyr for personer med depressive lidelser:
Pierce & Alvina, Journal of Neuroscience Research, 05/2019 Volume 97, Issue 10	Tarmflora, Immunforsvaret, HPA-aksen Vagus-nerven	Stress, tarmveggenes permeabilitet, Inflammasjons-nivå- og varighet, kosthold, markedsført fast-food-trend og bakterieflora, tarm-dysbiose	Øker permeabiliteten i blod-hjernebarrieren, skaper inflammasjon i hjernen, hemmer produksjon av viktige signal-stoffer, hemmer aktiviteten i hjernen	Pro- og prebiotisk kosthold – eller tilskudd, Fekal Microbiotisk Transplantasjon kan være en mulig form for behandling ved depresjon. Større biotilgjengelighet i bo- og oppvekst-miljø
Caspani et.al. Microbial Cell, 10/2019 Vol. 6 No. 10	Tarmflora, HPA-aksen, Vagus-nerven, Immunforsvaret	Tarmflora, metabolitter, stress, tarmveggenes permeabilitet Inflammasjons-nivå- og varighet, Moderne vestlig kosthold	Nevro-inflammasjon, Hemming av nevron-dannelser ved redusert tarmflora i tidlig/kritisk alder. Redusert mengde signalstoffer i sentralnervesystemet/ hjernen, Øker permeabiliteten i blod-hjernebarrieren	Viktig "strategi å sikte mot tarmfloraen". Næring og kosthold påvirker tarmfloraen, tarmfloraen påvirker stemningsleie. Folat-tilskudd kan være relevant hos pasienter med depresjon. 1/3 i denne pasientgruppen har påvist folatmangel.
Gondalia et. al. Psycho-pharmacology, 05/2019 Volume 236, Issue 5	Immun-forsvaret, tarmflora-metabolitter, HPA-aksen Vagus-nerven	Kosthold, irritable tarm, LPS-mengde i tarmen, inflammasjons-nivå- og varighet, anti-biotika-behandling, Stress, tarmveggenes permeabilitet, Psykofarmaka, Prosessert mat	Påvirket produksjon av tryptofan-metabolitter (i tarmfloraen) – og vanlige signalstoffer; økt cytokinsekresjon, Overaktivering av HPA-aksen Redusert mengde BDNF i hjernens sentrale funksjoner	Kosthold som fremmer anti-inflammatorisk miljø i tarmene bør inngå i behandling. ("Middelhavs-kost") Pro- og prebiotisk kosthold som støtte-terapi eller monoterapi hos pasienter med stemnings-lidelser

Huang et.al. 01/2019 Frontiers in Genetics	Tarmfloraen, Immunforsvaret, HPA-aksen, Vagusnerven	Kosthold og tarmflora, inflammasjons- nivå- og varighet, Stress, tarmveggen permeabilitet, Psykotropiske legemidler	Redusert produksjon av nødvendige signalstoffer ved ubalanse i tarmfloraens sammensetning. Pro- inflammatoriske enzymmer – og overaktivering av HPA- aksen som virker inn på hjernens funksjoner. Øker permeabiliteten i blod-hjernebarrieren Redusert uttrykk for BDNF i hjernen	Tarmfloraen spiller sannsynligvis en viktig rolle i stemnings- lidelser. Terapier rettet mot tarmfloraen og tarmhelsen kan være en lovende form for behandling i fremtiden.
---	--	---	--	---

5. Diskusjon

Funnene fra dataene i denne studien viser, sammen med teorien rundt tarmhelsen og hjernefunksjoner, tydelige sammenhenger mellom tarmhelsen og hjernen om utvikling og behandling av depresjoner hos voksne relatert til tarmhelsen og miljøet nært opp til tarm-kanalen. I det følgende vil vi først se på noen hovedelementer i funnene i en mer forenklet presentasjon sammen med det som er skrevet av blant andre forskere og behandlere som beskrevet i del 2. Deretter vil disse funnene ses i lys av de anbefalingene som er gitt i lærebøker i psykiatri og fra helsemyndigheter. Hvilken betydning funnene har for behandling og praksis i møte med personer med depresjoner vil så bli drøftet.

5.1. Funn i lys av teoretisk grunnlag

Dataene viser at et hovedanliggende i spørsmålet om hvilken rolle forholdet mellom tarmhelsen og hjernen har for utvikling av depresjon er en økt gjennomtrengelighet (permeabilitet) i tarmveggen (Peirce & Alvina 2019 pt. 4.1, Huang et.al. 2019, 3) Data og teori viser at både stress og dysbiose i tarmfloraen bidrar til denne økte

gjennomtrengeligheten (Mayer, 2018, 46; Peirce & Alvina 2019, pt.4.1; Caspani et.al., 455; Perlmutter, 2015, 55).

5.1.1. Indre – og ytre stress

Stress oppstår både av indre og ytre forhold, og den fysiologiske hoved-mekanismen bak stress-opplevelsen er aktivering av HPA-aksen (Gondalia et.al. 2019; Mayer 2016, 45; Peirce & Alvina 2019 pt. 4- figure 1)

Som både teori-grunnlaget og dataene fra artiklene viser, virker HPA-aksen og immunsystemet inn på hverandre og er med på gjensidig å styre hverandres aktivitet.

I og med at ytre stress også kan bidra til en slik syklus mellom immunceller og HPA-aksen, kan det argumenteres for at stress-mestring gjennom for eksempel kognitiv terapi kan ha en effekt – og være med på støtte et mer anti-inflammatorisk miljø rundt tarmen - og i tarm-hjerne-aksen. Det viser nødvendigheten av å adressere kilder til både indre og ytre stress ved behandling av mentale lidelser som depresjon.

Uavhengig av hva som forårsaker aktiveringen av det fysiologiske stress-mønsteret vil den økte utskillelsen av kortisol og cytokiner til blodbanen nå blod-hjerne-barrieren. Disse molekylene vil ifølge dataene transfusere inn til hjernen og aktivere immunceller - mikrogliaene - der (Bullmore 2018, 127; Peirce & Alvina pt.4.2; Mayer, 2018, 252). Aktiveringen av de sentrale immun-cellene har innvirkning på det fysiologiske miljøet i hjernen på flere måter. Dette tas videre opp i avsnitt 5.2. under

5.1.2. Dysbiosens ringvirkninger

Dysbiose skjer når det oppstår en ubalanse – og et ugunstig miljø i tarmlumen (Gondalia et.al., 1433; Mayer 2016, 31; Perlmutter, 2015, 79). Emeran Mayer (2018) viser at dette skjer på ulike måter, men er hovedsakelig knyttet til en forhøyet bestand-del av mindre gunstige bakterietyper i mikrobiomet. Dysbiosen fanges opp av immuncellene som skiller ut cytokiner og igangsetter en immunrespons som sprer seg til hele miljøet rundt tarmene dersom mikrobekbalansen ikke gjenopprettes. Dysbiosen ødelegger også styrken i tarmveggen,

noe som ved lengere tids varighet blant annet vil gå over til det som diagnostisk kalles ”lekk tarm” (Gondalia et.al., 2019; Perlmutter, 2015, 53). Gondalia et.al viser til en kjent sam- sykkelighet mellom ”lekk tarm” og bipolar lidelse, der flere studier viser en signifikant sammenheng i forekomst av de to sykdommene (2019).

Dysbiose i tarmene blir også registrert via vagusnerven som har nervefibre direkte inn i tarmlumen og sender signaler til og fra hjernen 24 timer i døgnet (Caspani et.al., 2019, 456; Mayer, 2016; Peirce & Alvina, 2019 pt.6.4; Perlmutter, 2015). En mikrobiotisk dysbiose vil skape en representasjon av metabolitter i tarmene der signaler til hjernen via vagus-nerven påvirker de nevro-fysiologiske prosessene sentralt (ibid.). Hvilken måte dette skjer er ikke fullt ut forstått og artiklene i denne studien etterlyser videre forskning (Caspani et.al., 2019, 470; Peirce & Alvina, 2019, pt. 6.4). Videre forskning på hvordan de entero-endokrine cellene i tarmene virker inn på – og kommuniserer med vagus-nerven er også et område som vil ha betydning i forhold til pre – og probiotisk behandling ved depresjon (ibid.).

Noen mikrober er mer representert enn andre ved dysbiose i tarmlumen. En av disse er lipopolysakkarider som er en viktig del av celleveggen i gram-negative bakterier.

5.1.3. Lipopolysakkarider og perifer inflammasjon

Lipopolysakkarider (LPS) er molekyler som består av lipid - og sukkerforbindelser og er en viktig bestand-del i cellemembranen til gram-negative bakterier. De utgjør en stor plass i mikrobiomet, ca. 50 til 70 % og finnes i en spesielt økt mengde hos personer med animalsk fettrik diett (Mayer, 2018, 251; Perlmutter, 2015). LPS blir normalt holdt ute fra blodbanen når nivåene er lave eller moderate, men vil påvirke tarmveggenes permeabilitet om nivåene blir høye. Da vil de nå blod-banen og på veien skape både perifer og sentral inflammasjon (Caspani et.al., 2019, 456, Gondalia et.al., 2019; Mayer, 2018, 114; Perlmutter, 2015, 56). Flere studier viser - gjennom den sentrale inflammasjonen som oppstår når disse molekylene når hjernen - en klar korrelasjon mellom LPS-nivå i blodet og depresjon. (Gondalia et.al., 2019; Perlmutter, 2015, 78) Gondalia et.al. (2019) viser også til forskning som hevder at det er økt CRP-nivå hos pasienter med maniske – og depressive episoder, et nivå som også øker ved høye LPS-mengder i tarmfloraen og blodbanen (Perlmutter 2015, 78).

5.1.4. En inflammasjon som når hjernen

Dataene viser at et pågående økt nivå av cytokin – og kortisol i blodet vil påvirke blod-hjernebarrieren til å åpne seg mer for væske fra blodbanen og slippe større molekyler inn til hjernevevet (Bullmore, 2018; Caspani et.al., 2019; Gondalia et.al., 2019; Huang et.al., 2019; Mayer 2018; Peirce & Alvina, 2019; Perlmutter, 2015). Den økte utskillelsen av cytokiner fra immuncellene i – og rundt tarmene som skjer i forbindelse med dysbiose, blir registrert i hjernen ved at cytokinene transfuserer gjennom blod-hjernebarrieren og aktiverer hjernens egne immunceller. Mikrogliaene aktiveres både av cytokiner fra blodomløpet, samt peptider, LPS og andre molekyler som er sluppet til i blodbanen fra en lekk tarm. Dette skaper en sentral immunreaksjon med påfølgende inflammasjon i hjernevevet (ibid.). En av artiklene viser til en studie som hevder at en slik sentral inflammasjon har 40 ganger lengere varighet enn en perifer inflammasjon (Peirce & Alvina, 2019, pt. 4.2). Mikrogliaer – eller gliacellene, som utgjør hjernens immunforsvar, finnes i alle hjernens nevroner og ligger nært opp til blodårene som går gjennom hjernevevet. Når disse blir aktivert av kortisol, cytokiner, LPS – og andre store molekyler fra blodbanen, skiller de ut nitrogen – og oksidativ-holdige substanser som senker all aktivitet i nærliggende vev (Peirce & Alvina, 2019, pt.4.3).

5.1.5.. Toksisk miljø og nedsatt aktivitet

De nitrogen – og oksidativ-holdige substansene skaper et nevrotoksisk miljø som skader og ødelegger nevronene der inflammasjonen skjer (Peirce & Alvina, 2019, pt. 4.3). I denne prosessen blir syntese av synapser, signalstoffer og nye nevroner som til enhver tid foregår i hjernen redusert og nedsatt, avhengig av graden – og varigheten av inflammasjonen (Bullmore, 2018, 125; Caspani et.al., 2019, 456; Mayer, 2018, 289; Peirce & Alvina, 2019, pt. 4.3). Denne sentrale inflammasjonen viser seg i forsøk på murine dyr å skape depresjonslignende atferd med sosial tilbaketrekning, lite utforskertrang, nedsatt appetitt og inaktivitet. (Peirce & Alvina, 2019, pt. 4.3)

5.1.6. BDNFs rolle for stemningsleie

Caspani et.al (2019) viser hvordan BDNF-nivået påvirkes av blant annet cholin og folat i respektivt negativ og positiv forstand. Det påvirkes også av cytokin – og kortisol-nivåene i kroppen og inflammasjon som oppstår i hjernen i forbindelse med det (Caspani et.al., 2019,

455; Perlmutter, 2015, 81). BDNF står for brain-derived-neurotropic-factor og er et hormon som er knyttet til viktige funksjoner i hjernen. Mengden BDNF er ofte proporsjonal med antatt nevronfunksjonalitet, og reduserte mengder er assosiert til både maniske – og depressive episoder (Gondalia et.al., 2019; Perlmutter, 2019, 81). Gondalia et.al viser også til en studie som rapporterer at det vestlige diett-mønsteret, med blant annet mye prosessert mat, raskt senker BDNF-nivåene, mens en konsistent “middelhavs”-diett øker BDNF-nivåene. Sammen-lignelser mellom disse diettene er også tatt frem i andre studier uten at det spesifikt er knyttet til BDNF (Mayer, 2018). Her vises det til at middelhavs-kosten har et lavere nivå av animalsk fett - som ser ut til å dempe inflammasjons-nivå knyttet til tarm-miljøet og tarm-hjerne-aksen (Mayer, 2018, 245, Perlmutter, 2015, 79).

5.1.7. Manglende byggesteiner | og redusert signalisering

Teorien og forskningen viser at det finnes over 100 billioner mikrober i det menneskelige fordøyelsesapparat, med over 1000 ulike arter og 7 millioner forskjellige gener (Caspani et.al., 2019; 454, Huang et.al., 2019; Mayer, 2018, 28). Sammensetningen og aktiviteten i mikrobiomet har stor innflytelse på vagus-nervens kommunikasjon med hjernen og signalene som sendes ut av tarmene til blodet i form av metabolitter, hormon – og immunkommunikasjon (Caspani et.al 2019, 470; Gondalia et.al., 2019; Mayer, 2018; Peirce & Alvina, 2019 pts. 1.3; 5.1 & 6.4). Alle disse signalene har en innflytelse på hjernens helse, nevronenes fungering og mikrobe-vertens (menneskets) stemningsleie (Brogan, 2016; Caspani et.al., 2019; Gondalia et.al., 2019; Huang et.al 2019; Mayer, 2018; Peirce & Alvina, 2019). Mikrobiomet produserer metabolitter avhengig av mikrobensammensetningen i tarm-lumen og næringsstoffene fra maten som spises. Disse metabolittene varierer i art fra vitaminer til kortkjedete fettsyrer, mineraler, enzymer og hormonelle molekyler. Til sammen er de med i perifere – og sentrale nevrologiske prosesser og former byggesteiner for celledanning og signalstoff, både i det enteriske og det sentrale nerve-systemet (Caspani et.al., 2019; Gondalia et.al., 2019; Mayer, 2018; Peirce & Alvina, 2019; Perlmutter, 2015). Det kommer fram at det er flere signalstoff utover serotonin, som er involvert ved depressive symptomer. (Peirce & Alvina, 2019, pt. 6.4; Perlmutter, 2015, 53) Dette er blant annet GABA og glutamat(ibid.), samt norepinefrin, 5-HT og dopamin (Caspani et.al., 2019, s. 458). Ifølge flere studier er disse avhengig av metabolsk

Kommentert [EU16]: - inkludere at det er flere signalstoff enn serotonin involvert ved depr.?

aktivitet – og signalisering fra tarm-mikrobiomet (Caspani et.al., 2019, 459; Peirce & Alvina, 2019).

5.1.8. Fordeler med pre- og probiotisk mat

Data fra artiklene viser, sammen med teori-litteraturen, at pre – og probiotika har en rekke svært vesentlige egenskaper som påvirker hjernen både direkte og indirekte. - De er inflammasjonsdempende mot immuncellene inne i tarm-lumen (Gondalia et.al., 2019; Mayer, 2018; Peirce & Alvina, 2019; Perlmutter, 2015). - De styrker tarmveggenes integritet og øker dermed kontroll over tarmsystemets immunrespons (Enders, 2015, 260; Peirce & Alvina, 2019, pt. 5.2). - De skaper metabolitter som har en direkte innvirkning på hjernen gjennom vagus-nerven (Caspani et.al., 2019), - og metabolitter som via blodbanen når hjernen og virker som byggesteiner for signal-stoffer, nevron – og synapsesyntese. Pre – og probiotika er ifølge dataene fra artiklene hjørnesteinsmat for den fysiske helse – med hensyn til innflytelse på kroppen generelt – og hjernen spesielt. Hvilken betydning dette har i praksis vil bli diskutert videre i punkt 5.7 og 5.8.

5.2. Temaer til videre forskning

Selv om funnene i dataene er sammenfallende med teorien som er lagt til grunn i denne oppgaven, etterspør artikkelforfatterne videre forskning på ulike felt. Her er noe av det de mener bør følges opp av ytterligere studier: metabolittenes antidepressive effekt på stemningsleie (Caspani et. al., 2019); de entero-endokrine cellenes kommunikasjon – og aktivisering av vagus-nerven (Peirce og Alvina, 2019); kjønnsforskjeller i ulike tarmflorakomposisjoner og innvirkning på stemningsleie (ibid.); mikrobiomets betydning på nervesystemets – og hjernens utvikling og hvordan det spiller inn på mental helse senere i livet (ibid.); lang-tids oppfølgingsstudier på forholdet mellom mikrobiomet og bipolarlidelse; den inflammatoriske profilen i diettmønstre og dets betydning for utvikling av stemningslidelser (Gondalia et.al., 2019); om den endrete komposisjonen av tarmfloraen hos pasienter med depresjon; hvordan ulike metabolitter påvirker og spiller inn i signalstoff-syntesen i hjernen (Caspani et.al., 2019), og bedre, spesifikke måle-teknikker for de ulike mekanismene som foregår mellom tarmmiljøet og hjernen. (Huang et.al., 2019).

Disse forsknings-feltene ligger innenfor et mikro-biologisk og medisinsk område og blir ikke vurdert på bakgrunn av rammene for denne oppgaven.

5.3. Forskningens betydning i praksis

Samtidig som det er en etterspørsel for grundigere studier i ulike mekanismer mellom tarmhelsen og hjerne-funksjon, viser dataene at tarmhelsen har en klar innvirkning på hjernefunksjonen - og stemningsleie - både på kort og lang sikt. Alle dataene har, sammen med teori-litteraturen, klare anbefalinger om å adressere tarmhelse, kosthold og biomangfold for å styrke psykisk helse og behandle lidelser som depresjon hos voksne.

Lærebøker innen psykiatri og psykisk helsearbeid nevner biologiske forhold knyttet til mentale lidelser som depresjon (Malt & Morken, 2012; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010). Samtidig er avsnittene om disse forholdene begrenset og har liten plass i beskrivelse av behandling av alvorlige depresjoner (ibid.). Der biologisk behandling blir nevnt er det knyttet til behandling med psykotropiske legemidler som antidepressiva (Helsedirektoratet, 2009; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010). Kosthold blir i noen tilfeller trukket frem, men anses å ha liten langvarig effekt ved behandling av lidelsen (se teori-del over).

Akutt-infeksjon og betennelse har vært registrert med sammenfallende symptomer som depresjoner (Malt & Morken, 2012, 423). I og med at det i disse tilfellene er betegnet som akutt-infeksjoner blir de ikke vurdert i langtids-behandling sammen med psykologiske samtale-terapi og anti-depressiv behandling (Helsedirektoratet, 2009; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010). Med den voksende kunnskapen om kosthold og dysbiose i tarmmiljøet, der lav-gradig perifer inflammasjon virker inn på mental – og nevrologisk helse, blir dette et felt som krever større plass også i vurderinger og behandling av mentale lidelser som depresjon. På samme måte som akutt-infeksjoner skaper et sammenfallende symptom-bilde med depresjon, gir en slik pågående perifer inflammasjon vedvarende depresjonspregete symptomer. (Caspani et.al., 2019, 456; Huang et.al., 2019; Peirce & Alvina, 2010, pt. 4.3) Forskningen på tarm-hjerne-aksen viser hvordan den perifere inflammasjonen sprer seg til hjernen og

skaper et nevrotoksisk miljø som opprettholder – og skaper flere mentale – og nevrologiske lidelser, deriblant stemningslidelser – som depresjon.

I det følgende vil det videre argumenteres for hvorfor - og med noen forslag til hvordan - spørsmålet om tarmhelse kan få større plass i det psykiske helsearbeidet.

5.3.2. Flerfaglighet i det psykiske helsearbeidet

At kosthold og tarm-helse er blitt et større tema med mer tyngde de siste årene henger også sammen med, som flere av artikkelforfatterne sier, at det er en voksende brukergruppe med utifredsstillende effekt av antidepressiva og andre stemningsstabiliserende legemidler (Huang et.al., 2019; Gondalia et.al., 2019; Peirce & Alvina, 2019; Fellesaksjonen, 2011). Et av studiene viser også til funn som peker på antidepressivas mulige skadevirkninger på tarmhelsen (Huang et.al., 2019). Det er med andre ord flere faktorer å adressere når en ser på hvordan denne forskningen kan implementeres i dagens praksis av psykisk helse-arbeid.

Den bio-psyko-sosiale forståelsesmodellen åpner for flerfaglighet innen det psykiske fagfeltet (Borge, Martinsen & Moe, 2011). Innenfor psykisk helsevern har mat og måltid vært et tema som mest er blitt knyttet til det miljøterapeutiske delen av arbeidet (ibid.). I lys av den nye forskningen på tarmhelsen og hjernen, vil det være naturlig – og vesentlig at ernæringsfysiologer er en del av et større tverrfaglig samarbeid for psykisk helse - også rettet mot depressive lidelser. Som Reichelt og Tveiten skrev i sin artikkel fra 2016 vil en slik ekspertise være nødvendig for å avklare den ” ernæringsmessige tilstanden” den enkelte personen med depresjon er i (2016). I en brukermedvirkende praksis vil kostholds- og ernæringsterapi, sammen med andre terapiformer som fysisk aktivitet og samtaleterapi, skape en helhet som bidrar til både en fysisk og psykisk bedre helse.

5.3.3. Brukermedvirkning, individuelle forskjeller og fagkompetanse

Brukermedvirkning og individ-tilpasset behandling vil være nødvendig, både av etiske og resultatmessige årsaker. (Ekeland, 2014; Aarre, 2018) Pasienter kan være på svært forskjellige steder når det gjelder mottakelighet og medvirkning i et pasientløp. I sin artikkel ” Frå objekt til subjekt – og tilbake igjen?” skriver Tor Johan Ekeland:

Kommentert [EU17]: Ta med?

” I kliniske møte kan stablar av kunnskap om sjukdomar, symptom, problem og deira mekanismar ikkje overskride at eit slikt møte alltid er eit møte med noko ukjent. (...) Den andre som eit unikt subjekt kan ein berre erkjenne ved å stille seg open.” (2014, s. 219)

Ny og gammel kunnskap om årsaker og behandlingar for depresjon må alltid ses i lys av den enkeltes individualitet - og rett til medbestemmelse og delaktighet.

Ernæringsfysiologen William Walsh viser til at det fra et ernæringsmessig ståsted også er individuelle forskjeller med hensyn til mattoleranse – og næringsopptak hos den enkelte. (2014) Walsh knytter dette blant annet til epigenetiske ulikheter hos mennesker. Han viser til at det epigenetiske uttrykket påvirkes av omgivelsene, og at det virker inn på hvilke egenskaper vi som individer har til opptak – og nyttig-gjøring av nærings-stoffer (ibid., 5). Disse forskjellene virker inn på vår mentale helse, hevder han. Slike individuelle forskjeller er noe også Geir Flatabø (2018) trekker frem i sitt foredrag under Amalie-dagene 2018.

Dette viser kompleksiteten som er knyttet til ernæring og helse, og at dette er et felt som også krever ernæringskyndig fag-personell innen psykisk helsearbeid og mennesker rammet av depresjon. (Askim, 2016; Reichelt & Tveiten, 2016). Ernærings-kompetent personell har et klarere mandat og større tilgjengelighet for å gjøre kunnskap og forskning rundt tarmhelse og kosthold anvendelig og relevant for alle pasienter, inkludert mennesker med depressive lidelser.

5.4. Probiotisk norskehavskost

Flere studier viser at ” middelhavskost” fremmer blant annet BDNF-nivåene i hjernen, - et hormon som har en svært viktig rolle for hjerne-helsen. (Mayer, 2018; Perlmutter, 2015) Tilsvarende er prosessert mat noe som skaper lavere nivåer av BDNF-forekomst i sentralnervesystemet og hjernen. (Gondalia et.al., 2019) Forskjellen mellom disse to typene av kosthold er nivået av pre – og probiotisk innhold, samt innholdet av vitaminer og mineraler. Den prosesserte maten har et lavere nivå av pre - og probiotika, noe som på lang

Kommentert [EU18]: -Samskrive med del 1

sikt bidrar til et inflammatorisk miljø i tarmen. (Peirce & Alvina, 2019) Samtidig kan næringsinnholdet være mer begrenset. Begge disse faktorene har negativ innvirkning både på tarmhelsen – og hjernen. (Caspani et.al., 2019; Gondalia et.al., 2019) ”Middelhavskosten” er et klassisk eksempel på å ha et rikt innhold av grønnsaker, frukt, korn, fisk og fermentert mat som ost og yoghurt.

Samtidig er det et kosthold som er lite prosessert. (Gondalia et.al., 2019; Mayer, 2018)

Denne type kosthold er ikke begrenset til Middelhavet, men kan overføres til andre deler av verden, inkludert Norge og Skandinavia. Det er blant annet bevaringen av pre – og probiotisk innhold ved siden av vitamin – og mineral-rike bestanddeler som gjør kosten verdifull for både fysisk og psykisk helse. Selv om vin og oliven ikke dyrkes i de nordlige breddegradene er også nøtter, bær, grønnsaker og fisk viktige bestanddeler. Emeran Mayer skriver i sin bok *Hjernen og Tarmen*:

” Et typisk middelhavs-kosthold inneholder minst 5 porsjoner grønnsaker, 1-2 porsjoner belgfrukter, 3 porsjoner frukt, 3-5 porsjoner korn, 5 porsjoner plantefett (olivenolje, avokado, nøtter og frø), inntak av sjømat 2-4 ganger i uken og rødt kjøtt ikke mer enn 1 gang per uke.” (2018, 279)

Dette er ingredienser som for det meste finnes over hele verden i ulike varianter, foruten de eventuelle varene som kan importeres fra middelhavslandene selv.

5.4.1. Kosthold og psykoedukasjon

Fagmiljø innen psykiatri og helsemyndigheter vektlegger behovet for psyko-edukasjon i møtet med pasient og pårørende som er rammet av depresjon (Helsedirektoratet 2009, Malt & Morken, 2012; Skårderud, Haugsgjerd & Stänicke, 2010). Det vil være nærliggende å inkludere kunnskap om kosthold - og tarmfunksjonens innvirkning på hjernen i denne psykoedukasjonen. På den måten vil både brukermedvirkning ivaretas og ny kunnskap deles og gjøres tilgjengelig.

Dette er også kunnskap som kan formidles generelt i folkehelse-arbeidet fra myndigheters side. (Helsedirektoratet, 2020).

5.5. Myndigheters tilrettelegging

For helsemyndigheter vil denne forskningen kunne bidra til å bringe kostholds-intervensjoner ytterligere inn i forebyggende – og behandlende tiltak mot mentale lidelser som depresjon. Noen slike tiltak kan være å: - støtte undervisning – og eventuell videre forskning om temaet i utdanningsinstitusjoner; - tilrettelegge for tilgjengelighet av pre – og probiotisk, vitamin – og mineralrik mat gjennom prisregulering, og flere økologiske – og organiske matvarer i butikker; - tilrettelegge for flerfaglighet innen psykisk helsevern med inkludering av diett - og ernæringskyndig helsepersonell; og - tilrettelegging for stor bio-tilgjengelighet i bo- og oppvekst-miljø.

5.6. Overførbarhet til andre lidelser

Tarm-hjerne-aksen og mikrobiomet har vært gjenstand for stor oppmerksomhet i flere forskningsmiljø de siste 10-årene. Inflammasjon er kjent for å være involvert i sykdommer i hele kroppen, fra hjerte og ledd til nervebaner og hormonsystem (Bullmore, 2018, 24), og tarmhelsen er nært knyttet til regulering av inflammasjonen som rammer mennesker med ulikt utfall.

Forskningen i forhold til utvikling av depresjon har skjedd parallelt med forskning på utvikling av angst, samt nevro-degenerative sykdommer som alzheimer, parkinson, adhd og autisme (Bullmore, 2018; Mayer, 2018; Perlmutter, 2015). Som også artikkelforfatterne skriver, er forskningen i en start-fase der mange spørsmål ennå ikke er besvart og mye savner mer detaljert forståelse (Gondalia et.al., 2019; Huang et.al., 2019). Allikevel er det klart at funnene fra disse artiklene knyttet til stemningslidelser og depresjon, har overføringsverdi til forståelsen av for eksempel utvikling av angst – og angstlidelser. En av artiklene tar også for seg nevro-inflammasjon knyttet til utvikling av angst i sin analyse (Peirce & Alvina, 2019).

Det er generelt sannsynlig at forholdet mellom tarm-miljøet og hjernehelsen vil få større plass i tilnærmingen av nevrologisk – og psykisk helse i tiden fremover.

6. Konklusjon

Forskningen som er presentert i de fire oversiktsartiklene som er undersøkt i denne oppgaven viser at det er flere forhold i sammenhengen mellom tarmhelsen og hjernen som kan bidra til utvikling av depresjon hos voksne.

6.1. Usunn tarmhelse og depresjon

Hovedfunnene viser til at utvikling av dysbiose i tarmfloraen har flere konsekvenser for hjernehelsen.

Et dysbiotisk miljø i tarmene gjøre tarmveggen gjennomtrengelig, så store molekyler kommer ut i blodbanen før de er tilstrekkelig brutt ned. Til sammen skaper dette et inflammatorisk miljø i og rundt tarmlumen, noe som sprer seg med blodbanen til hjernen ved hjelp av cytokiner fra immuncellene og kortisol fra binyrebarken. Disse krysser blod-hjernebarrieren og igangsetter en immunreaksjon i gliacellene.

De store molekylene fra tarmlumen, i form av blant annet peptider og lipopolysakarider, kommer også inn i hjernen og bidrar til et nevrotoksisk miljø som øker inflammasjonen. Inflammasjon i hjernen nedsetter aktiviteten i vevet ved å redusere produksjon og syntese av nye signal-stoffer, av synapse-produksjonen og vil i verste fall ødelegge eksisterende nerve-celler. Dette kan utvikle seg til depressive symptomer og lidelser.

Et dysbiotisk miljø i tarmene kommer ofte av manglende pre - og probiotisk mat med næringsinnhold som er nødvendig for produksjon av viktige metabolitter og signalmolekyler. Disse signalstoffene sendes, foruten gjennom blodbanen, med vagus-nerven til hjernen og påvirker blant annet produksjon av andre signalstoffer her. I tillegg skaper pre- og probiotisk næring et anti-inflammatorisk miljø i tarmene som opprettholder en hel og sunn tarmvegg. Det hindrer at det oppstår en perifer inflammasjon rundt tarmene som sprer seg til sentral-nerve-systemet og hjernen.

6.2. Betydning for behandling

Alle artiklene anbefaler pre – og probiotisk mat som egen-terapi eller del-terapi i behandling av depresjoner.

Det bidrar blant annet til produksjon av viktige metabolitter i form av vitaminer, mineraler, enzymer og proteiner som er vesentlig for produksjon av signalstoffer i hjernen og for nevron-synteser.

Disse anbefalingene kan tilsi en større flerfaglighet i psykisk helsearbeid for voksne med depresjon, der også ernæringskyndig personell er involvert.

6.3. Etterlyst forskning – og forskning etter 2019

Artiklene som er med i denne undersøkelsen ettersøker mer forskning, blant annet på mennesker, da mye av forskningen er foretatt på dyremodeller. Det er også en del mangler på detaljert forståelse over mekanismene som er beskrevet i denne studien.

Siden 2019, da disse artiklene ble publisert, er det foretatt flere studier på temaet. Med søkeordene *microbiome, mental health & depression 2020 – 2021* var det i november 2021 104 treff i databasen Pubmed. Tilsvarende søk i FoodScienceSource gav 21 treff. Mange av disse studiene har nær relevans til denne oppgavens problemstilling.

6.4. Formål med undersøkelsen

Undersøkelsen anses å ha møtt formålet med å få en forståelse for hvordan tarmhelsen virker inn på hjernefunksjonen og utvikling av depresjon hos voksne. Sett i lys av den manglende kunnskap som lå i forkant av undersøkelsen, har både teori og data gitt klar innsikt i relevansen temaet har for psykisk helse.

6.5. Gjennomføring av oppgaven, metodekritikk og svakheter

Med hensyn til den syntopiske analysen av teori og data, har tilnærmingen vært hensiktsmessig og nyttig. Til tross for hensiktsmessig tilnærming kan allikevel redskapene være utilstrekkelig anvendt.

I syntopisk analyse er et av målene å skape en selvstendig terminologi eller et selvstendig språk relatert til kildene som analyseres og brukes (Adler og van Doren, 1972, 310). Dette blir også omtalt som språklig avstand, der en vil unngå “avsmittning fra kildene” (Reinecker &

Stray Jørgensen 2013, 273). Uten at det er en kritikk av metoden, er det en mulig svakhet ved oppgaven at det har oppstått avsmittning fra kildene på noen områder.

I og med oppgaveforfatterens ikke-medisinske bakgrunn er den fysiologiske - og mikrobiologiske fagkunnskapen begrenset. Den anses allikevel som tilstrekkelig til å se validiteten og relevansen i dataene for gjeldende fag. Denne svakheten kan derimot spille inn i diskusjonen over funnene fra dataene. I og med en begrenset fagkunnskap innen de medisinske områdene for gastrologi, nevrologi og immunologi, er diskusjons-grunnlaget over funnene begrenset.

Funnene er også svært sammenfallende med litteratur-grunnlaget fra teori-kapittelet. Dette gjør at også diskusjonen her er begrenset. Den diskusjonen som finner sted i -forhold til de fysiologiske dataene, gjelder hvilken vektlegging tarm-hjerne-aksen har i eksisterende lærebøker – og helsemyndigheters retningslinjer innen psykiatri og psykisk helsearbeid.

Diskusjonen i oppgaven tilfaller i større grad betydningen funnene har for praksis – og for samfunn.

Kommentert [EU19]: -Stemmer?

Referanser

Adler, Mortimer J., Charles Van Doren (1972). *How to read a book The classic guide to intelligent reading*. New York: Touchstone

Andreassen, Ole A., Eva A. Malt, Ulrik Fredrik Malt, Vidar M. Steen & Dag Årslund (2012) Molekylærgenetikk og nevrobiologi. Malt, Andreassen, Melle & Årslund (red.) *Lærebok i psykiatri* 3. utgave kapittel 4. Oslo: Gyldendal Akademisk

Andersen, Anders Johan W.: psykisk helse i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 1. november (2021) fra https://snl.snl.no/psykisk_helse

Askim, Merete, Gunn-Karin Sakariassen (2016) Ernæringsterapi kan hjelpe mange. *Dagens Medisin* Publisert 24.06.2016

Aslaksen, Per: *biologisk psykologi* i Store norske leksikon på snl.no. Hentet 14. november 2021 fra https://snl.no/biologisk_psykologi

Breggin, Peter R. (2001). *The Antidepressant Fact Book*. Cambridge, MA: Perseus Books Group.

Breggin, Peter R. & David Cohen (1999). *Your Drug May Be Your Problem: How and Why to Stop Taking Psychiatric Medications*. Philadelphia: Da Capo Press Perseus Books Group

Brogan, Kelly (2016). *A Mind of Your Own*. London: Harper Collins Publishers

Budowick, Michael, Jan G. Bjålie, Bent Rolstad, Kari C. Toverud (1992). *Anatomisk ATLAS*. Oslo: Universitetsforlaget

Bullmore, Edward (2018). *The Inflamed Mind – A radical new approach to depression*. London: Short Books

Caspani, Giorgia, Sidney Kennedy, Jane Foster, Jonathan Swann (2019). Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microbial Cell* Vol.6 No. 10: 454-481.

Cowan, Thomas (2018). *Vaccines, Autoimmunity, and the Changing Nature of Childhood Illness*. White River Junction, Vermont: Chelsea Green Publishing

Ekeland, Tor-Johan. (2014). Frå objekt til subjekt – og tilbake?
Om tilhøvet mellom kunnskap, praksis og styring. *Tidsskrift for psykisk helsearbeid*. Vol. 11
– Nr. 3, ss. 211 - 220

Enders, Giulia (2015). *Sjarmen med Tarmen Om et av kroppens mest undervurderte organer*. Oversatt av Benedicta Windt-Val. 2.utgave, 4. opplag 2020. Oslo: Cappelen Damm

Falkum, Erik, Lisbet Borge og Egil W. Martinsen (2011). En biopsykososial forståelseshorisont, Borge, Martinsen og Moe (red.), *Psykisk helsearbeid – mer enn medisiner og samtaleterapi*. Bergen: Fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke AS

Fellesaksjonen for medisinfrie tilbud (2012) <https://www.medisinfrietilbud.no>

Føyn, Per og Shahram Shaygani (2010). *Psykodynamisk behandling av ruslidelser*. Oslo: Universitetsforlaget

Flatabø, Geir (2018). *Traumer og kosthold påvirker kroppens biokjemi, sykdom og psyke? Myten om over og under snippen sykdommer*. Amalie-dagene 2018
<https://vimeo.com/289814797>

Geelmuyden, Niels Christian (2017). *Pillebefinnende – Hva vet vi om medisinene vi tar?* Oslo: Cappelen Damm

Gondalia, Shakuntla, Lisa Parkinson, Con Stough, Andrew Scholey (2019). Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and potential targets for adjunctive therapy. *Psychopharmacology* Vol. 236, issue 5: 1433-1443.

Hahn, Patrick D. (2019). *Madness and Genetic Determinism – Is Mental Illness in Our Genes?* Switzerland Palgrave Macmillan Springer Nature

Hahn, Patrick D.
2020. *Prescription for sorrow: Antidepressants, Suicide and Violence*. Samizdat Health Writer's Co-operativ Inc.

Hall, Will (2014). *Skadereduserende veileder for å slutte med eller bruke mindre psykofarmaka*. Oversatt av Erfaringskompetanse.no. Nasjonalt senter for erfaringskompetanse innen psykisk helse /Icatus Project and Freedom Center

Hartmann, Ellen (2009). Det kliniske intervjuet i et interpersonlig psykoanalytisk perspektiv. Rønnestad og Von der Lippe (red.) *Det Kliniske Intervjuet Bind 1* 2. utgave, 3. opplag 2013 Oslo: Gyldendal Norsk Forlag

Haug, Egil, Olav Sand og Øyvind Sjaastad (1992). *Menneskets Fysiologi*. Oslo: Universitetsforlaget

Helsedirektoratet (2020) *Dette gjør Helsedirektoratet Samfunnsoppdrag*. <https://www.helsedirektoratet.no/om-oss/dette-gjor-helsedirektoratet>.

Helsedirektoratet (2009) *NASJONALE RETNINGSLINJER for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær og spesialisthelsetjenesten* 15 – 1561. Oslo: Norge

Holmes, E. A. et al. (2018) The Lancet Psychiatry Commission on psychological treatments research in tomorrow's science. *Lancet Psychiatry*, 5(3), pp. 237-286. (doi:10.1016/S2215-0366(17)30513-8)

Huang, Ting-Ting, Jian-Bo Lai, Yan-Li Du, Yi Xu, Lie-Min Ruan, Shao-Hua Hu (2019). Current Understanding of Gut Microbiota in Mood Disorders: An Update of Human Studies. *Frontiers of Genetics* 10: 98-117.

Johannessen, Asbjørn, Per Arne Tufte & Line Christoffersen (2016). *Introduksjon til Samfunnsvitenskapelig metode*. Oslo: Abstrakt forlag

Kirsch, Irving (2010). *The Emperor's New Drugs - Exploding the Antidepressant Myth*. New York: Basic Books Perseus Books Group

Malt, Ulrik: depresjon i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 1. november 2021 fra <https://sml.snl.no/depresjon>

Malt, Ulrik og Gunnar Morken (2012). Depressive lidelser. Malt, Andreassen, Melle og Årslund (red.) *Lærebok i psykiatri*. Oslo: Gyldendal Akademisk

Malt, Ulrik, og Arnstein Mykletun (2012). *Psykiske lidelser: diagnostikk, utbredelse og behandlingsorganisering*. Malt, Andreassen, Melle og Årslund (red.) *Lærebok i psykiatri*. Oslo: Gyldendal Akademisk

Mayer, Emeran (2018). *Hjernen & Tarmen Om kroppens skjulte samtale*. Oversatt av Mette-Cathrine Jahr. Oslo: Cappelen Damm

NENT (2019) *Etiske retningslinjer for bruk av dyr i forskning*.
De Nasjonale Forskningsetiske Komiteene. <https://www.forskningsetikk.no>

Passer, Michael W. & Ronald E. Smith (2011). *Psychology – The Science of Mind and Behavior*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.

Peirce, Jason M., Karina Alvina (2019).
The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research* Vol. 97, Issue 10

Perlmutter, David (2015). *Brain Maker – The Power of Gut Microbes to Heal and Protect Your Brain – for Life*. London: Yellow Kite - Hodder & Stoughton

Reichborn-Kjennerud & Erik Falkum (2000). Grunnlaget for psykiatrisk behandling – fra tro til vitenskap. *Tidsskriftet Den norske legeforening* 120: 1148-1152

Reichelt, Karl Ludvig og Dag Tveiten (2016). Forskning om gluten og schizofreni. *Dagens Medisin* 17/2016

Reinecker, Lotte, Peter Stray Jørgensen, (2013). *Den Gode Oppgaven Håndbok i oppgaveskriving på universitet og høyskole* Oversatt av Wenche Landaas. Bergen: Fagbokforlaget Vigmostad og Bjørke AS

Samsell, Anthony & Stephanie Seneff, (2013) Glyphosate's Suppression of Cytochrome P450 Enzymes and Amino Acid Biosynthesis by the Gut Microbiome: Pathways to Modern Diseases. Review *Entropy*, issue 15, 1416-1463; doi:10.3390/e15041416

Schibbye, Anne-Lise Løvlie, (2009). *Relasjoner Et dialektisk perspektiv på eksistensiell og psykodynamisk psykoterapi* Oslo: Universitetsforlaget

Skårderud, Finn, Svein Haugsgjerd, Erik Stänicke (2010). *Psykiatriboken Sinn – Kropp – Samfunn*. Oslo: Gyldendal Akademisk

Solli, Hans Magnus, Iver Mysterud, Merete Steen, Per Fugelli (1996). *Økologisk helsefare En innføring for medisin – og helsefagstudenter*. Oslo: ad Notam, Gyldendal

Stanovich, Keith E. (2010). *How to Think Straight About Psychology*. Boston: Pearson

Svihus, Birger: kosthold i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 1. november 2021 fra <https://sml.snl.no/kosthold>

Thomassen, Magdalene (2006). *Vitenskap Kunnskap og Praksis. Innføring i vitenskapsfilosofi for helse – og sosialfag*. 1. utgave, 8. opplag 2017. Oslo: Gyldendal Akademisk

Walsh, William J. (2014). *Nutrient Power - Heal your biochemistry and heal your brain*. New York: Skyhorse Publishing

Whitaker, Robert (2015). *Anatomy of an Epidemic – Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America*. New York: Broadway Books

World Health Organization (2010). ICD – 10
International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision

Aarnes, Halvor: mikrobiom i Store norske leksikon på snl.no. Hentet 1. november 2021 fra <https://snl.no/mikrobiom>

Aarre, Trond F. (2018). *En Mindre Medisinsk Psykiatri* Oslo: Universitetsforlaget