

Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Science
Department Ökotrophologie

**Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Prä- und Probiotika
und der Symptomatik einer manifestierten Depression –
eine systematische Literaturrecherche**

zur Erlangung des akademischen Grades
BACHELOR OF SCIENCE

vorgelegt von:

Mija Freiberg

██████████

██████████
██████████
██████████
██████████

Studiengang:

Ökotrophologie

Erstgutachter:

Prof. Dr. Sibylle Adam

Zweitgutachter:

Prof. Dr. Anja Carlsohn

vorgelegt am:

Hamburg, 28.10.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Gender Erklärung.....	VI
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	2
1 Einleitung.....	3
2 Theoretischer Hintergrund.....	4
2.1 Depressionen.....	4
2.1.1 Prävalenz.....	5
2.1.2 Pathophysiologie.....	7
2.1.3 Symptomatik.....	10
2.1.4 Klassifikation und Diagnostik.....	10
2.1.5 Erhebungsmethoden der Symptomstärke.....	14
2.1.6 Therapie.....	15
2.1.7 Prognose.....	16
2.2 Das intestinale Mikrobiom.....	16
2.2.1 Zusammensetzung.....	16
2.2.2 Funktion.....	18
2.2.3 Einfluss der Ernährung.....	18
2.2.4 Die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse.....	19
2.2.5 Therapeutisches Potenzial von Prä- und/oder Probiotika.....	21
3 Ableitung der Forschungsfrage.....	22
4 Methodik.....	22
4.1 Suchstrategie.....	23
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
4.3 Suche in PubMed.....	25

4.4	Suche in ScienceDirect.....	27
4.5	Selektion der Studien	29
4.6	Veranschaulichung von den Identifikationsphasen der systematischen Literaturrecherche anhand eines PRISMA Flow-Charts.....	30
5	Ergebnisse.....	31
5.1	Darstellung der ausgewählten systematischen Reviews.....	32
5.1.1	Alli et al., 2022.....	32
5.1.2	Smith et al., 2021.....	32
5.1.3	Hofmeister et al., 2021	33
5.1.4	Vaghef-Mehrabany et al., 2020.....	33
5.1.5	Liu et al., 2019.....	34
5.2	Ergebnisse der relevanten Primärstudien	34
5.3	Ergebnisse der Meta-Analysen.....	35
6	Diskussion	37
6.1	Diskussion der Methodik	37
6.2	Diskussion der Ergebnisse	41
6.2.1	Präbiotika für die Symptomatik einer Depression.....	41
6.2.2	Probiotika für die Symptomatik einer Depression	41
6.2.3	Diskussion der Ergebnisse aus den Meta-Analysen.....	43
7	Schlussfolgerung	46
8	Literaturverzeichnis	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Anhang	53
	Eidesstattliche Erklärung.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz von Depression innerhalb von zwei Wochen in Deutschland nach Alter und Geschlecht in dem Untersuchungszeitraum von April 2019 bis September 2020. Die Prävalenz der Gesamtbevölkerung sowie die hohe Prävalenz bei weiblichen, jungen Erwachsenen, sind zur Verdeutlichung der Relevanz kenntlich gemacht.....	6
Abbildung 2: Prävalenz von Depressionen innerhalb von zwei Wochen in Deutschland nach Bildungsgruppe in dem Untersuchungszeitraum von April 2019 und September 2020. Die höchste Prävalenz bei der niedrigsten Bildungsgruppe ist zur Verdeutlichung der Relevanz kenntlich gemacht.	6
Abbildung 3: Gegenüberstellung der Physiologie von einer normalen Funktion der HHN-Achse (links) und einer Übersteuerung der HHN-Achse (rechts) mit der Folge einer erhöhten Cortisol-Konzentration im Blut. CRH (Corticotropinreleasing - Hormon); ACTH (Adrenokortikotropin)...	9
Abbildung 4: Beispielhafter Diagnosepfad depressiver Episoden anhand der Ausprägung verschiedener Symptome mittels der ICD-10 Kriterien. Die Diagnostik der schweren depressiven Episode, kodiert als F32xx, ist beispielhaft dunkelblau hervorgehoben.....	12
Abbildung 5: Signalübertragung der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse über den Vagusnerv mit beispielhaftem Ausgang einer Symbiose und einer Dysbiose. HHN-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse).....	21
Abbildung 6: PRISMA Flow-Chart für die Identifikation von Studien nach den, in Kapitel 4.3 und 4.4 identifizierten, Suchtermen über einen Zusammenhang von Prä- und Probiotika und der Symptomatik einer manifestierten Depression.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Interpretation und Einordnung der Scores im Rahmen symptomatischer Diagnostik einer Depression anhand verschiedener Fragebogenverfahren	15
Tabelle 2: Mikroorganismen des menschlichen Darms und ihre Relevanz anhand des mengenmäßigen Anteils.....	17
Tabelle 3: Auswahl möglicher Suchkomponente nach dem PICO-Schema	23
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der methodischen Vorgehensweise.....	25
Tabelle 5: Einzelne Suchbegriffe und Treffer in PubMed unter Verwendung der Filter.....	26
Tabelle 6: Trefferanzahl in PubMed anhand verschiedener Kombinationen der Suchbegriffe aus Tabelle 5 mit Kenntlichmachung der Auswahl durch fette Schrift.....	27
Tabelle 7: Einzelne Suchbegriffe und Treffer in ScienceDirect unter Verwendung der Filter	28
Tabelle 8: Trefferanzahl in ScienceDirect anhand verschiedener Kombinationen der Suchbegriffe aus Tabelle 7 mit Kenntlichmachung der Auswahl durch fette Schrift.....	28
Tabelle 9: Übersicht der eingeschlossenen systematischen Reviews.....	31
Tabelle 10: Übersicht über die berücksichtigten randomisierten, kontrollierten Studien mit Hilfe des PICO-Schemas	53

Abkürzungsverzeichnis

ACTH.....	<i>Adrenocorticotropes Hormon</i>
BDI.....	<i>Beck's Depression Inventory</i>
CI.....	<i>confidence interval</i>
CRH.....	<i>Corticotropinreleasing-Hormon</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
HDRS	<i>Hamilton rating scale for depression</i>
HHN-Achse.....	<i>Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse</i>
ICD-10.....	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
MDH-Achse	<i>Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse</i>
MINI.....	<i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>
PICO.....	<i>Population (Patient), Intervention, Comparison (Control), Outcome</i>
RCT	<i>Randomisierte kontrollierte Studien</i>
SMD	<i>Standartisierte mittlere Differenz</i>
ZNS	<i>Zentrales Nervensystem</i>
Z-SDS.....	<i>Zung self-rating depression scale</i>

Gender Erklärung

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Bachelorarbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

Zusammenfassung

Die Prävalenz depressiver Erkrankungen nimmt multifaktoriell bedingt zu. Betroffene erfahren einen hohen psychischen Leidensdruck. Die psychiatrische und medizinische Forschung legt den Fokus zunehmend auf das intestinale Mikrobiom als wesentlichen Einflussfaktor auf die Ätiologie und Verlauf der Erkrankung. Es bestehen Hinweise auf einen Zusammenhang der Zusammensetzung dieser und der Ausprägung depressiver Symptome. Wie bestimmte Parameter dabei welchen Einfluss nehmen, ist bislang unklar. Die vorliegende Arbeit untersucht die Möglichkeiten einer Modifikation des Darmmikrobioms anhand von Prä- und Probiotika und dessen Zusammenhang mit der Symptomatik einer Depression. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche im Zeitraum vom 09. bis 18. August 2022 in den Datenbanken *PubMed* und *ScienceDirect*, basierend auf der Grundlage der *Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien* von Cochrane durchgeführt. Eingeschlossen wurden systematische Reviews sowie solche in Kombination mit Meta-Analysen, welche präbiotische und/oder probiotische Interventionen bei erwachsenen Probanden mit der entsprechenden Diagnose untersuchten. Die Untersuchungen mussten ein randomisiertes und kontrolliertes Studiendesign besitzen sowie das Ergebnis anhand anerkannter Skalen messbar gemacht haben. Die Recherche mittels definierter Kriterien ergab 112 Publikationen, von denen fünf für die Auswertung herangezogen wurden. Die enthaltenen Primärstudien wurden auf die relevanten Parameter untersucht, woraus sich 9 Primärstudien zur Beantwortung der Forschungsfrage ergaben. Ein signifikanter Einfluss auf depressive Symptome konnte bei der Probiotika-, nicht jedoch bei der Präbiotikaintervention festgestellt werden. Die geringe Stichprobengröße und einige weitere untersuchten Parameter stellten wesentliche Limitationen dar. Um einen klinischen Nutzen der Mikrobiommodifikation zu validieren, sind weitere Studien in einem größeren Umfang von Nöten.

Abstract

The prevalence of depressive disorders is increasing because of multifactorial reasons. Affected individuals experience high psychological distress. Research is increasingly focusing on the intestinal microbiome as a major factor influencing the etiology and course of the disease. There are indications of a connection between the composition of the intestinal microbiota and the expression of depressive symptoms. The influence of certain parameters still is not explored. The present study investigates the possibilities of a modification of the intestinal microbiome by means of pre- and probiotics and its effect on the symptomatology of depression. For this purpose, a systematic literature search was conducted from 09. to 18. August in the PubMed and ScienceDirect databases based on the Cochrane *Systematic Search for Evidence Syntheses and Guidelines*. Systematic reviews and those in combination with meta-analyses, examining prebiotic and/or probiotic interventions in adult subjects with the corresponding diagnosis were included. The studies had to have a randomized and controlled study design and the results had to be measurable using valid scales. The search using defined criteria yielded 112 publications, five of which were used for the analysis. The included primary studies were examined for the relevant parameters, resulting in 10 primary studies to answer the research question. A significant effect on depressive symptoms was found within the probiotics but not within the prebiotics intervention. The small sample size and low heterogeneity of the studied parameters represented major limitations. Further studies on a larger scale are needed to validate a clinical benefit of microbiome modification.

1 Einleitung

Ob unter dem Einfluss der Pandemie, zunehmendem Leistungsdruck oder ausgelöst durch andere psychosoziale Einflüsse, eine depressive Störung unterliegt einer multifaktoriellen Ätiologie. Die Prävalenz für eine depressive Störung ist im Verlauf der letzten drei Jahre weltweit um 27,6 % angestiegen. Vor dem Beginn des Jahres 2020 lag die weltweite Prävalenz bei 2,5 % und stieg im Verlauf des selben Jahres auf 3,2 % an (Santomauro et al., 2021). In Relation zu den Zahlen weltweit, zeigt sich in Deutschland eine hohe Prävalenz für diagnostizierte Depressionen von 8,2 % (Heidemann et al., 2021). Somit ist die psychische Erkrankung epidemiologisch und mit einer stetig steigenden Anzahl an Arbeitsunfähigkeitstagen auch gesellschaftsökonomisch relevant (Knieps et al., 2021). Unter Anbetracht der unzureichend verstandenen Pathogenese der psychischen Erkrankung, rückt der Fokus eines Zusammenhangs mit dem intestinalen Mikrobiom zunehmend in den Vordergrund. Die aktuelle Studienlage gibt Hinweise darauf, dass bei Menschen mit psychischen Erkrankungen eine Veränderung des Darmmikrobioms vorliegt (Oertel & Rupprecht, 2020). Somit könnte eine unzureichende Diversität der vorhandenen Darmbakterien zu der Pathophysiologie einer Depression beitragen. Wie der Darm und das Gehirn konkret agieren, ist aktuell noch nicht vollends erforscht. Eine Modifikation der intestinalen Mikroorganismen könnte unter Anbetracht der aktuellen Forschungslage einen positiven Einfluss auf den Verlauf oder die Symptomstärke der Erkrankung nehmen. Die Gabe von lebenden Darmbakterien in Form von Probiotika sowie von Nahrungsfasern, welche die bestehenden Bakterien zur Vermehrung anregen in Form von Präbiotika, kann die Vielfalt der Mikroorganismen positiv beeinflussen (Oertel & Rupprecht, 2020). Die folgende Arbeit beschäftigt sich daran anknüpfend mit der Frage, ob ein Zusammenhang der Einnahme von Prä- und Probiotikapräparaten mit der symptomatischen Ausprägung einer depressiven Erkrankung besteht und ob sich daraus ein therapeutisches Potenzial für eine depressive Störung ableiten lässt. Das Ziel der systematischen Literaturrecherche ist ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu geben und anhand dessen die Bewertung des möglichen Zusammenhangs von Prä- und Probiotika mit den Symptomen einer manifestierten Depression.

2 Theoretischer Hintergrund

Zunächst ist zu erwähnen, dass die Zusammenhänge bezüglich der bakteriellen Zusammensetzung des menschlichen Darms sowie der physiologischen Vorgänge des Gehirns bei Depressionen noch nicht in ihren vollständigen Zügen verstanden sind. Die Idee des Ungleichgewichts des Mikrobioms als Ursache von psychischen Erkrankungen wird erst seit einigen Jahren erforscht (Oertel & Rupprecht, 2020). Die folgenden Kapitel befassen sich mit bisherigen Erkenntnissen. Zu Beginn wird die Depression als Erkrankung klassifiziert sowie epidemiologisch eingeordnet, um die Relevanz der Fragestellung zu veranschaulichen. Zum Verständnis der Zusammenhänge dienen zunächst Begriffsdefinitionen des Krankheitsbildes, anhand derer ein kurzer Einblick in die Pathophysiologie, Diagnostik sowie therapeutische Möglichkeiten gegeben wird.

Um einen möglichen Einfluss von Prä- und Probiotika zu untersuchen, wird im darauffolgenden Kapitel das intestinale Mikrobiom und seine Funktionen erläutert, der Einfluss der Ernährung betrachtet und darauf aufbauend die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse (MDH-Achse) dargestellt. Die MDH-Achse erklärt die Relevanz der Zusammensetzung von Darmbakterien im Kontext der Fragestellung. Zuletzt werden die Einflussparameter von Prä- und Probiotika und deren therapeutisches Potenzial erläutert.

2.1 Depressionen

Einige der folgenden Informationen stammen aus der nationalen Versorgungsleitlinie. Diese wurde zuletzt 2017 aktualisiert und befindet sich zum Zeitpunkt der Erstellung dieses systematischen Reviews in einer Überarbeitung. Da aktuell noch anhand der derzeit bestehenden Leitlinie gehandelt wird, wurde die zuletzt 2017 aktualisierte Version dennoch für die vorliegende Arbeit herangezogen. Sollte sich innerhalb der folgenden Informationen nach der Fertigstellung dieser Arbeit eine Änderung der Handlungsempfehlungen ergeben, sind diese entsprechend zu berücksichtigen.

Die Depression ist eine psychische Störung, bei der es zu einer pathologischen Abweichung von den als alltäglich wahrgenommenen Empfindungen und Gefühlen kommt. Die Abweichung der Gefühlslage geht mit Antriebslosigkeit und einer niedergeschlagenen Stimmungslage einher (Payk, 2021). Betroffen sind sowohl die primären Empfindungen wie beispielsweise das Vitalgefühl als auch Emotionen, welche die individuelle Persönlichkeit ausmachen. Es ist wichtig, eine Depression von alltäglichen Verstimmungen zu unterscheiden. Eine Depression zeichnet sich durch eine Antriebslosigkeit von einem unverhältnismäßigen Ausmaß, einhergehend mit weiteren pathologischen Empfindungsstörungen aus (Payk, 2021, S. 217–218). Die Symptomatik einer Depression geht oft mit einer Beschränkung der Fähigkeit den Alltag zu bewältigen einher. Auch das Selbstbewusstsein sowie die Konzentration leiden und damit zusammenhängend die Fähigkeit, auch das Berufsleben zu bewältigen. Daraus resultiert oft ein sozialer Rückzug aus dem beruflichen und familiären Um-

kreis sowie von Freunden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde [DGPPN] et al., 2015).

Die Diagnostik verläuft nach unterschiedlichen Klassifikationssystemen. Laut der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) wird die Erkrankung als unipolare depressive Störung gefasst (DGPPN et al., 2015). Nach dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) entspricht der Untersuchungsgegenstand einer Major Depressive Disorder (MDD) (Falkai, 2015). Beide diagnostischen Verfahren werden in den folgenden Studien herangezogen. Da die wesentlichen Kriterien für die Diagnostik einer Depression auf einer wissenschaftlichen Grundlage beruhen und sich weitestgehend überschneiden, sind beide Diagnosen für den Untersuchungsgegenstand gleichbedeutend. Zur Vereinfachung und Vereinheitlichung wird im Laufe dieser Arbeit überwiegend der Begriff der MDD verwendet.

2.1.1 Prävalenz

Die Daten zur Prävalenz der Depression wurden im Rahmen einer Befragung zur Erhebung der Gesundheit in Deutschland im Zeitraum der Jahre 2019 bis 2020 erhoben. Die Befragung thematisierte den psychischen Gesundheitszustand, angelehnt an die Diagnostik anhand des DSM. Dabei ergab sich eine Prävalenz depressiver Symptome in einem Zeitraum von zwei Wochen bei den weiblichen Befragten von 8,8 % sowie bei den männlichen von 7,5 % (Heidemann et al., 2021). Den Altersgruppen entsprechend ergab sich die höchste Prävalenz im jungen Erwachsenenalter, wobei Frauen wesentlich häufiger betroffen waren (siehe Abbildung 1). Eine weitere Untersuchung zeigt den Trend eines starken Anstiegs der Prävalenz bei jungen Erwachsenen im Alter von 18 – 35 Jahren. So lag die Prävalenz einer Depression in dieser Altersgruppe zwischen 1997 und 1999 bei 8,8 %. Zwischen 2009 und 2012 hatte sie sich mit einer Prävalenz von 15,6 % nahezu verdoppelt, während sie im Vergleich dazu, in der Altersgruppe von 50 bis 65 Jahren rapide gesunken ist (Bretschneider et al., 2018, S. 5). Bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Bildungsstand und einer depressiven Symptomatik lässt sich eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz bei den niedrigen Bildungsgruppen im Vergleich zu den hohen Bildungsgruppen erkennen. Die Prävalenz nimmt demnach mit absteigendem Bildungsstand zu (siehe Abbildung 2) (Heidemann et al., 2021). Die Lebenszeitprävalenz liegt sowohl national als auch international bei 16 % bis 20 % (DGPPN et al., 2015). Unabhängig von dem Leidensdruck gehen mit einer schweren Depression in den meisten Fällen Suizidgedanken einher, wodurch die Mortalität in Folge einer depressiven Störung außerordentlich hoch ist. Sie übersteigt mit mehr als 10 000 Suiziden pro Jahr, die Rate der Verkehrstoten beträchtlich (DGPPN et al., 2015). Die Erkrankung hat zudem aufgrund der Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit eine hohe wirtschaftliche Relevanz. So weisen unter Depressionen leidende Arbeitnehmer im Vergleich eine fast viermal höhere Anzahl an Arbeitsunfähigkeitstagen auf, als Arbeitnehmer ohne die psychische Erkrankung (DGPPN et al., 2015).

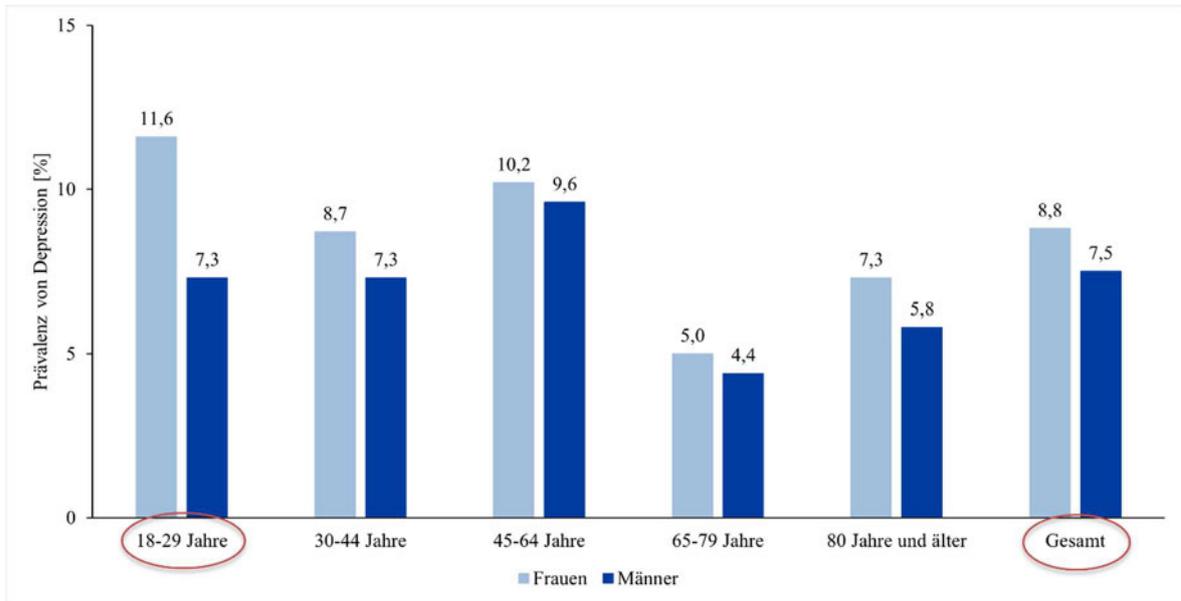


Abbildung 1: Prävalenz von Depression innerhalb von zwei Wochen in Deutschland nach Alter und Geschlecht in dem Untersuchungszeitraum von April 2019 bis September 2020. Die Prävalenz der Gesamtbevölkerung sowie die hohe Prävalenz bei weiblichen, jungen Erwachsenen, sind zur Verdeutlichung der Relevanz kenntlich gemacht.

(modifiziert nach Heidemann et al., 2021)

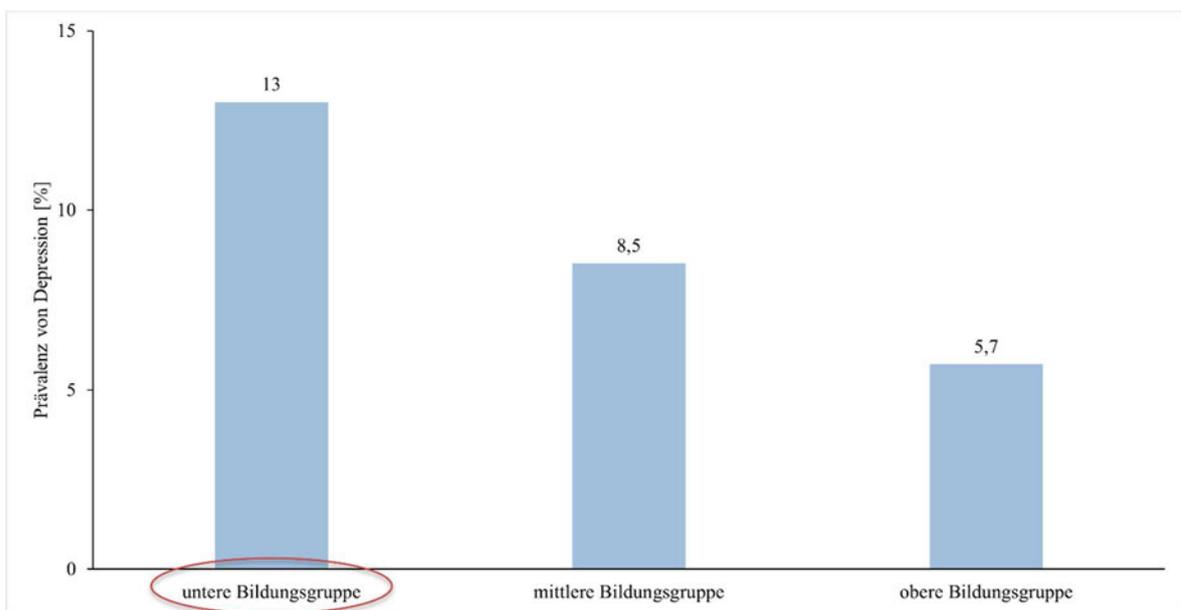


Abbildung 2: Prävalenz von Depressionen innerhalb von zwei Wochen in Deutschland nach Bildungsgruppe in dem Untersuchungszeitraum von April 2019 und September 2020. Die höchste Prävalenz bei der niedrigsten Bildungsgruppe ist zur Verdeutlichung der Relevanz kenntlich gemacht.

(modifiziert nach Heidemann et al., 2021)

2.1.2 Pathophysiologie

Die Ätiologie einer Depression ist geprägt durch multifaktorielle Einflüsse von enormer Komplexität. Es besteht nicht eine konkrete Ursache. Vielmehr handelt es sich bei einer depressiven Störung um ein Zusammenspiel psychologischer Faktoren. Darüber hinaus spielen soziale Aspekte und biologische Mechanismen eine weitreichende Rolle. Allerdings besteht noch kein vollständiger Aufschluss über die neuropathophysiologischen Vorgänge bei depressiven Störungen. Sicher ist, dass eine unzureichende Stressregulation auf hormoneller Ebene Einfluss auf die Entstehung einer Depression nimmt (Lima-Ojeda et al., 2020). Verantwortlich für die hormonelle Stressregulation ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse). Sie stellt die Interaktion zwischen den hormonbildenden Drüsen Hypothalamus, Hypophyse und der Nebennierenrinde dar. Sobald ein Stressor auf den Körper einwirkt, wird die Freisetzung des Corticotropinreleasing-Hormons (CRH) aus dem Hypothalamus, einem bestimmten Bereich im Zwischenhirn, aktiviert. Als Reaktion auf die Freisetzung von CRH, kommt es durch die Hypophyse, einer hormonbildenden Drüse im Zwischenhirn, zu einer Ausschüttung des Peptidhormons Adrenokortikotropin (ACTH). Das ACTH gelangt in den Blutkreislauf und stimuliert so die Nebennierenrinde zur Freisetzung von Glukokortikoiden, wozu das Stresshormon Cortisol zählt (Lima-Ojeda et al., 2020). Das den Glukokortikoiden zugehörige Cortisol sorgt infolge des eingetroffenen Stressors für die Fähigkeit des Körpers mit einer potenziell aufkommenden, belastenden Situation fertig zu werden. Das CRH sorgt jedoch auch für eine anschließende Regulation des Cortisols. Bei einem aufkommenden Stressor führt die damit einhergehende Ausschüttung von Cortisol zu einem Rückkopplungsmechanismus und damit wiederum zu einer Hemmung von CRH. Das CRH bildet somit gemeinsam mit dem Stresshormon einen regulierenden Kreislauf zur Koordination von auf den Körper einwirkenden Stressoren (siehe Abbildung 3, links) (Refojo & Deussing, 2012). Kommt es zu einer Übersteuerung der HHN-Achse, kann das Cortisol nur unzureichend reguliert werden. Untersuchungen zeigten ein erhöhtes Aufkommen von Neuronen im Hypothalamus, welche CRH produzieren, und zeigten außerdem einen erhöhten CRH-Spiegel bei Patienten mit Depressionen. Auch konnte nachgewiesen werden, dass sich im Gehirn depressiver Patienten weniger Bindungsstellen für das CRH befanden. Das weist auf eine zuvor erhöhte Ausschüttung von CRH und infolgedessen auf eine Anpassungsreaktion des Gehirns hin. Die HHN-Achse zeigt bei depressiven Patienten eine Überaktivität auf, einhergehend mit einer unzureichenden Rückkopplungsfunktion (siehe Abbildung 3, rechts) (Refojo & Deussing, 2012). So kann es zu einem physiologisch unzureichenden Umgang mit Stressoren kommen, was ein maßgeblicher Einflussfaktor auf die Ätiologie einer Depression ist. Es zeigt sich häufig ein von der Norm abweichend hoher Cortisolspiegel bei Patienten einer depressiven Störung. Der Cortisolspiegel und die damit einhergehende Funktionstüchtigkeit der HHN-Achse ist zusätzlich ein Indikator für die Wirksamkeit der entsprechenden Behandlungsmethode. Aktuell bestehen Indizien dafür, dass auch die MDH-Achse einen Einfluss auf die HHN-Achse neh-

men kann. Somit besteht die Möglichkeit der Einflussnahme des Darmmikrobioms auf die Ätiologie einer Depression (Lima-Ojeda et al., 2020). Untersuchungen ergaben zudem eine Entwicklung depressiven Verhaltens beim Menschen infolge der Übertragung des intestinalen Mikrobioms bei Depressionen. Daraus ergeben sich Indizien für einen Zusammenhang zwischen dem intestinalen Mikrobiom und der Entstehung einer depressiven Störung (Margolis et al., 2021). Der Mechanismus der MDH-Achse und dessen Einflussnahme auf die HHN-Achse wird in Kapitel 2.2 konkretisiert.

Über die Einwirkung der HHN-Achse hinaus bestehen weitere potenzielle pathophysiologische Faktoren für die Ätiologie einer Depression. Da für die vorliegende Fragestellung lediglich die im Zusammenhang mit dem Darmmikrobiom stehende Physiologie relevant ist, wird die Komplexität des neuropathologischen Forschungsgebietes auf die soeben beschriebenen, für die Forschungsfrage relevanten Aspekte beschränkt.

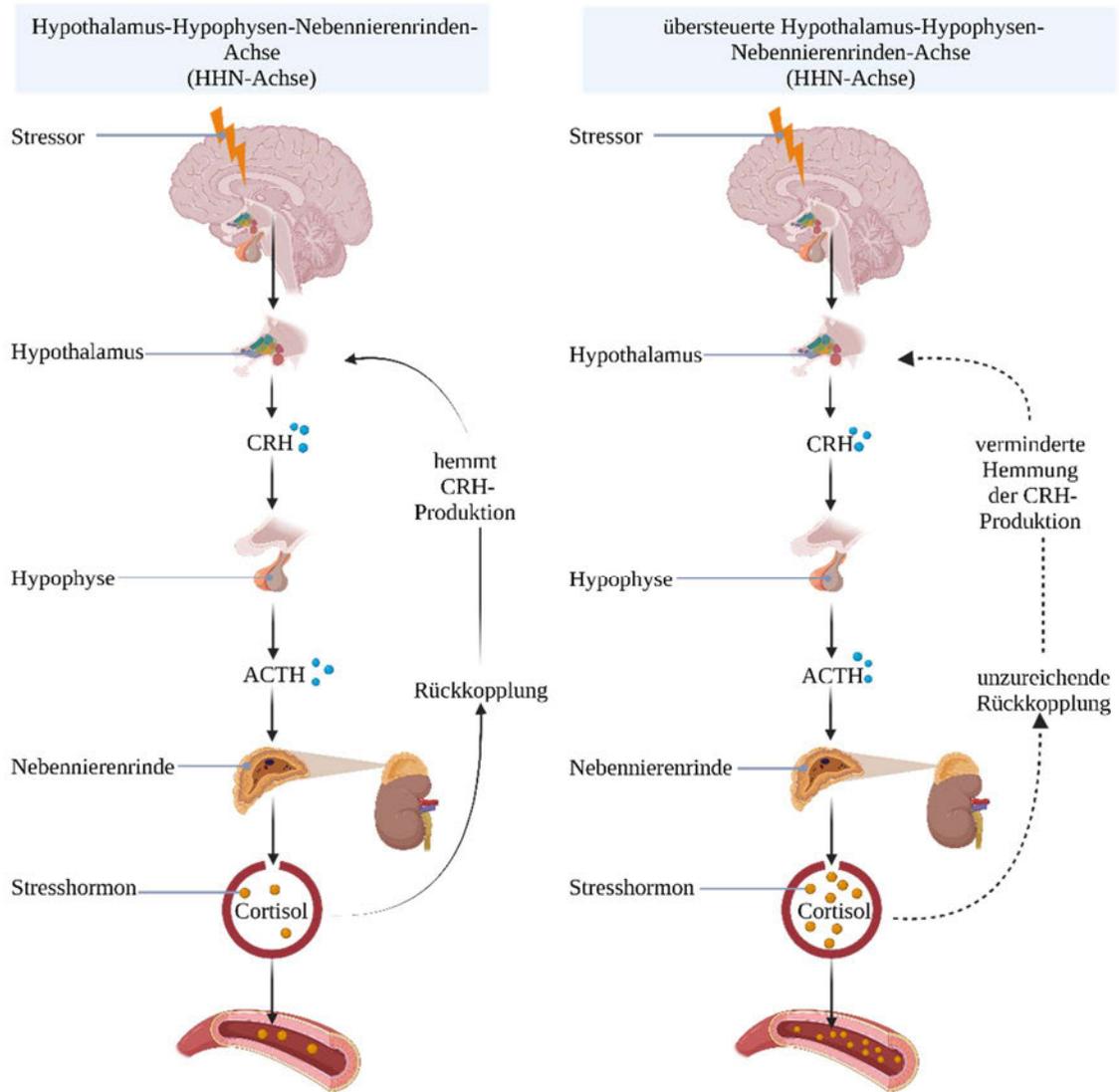


Abbildung 3: Gegenüberstellung der Physiologie von einer normalen Funktion der HHN-Achse (links) und einer Übersteuerung der HHN-Achse (rechts) mit der Folge einer erhöhten Cortisol-Konzentration im Blut. CRH (Corticotropinreleasing - Hormon); ACTH (Adrenokortikotropin).

(modifiziert nach Lima-Ojeda et al., 2020; Refojo & Deussing, 2012)

2.1.3 Symptomatik

Laut dem ICD-10 ist die Hauptsymptomatik einer depressiven Episode definiert durch „depressive, gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und durch eine Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit [...] und Aktivitätseinschränkung“ (DGPPN et al., 2015, S. 29). Die so definierte Symptomatik ist sehr facettenreich, wodurch diese sich bei jedem Individuum unterschiedlich darstellt und wahrgenommen wird. Ein Großteil der Betroffenen leiden zusätzlich unter Ängsten (DGPPN et al., 2015). Dazu bestehen Zusatzsymptome wie eine „verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit; vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen; Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit; negative und pessimistische Zukunftsperspektiven; Suizidgedanken, erfolgte Suizidhandlungen; Schlafstörungen [und] verminderter Appetit“ (DGPPN et al., 2015, S. 30).

2.1.4 Klassifikation und Diagnostik

Die Klassifikation dient der Abgrenzung unterschiedlicher Ausprägungen anhand von Symptomatik, Schweregrad und Verlauf. Die Klassifikation und Diagnostik sind hierbei in einem Kapitel zusammengefasst, da zwischen zwei Diagnosekriterien unterschieden wird. Beide diagnostischen Verfahren haben im Wesentlichen eine ähnliche Grundstruktur, weshalb Diagnosen anhand dieser unterschiedlichen Verfahren, durchaus vergleichbar sind. In Deutschland und international verläuft die Diagnosestellung meist anhand des ICD-10. In den USA wird vornehmlich nach dem DSM-5 diagnostiziert (DGPPN et al., 2015). Zusätzlich zu dem ICD-10 und DSM-5 werden aufgrund der identifizierten Literatur eine Erläuterung des DSM-IV sowie des *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) erfolgen.

Der ICD-10 sieht eine Klassifizierung von leichtgradig über mittelgradig bis hin zu einer schweren depressiven Episode vor. Um eine Diagnose stellen zu können, muss eine depressive Episode eine Zeitdauer von mindestens zwei Wochen aufweisen. Eine Ausnahme gilt bei einer schweren Depression, sofern die Symptome sehr plötzlich auftreten. Zu unterscheiden ist dabei zwischen dem Auftreten der Symptome in Episoden und einer chronischen Depression. Von Relevanz ist zusätzlich eine mögliche Wiederholung der depressiven Episoden. Dabei ist wichtig zu beachten, dass während der symptomfreien Phase kein extremes Hochgefühl auftritt, da dies wiederum einer anderen Störung und damit einhergehend einer differenten Diagnose entsprechen würde. Bei regulären depressiven Episoden kann nach jeder Episode, sofern therapeutische Maßnahmen eingeleitet sind, meist eine Verbesserung der Symptome verzeichnet werden. Bei einem sehr geringen Anteil der Erkrankten entwickelt sich ein chronischer Verlauf mit Episoden gleichbleibender Intensität (DGPPN et al., 2015). Da die schwere depressive Episode Hauptgegenstand der vorliegenden Forschungsfrage ist, wird im Folgenden lediglich die depressive Episode weiter erläutert.

Im ICD-10 befinden sich die depressiven Episoden in Kapitel F32. Innerhalb aller Schweregrade müssen die Symptome mindestens zwei Wochen anhalten, mit der Rücksichtnahme auf die soeben erwähnte Ausnahme. Um den Schweregrad zu bestimmen, werden zunächst Hauptsymptome und anschließend zusätzliche Symptome erhoben. Bestehen zu zwei Hauptsymptomen zwei Zusatzsymptome, ist von einer leichten Episode (Kapitel F32.0, ICD-10) auszugehen. Sobald sich zu zwei Hauptsymptomen drei bis vier Zusatzsymptome aufweisen lassen, ist von einer mittelschweren Episode (Kapitel F32.1, ICD-10) auszugehen. Liegen zusätzlich zu drei Hauptsymptomen vier oder mehr Zusatzsymptome vor, kann eine schwere Episode (Kapitel F32.2, ICD10) diagnostiziert werden (DGPPN et al., 2015). Die folgende Abbildung 4 veranschaulicht den Vorgang der Diagnose einer schweren, monophasischen depressiven Störung nach Kapitel F32 des ICD-10.

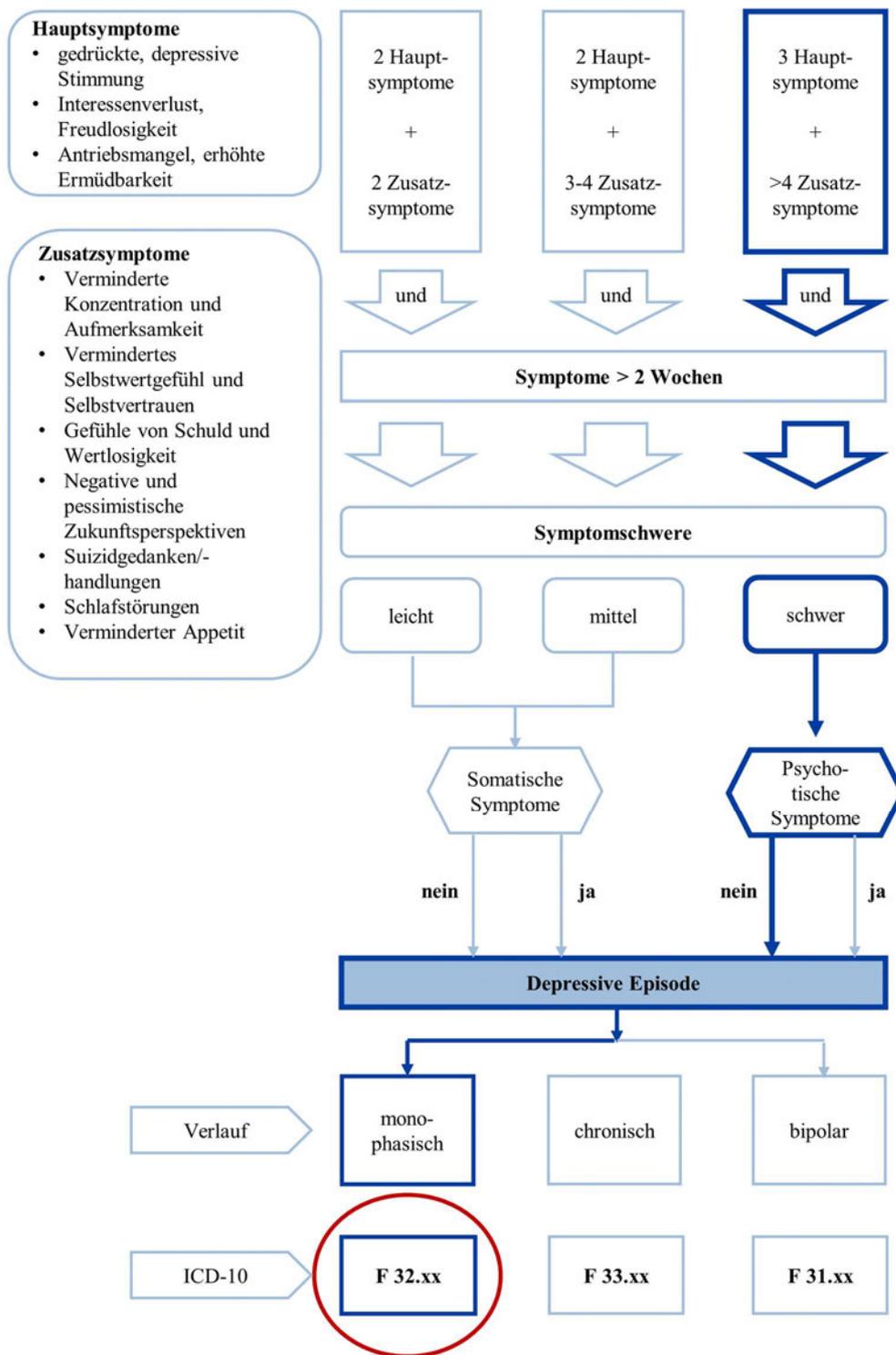


Abbildung 4: Beispielhafter Diagnosepfad depressiver Episoden anhand der Ausprägung verschiedener Symptome mittels der ICD-10 Kriterien. Die Diagnostik der schweren depressiven Episode, kodiert als F32xx, ist beispielhaft dunkelblau hervorgehoben

(modifiziert nach DGPPN et al., 2015)

Einige Studien haben sich an der Klassifikation des DSM orientiert. Dabei wurde überwiegend das DSM-IV genutzt. Diese Version des DSM wurde inzwischen überarbeitet und ist nicht mehr aktuell. Aktuell geht die Diagnostik über das DSM-5. Da sich die wesentlichen Kriterien für eine MDD grundlegend nicht geändert haben, werden im Folgenden die gleich gebliebenen Klassifikationsbestandteile erläutert und die minimalen Unterschiede, für den vorliegenden Sachverhalt irrelevant, der Vollständigkeit wegen kurz erläutert. Für eine Diagnose müssen mindestens fünf von neun möglichen Symptomen vorliegen. „Mindestens eines der Symptome ist entweder [...] depressive Verstimmung oder [...] Verlust an Interesse oder Freude“ (Falkai, 2015, S. 217). Gemäß dem DSM sind weitere Symptome solche wie Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme, verminderter oder gesteigerter Appetit. Auch Schlafstörungen oder ein übermäßiger Drang zu schlafen, gehören zu den Symptomen. Darüber hinaus sind mögliche Symptome Unruhe, Müdigkeit, Energieverlust, das Gefühl von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle. Zuletzt besteht die Möglichkeit für vermehrte Gedanken an den Tod sowie Suizidgedanken. Alle fünf Symptome müssen gleichzeitig mindestens zwei Wochen täglich auftreten. Die Symptome müssen auch zu einem merklichen Leidensdruck und einer Einschränkung der Bewältigung von sozialem und beruflichem Alltag führen. Zusätzlich muss ausgeschlossen sein, dass die Symptome durch den Einfluss von Drogen oder Medikamenten ausgelöst wurden. Es dürfen ebenso keine vergänglich manischen Phasen aufgetreten sein und nicht während einer psychotischen Störung auftreten. Die Diagnosen sind eingeteilt in den Grad ihrer Ausprägung (Falkai, 2015, S. 217–218). Für jeden Schweregrad besteht eine entsprechende Codierung. Eine relevante Änderung beim DSM-5 ist die Betrachtung der Trauer. Im Rahmen des DSM-IV galt Trauer, innerhalb von zwei Monaten nach dem Trauerfall auftretend, als Ausschlusskriterium für eine Diagnose (Saß et al., 1998). Dieses Ausschlusskriterium besteht im DSM-5 nicht mehr (Falkai, 2015, S. 218).

Ergänzend zu der Diagnostik mit dem DSM oder ICD-10 können Skalen zur Symptomerhebung herangezogen werden. Skalen können eine Diagnose validieren oder präzisieren. Eine der am häufigsten verwendeten Skalen ist die *Hamilton rating scale for depression* (HDRS) Je nach Version werden hierbei 17, 21 oder 24 Fragen, sogenannte Items, gestellt, welche sich an den Symptomen einer Depression orientieren (Hamilton, 1960). Die 17-Item Version ist die meist genutzte Skala (Cole et al., 2004). Innerhalb der Skala bestehen unterschiedliche Verfahren. Bei der 17-Item Version werden neun Fragen mit einer Bewertung von jeweils fünf Punkten (0-4) und acht Fragen mit einer Bewertung von jeweils drei Punkten (0-2) gestellt. Der Schweregrad der Depression steigt mit der Anzahl der angegebenen Punkte. Entsprechend ergibt sich innerhalb der fünf-Punkte Fragen die 0 für nicht vorhandene Symptome bis hin zur 4 für eine schwere Ausprägung. Gleiches gilt für die drei-Punkte Fragen, wobei es lediglich eine statt drei Zwischenstufen gibt. Der aus den Ergebnissen der einzelnen Fragen errechnete Score gibt Aufschluss über die Stärke der Depressivität (Hamilton, 1960). Eine konkrete Interpretation der Werte ist in Tabelle 1 zu sehen.

Ein weiteres Instrument zur Unterstützung des diagnostischen Prozesses ist das M.I.N.I. Dieses strukturierte Interview ist ein etabliertes, anerkanntes Tool in der psychiatrischen Versorgung. Das Interview stammt aus einer gemeinsamen Entwicklung von Kliniken und Psychiatern aus Europa und den USA. Entwickelt wurde es zur Unterstützung des DSM-IV und des ICD-10. Die Durchführung hat eine Dauer von ca. 15 Minuten, während der Fragebogen die 17 häufigsten psychischen Erkrankungen erfasst. Zusätzlich zu dem kurzen M.I.N.I. bestehen das M.I.N.I.-Plus, das M.I.N.I.-Screen und das M.I.N.I.-Kid (Sheehan et al., 1998). Die Konzeption der Fragen sieht eine Antwort mit „Ja“ oder „Nein“ vor. Die Fragen enthalten Beispiele für ein besseres Verständnis (Pettersson et al., 2018).

2.1.5 Erhebungsmethoden der Symptomstärke

Um eine mögliche Symptomverbesserung messbar zu machen und dementsprechend die Therapie anzupassen, werden klinische Skalen verwendet. Eine davon ist das *Beck's Depression Inventory* (BDI). Diese Skala in Form eines Fragebogens dient der Einschätzung der Symptomstärke und davon abgeleitet dem Erfolg und der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen (DGPPN et al., 2015). Es sind dazu 20 Kategorien an Aussagen mit jeweils vier Antworten, skaliert von 0 – 3, dargestellt. Entsprechend der Antworten summieren sich die Punkte und werden zu einem Score addiert (Beck et al., 2009). Die Kategorisierung der Scores ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Eine weitere Skala ist die HDRS genannt. Anders als das BDI, nutzt die HDRS eine Skala von 0 – 4 und deckt somit fünf Stufen ab. Die Kategorisierung des errechneten Scores ist ebenso der Tabelle 1 zu entnehmen (DGPPN et al., 2015). Darüber hinaus kann auch die *Zung-self-rating-depression-scale* (Z-SDS) genutzt werden. Die Erhebung anhand der Z-SDS enthält insgesamt 20 Items, welche auf einer Skala von 1 – 4 bewertet werden. Die Höhe der Punktzahl ist abhängig von der Häufigkeit des Auftretens. Dabei ist jeweils die Hälfte positiv oder negativ formuliert. Die resultierende Punktzahl gibt Aufschluss über das Ausmaß der Symptomatik (siehe Tabelle 1) (Zung, 1965). Die Skala spiegelt die Inhalte der anerkannten Verfahren überwiegend wider, entspricht jedoch nicht den in der Leitlinie anerkannten Verfahren zur Erhebung der Symptomstärke.

Tabelle 1: Interpretation und Einordnung der Scores im Rahmen symptomatischer Diagnostik einer Depression anhand verschiedener Fragebogenverfahren

Testverfahren	Wertebereiche
Beck-Depressions-Inventar (BDI)	<p>< 10 = klinisch unauffällig oder remittiert</p> <p>10-19 = leichtes depressives Syndrom</p> <p>20-29 = mittelgradiges depressives Syndrom</p> <p>≥ 30 = schweres depressives Syndrom</p>
Hamilton-Depressions-Rating-Skala (HDRS)	<p>< 8 = klinisch unauffällig oder remittiert</p> <p>9-16 = leichtes depressives Syndrom</p> <p>17-24 = mittelgradiges depressives Syndrom</p> <p>≥ 25 = schweres depressives Syndrom</p>
Zung self-rating depression scale (Z-SDS)	<p>25 – 49 = klinisch unauffällig</p> <p>50 – 59 = leichte depressive Symptome</p> <p>60 – 69 = mittelgradige depressive Symptome</p> <p>70 = schwere Symptome</p>

(modifiziert nach Beck et al., 2009; DGPPN et al., 2015; Zung, 1965)

2.1.6 Therapie

Die Therapieziele einer diagnostizierten Depression, egal ob leicht, mittel-schwer oder stark, bestehen grundlegend in der Minimierung der Symptomatik. Des Weiteren soll eine Verminderung der Mortalität durch Suizid sowie die Fähigkeit zur Teilhabe am sozialen und beruflichen Dasein wiederhergestellt werden. Bestenfalls kann die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs reduziert werden (DGPPN et al., 2015). Die konkrete Behandlungsmethode wird individuell nach Schweregrad der Depression und nach Absprache mit dem Patienten gewählt. Grundlegend gliedert sie sich laut S3-Leitlinie für unipolare Depression in die „Akuttherapie, die Erhaltungstherapie und die Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe“ (DGPPN et al., 2015, S. 46). Sobald die Symptomatik eine Abnahme von 50 % im Vergleich zu der Anfangssituation aufweist, geht man von einem Anschlagen der Therapie aus. Eine Möglichkeit ist eine medikamentöse Therapie. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer Psychotherapie oder eine Kombination beider. Zusätzlich können ergänzende Therapieformen, wie beispielsweise eine Licht-, Bewegungs- oder Kunsttherapie eingesetzt werden (DGPPN et al., 2015).

2.1.7 Prognose

Die Prognose bei einer Depression ist individuell unterschiedlich. Dennoch lässt sich sagen, dass die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens der Erkrankungen immer bestehen bleibt. Demnach besteht eine Lebenszeitprävalenz für ein erneutes Auftreten einer depressiven Episode von 50 %. Eine Depression verläuft meist in Episoden von sechs bis acht Wochen, wobei heutige therapeutische Verfahren die Episoden im Schnitt verkürzen (DGPPN et al., 2015). Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls mit der Dauer der vorherigen Episode. Die Remissionsrate liegt nach drei Monaten bei ca. 50 %. Die Remissionsrate sinkt in Abhängigkeit der Zeit und liegt nach zehn Jahren noch bei 7 %. Eine Restsymptomatik verbleibt in den meisten Fällen eines langjährigen Krankheitsverlaufs. Ein chronischer Verlauf entwickelt sich bei ca. 15 – 20 % der Patienten mit einer anhaltenden Dauer von mindestens zwei Jahren (DGPPN et al., 2015).

2.2 Das intestinale Mikrobiom

Der Begriff „intestinal“ stammt aus dem lateinischen und bedeutet „zum Darmkanal gehörend“ (Kunkel-Razum et al., 2020, S. 603). Im Zusammenhang mit dem Begriff „Mikrobiom“ beschreibt das intestinale Mikrobiom die Gesamtheit aller Mikroorganismen des Darms. Dem zugehörig sind nicht lediglich Bakterien, sondern auch Viren, Pilze sowie Methan-produzierende Archaeen. Die Summe der Gene, welche das intestinale Mikrobiom beherbergt, übersteigt die des menschlichen Organismus um den Faktor 100 (Qin et al., 2010).

2.2.1 Zusammensetzung

Die Zusammensetzung des Mikrobioms ist nicht konstant, sondern variabel und verändert sich im Laufe des Lebens in Abhängigkeit verschiedener Einflüsse. Mit Hilfe der DNA-Sequenzierung konnten in dem Mikrobiom eines Individuums 150 bis 400 Spezies identifiziert werden (Lloyd-Price et al., 2016). In der Gesamtheit von Billionen von Mikroorganismen bestehen aerobe und anaerobe Bakterien. Den Großteil davon stellen anaerobe Bakterien dar, da die Konzentration an Sauerstoff im Darm sehr gering ist. Den mengenmäßig größten Anteil der Bakterienstämme machen Firmicutes und Bacteroidetes aus (Lloyd-Price et al., 2016). Bakterien des Stammes Firmicutes sind gram-positiv und meist Endosporen bildend. Die Bakterien des Stammes Bacteroidetes sind gram-negative meist stäbchenförmige Bakterien. Darüber hinaus gibt es Proteobacteria und Actinobacteria. Auch vorkommend sind die Stämme Fusobacteria und Verrucomicrobia. Insgesamt bewohnen sechs übergeordnete Stämme, so genannte Phyla, den Darm. Die den Phyla zugehörigen Gattungen und ihre mengenmäßige Ausprägung sind der folgenden Tabelle 2 zu entnehmen (Lima-Ojeda et al., 2020).

Tabelle 2: Mikroorganismen des menschlichen Darms und ihre Relevanz anhand des mengenmäßigen Anteils

Domäne	Phylum	Ordnung	Gattungen	Anteil
Bakterium	Firmicutes	Clostridiales	Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Roseburia, Butyrivibrio, Coprococcus, Anaerostipes, Dorea, Blautia, Faecalibacterium, Subdoligranulum, Lachnospira	< 50 %
		Lactobacillales	Lactobacillus, Enterococcus, Streptococcus	
	Bacteroidetes	Bacteriales	Bacteroides, Parabacteroides, Prevotella, Pophyromonas, Alistipes	< 40 %
	Proteobacteria	Enterobacteriales	Escherichia, Enterobacter, Citrobacter	< 2 %
		Desulfovibrionales	Desulfovibrio, Bilophila	
	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacterium	< 10 %
		Coriobacteriales	Atopobium, Collinsella, Adlercreutzia, Slackia, Eggerthella	
	Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacterium	< 2 %
	Verruco- microbia	Verrucomicrobiales	Akkermansia	< 3 %
Archaea	Euryarchaeota	Methanobacteriales	Methanobrevibacter, Methanosphaera, Methanomassiliicoccus	< 1 %

(modifiziert nach Blaut, 2015)

Sofern die Bakterien im Darm eine ausreichende Diversität aufweisen, kann von einer Symbiose vom Menschen als Wirt und dem Mikrobiom des Darms ausgegangen werden. Besteht jedoch eine unzureichende Diversität und somit ein Ungleichgewicht einzelner Bakterien oder Bakterienstämme, entsteht eine Dysbiose. Eine solche Dysbiose bringt Regulationsmechanismen, wie beispielsweise die HHN-Achse, ins Ungleichgewicht und kann zu der Entstehung weiterer Erkrankungen beitragen (Lima-Ojeda et al., 2020). Untersuchungen haben bei gesunden Menschen überwiegend eine hohe Diversität der sich im Darm befindenden Bakterien gezeigt (Qin et al., 2010). Zusätzlich ist bewiesen, dass einer der wesentlichen Funktionen des Mikrobioms neben der Verdauung und der Aufrechterhaltung des Immunsystems die Verknüpfung von zentralem Nervensystem (ZNS) und dem enterischen Nervensystem ist (Bischoff, 2019).

2.2.2 Funktion

Eine Symbiose des Darmmikrobioms gewährleistet die Aufrechterhaltung essenzieller physiologischer Prozesse. Eine relevante Aufgabe einiger Darmbakterien ist die Fermentation unverdaulicher Ballaststoffe zu kurzkettigen Fettsäuren, welche den Organismus mit Energie versorgen. Sie übernehmen ebenfalls protektive Funktionen, wie die Hemmung von Pathogenen (Biesalski et al., 2018, S. 319–320). Ebenso relevant ist die Bildung der Darmbarriere. Eine intakte Darmbarriere sorgt für die Aufnahme essenzieller Nährstoffe und Vitamine. Zusätzlich verhindert sie das Eindringen von Mikroben und übernimmt somit eine wichtige immunologische Funktion. Darüber hinaus gewährleistet sie eine immunologische Toleranz gegenüber den Mikroorganismen des Darms und sorgt somit für die Aufrechterhaltung einer Symbiose von dem Darmmikrobiom und dem menschlichem Organismus. Eine aus dem Gleichgewicht geratene Besiedelung des Darms kann wesentlich zu dem Verlauf von Stoffwechselerkrankungen sowie zu Immunpathologien beitragen (Biesalski et al., 2018, S. 319–320).

2.2.3 Einfluss der Ernährung

S.C. Bischoff beschreibt die Nahrung als „der wichtigste Regulator des intestinalen Mikrobioms“ (Bischoff, 2019, S. 173). Die Bakterien des Darms werden mit den vom Menschen zugeführten Nahrungsmitteln gefüttert. Problematisch sind zu der empfohlenen Mischkost konträre, einseitige Ernährungsformen, wie beispielsweise eine überwiegend karnivore Ernährungsweise. Das Darmmikrobiom passt sich stetig dem ihm zur Verfügung stehenden Nahrungsangebot an. Daraus ergibt sich, dass sich jeweils die Stämme vermehren welche über, entsprechend der Nahrungszufuhr notwendigen, Metabolisierungskapazitäten verfügen. Diejenigen Spezies, welche über diese Fähigkeit nicht verfügen, nehmen in ihrer Häufigkeit ab (Bischoff, 2019). So besteht ein Zusammenhang einer vielfältigen Ernährung und einem vielfältigen Vorkommen von Bakterienspezies im menschlichen Darm. Von der Diversität der Bakterien hängt die Funktionalität der physiologisch relevanten Prozesse, wie das Immun- und Nervensystem ab. Untersuchungen haben gezeigt, dass

Stoffwechselprozesse besser unter dem Einfluss von Substanzen, die bei der Verdauung von Ballaststoffen entstehen, verlaufen. Es bestehen ebenso Hinweise auf einen potenziellen Einfluss dieser Stoffwechselprodukte auf die neurologische Funktion (Bischoff, 2019). Der Grad der mikrobiellen Diversität bestimmt die Qualität der Immunabwehr und der Verdauung (Bischoff, 2019). Ein Beispiel für die enorme Auswirkung der Ernährungsweise auf das Darmmikrobiom zeigt eine italienische Studie. Sie untersuchte das Mikrobiom von Kindern aus sich unterscheidenden Esskulturen. Das Ergebnis kann anhand des Bakterienstammes *Bacteroidetes*, welcher besonders Polysaccharide abbaut, veranschaulicht werden. Kinder aus einem Land in Westafrika, in dem die Ernährung sehr ballaststoffreich ist und überwiegend auf Gemüse, Getreide und wenig Fleisch basiert, besaßen einen Anteil von 73 % dieses Bakterienstammes. Europäische Kinder, die mit einem geringen Anteil an Ballaststoffen, wie Weißmehlprodukte und Fleisch ernährt wurden, besaßen hingegen lediglich einen Anteil von 27 % dieses Stammes (Filippo et al., 2010). Daraus ergibt sich ein bedeutender Einfluss der Ernährung auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms. Anhand des Grades der vorhandenen Diversität resultiert wiederum die Funktionalität der Nährstoffresorption. Je vielfältiger das Mikrobiom mit gesunden Nähr- und Ballaststoffen versorgt wird, desto besser können essenzielle Mikronährstoffe und Vitamine resorbiert werden und zu einem funktionstüchtigen Organismus beitragen (Bischoff, 2019). Die Zusammensetzung der Bakterien im Darm kann modifiziert und im Regelfall eine Symbiose wieder hergestellt werden. Allerdings verhält es sich hierbei ähnlich, wie bei epigenetischen Mechanismen. Besteht eine Dysbiose über mehr als vier Generationen, ist die Chance einer Modifikation verringert. Die Möglichkeiten einer Modifikation zur Wiederherstellung einer Symbiose sinkt in Abhängigkeit vom Zeitraum des vorherrschenden Ungleichgewichts (Bischoff, 2019).

2.2.4 Die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse

Die Mechanismen der MDH-Achse sind komplex und bei weitem nicht vollständig verstanden. Sie stellt eine bidirektionale Verbindung zwischen dem Nervensystem des Darms und dem ZNS dar (Lima-Ojeda et al., 2017). Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Gesundheit des Darms und der des Gehirns festgestellt werden. Somit gehen gastrointestinale Störungen mit Störungen des ZNS, psychischen Symptomen sowie psychiatrischen Diagnosen einher. Moderne Bildgebungsverfahren zeigten eine Aktivierung von bestimmten Regionen im Gehirn, welche für die Regulation von Emotionen verantwortlich sind, infolge von Darmreizen. Darüber hinaus konnten Studien feststellen, dass bei Menschen mit Depressionen ein signifikant höheres Risiko bestand, zusätzlich ein Reizdarmsyndrom zu entwickeln. Dieser Zusammenhang besteht auch andersherum. Die Depressionswerte von Reizdarmpatienten waren meist signifikant erhöht. (Margolis et al., 2021). Forschungen mit Säuglingen und Kleinkindern zeigten einen Zusammenhang der Diversität von Mikroorganismen im Darm mit der kognitiven und motorischen Entwicklung sowie weiteren Fähig-

keiten der Kinder. Alles deutet auf einen Zusammenhang von der Zusammensetzung des Darmmikrobioms und neuronalen Prozessen hin (Margolis et al., 2021).

Heute ist klar, dass eine Verbindung zwischen Darm- und Gehirnaktivität besteht. Diese bidirektionale Verbindung entsteht über den Vagusnerv, welcher vom Gehirn bis in den Gastrointestinaltrakt verläuft und somit die wichtigste Brücke zwischen Darm und Gehirn darstellt (Margolis et al., 2021). Der Vagusnerv besteht zu 80 % aus afferenten Neuronen, welche Informationen vom GIT zum ZNS leiten. Die anderen 20 % sind efferente Neuronen, welche Informationen vom ZNS zum GIT hinleiten (Cryan et al., 2019). Die Darmbakterien des intestinalen Mikrobioms produzieren durch mikrobielle Fermentation bei der Verdauung von Nahrungsbestandteilen bakterielle Stoffwechselprodukte, wie kurzkettige Fettsäuren. Diese Metabolite scheinen vom Vagusnerv wahrgenommen zu werden und steuern wichtige Prozesse, wie die Motilität und Entzündungsprozesse (Margolis et al., 2021). Der Vagusnerv endet mit seiner Verästelung im Darm. Es bestehen drei verschiedene Arten von Nervenenden des Vagusnervs. Sie nehmen Dehnungen sowie Spannungen der Darmwände wahr. Auch Nebenprodukte der Bakterien, Hormone und Neurotransmitter werden von ihnen erkannt (Cryan et al., 2019). Auf den Nervenfasern des Vagusnervs befinden sich zusätzlich bestimmte Rezeptoren, beispielsweise für Serotonin, auch als „Glückshormon“ bezeichnet. Man geht davon aus, dass diese ‚Schaltzentrale‘ ein relevanter Einflussfaktor für die Stimmung und damit einhergehend auch für Verhaltensstörungen und Verstimmungen ist (Margolis et al., 2021). Je nach Darmabschnitt reagieren spezifische Rezeptoren auf unterschiedliche Moleküle, welche das Vorhandensein von Inhalt im Lumen signalisieren. Das Entstehen von Hunger und Sättigung infolge der Signalübertragung vom Darm zum Gehirn ist lediglich ein Beispiel für das Zusammenspiel des GIT und dem Gehirn. Da das Darmmikrobiom diese Signalübertragung zu beeinflussen scheint, wird es als Teil der MDH-Achse betrachtet. Untersuchungen konnten bei Veränderungen von Kognition und Verhalten eine Dysbiose des intestinalen Mikrobioms feststellen (Lima-Ojeda et al., 2017). Eine wichtige Rolle für die Interaktion von Darm und Gehirn spielt die im Kapitel 2.1.2 erläuterte HHN-Achse. Eine Dysbiose des Darmmikrobioms nimmt einen negativen Einfluss auf die HHN-Achse und kann zu einer Übersteuerung dieser und somit zu einer Dysfunktion der Stressregulation beitragen. Wie groß jedoch dieser Einfluss ist und welche konkreten Bedingungen des Mikrobioms dabei vorliegen, ist bislang nicht ausreichend erforscht, um spezifische Aussagen treffen zu können. Bereits ein Ungleichgewicht der Darmbakterien in der postnatalen Phase kann die Entwicklung der HHN-Achse negativ beeinflussen und somit auch den frühkindlichen, physiologischen Umgang mit Stress. Andersherum bedingt Stress indirekt die Zusammensetzung des Mikrobioms. Eine manifestierte Depression geht demnach oftmals mit einer dafür typischen Zusammensetzung der Darmbakterien einher (Lima-Ojeda et al., 2017). Leidet ein Patient an Depressionen, konnte ein verringertes Aufkommen spezifischer Bakterienpopulationen beobachtet werden. Aktuell besteht auch hier noch kein weiterer Aufschluss über die Richtung von

Ursache und Wirkung dieses Zusammenhangs. Demnach ist nicht klar, welche Parameter konkret modifiziert werden müssten. Sicher ist jedoch, dass eine gegenseitige Einflussnahme von Darmmikrobiom und psychischer Gesundheit besteht (Lima-Ojeda et al., 2020).

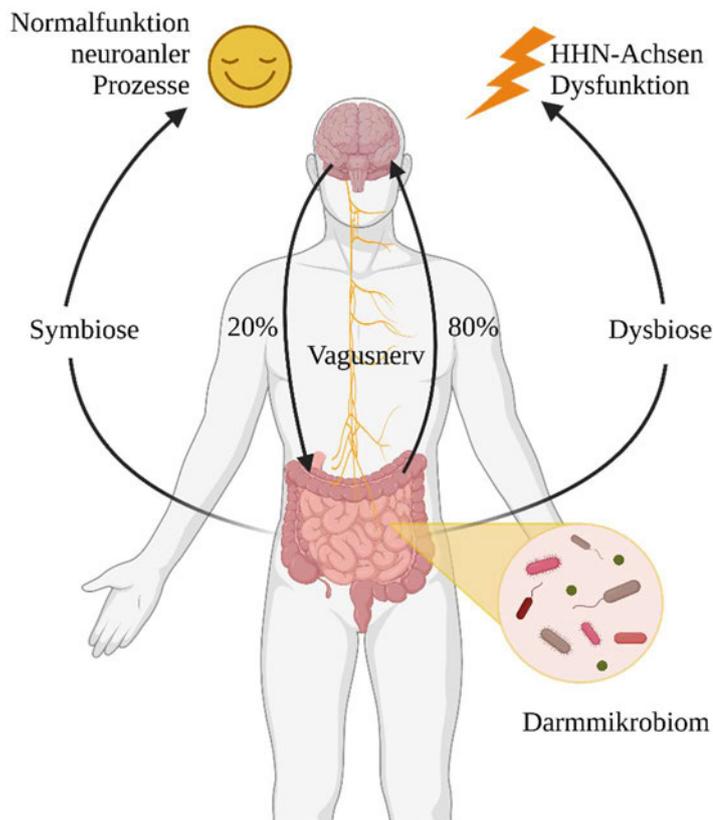


Abbildung 5: Signalübertragung der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse über den Vagusnerv mit beispielhaftem Ausgang einer Symbiose und einer Dysbiose. HHN-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse).

(angelehnt an die Inhalte von Cryan et al., 2019; Lima-Ojeda et al., 2017)

2.2.5 Therapeutisches Potenzial von Prä- und Probiotika

Probiotika sind Zusammensetzungen lebender Mikroorganismen, welche in einigen Lebensmitteln enthalten sind und als Supplement verabreicht werden können (Zhong et al., 2017). Präbiotika sind Ballaststoffe bzw. bestimmte Nahrungsfasern wie beispielsweise die Galaktooligosaccharide. Diese sind den Darmbakterien zugänglich und regen so zu einer erhöhten Aktivität oder sogar zu einem schnelleren Wachstum dieser an (Holmes et al., 2022). Vor allem Probiotika haben sich im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen bereits als wirksame Modifikatoren mit therapeutischer Wirkung erwiesen (Lima-Ojeda et al., 2020). Diese Wirkung zeigte sich sowohl bei intestinalen als auch bei extraintestinalen Erkrankungen. Evidenz besteht vor allem für infektiöse Diarrhöen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie für das Reizdarmsyndrom. Auch die Studienlage für extraintestinale Erkrankungen verbessert sich (Biesalski et al., 2018, S. 574–575). Die aktuell

bestehenden wissenschaftlichen Theorien bezüglich der therapeutischen Wirkung auf neurologische Prozesse stehen dagegen erst am Anfang. Es zeigt sich bereits eine positive Beeinflussung auf die Stimmungslage unter dem Einfluss von Lactobacillus (Stamm: Firmicutes), welcher den Probiotika zugeordnet wird. Die aktuelle Studienlage ist vielversprechend, benötigt jedoch einer Auseinandersetzung von höherer Intensität. Konkrete Schlüsse können demnach noch nicht gezogen werden, da es an weitreichender Forschung anhand klinischer Humanstudien bedarf (Lima-Ojeda et al., 2020).

3 Ableitung der Forschungsfrage

Erst seit kurzer Zeit wird das intestinale Mikrobiom in den Einflussbereich neurologischer Aspekte integriert. Die Hinweise auf ein verändertes Mikrobiom im Zusammenhang neurologischer sowie psychiatrischer Erkrankungen, sind nicht eindeutig. Fraglich ist, ob die beobachtete Veränderung in Form einer Dysbiose als Ursache oder als Folge psychischer Erkrankungen auftritt (Oertel & Rupprecht, 2020). Die Studienlage belegt inzwischen den präventiven Einfluss einer Modifikation des Mikrobioms anhand der Zufuhr von Probiotika auf eine Vielzahl an Erkrankungen (Biesalski et al., 2018, S. 575–577). Betrachtet man nun diese Forschungsansätze zur Modifikation des intestinalen Mikrobioms in Kombination mit den Theorien zur MDH-Achse, ergibt sich daraus ein weiterer Forschungsansatz. Da es ebenfalls Hinweise auf eine veränderte Zusammensetzung der Darmbakterien bei Patienten psychischer Erkrankungen gibt, könnte der therapeutische Ansatz zur Modifikation der Bakterienzusammensetzung, hin zu einer Wiederherstellung einer Symbiose, die Symptomatik einer Depression verbessern. Aufgrund der epidemiologischen Relevanz von Depressionen und der damit einhergehenden Auswirkung auf die Gesundheit der Bevölkerung in Kombination mit dem aktuellen Forschungsstand, ergibt sich der folgende Untersuchungsgegenstand:

Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Prä- und Probiotika und der Symptomatik einer manifestierten Depression

4 Methodik

Die vorliegende Arbeit zur Untersuchung des Zusammenhangs von Prä- und Probiotika mit der Symptomatik einer Depression basiert auf einer systematisch durchgeführten, qualitativen Analyse bestehender Literatur zur Anfertigung eines systematischen Reviews. Diese wurde im Zeitraum von 09. bis 18. August 2022 auf der Grundlage der *Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien von Cochrane* (Cochrane Deutschland Stiftung et al., 2020), sowie eine Verbildlichung nach *PRISMA* (Page et al., 2021) durchgeführt. Sie dient der Zusammenfassung bisher publizierter Reviews unter der Berücksichtigung vorab festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien, abgeleitet von dem Forschungsvorhaben. Wegen des hohen Aufkommens bereits bestehender Übersichtsarbeiten, werden anhand der nachfolgend beschriebenen Methodik zunächst systematische Reviews und

anschließend deren Primärstudien anhand definierter Kriterien untersucht. Zusätzlich werden Meta-Analysen herangezogen, um statistische Zusammenhänge und deren Auswirkung auf die Ergebnisse zu betrachten. Mit Hilfe der durchgeführten Methodik können relevante Ergebnisse, für die Beantwortung der vorliegenden Forschungsfrage identifiziert werden.

4.1 Suchstrategie

Die Recherche relevanter Übersichtsarbeiten fand auf der wissenschaftlich-medizinischen Onlinedatenbanken *PubMed* sowie auf der Onlinedatenbank *ScienceDirect* statt. Sprachlich beschränkt sich die Suche auf englischsprachige sowie deutschsprachige Publikationen. Die Suchstrategie basiert auf den Komponenten des *PICO*-Schema (*Population (Patient), Intervention, Comparison (Control), Outcome*). Das Schema kann zusätzlich den Studientyp integrieren. Dieser wird in die Suche nach dem *PICO*-Schema nicht integriert, da das Studiendesign eines RCT bei der vorliegenden Forschungsfrage obligatorisch ist und somit nicht konkret definiert wird (Cochrane Deutschland Stiftung et al., 2020). In dem Fall der vorliegenden Fragestellung stellt die *Population* Patienten mit einer manifestierten Depression dar. Die *Intervention* ist die Zufuhr von Prä- und Probiotika. Das *C* für *Comparison* steht hier für den Vergleich der Probanden mit einer Kontrollgruppe anhand eines Placebos. Das *O* für *Outcome* stellt die Veränderung der Symptomatik in Folge der Intervention dar. Die Suchkomponente anhand des *PICO*-Schemas ist in Tabelle 3 dargestellt. So ergeben sich schematisch vier Suchkomponenten. Anhand der Suche unter Anwendung der Boole'schen Operatoren und der Parenthese, ergeben sich nachfolgend in den Kapiteln 4.3 und 4.4 die Suchschemata in den Datenbanken.

Tabelle 3: Auswahl möglicher Suchkomponente nach dem PICO-Schema

Suchkomponente	MeSH – Terms (Medical Subject Headings)
1. P/Population (Patient)	(depression) OR („clinical depression“) OR („diagnosed depression“) OR (adults)
	AND
2. I/Intervention	(probiotic) OR (prebiotic)
	AND
3. C/Comparison	(control)
	AND
4. O/Outcome	(symptoms)

(modifiziert nach Blümle et al., 2020)

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um eine Selektion der Treffer vornehmen zu können, wurden entsprechende Kriterien formuliert. Jegliche identifizierte Literatur wurde anhand der folgenden Kriterien auf ihre Eignung überprüft. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien sind der Übersicht halber in Tabelle 4 aufgelistet. Die Einschlusskriterien sind mit dem Buchstaben „E“, sowie die Ausschlusskriterien mit dem Buchstaben „A“ abgekürzt. Die Überprüfung entsprach dabei der Reihenfolge der in Tabelle 4 aufgeführten Nummerierung.

Es hat sich herausgestellt, dass die thematische Datenlage umfangreich ist. Aufgrund dessen wurde das Kriterium (E1) festgelegt, welches lediglich systematische Reviews einschließt. Reviews, Buchkapitel und weitere Veröffentlichungen gelten somit als Ausschlusskriterium (A1). So kann ein weitreichenderer Überblick über die aktuelle Datenlage gegeben werden. Eine erste Literaturrecherche hat ergeben, dass oft eine Mehrzahl an psychischen Krankheitsbildern in Bezug auf Prä- und Probiotika innerhalb einer Publikation untersucht werden. Kriterium (E2) dient dazu, den Fokus auf die Diagnose einer Depression zu erhalten. Es setzt voraus, dass eine Depression als klinisch manifestierte Erkrankung entsprechend einer validierten Diagnostik oder entsprechenden Skalen, diagnostiziert wurde. Ausgeschlossen (A2) werden somit Publikationen, in denen lediglich von subjektiv depressiven Symptomen berichtet wurde. Studien, welche zusätzlich andere Erkrankungen als die einer Depression untersucht haben, sind ebenfalls ausgeschlossen. Eine Ausnahme gilt für Publikationen, welche zusätzlich die Wirkung der Intervention auf Angst und Stress untersucht haben, da eine Depression oftmals mit Ängsten oder Stress einhergeht oder mit diesen koexistiert (DGPPN et al., 2015). Aufgrund dieses Zusammenhangs werden oft beide Parameter untersucht. Um einen Ausschluss relevanter Publikationen aufgrund dieses Zusammenhangs zu vermeiden, werden die Parameter Angst und Stress zwar nicht als Einschlusskriterium formuliert, jedoch als einen tolerablen Parameter im Rahmen der Recherche eingeordnet. Das Kriterium 3 (E3), der Einnahme von Prä- und Probiotika, leitet sich aus der Fragestellung ab. Eingeschlossen werden Studien, welche eines oder mehrerer Supplemente in denen Prä- und/oder Probiotika enthalten sind, verabreichten. Ausgeschlossen (A3) werden Publikationen, welche die Wirkung der Stoffe aus natürlichen Nahrungsmitteln untersuchen oder andere Bestandteile enthalten. Darüber hinaus werden mittels Kriterium 4 (E4) Publikationen eingeschlossen, welche die Symptomstärke anhand anerkannter Skalen abfragen. Ausgeschlossen (A4) sind somit solche, die auf andere Art und Weise die Symptomatik erhoben haben. Um die Suche darüber hinaus zu optimieren, wurde zusätzlich das Kriterium 5 (E5) gewählt. Kriterium 5 impliziert lediglich solche Publikationen mit Probanden über 18 Jahren. Dazu wird in beiden Datenbanken der Begriff „adult“ in den Suchterm integriert. Die Diagnostik

einer Depression verläuft im Kindesalter anders als im Erwachsenenalter. Mit dem Ausschluss (A5) von Publikationen mit Kindern können die verschiedenen Ergebnisse miteinander verglichen und so konsistentere Aussagen getroffen werden. Um möglichst eine hohe Aussagekraft aus den Studien der untersuchten Parameter der Depression und Prä- und Probiotika zu erhalten, wurde der Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) anhand von Kriterium 6 (E6) gewählt. Ausgeschlossen (A6) sind Tierstudien, In-Vitro-, Beobachtungs-, Kohorten- oder Fallkontrollstudien. In PubMed wird der entsprechende Filter jedoch nicht genutzt, um einen fehlerhaften Ausschluss relevanter Publikationen zu vermeiden. Der Ausschluss erfolgte stattdessen manuell. Das Kriterium 7 (E7) wurde festgelegt, um Daten auszuschließen, welche dem aktuellen Stand der Forschung nicht entsprechen. Somit soll eine möglichst valide Ergebniszusammenführung auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft gewährleistet werden.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der methodischen Vorgehensweise

Einschlusskriterien E	Ausschlusskriterien A
E1 = systematisches Review	A1 = kein systematisches Review
E2 = Depression ggf. i.V.m. Ängsten u. Stress	A2 = Betrachtung anderer Erkrankungen
E3 = Einnahme von Prä- und Probiotika	A3 = Prä- und Probiotika über Nahrung
E4 = Erhebung der Symptome als Outcome	A4 = Erhebung anderer Parameter
E5 = Erwachsene Probanden	A5 = Probanden <18 Jahre
E6 = RCT's und Meta-Analysen	A6 = Kohorten- oder Fallkontrollstudien
E7 = nicht älter als 5 Jahre	A7 = älter als 5 Jahre

4.3 Suche in PubMed

Die medizinische Fachdatenbank ist für die vorliegende Recherche geeignet, da sie eine der größten Datenbanken medizinischer Artikel und Publikationen ist. Sie unterliegt einer regelmäßigen Aktualisierung und ein Großteil der Publikationen ist frei zugänglich. Sie legt ihren Schwerpunkt auf englischsprachige Publikationen, was zu einer hohen Trefferanzahl beiträgt. Die verwendeten Suchbegriffe und deren Einzeltreffer sowie in Kombination unter Anwendung der beschriebenen Filter sind Tabelle 5 und Tabelle 6 zu entnehmen. Die Entwicklung der als sinnvoll erachteten Kombinationen wird im Folgenden erläutert.

Da die Filterfunktion für systematische Reviews in PubMed nicht zuverlässig ist, wird zunächst nach allen Reviews und zusätzlich nach systematischen Reviews gefiltert. Anschließend werden die Ergebnisse anhand des Titels nach systematischen Reviews durchsucht. Das gewährleistet die Vermeidung des Ausschlusses eines systematischen Reviews, welches lediglich bei den Reviews gelistet ist. Zusätzlich wird der Filter „Publication Date: 5 years“ gesetzt. Bei der Kombination der Begriffe

wurden zunächst die Begriffe der *Population* mit den Begriffen der *Intervention* kombiniert. Anhand der Kombinationen haben sich die Begriffe 2 (clinical depression) und 3 (diagnosed depression) als für die Suche nicht wirksam herausgestellt. Folglich wurde die Suche mit Begriff 1 (depression) für das *P* aus dem *PICO*-Schema fortgeführt. Die Kombination von Begriff 1 für die *Population* mit den Begriffen der *Intervention* (prebiotics & probiotics) ist in Bezug auf die Fragestellung obligatorisch. Zunächst wurde Begriff 1 (depression) jeweils einzeln mit Begriff 4 (prebiotics) und Begriff 5 (probiotics) kombiniert. Es ergab sich ein weitaus höherer Konsens aus der Kombination von Depressionen mit Probiotika als mit Präbiotika. Es sollten beide Parameter untersucht werden, weshalb die Interventionsbegriffe ausschließlich in Kombination miteinander in den relevanten Suchterm impliziert wurden. Darüber hinaus wurde die Kombination von *Population* und *Intervention* zunächst mit dem Begriff 6 für das *Outcome* (symptoms) kombiniert, um die Suche zu konkretisieren. Anschließend erfolgte der Zusatz von Begriff 7 (adults), um Studien mit Kindern auszuschließen. Der Begriff für die *Comparison* (control) aus dem *PICO*-Schema wurde bewusst ausgespart. Anhand des anschließend anzuwendenden Einschlusskriteriums eines RCT als Forschungsdesign, ist von einer Kontrollgruppe auszugehen. Der Suchterm bedarf hierbei keiner weiteren Parameter. Aus dem soeben beschriebenen Schema haben sich aus den Boole'schen Operatoren und der Parenthese, die in Tabelle 6 fett markierten Terme, als sinnvolle Kombinationen herausgestellt. Somit werden folgende Terme in die Suche bei PubMed eingegeben: (depression AND prebiotics AND probiotics); (depression AND prebiotics AND probiotics AND symptoms); (depression AND prebiotics AND probiotics AND symptoms AND adults).

Tabelle 5: Einzelne Suchbegriffe und Treffer in PubMed unter Verwendung der Filter

	Suchbegriff	Treffer
1	depression	19 053
2	clinical depression	9 192
3	diagnosed depression	5 288
4	prebiotics	2 074
5	probiotics	5 126
6	symptoms	258 401
7	adults	97 471

Tabelle 6: Trefferanzahl in PubMed anhand verschiedener Kombinationen der Suchbegriffe aus Tabelle 5 mit Kenntlichmachung der Auswahl durch fette Schrift

Suchbegriffkombinationen	Treffer
1 AND 4	71
1 AND 5	231
2 AND 4	0
2 AND 5	4
3 AND 4	1
3 AND 5	0
1 AND 4 AND 5	68
1 AND 4 AND 6	24
1 AND 5 AND 6	86
1 AND 4 AND 7	8
1 AND 5 AND 7	23
1 AND (4 OR 5) AND 6	88
1 AND (4 OR 5) AND 6 AND 7	13
1 AND 4 AND 5 AND 6	24
1 AND 4 AND 5 AND 6 AND 7	5
(1 OR 2 OR 3) AND (4 OR 5)	200

4.4 Suche in ScienceDirect

Auch ScienceDirect eignet sich als wissenschaftliche Datenbank für Publikationen mit medizinischem Schwerpunkt. Aufgrund dessen dient sie der Literaturrecherche als zweite wissenschaftliche Onlinedatenbank. Die sich in der ersten Suche als irrelevant herausgestellten Synonyme („clinical depression“, „diagnosed depression“) wurden in der folgenden Suche weggelassen, da diese keine Optimierung der Suchergebnisse hervorgebracht haben. Die übrigen Begriffe inklusive der Anzahl ihrer Treffer sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 veranschaulicht. Da ScienceDirect über eine unzureichende Filterfunktion bezüglich der Art der Publikationen verfügt, wurde der Suchterm um den Begriff „systematic review“ ergänzt. Zusätzlich wurde in der Filterfunktion „Years 2017 - 2022“ angegeben.

Auch in ScienceDirect erfolgte zunächst die Kombination der Begriffe (siehe Tabelle 5) der *Population* (Begriff 1) mit denen der jeweiligen *Intervention* (Begriffe 2 und 3) aus dem *PICO*-Schema, sowie anschließend mit dem Zusatz des systematischen Reviews (Begriff 6). Die Kombinationen mit dem Begriff 4 (symptoms) für die *Intervention* erwies sich als nicht zielführend und wurde demnach als nicht relevant eingestuft. Ähnlich verhielt es sich mit der Eingrenzung durch den Begriff 6

(adults), welche keinen einzigen Treffer hervorbrachte. Somit wurden die Ergebnisse aus den Kombinationen mit den soeben genannten zwei Begriffen nicht für die Auswertung genutzt. Folglich ergaben sich für die Suche in ScienceDirect folgende Suchterme: (depression AND prebiotics AND probiotics AND „systematic review“); (depression AND (prebiotics OR probiotics) AND „systematic review“).

Tabelle 7: Einzelne Suchbegriffe und Treffer in ScienceDirect unter Verwendung der Filter

	Suchbegriff	Treffer
1	depression	32,639
2	prebiotics	3,037
3	probiotics	5,600
4	symptoms	76,227
5	adults	79,100
6	„systematic review“	51,125

Tabelle 8: Trefferanzahl in ScienceDirect anhand verschiedener Kombinationen der Suchbegriffe aus Tabelle 7 mit Kenntlichmachung der Auswahl durch fette Schrift

Suchbegriffkombinationen	Treffer
1 AND 2	22
1 AND 3	50
1 AND 2 AND 6	4
1 AND 3 AND 6	11
1 AND 2 AND 3 AND 6	4
1 AND (2 OR 3) AND 6	11
1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 6	1
1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6	0

4.5 Selektion der Studien

Die identifizierten Publikationen wurden zunächst auf Duplikate überprüft. Anhand dessen konnten 34 Duplikate ausgeschlossen werden. Nach der Entfernung dieser, wurden die übrigen Publikationen anschließend systematisch, auf die vorab definierten Kriterien hin untersucht. Das Screening auf potenzielle Eignung erfolgte zunächst über den Titel. Dabei konnten 37 ungeeignete Publikationen ausgeschlossen werden. Der Großteil (30/37) der im Titel ausgeschlossenen Artikel wurde aufgrund des Ausschlusskriteriums 2 (andere Erkrankungen) ausgeschlossen. Anschließend hat das Abstract-Screening weitere Erkenntnisse über Ein- oder Ausschluss gegeben. Dabei konnten weitere 27 Artikel ausgeschlossen werden. Hier ist der Großteil (14/27) anhand von Kriterium 1 (siehe Tabelle 4), des Studiendesigns ausgeschieden. Im Volltext-Screening waren noch 12 Publikationen zu prüfen. Hierbei wurden lediglich vier weitere aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen. Die übrigen acht wurden als für die inhaltliche Auswertung geeignet eingestuft. Zuletzt wurden die übrigen acht einer ausführlichen Prüfung anhand der gesamten Publikationen unterzogen. Dabei stellen sich drei davon, aufgrund qualitativer Aspekte oder Interessenkonflikten, als weniger geeignet heraus. Im folgenden Kapitel ist der Verlauf der systematischen Literaturrecherche in Form eines PRISMA Flow-Charts zur Veranschaulichung bildlich dargestellt und dient der Transparenz sowie der Nachvollziehbarkeit des Selektionsprozesses.

4.6 Veranschaulichung von den Identifikationsphasen der systematischen Literaturrecherche anhand eines PRISMA Flow-Charts

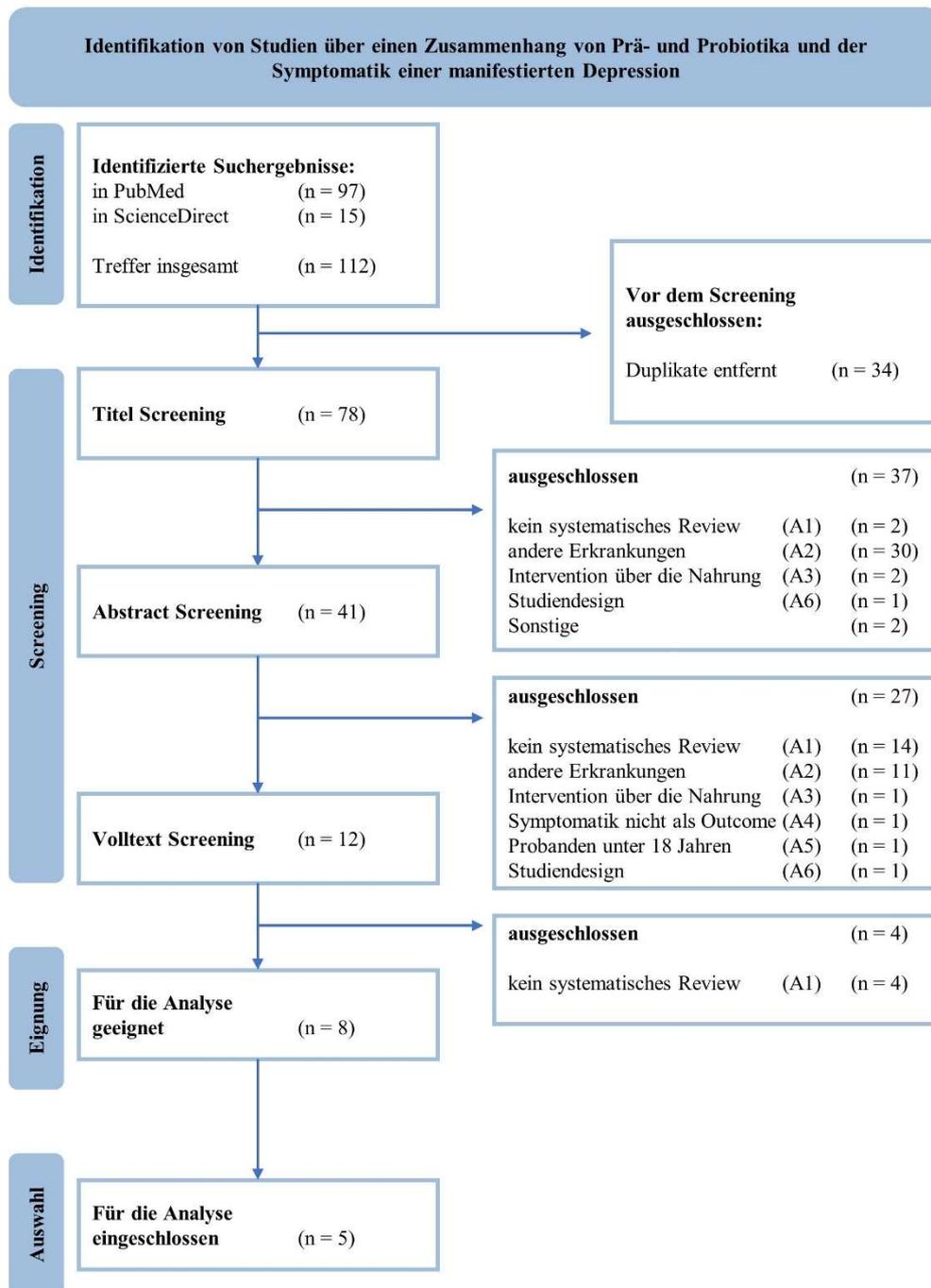


Abbildung 6: PRISMA Flow-Chart für die Identifikation von Studien nach den, in Kapitel 4.3 und 4.4 identifizierten, Suchtermen über einen Zusammenhang von Prä- und Probiotika und der Symptomatik einer manifestierten Depression

(modifiziert nach den PRISMA Richtlinien von Page et al., 2021)

5 Ergebnisse

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten fünf relevante Publikationen ermittelt werden. Unter den identifizierten Publikationen befinden sich drei systematische Reviews (Alli et al., 2022; Smith et al., 2021; Vaghef-Mehrabany et al., 2020) und zwei systematische Reviews in Kombination mit einer Meta-Analyse (Hofmeister et al., 2021; Liu et al., 2019). Das systematische Review von Alli et al. besteht aus zwei Untersuchungsgegenständen. In diesem Fall liegen, zusätzlich zu den Interventionsstudien, Beobachtungsstudien vor, in denen das Mikrobiom bei Depressionen ermittelt wurde. Beide Untersuchungsgegenstände wurden unabhängig voneinander untersucht. Um die vorliegende Forschungsfrage beantworten zu können, wird die Untersuchung des Mikrobioms für die Ergebnisauswertung außer Acht gelassen. Um eine Vergleichbarkeit und damit einhergehend eine präzise Beantwortung der Forschungsfrage zu gewährleisten, wird aus den Übersichtsarbeiten jeweils anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien nur die dementsprechenden Primärstudien entnommen. Zunächst wird ein inhaltlicher sowie methodischer Überblick aller identifizierten systematischen Reviews gegeben. Eine Übersicht der ausgewählten systematischen Reviews ist in Tabelle 9 abgebildet. Die Reihenfolge leitet sich von der absteigenden Datierung der Veröffentlichung ab. Darauffolgend werden die Ergebnisse der relevanten Studien zusammengefasst. Konkrete Informationen über die ausgewählten Studien aus den jeweiligen systematischen Reviews sind dem Anhang zu entnehmen.

Tabelle 9: Übersicht der eingeschlossenen systematischen Reviews

Autor, Jahr	Titel	Art der Arbeit
Alli et al., 2022	The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies	Systematisches Review
Smith et al., 2021	Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review	Systematisches Review
Hofmeister et al., 2021	The effect of interventions targeting gut microbiota on depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis	Systematisches Review + Meta-Analyse

Autor, Jahr	Titel	Art der Arbeit
Vaghef-Mehrabany et al., 2020	Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics	Systematisches Review
Liu et al., 2019	Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials	Systematisches Review + Meta-Analyse

5.1 Darstellung der ausgewählten systematischen Reviews

5.1.1 Alli et al., 2022

Um eine potenzielle Veränderung des Darmmikrobioms bei einer diagnostizierten Depression und den Einfluss von Prä-, Pro- und Synbiotika auf diese zu untersuchen, erstellten Alli et al. das systematische Review *The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies*. Das Darmmikrobiom wurde im Rahmen von Beobachtungsstudien, Prä-, Pro- und Synbiotika im Rahmen von Interventionsstudien überprüft. Beide fanden unabhängig voneinander statt. Folglich konnten die Interventionsstudien gesondert für die Ergebnisse herangezogen werden. Die Kriterien für die klinischen Studien waren die Diagnose einer depressiven Störung oder depressive Symptome nach validierten Skalen. Die Intervention musste entweder ein Probiotikum, Präbiotika oder Synbiotika beinhalten. Einschlusskriterium war die Begutachtung der Studien im Rahmen eines Peer-Review-Verfahrens sowie die englische Sprache. Ausgeschlossen wurden Veröffentlichungen, welche keinen klinischen Studien entsprachen, sowie andere psychiatrische und medizinische Diagnosen. Alli et al. identifizierten anhand der Kriterien 19 Interventionsstudien mit einer Studienpopulation von n = 1119. Von den 19 Studien wiesen 9 mit einer Studienpopulation von 667 Probanden die für die Beantwortung der Forschungsfrage relevanten Parameter auf. Folglich werden 9 Studien für die Ergebnisauswertung inkludiert: (Akkasheh et al., 2016; Arifdjanova et al., 2021; Chahwan et al., 2019; Heidarzadeh-Rad et al., 2020; Kazemi et al., 2019; Reininghaus et al., 2020; Rudzki et al., 2019; Saccarello et al., 2020).

5.1.2 Smith et al., 2021

Smith et al. veröffentlichten 2021 das systematische Review *Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review*. Darin untersuchten sie den Einfluss von Prä-, Pro- und Synbiotika auf psychische Symptome. Dazu führten sie bis zum 31. Oktober 2019 eine systematische Literaturrecherche auf *Google Scholar*, *PubMed*, *PsychINFO* und *Web of Science*

durch. Sie beschränkten die Suchergebnisse auf englischsprachige Publikationen. Als Einschlusskriterien galten menschliche Probanden und die Gabe von Prä-, Pro- und Synbiotika als Intervention. Die Probanden mussten vorab an Depressionen, Ängsten oder Stress gelitten haben. Ausgeschlossen wurden systematische Reviews, Meta-Analysen und Studien mit gesunden Probanden oder solche, in denen die Intervention eine andere als die Gabe von Prä- und/oder Probiotika war. Die Recherche ergab zunächst 142 Studien, von denen 12 den entsprechenden Kriterien entsprachen und somit eingeschlossen wurden. Von den 12 Studien entsprechen lediglich zwei den für die Forschungsfrage relevanten Parametern. Darunter sind Akkasheh et al. mit einer Studienpopulation von $n = 40$ und Kazemi et al. mit einer Studienpopulation von $n = 110$. Beide Studien sind ebenso Bestandteil in der vorherigen Arbeit von Alli et al.

5.1.3 Hofmeister et al., 2021

Hofmeister et al. erstellten das systematische Review und Meta-Analyse *The effect of interventions targeting gut microbiota on depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis*. Am 03. Juli 2019 durchsuchten sie die Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *PsychINFO*. Am 05. März 2021 wurde die Suche erneut aktualisiert. Einschlusskriterien waren die Verabreichung von probiotischen, präbiotischen und synbiotischen Supplementen sowie fäkale Transplantation. Voraussetzung waren Volljährigkeit und das Vorhandensein einer placebo-kontrollierten Vergleichsgruppe. Das Studiendesign musste dabei einem RCT entsprechen, welches depressive Symptome anhand von validierten Skalen misst. Ausschlusskriterien waren andere Sprachen als Englisch und Französisch sowie andere als das vorgegebene Studiendesign. Es konnten 62 Datensätze mit einer Studienpopulation von $n = 5059$ identifiziert werden. Die meist verabreichten Probiotika waren *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*. (Hofmeister et al., 2021). Sechs Studien, Akkasheh et al., Chahwan et al., Kazemi et al., Rudzki et al., Heidarzadeh-Rad et al. und Saccarello et al., mit einer Studienpopulation von insgesamt 489 Probanden, sind für die vorliegende Forschungsfrage relevant. Auch diese sind bereits in den vorab beschriebenen Publikationen eingeschlossen.

5.1.4 Vaghef-Mehrabany et al., 2020

In dem systematischen Review *Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics* untersuchten Vaghef-Mehrabany et al. den Einfluss von Prä-, Pro- und Synbiotika auf das Darmmikrobiom von gesunden und kranken Probanden und daraufhin einen potenziell antidepressiven Effekt dieser Stoffe. Dafür durchsuchten sie die Datenbanken *PubMed*, *ProQuest*, *PsycNET*, *Google Scholar* und *Scopus* nach aktuellen Publikationen. Eingeschlossen wurden ausschließlich englischsprachige, von Experten begutachtete Studien. Die Probanden mussten das Alter von 18 Jahren überschritten haben. Die Studien mussten RCT's sein, welche Prä-, Pro- und Synbiotika als Intervention auf den Depressionsstatus, validiert durch entsprechende Fragebö-

gen, gemessen haben. Als Vergleich galten eingesetzte Placebos. Tierstudien, In-Vitro-Studien sowie Kohorten-, Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien galten als Ausschlusskriterien. Schwangere, stillende, unter Essstörung leidende Probanden oder Studien mit unzureichenden Daten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Anhand der soeben genannten Kriterien konnten 32 Publikationen identifiziert werden (Vaghef-Mehrabany et al., 2020). Zwei der 32 Studien sind für diese Arbeit anhand der vorliegenden Parameter als relevant eingestuft: (Akkasheh et al., 2016) mit einer Studienpopulation von $n = 40$ und (Kazemi et al., 2019) mit einer Studienpopulation von $n = 110$. Beide sind in den vorab beschriebenen Ergebnissen der Übersichtsarbeiten enthalten.

5.1.5 Liu et al., 2019

Das folgende systematische Review und Meta-Analyse untersucht den Einfluss von Probiotika und Präbiotika auf Depressionen und Angst. Liu et al. veröffentlichten ihre Ergebnisse 2019. Für die Erstellung der Publikation *Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials*, führten sie zunächst eine systematische Literaturrecherche auf den Datenbanken *Embase*, *MEDLINE* und *PsychINFO* durch. Einschlusskriterien dabei waren das Studiendesign RCT, Prä- und Probiotika als Intervention sowie das Messen von Depressionen und Angst als Outcome. Die Symptomatik beider musste unabhängig voneinander gemessen worden sein. Eingeschlossen wurden lediglich klinische Humanstudien. Prä- und Probiotika mussten die einzigen aktiven Interventionen sein. Im Rahmen der Recherche ergaben sich zunächst 1.475 Treffer. Anhand der definierten Kriterien wurden 34 Studien als geeignet eingestuft und für die Auswertung genutzt (Liu et al., 2019). Von den 34 Studien sind zwei, (Akkasheh et al., 2016; Kazemi et al., 2019), für die Beantwortung der Forschungsfrage relevant. Auch diese zwei Studien überschneiden sich mit den vorherigen Publikationen. Eine detaillierte Darstellung der ausgewählten randomisierten, kontrollierten Studien ist dem Anhang zu entnehmen.

5.2 Ergebnisse der relevanten Primärstudien

Die systematische Literaturrecherche ergab zunächst fünf systematische Reviews entsprechend den vorab definierten Kriterien. Nach einer Prüfung der Primärliteratur konnten bei 9 Primärstudien (siehe Anhang) die für die Beantwortung der Forschungsfrage relevanten Parameter identifiziert werden. In dem folgenden Kapitel werden die Charakteristika und daran anknüpfend die Ergebnisse der Studien beschrieben.

Die Studien befinden sich in einem Zeitrahmen der Veröffentlichung von 2016 bis 2022. Es handelt sich ausschließlich um randomisierte, placebo-kontrollierte Interventionsstudien. Der Großteil der Studien (7/9) wurde doppelblind durchgeführt. Eine Studie war offen (Arifdjanova et al., 2021) und eine dreifach verblindet (Chahwan et al., 2019). Die Probanden hatten überwiegend die Diagnose einer MDD (7/9). Eine Studie arbeitete mit klinischen und subklinischen Depressionen (Chahwan et

al., 2019) und eine mit mild bis moderaten depressiven Episoden (Arifdjanova et al., 2021). Ermittelt wurden die Diagnosen anhand des ICD-10, des DSM-IV und des M.I.N.I. Alle Studien verabreichten ein Probiotikum als Intervention. Die Probiotika-Gattungen waren überwiegend *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*. Darüber hinaus verabreichten zwei Studien zusätzlich, jedoch unabhängig von dem Probiotikum, ein Präbiotikapräparat (Heidarzadeh-Rad et al., 2020; Kazemi et al., 2019). Die Gabe der Probiotikapräparate war nicht einheitlich. In den meisten Fällen enthielten die Präparate eine Kombination aus verschiedenen *Lactobacillus*- und *Bifidobacteria*-Stämmen. Lediglich die Studie von Rudzki et al. verabreichte 2019 ein Präparat, in dem sich nur *Lactobacillus* befand. Beide Präbiotikapräparate enthielten Galaktooligosaccharide. Das Outcome in Form der depressiven Symptomatik wurde mit validierten Fragebögen ermittelt. Einige Studien nutzten mehrere Fragebögen. Das meistgenutzte Tool war der BDI (5/9), dicht gefolgt von der HDRS (4/9). Lediglich eine Studie nutzte den Z-SDS (Saccarello et al., 2020). Sechs von neun Studien konnten durch die Gabe eines Probiotikums über einen Zeitraum von 6 bis 8 Wochen einen signifikanten Rückgang der Depressions-Scores im Vergleich zum Placebo nachweisen (Akkasheh et al., 2016; Arifdjanova et al., 2021; Heidarzadeh-Rad et al., 2020; Kazemi et al., 2019; Saccarello et al., 2020; Tian et al., 2022). Drei konnten über einen Zeitraum von 4 bis 8 Wochen keinen signifikanten Rückgang der Symptomatik nachweisen (Chahwan et al., 2019; Reininghaus et al., 2020; Rudzki et al., 2019). Die Intervention der Präbiotika konnte in beiden Fällen keine signifikante Abnahme der depressiven Symptome verzeichnen (Heidarzadeh-Rad et al., 2020; Kazemi et al., 2019). Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Bestandteile aus den ausgewählten Primärstudien ist im Anhang aufgeführt.

5.3 Ergebnisse der Meta-Analysen

Zwei der in 5.1 benannten Studien führten zusätzlich zu der systematischen Literaturrecherche eine Meta-Analyse durch (Hofmeister et al., 2021; Liu et al., 2019). Im Folgenden werden die Vorgehensweise, sowie relevante Ergebnisse dieser Studien dargestellt. Aufgrund der Heterogenität einzelner Parameter in der Zusammensetzung, entsprechen nicht alle den für diese Arbeit identifizierten Primärstudien. Deshalb weicht die Ergebniszusammenfassung leicht von der vorab getroffenen Auswahl relevanter Studien ab und wird gesondert betrachtet.

Hofmeister et al. nutzten ein Random-Effects-Modell, um die kontrollierten Interventionsstudien zu analysieren. Die Teilnehmerpopulationen wurden dabei in zwei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe, bei der das Vorhandensein einer Depression vor der Intervention bestätigt und eine Gruppe, bei der die Depression nicht angegeben war. Anhand einer Sensitivitätsanalyse wurden vorab Studien mit hohem Verzerrungsrisiko aus der Effektschätzung entfernt. Die Effektgrößen der Veränderungswerte nach der Behandlung wurden mit der standardisierten mittleren Differenz (SMD) zusammengefasst. Sie nutzten das Hedges' g , um Verzerrungen bei geringer Studienpopulationen zu korrigieren. Es wurde der Korrelationskoeffizienten von 0,5 zur Schätzung der Veränderungswerte vor und nach der

Intervention verwendet. Neun Studien beschäftigten sich mit Probanden, bei denen eine Depression diagnostiziert war. Der Großteil davon (7/9) befand sich ebenso in den als relevant identifizierten Primärstudien. Die Effektstärke der Probiotikaintervention bei Depressionen befindet sich mit einem Hedges' g von 0,78 in dem Bereich zwischen der mittleren und großen Effektstärke. Das 95 % Konfidenzintervall des gepoolten Ergebnisses liegt mit Werten zwischen 0,19 und 1,37 vollständig im positiven Wertebereich. Die Konfidenzintervalle von zwei der neun Studien schneiden die Kein-Effekt-Linie. Eines der Konfidenzintervalle weist einen auffallend großen Wertebereich auf und befindet sich zusätzlich in einem von den anderen Studienergebnissen abweichend stark, positiven Bereich. Das Heterogenitätsmaß I^2 liegt bei 89,9 %. Die Gabe von Probiotika ergibt innerhalb dieses Krankheitsbildes einen statistisch signifikanten Nutzen. Für die Intervention mit Präbiotika bei Depressionen konnten drei Studien analysiert werden. Zwei von drei befinden sich ebenso in den als relevant identifizierten Primärstudien. Das Hedges' g ist bei einem Wert von 0,39. Das 95 % Konfidenzintervall liegt dort mit einem Wert zwischen 0,04 und 0,73 knapp vollständig im positiven Bereich. Das Heterogenitätsmaß I^2 liegt bei 26,6 % sowie τ^2 bei 0,02 (Hofmeister et al., 2021).

Liu et al. nutzten das Cohen's d für die Effektgröße. Mittels I^2 wurde das Heterogenitätsmaß zwischen den einzelnen Studien ermittelt. Um die Ursachen einer signifikant mäßig hohen Heterogenität zu berücksichtigen, wurde anschließend eine Moderatoranalyse durchgeführt. Unter der Gabe von Probiotika lag das Heterogenitätsmaß I^2 bei 48,2 % ($p = 0,01$). Es zeigte sich keine Änderung der Effektstärke in Abhängigkeit von dem erhobenen Durchschnittsalter ($b < 0,01$, $p = 0,26$), der Erhebungsmethode von Depressionen ($p = 0,49$), der Dauer der Probiotika Intervention ($b < 0,01$, $p = 0,46$) oder des Anteils weiblicher Probanden ($b < 0,01$, $p = 0,13$). Für Interventionen mit einer Dauer von über einem Monat konnte ein signifikanter Effekt ermittelt werden ($d = -0,28$ [95 % confidence interval (CI) = $-0,44 - -0,13$], $p < 0,001$). Befand sich die Interventionsdauer unter dieser Schwelle, war dieser Effekt nicht nachzuweisen ($d = -0,10$ [95 % CI = $-0,29 - 0,10$], $p = 0,33$). Einen signifikanten Einfluss hatte die Art der Stichprobe ($p < 0,01$). So ist der Behandlungseffekt bei klinischen und medizinischen Stichproben größer ($d = -0,45$ [95 % CI = $-0,68 - 0,23$], $p < 0,001$), als bei anderen Stichproben ($d = -0,09$ [95 % CI = $-0,20 - 0,01$], $p = 0,09$). In einer explorativen Follow-up-Analyse von vier Studien mit der Diagnose einer MDD, zeigte sich derselbe Effekt ($d = -0,73$ [95 % CI = $-1,02 - -0,44$], $p < 0,001$). Drei der vier Studien sind in den relevanten Primärstudien enthalten. Es zeigte sich auch, dass die Signifikanz des Effektes nicht vorhanden ist, sobald lediglich *Lactobacillus* verabreicht wurde. Die Wirkung von Probiotika war größer, wenn *Lactobacillus* in Kombination mit anderen Gattungen verabreicht wurde. Für die Intervention durch Präbiotika wurden fünf Studien eingeschlossen. Davon war eine in den als relevant eingestuften Primärstudien enthalten. In allen fünf Studien konnte kein signifikanter Effekt zwischen Intervention und Kontrollgruppe festgestellt werden (Liu et al., 2019).

6 Diskussion

Nachdem die relevanten Studien zusammengefasst und übersichtlich dargestellt wurden, muss die Bedeutung der Ergebnisse interpretiert sowie diskutiert und in die bestehende Literatur eingeordnet werden. Dazu gehört auch die differenzierte Betrachtung von Limitationen und Chancen. Dabei werden die Ergebnisse der neun relevanten Primärstudien und der beiden Meta-Analysen herangezogen. Es erfolgt zunächst eine Diskussion der durchgeführten Methodik. Anschließend erfolgt eine getrennte Beurteilung der Prä- und Probiotikainterventionen. Auch die Ergebnisse der Meta-Analysen werden gesondert interpretiert. Alle fünf systematischen Reviews führten eine Kontrolle auf Confounding und/oder Bias mittels validierter Kriterien durch und berücksichtigten diese in ihren Ergebnissen. Da im Rahmen der Untersuchung des vorliegenden Forschungsgegenstandes zusätzlich potenzielle Störvariablen aufgetreten sein können, werden auch diese und deren Einfluss auf die Ergebnisse diskutiert.

6.1 Diskussion der Methodik

Um den Forschungsstand bestmöglich aufzubereiten, wurden systematische Reviews zur Überprüfung herangezogen. Die Studienlage ergibt jedoch keine Übersichtsarbeiten, welche ausschließlich die relevanten Parameter betrachten. Um dennoch eine präzise Beantwortung der vorliegenden Fragestellung anhand der vorab definierten Kriterien zu gewährleisten, wird die von den Autoren der systematischen Reviews genutzte Primärliteratur erneut auf die entsprechenden Parameter untersucht, um eine Übereinstimmung dieser mit den Kriterien sicherzustellen. Die so identifizierte Primärliteratur bildet ergänzend zu den Ergebnissen der Meta-Analysen die Grundlage für die Beantwortung der Forschungsfrage. Im Rahmen der Meta-Analysen ergeben sich die Effektstärken sowie weitere analysierte Faktoren aus der gemeinsamen Analyse mehrerer Studien. Eine Aufspaltung in die vorab gewählten Primärstudien hätte zu einer Verfälschung der Ergebnisse und damit einhergehend zu einer Fehlinterpretation geführt. Dennoch konnten die Ergebnisse mit der entsprechenden Diagnose einer Depression ausgewertet werden, da die Analysen der unterschiedlichen Erkrankungen unabhängig voneinander durchgeführt wurden. So kann die Repräsentativität für die Depression in Abhängigkeit von der Intervention gewährleistet werden. Die Ergebnisse der Meta-Analysen sind, aufgrund der Abweichung in der Studienausswahl, nicht vollständig mit den Ergebnissen der relevanten Primärliteratur zu vergleichen, gewähren jedoch Rückschlüsse auf potenzielle Zusammenhänge und wichtige Einflussparameter. Auch über mögliche Verzerrungen geben sie Aufschluss. Die gesonderte Auswertung dient demnach der Übersichtlichkeit und betont die Relevanz der Ergebnisse der Meta-Analysen für zukünftige Forschung.

Viele systematische Reviews und Studien betrachten zusätzlich zu dem Einsatz von Prä- und Probiotika, den Einsatz beider in Kombination als sogenannte Synbiotika. Allerdings bestehen dazu verhältnismäßig wenige Untersuchungen. Die vorliegende Arbeit untersucht zunächst den Zusam-

menhang beider einzeln auf das Krankheitsbild, um einen Überblick darüber zu erhalten, ob Prä- und Probiotika unabhängig voneinander eine Wirkung zeigen. Sofern die Wirkmechanismen im Zusammenhang mit der spezifischen Erkrankung vollends verstanden sind, ist die Forschung an der Kombination von Prä- und Probiotika als Synbiotika grundsätzlich sinnvoll.

Im Rahmen der methodischen Vorgehensweise wurden zwei elektronische Datenbanken untersucht. Zusätzlich dazu wurden keine weiteren Quellen herangezogen. Eine Suche nach noch nicht publizierten Übersichtsarbeiten oder grauer Literatur ist nicht erfolgt. Hier könnte es potenziell zu einem Ausschluss relevanter Literatur gekommen sein. Alle Übersichtsarbeiten geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen. Dadurch ist eine objektive Durchführung ohne den Einfluss oder die wirtschaftlichen Interessen Dritter gewährleistet. Ein möglicher Selektionsbias kann ausgeschlossen werden, da der Zugriff auf jegliche relevante Literatur möglich ist. Durchaus möglich ist ein Publikationsbias. Es ist nicht auszuschließen, dass sowohl Primärliteratur als auch Sekundärliteratur aufgrund unerwünschter Ergebnisse nicht veröffentlicht wurde und somit systematische Reviews und Meta-Analysen zu einem anderen zusammenfassenden Ergebnis gekommen wären. Sprachlich lag der Fokus auf der englischen Sprache, da der Großteil an Studien in dieser publiziert ist. Es mussten aufgrund der sprachlichen Barriere Publikationen ausgeschlossen werden. Zwei spanischsprachige, systematische Reviews wurden aufgrund der Sprache ausgeschlossen, obwohl sie potenziell relevante Ergebnisse hätten erbringen können. Durch den Ausschluss von Publikationen aufgrund der Sprachbarriere kann eine Verzerrung stattgefunden haben, und die Studienlage könnte möglicherweise vielfältiger sein. Es wurden lediglich systematische Reviews betrachtet, welche innerhalb der letzten fünf Jahre publiziert wurden. Dass aufgrund der Einschränkung der Datierung auf fünf Jahre zurückliegender Literatur ein Bias entsteht, ist unwahrscheinlich. Da die neusten Publikationen auch neue Primärliteratur enthalten und diese mit der zuvor bestehenden Studienlage übereinstimmen, resultiert eine häufige Überschneidung der Primärliteratur der verschiedenen systematischen Reviews. Dies gewährleistet eine lückenlose Recherche auf dem neusten Stand der Forschung. Von einer Verzerrung der Ergebnisse ist aufgrund des Zeitrahmens von fünf Jahren nicht auszugehen.

Alle ausgewählten Studien entsprechen randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. RCT's bilden das höchste wissenschaftliche Maß zur Identifikation und Bewertung der Wirksamkeit einer spezifischen Behandlung mit einem gleichzeitig geringen Verzerrungsrisiko (Schmucker et al., 2017). Demnach kann zunächst anhand des Studiendesigns von einer Ergebnislage von hoher Reliabilität sowie Validität ausgegangen werden. Die ausgewählten Studien wurden in einem Zeitraum der letzten sechs Jahre durchgeführt. Die Abweichung um ein Jahr von den ursprünglich festgelegten fünf Jahren zur Inkludierung von Arbeiten ab 2017 resultiert aus der Bestimmung der Jahre für die systematischen Reviews. Da diese wiederum auf Primärstudien überprüft wurden, befindet sich von

den ausgewählten neun Studien eine außerhalb des Zeitraums von fünf Jahren. Es handelt sich lediglich um eine Studie und ein Jahr Abweichung, weshalb hierbei dennoch von dem aktuellen Forschungsstand ausgegangen werden kann. Sieben der neun Studien weisen eine doppelte Verblindung auf. Demnach hat weder der Arzt noch der Patient Kenntnis darüber, ob es sich bei der Verabreichung um ein Placebo oder um das Probiotikum handelt. Mit dem Wissen über eine potenzielle Wirkung kann damit eine Verzerrung der Ergebnisse einhergehen. Eine Doppelverblindung stellt ein möglichst objektives Ergebnis des Outcomes sicher. Bei den doppelt verblindeten Studien kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch subjektive Einflüsse auf das Outcome auf ein Minimum reduziert werden. Die Studie von Chahwan et al. führte zusätzlich eine dreifache Verblindung durch. Da hier die auswertenden Instanzen auch verblindet sind, ist die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung noch geringer und somit die Ergebnisse nicht beeinflusst. Die Ergebnisse dieser 8 von 9 Studien können, bezüglich der Gewährleistung ihrer Objektivität, als für diese Arbeit aussagekräftig eingestuft werden. Die Studie von Arifdjanova et al. war hingegen nicht verblindet. Entsprechend können die Ergebnisse aufgrund des Bewusstseins über die Gabe von Probiotika oder Placebo beeinflusst worden sein. Das positive Ergebnis der Studie muss demnach mit Hinblick auf seine Wertigkeit für die Ergebnisse dieser Arbeit als weniger aussagekräftig bewertet werden (Arifdjanova et al., 2021).

Ein weiterer potenzieller Einfluss sind geografische und demnach kulturelle Unterschiede bezüglich der Essgewohnheiten (Filippo et al., 2010). Da das Essverhalten nachweislich einen enormen Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmbakterien nimmt (Bischoff, 2019), wäre die Einordnung der Ernährungsgewohnheiten vor der Intervention eine Möglichkeit präzisere Aussagen zu treffen. Eine hohe Diversität an Darmbakterien vor der Intervention aufgrund förderlicher Essgewohnheiten kann möglicherweise den Effekt der Interventionen beeinflussen. Genauso wäre ein höherer Effekt der Intervention möglich, wenn die mikrobiellen Bedingungen durch weniger förderliche Ernährungsweisen vorab bereits schlecht waren. Viele der systematischen Reviews untersuchten die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms, um einen Zusammenhang einer Veränderung dieser mit einer Depression zu betrachten. Auch hierbei wäre eine geografische Berücksichtigung und damit einhergehend die Berücksichtigung der gewöhnlich zugeführten Nahrungsmittel ein potenzieller Bestandteil zukünftiger Forschung. Möglich wäre auch eine Dysbiose aufgrund der Ernährungsweise und damit einhergehend die Erkrankung. Die geografische Lage und die Erhebung der Essgewohnheit sind demnach wesentliche Einflussparameter. Hinzu kommt die nicht vollständig verstandene Physiologie der MDH-Achse und einiger davon abhängigen Stoffwechselforgänge. Auch hier besteht weiterhin Potenzial, um zukünftig valide Kausalzusammenhänge zu identifizieren.

Weitreichend diskutiert werden aktuell, vor allem im medizinischen Bereich, die geschlechterspezifischen physiologischen sowie pathophysiologischen Unterschiede. Auch bezüglich des intestinalen Mikrobioms bestehen Hinweise auf Unterschiede in der Zusammensetzung (Kim et al., 2020). Davon

abgeleitet, müssten diese spezifischen Unterschiede zunächst ausreichend erforscht werden, um diese in aktueller Forschung zu berücksichtigen und entsprechende Verzerrungen zu vermeiden. Da dieser Aspekt jedoch in der medizinischen bzw. klinischen Forschung aktuell eine untergeordnete Rolle spielt, sollte eine solche Art der Verzerrung die Ergebnisse in Relation zu anderen klinischen Studien nicht beeinflussen. Sobald die geschlechterspezifischen Unterschiede des Darmmikrobioms aufgeschlüsselt und verstanden sind, gilt es zwischen den biologischen Geschlechtern in zukünftiger Forschung zu differenzieren.

Relevant ist auch die Dauer der Interventionen. Studien mit einer Dauer von unter vier Wochen konnten keinen signifikanten Rückgang nachweisen. Dieser signifikante Effekt ist das Ergebnis einer der Meta-Analysen. Die Studien waren jedoch von geringer Dauer. Der Durchschnitt der integrierten neun Studien lag bei sechs Wochen und vier Tagen. Hier besteht der Bedarf von längeren Interventionsphasen und weitreichendere Nachbeobachtungen, um den langfristigen Effekt der Intervention zu überprüfen. Auch die Anzahl der Probanden war meist gering. So kamen die Übersichtsarbeiten im Schnitt auf eine Probandenpopulation von 64 Probanden. Aus den Ergebnissen können dementsprechend lediglich Hinweise, jedoch keine Handlungsempfehlungen generiert werden.

Eine zusätzliche Diskussionsgrundlage über die potenziellen Verzerrungen hinaus, liefern die Diagnosekriterien der Erkrankung. Zwei der neun Studien haben die Diagnose anhand des DSM-IV gestellt. Heute wird jedoch nach der überholten Version DSM-5 diagnostiziert, bei dem die Schwelle von Gesundheit hin zu Krankheit weiter unten angesetzt ist (DGPPN et al., 2015). Da in den vorliegenden Studien allerdings überwiegend anhand des ICD-10 und des DSM-IV diagnostiziert wurde, können die vorliegenden Publikationen noch miteinander verglichen werden. Fraglich ist dennoch, ob eine getrennte Betrachtung der Studien anhand der diagnostischen Verfahren sinnvoll ist. So kann eine mögliche Verzerrung verhindert werden, wenn unterschiedliche Diagnosekriterien die Schwelle von gesund zu erkrankt anders definieren. Eine Berücksichtigung dieses Aspektes im Zusammenhang mit dem neuen DSM-5, kann zukünftig zu einer erhöhten Vergleichbarkeit der Ergebnisse führen.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Präbiotika für die Symptomatik einer Depression

Die Verabreichung von Präbiotika hat in keiner der untersuchten Studien eine Verbesserung der Symptomatik hervorgebracht. Dieses Ergebnis ist aufgrund von lediglich zwei identifizierten Primärstudien mit einer Studienpopulation von insgesamt 188 Probanden nicht umfangreich und widerlegt die Wirksamkeit nicht hinreichend. Betrachtet man jedoch die therapeutische Wirkung von Präbiotika im Kontext anderer Erkrankungen, zeichnet sich auch übergreifend eine grundsätzlich geringe therapeutische Wirkung ab. Daraus lässt sich auf ein geringes therapeutisches Potenzial von Präbiotika schließen. Das wiederum könnte die Ursache für die minimale Untersuchungsichte sein. Wenn Präbiotika anhand vergangener Studien keinerlei therapeutische Wirkung nachgewiesen werden konnte, ist die geringfügige Integration in die derzeitige Forschung mit ebendem geringen Potenzial zu erklären. Für die primäre Therapie depressiver Symptome mit Präbiotika konnte auch der untersuchte Forschungsstand kein Potenzial für die Verbesserung depressiver Symptome aufweisen. Das führt möglicherweise zu einer Vernachlässigung des Untersuchungsgegenstandes in zukünftiger Forschung. Physiologisch betrachtet, könnte eine Supplementation von Präbiotika sinnvoll sein, sobald eine Probiotikaintervention bei einer vorherigen Dysbiose erfolgreich war, da es laut aktuellem Forschungsstand die bestehenden Bakterien zum Wachstum anregt (Holmes et al., 2022). Sobald die Symbiose wieder hergestellt ist, könnte die Gabe von Präbiotika dazu beitragen, die bestehende Vielfalt des Darmmikrobioms aufrechtzuerhalten. Der Aspekt der Präbiotika sollte zukünftig nicht vollends außer Acht gelassen werden. Möglicherweise bedarf es lediglich einer Umstrukturierung des bislang erfolgten Schemas. Ggf. ist, ergänzend zu einer Probiotika-Supplementation, eine Modifikation der Essgewohnheiten mit einer erhöhten Präbiotikazufuhr in natürlicher Form durch eine Erhöhung der Ballaststoffzufuhr bereits ausreichend, um einen positiven Effekt zu erzielen.

6.2.2 Probiotika für die Symptomatik einer Depression

Die Ergebnisse für den Effekt der Probiotika bei überwiegend starker Depression sind nicht eindeutig. Die Mehrheit der Studien (6/9) konnte einen signifikanten Rückgang der Symptomatik feststellen, während drei Studien keinen Zusammenhang nachweisen konnten. Betrachtet man zunächst die Studien mit einem signifikanten Zusammenhang fällt auf, dass in einem Fall eine gesonderte Erhebungsmethode der Erkrankung genutzt wurde. Saccharello et al. nutzten 2020, konträr zu den in der Diagnostik üblichen Diagnostik-Scores, den Z-SDS. Mithilfe dieser Selbstbewertungsskala wird die Diagnose nicht von ausgebildetem Personal, sondern selbstständig vom Patienten ermittelt. Der signifikante Zusammenhang durch diese Studie ist als weniger vergleichbar mit den anderen Studien zu bewerten. Die Wirksamkeit der Intervention sollte demnach mit einer differenten Gewichtung betrachtet und nicht in den direkten Vergleich mit den anderen Ergebnissen genommen werden. Die

Studie von Arifdjanova et al. führten 2021 die Intervention ohne jegliche Verblindung durch. Demnach können die Ergebnisse aufgrund des Bewusstseins über die Gabe von Probiotika oder Placebo beeinflusst sein. Den systematischen Reviews zu entnehmen ist, dass unter den übrigen fünf lediglich die Studie von Saccharello et al. aus 2020 ein hohes Risiko für Verzerrungen aufweist. Auch das spricht für eine abweichende Bewertung der Ergebnisse dieser Studie. Alle weiteren Studien zeigten ein geringes bis mittleres Risiko für Verzerrungen. Anhand der unzureichenden Diagnostik ergeben sich gleichermaßen viele Studien mit signifikantem Effekt, wie ohne signifikanten Effekt. Die Ergebnisse weisen auf einen potenziellen Nutzen hin, müssen jedoch anhand weiterer Forschung unter der Berücksichtigung einiger relevanter Faktoren und einer sinnvollen Kombination unterschiedlich starker Ausprägungen ausführlicher untersucht werden.

Erstaunlich sind die Ergebnisse der Studie von Chahwan et al., welche unterschiedlich starke Ausprägungen der Erkrankung innerhalb einer Studie untersuchte. Sie unterteilten die Stichprobe anhand der Symptomatik in leicht bis mittelschwere Ausprägung sowie in schwere Ausprägung. Insgesamt ergab die Studie innerhalb beider Stichproben keinen signifikanten Effekt. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich einer subklinischen Depression konträr zu dem Placebo. Bei diesen verschoben sich die Werte signifikant unter dem Einfluss von Probiotika so weit, dass anschließend nahezu keine Diagnose mehr gestellt werden konnte (Chahwan et al., 2019). Im Zuge zukünftiger Untersuchungen wäre es demnach sinnvoll, unterschiedliche Ausprägungen der Erkrankung selektiv zu untersuchen. Somit könnte zusätzlich zu einem Effekt von Probiotika, ein Potenzial zur Verschiebung der Ausprägung untersucht werden. Mit einer Verschiebung der Symptomstärke geht, anhand der diagnostischen Kriterien, eine mildere Diagnose einher. Damit könnte bei einer zuvor leichten bis mittelstarken Depression, welche sich unter dem Einfluss von Probiotika in ein kaum erkennbares Krankheitsbild gewandelt hat, eine niedrigere Indikation von Psychopharmaka erfolgen. Sofern diesbezüglich weiter geforscht wird, könnte eine Anpassung entsprechender Behandlungsleitlinien erfolgen und somit den praktischen Alltag dahingehend modifizieren, mit weniger Psychopharmaka und einer begleitenden Indikation von Probiotika, denselben Effekt zu erzielen. Die Diagnose der Depression ist nicht in allen Studien einheitlich. Es sind drei verschiedene Ausprägungen erhoben worden. Die Diagnosen unterscheiden sich in der Stärke der Symptomausprägung. Sieben von neun Studien entsprechen einer schweren Ausprägung. Anhand der Indizien von Chahwan et al. könnten die Effekte von Probiotika bei einer leichten Depression stärker sein. Da der Effekt in den vorliegenden Studien überwiegend an schweren Depressionen untersucht wurde, könnte die Wirksamkeit der Intervention bei einer leichten Ausprägung wesentlich stärker ausfallen. Die Studienlage weist aktuell auf eine potenziell therapeutische Wirkung von Probiotika hin (Lima-Ojeda et al., 2020). Der Aspekt einer Maximierung der Wirksamkeit bei einer leicht ausgeprägten Depression, eröffnet jedoch zusätzlich ein präventives Potenzial der Intervention. Möglicherweise kann einer Progression der Erkrankung

bei einer frühzeitigen Intervention entgegengewirkt werden. Der Untersuchungsgegenstand der Prävention einer Progression von leichten, monophasischen depressiven Störungen unter der Einflussnahme von Probiotika, wäre demnach ein Ansatz für zukünftige klinische Forschung.

6.2.3 Diskussion der Ergebnisse aus den Meta-Analysen

Die Meta-Analyse von Hofmeister et al. führte vor der analytischen Auswertung eine Sensitivitätsanalyse durch, wodurch von einer relevanten Verzerrung der Effektgrößen abgesehen werden kann. Die Ergebnisse der Effektgrößen bedürfen demnach keiner, über die Sensitivitätsanalyse hinausgehende, Überprüfung potenzieller Verzerrungen. Darüber hinaus wird anhand der SMD berücksichtigt, dass die Depression mit voneinander abweichenden Erhebungs- und Diagnosekriterien identifiziert wurde. Somit kann ebenfalls eine Verzerrung der Ergebnisse anhand disparater diagnostischer Vorgehensweisen ausgeschlossen werden. Die Effektstärke weist auf einen hohen Effekt der Probiotikaintervention hin. Aufgrund des verwendeten Hedges' g als Maß der Effektstärke, kommt es zu keiner Verzerrung durch die unterschiedlichen Methoden der Studien. Da sieben von neun und somit 78 % der verwendeten Studien der Auswahl relevanter Primärstudien entsprechen, können die folgenden Ergebnissen der statistischen Analyse die bereits vorliegenden Ergebnisse unterstützend ergänzen. Ein relevanter Aspekt ist hierbei die Betrachtung der 95 %-Konfidenzintervalle. Hier befindet sich eine Studie mit einer niedrigen Präzision in einem, abweichend zu den anderen Studien, hohen Wertebereich. Da das systematische Review nicht beschreibt, wie anhand der Präzision eine relative Gewichtung der Ergebnisse vorgenommen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der Studie von Miyakao et al. das gepoolte Ergebnis verzerrt haben könnte. Das gepoolte Ergebnis, welches die Ergebnisse zusammenfasst, wäre unter dieser Berücksichtigung näher der Kein-Effekt-Linie. Die stark in den positiven Bereich abweichende Studie befand sich zudem nicht unter den relevanten Primärstudien. Von den zwei Studien, deren Konfidenzintervalle die Kein-Effekt-Linie schneiden, weist eine einen negativen SMD auf. Auch diese Studie befindet sich nicht unter den ausgewählten Primärstudien. Betrachtet man die SMD ohne die beiden für die Forschungsfrage irrelevanten Studien, befinden sich alle SMD der sieben ausgewählten Primärstudien im positiven Bereich. Anhand der gepoolten Ergebnisse aller neun Studien sowie des gepoolten Ergebnisses im positiven Bereich, kann grundsätzlich von einem positiven Effekt der Intervention auf depressive Symptome ausgegangen werden. Das Ergebnis entspricht demnach den Theorien der Wissenschaft einer möglichen Verbindung des Darmmikrobioms und neurologischen Prozessen (Margolis et al., 2021). Zusätzlich zu dem Konfidenzintervall wird das Heterogenitätsmaß I^2 betrachtet. Das Heterogenitätsmaß von 89,9 % liegt nahe der 100 %. Daraus geht hervor, dass Unterschiede anhand des Aufbaus der vorliegenden Studien und nicht anhand von Zufallsschwankungen entstanden sind. Folglich zeigt sich, dass die Auswahl der Studien für die Meta-Analyse sinnvoll zusammengefasst ist (Schmucker et al., 2017, S. 28) und das Ergebnis eines positiven Effektes entsprechend aussagekräftig ist. Das deckt sich mit

dem sich ergebenen signifikanten Nutzen für die Gabe von Probiotika für depressive Symptome. Betrachtet man hingegen die Ergebnisse der Präbiotika, weisen sowohl das Hedges' g von 0,39 als auch das Heterogenitätsmaß I^2 von 26,6 % und ein τ^2 von 0,02 auf einen geringen Effekt und eine niedrige Heterogenität hin. Zwei von den drei untersuchten Präbiotikastudien sind in den relevanten Primärstudien enthalten. Beide überschneiden die Kein-Effekt-Linie. Demnach zeigen auch die statistischen Werte keine Wirkung von Präbiotika auf depressive Symptome. Auch dieses Ergebnis entspricht der Studienlage eines bislang nachgewiesenen, sehr geringen therapeutischen Potenzials von Präbiotika für die psychische Störung einer Depression.

Die grundlegend positiven Ergebnisse bezüglich der Wirkung von Probiotika und der nicht vorhandenen Wirkung von Präbiotika, decken sich mit denen der vorherigen Meta-Analyse von Hofmeister et al. aus 2021. Die Meta-Analyse von Liu et al. betrachtete zusätzlich zu den Effektstärken der Intervention, anhand einer Moderatorenanalyse, eine Abhängigkeit der Effektstärken verschiedener Prädiktoren. Da das Heterogenitätsmaß eher mäßig ist, kann von Unterschieden der Studienergebnisse aufgrund von Zufallsschwankungen ausgegangen werden. Mit Hilfe der Moderatoranalyse können die Ausmaße des Einflusses der Zufallsparameter identifiziert und im Hinblick auf die Ergebnisse berücksichtigt werden. Für das Durchschnittsalter als Prädiktor konnte keine Abhängigkeit zu der Effektstärke gemessen werden. Die Schwankungen aufgrund des Alters der Probanden sind demnach keine Ursache für die vorliegende Heterogenität. Auch die Erhebungsmethoden der Ausprägung depressiver Symptome als Maß der Wirkung von Probiotika, sowie der Anteil weiblicher Probanden gehen nicht mit einer Abhängigkeit der Effektstärke einher und nehmen somit keinen Einfluss auf die Heterogenität. Es zeigt sich auch, dass die Effektstärke nicht in Abhängigkeit der Interventionsdauer ansteigt, sofern diese den Zeitraum von einem Monat übersteigt. Ab einer Interventionsdauer von einem Monat und länger sind die Effekte der Intervention signifikant. Bei einer Interventionsdauer von weniger als vier Wochen sind die Effekte nicht signifikant. Zusätzlich nimmt die Intervention mit einer Dauer von über einem Monat keinen Einfluss auf die Heterogenität. Daraus lässt sich ableiten, dass eine längere Probiotikaintervention nicht lediglich für die Validität der Effektstärke sinnvoll ist, sondern zusätzlich erst ab einer Dauer von einem Monat das Heterogenitätsmaß nicht negativ beeinflusst und somit keine Zufallsschwankungen auslöst. In zukünftiger Forschung sollte die Intervention demnach mindestens vier Wochen oder länger andauern.

Ein wichtiges Ergebnis zeigt die Art der Stichprobe im Rahmen der Analyse. Ob der Behandlungseffekt anhand klinischer Stichproben oder gesellschaftlicher Stichproben gemessen wurde, nimmt einen signifikanten Einfluss. Der Nutzen von klinischen und medizinischen Stichproben war signifikant hoch, während andere Stichproben keine Signifikanz aufweisen konnten. Das spricht für das Studiendesign eines RCT's, um den Einfluss von Prä- und Probiotika auf depressive Symptome zu

untersuchen und stützt somit das RCT als höchstes Maß an Evidenz wissenschaftlicher Forschung (Schmucker et al., 2017). Dieses Ergebnis kann ebenfalls als Orientierung für zukünftige Forschung herangezogen werden. Darüber hinaus unterstützt es die vorliegende Methodik und somit auch die identifizierten Publikationen zur Beantwortung der Forschungsfrage, welche ausnahmslos randomisierten, kontrollierten Studien entsprechen.

Zu beobachten ist der Effekt anhand der Zusammensetzung der Bakterien Gattungen. Die Ergebnisse sind nicht mehr signifikant, sofern alleinig *Lactobacillus* verabreicht wurde. Nur in Kombination mit anderen Gattungen zeigten sich signifikante Ergebnisse. Das weist darauf hin, dass nicht das Probiotika übergeordnet eine Rolle spielt, sondern auch verschiedene Kombinationen der Gattungen zu beachten sind. Die Studie von Rudzki et al. verabreichte ein Präparat, welches lediglich *Lactobacillus* enthält. Diese Studie konnte keinen signifikanten Nutzen der Intervention nachweisen (Rudzki et al., 2019). Möglicherweise ist der nicht vorhandene Effekt auf das Fehlen anderer Bakterien zurückzuführen. Dieser relevante Einflussparameter könnte eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der Probiotikastudien sein. Die vorliegenden Studien verabreichten jeweils unterschiedliche Präparate mit differenten Zusammensetzungen der Gattungen oder dem alleinigen Vorkommen einer Gattung. Unabhängig von dem Studienaufbau könnte eine Verzerrung der Ergebnisse entstanden sein, wenn zusätzlich die Zusammensetzung der Probiotikapräparate eine wichtige Rolle spielt, dieser Aspekt in den Übersichtsarbeiten jedoch nicht berücksichtigt wurde. Der nicht vorhandene Effekt der vier von neun Probiotikastudien könnte somit unter anderem auf die Zusammensetzung des verabreichten Präparates zurückzuführen sein und nicht lediglich übergeordnet auf die Probiotika Intervention. In diesem Aspekt steckt möglicherweise ein bisher unbeachtetes Potenzial, welches in zukünftiger Forschung gezielt angegangen werden sollte. In Anbetracht der wesentlichen Unterschiede in der Zusammensetzung der verabreichten Präparate, ergibt sich eine bedingte Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien. Daraus lässt sich ableiten, dass anhand der Ergebnisse von einem Zusammenhang der Probiotika Intervention und der Symptomatik einer Depression auszugehen ist, allerdings in Abhängigkeit von der bakteriellen Zusammensetzung des verabreichten Präparates. Demnach geben die hier vorliegenden Ergebnisse Hinweise auf spezifische Zusammenhänge, allerdings keine konkreten Antworten. Es besteht ein großes Potenzial und zugleich ein großer Bedarf an weitreichenderer Forschung unter Anbetracht einer besseren Vergleichbarkeit durch die Beachtung der Zusammensetzung der Gattungen.

7 Schlussfolgerung

Die Untersuchung des Zusammenhangs einer Prä- und Probiotikaeinnahme und den Symptomen einer Depression zeigen bei sechs von neun Probiotikastudien einen signifikanten Rückgang der Symptomatik. Die Ergebnisse dieser Studien und die der Meta-Analysen, weisen auf einen Zusammenhang der Darmmikrobiom-Modifikation mittels Probiotika und einer Verbesserung der Symptomatik einer Depression durch einen signifikanten Rückgang der Symptomstärke hin. Drei von neun Studien konnten diesen Zusammenhang nicht belegen. Die Ergebnisse bezüglich der Probiotikaintervention sind dennoch aufgrund von methodischen und inhaltlichen Limitationen inkonsistent. Eindeutig ist hingegen der nicht nachgewiesene Zusammenhang von Präbiotika und der Symptomatik einer Depression. Die Studien waren zudem mit einer Spannweite von 4 bis 8 Wochen sehr kurz und wiesen mit Studien von maximal 110 eingeschlossenen Probanden, einen geringen Stichprobenumfang auf. Aufgrund der Inkonsistenz der Ergebnisse und des zu geringen Studienumfangs bedarf es für eine Implementierung einer Probiotika-Therapie in bestehende Leitlinien noch ein hohes Maß an weitreichender Forschung auf diesem Gebiet. So kann aus den Ergebnissen zunächst kein Mehrwert für die bestehende Praxis abgeleitet werden. Aus den Erkenntnissen können hingegen relevante Aspekte für die Theoriebildung zukünftiger Forschung generiert werden.

Die Modifikation des intestinalen Mikrobioms im Kontext psychischer Erkrankungen birgt sowohl großes Potenzial und zugleich viele offene Fragen. Die Ergebnisse der Meta-Analysen weisen darauf hin, dass eine Ursache für die Ambivalenz der Studienergebnisse die Gabe unterschiedlicher Präparate sein könnte. Es bedarf demnach an Interventionen mit einer Gabe einheitlicher Präparate, um eine entsprechende Vergleichbarkeit zu erzielen. Dennoch ergeben sich sowohl anhand des aktuellen Forschungsstandes als auch aus den Ergebnissen ausreichend Indizien dafür, dass auf physiologischer Ebene ein noch unzureichend erforschter Zusammenhang zwischen der Modifikation des intestinalen Mikrobioms und der Symptomatik einer manifestierten Depression besteht. Um die Zusammenhänge fortführend zu ergründen, sind weitere Untersuchungen unter der Berücksichtigung relevanter Einflussparameter nötig. Wichtig für zukünftige Forschung sind Studien mit einer größeren Stichprobenpopulation und Studien, die über einen Zeitraum durchgeführt werden, welcher über acht Wochen hinaus geht. Nur so können relevante Parameter, wie Geschlechterspezifität und geografische Einflüsse berücksichtigt und die Langzeitwirkung einer solchen Therapie untersucht werden. Die Ergebnisse unterstreichen die Relevanz randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien für die Generierung signifikanter Ergebnisse. Ein weiterer Ansatz könnte die Erforschung der Wirkweisen unterschiedlicher Kombinationen von Probiotikastämmen sein, da diese laut den Meta-Analysen einen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen. Die Richtung des Zusammenhangs zwischen Probiotika und der Symptomatik einer Depression und die Frage, ob die Modifikation des Mikrobioms durch Probiotika zukünftig begleitend zu standardisierten Therapieverfahren eingesetzt werden kann, ist bislang noch unklar. Die

Berücksichtigung der genannten Einflussparameter, kann zukünftige Forschung methodisch optimieren. Sobald die Wirkweisen zwischen der MDH-Achse, Probiotika und Depressionen spezifiziert sind, könnte eine Implementierung in bestehende Handlungsleitlinien für Depressionen ergänzt und die Therapie angepasst werden. Da die vorläufigen Ergebnisse vielversprechend sind, benötigt das Forschungsgebiet rund um die MDH-Achse zukünftig mehr spezifizierende Forschung.

8 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(3), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Alli, S. R., Gorbovskaia, I., Liu, J. C. W., Kolla, N. J., Brown, L. & Müller, D. J. (2022). The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *International journal of molecular sciences*, 23(9). <https://doi.org/10.3390/ijms23094494>
- Arifdjanova, S. R., Abrurakhmanova, Z. Z., Bizulya, E. S., Gumenyuk, L. N., Sorokina, L. E. & Gerbali, O. Y. (2021). The role of probiotics in combination therapy of depressive disorders. *Russian Open Medical Journal*, 10(1). <https://doi.org/10.15275/rusomj.2021.0109>
- Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G. K., Autoren der deutschen Version:, Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2009). *BDI II – Beck Depressions-Inventar – Manual* (2. Auflage). Pearson Assessment & Information GmbH; Harcourt Test Services GmbH.
- Biesalski, H.-K., Bischoff, S. C., Pirlich, M. & Weimann, A. (Hrsg.). (2018). *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Bischoff, S. C. (2019). Ernährung und Darmmikrobiom. *Der Gastroenterologe*, 14(3), 172–178. <https://doi.org/10.1007/s11377-019-0342-5>
- Blaut, M. (2015). Nutrition-mediated effects of the intestinal microbiota. *Ernährungs Umschau*, 62(12), 216–229. <https://doi.org/10.4455/eu.2015.040>
- Bretschneider, J., Janitza, S., Jacobi, F., Thom, J., Hapke, U., Kurth, T. & Maske, U. E. (2018). Time trends in depression prevalence and health-related correlates: results from population-based surveys in Germany 1997-1999 vs. 2009-2012. *BMC psychiatry*, 18(1), 394. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1973-7>
- 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>
- Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Hrsg.). (2020). *Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien* (2.1 Auflage). Verfügbar: Cochrane Deutschland: <https://www.cochrane.de/de/literaturrecherche>; AWMF:

- <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung.html>; ÄZQ:
<https://www.aezq.de/aezq/publikationen/azq-partner#literaturrecherche>
<https://doi.org/10.6094/UNIFR/174468>
- Cole, J. C., Motivala, S. J., Dang, J., Lucko, A., Lang, N., Levin, M. J., Oxman, M. N. & Irwin, M. R. (2004). Structural Validation of the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 26(4), 241–254. <https://doi.org/10.1023/B:JOBA.0000045340.38371.04>
- 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., . . . Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. (2015). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage*. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>
- Falkai, P. (Hrsg.). (2015). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - DSM-5* ®. Hogrefe. <http://elibrary.hogrefe.de/9783840925993/U1>
- Filippo, C. de, Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poulet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G. & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14691–14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23, 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Heidarzadeh-Rad, N., Gökmen-Özel, H., Kazemi, A., Almasi, N. & Djafarian, K. (2020). Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 26(4), 486–495. <https://doi.org/10.5056/jnm20079>
- Heidemann, C., Scheidt-Nave, C., Beyer, A.-K., Baumert, J., Thamm, R., Maier, B., Neuhauser, H., Fuchs, J., Kuhnert, R. & Hapke, U. (2021). *Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS*. <https://doi.org/10.25646/8456>
- Hofmeister, M., Clement, F., Patten, S., Li, J [Joyce], Dowsett, L. E., Farkas, B., Mastikhina, L., Egunzola, O., Diaz, R., Cooke, N. C. A. & Taylor, V. H. (2021). The effect of interventions

- targeting gut microbiota on depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ open*, 9(4), E1195-E1204. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200283>
- Holmes, Z. C., Villa, M. M., Durand, H. K., Jiang, S., Dallow, E. P., Petrone, B. L., Silverman, J. D., Lin, P.-H. & David, L. A. (2022). Microbiota responses to different prebiotics are conserved within individuals and associated with habitual fiber intake. *Microbiome*, 10(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01307-x>
- 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 (Edinburgh, Scotland)*, 38(2), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Kim, Y. S., Unno, T., Kim, B. Y. & Park, M. S. (2020). Sex Differences in Gut Microbiota. *The world journal of men's health*, 38(1), 48–60. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190009>
- Knieps, F., Pfaff, H. & Bas, B. (Hrsg.). (2021). *BKK Gesundheitsreport: Bd. 2021. Krise - Wandel - Aufbruch: Zahlen, Daten, Fakten*. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kunkel-Razum, K., Eickhoff, B., Gallmann, P., Münzberg, F. & Neuhaus, L. (Hrsg.). (2020). *Der Duden: Band 1. Duden - die deutsche Rechtschreibung: Auf der Grundlage der aktuellen amtlichen Rechtschreibregeln* (28. Aufl.). Dudenverlag.
- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R. & Baghai, T. C. (2017). "I Am I and My Bacterial Circumstances": Linking Gut Microbiome, Neurodevelopment, and Depression. *Frontiers in psychiatry*, 8, 153. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00153>
- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R. & Baghai, T. C. (2020). Darmflora und Depression: Pathophysiologie der Depression: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- und Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse. *Der Nervenarzt*, 91(12), 1108–1114. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-01029-1>
- 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 and biobehavioral reviews*, 102, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome medicine*, 8(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
- Margolis, K. G., Cryan, J. F. & Mayer, E. A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*, 160(5), 1486–1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>
- Oertel, W. & Rupprecht, R. (2020). Darm und Gehirn [Gut and brain]. *Der Nervenarzt*, 91(12), 1083–1084. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-01026-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E.,

- McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Payk, T. R. (2021). *Psychopathologie*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-63574-2>
- Pettersson, A., Modin, S., Wahlström, R., Winklerfelt Hammarberg, S. af & Krakau, I. (2018). The Mini-International Neuropsychiatric Interview is useful and well accepted as part of the clinical assessment for depression and anxiety in primary care: a mixed-methods study. *BMC family practice*, *19*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0674-5>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J [Junhua], Xu, J., Li, S [Shaochuan], Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., . . . Wang, J [Jun] (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, *464*(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Refojo, D. & Deussing, J. M. (2012). Das Corticotropin-Releasing-Hormon-System und die Angst. *BIOspektrum*, *18*(1), 15–18. <https://doi.org/10.1007/s12268-012-0135-6>
- 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., . . . Dalkner, N. (2020). PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, *12*(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113422>
- 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>
- Saccarello, A., Montarsolo, P., Massardo, I., Picciotto, R., Pedemonte, A., Castagnaro, R., Brasesco, P. C., Guida, V., Picco, P., Fioravanti, P., Montisci, R., Schiavetti, I. & Vanelli, A. (2020). Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The primary care companion for CNS disorders*, *22*(4). <https://doi.org/10.4088/PCC.19m02578>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., . . . Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence

- and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Saß, H., Wittchen, H. U., Zaudig, M. & Houben, I. (1998). *Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen DSM-IV*. Hogrefe.
- Schmucker, C., Nothacker, M., Möhler, R., Kopp, I. & Meerpohl, J. J. (2017). *Bewertung des Verzerrungsrisikos von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung*. <https://doi.org/10.6094/UNIFR/12657>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R. & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Smith, K. S., Greene, M. W., Babu, J. R. & Frugé, A. D. (2021). Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional neuroscience*, 24(12), 963–977. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1701220>
- Tian, P., Chen, Y., Zhu, H [Huiyue], 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>
- Vaghef-Mehrabany, E., Maleki, V., Behrooz, M., Ranjbar, F. & Ebrahimi-Mameghani, M. (2020). Can psychobiotics "mood" ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clinical nutrition*, 39(5), 1395–1410. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.004>
- Zhong, J., Zhang, F., Peng, Y., Ji, Z., Li, H., Li, S [Shunca], Zhang, X [Xiangzhai], Shi, Q. & Zhang, J. (2017). Mixed culture of probiotics on a solid-state medium: An efficient method to produce an affordable probiotic feed additive. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 22(6), 758–766. <https://doi.org/10.1007/s12257-017-0038-y>
- Zung, W. W. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of general psychiatry*, 12, 63–70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1965.01720310065008>

Anhang

Tabelle 10: Übersicht über die berücksichtigten randomisierten, kontrollierten Studien mit Hilfe des PICO-Schemas

Autor, Dauer, Verblindung	Population, Diagnostik	Intervention	Control	Outcome	Studien-design	Results	Studie ausgewertet in
Akkasheh et al., 2016 8 Wochen doppelblind	MDD DSM-IV+ HDRS	(n = 40) Probiotika: Lactobacillus acidophilus Lactobacillus casei Bifidobacterium bifidum	Placebo	BDI	RCT	Signifikanter Rückgang des BDI-Wertes in der Probiotikagruppe im Vergleich zu Placebo	Alli et al., 2022 Smith et al., 2021 Hofmeister et al., 2021 Vaghef-Mehrabany et al., 2020 Liu et al., 2019
Chahwan et al., 2019 8 Wochen dreifach verblindet	Klinische & Subklinische Depression M.I.N.I.	(n = 71) Probiotika: Lactobacillus acidophilus Lactobacillus casei Lactobacillus salivarius Lactobacillus brevis Bifidobacterium bifidum Bifidobacterium lactis	Placebo	BDI	RCT	Kein signifikanter Unterschied zwischen Probiotika und Placebo	Alli et al., 2022 Hofmeister et al., 2021

Autor, Dauer, Verblindung	Population, Diagnostik	Intervention	Control	Outcome	Studien-design	Results	Studie ausgewertet in
Kazemi et al., 2019 8 Wochen doppelblind	MDD ICD-10	(n = 110) Präbiotika: Lactobacillus helveticus Bifidobacterium longum Probiotika: Galaktooligosaccharide	Placebo	BDI	RCT	Signifikanter Rückgang des BDI-Wertes in der Probiotikagruppe Kein signifikanter Rückgang des BDI-Wertes in der Präbiotikagruppe	Alli et al., 2022 Smith et al., 2021 Hofmeister et al., 2021 Vaghef-Mehrabany et al., 2020 Liu et al., 2019
Rudzki et al., 2019 8 Wochen doppelblind	MDD DSM-IV	(n = 60) Probiotika: Lactobacillus plantarum	Placebo	HDRS - 17	RCT	Kein signifikanter Unterschied zwischen Probiotika und Placebo	Alli et al., 2022 Hofmeister et al., 2021

Autor, Dauer, Verblindung	Population, Diagnostik	Intervention	Control	Outcome	Studien-design	Results	Studie ausgewertet in
Heidarzadeh-Rad et al., 2020 8 Wochen doppelblind	MDD ICD-10	(n = 78) Präbiotika: Lactobacillus helveticus Bifidobacterium longum Probiotika: Galaktooligosaccharide	Placebo	BDI	RCT	Signifikanter Rückgang des BDI-II-Wertes bei Probiotika Kein signifikanter Unterschied im BDI-11-Score bei Präbiotika	Alli et al., 2022 Hofmeister et al., 2021
Reininghaus et al., 2020 4 Wochen doppelblind	MDD M.I.N.I.	(n = 82) Probiotika: Lactobacillus acidophilus Lactobacillus casei Lactobacillus salivarius Lactobacillus paracasei Lactococcus lactis Lactobacillus plantarum Bifidobacterium lactis Bifidobacterium bifidum Lactococcus lactis	Placebo	HDRS + BDI	RCT	Keine signifikante Abnahme der HAM-D- und BDI-Score	Alli et al., 2022

Autor, Dauer, Verblindung	Population, Diagnostik	Intervention	Control	Outcome	Studien-design	Results	Studie ausgewertet in
Saccarello et al., 2020 6 Wochen doppelblind	MDD ICD-10	(n = 90) Probiotika: Lactobacillus plantarum Zusätzlich im Präparat enthalten: S-adenosylmethionine	Placebo	Z-SDS	RCT	Signifikanter Rückgang der Z-SDS-Werte in der Probiotikagruppe im Vergleich zu Placebo in Woche 2 und 6.	Alli et al., 2022 Hofmeister et al., 2021
Arifdjanova et al., 2021 6 Wochen keine Verblindung	leichte depressive Episode ICD-10	Probiotika: Lactobacillus casei Lactobacillus plantarum Lactobacillus rhamnosus Lactobacillus acidophilus Lactobacillus helveticus Lactobacillus salivarius Lactobacillus fermentum Lactobacillus delbrueckii Lactococcus lactis Bifidobacterium bifidum Bifidobacterium breve Bifidobacterium longum Bifidobacterium infantis Streptococcus thermophilus		HDRS - 17	RCT	Signifikanter Rückgang des HDRS -17-Scores im Vergleich zum Placebo	Alli et al., 2022

Autor, Dauer, Verblindung	Population, Diagnostik	Intervention	Control	Outcome	Studien-design	Results	Studie ausgewertet in
Tian et al., 2022 4 Wochen doppelblind	MDD HDRS	(n = 45) Probiotika: Bifidobacterium breve	Placebo	HDRS - 17	RCT	Signifikanter Rückgang des HDRS -17-Scores in der Probiotikagruppe im Vergleich zu Placebo	Alli et al., 2022

(modifiziert nach Blümle et al., 2020)

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 28.10.2022

Ort, Datum

