

Hochschule Anhalt

Fachbereich Landwirtschaft, Ökotropologie und
Landschaftsentwicklung

MASTERARBEIT

„Einfluss des intestinalen Mikrobioms auf die
menschliche Psyche - Untersuchung der
Wirksamkeit von Psychobiotika bei Depressionen“

Zur Erlangung des akademischen Grades
Master of Science

vorgelegt von: Sarah Antonia Kentgens

Matrikelnummer: [REDACTED]

geboren am: [REDACTED]

Studiengang: Ernährungstherapie

1. Gutachter: Dr. Claudia Meißner
2. Gutachter: Prof. Dr. Katja Kröller

Datum der Abgabe: 31.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
1 Problem- und Zielstellung	6
1.1 Problemstellung	6
1.2 Zielstellung & Hypothesen	8
2 Theoretische Grundlagen	9
2.1 Definition Depressionen	9
2.1.1 Epidemiologie	10
2.1.2 Symptome & Diagnose	11
2.1.3 Komorbiditäten	13
2.1.4 Krankheitsverlauf	14
2.1.5 Pathologie	15
2.1.6 Ursachen	18
2.1.7 Therapie	19
2.1.7.1 Psychotherapie	19
2.1.7.2 Elektrokrampftherapie	20
2.1.7.3 Antidepressiva	22
2.2 Definition & Aufbau des intestinalen Mikrobioms	24
2.2.1 Einteilung in Enterotypen	28
2.2.2 Entwicklung des intestinalen Mikrobioms	30
2.2.3 Einfluss von Ernährung & Arzneimitteln auf das Mikrobiom	31
2.3 Die Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse	34

2.3.1 Zusammenhang zwischen Mikrobiom & Depressionen	37
2.3.2 Definition & Wirkungsmechanismus von Psychobiotika	39
2.3.3 Einsatz von Psychobiotika in der Therapie von Depressionen	40
3 Material und Methoden	42
3.1 Auswahlkriterien	42
3.2 Ausgewählte Literatur	44
4 Ergebnisse	51
5 Diskussion	68
6 Schlussfolgerungen und Ausblick	75
7 Zusammenfassung	77
Literaturverzeichnis	78
Selbstständigkeitserklärung	91

Abkürzungsverzeichnis

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

BAI = Beck Anxiety Inventory

BDNF = Brain-Derived-Neurotrophic-Factor

BDI = Beck Depression Inventory

BDI-II = Beck Depression Inventory-Revised

CRH = Corticotropin-Releasing-Hormon

DGPPN = Deutsche Gesellschaft Für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

DSM-V = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EPDS = Edinburgh Postnatal Depression Scale

GABA = γ -Aminobuttersäure

HAMD = Hamilton-Skala

HPA = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein

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

KBE = kolonienbildende Einheiten

LEIDS-R = Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised

MAOI = Monoamin-Oxidase-Inhibitoren

PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index

RKI = Robert Koch Institut

SSNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

SSRI = Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

STAI = State-Trait Anxiety Inventory

t= time of admission

TCA = Trizyklische Antidepressiva

5-HT = 5-Hydroxytryptamin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathologie der depressiven Störung.....	17
Abbildung 2: Studienauswahl für die Literaturanalyse.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung des Mikrobioms im distalen Kolon.....	26
Tabelle 2: Zusammensetzung des Mikrobioms im Dünndarm.....	27
Tabelle 3: Zusammensetzung des Mikrobioms im Magen.....	27
Tabelle 4: Zusammensetzung des Mikrobioms in der Speiseröhre.....	27
Tabelle 5: Zusammensetzung des Mikrobioms im Blinddarm.....	28
Tabelle 6: Zusammenfassung der Studiendesigns.....	46
Tabelle 7: Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	54
Tabelle 8: Bezug der Studienergebnisse auf die Hypothesen.....	60

1 Problem- und Zielstellung

1.1 Problemstellung

Die Behandlung der depressiven Störung weist eine lange Historie auf, die bis ins 18. Jahrhundert zurückreicht (Kendler 2020). Zwischen 1780 und 1830 wurden Depressionen noch als „Melancholie“, beziehungsweise als eine Störung des Verstands und Urteilsvermögens, die in einigen Fällen mit Traurigkeit einhergeht, beschrieben (ebd.). Bis hin zu den 1850er Jahren wurde die psychische Erkrankung in der Wissenschaft vernachlässigt und erst ab diesem Zeitpunkt als Störung der Stimmung anerkannt (ebd.). Ab dem Jahr 1880 wurde die depressive Störung schließlich als alleinstehende psychische Erkrankung beschrieben, die sich vor allem durch eine gedrückte Stimmung auszeichnet (Kendler 2017). Die heute bekannten Symptome der depressiven Störung wurden ab diesem Zeitpunkt mithilfe von fundierten Studien herausgearbeitet (ebd.). Mittlerweile hat sich die depressive Störung zu einer weit verbreiteten Erkrankung entwickelt: Weltweit leiden momentan ungefähr 3,8% der Menschen, beziehungsweise 280 Millionen Personen unter einer depressiven Symptomatik (World Health Organization 2023). Während in einigen Fällen nur einzelne depressive Episoden auftreten, besteht ein hohes Risiko der Entwicklung einer rezidivierenden depressiven Störung oder einer Chronifizierung, der sogenannten Dysthymie (Hautzinger 2008). In allen Fällen ist eine Therapie unverzichtbar, da die depressive Störung das höchste Suizidrisiko unter allen psychischen Erkrankungen aufweist (Wittchen & Robert Koch Institut (RKI) 2010): Über 700.000 depressive Personen pro Jahr begehen aufgrund ihrer Depressionen Suizid (Stand: 2021) (World Health Organization 2023). Damit ist die depressive Störung die vierthäufigste Todesursache bei 15 bis 29-Jährigen (Wittchen & RKI 2010). Außerdem treten bei depressiven Personen oft Komorbiditäten wie zum Beispiel Angststörungen oder eine erhöhte Ermüdbarkeit auf (Hautzinger 2008) und umgekehrt sind Depressionen ein häufiges Begleitsymptom von anderen psychischen und somatischen Erkrankungen (Hautzinger 2008), was ebenfalls auf eine Behandlungsnotwendigkeit hinweist. Momentan besteht die Therapie bei einer Depression meist aus Psychotherapie und bei mittelgradigen bis schweren Depressionen werden zusätzlich Elektrokrampftherapie und/oder Antidepressiva angeboten (Härter et al. 2010). In einigen Fällen werden Antidepressiva auch bei leichten bis mittelschweren Depressionen angewandt, wie zum Beispiel auf Wunsch der

Patient:innen oder bei Episoden schwerer oder mittelgradiger Depression in deren Vorgeschichte (Härter et al. 2010). Meist zeigen die angewandten Medikamente eine positive Wirkung auf Symptome von Depressionen und sind bis heute die am häufigsten angewandte Methode (Fournier et al. 2010; Joshi 2018). Antidepressiva weisen jedoch eine große Zahl an Nebenwirkungen auf: Zum Beispiel können neben Übelkeit, Schlafstörungen und Kopfschmerzen auch gastrointestinale Blutungen, Suizidgedanken und Gewichtszunahme auftreten (Hiller & Voderholzer 2012). Bei schweren Depressionen reicht die Wirkung der Medikamente zudem häufig nicht aus, um einen positiven Effekt zu erzielen (Fournier et al. 2010). Die Methode der Elektrokrampftherapie ist wirksam, jedoch berichten Patient:innen nach der Anwendung häufig über Gedächtnisstörungen und die Rückfallquote ist sehr hoch, weshalb die Elektrokrampftherapie oft gemeinsam mit Antidepressiva eingesetzt wird, um einem Rückfall zu vorbeugen (Weiner & Reti 2017).

Eine neuartige Therapiemethode, der Einsatz sogenannter Psychobiotika, könnte in einigen Fällen eine Alternative für Antidepressiva darstellen (Ansari et al. 2020). Durch die Erforschung des intestinalen Mikrobioms konnte festgestellt werden, dass dieses eine Verbindung zum Gehirn aufweist (Cryan et al. 2019). Diese Beziehung wird vor allem über den Vagusnerv und die damit verknüpfte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) ermöglicht (Sarkar et al. 2016). Aufgrund dessen können Mikroorganismen, die sich vor allem im distalen Kolon aufhalten, einen Einfluss auf den gesamten Organismus und auch auf psychologische Vorgänge des Menschen haben (Cryan et al. 2019). Dieses Phänomen wird Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse genannt und wird seit dem Ende des letzten Jahrhunderts unter stetiger Weiterentwicklung untersucht (ebd.). Die Anwendung von Psychobiotika, beziehungsweise bestimmter Prä- und/oder Probiotika, kann somit die Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse auf metabolischen, immunologischen, und neurologischen Wegen beeinflussen (Cheng et al. 2019). Hierbei entsteht eine positive Wirkung auf kognitive und emotionale Prozesse, bestimmte Neurotransmitter sowie auf die HPA-Achse und auf die Senkung von Zytokinen im Körper (Sarkar et al. 2016). Da die HPA-Achse, die Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen und der Vagusnerv ebenfalls an der Pathologie der depressiven Störung beteiligt sind, können Psychobiotika unter anderem eine antidepressive Wirkung aufweisen (Sarkar et al. 2016). Aufgrund der diesbezüglich vielversprechenden Ergebnisse und der noch immer notwendigen Lösung im Bereich der Therapie von

Depressionen ist eine Untersuchung der Wirksamkeit von Psychobiotika auf Depressionen erforderlich.

1.2 Zielstellung & Hypothesen

In dieser Arbeit wird die Forschungsfrage „Inwiefern können Psychobiotika Symptome von Depressionen mildern und eine sinnvolle Alternative für Antidepressiva darstellen?“ mithilfe einer Literaturanalyse untersucht.

Die zu prüfenden Hypothesen lauten:

- Nullhypothese: Psychobiotika haben keinen Einfluss auf Symptome von Depressionen.
- 1. Hypothese: Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika Symptome von Depressionen mildern.
- 2. Hypothese: Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika langfristig zur Remission von Depressionen führen.
- 3. Hypothese: Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika unabhängig vom Schweregrad die Symptome von Depressionen im gleichen Ausmaß mildern.

Im folgenden Kapitel wird zunächst das Krankheitsbild der depressiven Störung sowie die Funktionsweise des intestinalen Mikrobioms abgebildet. Anschließend wird die Verbindung zwischen Mikrobiom und Gehirn und der Mechanismus von Psychobiotika erläutert.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Definition Depressionen

Depressionen werden definiert als eine affektive psychische Störung, bei der ein „[...] Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum [...]“ auftreten (Deutsche Gesellschaft Für Psychiatrie Und Psychotherapie, Psychosomatik Und Nervenheilkunde (DGPPN) et al. 2015, S. 17; Hautzinger 2008). Sie beeinträchtigen das innere Erleben und reichen von regelmäßigen Gefühlen der Traurigkeit bis hin zu schwerwiegenden psychischen Störungen (Ihle et al. 2012). Betroffene Personen sind häufig nicht fähig, alltägliche Aufgaben zu bewältigen und weisen starke Selbstzweifel, Konzentrationsstörungen und eine Grübelneigung auf (DGPPN et al. 2015). Die Erkrankung beeinträchtigt das gesamte Wohlbefinden und verursacht einen hohen Leidensdruck (ebd.). Zudem können auch physiologische Beschwerden auftreten (ebd.). In dieser Arbeit wird ausschließlich die unipolare Depression behandelt, die verschiedene Krankheitsbilder einbezieht. Hierzu gehören:

- Depressive Episoden
- Rezidivierende depressive Störungen (wiederholte depressive Episoden)
- Anhaltende affektive Störungen (Dysthymie) (chronifizierte und fluktuierende depressive Stimmungstörung)
- Rezidivierende kurze depressive Störung (mit depressiver Episode in der Vorgeschichte)
- Zyklusassoziierte depressive Störungen (ebd.).

Neben der unipolaren Depression existiert die bipolare affektive Störung, bei der depressive Symptome sowie auch manische Episoden auftreten (ebd.). Aufgrund der Komplexität und der Unterscheidung dieses Krankheitsbildes bezogen auf die unipolare Depression ist die bipolare affektive Störung jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit. Im Folgenden wird zunächst das epidemiologische Auftreten von Depressionen skizziert.

2.1.1 Epidemiologie

Das Risiko, während der Lebenszeit eine Depression zu erleiden, liegt auf internationaler Ebene bei 16-20% (DGPPN et al. 2015). Die Lebenszeitprävalenz für eine diagnostizierte Depression liegt jedoch nur bei 11,6%, woraus sich schließen lässt, dass ein Großteil der Depressionen nicht diagnostiziert wird (ebd.). Der prozentuale Anteil an Menschen, der in Deutschland innerhalb von zwölf Monaten an einer Depression erkrankt, liegt bei ungefähr 7,5% (Stand: 2015) (ebd.). Auf globaler Ebene liegt die 12-Monats-Inzidenz bei 6% (Malhi & Mann 2018). Laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland betrug die Gesamtprävalenz in Deutschland zwischen 2014 und 2015 ungefähr 10,1% und Frauen erkrankten mit 11,6% häufiger als Männer mit 8,6% (RKI 2017). Außerdem waren 18-29-jährige Frauen mit 16,4% häufiger betroffen als ältere Frauen (ebd.). Männer und Frauen ab 65 Jahren erkrankten am seltensten an Depressionen (Frauen: 8,7%; Männer 5,4%) (ebd.). Insgesamt steigt die Gesamtprävalenz von Depressionen in Deutschland an: In Studien aus den Jahren 2008 bis 2011 lag diese nur bei 8,1% (Frauen) beziehungsweise 6,1% (Männer) (ebd.). Auch der Bildungsstatus hat einen Einfluss auf die Entstehung von Depressionen: Bei 18-29-jährigen Frauen mit einem niedrigen Bildungsstatus traten diese bei 22,4% auf und bei Männern zwischen 30 bis 44 Jahren mit einem niedrigen Bildungsstatus erkrankten 17,8% (ebd.). In der Altersgruppe der ab 65-Jährigen mit einem hohen Bildungsstatus entstanden Depressionen nur bei 3,6% (Frauen) beziehungsweise bei 4,2% (Männer) (ebd.). Die Wahrscheinlichkeit einer Remission, das heißt einer vollständigen Symptombefreiheit und Funktionsfähigkeit, verringert sich mit der Dauer der Erkrankung: Treten die Episoden länger als zwei Jahre auf, sinkt die Chance auf eine Remission auf 60%, nach vier Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit nur noch bei 40% und nach sechs Jahren bei 30% (Malhi & Mann 2018). Eine solche Chronifizierung erleben etwa 27% der Betroffenen (ebd.). Zusammengefasst ist die depressive Störung auf epidemiologischer Ebene eine Erkrankung, die im Fokus der heutigen Gesellschaft steht. Im folgenden Abschnitt wird genauer erläutert, welche Symptome dabei auftreten und wie die Diagnostik diesbezüglich durchgeführt wird.

2.1.2 Symptome & Diagnose

Die Diagnose von Depressionen erfolgt entweder über die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) oder über das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (Malhi & Mann 2018). Im ICD-10 ist die Depressive Episode unter dem Code F.32 definiert (ebd.). Laut dieser sind Hauptsymptome für depressive Episoden eine gedrückte Stimmung, Interessenverminderung, Konzentrationseinschränkung, Freudlosigkeit, Antriebsverminderung mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung (Malhi & Mann 2018; Krollner & Krollner 2023). Zusätzliche Symptome können verminderte Konzentration, vermindertes Selbstgefühl und -vertrauen, Schuldgefühle, Gefühle von Wertlosigkeit, pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken und -versuche, Selbstverletzung, Schlafstörungen und verminderter Appetit sein (DGPPN et al. 2015; Wittchen & RKI 2010). Des Weiteren kann ein somatisches Syndrom auftreten, für das Interessenverlust an normalerweise angenehmen Aktivitäten, mangelnde Fähigkeit, auf freudige Ereignisse emotional zu reagieren, frühmorgendliches Erwachen ein bis zwei Stunden vor der gewohnten Zeit, Morgentief, psychomotorische Hemmung, deutlicher Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust charakteristisch sind (DGPPN et al. 2015).

Die Diagnose erfolgt laut dem ICD-10 anhand der aufgezählten Symptome: Bei einer depressiven Störung müssen allgemein mindestens zwei, bei einer schweren Episode drei, Hauptsymptome mindestens zwei Wochen lang anhalten (DGPPN et al. 2015; Wittchen & RKI 2010). Der Schweregrad wird dann über die Zusatzsymptome bestimmt (DGPPN et al. 2015). Bei zwei Zusatzsymptomen liegt eine leichte Episode vor, bei drei bis vier eine mittelgradige Episode und bei mindestens vier Zusatzsymptomen eine schwere Episode (ebd.). Für ein somatisches Syndrom müssen mindestens vier Symptome zutreffen (ebd.). Eine depressive Episode wird „mit psychotischen Symptomen“ gekennzeichnet, wenn Wahnideen, Halluzinationen oder ein depressiver Stupor vorhanden sind (DGPPN et al. 2015; Wittchen & RKI 2010).

Um eine rezidivierende depressive Episode zu diagnostizieren, muss in der Vorgeschichte des:der Patient:in eine weitere mindestens zwei Wochen andauernde depressive Episode aufgetreten sein, die sich mit einem Abstand von mindestens zwei Monaten weitgehender

Symptomfreiheit von der gegenwärtigen Episode abgrenzen lässt (Ihle et al. 2012). Außerdem darf keine Manie aufgetreten sein (ebd.).

Eine Dysthymie (F34.1) kennzeichnet sich über eine Chronifizierung der depressiven Störung, dessen Akutphasen die Symptome von depressiven Episoden erfüllen (ebd.). Hierbei tritt eine mindestens zwei Jahre lang anhaltende depressive Episode auf (ebd.). Aus dieser kann sich zusätzlich eine weitere depressive Episode entwickeln, wobei in diesem Fall eine doppelte Depression diagnostiziert wird (ebd.).

Häufig fällt die Diagnose einer Depression schwer, da die Symptome nicht spontan, sondern eher schleichend auftreten (DGPPN et al. 2015). Einige körperliche Beschwerden können bereits auf den Beginn einer depressiven Episode hinweisen, wie zum Beispiel Druckgefühl in Hals und Brust, funktionelle Störungen von Herz und Kreislauf, Schwindelgefühle oder Gedächtnisstörungen (ebd.). Bei Verdacht auf eine Depression kann zunächst der Zwei-Fragen-Test angewandt werden, bei dem folgende Fragen gestellt werden (ebd.):

1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos? (ebd.)
2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst tun? (ebd.).

Bei Bestätigung beider Fragen werden zunächst zusätzliche psychotische und somatische Symptome erfasst (ebd.). Anschließend wird die bereits beschriebene Diagnostik nach der ICD-10 durchgeführt (ebd.). Zusätzlich kann über bestimmte Screeningverfahren die Früherkennung von Depressionen ermöglicht werden (ebd.). Außerdem ist es bei Depressionen essentiell, regelmäßig das Suizidalitätsrisiko zu erfassen (ebd.). Differentialdiagnostisch sollte vor einer abschließenden Diagnose Folgendes beachtet werden: Beim Auftreten von Symptomen von Manie oder anderen psychotischen Anzeichen, Substanzmissbrauch oder somatischen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für Depressionen ist eine Doppeldiagnose nötig (Wittchen & RKI 2010). Liegt eine einfache Trauerreaktion vor, ist die Diagnose einer Depression vorerst nicht angezeigt (ebd.).

Im DSM-V werden Depressionen in „Major Depression“, Dysthymie und andere spezifische oder unspezifische depressive Störungen eingeteilt (Coryell 2020). Außerdem werden die prämenstruelle Dysphorie, die depressive Störung infolge einer anderen körperlichen Erkrankung und die substanzinduzierte depressive Störung davon abgegrenzt (ebd.). Für die Diagnose der Major Depression müssen mindestens fünf der folgenden Symptome innerhalb

von zwei Wochen täglich auftreten: Depressive Stimmung über den ganzen Tag, deutlich vermindertes Interesse an allen Aktivitäten des Tages, Gewichtszu- oder abnahme von mehr als 5%, verminderter oder gesteigerter Appetit, Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe (von Außenstehenden berichtet), Müdigkeit oder Antriebslosigkeit, Gefühle der Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle, Konzentrationsschwierigkeiten oder Unentschlossenheit und wiederkehrende Suizid- oder Todesgedanken (Coryell 2020). Hierbei muss eines der zutreffenden Symptome depressive Stimmung oder Interessenverlust sein (ebd.). Eine Dysthymie, oder auch persistierende depressive Störung, entsteht, wie im ICD-10, aus über mindestens zwei Jahre anhaltenden depressiven Symptomen (ebd.). Die Diagnose wird gestellt, wenn zusätzlich mindestens zwei der folgenden Symptome zutreffen: geringer Appetit oder übermäßiges Essen, Schlafstörungen, wenig Energie oder Müdigkeit, geringes Selbstvertrauen, Konzentrationsschwierigkeiten, Unentschlossenheit oder Gefühle der Hoffnungslosigkeit (ebd.).

Hervorzuheben ist, dass sich Symptome altersabhängig unterscheiden und auch verändern können: Bei Kindern zeichnen sich Depressionen eher durch Angst, Schlafstörungen, Spielunlust, gestörtes Essverhalten und Zurückgezogenheit aus (Ihle et al. 2012; Choe et al. 2012) Vor der Pubertät treten vor allem Reizbarkeit, körperliche Beschwerden und ein sozialer Rückzug auf, während pubertierende Jugendliche eine psychomotorische Verlangsamung, Hypersomnie, zunehmende suizidale Gedanken und Wahnphänomene zeigen (Ihle et al. 2012).

Zusätzlich zu den beschriebenen Symptomen geht eine depressive Störung mit komorbiden Erkrankungen einher, die nicht unterschätzt werden dürfen. Im Folgenden werden diese näher beschrieben.

2.1.3 Komorbiditäten

Besonders häufig treten mit Depressionen Angststörungen, somatoforme Störungen, Substanzmissbrauch und -abhängigkeit, Essstörungen, Zwangsstörungen, Schizophrenie und weitere Persönlichkeitsstörungen auf (Hautzinger 2008; DGPPN et al. 2015; Choe et al. 2012). Hierbei kann zum einen die Depression mit den genannten Erkrankungen einhergehen, zum anderen treten einige Störungen infolge von Depressionen auf (Hautzinger 2008). Besonders Ängste sind im Zusammenhang mit Depressionen eine häufige Komorbidität,

weshalb hierzu eine gesonderte Diagnose im DSM-V existiert („anxious distress specifier“) (Malhi & Mann 2018; Choi et al. 2020; Tiller 2013). Für diese Diagnose müssen mindestens zwei der folgenden Symptome während der depressiven Episode auftreten: Gefühle der inneren Anspannung, Gefühle der Unruhe, Konzentrationsschwierigkeiten aufgrund von Sorge oder Angst und/oder das Gefühl eines Kontrollverlusts (Zimmerman et al. 2019).

Außerdem besteht bei Depressionen ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Migräne, Asthma bronchiale, Allergien, Ulcus pepticum, Diabetes mellitus und Infektionserkrankungen (DGPPN et al. 2015). Dies lässt sich vor allem auf die Schwächung des Immunsystems bei depressiven Personen zurückführen (DGPPN et al. 2015). Zudem treten Depressionen häufig als Komorbidität bei somatischen Erkrankungen, wie zum Beispiel bei Fibromyalgie, chronischen Darmerkrankungen, chronisch neurologischen Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, chronischer Wirbelsäulenerkrankung, Krebs, rheumatologischen Erkrankungen, Morbus Parkinson, Schlaganfall, vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz auf (ebd.).

Da die depressive Störung folglich eine Erkrankung ist, die einen großen Einfluss auf den gesamten Organismus hat und den Alltag nachhaltig einschränken kann, wird nun skizziert, wie der Krankheitsverlauf hierfür prognostiziert wird.

2.1.4 Krankheitsverlauf

Bei Depressionen kommt es in den meisten Fällen zu einem episodischen Verlauf, was bedeutet, dass die akuten Phasen eine zeitliche Begrenzung haben und häufig ohne Therapie vorübergehen (DGPPN et al. 2015). Eine Episode kann schleichend, aber auch sehr plötzlich beginnen (Malhi & Mann 2018). Depressive Episoden dauern im Durchschnitt drei bis sechs Monate an, der Verlauf ist jedoch sehr individuell (ebd.). Es kann hierbei zur vollständigen Remission kommen (durchschnittlich nach zwölf Monaten) (ebd.), jedoch ist das Risiko für eine weitere depressive Episode erhöht (DGPPN et al. 2015): Ungefähr 80% der Betroffenen erleben eine weitere depressive Episode und die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens sowie das Risiko einer Dysthymie erhöhen sich mit jeder Episode (Malhi & Mann 2018).

Aufgrund der hohen Prävalenz und Inzidenz von Depressionen und des belastenden und lang anhaltenden Krankheitsbildes wird besonders intensiv an der pathologischen Entstehung, den

Ursachen und der Behandlung geforscht. Im Folgenden sollen diese Bereiche näher beleuchtet werden.

2.1.5 Pathologie

Seit einer Beobachtung im 20. Jahrhundert, bei der ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Depressionen und der Verringerung der Monoamin-Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin entdeckt wurde, stehen diese im Mittelpunkt der Erforschung von Depressionen (Malhi & Mann 2018). Aufgrund dieser Entdeckung wurde die Monoamin-Hypothese formuliert: Diese besagt, dass der Ursprung von Depressionen in einer Störung dieser biogenen Amine in den limbischen und kortikalen Schaltkreisen liegt (Leonard 2010). Im Folgenden wird dargestellt, inwiefern diese Neurotransmitter an der Entstehung von Depressionen beteiligt sind und welchen Ursprung Depressionen außerdem auf pathologischer Ebene haben.

In Abbildung 1 wird die Pathologie der depressiven Störung in einem Schema zusammengefasst. Auf der einen Seite reagieren Serotonin und Dopamin im Zusammenspiel mit Zytokinen: Die Aktivität von Serotonintransportern und die Dopaminsynthese werden durch einige Zytokine reduziert (Leonard 2010) (s. Abb. 1). Die Zytokine spielen jedoch eine weitere Rolle bei der Entstehung von Depressionen: Bei Depressionen scheint die Blut-Hirn-Schranke durchlässig zu sein, wodurch vor allem periphere Zytokine einen Einfluss auf die Amygdala, das subgenuale anteriore Cingulum, die Insula und den dorsolateralen präfrontalen Cortex haben (Malhi & Mann 2018). Die genannten Bereiche werden unter anderem durch die Zytokine hyper- oder hypoaktiviert (ebd.) (s. Abb. 1). Außerdem begründet sich der Einfluss der Zytokine auf neuronale Bereiche durch die Bindung an Zytokinrezeptoren, die über den Vagusnerv eine Entzündungsreaktion verursachen (Leonard 2010) (s. Abb. 1). Durch Entzündungsreaktionen und auch durch Stress wird die HPA-Achse aktiviert (Julio-Pieper & Dinan 2010) (s. Abb. 1). Die HPA-Achse reguliert periphere Körperfunktionen wie den Stoffwechsel und die Immunität sowie das neuronale Überleben und die Neurogenese im Gehirn (ebd.). Vor allem durch ihren Einfluss auf den Hippocampus stellt sie einen wichtigen Faktor bezüglich der Gedächtnisfunktion dar (ebd.). Sie ist das wichtigste endokrine Stresssystem im menschlichen Organismus (ebd.). Die HPA-Achse wird durch das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin reguliert (ebd.). Die Freisetzung des

CRH wird vor allem durch Noradrenalin und Serotonin gesteuert und durch einen Input auf Amygdala und Hippocampus ausgelöst (Julio-Pieper & Dinan 2010). Bei Entzündungs- und Stresszuständen wirken CRH und Vasopressin auf den Hypophysenvorderlappen, wodurch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) freigesetzt wird (ebd.). Dadurch wird die erhöhte Expression von Cortisol stimuliert (ebd.) (s. Abb. 1). Das Cortisol ist dafür verantwortlich, in Stresssituationen kognitive, kardiovaskuläre, immunologische und metabolische Funktionen zu optimieren und veranlasst eine Fokussierung ausschließlich auf überlebensnotwendige Körperfunktionen (Russell & Lightman 2019). In akuten Stresssituationen ist der erhöhte Cortisolspiegel mit der erhöhten Expression von Serotonin verbunden, da das Enzym Tryptophanhydroxylase hierbei stimuliert wird und somit die Serotoninsynthese anregt, um die Cortisolsekretion auszugleichen und die Homöostase sicherzustellen (Leonard 2010). Bei chronischem Stress wird die Serotoninfreisetzung durch Zytokine verringert, da Tryptophan von der Serotoninsynthese zur Kynurenin-Synthese umgelenkt wird und es kommt zu einem dauerhaft erhöhten Cortisolspiegel (ebd.) (s. Abb. 1). Durch die permanente Cortisolerhöhung besteht zusätzlich eine Hemmung der Hypophyse, weshalb die ACTH-Antwort auf die Expression von CRH abgeschwächt ist (ebd.) (s. Abb. 1). Aufgrund dieser Reaktionen wird der Kreislauf der Stressantwort unterbrochen und die Cortisolreaktionen werden nicht adäquat reduziert (ebd.). Somit entsteht wiederum Stress und eine durchgehende Hyperaktivität der HPA-Achse (ebd.) (s. Abb. 1). Dies lässt sich beispielsweise anhand der Erhöhung der Plasmacortisolspiegel und der verkürzten Ruhephase der Cortisolsekretion während des Schlafs bei depressiven Personen erkennen (ebd.). Dadurch entstehen langfristig Symptome der depressiven Störung (Russell & Lightman 2019). Außerdem reagieren depressive Personen aufgrund dessen empfindlicher auf stressige Situationen und bestimmte Zytokine treten dann in höherer Konzentration auf als bei nicht-depressiven Personen (Leonard 2010). Durch die zytokinvermittelte Entzündungsreaktion und das herabgesetzte Stressempfinden kommt es wiederum zu einer Aktivierung der HPA-Achse und es entsteht eine Entzündungskaskade (ebd.) (s. Abb. 1). Bei psychotischen Symptomen bleibt die Hyperaktivität der HPA-Achse auch beim Abklingen der Symptome erhalten (ebd.).

Auch der Brain-Derived-Neurotrophic-Factor-Spiegel (BDNF-Spiegel) kann durch chronischen Stress beeinflusst werden und dadurch zu Depressionen führen (Tang et al. 2010). Der BDNF steuert mithilfe von γ -Aminobuttersäure (GABA) die Neurogenese, das heißt die Entstehung neuer Neuronen aus Stammzellen, die unter anderem für die

Widerstandsfähigkeit bei Stress verantwortlich ist (Malhi & Mann 2018; Möhler 2012). Bei chronischem Stress besteht ein GABA-Mangel, weshalb diese nicht den BDNF-Spiegel erhöhen kann und die Neurogenese reduziert ist (Möhler 2012). Dadurch entsteht folglich eine stärkere Reaktion auf Stressfaktoren und es kommt zur Aktivierung der HPA-Achse (Malhi & Mann 2018) (s. Abb. 1).

Zusammengefasst spielen Stressoren bei der Entstehung von Depressionen eine große Rolle, da sich der Kreislauf aus erhöhter Zytokinfreisetzung, Entzündungsreaktion, HPA-Achsen-Hyperaktivität und erniedrigtem BDNF auf die erhöhte Expression von Cortisol und somit auf Stress zurückführen lässt. Welche Stressoren dies sein können, wird im folgenden Abschnitt erläutert.

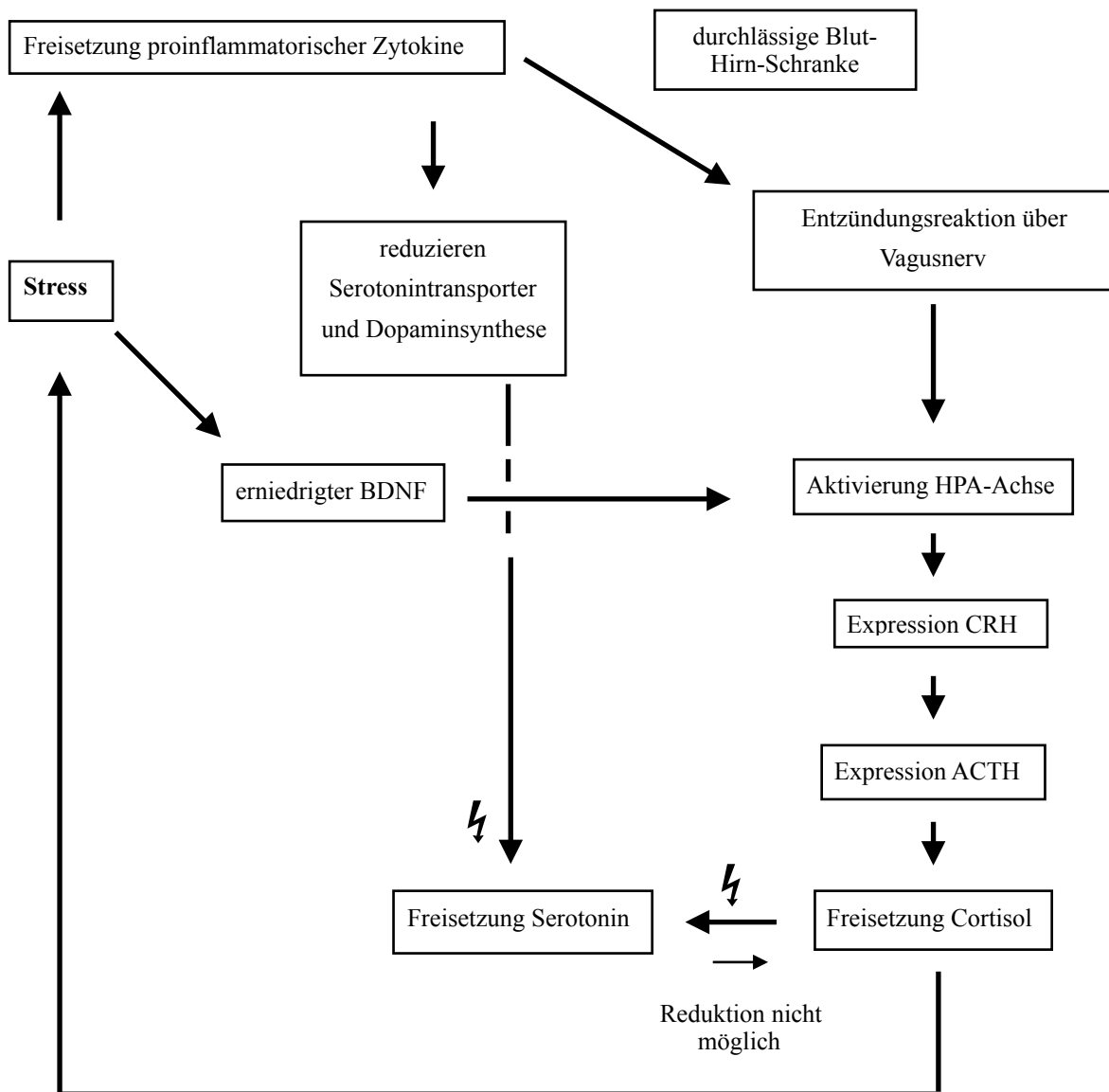


Abbildung 1: Pathologie der depressiven Störung

2.1.6 Ursachen

Für die Entstehung von Depressionen können mehrere Faktoren, beziehungsweise Stressoren verantwortlich gemacht werden: Ein erhöhtes Risiko besteht vor allem bei früheren depressiven Episoden, bipolaren oder depressiven Störungen in der Familiengeschichte, Suizidversuchen in der eigenen oder der Familiengeschichte, komorbiden somatischen Erkrankungen, komorbidem Substanzmissbrauch, belastenden Lebensereignissen und bei einem Mangel an sozialer Unterstützung (DGPPN et al. 2015; Buckman et al. 2018; Maier et al. 2021). Zu den Lebensereignissen im Erwachsenenalter, die Depressionen verursachen können, gehören unter anderem lebensbedrohliche oder chronische Krankheiten, finanzielle Schwierigkeiten, Verlust des Arbeitsplatzes, Trennung, Trauer und Gewalt (Malhi & Mann 2018). Im höheren Alter (ab 65 Jahren) können Immobilität, Schlafstörungen, Seheinschränkungen und Alkohol- sowie Tabakkonsum als Risikofaktoren ergänzt werden (Maier et al. 2021). In der Kindheit sind dies frühkindliche Traumata wie Misshandlung, Missbrauch, Verlust und Vernachlässigung (Malhi & Mann 2018). Diesbezüglich konnte in Experimenten mit Tieren beobachtet werden, dass beispielsweise die neonatale mütterliche Trennung Veränderungen in der HPA-Achse und eine Erhöhung der Kortikosteronspiegel auslösen kann, was bis ins Erwachsenenalter erhalten bleibt (DGPPN et al. 2015). Auch bei sexuellem Missbrauch in der Kindheit ist die HPA-Achse chronisch hyperaktiviert (ebd.).

Auf genetischer Ebene besteht die Möglichkeit, dass eine Disposition für die Entwicklung von Depressionen vererbt werden kann (Malhi & Mann 2018). Bei Personen mit Verwandten ersten Grades, die an Depressionen erkrankt sind, ist das Risiko für das Erleben einer depressiven Episode dreimal so hoch wie bei anderen Personen (ebd.).

Insgesamt ist die depressive Störung eine komplexe Erkrankung, die sich aus einem Zusammenspiel von psychosozialen Ursachen und daraus folgenden pathologischen Abläufen ergibt. Daraus lässt sich die Erkenntnis ziehen, dass betroffene Personen eine Therapie benötigen, die sich sowohl auf die soziale als auch auf die physiologische Ebene bezieht. Im folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Therapieansätze dargestellt.

2.1.7 Therapie

Das Ziel der Therapie von Depressionen ist die vollständige Remission der Patient:innen (Malhi & Mann 2018). In der Behandlung wird zunächst der Ansatz der Psychotherapie verfolgt, der im Verlauf durch eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva erweitert werden kann (ebd.). Vor Beginn der Therapie ist es essentiell, die Einnahme von stimmungssenkenden Medikamenten einzustellen, einen möglichen Substanzmissbrauch zu behandeln und Schlaf-, Ernährungs- sowie Bewegungsgewohnheiten zu verbessern (ebd.). Bei leichten Depressionen kann bereits eine Psychotherapie hilfreich sein, jedoch werden bei mittleren bis schweren Depressionen meist zusätzlich Antidepressiva benötigt und sind in besonders schweren Fällen als erstes Mittel der Wahl in Betracht zu ziehen (ebd.). Eine weitere Option besteht in der Anwendung von Elektrokrampftherapie, die vor allem bei Patient:innen genutzt wird, bei denen keine Verbesserung der Symptome durch Antidepressiva erzielt wird (ebd.). Im Folgenden werden die Ansätze der Psychotherapie, der Elektrokrampftherapie und der Pharmakotherapie näher betrachtet.

2.1.7.1 Psychotherapie

Die Psychotherapie bei Depressionen kann sehr individuell ausfallen und es werden verschiedene Ansätze verfolgt (ebd.). Das Ziel ist vor allem die Entwicklung einer therapeutischen Beziehung, die zum Behandlungserfolg beiträgt (Churchill et al. 2002). Auf neurologischer Ebene kann der Einsatz von Psychotherapie die Hirnaktivierung in bestimmten Bereichen der Emotionsverarbeitung und -regulation sowie der Aufmerksamkeitskontrolle verändern (Marwood et al. 2018). Die Behandlung ist sowohl in einer Einzel- sowie auch in einer Gruppentherapie möglich (DGPPN et al. 2015).

Zu den wichtigsten Ansätzen der Psychotherapie gehört zum einen die am häufigsten genutzte kognitive Verhaltenstherapie, bei der negative Gedankenmuster erkannt und in positivere und gesündere Bewältigungsstrategien umgewandelt werden sollen (Malhi & Mann 2018). Zum anderen werden Therapieansätze wie die tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie, die systemische Therapie, die interpersonelle Psychotherapie und die Gesprächspsychotherapie angewandt (DGPPN et al. 2015). Die tiefenpsychologisch fundierte und die analytische Psychotherapie verfolgen den Ansatz, durch die Auflösung frühkindlicher

elterlicher Interaktionen und die Infragestellung negativer Repräsentationen des Selbst und anderer Bezugspersonen emotionale Zustände zu regulieren (Marwood et al. 2018). In der systemischen Therapie liegt der Fokus wiederum auf der Interaktion zwischen Familienmitgliedern oder des Systems und deren sozialer Umwelt (DGPPN et al. 2015), während die interpersonelle Psychotherapie darauf aufbaut, Personen bei der Lösung zwischenmenschlicher Probleme zu helfen und dadurch den Zugang zu sozialer Unterstützung zu verbessern und den zwischenmenschlichen Stress zu verringern (Hetrick et al. 2016). Die Gesprächspsychotherapie befasst sich mit dem Aufbau einer vertrauensvollen therapeutischen Beziehung und beruht vor allem auf aktivem Zuhören, Reflexion, Einfühlungsvermögen und der Ermutigung der Patient:innen, über Gefühle zu sprechen, wobei der:die Therapeut:in den Patient:innen seinen:ihren Glauben daran verdeutlicht, dass diese dazu fähig sind, positive Bewältigungsstrategien zu entwickeln (McLean et al. 2017).

Die Wirkungsfaktoren in der Psychotherapie bei Depressionen sind vor allem Ressourcenaktivierung, Problemrealisierung, Problembewältigung und Erkenntnis des konflikthaften Erlebens und Verhaltens (DGPPN et al. 2015). Der Ansatz der Psychotherapie zeigt bisher keine Nebenwirkungen, bis auf das Risiko einer Verschlechterung des Zustands, was auf 5-10% der Patient:innen zutrifft (ebd.).

Für Patient:innen mit schweren Depressionen eignet sich die Psychotherapie jedoch häufig zunächst nicht, da die Erkrankung es ihnen erschwert, sich darauf einzulassen (Malhi & Mann 2018). Außerdem zeigt die Psychotherapie bei leichten bis milden Depressionen zwar bei regelmäßiger Nutzung Erfolge bei der Remission, allerdings hält dies nur bis ungefähr ein Jahr nach Abschluss der Therapie an und es kommt zu Rückfällen (ebd.). Zudem birgt bereits die Suche nach einem Therapieplatz einen hohen Zeitaufwand, den depressive Patient:innen häufig nicht bewältigen können (ebd.). In diesen Fällen können die Elektrokrampf- und die Pharmakotherapie mit Antidepressiva angewandt werden, die nun vorgestellt werden.

2.1.7.2 Elektrokrampftherapie

Die Elektrokrampftherapie wird bei depressiven Patient:innen angewandt, die keine Remission durch eine Psycho- oder Pharmakotherapie erleben (Hermida et al. 2018). Sie kann aber auch als erste Wahl in der Behandlung von schweren Depressionen angewandt werden (Bolwig 2014). Durch die Nutzung der Elektrokrampftherapie ohne Anästhesie und

Muskelrelaxantien vor den 1980er Jahren (Lava-Parmele et al. 2021) und aufgrund des hohen Risikos erheblicher kognitiver Defizite nach der Behandlung wurde sie zu einem eher unbeliebten Therapiemittel (Hermida et al. 2018). Jedoch lässt sich die heutige Technologie der Elektrokrampftherapie nicht mit der früheren vergleichen und sollte bei behandlungsresistenten Patient:innen in Betracht gezogen werden (Hermida et al. 2018). Die moderne Elektrokrampftherapie wird unter Verwendung von Anästhesie und Muskelrelaxantien genutzt und weist ein geringes Komplikationsrisiko auf (Hermida et al. 2018; Lava-Parmele et al. 2021). Dadurch werden beispielsweise Frakturen, vollständigem Bewusstseinsverlust und Hypoxie vorgebeugt (Lava-Parmele et al. 2021). Der Wirkungsmechanismus der Elektrokrampftherapie beruht auf dem Auslösen eines generalisierten Anfalls durch Stromdosen-vermittelnde Elektroden, wodurch die Aktivität der HPA-Achse normalisiert und die Übertragung von GABA verändert wird (Hermida et al. 2018). Die Erhöhung von GABA kann den BDNF-Spiegel erhöhen und somit die Neurogenese stimulieren (Möhler 2012). Außerdem wird bei der Elektrokrampftherapie die Expression des Narp-Proteins erhöht, das eine wichtige Rolle bei der vom BDNF abhängigen synaptischen Modulation spielt und die Neurogenese im Hippocampus steigert (Hermida et al. 2018). Diese neurologischen Auswirkungen zeigen einen antidepressiven Effekt (ebd.).

Die Wirksamkeit der Elektrokrampftherapie ist sehr hoch: Sie reduziert signifikant die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei Depressionen und führt zu einer besseren Lebensqualität sowie zu einer verringerten Suizidalität (Hermida et al. 2018). Gegenüber Pharmako- und Psychotherapie weist sie die höchste Effizienz und die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit auf (ebd.). Die Wahrscheinlichkeit einer Remission liegt bei nicht-psychotischen Depressionen bei 71% und bei psychotischen Depressionen bei 83% (ebd.). Allerdings ist auch die Rückfallquote nach sechs Monaten bei der Behandlung mit einer Elektrokrampftherapie relativ hoch (50%-84%) (Weiner & Reti 2017). Das Risiko eines Rückfalls kann mit einer zusätzlichen Pharmakotherapie gesenkt werden, beträgt aber trotzdem mindestens 50% (ebd.). Außerdem führt die Anwendung der Elektrokrampftherapie direkt nach der Anwendung kurzzeitig zu akuter Desorientierung und anterograder oder retrograder Amnesie (Hermida et al. 2018). Diese Gedächtnisstörungen bilden sich erst nach einigen Monaten zurück und einige Patient:innen berichten auch noch Jahre später über erhebliche Gedächtnisstörungen (Weiner & Reti 2017). Bei korrekter Elektrodenplatzierung, individueller Stimulusdosierung und angepasster Verabreichungsfrequenz können die Nebenwirkungen verringert werden

(Hermida et al. 2018). Jedoch bezieht dies eine engmaschige individuelle Betreuung der Patient:innen ein, was in vielen klinischen Einrichtungen wegen des Personalmangels nicht möglich ist (Weiner & Reti 2017). Aufgrund der Nebenwirkungen und des hohen Rückfallrisikos ohne Pharmakotherapie kann die Elektrokrampftherapie auf Dauer folglich nicht als alleiniges Therapiemittel gegen Depressionen eingesetzt werden. Um Rückfälle zu verhindern, erscheint die Kombination mit Pharmakotherapie langfristig unabdingbar. Im Folgenden wird der Einsatz und Wirkungsmechanismus von Antidepressiva näher beschrieben.

2.1.7.3 Antidepressiva

Antidepressiva sind Arzneimittel, die eine stimmungsaufhellende, beziehungsweise antriebssteigernde Wirkung aufweisen (Hiller & Voderholzer 2012). Die derzeit verfügbaren Antidepressiva wurden auf Grundlage der Monoamin-Hypothese entwickelt (Leonard 2010). Antidepressiva sollen die Störung der betroffenen biogenen Amine korrigieren (ebd.) und die monoaminerge Neurotransmission verbessern (Malhi & Mann 2018). Allgemein lassen sich die derzeit verfügbaren und am häufigsten genutzten Antidepressiva in vier Gruppen einteilen: Monoamin-Oxidase-Inhibitoren (MAOI), Trizyklische Antidepressiva (TCA), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) (Tang et al. 2010). In den 1950er Jahren wurde zum ersten Mal erfolgreich das Medikament Iproniazid gegen Depressionen eingesetzt. (Dinan & Cryan 2017). Der MAOI wurde ursprünglich in der Behandlung von Tuberkulose eingesetzt (ebd.). Kurz danach wurde Imipramin entwickelt, welches das erste TCA darstellte (ebd.). Die Wirkung von MAOI sowie TCA bezieht sich auf die synaptische Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, jedoch weisen beide Arzneimittel eine hohe Affinität zu anderen Neurotransmitterzielen und somit auch zahlreiche Nebenwirkungen auf, weshalb sie heutzutage seltener verwendet werden (Tang et al. 2010). Als eine Alternative wurden SSRI und SSNRI hergestellt, die aufgrund ihrer spezifischen Wirkung auf Serotonin- und Noradrenalintransporter zwar weniger Nebenwirkungen als ihre Vorgänger hervorrufen, jedoch keine Verbesserung bezüglich der Effizienz der Therapie zeigen (Dinan & Cryan 2017; Tang et al. 2010). Die Wirkungsweise von SSRI und SSNRI bezieht sich auf die kompetitive Hemmung von Serotonintransportern (McGovern et al. 2019). Die dreidimensionale

Molekularstruktur ermöglicht die Bindung an Serotonintransporter, welche zu einer Konformationsänderung des Transporterproteins führt und somit der Durchgang des Serotoninmoleküls gestört wird (Tang et al. 2010). Durch diese Hemmung kommt es zu einem synaptischen Serotoninanstieg und damit zu einer verbesserten Serotonin-Neurotransmission (ebd.). Zudem erhöhen Antidepressiva allgemein die Anzahl an neuronalen Vorläuferzellen und haben einen positiven Einfluss auf die Expression von GABA, wodurch die Neurogenese gesteigert wird (McGovern et al. 2019; Möhler 2012). Außerdem verringern diese die Freisetzung von Zytokinen und modulieren die Aktivität der HPA-Achse, womit die Entzündungskaskade der bei Depressionen gestörten Stressantwort unterbrochen wird (Leonard 2010). Neben den aufgezählten Arzneimitteln existieren des Weiteren selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Noradrenalin- und spezifische Serotoninantagonisten, Tetrazyklika und Phytopharmaka (Hiller & Voderholzer 2012). Außerdem werden auch einige atypische Antipsychotika, Ketamin und Lithium als Zusatztherapie bei behandlungsresistenten Depressionen eingesetzt (Tang et al. 2010). Die Behandlung mit SSRI ist die am häufigsten angewandte Pharmakotherapie bei Depressionen, da sie bei ungefähr 10% der gesamten westlichen Bevölkerung eingesetzt wird (McGovern et al. 2019). Jedoch führt diese nur bei 30-40% der Betroffenen zu einer Remission, wovon 20-40% Rückfälle erleiden (ebd.). Zudem zielen Antidepressiva in ihrer Wirkungsweise vor allem auf die Stimmungsstörung bei Depressionen ab, jedoch treten bei der Erkrankung, wie bereits beschrieben, auch andere Symptome auf (Tang et al. 2010). Beispielsweise zeigen Antidepressiva bei Energie-, Schlaf- und Gedächtnisstörungen noch kaum Erfolge (ebd.). Des Weiteren ist das Symptomprofil sehr individuell, was eine Problematik in der Entwicklung einheitlicher Medikamente darstellt (ebd.). Außerdem wurde beobachtet, dass bei behandlungsresistenten Depressionen ein Wechsel des Medikaments keine bis nur geringe Verbesserungen hervorbrachte (ebd.). Darüber hinaus zeigen Betroffene selbst auch nach akuten depressiven Episoden noch Restsymptome wie Schlafstörungen oder die Unfähigkeit, alltäglichen Stress zu bewältigen (ebd.). Die Nebenwirkungen bei der Anwendung von allen Arten an Antidepressiva sind zudem zahlreich: Zu nennen sind beispielsweise für SSRI diesbezüglich Übelkeit, Kopfschmerzen, sexuelle Funktionsstörungen, Gewichtszunahme (Malhi & Mann 2018), Erbrechen, Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen, Hyponatriämie, gastrointestinale Blutungen und Tremor (Hiller & Voderholzer 2012). Tri- und Tetrazyklika können wiederum

für Mundtrockenheit, Obstipation, Ileus, Harnverhalt, Sedierung, Schlafstörungen, Tremor, kardiale Nebenwirkungen, sexuelle Dysfunktion, Gewichtszunahme, Epilepsie und Delir verantwortlich sein (Hiller & Voderholzer 2012). Ähnliche Symptome wurden auch bei SSNRI und MAOI beobachtet (ebd.). Außerdem treten bei der Einnahme von Antidepressiva bei unter 25-jährigen Patient:innen häufig Suizidgedanken auf (ebd.). Auch das abrupte Absetzen von Antidepressiva führt zu starken Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Übelkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Sehstörungen oder Nervosität (Hiller & Voderholzer 2012). Aufgrund der Vielzahl an schweren und gesundheitsbeeinträchtigenden Nebenwirkungen besteht in der Forschung bezüglich der Behandlung von Depressionen mit Antidepressiva und weiteren Therapieoptionen weiterhin ein hoher Bedarf (Tang et al. 2010). Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass die Verbindung zwischen intestinalem Mikrobiom und Gehirn eine Möglichkeit für einen Fortschritt in diesem Feld bieten könnte. Daher wird im folgenden Abschnitt die komplexe Thematik des intestinalen Mikrobioms sowie die der Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse erläutert.

2.2 Definition & Aufbau des intestinalen Mikrobioms

Allgemein beschreibt ein Mikrobiom die Gesamtheit bakterieller Genome in einem gegebenen Habitat, das beim intestinalen Mikrobiom (im Folgenden auch nur Mikrobiom genannt) des Menschen vor allem den Dickdarm bezeichnet (Blaut 2016), aber auch die Speiseröhre, den Magen, den Blinddarm und den Dünndarm, wo allerdings nur eine geringe Dichte dieser Genome, beziehungsweise Mikroorganismen vorhanden ist (Jandhyala 2015). Mikroorganismen werden aus immunologischer Sicht als Krankheitserreger angesehen, jedoch ist die Mehrheit des Mikrobioms nicht pathogen und existiert gemeinsam mit dem Organismus in einer symbiotischen Beziehung (ebd.). Eine der wichtigsten Aufgaben des intestinalen Mikrobioms ist die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren wie zum Beispiel Butyrat, Propionat und Acetat (ebd.). Diese werden über die Fermentation von unverdaulichen Oligosacchariden (zum Beispiel Pektine, Arabinane oder α - und β -Glukane), beziehungsweise Ballaststoffen aus Pflanzenfasern gewonnen (Blaut 2016), woran vor allem *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacteria*, *Faecalibacteria* und *Enterobacteria* beteiligt sind (Jandhyala 2015). Die Ballaststoffe werden über die Ernährung zugeführt, da sie in pflanzlichen Lebensmitteln wie Gemüse, Obst, Vollkornprodukten und Hülsenfrüchten enthalten sind

(DGE 2021). Durch die Synthese von Butyrat kann die Anhäufung von toxischen Stoffwechselnebenprodukten wie D-Laktat verhindert werden, was vor allem über die Expression bestimmter Enzyme (Glykosyltransferasen, Glykosidasen, Polysaccharidlyasen) mithilfe von *Bacteroides* ermöglicht wird (Jandhyala 2015). Da während der Butyratsynthese Oxalat entsteht, wird es von Organismen wie *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus*- und *Bifidobacterium*-Arten bekämpft, um die Bildung von Oxalatsteinen in der Niere zu verhindern (Jandhyala 2015). Dies zeigt bereits, dass ein ausgewogenes Verhältnis der verschiedenen Mikroorganismen im Mikrobiom essentiell ist. Das intestinale Mikrobiom ist außerdem an der Aufrechterhaltung der Struktur und Funktion des Gastrointestinaltrakts beteiligt: Beispielsweise produziert *Lactobacillus rhamnosus* zwei lösliche Proteine, die eine zytokininduzierte Apoptose der Darmepithelzellen verhindern können und durch *Akkermansia muciniphilia* wird über die Erhöhung des Gehalts an Endocannabinoiden die Darmbarriere aufrechterhalten (ebd.). Weitere Aufgaben des intestinalen Mikrobioms beziehen sich außerdem auf die Unterstützung des Lipidstoffwechsels (Jandhyala 2015; Kennedy & Chang 2020), die Metabolisierung von Arzneimitteln und Xenobiotika, die Kontrolle des Wachstums von pathogenen Keimen, die Immunmodulation und die Synthese von Vitamin K, Komponenten von Vitamin B sowie konjugierter Linolsäure (Jandhyala 2015).

Das Mikrobiom besteht aus zahlreichen Pro- (Bacteria und Archaea) und Eukaryoten (Eukarya) (Blaut 2016). Insgesamt existieren im intestinalen Mikrobiom mindestens 2776 verschiedene Arten von Prokaryoten (Cryan et al. 2019). Den größten Anteil verzeichnen die Bakterien (bis zu 90%), die sich in unterschiedliche Phyla aufteilen lassen (Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia) (ebd.). Hierbei bilden die Firmicutes und die Bacteroidetes die Mehrheit (MetaHIT Consortium et al. 2011). Die Gesamtanzahl an Bakterien wird auf 38 Billionen geschätzt (Knuesel & Mohajeri 2021). Die Archaea und Eukarya bilden nur einen sehr geringen Teil von jeweils ungefähr 1% (Blaut 2016). In Tabelle 1 wird die durchschnittliche Zusammensetzung des Mikrobioms im distalen Kolon beschrieben, in dem sich der größte Anteil des intestinalen Mikrobioms aufhält. Anzumerken ist, dass die Tabelle nur einen Ausschnitt der am häufigsten vorkommenden mikrobiellen Gattungen im Kolon darstellt und in den folgenden Abschnitten auch einige Gattungen genannt werden, die hier nicht aufgezählt werden.

Tabelle 1: Zusammensetzung des Mikrobioms im distalen Kolon (Blaut 2016)

Domäne	Phylum	Ordnung	Gattungen	Anteil (%)	
Bacteria	Firmicutes	Clostridiales	<i>Clostridium</i>	<50	
			<i>Eubacterium</i>		
			<i>Ruminococcus</i>		
			<i>Roseburia</i>		
			<i>Butyrivibrio</i>		
			<i>Coprococcus</i>		
			<i>Anaerostipes</i>		
			<i>Dorea</i>		
			<i>Blautia</i>		
			<i>Faecalibacterium</i>		
			<i>Subdoligranulum</i>		
			<i>Lachnospira</i>		
			Lactobacillales		<i>Lactobacillus</i>
	<i>Enterococcus</i>				
	<i>Streptococcus</i>				
	Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Bacteroides</i>	<40	
			<i>Parabacteroides</i>		
			<i>Prevotella</i>		
			<i>Porphyromonas</i>		
			<i>Alistipes</i>		
Proteobacteria	Enterobacteriales	<i>Escherichia</i>	<2		
		<i>Enterobacter</i>			
		<i>Citrobacter</i>			
	Desulfovibrionales	<i>Desulfovibrio</i>			
		<i>Bilophila</i>			
	Actinobacteria	Bifidobacteriales		<i>Bifidobacterium</i>	<10
		Coriobacteriales		<i>Atopobium</i>	
<i>Collinsella</i>					
<i>Adlercreutzia</i>					
<i>Slackia</i>					
Fusobacteriales	<i>Eggerthella</i>				
Fusobacteria	Fusobacteriales	<i>Fusobacterium</i>	<2		
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiales	<i>Akkermansia</i>	<3		
Archaea	Euryarchaeota	Methanobacteriales	<i>Methanobrevibacter</i>	<1	
			<i>Methanosphaera</i>		

Domäne	Phylum	Ordnung	Gattungen	Anteil (%)
			<i>Methanomassiliococcus</i>	
Eukarya	Asomycota	Saccharomycetales	<i>Candida</i>	<1

Die Bereiche des Dünndarms, des Magens, der Speiseröhre und des Blinddarms weisen teilweise einige der im Dickdarm befindlichen Gattungen auf, jedoch auch Gattungen, die dort nicht vorkommen. In den Tabellen 2, 3, 4 und 5 werden die Mikrobiom-Strukturen dieser Organe aufgelistet. Anhand dessen lässt die deutlich höhere Vielfalt des Mikrobioms im Dickdarm erkennen.

Tabelle 2: Zusammensetzung des Mikrobioms im Dünndarm (Jandhyala 2015)

Organ	Domäne	Phylum	Ordnung	Gattung
Dünndarm	Bacteria	Firmicutes	Lactobacillales	<i>Streptococcus</i>
				<i>Lactobacillus</i>
			Clostridiales	<i>Clostridium</i>
		Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Bacteroides</i>
		Proteobacteria	Lactobacillales	<i>Enterococcus</i>

Tabelle 3: Zusammensetzung des Mikrobioms im Magen (Jandhyala 2015)

Organ	Domäne	Phylum	Ordnung	Gattung
Magen	Bacteria	Firmicutes	Lactobacillales	<i>Streptococcus</i>
				<i>Lactobacillus</i>
		Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Prevotella</i>
		Proteobacteria	Campylobacterales	<i>Helicobacter</i>
			Lactobacillales	<i>Enterococcus</i>

Tabelle 4: Zusammensetzung des Mikrobioms der Speiseröhre (Jandhyala 2015)

Organ	Domäne	Phylum	Ordnung	Gattung
Speiseröhre	Bacteria	Firmicutes	Bacillales	<i>Gemella</i>
			Lactobacillales	<i>Streptococcus</i>
		Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Bacteroides</i>
				<i>Prevotella</i>

Organ	Domäne	Phylum	Ordnung	Gattung
		Bacillota	Veilonellales	<i>Megasphaera</i>
				<i>Veillonella</i>
		Proteobacteria	Pseudomonadales	<i>Pseudomonas</i>
		Actinobacteria	Micrococcales	<i>Rothia</i>

Tabelle 5: Zusammensetzung des Mikrobioms im Blinddarm (Jandhyala 2015)

Organ	Domäne	Phylum	Ordnung	Gattung
Blinddarm		Firmicutes	Clostridiales	<i>Eubacterium</i>
				<i>Roseburia</i>
				<i>Ruminococcus</i>
				<i>Butyrivibrio</i>
				<i>Faecalibacterium</i>
		Fusobacterium	Fusobacteriales	<i>Fusobacterium</i>

2.2.1 Einteilung in Enterotypen

Die hohe Individualität des Mikrobioms kann durch die Einteilung in drei Enterotypen greifbar gemacht werden: *Bacteroides* (Enterotyp 1), *Prevotella* (Enterotyp 2) und *Ruminococcus* (Enterotyp 3) (Cryan et al. 2019; MetaHIT Consortium et al. 2011). Diese werden als „dicht besiedelte Gebiete in einem mehrdimensionalen Raum der Gemeinschaftszusammensetzung“ beschrieben (Costea et al. 2018, S. 9). Abhängig von wissenschaftlich nicht nachgewiesenen Faktoren dominiert bei jedem Menschen einer dieser Bakterienstämme (ebd.). Der *Bacteroides*-Enterotyp ist der seltenste Enterotyp und tritt vor allem gemeinsam mit *Parabacteroides* auf (ebd.). Er wird vorrangig mit einer überwiegenden Ernährung aus tierischen Kohlenhydraten, gesättigten Fettsäuren und tierischen Proteinen in Verbindung gebracht (ebd.). Dies begründet sich durch den großen Anteil der *Bacteroides*-spezifischen Enzyme, die tierische Kohlenhydrate abbauen (ebd.) und die Anreicherung von Genen in diesem Enterotyp, die für den Abbau von Kohlenhydraten und Proteinen verantwortlich sind (Galaktosidasen, Hexosaminidasen und Proteasen) (MetaHIT Consortium et al. 2011). Beim ersten Enterotyp ist zudem die Biotin-, Riboflavin-, Panthotenat- und Ascorbatsynthese stärker ausgeprägt als bei den anderen Enterotypen (Jandhyala 2015).

Der *Prevotella*-Enterotyp tritt vor allem mit *Desulfovibrio* auf und baut vorrangig Mucin-Glykoproteine der Darmschleimhaut ab (MetaHIT Consortium et al. 2011). Dieser Enterotyp dominiert eher bei einer ballaststoffreichen Ernährung von ≥ 30 g/Tag (DGE 2021), was sich darin begründet, dass *Prevotella*-Hydrolasen auf den Abbau von Pflanzenfasern spezialisiert sind (Costea et al. 2018). Zudem weist der *Prevotella*-Enterotyp ein geringeres lipolytisches sowie proteolytisches Fermentationspotenzial auf (ebd.) und zeigt eine stärkere Ausprägung der Thiamin- und Folatsynthese (Jandhyala 2015).

Der *Ruminococcus*-Enterotyp kommt am häufigsten beim Menschen vor und tritt gemeinsam mit *Akkermansia* auf (MetaHIT Consortium et al. 2011). Beide Gattungen bauen Mucine ab und sind reich an Membrantransportern für Monosaccharide (ebd.).

Die Enterotypen sind hierbei nicht so stark voneinander abgegrenzt wie zum Beispiel Blutgruppen, jedoch konnte festgestellt werden, dass der Enterotyp eines Menschen relativ stabil erhalten bleibt und auch nach Störungen wieder ins Gleichgewicht zurückkehrt (ebd.). Allerdings kann sich der Enterotyp unter bestimmten Bedingungen, wie zum Beispiel bei einer Ernährungsumstellung, auch verändern und es kann zu einem Wechsel des Enterotyps kommen (Costea et al. 2018). Zudem weisen die Enterotypen möglicherweise eine unterschiedliche Pharmakokinetik und -dynamik auf und reagieren auf verschiedene Weise auf bestimmte Arzneimittel (Costea et al. 2018). Es wird außerdem angenommen, dass die Identifizierung des individuellen Enterotyps zur Diagnose bestimmter Erkrankungen und zur Einschätzung des Erkrankungsrisikos beitragen kann (ebd.). Zum Beispiel konnte die Vermehrung von *Bacteroides* mit Darmkrebs, Zöliakie, Immunsensibilität und Fettleber in Verbindung gebracht und die Zunahme von *Prevotella* mit rheumatoider Arthritis, Diabetes Typ II und HIV verknüpft werden (ebd.). Das erhöhte Vorkommen von *Ruminococcus* wurde mit einem verminderten Entzündungsstatus und einem erhöhten Atheroskleroserisiko assoziiert (ebd.). Auch die Abweichung von den drei Enterotypen kann einen Indikator für bestimmte Erkrankungen darstellen: Beispielsweise traten bei Personen, bei denen Enterobacteriaceae überrepräsentiert waren, häufiger Adipositas, Fettleber und hohe Ethanolwerte im Blut auf (ebd.).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das intestinale Mikrobiom eine hohe Vielfalt an Mikroorganismen aufweist und zusätzlich bei jedem Menschen unterschiedlich ausgeprägt ist. Durch Studien an keimfreien Tieren konnte außerdem bereits bestätigt werden, dass diese eine andere Entwicklung aufweisen als Tiere, die ein Mikrobiom haben: Beispielsweise wiegen

keimfreie Tiere weniger, zeigen beeinträchtigte intestinale und immunologische Funktionen, ein dysreguliertes Hormonsystem und einen veränderten Metabolismus (Cryan et al. 2019). Darüber hinaus wird ein gestörtes intestinales Mikrobiom mit Erkrankungen wie Bluthochdruck, Adipositas, Magen-Darm-Erkrankungen, bestimmten Krebsarten, Autoimmunerkrankungen und Gehirnstörungen, wie zum Beispiel Depressionen, verbunden (Knuesel & Mohajeri 2021). Die hier aufgeführten Punkte lassen vermuten, dass das Mikrobiom einen großen Einfluss auf den Organismus hat. Daher werden im folgenden Abschnitt die Entwicklung, die Aufgaben und die Dynamik des intestinalen Mikrobioms genauer untersucht.

2.2.2 Entwicklung des intestinalen Mikrobioms

Die Vielzahl an Mikroorganismen im Mikrobiom wird dem Körper bereits vor der Geburt kontinuierlich über das Nabelschnurblut und die Plazenta zugeführt (Blaut, 2016). Dies konnte über Stuhlproben des ersten Säuglingsstuhls festgestellt werden, da hier bereits Mikroorganismen nachgewiesen wurden (Cresci & Bawden 2015). Kurz nach der Geburt ist der Darm mit einem hohen Anteil an Proteobacteria (*Enterobacter*), Actinobacteria (*Bifidobacteria*), Firmicutes (*Clostridia*, *Lactobacilli*, *Staphylococci*, *Veillonella*) und einem niedrigen Anteil an *Lachnospira* und *Ruminococci*, die ebenfalls zum Phylum der Firmicutes gehören, besiedelt (Cryan et al. 2019; Mohajeri et al. 2018). Während der ersten drei Lebensjahre gewinnt das Mikrobiom an Vielfalt und entwickelt sich bis ins Erwachsenenalter (Cryan et al. 2019). Diese Vielfalt weist bei jedem Menschen eine individuelle Zusammensetzung auf (Blaut, 2016), die von verschiedenen externen Faktoren abhängig ist: Hierbei spielen die Art der Geburt, die Ernährungsform im Säuglingsalter (Säuglingsanfangsnahrung oder Muttermilch), das Alter, die Ernährungsform nach Beikost Einführung, Wohnort, Medikamente und Stress eine Rolle (Cresci & Bawden 2015). Bei der Geburt kommen Säuglinge, die mithilfe eines Kaiserschnitts geboren werden, nicht mit dem vaginalen Mikrobiom in Kontakt, weshalb sie eine andere Struktur des intestinalen Mikrobioms aufweisen (ebd.). Bezogen auf die Ernährungsform im Säuglingsalter ist hervorzuheben, dass Muttermilch unter anderem mehrere Arten von *Bifidobacteria* enthält (*Bifidobacterium brevi*, *B. adolescentis*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. dentium*) und diese daher in dem Lebensabschnitt das Mikrobiom dominieren (ebd.). Zusätzlich wirken die in der

Muttermilch enthaltenen Oligosaccharide stimulierend auf das Wachstum der *Bifidobacteria* (Cresci & Bawden 2015): Bei mit Muttermilch gefütterten Säuglingen konnten *Bifidobacteria* in höheren Mengen nachgewiesen werden als bei Säuglingen, die eine Säuglingsanfangsnahrung erhalten hatten (ebd.). *Bifidobacteria* weisen im Darm eine Schutzfunktion gegenüber pathogenen Keimen auf und erhöhen die Produktion von Immunoglobulin A, welches mit der Modulation des intestinalen Immunsystems verbunden ist (ebd.). Daher kann ein Fehlen von *Bifidobacteria* eher zu pädiatrischen Erkrankungen führen (Jandhyala 2015). Zwischen dem dritten und dem siebten Lebensjahr stabilisiert sich die Entwicklung des intestinalen Mikrobioms und die Anteile von *Bifidobacteria* und bestimmten Firmicutes, insbesondere *Faecalibacterium prausnitzii*, verringern sich, während sich die Anteile von Proteobacteria, insbesondere *Escherichia coli*, und *Staphylococcus* (Phylum: Firmicutes) erhöhen (Jandhyala 2015). Nach dieser Entwicklung machen nicht mehr die *Bifidobacteria*, sondern die Bacteroidetes und Firmicutes den Hauptanteil des Mikrobioms aus und die Zusammensetzung verändert sich nur noch langsam, bis diese im Erwachsenenalter abgeschlossen ist und ab diesem Zeitpunkt stabil bleibt (Cresci & Bawden 2015). Erst ab dem Eintritt ins Seniorenalter treten wieder Veränderungen des Mikrobioms auf (ebd.). Diese werden durch Faktoren wie die altersbedingten Anpassungen der Verdauung, der Speichelfunktion und des Gebisses hervorgerufen (ebd.). Zudem weisen Personen im Seniorenalter mit einer erhöhten Gebrechlichkeitsrate erniedrigte Anteile an einzelnen *Bacteroides*, *Prevotella* und *Faecalibacterium prausnitzii* und erhöhte Konzentrationen von *Ruminococci*, *Atopobia* und *Enterobacteria* auf (Cresci & Bawden 2015). Dies begründet sich durch die verringerte Ballaststoff- und die erhöhte Fettzufuhr (ebd.). Außerdem scheint sich der Anteil an *Lactobacilli* und *Bifidobacteria* im höheren Alter allgemein zu reduzieren (Cryan et al. 2019). Neben den entwicklungsbedingten Schwankungen können auch äußere Faktoren das intestinale Mikrobiom beeinflussen. Besonders die Ernährung und die Einnahme von Medikamenten spielen hierbei eine größere Rolle, weshalb diese Faktoren im folgenden Abschnitt näher erläutert werden.

2.2.3 Einfluss von Ernährung & Arzneimitteln auf das Mikrobiom

Ein wichtiger Faktor, der die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms maßgeblich beeinflusst, ist die Ernährung: Beispielsweise konnte festgestellt werden, dass sich bei einer

Ernährungsumstellung zu einer omnivoren, fett- und proteinreichen Ernährungsweise bereits nach 24 Stunden mehr gallensäureresistente Bakterien (*Bilophila*, *Alistipes*, *Bacteroides*) bildeten, während sich bei der Umstellung zu einer hauptsächlich veganen, fettarmen und ballaststoffreichen Ernährungsweise im gleichen Zeitraum verstärkt ballaststoffabbauende Bakterien wie die Firmicutes-Gattungen *Ruminococcus*, *Roseburia* und *Eubacterium* entwickelten (Blaut 2016). Außerdem zeigten Stuhlproben, dass sich im Gegensatz zu omnivoren Personen im Mikrobiom von sich vegan oder vegetarisch ernährenden Personen weniger Mikroorganismen der Gattungen beziehungsweise Art *Bifidobacteria*, *Bacteroides*, *Escherichia coli* und *Enterobacter* befanden (Cresci & Baden 2015). Diese Bakterien sind auf einen höheren pH-Wert angewiesen, der bei primär herbivoren Personen nicht vorhanden ist (ebd.). Zudem konnte festgestellt werden, dass bestimmte Mikroben mit dem Konsum unterschiedlicher Lebensmittel in Verbindung gebracht werden können: Beispielsweise waren beim erhöhten Konsum von weniger gesunden pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln (zum Beispiel Säften, gesüßten Getränken, Weißweizenmehl, Speck, Milchdesserts) mehrere *Clostridia*-Arten (*Clostridium innocuum*, *C. symbiosum*, *C. spiroforme*, *C. leptum*, *C. saccharolyticum*) im Mikrobiom angereichert (Asnicar et al. 2021). Beim erhöhten Konsum von gesünderen pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln (zum Beispiel Spinat, Samen, Brokkoli, weißer öliger Fisch) wurde eine Anreicherung von Butyratproduzenten wie *Roseburia hominis*, *Agathobaculum butyriciproducens*, *Faecalibacterium prausnitzii* und *Anaerostipes* sowie eine erhöhte Anzahl an *Roseburia* und weiteren Firmicutes-Arten nachgewiesen (Asnicar et al. 2021). Des Weiteren weisen unterschiedliche Bevölkerungsgruppen verschiedene Zusammensetzungen des Mikrobioms auf: Aufgrund des erhöhten Konsums von proteinreicher Nahrung, Zuckeraustauschstoffen und Monosacchariden enthielt das Mikrobiom von US-Amerikanern im Vergleich zu Malawiern und US-Amerikanern indischer Herkunft mehr Enzyme, die am Abbau der Aminosäuren Aspartat, Prolin, und Ornithin beteiligt sind (Cresci & Bawden 2015). Zudem wiesen diese einen erhöhten Anteil an Enzymen auf, die mit der Verwertung von Monosacchariden (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und 6-Phosphofruktokinase) und Zuckeraustauschstoffen (L-Iditol-2-Dehydrogenase) verknüpft sind (ebd.). Die Malawier und US-Amerikaner indischer Herkunft, deren Ernährung hauptsächlich aus Mais und Maniok besteht, wiesen im Gegensatz dazu einen höheren Anteil an α -Amylase auf, die für den Abbau von Polysacchariden essentiell ist (ebd.).

Weitere Faktoren, die das Mikrobiom verändern, sind Arzneimittel gegen gastroösophagealen Reflux (Protonenpumpeninhibitoren), Antibiotika (Cresci & Bawden 2015), Antidiabetika, nichtsteroidale Antirheumatika, atypische Antipsychotika und SSRI (McGovern et al. 2019). Beispielsweise wird die langfristige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren mit dem Auftreten einer Überbesiedlung des Dünndarms assoziiert und Antibiotika richten sich nicht ausschließlich gegen pathogene Keime, sondern auch gegen die Diversität im Mikrobiom (Cresci & Bawden 2015). Dadurch können mit dem Wirt assoziierte Mikroorganismen verloren gehen und es besteht aufgrund der daraus folgenden Dysregulation der Immunhomöostase das Risiko einer Besiedlung mit antibiotikaresistenten Keimen wie zum Beispiel *Clostridium difficile* und einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit (Costea et al. 2018; Cresci & Bawden 2015). Zudem kann bereits die Einnahme von Antibiotika im Kindheitsalter die metabolische und immunologische Funktion im späteren Leben beeinflussen und beispielsweise Übergewicht, Asthma und Allergien begünstigen (Cryan et al. 2019). Allerdings kann die frühe Gabe von Probiotika den Effekt von Antibiotika auf das Mikrobiom positiv beeinflussen (ebd.).

Ebenso wie die Gabe von Antibiotika kann auch die regelmäßige Einnahme von SSRI eine entscheidende Wirkung auf das Mikrobiom haben: Allgemein verändert sich dadurch die mikrobielle Vielfalt und vor allem Mikroorganismen der Gattung *Lactobacillus* treten verringert auf (McGovern et al. 2019). Da *Lactobacilli* an der Regulierung der Körpermasse beteiligt sind, kann ein möglicher Zusammenhang zwischen diesem Phänomen und dem häufigen Auftreten von Übergewicht bei regelmäßiger Einnahme von SSRI hergestellt werden (ebd.). Zudem konnte hierbei eine Verringerung von *Prevotella*, *Oscillospira*, *Bacillus subtilis*, *Bacteroides fragilis* und *Ruminococci* festgestellt werden (ebd.). Die Wirkung von SSRI auf das intestinale Mikrobiom begründet sich vor allem durch die Hemmung von mikrobiellen Effluxpumpen, die zur antimikrobiellen Resistenz beitragen und Arzneimittel aus dem Zytoplasma ausschleusen (ebd.). Dies wurde bereits bei der Effluxpumpenaktivität von *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* beobachtet (ebd.). Außerdem können SSRI direkt mit Darm- und Immunzellen interagieren und beispielsweise einen Einfluss auf die Peristaltik und die reflektorische Elektrolytsekretion haben (ebd.).

Zusammengefasst können die Art der Ernährung und die Einnahme von Arzneimitteln einen großen Anteil an der Zusammensetzung des Mikrobioms und somit einen Einfluss auf die allgemeine Gesundheit haben. Eine krankhafte Verschiebung der Zusammensetzung des

Mikrobioms nennt sich Dysbiose (Kennedy & Chang 2020). Eine genaue Definition konnte bisher noch nicht erhoben werden, jedoch kennzeichnet sich diese im Allgemeinen durch ein geringeres Vorkommen von Firmicutes sowie Bacteroidetes und ein erhöhtes Auftreten von Actinobacteria und Proteobacteria (ebd.). Jedoch können nicht nur physiologische Faktoren einen Einfluss auf die Dynamik des Mikrobioms haben: Es besteht eine Verbindung zum Gehirn, die mithilfe von bidirektionalen Kommunikationswegen maßgeblich auf das intestinale Mikrobiom einwirkt. Im folgenden Kapitel wird die Thematik der sogenannten Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse näher erläutert.

2.3 Die Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse

Bereits vor ungefähr 2.000 Jahren behauptete der griechische Mediziner Hippokrates, dass Krankheiten allgemein ihren Ursprung im Darm haben würden (Cryan et al. 2019). Im 19. Jahrhundert nahm diese Behauptung jedoch erst wissenschaftliche Gestalt an, als der Mediziner William Beaumont anhand eines Patienten die Verdauung des Menschen erforschte und unter anderem feststellte, dass die Emotionen des Patienten diese maßgeblich beeinflussten (ebd.). Hierdurch wurde zum ersten Mal die bidirektionale Kommunikation zwischen Gehirn und Darm beschrieben (Konturek & Zopf 2016). Im 20. Jahrhundert wurde das enterische Nervensystem entdeckt, das aus einem den Verdauungstrakt umschließenden Neuronennetz besteht und dort Funktionen wie die Sekretion, die Freisetzung von Enzymen und die Motilität koordiniert sowie an das zentrale Nervensystem weiterleitet (ebd.). Dieser Weg der Kommunikation wird als Darm-Hirn-Achse bezeichnet (ebd.). Die Forschung wurde unter anderem durch Ivan Pavlov weitergeführt, der mithilfe der Durchführung der ersten Tierversuche die Grundlage für das Verständnis der Rolle der Darm-Hirn-Achse als wichtigen Faktor in der Regelung der Homöostase zwischen Gesundheit und Krankheit legte (Cryan et al. 2019). In den 1980er Jahren wurde mit der Entdeckung der Technologie zur Bildgebung des Gehirns die Verbindung zwischen Gehirn und bestimmten Darmerkrankungen erkannt, wie zum Beispiel dem Reizdarmsyndrom (ebd.). Jedoch bezog diese Erkenntnis noch nicht das intestinale Mikrobiom ein: Erst durch Studien an keimfreien Mäusen konnte erkannt werden, dass auch das Mikrobiom einen Einfluss auf das Gehirn hat, da sich hier Unterschiede bezüglich des Verhaltens von keimfreien Mäusen und Mäusen mit einem Mikrobiom ergaben (ebd.). In weiteren Experimenten an Tieren wurde beobachtet, dass die

Gabe von spezifischen Bakterien das Verhalten dieser verändert und diese Erkenntnis konnte bereits durch Studien an Menschen bestätigt werden (Cryan et al. 2019). Heutzutage wird der Mensch als Holobiont betrachtet, was bedeutet, dass sich sein Organismus symbiotisch verhält und sich beispielsweise das Gehirn und das intestinale Mikrobiom gegenseitig beeinflussen (ebd.). Demnach besteht zwischen dem Mikrobiom und dem Gehirn ein ständiger wechselseitiger Informationsaustausch: Dies geschieht über das autonome, zentrale und enterische Nervensystem sowie über das Immunsystem und das endokrine System (Mohajeri et al. 2018). Diese Komponenten bilden ein Netzwerk aus Reflexen mit afferenten Fasern, die auf integrative Strukturen des zentralen Nervensystems projizieren und efferenten Fasern mit Projektionen auf die glatte Muskulatur (Bermúdez-Humarán et al. 2019). Das bedeutet, dass die afferenten Neuronen vom Mikrobiom reguliert werden und gleichzeitig das Gehirn über die efferenten Neuronen die Darmaktivitäten steuert (Mohajeri et al. 2018). Diese Reaktionen lassen Mikrobiom, Darm und Gehirn sowohl antagonistisch als auch synergetisch miteinander kommunizieren (Cryan et al. 2019). Aufgrund dessen wird dieses Phänomen als Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse bezeichnet (ebd.). Das autonome Nervensystem stellt dabei die physiologische Homöostase sicher und ist mithilfe von neuronalen und neuroendokrinen Signalen für gastrointestinale Funktionen wie zum Beispiel die Darmmotilität und -permeabilität, die Immunreaktion der Mucosa und den Umgang mit der Darmflüssigkeit verantwortlich (Cryan et al. 2019). Die Informationen aus dem Darm werden dann vom zentralen Nervensystem verarbeitet und in überlebenswichtige Reaktionen umgewandelt (ebd.). Dadurch kommt es bei Gesundheit sowie Krankheit zu schnellen Veränderungen in der Darmphysiologie und als Folge der Aktivität des autonomen Nervensystems tritt eine Beeinflussung des enterischen Nervensystems auf, die beispielsweise einen Effekt auf die Geschwindigkeit der Zufuhr von Prä- und Probiotika sowie anderer Nährstoffe in den Dün- und Dickdarm haben kann (ebd.).

Eine zentrale Rolle bezüglich der Kommunikation zwischen intestinalem Mikrobiom und Gehirn spielt vor allem der Vagusnerv, der das Gehirn und den Darm von allen Hirnnerven am schnellsten und direktesten verbindet (ebd.). Die afferenten Fasern des Vagusnervs projizieren vor allem in den Nucleus tractus solitarii, den Hirnstamm und den Hypothalamus, wodurch eine Modulation der HPA-Achse ermöglicht wird (Winter et al. 2018). Der Vagusnerv wird unter anderem durch Serotonin aktiviert, wodurch bereits eine Verbindung zwischen Depressionen und dem Mikrobiom hergestellt werden kann (Winter et al. 2018). Durch diese

Verbindung beeinflussen auch proinflammatorische Zytokine aus dem Darm den Hypothalamus und zirkumventrikuläre Organe und aktivieren die HPA-Achse (Dinan & Cryan 2017; Winter et al. 2018). Die Funktion des Vagusnervs erklärt teilweise das Auftreten von Essanfällen oder verringerter Nahrungsaufnahme aus psychologischen Gründen sowie die Zunahme von psychiatrischen Störungen nach einer Gastrektomie, bei der auch der Vagusnerv betroffen ist (Cryan et al. 2019). Außerdem wird die Stimulierung des Vagusnervs erfolgreich in der Therapie von chronischen Schmerzen, refraktären Depressionen sowie bestimmten Epilepsieformen eingesetzt, was darauf hinweist, dass der Vagusnerv Gehirn und Darm verbindet (ebd.).

Zudem werden bestimmte Neurotransmitter durch das intestinale Mikrobiom reguliert: Durch *Bifidobacterium infantis* erhöht sich beispielsweise der Plasmawert von Tryptophan, welches eine Vorstufe für Serotoninrezeptoren darstellt (Dinan & Cryan 2017). Die Speicher hierfür im Gehirn sind begrenzt, weshalb dieses auf eine regelmäßige Zufuhr durch das Mikrobiom angewiesen ist (ebd.). Außerdem können weitere Mikroorganismen Neurotransmitter synthetisieren und exprimieren (ebd.). Zum einen wird GABA durch *Lactobacilli* und *Bifidobacteria* exprimiert, *Escherichia*, *Bacilli* und *Saccharomyces* setzen Noradrenalin frei und *Candida*, *Streptococci*, *Escherichia* und *Enterococci* sind für die Expression von Serotoninrezeptoren verantwortlich (ebd.). Zum anderen wird Dopamin durch *Bacilli* exprimiert und *Lactobacilli* setzen Acetylcholin frei (ebd.).

Weitere Verbindungen zwischen Mikrobiom und Gehirn werden über neuroaktive Metaboliten wie kurzkettige Fettsäuren oder die enterische Glia, eine Ansammlung von Gliazellen in der Darmwand, gesteuert (Mohajeri et al. 2018).

Aufgrund der Verbindung zwischen Mikrobiom und Gehirn kann geschlussfolgert werden, dass psychologische Einflüsse eine Wirkung auf das intestinale Mikrobiom haben und andersherum das Mikrobiom auch das Gehirn beeinflussen kann. Da der Fokus in dieser Arbeit auf dem Krankheitsbild der depressiven Störung liegt, wird im folgenden Abschnitt der Zusammenhang zwischen der Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse und Depressionen näher beleuchtet.

2.3.1 Zusammenhang zwischen Mikrobiom & Depressionen

Wie bereits in Kapitel 2.1.5 erläutert, liegt der Ursprung von Depressionen in einer dysfunktionalen Stressantwort des Organismus. Diese beeinflusst jedoch auch das intestinale Mikrobiom: Allgemein können Stressfaktoren in der frühen Kindheit aufgrund von Veränderungen im Mikrobiom bereits den Grundstein für Angststörungen, Depressionen, viszerale Überempfindlichkeit, erhöhte intestinale Permeabilität sowie für ein Reizdarmsyndrom legen (Cresci & Bawden 2015). Auch im späteren Lebensverlauf kann Stress durch die Wirkung auf die Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse die Permeabilität der Darmbarriere und die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen erhöhen sowie die Mucosa schädigen und beim Organismus dadurch die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen (Konturek & Zopf 2016). Diesbezüglich konnte in einer Studie an Mäusen beobachtet werden, dass keimfreie Mäuse eine stärkere Reaktion auf Stress zeigten als Mäuse mit einem Darmmikrobiom (Konturek & Zopf 2016): Die keimfreien Mäuse wiesen hier eine übermäßig aktivierte HPA-Achse auf (Mohajeri et al. 2018). In Verbindung damit hat das Mikrobiom folglich auch einen Einfluss auf die Entstehung und den Krankheitsverlauf von Depressionen und ebenso auch auf die häufig als Komorbidität auftretende Angststörung (ebd.). Dieser Zusammenhang wurde beispielsweise in einer Studie mit keimfreien Mäusen nachgewiesen, denen Kotproben von depressiven Personen geimpft wurden (ebd.). Dies führte dazu, dass die Mäuse depressive Symptome entwickelten (ebd.). Während des selben Experiments löste die Gabe von *Campylobacter jejuni* bei den Mäusen zusätzlich ängstliches Verhalten aus (ebd.). Außerdem konnte festgestellt werden, dass die dendritische Morphologie und das Volumen der Amygdala und des Hippocampus im Gehirn bei keimfreien Mäusen verändert war: Beispielsweise wiesen diese kürzere Neuriten und einen geringeren Grad an Verzweigung als Mäuse mit einem Mikrobiom auf, was zeigt, dass das Mikrobiom an einer normalen Morphologie und Struktur der Gehirneuronen beteiligt ist (ebd.).

Das Mikrobiom von depressiven Personen unterscheidet sich allgemein von dem Mikrobiom gesunder Menschen: Depressive Personen zeigen eine Zunahme von *Bifidobacteria*, *Bacteroides*, *Flavonifactor*, *Parabacteroides*, *Streptococci* und *Alistipes* sowie einen geringeren Anteil an *Ruminococci*, *Christensenella*, *Faecalibacteria*, *Coprococci*, *Eubacteria*, *Roseburia* und *Sutterella* (Knuesel & Mohajeri 2021). Vor allem Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren produzieren, wie zum Beispiel das Butyrat-produzierende *Faecalibacterium*, sind

bei depressiven Personen zu einem geringeren Anteil vorhanden als bei nicht-depressiven Personen (Knuesel & Mohajeri 2021). Die Wirkung des Mikrobioms auf die depressive Störung beruht daher zum einen auf der Produktion von kurzkettigen Fettsäuren durch das Mikrobiom, welche eine Wirkung auf das Gehirn haben: Acetat, Propionat und Butyrat beeinflussen nachweislich die Emotionen, die Kognition und das Immunsystem (Cryan et al. 2019). Zudem wurde bereits ein Zusammenhang zwischen niedrigeren Acetat- und Propionatwerten bei Frauen und depressiven Symptomen festgestellt (ebd.). Diese drei Fettsäuren interagieren mit den Epithelzellen des Darms und verbessern durch die Reduktion der Interleukin-8-Produktion die Dichte der Darmbarriere (Trzeciak & Herbet 2021). Des Weiteren hemmen sie die Bildung von Zellen, die für Immunstörungen verantwortlich sind und reduzieren die allgemeine Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (ebd.). Insbesondere Butyrat spielt aufgrund der Fähigkeit, die Produktion von Dopamin und Noradrenalin zu stimulieren, bezogen auf Depressionen eine größere Rolle (ebd.). Außerdem weist Butyrat eine positive Wirkung auf die epigenetische Modulation der Gehirnfunktion und die Kognition auf (Mohajeri et al. 2018). Das ausreichende Vorhandensein von kurzkettigen Fettsäuren wird somit mit einer höheren Lebensqualität und einer besseren psychischen Gesundheit assoziiert (Cryan et al. 2019).

Durch die bereits in Kapitel 2.3 erwähnte Fähigkeit von einigen Mikroorganismen im intestinalen Mikrobiom, die Bildung von Neurotransmittern zu induzieren, kann zum anderen eine Verbindung zur Verringerung der Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminspiegel bei Depressionen hergestellt werden (Winter et al. 2018). Allgemein zeigt das Mikrobiom von depressiven Personen eine geringere Anzahl von Stoffwechselwegen, die an der Synthese von Neurotransmitter-Vorläufern beteiligt sind (ebd.). Zudem beeinflussen Depressionen die HPA-Achse und die Cortisolsekretion, was wiederum die Zytokinproduktion und die Immunaktivität verändert und somit eine Wirkung auf das intestinale Mikrobiom hat (ebd.).

In Verbindung mit der Ernährung konnte außerdem bereits beobachtet werden, dass eine westlich geprägte beziehungsweise ballaststoffarme Ernährungsweise aufgrund der dadurch veränderten Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms bei Mäusen ein ängstliches Verhalten auslöste (Mohajeri et al. 2018). Bei einer ballaststoffreichen Ernährung werden andersherum vor allem Butyrat-produzierende Bakterien in einem größeren Umfang produziert, was der Ursprung für die antidepressive Wirkung einiger Lebensmittel, wie zum Beispiel Obst, Gemüse und Vollkornprodukte sein könnte (Trzeciak & Herbet 2021).

Aufgrund dieses Befundes wird seit dem letzten Jahrzehnt an der Gabe von isolierten Darmbakterien und unterstützenden Substraten (Pro- und Präbiotika), sogenannten Psychobiotika, zur Milderung von Depressionen, Angststörungen und weiteren psychischen Störungen geforscht (Trzeciak & Herbet 2021). Beispielsweise wurde in einem Experiment, bei dem angstausslösende Bilder gezeigt wurden, festgestellt, dass bei Personen, die zuvor Probiotika eingenommen hatten, die Verbindung zwischen periaquäductalem Grau und präfrontalem Kortex geringer ausfiel als bei Personen, die keine Probiotika eingenommen hatten (ebd.). Eine stärkere Verbindung dieser Gehirnareale führt zu einer ausgeprägteren Angstreaktion, weshalb Probiotika hier als Stärkung der emotionalen Abwehr betrachtet werden können (Trzeciak & Herbet 2021). Außerdem wird der Gabe von *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus farmicinis* und *Bifidobacterium longum* eine stressreduzierende Wirkung zugeschrieben und in einer Studie, bei der Frauen ein fermentiertes Milchprodukt mit *Bifidobacterium animalis subsp lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* und *Lactobacillus lactis subsp lactis* einnahmen, veränderte sich die Aktivität von emotionsverarbeitenden Gehirnregionen (Mohajeri et al. 2018). Diesbezüglich wird im folgenden Abschnitt die Gabe von Psychobiotika am Beispiel von Depressionen untersucht.

2.3.2 Definition & Wirkungsmechanismus von Psychobiotika

Unter dem Begriff „Psychobiotika“ werden Pro- und Präbiotika zusammengefasst, die einen positiven Effekt auf die psychische Gesundheit haben (Bermúdez-Humarán et al. 2019; Evrensel et al. 2019). Probiotika werden definiert als „lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichender Menge verabreicht werden, dem Wirt einen gesundheitlichen Nutzen bringen“ (Bermúdez-Humarán et al. 2019, S. 2), während Präbiotika Substrate darstellen, die von den Mikroorganismen des Wirts selektiv verwertet werden und einen gesundheitlichen Nutzen bringen (ebd.). Mikroorganismen, die als Probiotika verwendet werden, sind vor allem *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* und *Streptococcus thermophilus* (Jandhyala 2015). Im Sinne von Psychobiotika sind Präbiotika meist Fructooligosaccharide und Galactooligosaccharide, die das Wachstum von *Bifidobacteria* und *Lactobacilli* fördern und somit die Wirkung steigern sollen (Sharma & Gupta 2021). Präbiotika kommen in der Nahrung als Ballaststoffe vor (Blaut 2016). Die gemeinsame

Nutzung von Prä- und Probiotika wird als Synbiotika bezeichnet (Jandhyala 2015). Die Wirkung von Psychobiotika beruht auf mehreren verbundenen Mechanismen: Zum einen fermentieren die verwendeten Probiotika die Präbiotika, was zur Synthese von kurzkettigen Fettsäuren wie Acetat, Butyrat und Propionat führt (ebd.). Die Verwendung von Psychobiotika kann zudem neuroimmune Achsen (HPA-Achse, Sympatho-Nebennierenmark-Achse und den Entzündungsreflex) regulieren, das Nervensystem betreffende Krankheiten beeinflussen und eine Wirkung auf Kognition, Gedächtnis, Lernen und Verhalten haben (Bermúdez-Humarán et al. 2019). Außerdem lässt sich die positive Wirkung von Psychobiotika über deren Regulation von GABA erklären, da hierdurch die systemischen Reaktionen auf die Neurogenese und somit auf Stress, Angst und Depressionen reguliert werden (ebd.). Zudem greifen die Psychobiotika in den Tryptophan-Stoffwechsel ein, was zu einem veränderten Serotoninstoffwechsel führt (Sharma & Gupta 2021). Des Weiteren wirken sich Psychobiotika positiv auf die Darmbarriere aus und senken den Cortisolspiegel (Trzeciak & Herbet 2021).

2.3.3 Einsatz von Psychobiotika in der Therapie von Depressionen

Da in dieser Arbeit die Wirkung von Psychobiotika auf die Verbesserung von depressiven Symptomen untersucht wird, wird im Folgenden beleuchtet, inwiefern diese bei Depressionen eingesetzt werden können.

Depressionen sind mit der erhöhten Freisetzung von Zytokinen verbunden, die die HPA-Achse aktivieren (Cryan et al. 2019). Dieser Mechanismus ist, wie bereits erläutert, mit der Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse verknüpft, wodurch sich eine Wirkung des Mikrobioms auf die Symptome von Depressionen ergibt. Für die Therapie der depressiven Störung mit Psychobiotika wurden an Nagetieren bereits die Probiotika-Arten *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus plantarum* und als Präbiotika Galactooligosaccharide in Studien getestet (Cryan et al. 2019). Beispielsweise konnte die Verabreichung von *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen verringern und *Lactobacillus rhamnosus* konnte gemeinsam mit *Lactobacillus helveticus* die Auswirkungen von Stress bei Rattenwelpen reduzieren (Trzeciak & Herbet 2021). Allgemein wurde bereits beobachtet, dass die Verabreichung von Probiotika bei Nagetieren die Intensität von depressivem Verhalten

mildern konnte und die Gabe von *Lactobacillus helveticus* mit *Bifidobacterium longum* die durch Stress geschwächte Neurogenese verbesserte (Trzeciak & Herbet 2021). Letzteres ergab reduzierte Cortisolwerte, welche zu einer verringerten Aktivität der HPA-Achse führten (ebd.). In einer weiteren Studie an Mäusen wurde zudem eine Reduktion von Angstzuständen, depressiven Symptomen und Entzündungswerten während der Behandlung mit *Bifidobacterium breve* beobachtet sowie ein Anstieg der BDNF-Regulation (Trzeciak & Herbet 2021). Zudem zeigten mit *Lactobacillus plantarum* behandelte Mäuse erhöhte Dopamin- und Serotoninspiegel und *Lactobacillus rhamnosus* konnte bei Mäusen die Anzahl an GABA-Rezeptoren erhöhen (Sharma & Gupta 2021). Außerdem konnte bereits ein positiver Effekt von Psychobiotika auf die Schlafqualität festgestellt werden: Die eingenommenen Psychobiotika erhöhten den Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf und die Effizienz von Schlaf- und Wachphasen (ebd.). Des Weiteren konnte ebenfalls an Mäusen festgestellt werden, dass die Gabe von *Lactobacillus rhamnosus* über den Vagusnerv deren Angstzustände sowie Depressionen lindern konnte (Mohajeri et al. 2018). Die Annahme wurde hierbei durch eine Durchtrennung des Vagusnervs gestärkt, da sich dieser positive Effekt danach nicht mehr zeigte (Misra & Mohanty 2019). In weiteren Studien konnte beobachtet werden, dass die Fütterung mit *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* ängstliches Verhalten und depressive Symptome bei Mäusen reduzierte (ebd.).

Aufgrund der positiven Studienergebnisse an Nagetieren auf depressive Symptome besteht die Annahme, dass sich diese Ergebnisse eventuell auf den Menschen übertragen lassen. Im Einzelhandel sind bereits die ersten Psychobiotika erhältlich: Die meisten Produkte bestehen aus den Bakterienarten *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum*, jedoch weisen einige Präparate auch bis zu 14 verschiedene Bakterienstämme auf (Sharma & Gupta 2021). Die erhältlichen Psychobiotika enthalten meist 3×10^9 kolonienbildende Einheiten (KBE) pro Kapsel bis hin zu 15×10^9 KBE pro Kapsel (ebd.). Die Hersteller versprechen eine wirksame Behandlung von neuropsychiatrischen Störungen und lassen nach der Erläuterung der Verbindung zwischen Gehirn und intestinalem Mikrobiom ein hohes Wirkungspotential vermuten (ebd.). Im folgenden Kapitel wird unter Berücksichtigung der Hypothesen und der Fragestellung dieser Arbeit eine Analyse der aktuell vorhandenen Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von Psychobiotika auf Depressionen beim Menschen durchgeführt.

3 Material und Methoden

Für die Erstellung der Literaturanalyse wurden Sekundärdaten verwendet. Um geeignete Studien zu finden, wurde die Datenbank PubMed mithilfe der folgenden Begriffe durchsucht: „probiotics gut microbiota“, „psychobiotics“, „psychobiotics depression“, „psychobiotics gut brain axis“, „psychobiotics gut brain axis“, „probiotics gut brain axis depression“, „probiotics gut brain axis“, „probiotics depression“ und „prebiotics depression“. Nach Anwendung des Filters „Randomized Controlled Trial“ ergaben sich beim ersten Suchbegriff 502 Treffer. Durch die darauf folgenden Suchbegriffe konnte eine Übersicht über die vorhandene Literatur geschaffen werden und mit dem Begriff „probiotics depression“ wurde die größtmögliche Auswahl an relevanten Artikeln geschaffen (75 Treffer). Die anderen genannten Suchbegriffe schlossen einige Artikel aus, die für diese Arbeit verwendet werden konnten. Die 75 Artikel wurden dann manuell über den Abstract und dann im Volltext auf die Auswahlkriterien geprüft. Im Folgenden werden die Auswahlkriterien erläutert.

3.1 Auswahlkriterien

Es wurden ausschließlich Studien ausgewählt, die (1) randomisiert, kontrolliert und doppelt verblindet, (2) peer-reviewed und (3) ohne Interessenkonflikt durchgeführt wurden. Die Studien wurden bezüglich Kriterium (3) auch einbezogen, wenn erklärt wurde, dass ein Unternehmen, das Studienmaterialien zur Verfügung gestellt hatte, beteiligt war, dieses jedoch keinen finanziellen Einfluss auf die Studie hatte. Die Studien sollten (4) ausschließlich an Menschen angewandt sein und (5) die Anwendung von Prä- und/oder Probiotika zur Behandlung von depressiven Symptomen untersuchen. Des Weiteren sollten die Teilnehmer:innen entweder die Diagnose einer depressiven Störung oder mindestens eine subklinische Depression aufweisen (6). Studien mit gesunden Teilnehmer:innen wurden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien an Personen, die eine Erkrankung oder einen Umstand vorwiesen, bei der oder bei dem die Entstehung einer Depression möglich ist, jedoch noch nicht aufgetreten war. In den aus diesem Grund ausgeschlossenen Studien waren dies Fibromyalgie, Übergewicht, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Reizdarmsyndrom, Menopause, Schwangerschaft, hohes Lebensalter oder Myokardinfarkt

(7). In Abbildung 2 wird der Suchverlauf und die Studienausswahl zusammengefasst dargestellt (s. Abb. 2).

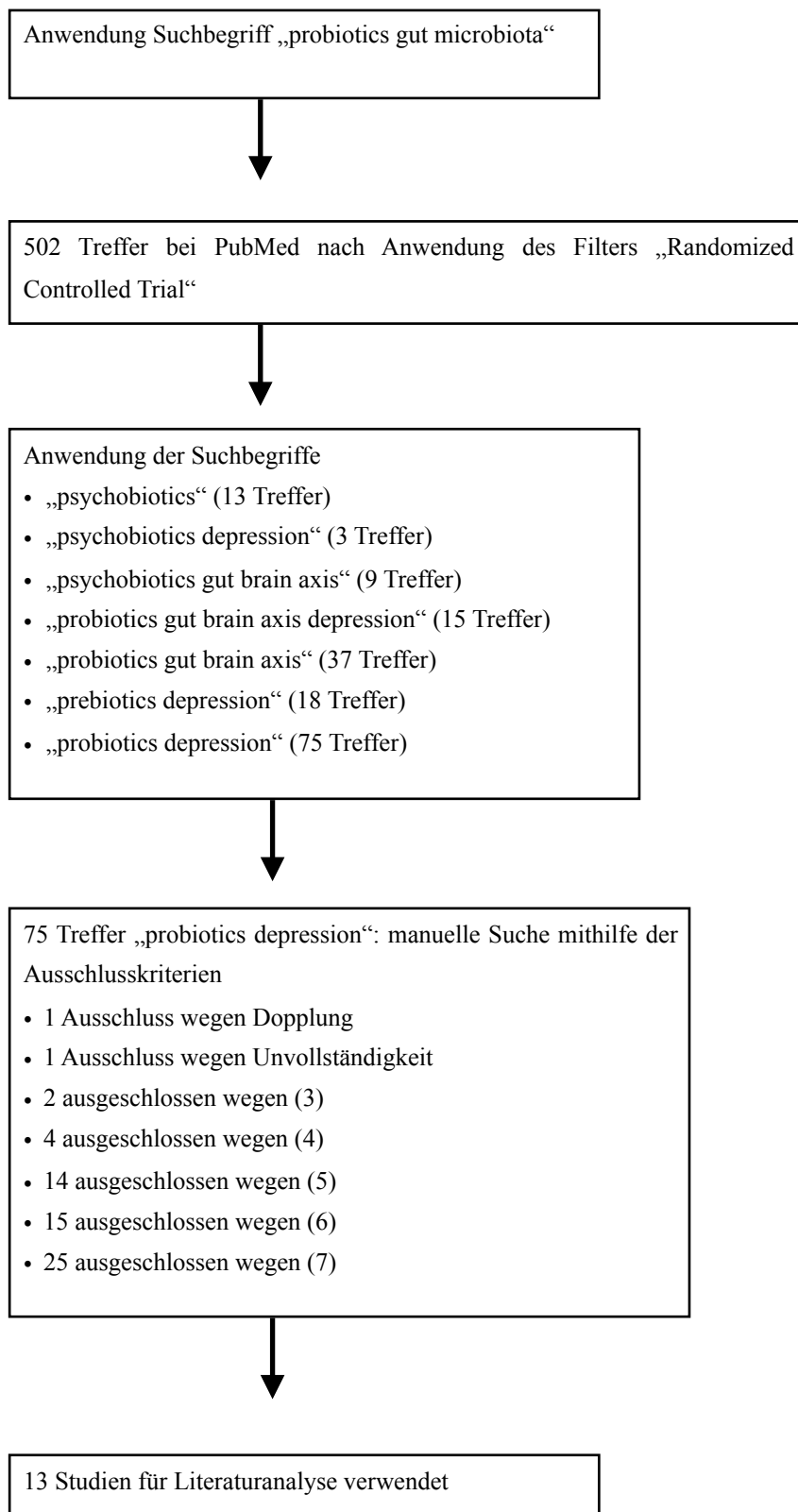


Abbildung 2: Studienausswahl für die Literaturanalyse

Nach Anwendung dieser Auswahlkriterien wurden 13 Studien für eine Literaturanalyse in dieser Arbeit festgelegt. Im folgenden Abschnitt werden diese vorgestellt.

3.2 Ausgewählte Literatur

Die für diese Arbeit ausgewählten Daten wurden aus den folgenden Studien bezogen:

- Chahwan et al., 2019. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders* 253, 317–326.
- Browne et al. 2021. Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. *Sci Rep* 11, 3051.
- Reininghaus et al., 2020. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 12, 3422.
- Rudzki et al., 2019. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 100, 213–222.
- Ho et al. 2021. Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients* 13, 2820.
- Schaub et al., 2022. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 12, 227.
- Lee et al., 2021. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 13, 2660.
- Akkashah et al., 2016. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 32, 315–320.
- Miyaoka et al., 2018. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clin Neuropharm* 41, 151–155.

- Ullah et al., 2022. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 156, 113930.
- Kazemi et al., 2019. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* 38, 522–528.
- Kazemi et al. 2020. Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomised clinical trial. *J Hum Nutr Diet* 33, 56–65.
- Tian et al., 2022. Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain, Behavior, and Immunity* 100, 233–241.

In Tabelle 6 werden die Studiendesigns und die Methodik der einzelnen Studien genauer beschrieben. Auf Grundlage der Forschungsfrage und der Hypothesen wird im nächsten Kapitel eine Analyse der ausgewählten Studien durchgeführt.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Studiendesigns

Studie	Studienziel	Intervention/ Kontrollgruppe	Stichprobe	Zeitraum	Nation	Einnahme von Antidepressiva	Messungen	verwendete Pro-/ Präbiotika
Akkashch et al., 2016	Untersuchung der Auswirkungen der Probiotikaeinnahme auf depressive Symptome und den Stoffwechselstatus von depressiven Personen	Einnahme von Probiotika/ Einnahme eines Placebos (Stärke)	n=40 (n-Intervention=20 (17 w, 3 m) n-Kontrolle=20 (17 w, 3 m)) n-beendet=37 (n-Intervention=17, n-Kontrolle=18) Altersspanne: 20-55 Jahre	acht Wochen, Messungen zu Beginn (t0) und am Ende (t1)	Kashan, Iran	keine Einnahme von Medikamenten	Nüchternblut- proben (u.a. Insulinstoff- wechselmarker, hs- CRP, oxidativer Stress, Glutathion- Werte) (t0, t1) 3x Ernährungs- protokoll 3x Bewegungs- protokoll Körpergewicht und -größe Schweregrad der Depression (BDI)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (2 x 10 ⁹ KBE/g) <i>Lactobacillus casei</i> (2 x 10 ⁹ KBE/g) <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2 x 10 ⁹ KBE/g) -> (1 Kapsel/Tag)
Browne et al., 2021	Überprüfung der Durchführbarkeit und Akzeptanz einer Studie mit Probiotika bei schwangeren Frauen mit depressiven Symptomen und Auswirkungen dieser auf Depressionen, Angst und Stress	Einnahme von Probiotika („Ecologic Barrier“, Winlove)/ Einnahme eines Placebos	n=40 (n-Intervention=20, n-Kontrolle=20) n-beendet=36 40 w Altersspanne: über 18 Jahre	acht Wochen; Kontrolltermine zu Beginn (t0), nach acht Wochen (t1) und vier Wochen nach der Geburt (t2)	Nijmegen, Nieder- lande	keine Einnahme von Medikamenten	Fragebögen zur psychosozialen Belastung (EPDS, STAI) (t0, t1) Stuhlproben Demographie Gesundheits- verhalten und Lebensstil (t2)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 <i>Lactobacillus brevis</i> W63 <i>Lactobacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Lactococcus lactis</i> W58 (insgesamt 2,5 x 10 ⁹ KBE/g) -> 2g/Tag

Studie	Studienziel	Intervention/ Kontrollgruppe	Stichprobe	Zeitraum	Nation	Einnahme von Antidepressiva	Messungen	verwendete Pro-/ Präbiotika
Chahwan et al., 2019	Untersuchung der Auswirkungen von dem probiotischen Nahrungsergänzungsmittel „Ecologic Barrier“ (Winlove) auf depressive Symptome bei leichten bis mittelschweren Depressionen	Einnahme von Probiotika („Ecologic Barrier“ - Winlove)/ Einnahme eines Placebos (2g/Tag; (Maisstärke, Maltodextrin))	n=71 (n-Intervention=34 (61,8% w, 38,2% m), n-Kontrollgruppe=37 (75,7% w, 24,3% m)) + 20 nicht-depressive Personen (2,5% m, 75% w) Altersspanne: über 18 Jahre	acht Wochen; Messung zu Beginn (t0), am Ende (t1), Follow-Up nach einem Monat (t2)	New South Wales, Australien	keine Einnahme von Medikamenten	Stuhlprobe (t0, t1, t2) Depressions- und Angstgrad kognitive Reaktivität (u.a. BDI-II, BAI, LEIDS-R -> t0, t1, t2) Demographie (t0) Ernährung (t0) Vergleich mit nicht-depressiver Gruppe wöchentliche Kontrolltermine (Fragebögen zur Stimmungslage)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 <i>Lactobacillus brevis</i> W63 <i>Lactobacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Lactococcus lactis</i> W58 (insgesamt 1 x 10 ¹⁰ KBE/Tag)
Ho et al., 2021	Prüfung, ob <i>Lactanarum PS128</i> an Depressionen, Schlafstörungen oder Angstzuständen beteiligt ist und die Schlafqualität verbessern kann	Einnahme von <i>Lactobacillus plantanarum PS128</i> / Einnahme eines Placebos (Zellulose)	n=40 (n-Intervention=21 (5 m, 16 w), n-Kontrolle=19 (8 m, 11 w)) Altersspanne: 20-40 Jahre	30 Tage; Messungen zu Beginn (t0), am 15. (t1) und am 30. Tag (t2)	Taipei, Taiwan	keine Einnahme von Medikamenten	Blutdruck Gesundheitsverhalten Anamnese (t0) Schlafstagebuch Elektrokardiogramm zur Schlafrythmusmessung, Schlafqualitätsmessung (u.a. PSQI), Schweregrad der Depression (u.a. BDI-II, BAI) (t0, t1)	<i>Lactobacillus plantanarum PS128</i> (3 x 10 ¹⁰ KBE/ Kapsel) -> 2 Kapseln/Tag

Studie	Studienziel	Intervention/ Kontrollgruppe	Stichprobe	Zeitraum	Nation	Einnahme von Antidepressiva	Messungen	verwendete Pro-/ Präbiotika
Kazemi et al., 2019	Untersuchung der Wirkung von Pro- und Präbiotika auf den BDI-Score, das Kynurenin/Tryptophan-Verhältnis und das Tryptophan-Aminosäuren-Verhältnis bei depressiven Personen	Einnahme von Prä- oder Probiotika/ Einnahme eines Placebos (Xylit, Maltodextrin)	n-beendet=81 (n-Intervention Probiotika=28 (27 w, 11 m (t0)), n-Intervention Präbiotika=27 (27 w, 9 m (t0)), n-Kontrolle=26 (24 w, 12 m (t0))) Altersspanne: 18-50 Jahre	acht Wochen; telefonischer Kontrolltermin alle zwei Wochen; Messungen zu Beginn (t0) und am Ende (t1)	Teheran, Iran	100% in Behandlung mit Antipsychotika (mind. 3 Monate)	Nüchternblutentnahme (Tryptophan, Kynurenin) Ernährung körperliche Fitness Depressions- schweregrad (BDI) Appetit (visuelle Analogskala) Serum-Leptin körperliche Aktivität Gewicht BMI Ernährung	<i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> (10 x 10 ⁹ KBE/5 g Portion) oder Galactooligosaccharid
Kazemi et al., 2020	Wirkung von Pro- und Präbiotika auf den Appetit, das Gewicht und die Energieaufnahme bei depressiven Personen							
Lee et al., 2021	Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit des Probiotikums „NVP-1704“ bei der Verbesserung von Stress, Depressionen, Angst und Schlafstörungen bei Personen mit subklinischen Symptomen	Einnahme von Probiotika („NVP-1704“)/ Einnahme eines Placebos (Maltodextrin)	n=156 n-beendet=122 (n-Intervention=63, n-Kontrolle=59) 39 m, 83 w Altersspanne: 19-65 Jahre	acht Wochen, Messungen zu Beginn (t0), nach vier Wochen (t1) und nach acht Wochen (t2)	Seoul, Südkorea	keine Einnahme von Medikamenten	Demographie Anthropometrie Elektrokardiogramm Urinuntersuchung (t0) Psychologische Tests (u.a. BDI-II, BAI, PSQI) Bluttests (u.a. Interleukin-6, ACTH, Cortisol) Ernährung (t0, t1, t2) Stuhlprobe (t2)	<i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 <i>Bifidobacterium adolescentis</i> NK98 (2,5 x 10 ⁹ KBE/Kapsel; zwei Kapseln/Tag)
Miyaoka et al., 2018	Messung der Auswirkung von <i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 auf depressive Symptome	Einnahme eines Probiotikums/keine Einnahme	n=40 (n-Intervention=20, n-Kontrolle=20) 16 m, 24 w Altersspanne: ø=43 Jahre	acht Wochen; Messung zu Beginn (t0) und am Ende (t1)	Izumo, Japan	100% in Behandlung mit SSRI oder SSNRI	Depressions- schweregrad (u.a. BDI, BAI) Vitalzeichen (Elektroenzephalogramm, Elektrokardiogramm) klinische Labortests	<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 (Woche 1: 40 mg/Tag, dann 60 mg/Tag)

Studie	Studienziel	Intervention/ Kontrollgruppe	Stichprobe	Zeitraum	Nation	Einnahme von Antidepressiva	Messungen	verwendete Pro-/ Präbiotika
Reininghaus et al., 2020	Untersuchung der Wirkung einer probiotischen Behandlung auf klinische Parameter und Darmmikrobiota bei depressiven Personen	Einnahme von Probiotika („Omnibiotic Stress Repair“ - Winlove) mit 125 mg D-Biotin/ Einnahme eines Placebos mit 125 mg D-Biotin	n=61 (n-Intervention: 28 (20 w, 8 m) n-Kontrolle: 33 (27 w, 6 m) Mikrobiomanalyse bei n=53 (n-Intervention=26, n-Kontrolle=27) Altersspanne: 18-75 Jahre	28 Tage; Messungen zu Beginn (t0), nach einer Woche (t1) und nach vier Wochen (t2)	Graz, Österreich	100% in stationärer Behandlung mit Antidepressiva	Nüchternblutentnahme Stuhlprobe psychologische & kognitive Tests (u.a. HAMD-21, BDI-II)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22 <i>Lactobacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus paracasei</i> W20 <i>Lactobacillus plantarum</i> W62 <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 (insgesamt 1 x 10 ¹⁰ KBE/Tag)
Rudzki et al., 2019	Bewertung der psychobiotischen und immunmodulatorischen Wirkung von <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v bei depressiven Patient:innen unter Behandlung mit SSRI	Einnahme eines Probiotikums („Sanprobi IBS“) + SSRI/Einnahme eines Placebos (kristallines Zellulosepulver) + SSRI	n=79 (n-Intervention=40, n-Kontrolle=39) n-beendet=60 (n-Intervention=30, n-Kontrolle=30) Geschlechtsverteilung: k.A. Altersspanne: ø=31	acht Wochen; Messungen zu Beginn (t0), nach vier Wochen (t1) und nach acht Wochen (t2)	Bialystok, Polen	100% in Behandlung mit SSRI	Schweregrad der Depression (u.a. HAMD) kognitive Funktionen (u.a. Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungstests) Blut- und Urintests (u.a. Tryptophan, Kynurenin, Kynurensäure, 3-Hydroxykynurenin, Interleukin-6, Interleukin-1-β, Plasma-Cortisol)	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (2x täglich 10 x 10 ⁹ KBE)

Studie	Studienziel	Intervention-/Kontrollgruppe	Stichprobe	Zeitraum	Nation	Einnahme von Antidepressiva	Messungen	verwendete Pro-/Präbiotika
Schaub et al., 2022	Untersuchung der Wirkung einer kurzfristigen und hochdosierten Probiotikagabe auf depressive Symptome und Veränderungen des intestinalen Mikrobioms bei Patient:innen mit Depressionen	Einnahme von Probiotika („Vivomixx“)/ Einnahme eines Placebos (Maltose)	n=60 n-beendet=47 (n-Intervention=21 (14 w, 7 m); n-Kontrolle=26 (13 w, 13 m)) Altersspanne: über 18 Jahre	vier Wochen; Messungen zu Beginn (t0), nach Abschluss (t1) und vier Wochen danach (t2)	Basel, Schweiz	100% in stationärer antidepressiver Behandlung mit Antidepressiva	demographische Daten klinische Messungen (u.a. HAMD-21, STAI) Bildgebung des Gehirns (t0, t1) Stuhlproben	<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> (900 Milliarden KBE/Tag)
Tian et al., 2022	Untersuchung der Wirkung von <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 auf die Behandlung von Depressionen	Einnahme eines Probiotikums/ Einnahme eines Placebos (Maltodextrin)	n=45 (n-Probiotika=20 (14 w, 6 m) n-Placebo=25 (16 w, 9 m)) Altersspanne: über 18 Jahre	vier Wochen, Messung zu Beginn (t0) und am Ende (t1)	Jiangsu, China	keine Einnahme von Medikamenten	Depressions- schweregrad (u.a. HAMD-24) Blutwerte (u.a. 5-HT, 5-Hydroxyindoleessig-säure, Serum-Cortisol) Stuhlproben	<i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 (10 ¹⁰ KBE/Tag)
Ullah et al., 2022	Untersuchung der Wirksamkeit von S-Adenosylmethionin und Probiotika auf die Verringerung von Depressionssymptomen	Einnahme von S-Adenosylmethionin + Probiotika („Probiostive“)/ Einnahme eines Placebos	n=65 (n-Intervention=32 (13 m, 19 w) n-Kontrolle= 33 (14 m, 19 w)) Altersspanne: 18-65 Jahre	zwölf Monate (ein Monat Rekrutierung, drei Monate Behandlung, ein Monat Auswaschphase, drei Monate Cross-over-Behandlung, sechs Wochen Follow-Up)	Neapel, Italien	keine Einnahme von Medikamenten	Depressions- schweregrad (u.a. HAMD-21) (vor und nach jeder Phase) Urinanalyse (Adrenalin, Cortisol)	<i>Lactobacillus helveticus</i> (2,7 x 10 ⁹ KBE/Tag) <i>Bifidobacterium longum</i> (0,3 x 10 ⁹ KBE/Tag) + S-Adenosylmethionin (200 mg/Portion) Magnesiumoxid (davon 93,30 mg/Portion) Magnesium) Vitamin B6 (1,70 mg/Portion)

Abkürzungen: KBE = kolonienbildende Einheiten; t = time of admission; BDI-II = Becks Depression Inventory-Revised; LEIDS-R = Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised; BAI = Becks Anxiety Inventory; EPDS = Edinburgh Postnatal Depression Scale; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; HAMD = Hamilton-Skala; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; BAI = Becks Anxiety Inventory; BDI = Becks Depression Inventory; AS = Aminosäuren

4 Ergebnisse

Bei den ausgewählten Studien handelte es sich ausschließlich um Modelle, bei denen der Interventionsgruppe ein Pro- oder Präbiotikum verabreicht wurde und die Kontrollgruppe ein Placebo einnahm, das sich in Aussehen, Geruch und Geschmack nicht von dem Pro- oder Präbiotikum unterschied. Die Studien wiesen eine relativ kleine Stichprobengröße unter 100 Proband:innen auf und der Studienzeitraum beschränkte sich in allen Modellen außer bei Ullah et al. 2022 auf maximal acht Wochen (s. Tab. 6). Allerdings betrug der Studienzeitraum bei Ullah et al. 2022 pro Gruppe ebenfalls jeweils nur 12 Wochen (s. Tab. 6). Außerdem wurden nur Teilnehmende rekrutiert, die älter als 18 Jahre waren (s. Tab. 6). Bezüglich der Nationen, in denen die Studien stattfanden, fiel auf, dass diese sehr breit gefächert auftraten, was den Vorteil hat, dass demographische Störfaktoren im Vergleich der Studien ausgeschlossen werden können (s. Tab. 6). Die Studien zeigten insgesamt keine internen Unterschiede bezogen auf Demographie, klinische Vorgeschichte, Körpergewicht, Rauch-, Bewegungs- und Alkoholverhalten, jedoch waren die Teilnehmenden mehrheitlich weiblich und in einigen Studien (Reininghaus et al. 2020; Rudzki et al. 2019; Schaub et al. 2022; Kazemi et al. 2019, 2020 und Miyaoka et al. 2018) waren alle oder mindestens einige Proband:innen in medikamentöser antidepressiver Behandlung (s. Tab. 6). Die Studienziele waren bei allen Modellen ähnlich formuliert und sagten allgemein aus, dass die Wirkung von Probiotika auf depressive Symptome geprüft werden sollte (s. Tab. 6). Einige Studien untersuchten zusätzlich die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms vor und nach der Intervention mithilfe von Stuhlproben (Chahwan et al. 2019; Reininghaus et al. 2020; Schaub et al. 2022; Lee et al. 2021) (s. Tab. 6). Depressive Symptome wurden meist über mehrere Screening-Verfahren gemessen, jedoch wurden in dieser Arbeit für einen optimalen Vergleich nur die Verfahren aufgeführt, die in den meisten Studien verwendet wurden. Zu erwähnen ist, dass einige Studien zusätzlich zu den allgemeinen Symptomen von Depressionen mit gesonderten Screening-Verfahren Kriterien für das Auftreten einer Angststörung und Parameter für die Schlafqualität der Proband:innen überprüften, weshalb diese ebenfalls in die Analyse einbezogen wurden. Die Studie von Kazemi et al. 2020 untersuchte zudem die Entwicklung des Appetit- und Hungerempfindes unter Einfluss von Psychobiotika. Wie bereits in der Theorie ausgeführt, sind eine schlechte Schlafqualität, Appetitverlust und Angstsymptome wichtige Begleiterscheinungen von Depressionen.

Im Folgenden werden die verwendeten Screening-Verfahren für depressive Symptome aufgezählt:

- Beck Depression Inventory (Akkasheh et al., 2016; Kazemi et al. 2019; Miyaoka et al. 2018) (Wertebereiche: milde Depression ab einem Wert von 10 bis 15, mittelschwere Depression bei einem Wert von 16 bis 24, schwere Depression ab einem Wert von 25 (Mcpherson & Martin 2010))
- Beck Depression Inventory-Revised (BDI-II) (Lee et al. 2021; Chahwan et al. 2019; Reininghaus et al., 2020; Ho et al. 2021) (Wertebereich: Depression ab einem Wert von 21; höchster Wert: 63 (Rauwerda et al. 2018))
- Hamilton-Skala (HAMD) (Reininghaus et al. 2020; Rudzki et al. 2019; Ullah et al. 2022; Schaub et al. 2022) (Wertebereiche: HAMD-21 (Depression bei einem Wert von 24 bis 30) (Wirtz 2023), HAMD-24 (Depression ab einem Wert von 8, milde Depression ab einem Wert von 8 bis 19, mittelschwere Depression ab einem Wert von 20 bis 34, schwere Depression ab einem Wert von 35 (Pan et al. 2017)).
- Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) (Browne et al. 2021) (Wertebereich: milde Depression ab einem Wert von 10; höchster Wert: 30 (Browne et al. 2021)).

Die EPDS wurde einbezogen, da bei Browne et al. 2021 ausschließlich Daten für dieses Screening dokumentiert wurden.

Zudem wurden Angstsymptome unter anderem über das

- Beck Anxiety Inventory (BAI) (Chahwan et al. 2019; Miyaoka et al. 2018; Lee et al. 2021; Ho et al. 2021) (Wertebereich: milde Angststörung: 10-18 Punkte, mittelschwere Angststörung: 19-29 Punkte, schwere Angststörung: 30-63 Punkte (Julian 2011)) und das
- State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Browne et al. 2021; Schaub et al. 2022) (Wertebereich: Angststörung ab einem Wert von 40; höchster Wert: 80 (Browne et al. 2021)) überprüft.

Die Schlafqualität wurde über den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Ho et al. 2021; Lee et al. 2021) (Wertebereich: Schlafstörungen ab 5 Punkten; höchster Wert: 21 (Dietch et al. 2016) gemessen (s. Tab. 6), bei dem die subjektive Schlafqualität, die Schlaflatenz, -dauer, -effizienz und -störungen sowie die Einnahme von Medikamenten und Tagesmüdigkeit beobachtet wurden (ebd.).

Die kognitive Reaktivität wurde in zwei Studien (Chahwan et al. 2019 und Rudzki et al. 2019) untersucht, jedoch nicht mit den gleichen Testverfahren. Chahwan et al. 2019

verwendeten den Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised (LEIDS-R) und Rudzki et al. 2019 führten unter anderem Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungstests durch (s. Tab. 6). Trotz mangelnder Vergleichbarkeit werden die Ergebnisse aufgeführt, da sie als ausschlaggebend bezüglich der Ergebnisse von Rudzki et al. 2019 angesehen werden. Des Weiteren wurden in einigen Studien Blut- und Urintests durchgeführt sowie Ernährungs- und Bewegungsprotokolle angefertigt (s. Tab. 6). Die Auswertung der Ernährungs- und Bewegungsprotokolle wurde in den Ergebnissen der betreffenden Studien durch die Autor:innen jedoch nicht weiterverfolgt, weshalb diese nicht in die Analyse einbezogen werden können.

Hervorzuheben ist bezüglich der Ausschlusskriterien der ausgewählten Studien, dass die Teilnehmenden während und kurz vor der Studie keine weiteren Probiotika einnehmen durften.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien mithilfe einer Unterteilung in die Themen „Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms“, „Depressive Symptome“ und „Unerwünschte Nebenwirkungen“ verglichen und analysiert. In Tabelle 7 werden die Ergebnisse der Studien zusammengefasst dargestellt.

Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms

Die Studien, in denen das Mikrobiom über Stuhlproben analysiert wurde, untersuchten jeweils die α -Diversität (Häufigkeit von Bakterientaxa) und die β -Diversität (Zusammensetzung des Mikrobioms) (Chahwan et al. 2019; Reininghaus et al. 2020; Lee et al. 2021; Schaub et al. 2022; Tian et al. 2022). In den Studien von Chahwan et al. 2019, Tian et al. 2022 und Schaub et al. 2022 wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der α -Diversität und der β -Diversität in den Stuhlproben vor und nach der Behandlung sowohl in der Placebo- als auch in der Probiotikagruppe festgestellt. Im Vergleich zu der nicht-depressiven Gruppe traten bei der Studie von Chahwan et al. 2019 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms auf.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Studienergebnisse

Studie	verwendete Pro-/Präbiotika	Wirkung auf allgemeine depressive Symptome	Wirkung auf Blut- und Urinwerte	Wirkung auf das intestinale Mikrobiom	zusätzliche Wirkungen	unerwünschte Nebenwirkungen
Akkasheh et al., 2016	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (2 x 10 ⁹ KBE/g) <i>Lactobacillus casei</i> (2 x 10 ⁹ KBE/g), <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2 x 10 ⁹ KBE/g)	Verringerung BDI (Probiotika): t1=-5,3 Verringerung BDI (Placebo): t1=-1,8	Probiotikagruppe: signifikante Senkung Seruminsulin, hs-CRP & oxidativer Stress, signifikante Erhöhung Glutathion	k.A.	k.A.	keine Nebenwirkungen
Browne et al., 2021	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 <i>Lactobacillus brevis</i> W63 <i>Lactobacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Lactococcus lactis</i> W58 (insgesamt 2,5 x 10 ⁹ KBE/g)	EPDS (Probiotika): t0=12,8, t2=-8 EPDS (Placebo): t0=12,5, t2=-7	keine signifikanten Veränderungen	k.A.	STAI (Probiotika): t0=47,75, t2=-39 STAI (Placebo): t0=47,55, t2=-38	Probiotika-/Placebogruppe: Obstipation, Flatulenz, Übelkeit & Durchfall (nicht signifikant)
Chahwan et al., 2019	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 <i>Lactobacillus brevis</i> W63 <i>Lactobacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Lactococcus lactis</i> W58 (insgesamt 1 x 10 ¹⁰ KBE/Tag)	Auftreten klinischer Depression: t0=41,2%, t1=29,4%, t2=17,6% BDI-II (Probiotika): t0=28,91; t1=19,88; t2=18,50 BDI-II (Placebo): t0=27,97; t1=19,25; t2=19,42 LEIDS-R (Probiotika): t0=63,94; t1=55,24; t2=52,91 LEIDS-R (Placebo): t0=66,68; t1=61,22; t2=60,49	k.A.	Probiotika-/Placebogruppe: keine signifikanten Unterschiede zwischen α -Diversität & β -Diversität (t0, t2); Dominanz Firmicutes und Bacteroidetes; keine Erhöhung der zugeführten Bakterienarten; <i>Ruminococcus gnavus</i> stark erhöht bei depressiven Teilnehmenden	BAI (Probiotika): t0=17,94; t1=12,59; t2=11,82 BAI (Placebo): t0=18,03; t1=13,84; t2=14,16)	Probiotikagruppe: Übelkeit, Schläfrigkeit Placebogruppe: Gefühl der Dehydrierung, Mundtrockenheit (nicht signifikant)

Studie	verwendete Pro-/Präbiotika	Wirkung auf allgemeine depressive Symptome	Wirkung auf Blut- und Urinwerte	Wirkung auf das intestinale Mikrobiom	zusätzliche Wirkungen	unerwünschte Nebenwirkungen
Ho et al., 2021	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 (3 x 10 ¹⁰ KBE/Kapsel)	BDI-II (Probiotika): t0= 13,81, t2=~8 BDI-II (Placebo): t0=11,21, t2=~10	k.A.	k.A.	PSQI (Probiotika): t0=12,33, t2=~7 PSQI (Placebo): t0=11,26, t2=~7 BAI (Probiotika): t0=9,81,t2= ~4 BAI (Placebo): t0=10,32, t2=~7 Verringerung der Tagesmüdigkeit in Probiotikagruppe	keine Nebenwirkungen
Kazemi et al., 2019	<i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (10 x 10 ⁹ KBE/5 g Portion) (Probiotikum) oder Galactooligosaccharid (Präbiotikum)	BDI (Probiotika): t0=18,25; t1=9,0; BDI (Präbiotikum): t0=19,43; t1=14,14; BDI (Placebo): t0=18,74; t1=15,55	Kynurenin-Tryptophan-Verhältnis: Probiotika (t0=11,23; t1=9,58) Präbiotika (t0=11,22; t1=11,27) Placebo (t0=11; t1=12,4) Verhältnis Tryptophan/verzweigte AS: Probiotika (t0=0,146; t1=0,154) Präbiotika (t0=0,164; t1=0,168) Placebo (t0=0,149; t1=0,138)	k.A.	k.A.	Probiotika-/Präbiotika-/Placebogruppe: gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, erhöhter Appetit Probiotikagruppe: Fieber und Kopfschmerzen (nicht signifikant)
Kazemi et al., 2020	<i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (10 x 10 ⁹ KBE/5 g Portion) oder Galactooligosaccharid	k.A.	Serum-Leptin (Probiotika): t0=4,9; t1=5,6 Serum-Leptin (Präbiotikum): t0=6; t1=5,6 Serum-Leptin (Placebo): t0=5; t1=4,9	k.A.	Probiotikagruppe: signifikante Steigerung des Appetits, nicht signifikante Steigerung des Hungergefühls, Steigerung der Energiezufuhr; Präbiotikagruppe: Reduzierung der Energiezufuhr	keine Nebenwirkungen

Studie	verwendete Pro-/Präbiotika	Wirkung auf allgemeine depressive Symptome	Wirkung auf Blut- und Urinwerte	Wirkung auf das intestinale Mikrobiom	zusätzliche Wirkungen	unerwünschte Nebenwirkungen
Lee et al., 2021	<i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 <i>Bifidobacterium adolescentis</i> NK98 (2,5 x 10 ⁹ KBE/Kapsel)	BDI-II (Probiotika): t0=26,05; t1=19,89; t2=18,03 BDI-II (Placebo): t0=23,97; t1=20,47; t2=18,58	Probiotikagruppe: signifikante Reduktion von Interleukin-6	Probiotikagruppe: leichte Erhöhung α - & β -Diversität; erhöhte Vielfalt Bifidobacteriaceae und Lactobacillaceae; Reduktion Enterobacteriaceae, Muribaculaceae, Peptostreptococcaeae & Veillonellaceae	PSQI (Probiotika): t0=8,16, t2=6,83 PSQI (Placebo): t0=7,22, t2=6,80; Verringerung der Tagesmüdigkeit in Probiotikagruppe; BAI (Probiotika): t0=16,35, t2=11,05 BAI (Placebo): t0=14,97, t2=12,03	Probiotikagruppe: leichte Nebenwirkungen Placebogruppe: 1x Gastroenteritis (nicht signifikant)
Miyaoka et al., 2018	<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 (Woche 1 40 mg/Tag, dann 60 mg/Tag)	BDI (Probiotika): t0=43,8, t1=13,8 BDI (Placebo): t0=41,4, t1=13,3	k.A.	k.A.	BAI (Probiotika): t0=32,8; t1=10 BAI (Placebo): t0=33,3, t1=10	Probiotikagruppe: Kopfschmerzen (nicht signifikant)
Reininghaus et al., 2020	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22 <i>Lactobacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus paracasei</i> W20 <i>Lactobacillus plantarum</i> W62 <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 <i>Lactococcus lactis</i> W19 (insgesamt 1 x 10 ¹⁰ KBE/Tag)	HAMD-21 (Probiotika): t0=15,07; t2=9,11 HAMD-21 (Placebo): t0=14,43; t2=8,13 BDI-II (Probiotika): t0=30,72; t2=15,11 BDI-II (Placebo): t0=32,6; t2=18,2	k.A.	Probiotikagruppe: signifikante Veränderungen in der β -Diversität; Erhöhung von <i>Ruminococcus gauvreauii</i> und <i>Coprococcus</i>	k.A.	keine Nebenwirkungen
Rudzki et al., 2019	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (2x täglich 10 x 10 ⁹ KBE)	keine signifikante Verringerung der depressiven Symptome; Verbesserung kognitiver Fähigkeiten in Probiotikagruppe	Kynurenin (Probiotika): t0=2,05; t1=1,82; Kynurenin (Placebo): t0=2,17; t1=2,32	k.A.	k.A.	Probiotika-/Placebogruppe: Kopfschmerzen, Tremor, Schwindel, Diarrhö, Flatulenz (nicht signifikant)

Studie	verwendete Pro-/Präbiotika	Wirkung auf allgemeine depressive Symptome	Wirkung auf Blut- und Urinwerte	Wirkung auf das intestinale Mikrobiom	zusätzliche Wirkungen	unerwünschte Nebenwirkungen
Schaub et al., 2022	<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> (900 Milliarden KBE/Tag)	HAMD-21 (Probiotika): t0=18,93; t2=~7 HAMD-21 (Placebo): t0=16,5; t2=~8 Volumenzunahme graue Masse im Gehirn in Probiotikagruppe	k.A.	keine signifikanten Unterschiede zwischen α -Diversität & β -Diversität in beiden Gruppen Probiotikagruppe: <i>Lactobacilli</i> erhöht Placebogruppe: <i>Prevotella</i> -Enterotyp reduziert, <i>Ruminococcus</i> -Enterotyp erhöht	signifikante Reduktion des STAI (Probiotika)	keine Nebenwirkungen
Tian et al., 2022	<i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 (10 ¹⁰ KBE/Tag)	HAMD-24 (Probiotika): t0=20,50; t1=8,90 HAMD-24 (Placebo): t0=20,96; t1=13,92	Serotonin (Probiotika): t0=1,17; t1=0,90 Serotonin (Placebo): t0=0,9; t1=0,91 kein Einfluss auf Serumcortisol	keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Probiotikagruppe bei β -Diversität Probiotikagruppe: signifikante Zunahme der Abundanz von <i>Desulfovibrio</i> und <i>Faecalibaculum</i>	k.A.	k.A.
Ullah et al., 2022	<i>Lactobacillus helveticus</i> (2,7 x 10 ⁹ KBE/Tag) <i>Bifidobacterium longum</i> (0,3 x 10 ⁹ KBE/Tag) + S-Adenosylmethionin (200 mg/Portion), Magnesiumoxid (davon 93,30 mg/Portion Magnesium), Vitamin B6 (1,70 mg/Portion)	HAMD-21 (Probiotika): t1-3=11,52; t2-4=6,89; HAMD-21 (Placebo): t1-3=11,89; t2-4=10,69; Probiotika-Placebo: t4=6,89; t5=7,62; Placebo-Probiotika: t4=10,69; t5=10,12	Probiotikagruppe: niedrigere Adrenalin-Werte (t0)	k.A.	k.A.	keine Nebenwirkungen

Abkürzungen: w = weiblich; m = männlich; t = time of admission; BDI-II = Becks Depression Inventory-Revised; BAI = Becks Anxiety Inventory; LEIDS-R = Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised; KBE = koloniebildende Einheiten; EPDS = Edinburgh Postnatal Depression Scale; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; HAMD = Hamilton-Skala; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; hs-CRP = hochsensibles C-reaktives Protein; BDI = Becks Depression Inventory; BMI = Body Mass Index; 5-HT = 5-Hydroxytryptamin

Anzumerken ist, dass bei allen Teilnehmenden die Bakterien aus dem Phylum der Bacteroidetes und Firmicutes dominierten (Chahwan et al. 2019). Der Schweregrad der Depression hatte hier ebenfalls keinen signifikanten Effekt auf die Vielfalt des Mikrobioms (ebd.). Im Gegensatz dazu beobachteten Reininghaus et al. 2020 jedoch bezüglich der β -Diversität der Probiotikagruppe, dass sich diese nach einer Woche signifikant von der β -Diversität der Placebogruppe unterschied. Außerdem dokumentierten Lee et al. 2021 nach der Behandlung ebenfalls eine leichte Erhöhung der α - und β -Diversität in der Probiotikagruppe gegenüber der Placebogruppe. Folglich konnten die Probiotika in zwei Studien die β -Diversität verändern und in drei Studien blieb diese konstant. Anzumerken ist hierbei, dass die Präparate von Chahwan et al. 2019 und Reininghaus et al. 2020 eine ähnliche Zusammensetzung aufwiesen und die Studien unterschiedliche Ergebnisse zeigten (s. Tab. 7). Obwohl der Studienzeitraum von Chahwan et al. 2019 länger war als bei Reininghaus et al. 2020 (s. Tab. 7), stellten trotzdem nur Reininghaus et al. 2020 signifikante Veränderungen fest. In der Studie von Lee et al. 2021 wurden andere Bakterienarten verwendet (s. Tab 7), was darauf hinweist, dass einige Arten einen größeren Einfluss auf die β -Diversität haben könnten als andere. Möglicherweise hat auch die Einnahmemenge der Probiotika diesbezüglich einen Einfluss, allerdings unterschied sich diese nicht stark zwischen den vier Studien (s. Tab 6). Hier werden weitere Daten benötigt, um die Wirkung der Probiotika auf das Mikrobiom genauer zu analysieren.

Die Ansiedlung der zugeführten Bakterienarten fiel in den Studien jeweils sehr unterschiedlich aus. Reininghaus et al. 2020 zeigten, dass sich während der Intervention die Konzentrationen der Bakterienarten *Ruminococcus gauvreauii* und *Coprococcus* in der Probiotikagruppe erhöhten. Interessanterweise erhöhten sich hierbei Bakterienarten, die während der Studie nicht zugeführt wurden. Dies deutet darauf hin, dass sich diese einzelnen Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt untereinander beeinflussen können. Bei Chahwan et al. 2019 wurden die zugeführten Bakteriengattungen (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* und *Lactococcus*) im Vergleich zur Vielfalt vor der Behandlung in keiner signifikant höheren oder niedrigeren Zusammensetzung nachgewiesen; beziehungsweise konnte die Gattung *Lactococcus* nicht nachgewiesen und somit nicht auf Signifikanz getestet werden. Passend zur stagnierten Veränderung der α - und β -Diversität bei Chahwan et al. 2019 findet sich also auch auf dieser Ebene keine Beeinflussung des Mikrobioms, während mit dem Präparat in der Studie von Reininghaus et al. 2020 auch hier eine Wirkung auftrat (s. Tab. 7). Allerdings

zeigte die Bakterienart *Ruminococcus gnavus* bei Chahwan et al. 2019 eine signifikante positive Korrelation mit dem Vorhandensein einer depressiven Störung: Bei 72% der depressiven Teilnehmenden war diese vorhanden, während sie nur bei 25% der nicht-depressiven Proband:innen auftrat. Mit dem Schweregrad der Depression stieg hier auch die Konzentration dieser Bakterienart an (ebd.). Anders als die nicht vorhandene Veränderung der α - und β -Diversität in der Studie von Schaub et al. 2022 vermuten lässt, erhöhte sich hier die *Lactobacillus*-Konzentration in der Probiotikagruppe und in der Placebogruppe reduzierte sich wiederum der *Prevotella*-Enterotyp und blieb bei der Probiotikagruppe stabil. Zudem erhöhte sich in der Placebogruppe der *Ruminococcus*-Enterotyp (Schaub et al. 2022). Außerdem wurde bei Lee et al. 2021 in der Probiotikagruppe eine erhöhte Vielfalt an Bifidobacteriaceae und Lactobacillaceae (vor allem *Bifidobacterium pseudolongum* und *Lactobacillus reuteri*) und eine Reduktion an Enterobacteriaceae, Muribaculaceae, Peptostreptococcaceae und Veillonellaceae festgestellt und in der Studie von Tian et al. 2022 erhöhte sich das Vorkommen von *Desulfovibrio* und *Faecalibaculum*. Dies unterstützt die Annahme der dynamischen Interaktion der Mikroorganismen, da die Zufuhr der Probiotika scheinbar einen Einfluss auf Konzentrationen von bereits vorhandenen Mikrobenarten haben kann.

Depressive Symptome

Die allgemeine Verringerung der depressiven Symptome wurde in allen analysierten Studien außer bei Kazemi et al. 2020 gemessen. Dabei zeigten sich jeweils bakterienabhängige, aber auch Studiendesign-abhängige Unterschiede. In Tabelle 8 werden die Ergebnisse der Studien im Bezug auf die Hypothesen dieser Arbeit dargestellt.

Bei Chahwan et al. 2019 wiesen alle Teilnehmenden, sowohl aus der Probiotika- als auch aus der Placebogruppe, eine signifikante Verringerung der depressiven Symptome auf, was sich unter anderem durch die gesunkenen BDI-II-Werte auszeichnete (s. Tab. 7). Dies kann mit der Einnahmeroutine des Probiotikums oder Placebos und den regelmäßigen Kontrollterminen verbunden sein, denn Routinen und geplante Aktivitäten können bereits depressive Symptome reduzieren (ebd.) (s. Tab. 7). Es zeigte sich hier jedoch eine stärkere Verringerung der depressiven Symptome in der Probiotikagruppe: Während vor der Behandlung 41,2% der Teilnehmenden in der Probiotikagruppe eine klinische Depression aufgewiesen hatten, zeigten

nach der Intervention nur noch 29,4% eine klinische Depression und nach einem Monat nur noch 17,6% (ebd.). Dadurch widerlegt die Studie die Nullhypothese („Psychobiotika haben keinen Einfluss auf Symptome von Depressionen“) (s. Tab. 8). Die erste Hypothese („Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika Symptome von Depressionen mildern“) kann nicht eindeutig bestätigt werden, da das Ergebnis nicht signifikant war (s. Tab. 8). Die zweite Hypothese („Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika langfristig zur Remission von Depressionen führen“) kann ebenfalls nicht eindeutig bestätigt werden, da nach der Intervention zwar weniger Personen eine Depression aufwiesen, das Ergebnis jedoch nicht signifikant von der Wirkung der Psychobiotika ausging (s. Tab. 8) (Chahwan et al. 2019).

Tabelle 8: Bezug der Studienergebnisse auf die Hypothesen

Studie/Hypothese	Nullhypothese: „Psychobiotika haben keinen Einfluss auf Symptome von Depressionen“	1.Hypothese: „Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika Symptome von Depressionen mildern“	2.Hypothese: „Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika langfristig zur Remission von Depressionen führen“	3.Hypothese: „Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika unabhängig vom Schweregrad die Symptome von Depressionen im gleichen Ausmaß mildern“
Akkasheh et al. 2016	nein	ja	nicht eindeutig	nicht eindeutig
Browne et al. 2021	nein	nicht eindeutig	nicht eindeutig	ja
Chahwan et al. 2019	nein	nicht eindeutig	nicht eindeutig	ja
Ho et al. 2021	nein	ja	nicht eindeutig	nein
Kazemi et al. 2019	nein	ja	nicht eindeutig	nein
Kazemi et al. 2020	nein	ja	nicht eindeutig	nicht eindeutig
Lee et al. 2021	nein	ja	nicht eindeutig	nein
Miyaoka et al. 2018	nein	ja	nicht eindeutig	nein
Reininghaus et al. 2020	nein	nicht eindeutig	nicht eindeutig	ja
Rudzki et al. 2019	nein	nicht eindeutig	nicht eindeutig	nein
Schaub et al. 2022	nein	ja	nicht eindeutig	ja
Tian et al. 2022	nein	ja	nicht eindeutig	nein
Ullah et al. 2022	nein	ja	nicht eindeutig	nein

Da in der Studie jedoch keine Unterschiede zwischen den einzelnen Schweregraden der Depression auftraten, kann die dritte Hypothese („Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika unabhängig vom Schweregrad die Symptome von Depressionen im gleichen Ausmaß mildern“) bestätigt werden (s. Tab. 8) (Chahwan et al. 2019). Auch bei Reininghaus et al. 2020 und bei Browne et al. 2021 verbesserten sich die depressiven Symptome in beiden Gruppen signifikant, jedoch ergab sich hierbei ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dies konnte unter anderem durch die gesunkenen HAMD- und BDI-II-Werte (Reininghaus et al. 2020) und EPDS-Werte (Browne et al. 2021) in beiden Gruppen festgestellt werden (s. Tab. 7). Zu beachten ist hierbei, dass die Teilnehmenden, anders als bei Chahwan et al. 2019, in diesen Studien keine aktive Routine durch die Einnahme und die Kontrolltermine eingingen, da das Präparat ihnen während des Klinikaufenthalts jeden Morgen angereicht wurde und sie für die Termine nicht das Haus verlassen mussten (Browne et al. 2021; Reininghaus et al. 2020). Diese beiden Studien widerlegen folglich ebenfalls die Nullhypothese, jedoch können die erste und die zweite Hypothese aufgrund des hohen Placeboeffekts nicht eindeutig bestätigt werden (s. Tab. 8).

Die Studien von Lee et al. 2021, Ullah et al. 2022, Ho et al. 2021 und Tian et al. 2022 beobachteten ebenfalls eine Verringerung der depressiven Symptome in beiden Gruppen, jedoch war diese in der Probiotikagruppe stets höher. Dies lässt sich über die reduzierten BDI-II- (Lee et al. 2021; Ho et al. 2021) und HAMD-Werte (Tian et al. 2022, Ullah et al. 2022) verdeutlichen (s. Tab. 7). Daher können diese Studien die Nullhypothese widerlegen und die erste Hypothese bestätigen. In der Cross-over-Studie von Ullah et al. 2022 war die Verringerung der depressiven Symptome in der Probiotikagruppe hochsignifikant, während die Placebogruppe keine signifikanten Veränderungen zeigte (HAMD (Probiotika): -4,63; HAMD (Placebo): -1,2) (s. Tab. 7). Bei der Studie von Tian et al. 2022 trat hier sogar ein noch höherer Effekt der Probiotika auf (HAMD (Probiotika): -11,6; HAMD (Placebo): -7,04) (s. Tab. 7). Wichtig zu beachten ist hierbei, dass die Ausgangswerte in den Studien sehr unterschiedlich waren und die Werte bei einem höheren Ausgangswert stärker sanken (Ullah et al. 2022: HAMD (Probiotika) t1-3=11,52; HAMD (Placebo): t1-3=11,89; Tian et al. 2022: HAMD (Probiotika) t0=20,50; HAMD (Placebo) t0=20,96) (s. Tab. 7). Durch die Studie von Schaub et al. 2022 bestätigt sich diese Aussage ebenfalls (HAMD (Probiotika): -11,93; HAMD (Placebo) t0=18,93) (s. Tab. 7). Dies widerlegt die dritte Hypothese, da die Reduktion der Symptome bei schweren Depressionen stärker war als bei leichteren

Symptomen (s. Tab. 8). Zusätzlich wurde bei Ullah et al. 2022 mithilfe des HAMD beobachtet, dass die Proband:innen, die zuerst mit Probiotika und dann mit Placebo behandelt wurden, mehr depressive Symptome aufwiesen als diejenigen, die zunächst das Placebo und danach Probiotika erhalten hatten (s. Tab. 7). Die stärkere Verringerung der depressiven Symptome bei einem höheren Ausgangswert wurde bezogen auf die BDI-II-Werte auch bei den Studien von Ho et al. 2021 und Lee et al. 2021 festgestellt (Lee et al. 2021: BDI-II (Probiotika) $t_0=26,05$; BDI-II (Placebo) $t_0= 23,97$; Ho et al. 2021: BDI-II (Probiotika) $t_0=13,81$; BDI-II (Placebo) $t_0=11,21$; Lee et al. 2021: BDI-II (Probiotika): $-8,02$; BDI-II (Placebo): $-5,44$; Ho et al. 2021: BDI-II (Probiotika): $-5,81$; BDI-II (Placebo): $-1,21$) (s. Tab. 7). Dadurch widerlegen diese Studien ebenfalls die dritte Hypothese (s. Tab. 8).

In einigen Studien wurde ausschließlich in der Probiotikagruppe eine signifikante Verringerung der depressiven Symptome beobachtet. Dies war in den Studien von Schaub et al. 2022, Akkasheh et al. 2016, Kazemi et al. 2019 und Miyaoka et al. 2018 der Fall (s. Tab. 7). Daher widerlegen diese Studien ebenfalls die Nullhypothese und bestätigen die erste Hypothese (s. Tab. 8). Da Kazemi et al. 2019 und Miyaoka et al. 2018 den BDI nutzten, lassen sich die Werte optimal vergleichen: Auch hier reduzierten sich die Werte stärker, wenn die Ausgangswerte höher waren (Miyaoka et al. 2018: BDI (Probiotika) $t_0=43,8$; BDI (Placebo) $t_0=41,4$; Kazemi et al. 2019: BDI (Probiotika) $t_0=18,25$; BDI (Placebo) $t_0= 18,74$; Miyaoka et al. 2018: BDI (Probiotika): -30 ; BDI (Placebo): $-8,4$; Kazemi et al. 2019: BDI (Probiotika): $-9,25$; BDI (Placebo): $-3,19$). Diesbezüglich lässt sich hier ebenfalls die dritte Hypothese widerlegen. Obwohl Akkasheh et al. 2016 ebenfalls den BDI nutzten, wurden keine Ausgangswerte dafür angegeben, weshalb diese Studie nicht in diese Aussage einbezogen werden kann. Bei Schaub et al. 2022 konnte in der Interventionsgruppe bei 80% der Teilnehmenden ein Ansprechen auf die Behandlung festgestellt werden, während dies in der Kontrollgruppe nur bei 48% der Fall war. Miyaoka et al. 2018 berichteten außerdem über ein Ansprechen auf die Intervention von 70%. In der Studie von Kazemi et al. 2019 wurde zusätzlich die Wirkung eines Präbiotikums untersucht. Dieses zeigte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die depressiven Symptome (BDI (Präbiotikum): $-3,19$) (s. Tab. 7).

In den Studien von Chahwan et al. 2019, Rudzki et al. 2019 und Schaub et al. 2022 wurden zusätzlich zu den depressiven Symptomen einige kognitive Fähigkeiten überprüft. Ein signifikanter und auffälliger Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bei Chahwan et al. 2019 war, dass die Probiotikagruppe nach der Intervention über eine geringere

kognitive Reaktivität gegenüber trauriger Stimmung berichtete als die Placebogruppe (LEIDS-R (Probiotika): -11,03; LEIDS-R (Placebo): -6,19). Eine höhere kognitive Reaktivität weist auf das Risiko der Entwicklung einer Depression hin (Browne et al. 2021). Dies betraf jedoch nur Personen mit leichten bis mittelschweren Depressionen (Chahwan et al. 2019). Diesbezüglich konnten Rudzki et al. 2019 nach acht Wochen ebenfalls signifikante Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten in der Interventionsgruppe feststellen, obwohl in der Studie keine allgemeine Verbesserung der depressiven Symptome auftrat. Daher können Rudzki et al. 2019 zwar die Nullhypothese widerlegen, jedoch kann die erste Hypothese nicht eindeutig bestätigt werden. Bei Schaub et al. 2022 konnte eine Zunahme des Volumens der grauen Substanz im Gehirn in der Probiotikagruppe beobachtet werden, während dies in der Placebogruppe nicht auftrat. Eine Abnahme der grauen Substanz kann auf die Entwicklung von psychischen Erkrankungen hindeuten (Schaub et al. 2022). Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass Probiotika auf kognitive Prozesse einwirken können, die zu Depressionen beitragen.

Neben den Auswirkungen auf depressive Symptome konnten einige Studien auch durch Blut- und Urintests Aussagen über bei Depressionen beteiligte Biomarker tätigen: Rudzki et al. 2019 berichteten über eine im Vergleich zur Placebogruppe signifikante Abnahme der Kynurenin-Konzentrationen nach acht Wochen in der Probiotikagruppe (Kynurenin (Probiotika): -0,23; Kynurenin (Placebo): +0,15) (s. Tab. 7). Bei Kazemi et al. 2019 zeigte sich ein ähnliches Ergebnis, da hier in der Probiotikagruppe eine signifikante Abnahme des Kynurenin-Tryptophan-Verhältnisses beobachtet wurde (Kynurenin-Tryptophan (Probiotika): -1,65; Kynurenin-Tryptophan (Placebo): +1,4) (s. Tab. 7). Ein erhöhtes Kynurenin-Tryptophan-Verhältnis deutet auf eine verstärkte Umwandlung von Tryptophan zu Kynurenin und somit auf eine erhöhte Kynurenin-Konzentration hin (ebd.).

Außerdem berichteten Lee et al. 2021 über eine signifikante Konzentrationssenkung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-6 in der Probiotikagruppe und Akkasheh et al. 2016 registrierten eine Senkung des Seruminsulinspiegels, des oxidativen Stresses und der hochsensitiven (hs)-CRP-Konzentrationen und eine Erhöhung des Glutathionspiegels in der Interventionsgruppe. Bezüglich der Cortisol-Werte bei Ullah et al. 2022 und bei Tian et al. 2022 gab es keine signifikanten Veränderungen. Tian et al. 2022 stellten jedoch einen signifikant verringerten Serotoninsatz in der Probiotikagruppe fest, was sich vermutlich auf eine serotoninerhöhende Wirkung des Probiotikums zurückführen lässt (s. Tab. 7). Zudem

wurde beobachtet, dass sich in der Probiotikagruppe die Konzentrationen von Tryptophan, Serotonintransportern und weiteren am Tryptophanstoffwechsel beteiligten Metaboliten optimierten (Tian et al. 2022). Kazemi et al. 2020 stellten des Weiteren in der Probiotikagruppe eine Erhöhung der Serum-Leptin-Werte fest. Alle anderen untersuchten Blutwerte (ACTH, BDNF, Anthranilsäure, 3-Hydroxyanthranilsäure und Tumornekrosefaktor- α) ergaben keine signifikanten Unterschiede (Rudzki et al. 2019; Lee et al. 2021).

In den Studien von Lee et al. 2021 und Ho et al. 2021 wurde zusätzlich die Schlafqualität untersucht. Diese verbesserte sich bei Lee et al. 2021 in beiden Gruppen nur leicht (PSQI (Probiotika): -1,33; PSQI (Placebo): -0,42) und bei Ho et al. 2021 trat in beiden Gruppen eine nicht signifikante Verbesserung auf (PSQI (Probiotika): -5,33; PSQI (Placebo): -4,26) (s. Tab. 7). Ho et al. 2021 konnten jedoch zusätzlich beobachten, dass sich die Tagesmüdigkeit in der Kontrollgruppe nach Ende der Studie erhöhte, während sich diese in der Interventionsgruppe danach weiterhin reduzierte. Die Teilnehmenden der Probiotikagruppe wachten hierbei signifikant seltener in der Nacht auf als die Placebogruppe und zeigten zudem eine geringere Aktivität der hochfrequenten Hirnwellen während des Schlafs (Ho et al. 2021).

Einige Studien überprüften zudem die Reduktion von Symptomen einer Angststörung. Lee et al. 2021, Schaub et al. 2022 und Miyaoka et al. 2018 konnten beobachten, dass sich die Symptome unter Behandlung mit Probiotika ebenfalls signifikant verbesserten (s. Tab. 7), während Ho et al. 2021 und Browne et al. 2021 diesbezüglich keine signifikante Veränderung beobachteten. Hervorzuheben ist, dass die BAI-Werte von Miyaoka et al. 2018 und Lee et al. 2021 wie auch die bereits oben analysierten BDI-, BDI-II- und HAMD-Werte von Ullah et al. 2022, Tian et al. 2022, Miyaoka et al. 2018, Kazemi et al. 2019, Akkasheh et al. 2016, Lee et al. 2021 und Ho et al. 2021 ebenfalls eine stärkere Verringerung der Symptome bei einem höheren Ausgangswert zeigten (Miyoka et al.: BAI (Probiotika) $t_0=32,8$; BAI (Placebo) $t_0=33,3$; BAI (Probiotika): -22,8; BAI (Placebo): -3,3; Lee et al. 2021: BAI (Probiotika) $t_0=16,35$; BAI (Placebo) $t_0=14,97$; BAI (Probiotika): -5,3; BAI (Placebo): -2,94) (s. Tab. 7). Schaub et al. 2022 gaben diesbezüglich keine genauen Werte an. Chahwan et al. 2019 berichteten über eine im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikante Verringerung der Angstsymptome in der Probiotikagruppe (BAI (Probiotika): -6,12; BAI (Placebo): -3,87) (s. Tab. 7).

In der Studie von Kazemi et al. 2020 wurde sich vor allem auf die Reduktion von Appetitstörungen bezüglich einer depressiven Störung fokussiert. In dieser post-hoc-Analyse

der Studie von Kazemi et al. 2019 wurde beobachtet, dass die Teilnehmenden der Probiotikagruppe signifikant mehr Appetit verspürten als die Teilnehmenden der Präbiotika- oder der Kontrollgruppe. Hierdurch kann die Studie die Nullhypothese widerlegen und die erste Hypothese bestätigen. Des Weiteren wiesen einige Teilnehmende der Probiotikagruppe ein stärkeres Hungergefühl auf, jedoch wurden bezogen auf die gesamte Gruppe keine signifikanten Veränderungen festgestellt (ebd.). Das Sättigungsgefühl veränderte sich in allen Gruppen nicht signifikant, während die Energiezufuhr in der Probiotika- und Placebogruppe anstieg und in der Präbiotikagruppe sank (ebd.). Bezüglich des Gewichts traten keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf (ebd.).

Da in einigen Studien die gleichen Bakterienarten genutzt wurden, ist ein Vergleich dieser Studien von außerordentlichem Interesse. Besonders hervorzuheben ist der Vergleich zwischen den Ergebnissen von Chahwan et al. 2019, Reininghaus et al. 2020 und Browne et al. 2021: Chahwan et al. 2019 und Browne et al. 2021 verwendeten das gleiche Präparat („Ecologic Barrier“ von Winlove), jedoch wurden hier unterschiedliche Ergebnisse beobachtet. Zwischen der Reduktion der depressiven Symptome in der Probiotikagruppe und der Placebogruppe von Browne et al. 2021 ließ sich kein Unterschied erkennen, während sich bei Chahwan et al. 2019, wenn auch nicht signifikant, im gleichen Zeitraum (acht Wochen) eine größere Reduktion aufseiten der Probiotikagruppe zeigte (s. Tab. 7). Zudem war bei Chahwan et al. 2019 die kognitive Reaktivität in der Probiotikagruppe reduziert und bei Browne et al. 2021 trat diese Reduktion in der Placebogruppe auf (s. Tab. 7). Des Weiteren waren die Angstsymptome in der Probiotikagruppe bei Chahwan et al. 2019 reduziert, während Browne et al. 2021 insgesamt keine signifikante Abnahme beobachteten (s. Tab. 7). Reininghaus et al. 2020 verwendeten wiederum ein ähnliches Präparat, das sich insofern von „Ecologic Barrier“ unterschied, dass es die Bakterienart *Lactobacillus brevis* nicht enthielt, *Lactococcus lactis* nur ein- statt zwei Mal und dafür die Arten *Lactobacillus plantarum* und *Lactobacillus paracasei* vorhanden waren. Im Vergleich zu „Ecologic Barrier“ ließen sich keine Auffälligkeiten beobachten, die einen stärkeren oder schwächeren Effekt des Präparats von Reininghaus et al. 2020 vermuten ließen, allerdings dauerte diese Studie nur 28 Tage, weshalb ein längerer Studienzeitraum möglicherweise aussagekräftigere Ergebnisse erzielt hätte. Bezüglich der Bakterienart *Lactobacillus plantarum* lassen sich jedoch erweiterte Aussagen treffen, da diese auch bei Rudzki et al. 2019, Schaub et al. 2022 und Ho et al. 2021 verwendet wurde (s. Tab. 7). Ho et al. 2021 und Rudzki et al. 2019 untersuchten beide die

alleinige Wirkung von *Lactobacillus plantarum* und erhielten unterschiedliche Ergebnisse, aber dies lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass Ho et al. 2021 eine höhere Menge an Probiotika als Rudzki et al. 2019 verwendeten (s. Tab. 7). Demnach erzielte das Probiotikum bei Ho et al. 2021 in einer Menge von zwei Mal täglich 3×10^{10} KBE eine signifikante Reduktion der depressiven Symptome in der Probiotikagruppe während Rudzki et al. 2019 mit zwei Mal täglich 10×10^9 KBE keine signifikante Abnahme beobachten konnten (s. Tab. 7). Trotzdem konnten auch Rudzki et al. 2019 mit der geringeren Probiotikamenge eine Reduktion der Kynurenin-Konzentration und eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten in der Probiotikagruppe feststellen.

Den größten Effekt auf die Reduktion von Symptomen der depressiven Störung hatte die Kombination aus *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum*. Diese wurde in drei Studien (Kazemi et al. 2019, 2020 und Ullah et al. 2022) gemeinsam und ohne weitere Probiotika geprüft (s. Tab. 7). In den drei Studien wurde eine signifikante Abnahme der depressiven Symptome, beziehungsweise ein positiver Einfluss auf das Appetit- und Hungerempfinden in den Probiotikagruppen festgestellt. Hierbei ist es jedoch möglich, dass die zugesetzten Stoffe (S-Adenosylmethionin, Magnesiumoxid und Vitamin B₆) bei Ullah et al. 2022 Störfaktoren darstellten, die den Stoffwechsel und somit die Ergebnisse beeinflussten (s. Tab. 7).

Da sich die Teilnehmer:innen von sechs der Studien (Reininghaus et al. 2020; Rudzki et al. 2019; Schaub et al. 2022, Kazemi et al. 2019, 2020 und Miyaoka et al. 2018) in Behandlung mit Antidepressiva befanden, ist ein Vergleich der Wirkung der Psychobiotika mit den Ergebnissen der restlichen analysierten Studien beachtenswert (s. Tab. 6). Jedoch konnte gegenüber den Studien mit Personen ohne den Einfluss von Antidepressiva kein eindeutiger Unterschied bezüglich der Ergebnisse festgestellt werden, was vermuten lässt, dass keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen den Psychobiotika und den Antidepressiva auftraten (s. Tab. 7).

Zusammengefasst haben vor allem verschiedene *Bifidobacteria* und *Lactobacilli* einen positiven Einfluss auf depressive Symptome. Jedoch konnte in der Studie von Miyaoka et al. 2018 auch *Clostridium butyricum* die Depressionen reduzieren (s. Tab. 7), was Anlass zur weiteren Untersuchung dieser Bakterienart gibt. Während bezüglich der Nullhypothese, der ersten und der dritten Hypothese unterschiedliche Aussagen getroffen werden konnten, konnte die zweite Hypothese von keiner Studie eindeutig bestätigt oder widerlegt werden. Dies

begründet sich dadurch, dass die Psychobiotika zwar zu einer Verbesserung der Symptome führten, jedoch nicht signifikant zu einer Remission.

Unerwünschte Nebenwirkungen

Die ausgewählten Studien berichteten allgemein, dass bei den Teilnehmenden insgesamt keine schweren Nebenwirkungen auftraten (s. Tab. 7). Die leichten Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, verbesserten sich ohne Therapie und waren nur über einen kurzen Zeitraum vorhanden (s. Tab. 7). Diese bezogen sich vor allem auf den Gastrointestinaltrakt (s. Tab. 7). In der Studie von Chahwan et al. 2019 berichteten 32% der Proband:innen in der Interventionsgruppe über Übelkeit und 20,6% wiesen Schläfrigkeit auf. In der Kontrollgruppe fühlten sich 24% der Teilnehmenden dehydriert und 13,5% zeigten Mundtrockenheit (Chahwan et al. 2019). Lee et al. 2021 berichteten ebenfalls über überwiegend leichte Nebenwirkungen und eine schwerwiegende Nebenwirkung (Gastroenteritis), die allerdings in der Kontrollgruppe auftrat. Auch Miyaoka et al. 2018 gaben als einzige leichte Nebenwirkung Kopfschmerzen an, die in der Probiotikagruppe nur vorübergehend auftraten. In der Studie von Kazemi et al. 2019 wurden ebenfalls einige leichte Nebenwirkungen beobachtet (gastrointestinale Beschwerden (4x bei Präbiotika, 2x bei Probiotika), Übelkeit (1x Probiotika, 1x Präbiotika), Fieber und Kopfschmerzen (1x Probiotika). Browne et al. 2021 berichteten über gastrointestinale Nebenwirkungen in beiden Gruppen: Hierbei traten Obstipation, Flatulenz, Übelkeit und Durchfall auf. Die restlichen Studien berichteten über keine Nebenwirkungen (Ullah et al. 2022; Schaub et al. 2022; Tian et al. 2022; Kazemi et al. 2020; Ho et al. 2021; Reininghaus et al. 2020; Akkasheh et al. 2016).

5 Diskussion

Zusammenfassend lässt sich durch die Analyse der 13 ausgewählten Studien schlussfolgern, dass Psychobiotika einen vielversprechenden positiven Effekt auf die Symptome von Depressionen haben. Auf Grundlage der Pathologie der depressiven Störung in Verbindung mit den Fähigkeiten von Darmmikroorganismen und der Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse lassen sich die Ursachen für diese Wirkung ableiten: Depressionen beruhen, wie bereits beschrieben, auf einem Mangel an Serotonin, Dopamin und Noradrenalin (Malhi & Mann 2018). Dies begründet sich darin, dass depressive Personen eine erhöhte Abundanz an proinflammatorischen Zytokinen aufweisen, die dafür sorgen, dass über den Vagusnerv eine Entzündungsreaktion vermittelt wird (Leonard 2010). Dadurch wird die HPA-Achse aktiviert, die durch CRH und Vasopressin reguliert wird (Julio-Pieper & Dinan 2010). Bei der Aktivierung der HPA-Achse wird Cortisol ausgeschüttet, was bei akutem Stress durch Serotonin wieder ausgeglichen wird, jedoch ist dies bei chronischem Stress, also auch bei Depressionen, nicht möglich, weil die erhöhten Zytokine das Serotonin reduzieren, indem sie die Vorstufe von Serotonin, Tryptophan, von der Serotoninsynthese zur Kynureninsynthese umlenken (Leonard 2010). Es entsteht hierbei eine Entzündungskaskade, da das Cortisol zudem die ACTH-Antwort auf die CRH- und Vasopressin-Expression abschwächt, die für den Serotoninausgleich verantwortlich ist und es somit nicht reduziert werden kann (ebd.). Dadurch reagieren Menschen mit Depressionen sensibler auf stressige Situationen und weisen eine dauerhaft aktivierte HPA-Achse auf (ebd.). Zusätzlich wird dies durch den bei Depressionen erniedrigten BDNF verstärkt, der an der Neurogenese beteiligt ist und damit unter anderem die Widerstandsfähigkeit bei Stress reguliert (Malhi & Mann 2018). Die Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse ist eine bidirektionale Verbindung, die vor allem über den Vagusnerv ermöglicht wird (Cryan et al. 2019). Da der Vagusnerv mit dem Hypothalamus und somit auch mit der HPA-Achse verknüpft ist, können Stressreaktionen auch einen Einfluss auf das intestinale Mikrobiom haben und dieses hat ebenfalls eine Wirkung auf das Gehirn (ebd.). Die verschiedenen Darmmikroben haben unterschiedliche Einflüsse auf bestimmte Stoffwechselwege im Körper, die an der Entstehung von Depressionen beteiligt sind: Zum einen exprimieren bestimmte Darmbakterien einige Neurotransmitter, deren Konzentrationen bei Depressionen verringert sind (Dinan & Cryan 2017). Hierzu gehören GABA, Dopamin, Noradrenalin und auch Serotoninrezeptoren (ebd.). Zum anderen eliminieren sie Zytokine im

Darm (zum Beispiel Interleukin-1 und Interleukin-6), welche die HPA-Achse aktivieren können (Julio-Pieper & Dinan 2010). Außerdem spielen insbesondere Darmbakterien, die die kurzkettigen Fettsäuren Butyrat, Acetat und Propionat produzieren, eine große Rolle bei der Entstehung von Depressionen: Diese sind bei depressiven Personen nur in einem geringen Umfang vorhanden, wodurch eine geringere stressreduzierende Wirkung dieser Fettsäuren auftritt (Knuesel & Mohajeri 2021).

In Anbetracht der Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich feststellen, dass sich die zugeführten Darmbakterien teilweise nicht in ihrer Konzentration erhöhten, jedoch die Anzahl anderer Mikroorganismen nach der Behandlung erhöht war und trotzdem ein antidepressiver Effekt auftrat. Dies führt zu der Annahme, dass sich das intestinale Mikrobiom in seiner Vielfalt dynamisch verändert und dass sich die einzelnen Mikroorganismen untereinander beeinflussen. Dies trat bei Reininghaus et al. 2020 (*Ruminococcus gauvreauii* und *Coprococcus*) und Tian et al. 2022 (*Desulfovibrio* und *Faecalibaculum*) auf. Bei Lee et al. 2021 verringerten sich mit der Einnahme der Psychobiotika einige Bakterienfamilien (Enterobacteriaceae, Muribaculaceae, Peptostreptococcaceae, Veillonellaceae). Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass die Vermehrung einiger der zugeführten Bakterien erst nach einem längeren Zeitraum im Stuhl sichtbar werden kann, weshalb sich ein größerer Studienzeitraum als effektiver erweisen könnte. Da bei Lee et al. 2021 und bei Schaub et al. 2022 die zugeführten Bakterienarten (*Lactobacilli* und *Bifidobacteria*) sichtbar erhöht waren, kann angenommen werden, dass die verschiedenen Bakterienarten unterschiedliche Zeiträume zur Ansiedlung im Darm benötigen. Interessanterweise handelte es sich bei den durch die Intervention erhöhten Bakterienarten um Butyratproduzenten, wodurch die Studien deren antidepressive Wirkung bestätigen (Trzeciak & Herbet 2021). Da das intestinale Mikrobiom eine enorme Vielfalt an Mikroorganismen aufweist, erhöht sich jedoch die Schwierigkeit, eine optimale Dosis für die Behandlung von Depressionen mit Psychobiotika zu entwickeln. Hier könnten weitere Studien mit dem Ziel der Identifizierung dieser Zusammenhänge Aufschluss geben. Da in den Studien zumeist Kombinationen aus mehreren Bakterienarten eingenommen wurden, kann noch nicht festgelegt werden, welche Art am effektivsten wirkt. Möglicherweise wirken einige Bakterienarten auch nur in Kombination mit bestimmten anderen Arten. In einigen Studien (Miyaoka et al. 2018; Rudzki et al. 2019; Ho et al. 2021; Tian et al. 2022) wurden jedoch einzelne Bakterienarten verwendet, weshalb die Aussage getroffen werden kann, dass auch die Gabe einzelner Probiotika-Arten bereits eine

depressionsverringende Wirkung zeigen kann. Bei diesen Bakterien handelt es sich in den analysierten Studien um *Bifidobacterium breve*, *Clostridium butyricum* und *Lactobacillus plantarum* (Miyaoaka et al. 2018; Rudzki et al. 2019; Ho et al. 2021; Tian et al. 2022).

Außerdem zeigten einige der Studien, in denen kein signifikanter Effekt auf die Reduktion der Depressionen in der Probiotikagruppe auftrat, Auswirkungen auf die kognitive Reaktivität und auf bestimmte Blutwerte (Chahwan et al. 2019; Rudzki et al. 2019). Besonders auffällig war hierbei die Verringerung der Kynurenin-Konzentration bei Rudzki et al. 2019, da diese langfristig eine erhöhte Serotoninsynthese und somit auch eine Reduktion der depressiven Symptome zu erwarten lässt (Leonard 2010). Bei Kazemi et al. 2019 hatte das Probiotikapräparat ebenfalls einen positiven Einfluss auf das Kynurenin-Tryptophan-Verhältnis, was die Aussagekraft des Ergebnisses unterstützt. Die Studie von Tian et al. 2022 ergab eine Erhöhung der Tryptophan-Werte, was sich vermutlich durch das zugeführte *Bifidobacterium* begründete, das die Synthese von Tryptophan induzieren kann (Dinan & Cryan 2017). In der Studie von Kazemi et al. 2020 konnte außerdem eine Erhöhung des Appetits während des Einsatzes von Probiotika festgestellt werden. Dies ist ebenfalls mit dem Serotoninstoffwechsel verbunden, da Serotonin an der Steuerung des Belohnungszentrums beteiligt ist (ebd.). Eine durch Zytokine ausgelöste Entzündung stört dieses und es kann zu Appetitstörungen, beziehungsweise Appetitverlust kommen (ebd.). In der selben Studie wurde außerdem ein Anstieg des Serum-Leptins während der Einnahme von Probiotika beobachtet, was sich darin begründet, dass das bei Depressionen erhöhte Serum-Cortisol dauerhaft die Leptinsekretion stimuliert und dies mit der Zeit zu einer Herunterregulierung der Glukokortikoidrezeptoren im Fettgewebe führt (ebd.). Durch die Verbesserung der depressiven Symptome wird diese Resistenz aufgehoben und die Sensitivität der Glukokortikoidrezeptoren für die Leptin-stimulierende Wirkung der Glukokortikoide wird erhöht, woraufhin der Leptin-Spiegel ansteigt (ebd.).

Bezüglich der Studie von Kazemi et al. 2019 und deren post-hoc-Analyse aus dem Jahr 2020 fällt auf, dass dies das einzige Studiendesign darstellte, das auch Präbiotika in die Intervention einbezog. Die anderen Studien verwendeten ausschließlich Probiotika (s. Tab. 6). Die Präbiotika wurden in der Studie jedoch nicht gemeinsam mit den Probiotika angewandt, sondern getrennt, was vor dem Hintergrund der Wirkungsweise von Synbiotika nicht sinnvoll erscheint. Präbiotika wirken unterstützend auf den Effekt von Probiotika, da Probiotika die Präbiotika fermentieren und daraus kurzkettige Fettsäuren synthetisieren, die, wie schon

ausgeführt, einen positiven Effekt auf Depressionen haben (Trzeciak & Herbet 2021). Andererseits ist es theoretisch auch möglich, dass sich die Zusammensetzung des Mikrobioms zugunsten von Butyrat-produzierenden Bakterien ändert, wenn Präbiotika eingenommen werden (s. Kapitel 2.2.3) (Asnicar et al. 2021). Eventuell ist die Wirkung von Präbiotika allein bei Depressionen hierbei jedoch zu schwach, weshalb bei Kazemi et al. 2019, 2020 keine positiven Effekte in der Präbiotikagruppe beobachtet wurden. Die alleinige Anwendung von Probiotika, wie in den anderen geprüften Studien, erscheint auf der anderen Seite jedoch in Anbetracht dessen ebenfalls nicht sehr effektiv, da hier wiederum keine Präbiotika eingenommen werden, die unter anderem für die durch Probiotika ermöglichte Synthese von Butyrat essentiell sind (Blaut 2016). Die signifikanten positiven Ergebnisse auf Seiten der Probiotika lassen sich eventuell teilweise auf die Ernährung der Proband:innen zurückführen, da Präbiotika in Form von Ballaststoffen in pflanzlichen Lebensmitteln meist in größeren Mengen aufgenommen werden als Probiotika in einer durchschnittlichen Ernährung (Trzeciak & Herbet 2021). Für eine Beurteilung dieser Annahme wäre eine Analyse der Ernährungsprotokolle wichtig gewesen, die jedoch aufgrund der fehlenden Auswertung durch die Autor:innen der Publikationen nicht möglich war. Durch den Zusammenhang zwischen Ballaststoffen und Probiotika erklärt sich auch die Aufrechterhaltung des *Prevotella*-Enterotyps in der Interventionsgruppe während der Studie von Schaub et al. 2022: Der *Prevotella*-Enterotyp tritt vor allem bei einer ballaststoffreichen Ernährung auf, was bestätigt, dass es sich bei den zugeführten Probiotika um Ballaststoff-zersetzende Mikroorganismen handelte und die positiven Ergebnisse der Studie unterstützt (Asnicar et al. 2021).

Interessanterweise fiel bei der Analyse auf, dass sich Depressions- sowie Angstsymptome in einem stärkeren Maß verbesserten, wenn der Ausgangswert höher war, beziehungsweise die Depression oder Angstsymptomatik zu Anfang stärker ausgeprägt war. Dies könnte darauf hindeuten, dass Psychobiotika bei schwereren Depressionen wirksamer sein könnten als bei leichten Krankheitsverläufen. Diese Annahme muss allerdings in weiteren Studien näher erforscht werden, um ein abschließendes Urteil fällen zu können. Bezogen auf die zusätzlich untersuchten Symptome der Schlafqualität und der Angstsymptome konnten allerdings noch keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden, da einige Studien hierbei einen positiven Einfluss der Psychobiotika verzeichneten, während andere Studien keine Auswirkung feststellten. Ein Review aus dem Jahr 2022 von Haarhuis, Kardinaal und Kortman kam bezogen auf die Schlafqualität zum gleichen Ergebnis (Haarhuis et al. 2022) und eine

Publikation von Liu, Walsh und Sheehan stellte ebenfalls nur geringe, aber signifikante Auswirkungen von Probiotika auf Angstsymptome fest (Liu et al. 2019). Da die Theorie vermuten lässt, dass Psychobiotika durchaus einen Effekt auf diese Variablen haben können, müssen hierfür weitere Daten erhoben werden. Vor allem die Tatsache, dass Antidepressiva im Gegensatz dazu keine positive Wirkung auf die Schlafqualität haben, gibt diesbezüglich Anlass zur weiteren Untersuchung. Des Weiteren wurde in den Studien nicht auf den Neurotransmitter GABA eingegangen, der in der Theorie eine Rolle in der Pathologie von Depressionen sowie bei dem Wirkungsmechanismus von Psychobiotika spielt: Bei Depressionen liegt GABA im Plasma in reduzierter Konzentration vor, weswegen der BDNF-Spiegel und somit die Neurogenese reduziert ist (Möhler 2012). Psychobiotika können GABA erhöhen (Dinan & Cryan 2017), weshalb es von großem Interesse wäre, dieser Frage in weiteren Studien nachzugehen.

Obwohl fast alle untersuchten Studien einen positiven Effekt von Psychobiotika auf Depressionen zeigen, fällt auf, dass auch die Placebogruppe in den meisten Fällen eine Verbesserung der Symptome zeigte (s. Tab. 7). Laut Chahwan et al. 2019 lässt sich dies daraus ableiten, dass die Einnahme der Präparate und die regelmäßigen Kontrolltermine eine Routine erzeugte, die bei der Reduktion von depressiven Symptomen unterstützend wirkt. Hier bleibt die Frage offen, wie hoch der Einfluss des Placeboeffekts in diesem Fall wirklich ist.

Da die Studien einen relativ kurzen Zeitraum aufweisen, wäre die Durchführung weiterer Studien über einen längeren Zeitraum sinnvoll, um die langfristige Wirkung von Psychobiotika im Unterschied zum Placebo zu beobachten. Zudem war die Stichprobe in den untersuchten Studien vermutlich zu klein, um die Ergebnisse auf die Grundgesamtheit zu beziehen. Außerdem ist es möglich, dass der Studienzeitraum generell zu kurz war, um den Effekt der Psychobiotika auszuschöpfen. Diesbezüglich ist außerdem noch unklar, ob Psychobiotika für eine dauerhafte Wirkung permanent eingenommen werden müssen oder ob sich ab einem bestimmten Zeitpunkt eine Veränderung des Mikrobioms einstellt, die beispielsweise über die Ernährung aufrechterhalten werden kann. Auffällig war außerdem, dass die Stichprobe in allen Studien zum größten Teil aus weiblichen Teilnehmenden bestand (s. Tab. 6). Hier wäre es nötig, weitere Studien mit mehr männlichen Teilnehmenden durchzuführen, um die Ergebnisse auf beide Geschlechter beziehen zu können.

Des Weiteren muss im Fall einer dauerhaften Einnahme das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen oder eines Gewöhnungseffekts geprüft werden. In den vorliegenden Studien wurden unerwünschte Nebenwirkungen in den meisten Fällen zumindest über den kurzen Studienzeitraum beobachtet: Diesbezüglich zeigte sich die positive Beobachtung, dass keine bis nur wenige leichte mit dem Präparat assoziierte Nebenwirkungen auftraten. Dies stellt gegenüber den Antidepressiva, bei deren Einnahme zahlreiche Beschwerden festgestellt wurden, einen großen Vorteil dar.

Außerdem sind bereits Psychobiotikapräparate erhältlich, die eine höhere Konzentration an KBE enthalten (Sharma & Gupta 2021). Daher wären hier ebenfalls weitere Studien sinnvoll, die diese höher dosierten Präparate bezüglich ihrer Wirkung untersuchen, zumal die meisten in den gewählten Studien getesteten Präparate nicht primär für die Verwendung als Psychobiotika entwickelt wurden.

Eine weitere Limitation einiger Studien ist die fehlende Mikrobiomanalyse mithilfe einer Stuhlprobe. In den Studien von Chahwan et al. 2019, Reininghaus et al. 2020, Lee et al. 2021, Schaub et al. 2022 und Tian et al. 2022 wurde dies durchgeführt, jedoch nicht in den Studien von Ho et al. 2021, Kazemi et al. 2019, 2020, Ullah et al. 2022, Rudzki et al. 2019, Browne et al. 2021, Miyaoka et al. 2018 und Akkash et al. 2016. Hierdurch hätten Veränderungen in der Vielfalt des Mikrobioms erkannt werden können, die auf eine zukünftige Verbesserung der depressiven Symptome hinweisen. Insbesondere bei Rudzki et al. 2019 hätte dies eventuell zu weiterführenden Ergebnissen führen können, da hier innerhalb des Zeitraums der Studie keine signifikanten Veränderungen bezüglich der depressiven Symptome festgestellt werden konnten. Des Weiteren wurden zwar in einigen Studien Ernährungs- und Bewegungsprotokolle angewandt, jedoch wurden diese nicht in die Ergebnisse mit einbezogen. Hier hätte ein Vergleich zwischen Proband:innen mit einer ballaststoffreichen und einer ballaststoffarmen Ernährung bezüglich der Verbesserung der depressiven Symptome durchgeführt werden können, was die Bedeutung der Ernährung bezüglich der Wirkung von Probiotika hätte identifizieren können.

Während die zusätzliche Einnahme von D-Biotin in der Studie von Reininghaus et al. 2020 und von S-Adenosylmethionin bei Ullah et al. 2022 mögliche Störfaktoren gewesen sein könnten, nahmen an einigen Studien (Reininghaus et al. 2020; Rudzki et al. 2019; Schaub et al. 2022, Kazemi et al. 2019, 2020 und Miyaoka et al. 2018) Personen teil, die während der Intervention in Behandlung mit Antidepressiva waren. Dies könnte einerseits sinnvoll

gewesen sein, um die ergänzende Wirkung der Psychobiotika zu untersuchen, andererseits besteht die Möglichkeit, dass die Antidepressiva ebenfalls als Störfaktor auftraten und den Effekt der Psychobiotika veränderten, da Antidepressiva einen negativen Einfluss auf das intestinale Mikrobiom haben und mit deren Einnahme eine geringere mikrobielle Vielfalt einhergeht (McGovern et al. 2019). Durch die zusätzliche Reduktion einiger Darmmikroorganismen wegen des generellen Auftretens von Depressionen stellt sich die Frage, ob Antidepressiva aus diesem Grund in einigen Fällen nicht erfolgreich in der Behandlung der depressiven Störung sind. Auffällig ist, dass Antidepressiva *Lactobacilli* reduzieren, die laut den analysierten Studien durch ihre Funktion, Butyrat zu produzieren, antidepressiv wirken. Hierfür werden weitere Studien benötigt, die sich mit dieser Thematik beschäftigen. Eventuell könnten Antidepressiva vor diesem Hintergrund bei schweren Depressionen in Kombination mit Psychobiotika angewandt werden - im Vergleich dazu wird auch bei einer Behandlung mit Antibiotika die gleichzeitige Einnahme von Probiotika empfohlen, um einer Dysbiose vorzubeugen (Newberry 2012).

Bezogen auf diese Arbeit war eine Limitation die Datenlage, die in einem eher geringen Umfang vorhanden war. Generell wurden bereits mehr als die analysierten Studien durchgeführt, jedoch mussten viele Studien aufgrund eines Interessenkonflikts ausgeschlossen werden. Dieser ergab sich häufig daraus, dass die Studien finanziell von Unternehmen gefördert wurden, deren Präparat in der Studie getestet wurde. Zukünftig sollten hier mehr Studien durchgeführt werden, die keinen Interessenkonflikt aufweisen. Zudem ergab sich die Schwierigkeit, dass einige Studien nicht alle dokumentierten Daten im Artikel darstellten, weshalb die Daten durchgeführter Screening-Verfahren nicht mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden konnten. Des Weiteren konnte der Vergleich der Studien teilweise nicht optimal durchgeführt werden, da nicht in jeder Studie die gleichen Screening-Verfahren verwendet wurden. Diesbezüglich wäre es sinnvoll, einheitliche Vorgaben für zukünftige Studien einzuführen. Andererseits nutzten die Studien meist mehrere Screenings, wodurch die Ergebnisqualität erweitert wurde. Eine weitere Limitation ergab sich darin, dass zusammengefasst sehr viele Bakterienarten verwendet wurden, deren Wirksamkeit verglichen werden musste. Hier war es teilweise schwierig, eine überschaubare Darstellung zu finden. Insgesamt ist das Thema des intestinalen Mikrobioms aufgrund dessen hoher Vielfalt sehr komplex und es war in diesem Rahmen nicht möglich, dieses vollständig zu erfassen.

6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammengefasst lässt sich schlussfolgern, dass Psychobiotika einen positiven Effekt auf Depressionen haben, es jedoch in diesem Bereich weitere Studien benötigt, die diese Korrelation weiterhin bestätigen und verschiedene Präparate an größeren sowie heterogeneren Stichproben über einen längeren Zeitraum testen. Der pathologische Hintergrund bezüglich der Entstehung von Depressionen und die Funktionsweise der Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse stimmen größtenteils mit den positiven Ergebnisse der Studien überein. Daher könnte dieses neue Feld in der Therapie von Depressionen wichtige Möglichkeiten bieten. Zudem wurden Psychobiotika bisher nicht nur für die Therapie der Depressionen in Betracht gezogen, sondern auch für weitere psychische Erkrankungen wie Autismus-Spektrum-Syndrom, Alzheimer, Parkinson und Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (Cheng et al. 2019). Auch hier zeigen aktuelle Daten positive Ergebnisse (ebd.): Beispielsweise weisen Kinder mit Autismus-Spektrum-Syndrom ein verändertes Verhältnis der Mikroorganismen im Darm auf (Konturek & Zopf 2016). Hierbei sind häufig die Anteile von *Clostridia*, *Bacteroides* und *Desulfovibrio* erhöht und die Anteile an *Bifidobacteria* und Firmicutes erniedrigt (ebd.). Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität der Darmbarriere sowie zu einer vermehrten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (ebd.). Durch die Gabe von Psychobiotika kann auch hier das mikrobiotische Verhältnis wieder ausgeglichen werden und die autistische Symptomatik gemildert werden (Cheng et al. 2019). In dieser Arbeit konnte außerdem bereits gezeigt werden, dass Angstsymptome durch Psychobiotika verringert werden konnten; wenn auch zunächst im Rahmen von Depressionen und nicht auf eine ausgeprägte Angststörung bezogen. Hierzu existieren ebenfalls bereits Studien, welche die Wirkung von Psychobiotika auf Angststörungen untersuchen und einen positiven Effekt erzielten (Tran et al. 2019; Slykerman et al. 2017; Lew et al. 2019). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen zudem, dass eine länger andauernde Einnahme von Psychobiotika einen Vorteil gegenüber Depressionen bieten könnten, da sich einige mit Depressionen verbundene Blutmarker verbesserten und somit auf eine langfristige Verbesserung der Symptome hindeuten könnten.

Bezüglich der Forschungsfrage „Inwiefern können Psychobiotika Symptome von Depressionen mildern und eine sinnvolle Alternative für Antidepressiva darstellen?“ kann somit zusammengefasst werden, dass vor dem Hintergrund der zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen von Antidepressiva die Wirkungsweise von Psychobiotika über die Darm-

Mikrobiom-Hirn-Achse durchaus als eine mögliche Alternative angesehen werden kann, jedoch sollten diese womöglich momentan bezüglich der noch relativ jungen Studienlage eher als Unterstützung angesehen werden und vor allem bei sehr schweren Depressionen noch nicht anstelle von Antidepressiva eingesetzt werden. Die getesteten Psychobiotika zeigten jedoch vor allem größere Effekte bei schwereren Depressionen, weshalb eine alleinige Anwendung zukünftig eventuell möglich sein könnte. In die analysierten Studien wurden auch Personen einbezogen, die Antidepressiva einnahmen und es trat trotz der antibiotischen Wirkung dieser ein positiver Effekt auf, der sich nicht sichtbar von den Ergebnissen der Studien ohne Antidepressiva unterschied. Diese Kombination aus Antidepressiva und Psychobiotika könnte eine erste Möglichkeit in der Therapie von Depressionen mit Psychobiotika darstellen. Des Weiteren muss für kommende Studien, beziehungsweise für die praktische Anwendung von Psychobiotika, die Bedeutung von Präbiotika hervorgehoben werden, da die Wirkung von Probiotika wahrscheinlich ohne die Verwendung dieser weitaus geringer ausfällt. Durch die Kombination von Prä- und Probiotika können die antidepressiv wirkenden kurzkettigen Fettsäuren Butyrat, Propionat und Acetat synthetisiert werden, worauf sich die Theorie der Wirkung von Psychobiotika stützt. Zukünftig sollten Studien in diesem Feld ausschließlich Pro- und Präbiotika in gemeinsamer Anwendung untersuchen, um einen optimalen Effekt zu erzielen. Diesbezüglich sollten Nutzer:innen auch über die Rolle einer ballaststoffreichen Ernährung von $\geq 30\text{g}$ pro Tag (DGE 2021) aufgeklärt werden, die vermutlich der Einnahme von Präbiotika gleichgestellt ist.

Die Nullhypothese („Psychobiotika haben keinen Einfluss auf Symptome von Depressionen“) kann somit widerlegt werden, denn nach der Analyse der ausgewählten Studien haben Psychobiotika einen Einfluss auf Symptome von Depressionen. Die erste Hypothese („Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika Symptome von Depressionen mildern“) kann aus dem selben Grund zunächst bestätigt werden, während die zweite Hypothese („Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika langfristig zur Remission von Depressionen führen“) vorerst widerlegt werden muss, da hierfür die Studienzeiträume zu kurz angelegt waren. Die dritte Hypothese („Bei regelmäßiger Einnahme können Psychobiotika unabhängig vom Schweregrad die Symptome von Depressionen im gleichen Ausmaß mildern“) wurde ebenfalls widerlegt, da die Symptome bei einem höheren Ausgangswert in den Screening-Verfahren stärker sanken als bei einem niedrigeren Ausgangswert.

7 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die Problematik der mangelnden Wirkung von Therapiemöglichkeiten bezüglich der depressiven Störung aufgegriffen und die Annahme aufgestellt, dass die Verbindung zwischen Gehirn und intestinalem Mikrobiom eine neue Behandlungsmethode bieten könnte. Daher beschäftigt sich die Arbeit auf Grundlage der Forschungsfrage „Inwiefern können Psychobiotika Symptome von Depressionen mildern und eine sinnvolle Alternative für Antidepressiva darstellen?“ zunächst mit der Pathologie und Therapie von Depressionen und verbindet dann die Thematik mit der Funktionsweise der Darm-Mikrobiom-Hirn-Achse. Aufgrund dieser Verbindung wird die neuartige Therapie der depressiven Störung mit Psychobiotika näher beleuchtet, die bereits in Studien an Nagetieren positive Ergebnisse zeigte. Die Wirkungsweise der Psychobiotika geht unter anderem auf deren Produktion von kurzkettigen Fettsäuren zurück, wobei insbesondere Butyrat hierbei eine größere Rolle spielt. Die Arbeit analysiert im nächsten Schritt 13 verschiedene kontrollierte randomisierte Studien, die den Effekt von Psychobiotika auf depressive Symptome und teilweise auf Schlaf- und Appetitstörungen sowie Symptome einer Angststörung im Rahmen von Depressionen untersuchen. Die Studien zeigen diesbezüglich positive und teilweise signifikante Ergebnisse, jedoch auch einen hohen Placeboeffekt. Da die Studienzeiträume in allen Fällen zu kurz und die Stichproben zu klein erscheinen, werden weitere Daten benötigt, um Psychobiotika als Therapie für Depressionen oder womöglich als Alternative für Antidepressiva einsetzen zu können.

Literaturverzeichnis

- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M.R., Asemi, Z., Esmailzadeh, A., 2016. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 32, 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Ansari, F., Pourjafar, H., Tabrizi, A., Homayouni, A., 2020. The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *CPB* 21, 555–565. <https://doi.org/10.2174/1389201021666200107113812>
- Asnicar, F., Berry, S.E., Valdes, A.M., Nguyen, L.H., Piccinno, G., Drew, D.A., Leeming, E., Gibson, R., Le Roy, C., Khatib, H.A., Francis, L., Mazidi, M., Mompeo, O., Valles-Colomer, M., Tett, A., Beghini, F., Dubois, L., Bazzani, D., Thomas, A.M., Mirzayi, C., Khleborodova, A., Oh, S., Hine, R., Bonnett, C., Capdevila, J., Danzanvilliers, S., Giordano, F., Geistlinger, L., Waldron, L., Davies, R., Hadjigeorgiou, G., Wolf, J., Ordovás, J.M., Gardner, C., Franks, P.W., Chan, A.T., Huttenhower, C., Spector, T.D., Segata, N., 2021. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med* 27, 321–332. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01183-8>
- Bermúdez-Humarán, L.G., Salinas, E., Ortiz, G.G., Ramirez-Jirano, L.J., Morales, J.A., Bitzer-Quintero, O.K., 2019. From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients* 11, 890. <https://doi.org/10.3390/nu11040890>
- Blaut, M., 2016. Intestinales Mikrobiom: Grundlagen und Ernährungseinflüsse. *Diabetologe* 12, 386–393. <https://doi.org/10.1007/s11428-016-0129-y>

- Bolwig, T.G., 2014. Electroconvulsive therapy reappraised. *Acta Psychiatr Scand* 129, 415–416. <https://doi.org/10.1111/acps.12252>
- Browne, P.D., Bolte, A.C., Besseling-van der Vaart, I., Claassen, E., de Weerth, C., 2021. Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. *Sci Rep* 11, 3051. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81204-9>
- Buckman, J.E.J., Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S.D., Fearon, P., Pilling, S., 2018. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clinical Psychology Review* 64, 13–38. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.07.005>
- Chahwan, B., Kwan, S., Isik, A., van Hemert, S., Burke, C., Roberts, L., 2019. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders* 253, 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>
- Cheng, L.-H., Liu, Y.-W., Wu, C.-C., Wang, S., Tsai, Y.-C., 2019. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food and Drug Analysis* 27, 632–648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
- Choe, C.J., Emslie, G.J., Mayes, T.L., 2012. Depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 21, 807–829. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.07.002>
- Choi, K.W., Kim, Y.-K., Jeon, H.J., 2020. *Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment*, in: Kim, Y.-K. (Ed.), *Anxiety Disorders, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer Singapore, Singapore, pp. 219–235. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
- Churchill, R., Hunot, V., Corney, R., Knapp, M., McGuire, H., Tylee, A., Wessely, S., 2002. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of

brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 5. <https://doi.org/10.3310/hta5350>

Coryell, W. 2020. *Depressive Störungen*. <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/psychische-stoerungen/affektive-stoerungen/depressive-stoerungen>. Abgerufen am 30.12.2022.

Costea, P.I., Hildebrand, F., Arumugam, M., Bäckhed, F., Blaser, M.J., Bushman, F.D., de Vos, W.M., Ehrlich, S.D., Fraser, C.M., Hattori, M., Huttenhower, C., Jeffery, I.B., Knights, D., Lewis, J.D., Ley, R.E., Ochman, H., O’Toole, P.W., Quince, C., Relman, D.A., Shanahan, F., Sunagawa, S., Wang, J., Weinstock, G.M., Wu, G.D., Zeller, G., Zhao, L., Raes, J., Knight, R., Bork, P., 2018. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 3, 8–16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>

Cresci, G.A., Bawden, E., 2015. Gut Microbiome: What We Do and Don’t Know. *Nutr Clin Pract* 30, 734–746. <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>

Cryan, J.F., O’Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F.S., Boehme, M., Codagnone, M.G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A.V., Guzzetta, K.E., Jaggar, M., Long-Smith, C.M., Lyte, J.M., Martin, J.A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O’Connor, R., Cruz-Pereira, J.S., Peterson, V.L., Rea, K., Ritz, N.L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E.M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A.P., Wallace-Fitzsimons, S.E., Hyland, N., Clarke, G., Dinan, T.G., 2019. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews* 99, 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>

Deutsche Gesellschaft Für Psychiatrie Und Psychotherapie, Psychosomatik Und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ), 2015. *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare*

Depression - Langfassung, 2. Auflage. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>

DGE, 2021. *Ausgewählte Fragen und Antworten zu Ballaststoffen.* <https://www.dge.de/index.php?id=1570>. Abgerufen am 26.03.2023.

Dietch, J.R., Taylor, D.J., Sethi, K., Kelly, K., Bramoweth, A.D., Roane, B.M., 2016. Psychometric Evaluation of the PSQI in U.S. College Students. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 12, 1121–1129. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6050>

Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2017. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Psychosom Med* 79, 920–926. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000519>

Evrensel, A., Ünsalver, B.Ö., Ceylan, M.E., 2019. *Psychobiotics*, in: Kim, Y.-K. (Ed.), *Frontiers in Psychiatry, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer Singapore, Singapore, pp. 565–581. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9721-0_28

Fournier, J.C., DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Dimidjian, S., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C., Fawcett, J., 2010. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA* 303, 47. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1943>

Haarhuis, J.E., Kardinaal, A., Kortman, G.A.M., 2022. Probiotics, prebiotics and postbiotics for better sleep quality: a narrative review. *Beneficial Microbes* 13, 169–182. <https://doi.org/10.3920/BM2021.0122>

Härter, M., Klesse, C., Bermejo, I., Bschor, T., Gensichen, J., Harfst, T., Hautzinger, M., Kolada, C., Kopp, I., Kühner, C., Lelgemann, M., Matzat, J., Meyerrose, B., Mundt, C., Niebling, W., Ollenschläger, G., Richter, R., Schauenburg, H., Schulz, H., Weinbrenner, S., Schneider, F., Berger, M., 2010. *Evidenzbasierte Therapie der*

- Depression: Die S3-Leitlinie unipolare Depression*. *Nervenarzt* 81, 1049–1068. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3084-7>
- Hautzinger, M., 2008. *Depressionen*, in: Linden, M., Hautzinger, Martin (Eds.), *Verhaltenstherapiemanual*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 481–487. https://doi.org/10.1007/978-3-540-75740-5_90
- Hermida, A.P., Glass, O.M., Shafi, H., McDonald, W.M., 2018. Electroconvulsive Therapy in Depression. *Psychiatric Clinics of North America* 41, 341–353. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.001>
- Hetrick, S.E., Cox, G.R., Witt, K.G., Bir, J.J., Merry, S.N., 2016. Cognitive behavioural therapy (CBT), third-wave CBT and interpersonal therapy (IPT) based interventions for preventing depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, CD003380. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003380.pub4>
- Hiller, G., Voderholzer, U., 2012. Nebenwirkungen von Antidepressiva. *Psychiatr. Psychother. up2date* 6, 149–164. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298962>
- Ho, Y.-T., Tsai, Y.-C., Kuo, T.B.J., Yang, C.C.H., 2021. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients* 13, 2820. <https://doi.org/10.3390/nu13082820>
- Ihle, Wolfgang, Groen, Gunter, Walter, Daniel, Esser, Günter, Petermann, Franz, 2012. *Depression*. Hogrefe, Göttingen.
- Jandhyala, S.M., 2015. Role of the normal gut microbiota. *WJG* 21, 8787. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Joshi, A., 2018. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: An overview. *Psychiatr Danub* 30, 605–609.

- Julian, L.J., 2011. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res* 63, S467–S472. <https://doi.org/10.1002/acr.20561>
- Julio-Pieper, M., Dinan, T.G., 2010. *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Depression*, in: Cryan, J.F., Leonard, B.E. (Eds.), *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy*. S. Karger AG, pp. 20–31. <https://doi.org/10.1159/000319427>
- Kazemi, A., Noorbala, A.A., Azam, K., Eskandari, M.H., Djafarian, K., 2019. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* 38, 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Kazemi, A., Noorbala, A.A., Djafarian, K., 2020. Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomised clinical trial. *J Hum Nutr Diet* 33, 56–65. <https://doi.org/10.1111/jhn.12675>
- Kendler, K.S., 2020. The Origin of Our Modern Concept of Depression—The History of Melancholia From 1780-1880: A Review. *JAMA Psychiatry* 77, 863. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4709>
- Kendler, K.S., 2017. The genealogy of major depression: symptoms and signs of melancholia from 1880 to 1900. *Mol Psychiatry* 22, 1539–1553. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.148>
- Kennedy, M.S., Chang, E.B., 2020. *The microbiome: Composition and locations*, in: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier, pp. 1–42. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.08.013>

- Knuesel, T., Mohajeri, M.H., 2021. The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. *Nutrients* 14, 37. <https://doi.org/10.3390/nu14010037>
- Konturek, P.C., Zopf, Y., 2016. Darmmikrobiom und Psyche: der Paradigmenwechsel im Konzept der Hirn-Darm-Achse. *MMW - Fortschritte der Medizin* 158, 12–16. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-8304-z>
- Krollner, B., Krollner D., 2023. F32.-, *Depressive Episode*. <https://www.icd-code.de/suche/icd/code/F32.-.html?sp=Sf32>. Abgerufen am 18.12.2022.
- Lava-Parmele, S., Lava, C., Parmele, J.B., 2021. The Historical Struggles of Modified Electroconvulsive Therapy: How Anesthesia Came to the Rescue. *Journal of Anesthesia History* 7, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.janh.2021.03.001>
- Lee, H.J., Hong, J.K., Kim, J.-K., Kim, D.-H., Jang, S.W., Han, S.-W., Yoon, I.-Y., 2021. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 13, 2660. <https://doi.org/10.3390/nu13082660>
- Leonard, B.E., 2010. *The Concept of Depression as a Dysfunction of the Immune System*, in: Cryan, J.F., Leonard, B.E. (Eds.), *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy*. S. Karger AG, pp. 53–71. <https://doi.org/10.1159/000319504>
- Lew, L.-C., Hor, Y.-Y., Yusoff, N.A.A., Choi, S.-B., Yusoff, M.S.B., Roslan, N.S., Ahmad, A., Mohammad, J.A.M., Abdullah, M.F.I.L., Zakaria, N., Wahid, N., Sun, Z., Kwok, L.-Y., Zhang, H., Liong, M.-T., 2019. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition* 38, 2053–2064. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>

- Liu, R.T., Walsh, R.F.L., Sheehan, A.E., 2019. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 102, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
- Maier, A., Riedel-Heller, S.G., Pabst, A., Lupp, M., 2021. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review. *PLoS ONE* 16, e0251326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251326>
- Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. *The Lancet* 392, 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Marwood, L., Wise, T., Perkins, A.M., Cleare, A.J., 2018. Meta-analyses of the neural mechanisms and predictors of response to psychotherapy in depression and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 95, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.022>
- McGovern, A.S., Hamlin, A.S., Winter, G., 2019. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome. *Aust N Z J Psychiatry* 53, 1151–1166. <https://doi.org/10.1177/0004867419877954>
- McLean, C.P., Su, Y.-J., Carpenter, J.K., Foa, E.B., 2017. Changes in PTSD and Depression During Prolonged Exposure and Client-Centered Therapy for PTSD in Adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 46, 500–510. <https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1012722>
- Mcpherson, A., Martin, C.R., 2010. A narrative review of the Beck Depression Inventory (BDI) and implications for its use in an alcohol-dependent population. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 17, 19–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01469.x>
- MetaHIT Consortium (additional members), Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R., Fernandes, G.R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M.,

- Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., Kurokawa, K., Leclerc, M., Levenez, F., Manichanh, C., Nielsen, H.B., Nielsen, T., Pons, N., Poulain, J., Qin, J., Sicheritz-Ponten, T., Tims, S., Torrents, D., Ugarte, E., Zoetendal, E.G., Wang, J., Guarner, F., Pedersen, O., de Vos, W.M., Brunak, S., Doré, J., Weissenbach, J., Ehrlich, S.D., Bork, P., 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473, 174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Misra, S., Mohanty, D., 2019. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59, 1230–1236. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1399860>
- Miyaoka, T., Kanayama, M., Wake, R., Hashioka, S., Hayashida, M., Nagahama, M., Okazaki, S., Yamashita, S., Miura, S., Miki, H., Matsuda, H., Koike, M., Izuhara, M., Araki, T., Tsuchie, K., Azis, I.A., Arauchi, R., Abdullah, R.A., Oh-Nishi, A., Horiguchi, J., 2018. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clin Neuropharm* 41, 151–155. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000299>
- Mohajeri, M.H., La Fata, G., Steinert, R.E., Weber, P., 2018. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews* 76, 481–496. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy009>
- Möhler, H., 2012. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology* 62, 42–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.040>
- Newberry, S.J., 2012. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 307, 1959. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3507>
- Pan, S., Liu, Z.-W., Shi, S., Ma, X., Song, W.-Q., Guan, G.-C., Zhang, Y., Zhu, S.-M., Liu, F.-Q., Liu, B., Tang, Z.-G., Wang, J.-K., Lv, Y., 2017. Hamilton rating scale for

depression-24 (HAM-D24) as a novel predictor for diabetic microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients. *Psychiatry Research* 258, 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.050>

Rauwerda, N.L., Tovote, K.A., Peeters, A.C.T.M., Sanderman, R., Emmelkamp, P.M.G., Schroevers, M.J., Fleer, J., 2018. WHO-5 and BDI-II are acceptable screening instruments for depression in people with diabetes. *Diabet. Med.* 35, 1678–1685. <https://doi.org/10.1111/dme.13779>

Reininghaus, E.Z., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörkl, S., Bengesser, S.A., Fellendorf, F.T., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-Afschar, B., Schöggel, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V.S., Painold, A., Fitz, W., Wagner-Skacel, J., Brunnmayr, M., Rieger, A., Maget, A., Unterweger, R., Schwalsberger, K., Reininghaus, B., Lenger, M., Bastiaanssen, T.F.S., Dalkner, N., 2020. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 12, 3422. <https://doi.org/10.3390/nu12113422>

RKI, 2017. *Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland*. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-058>

Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., Szulc, A., 2019. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 100, 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>

Russell, G., Lightman, S., 2019. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol* 15, 525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>

Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T.G., Cryan, J.F., Burnet, P.W.J., 2016. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends in Neurosciences* 39, 763–781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>

- Schaub, A.-C., Schneider, E., Vazquez-Castellanos, J.F., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J.P.K., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A., Lang, U.E., 2022. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 12, 227. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>
- Sharma, R., Gupta, D., Mehrotra, R., Mago, P., 2021. Psychobiotics: The Next-Generation Probiotics for the Brain. *Curr Microbiol* 78, 449–463. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02289-5>
- Slykerman, R.F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J.M.D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., Mitchell, E.A., 2017. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine* 24, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>
- Tang, S.W., Helmeste, D.M., Leonard, B.E., 2010. *Antidepressant Compounds: A Critical Review*, in: Cryan, J.F., Leonard, B.E. (Eds.), *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy*. S. Karger AG, pp. 1–19. <https://doi.org/10.1159/000319425>
- Tian, P., Chen, Y., Zhu, H., Wang, L., Qian, X., Zou, R., Zhao, J., Zhang, H., Qian, L., Wang, Q., Wang, G., Chen, W., 2022. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain, Behavior, and Immunity* 100, 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.023>
- Tiller, J.W.G., 2013. Depression and anxiety. *Medical Journal of Australia* 199. <https://doi.org/10.5694/mja12.10628>

- Tran, N., Zhebrak, M., Yacoub, C., Pelletier, J., Hawley, D., 2019. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *Journal of Affective Disorders* 252, 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.043>
- Trzeciak, P., Herbet, M., 2021. Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. *Nutrients* 13, 927. <https://doi.org/10.3390/nu13030927>
- Ullah, H., Di Minno, A., Esposito, C., El-Seedi, H.R., Khalifa, S.A.M., Baldi, A., Greco, A., Santonastaso, S., Cioffi, V., Sperandeo, R., Sacchi, R., Daglia, M., 2022. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 156, 113930. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113930>
- Weiner, R.D., Reti, I.M., 2017. Key updates in the clinical application of electroconvulsive therapy. *International Review of Psychiatry* 29, 54–62. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1309362>
- World Health Organization, 2023. *Depression*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Abgerufen am 28.03.2023.
- Winter, G., Hart, R.A., Charlesworth, R.P.G., Sharpley, C.F., 2018. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Reviews in the Neurosciences* 29, 629–643. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0072>
- Wirtz, A. (Hrsg.), 2023. *Hamilton Depression Skala*. <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/hamilton-depression-skala-hamd>. Abgerufen am 01.03.23.
- Wittchen, H.-U., Robert Koch-Institut (Eds.), 2010. *Depressive Erkrankungen, Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Robert-Koch-Institut, Berlin.

Zimmerman, M., Martin, J., McGonigal, P., Harris, L., Kerr, S., Balling, C., Kiefer, R., Stanton, K., Dalrymple, K., 2019. Validity of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *Depress Anxiety* 36, 31–38. <https://doi.org/10.1002/da.22837>

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und dabei keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder gesamt noch in Teilen einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Berlin, den 31.03.2023

