

Bachelorarbeit

Der Zusammenhang zwischen Depressionen und einem gesunden Darmmikrobiom

Therapiemöglichkeiten durch die Gabe von Probiotika

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät: Life Sciences

Studiengang: Ökotrophologie



Abgabe: 21.03.2023

Vorgelegt von:

Clara Seidenschnur



Gutachter:

Prof. Dr. Jürgen Lorenz

Zweitgutachterin:

Prof. Dr. Anja Carlsohn

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Zusammenfassung.....	1
Abstract	2
1. Einführung.....	3
2. Theoretischer Hintergrund	4
2.1. Depressionen	4
2.1.1. Definition	5
2.1.2. Epidemiologie	5
2.1.3. Symptomatik	5
2.1.4. Klassifizierung	6
2.1.5. Ätiologie und Pathophysiologie	7
2.1.6. Diagnose und Therapie.....	10
2.2. Die Bedeutung des Darms.....	12
2.2.1. Intestinales Mikrobiom	13
2.2.2. Darm-Hirn-Achse.....	15
2.3. Probiotika	19
2.3.1. Definition	19
2.3.2. Vorkommen.....	19
2.3.3. Wirkungsmechanismen	20
3. Methode.....	21
4. Ergebnisse	23
4.2. Studiendesigns.....	23
4.3. Primäre Ergebnisse.....	25
4.4. Sekundäre Ergebnisse	26
5. Diskussion.....	28
5.1. Studienqualität und Limitationen	28
5.2. Ergebnisdiskussion.....	30

6. Schlussfolgerungen und Forschungsausblick.....	34
7. Fazit.....	35
Literaturverzeichnis.....	36
Anhang.....	41
PICOR-Tabelle.....	41
Eidesstattliche Erklärung.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der Depression (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 91).....	7
Abbildung 2: Kynurenin-Stoffwechsel (Rudzki et al. 2019).....	9
Abbildung 3: Zusammensetzung der Mikrobiota (Haller und Hörmannspenger 2015, S. 15)	14
Abbildung 4: Bestandteile der Darm-Hirn-Achse (Lima-Ojeda et al. 2020)	16
Abbildung 5: Flow Chart zur Literaturrecherche	22
Abbildung 6: Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin (Hörle und Kroll 2005).....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AD-Klassen und ihre Nebenwirkungen (Dinner 2019, S. 173)	12
Tabelle 2: Probiotische Mikroorganismen für die Humanernährung (Weimann et al. 2019, S.38). 20	
Tabelle 3: PICOR-Tabelle zu ausgewählten Studien	41

Abkürzungsverzeichnis

3HAA	3-Hydroxyanthranilsäure
5 HT	Serotonin
ACTH	Adrenocorticotropin
AD	Antidepressiva
BAI	Beck-Anxiety-Inventar
BCAA	Essenzielle Aminosäuren
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CFU	koloniebildende Einheiten
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DASS	Depression Anxiety and Stress Scale
ENS	Enterisches Nervensystem
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HOMA-B	Betazellfunktion
HOMA-IR	Insulinresistenz
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse
hs-CRP	hochsensibles C-reaktives Protein
IDO	2,3-Indoleamin-Dioxygenase
IL-1 β	Interleukin 1-beta
IL-6	Interleukin-6
KYN	Kynurenin
KYNA	Kynureninsäure
LPS	Lipopolysaccharide
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDD	Major Depressive Disorder
MINI	Mini-international neuropsychiatric interview
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology
SNRI	Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer

SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha
TRP	Tryptophan
TRYCATs	Kynurenin-Katabolite
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Hintergrund: Weltweit sind 280 Millionen Menschen, darunter 5% aller Erwachsenen, von einer Depression betroffen. Damit tragen depressive Störungen wesentlich zur globalen Krankheitslast bei und können schlimmstenfalls zu suizidalen Handlungen führen. Depressiven Störungen liegt eine komplexe Pathophysiologie zugrunde. Immer mehr Ergebnisse aus der Forschung sprechen dafür, dass das Darmmikrobiom eine entscheidende Rolle in der Genese von Depressionen spielen könnte. Die dabei entstehenden Wechselwirkungen zwischen dem Darm, dem Mikrobiom und dem Gehirn werden unter dem Begriff der Darm-Hirn-Achse zusammengefasst. Ob eine Therapie mit Probiotika das Mikrobiom insoweit beeinflussen kann, dass sich eine Verbesserung der depressiven Symptomatik einstellt, soll in dieser Arbeit analysiert werden.

Methode: Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche über die Datenbank PubMed wurde die aktuelle Studienlage zu der Therapie mit Probiotika bei depressiven Störungen analysiert. Acht RCT-Studien konnten in die Recherche eingeschlossen werden.

Ergebnisse: Die Auswertung der Studien konnte bestätigen, dass Probiotika über die Beeinflussung des Darmmikrobioms positive Auswirkungen auf die depressive Symptomatik haben. Die Messung verschiedenster Biomarker unterstützt diese Erkenntnis. Positive Effekte ließen sich in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten, Entzündungsmarker, Insulin und den Tryptophanmetabolismus feststellen.

Schluss: Damit wurde bestätigt, dass die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und die Wechselwirkungen in der Darm-Hirn-Achse eine wichtige Rolle in der Genese von Depressionen einnehmen. Da der Krankheit multifaktorielle Auslöser zugrunde liegen, sind Probiotika als primäre Therapiemethode in der Behandlung von Depressionen nicht zu empfehlen. Dennoch bieten sie durch ihre Wirkung, die gute Verträglichkeit und das geringe Nebenwirkungsprofil eine Ergänzung zur herkömmlichen Therapie. Zukünftige evidenzbasierte Studien sollten folgen, um präzisere Aussagen über die Wirkungsmechanismen und die Dosierung von Probiotika zu treffen.

Abstract

Background: Depression affects 280 million people worldwide, including 5% of all adults. Depressive disorders contribute significantly to the global burden of disease and, in the worst cases, can lead to suicidal acts. A complex pathophysiology underlies depressive disorders. A growing body of research suggests that the gut microbiome may play a critical role in the genesis of depression. The resulting interactions between the gut, the microbiome and the brain are summarized under the term gut-brain axis. Whether a therapy with probiotics can influence the microbiome to such an extent that an improvement of the depressive symptomatology occurs will be analyzed in this paper.

Method: Through systematic research by using the database PubMed, the current study situation on the therapy with probiotics in depressive disorders was analyzed. Eight randomised controlled trials were included in this research.

Results: The evaluation of the studies confirmed that probiotics have positive effects on depressive symptoms by influencing the gut microbiome. The measurement of various biomarkers supports this finding. Improvements were seen in cognitive abilities, inflammatory markers, insulin and tryptophan metabolism.

Conclusion: This confirmed that the composition of the intestinal microbiome and the interactions in the gut-brain axis play an important role in the genesis of depression. Since multifactorial triggers underlie the disease, probiotics are not recommended as a primary therapeutic method in the treatment of depression. Nevertheless, their efficacy, good tolerability and low side effect profile make them a good adjunct to conventional therapy. Future evidence-based studies should follow in order to make more precise statements about the mechanisms of action and dosage of probiotics.

1. Einführung

Hippokrates stellte schon vor über 2000 Jahren die These auf, dass alle Krankheiten ihren Ursprung im Darm nehmen (Dinan und Cryan 2016, S. 36). Mittlerweile ist sehr viel mehr über die Pathogenese von Krankheiten bekannt und somit auch, dass komplexere Entstehungsmuster vorliegen. Dennoch scheint vor allem das Darmmikrobiom eine entscheidende Rolle in der Gesundheit und Erkrankung des Menschen einzunehmen, so auch in der Genese von Depressionen (Kelly et al. 2016, S. 109; Zhang et al. 2021, S. 2251).

Weltweit sind 280 Millionen Menschen, darunter 5% aller Erwachsenen, von einer Depression betroffen. Damit tragen depressive Störungen wesentlich zur globalen Krankheitslast bei und können schlimmstenfalls zu suizidalen Handlungen führen (World Health Organisation 2021). Die sozialen und wirtschaftlichen Folgen der Corona-Pandemie haben die Prävalenz von psychischen Erkrankungen zusätzlich erhöht (COVID-19 Mental Disorders Collaborators 2021, S. 1707).

Die standardmäßige Behandlung von Depressionen erfolgt über eine Psychotherapie und die pharmakologische Verabreichung von Antidepressiva mit dem Ziel, neurologische Störungen und eingeschränkte kognitive Muster zu verbessern (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 93). Jedoch sprechen nicht alle Patient:innen auf die Therapie mit Antidepressiva an (Pigott et al. 2010). Auch können Unverträglichkeiten durch ein hohes Profil an Nebenwirkungen auftreten (Dinner 2019, S. 173). Des Weiteren kommt es vermehrt zu Rückfällen mit erneuten Depressionsschüben, und das trotz zunächst erfolgreicher Therapie (Pigott et al. 2010). Es besteht also ein Bedarf an innovativen Therapieansätzen, die die standardisierte Behandlungsweise erweitern.

Depressiven Störungen liegt eine komplexe Ätiologie zugrunde. Diese setzt sich aus biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren zusammen (Möller et al. 2017, S. 1714). Die pathophysiologischen Regulationsmechanismen, die auf die Entstehung und den Verlauf von Depressionen einwirken, gilt es zu erforschen. Bekannt ist, dass die Krankheit das zentrale Nervensystem beeinträchtigt und Veränderungen auf neuroendokriner Ebene hervorruft. Immer mehr Ergebnisse aus der Forschung sprechen dafür, dass das Darmmikrobiom hierbei eine entscheidende Rolle einnehmen könnte. Über direkte Verbindungen zum zentralen und enterischen Nervensystem beeinflusst es die Gehirnentwicklung und Neurogenese. Außerdem besteht ein Zusammenhang zur Stress-Reaktivität. Die Wechselwirkung des Mikrobioms mit anderen Organsystemen wird als Darm-Hirn-Achse bezeichnet. Eine Störung innerhalb dieses multifaktoriellen Systems zeigt negative pathophysiologische Auswirkungen (Lima-Ojeda et al. 2020, S. 1108). Was könnte also die Funktionsweise und Zusammensetzung des Mikrobioms aufrechterhalten?

Interessante Ansätze bietet die Therapie mit Probiotika. Bei ihnen handelt es sich um lebende Mikroorganismen, die die Zusammensetzung des Mikrobioms positiv beeinflussen können (Weimann et al. 2019, S. 37). Ob die Gabe von Probiotika eine Alternative oder wenigstens eine Ergänzung zur herkömmlichen Therapie bei Depressionen darstellt, soll erörtert werden.

Diese Arbeit untersucht, ob eine Verbesserung der depressiven Symptomatik durch die Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms mithilfe einer Probiotika-Therapie eintreten kann. Dies erfolgt anhand einer systematischen Literaturrecherche unter Nutzung der medizinischen Datenbank Pubmed. Zunächst wird ein Überblick über das Krankheitsbild der Depression gegeben. Im Anschluss erfolgt eine Beschreibung der Bedeutung des Darmmikrobioms sowie der Darm-Hirn-Achse. Nachdem die methodische Vorgehensweise erläutert wurde, werden die Ergebnisse der Literaturrecherche dargestellt und diskutiert. Im Fazit werden die Ergebnisse der Arbeit komprimiert zusammengefasst und die Forschungsfrage beantwortet.

2. Theoretischer Hintergrund

Der Theorieteil dieser Arbeit soll grundlegendes Wissen zu den Schwerpunkten Depression, Mikrobiom und Probiotika vermitteln, sodass bestehende Zusammenhänge ersichtlich werden. Dies umfasst eine Definition der Terminologie sowie eine Vermittlung des aktuellen Forschungsstandes.

2.1. Depressionen

Die Depression ist eine psychische Erkrankung, die wesentlich zur globalen Krankheitslast beiträgt. Weltweit sind etwa 280 Millionen Menschen von einer Depression betroffen (World Health Organisation 2021). Die Corona Pandemie hat die Prävalenz psychischer Erkrankungen zusätzlich erhöht. Aus einem systematischen Review, das die globale Prävalenz und Belastung von Depressionen und Angstzuständen in 204 Ländern im Jahr 2020 aufgrund der Covid-19 Pandemie untersucht, ließen sich folgende Erkenntnisse schließen: Global gesehen kam es zu 53,2 Millionen mehr Fällen einer Major Depressive Disorder (MDD). Besonders Frauen sind von dieser Entwicklung gefährdet, da sie am meisten von den sozialen und wirtschaftlichen Folgen der Pandemie betroffen sind. Außerdem stellte sich eine Erkrankung mit einer MDD häufiger in jungen Altersgruppen ein. Als Auslöser gelten neben der Ausbreitung des Virus auch Abriegelungen, Hausarrest, Wegfall öffentliche Verkehrsmittel, Schul- und Geschäftsschließungen sowie weniger soziale Interaktionen (COVID-19 Mental Disorders Collaborators 2021).

2.1.1. Definition

Im Standardwerk „Psychembel Klinisches Wörterbuch“ ist eine Depression als affektive Störung aufgeführt. Sie ist gekennzeichnet durch gedrückte Stimmung, Interessensverlust und Antriebsarmut. Es kann außerdem zu Symptomen wie Konzentrationsstörung, vermindertem Selbstwertgefühl und Störungen im vegetativen Nervensystem kommen (Birgit Völkel 2022).

Die Depression ist nicht mit Trauer oder Traurigkeit zu vergleichen. Hierbei handelt es sich um normale Gefühle des Menschen, die jedoch ähnliche Emotionen auslösen. Im Gegensatz zur Depression besteht im Fall eines Trauerereignisses nicht der Verlust des Selbstwertgefühls und die Gefahr von Suizidalität. Außerdem kann die hierbei ausgelöste Trauer durch schöne Ereignisse unterbrochen werden und ist nicht von anhaltender Dauer (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 87).

2.1.2. Epidemiologie

Depressionen sind weltweit verbreitet, und etwa 3,8% der Weltbevölkerung sind von einer Depression betroffen, darunter 5% aller Erwachsenen. In Hochlohnländern leiden sogar etwa 15% der Menschen mindestens einmal im Leben an einer depressiven Störung. Prognosen sprechen dafür, dass im Jahr 2030 Depressionen die am meisten verbreitete Krankheit in Industrieländern sein werden (World Health Organization 2017, S. 8; Dinner 2019, S. 44).

Das Risiko, an einer Depression zu erkranken, variiert je nach Geschlecht und Alter. Frauen haben eine höhere Prävalenz von 5,1%, an einer Depression zu erkranken. Männer erkranken mit einer Prävalenz von 3,6%. Mit höherem Alter, vor allem zwischen 55 und 74 Jahren, steigt das Erkrankungsrisiko (World Health Organization 2017, S. 8).

Außerdem gibt es prädisponierende Faktoren, die die Entstehung und den Verlauf einer depressiven Störung begünstigen. Darunter fallen das weibliche Geschlecht, der Status des Alleinlebens, die soziale Isolation, Arbeitslosigkeit, ein niedriger soziökonomischer Status, eine körperliche Erkrankung, Behinderung und genetische Veranlagung (Möller et al. 2017, S. 1714).

2.1.3. Symptomatik

Eine depressive Episode äußert sich anhand verschiedener Symptome, die laut der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) folgendermaßen unterschieden werden:

Zu den **Hauptsymptomen** gehört das Auftreten einer gedrückten Stimmung, gefolgt von Antriebs-, Freud- und Interesselosigkeit.

Zusätzliche Symptome können eine verminderte Konzentration, Müdigkeit, Libidoverlust, gestörte Schlaf und Appetitlosigkeit sein. Das Selbstvertrauen sinkt bei den meisten Betroffenen, und Gefühle von Wertlosigkeit setzen ein. Die Patient:innen leiden teilweise unter vegetativen Beschwerden, wie

Verdauungsstörungen, Magenbeschwerden und Kopfschmerzen. Bei einer schweren depressiven Episode kommt es vermehrt zu Suizidgedanken bis hin zu suizidalen Handlungen.

Die depressiven Symptome äußern sich also auf diversen Ebenen und beeinflussen das Verhalten, die Gefühle, den Körper und die Gedanken (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 88; Adler et al. 2011, S. 725).

Darüber hinaus besteht eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen und somatischen Erkrankungen. Darunter zählen Angststörungen, Abhängigkeiten und Persönlichkeitsstörungen. Außerdem haben depressive Patient:innen ein erhöhtes Krankheitsrisiko für Herzerkrankungen, Allergien, Diabetes mellitus und Ulcus pepticum. Auch das Immunsystem kann durch das Auftreten einer Depression geschwächt werden (Adler et al. 2011, S. 726).

2.1.4. Klassifizierung

Die Depressive Störung, auch als Major Depressive Disorder bezeichnet, zählt in internationalen Klassifizierungssystemen zu den affektiven Störungen. Von einer rezidivierenden depressiven Störung wird gesprochen, wenn wiederholt depressive Episoden auftreten, die dabei klar voneinander abzugrenzen sind. Weitere affektive Störungen sind: Die manische Episode, die bipolare affektive Störung und die Dysthymie.

Die Dysthymie ist eine anhaltende affektive Störung, bei der eine chronische, mild depressive Verstimmung mit einer Dauer von mehr als 2 Jahren vorliegt (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 88; Adler et al. 2011, S. 726).

Unterschieden wird eine depressive Episode in leicht, mittelgradig und schwer. Mindestens zwei Wochen lang müssen mehrere der oben beschriebenen Symptome vorliegen.

Eine **leichte depressive Episode** zeichnet sich durch das Auftreten von mindestens zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptomen aus. Die Patient:innen sind zwar eingeschränkt, schaffen es jedoch, ihren Alltag weiterhin zu meistern.

Bei einer **mittelgradigen depressiven Episode** treten mindestens zwei Hauptsymptome und drei bis vier Zusatzsymptome auf. Es kommt zu Einschränkungen in der Gestaltung des Alltags.

Die **schwere depressive Episode** beinhaltet jedes der drei Hauptsymptome, zusätzlich zum Auftreten von vier Zusatzsymptomen. Das Selbstwertgefühl ist gestört, und Suizidgedanken und -handlungen können folgen. Bei einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen treten zusätzlich Halluzinationen, Wahnideen, psychomotorische Hemmung oder ein Stupor auf. Die Gestaltung des Alltags wird unmöglich, und es besteht eine akute Lebensgefahr (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 88; Adler et al. 2011, S. 725–726).

2.1.5. Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursachen zur Entstehung einer Depression sind vielschichtig. Genetische, biologische und psychosoziale Faktoren im Sinne des Vulnerabilität-Stress-Modells bestimmen die Disposition eines Menschen, an einer Depression zu erkranken. Für eine Diagnose und zur individuellen Therapie ist es wichtig, Biomarker und Ereignisse zu identifizieren, die zum Auslösen der Krankheit geführt haben und diese pathologisch beeinflussen (Möller et al. 2017, S. 1714).

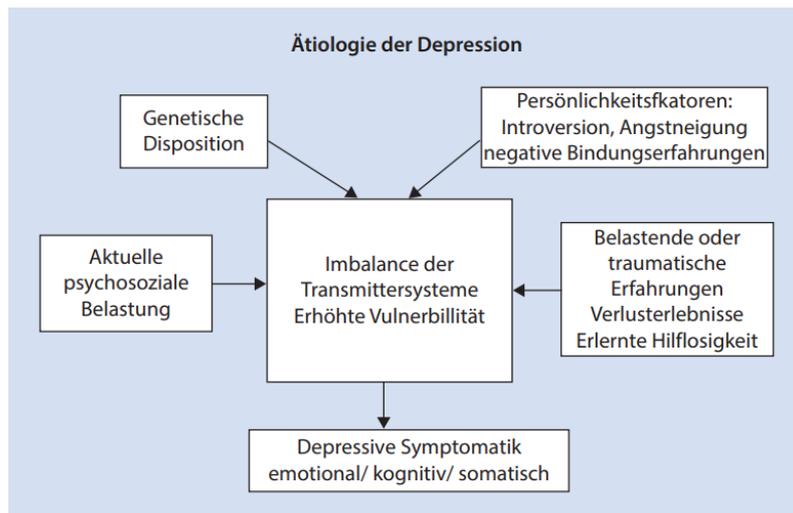


Abbildung 1: Ätiologie der Depression (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 91)

Genetische Disposition

Durch Studien und molekulargenetische Untersuchungen konnte eine genetische Disposition innerhalb von Familien zu Depressionen festgestellt werden (Möller et al. 2017, S. 1714). So haben Kinder ein Erkrankungsrisiko von ca. 50%, wenn beide Elternteile von einer Depression betroffen sind (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 91).

Ein Zusammenschluss von Forschenden fand 44 Genorte, die mit einer MDD in Zusammenhang stehen. Insgesamt wurden 135.258 Erkrankte untersucht und mit 344.901 Kontrollpersonen verglichen. Durch diese Analyse wurden 30 neue Genorte bestimmt und 14 bereits gefundene Gene bestätigt (Wray et al. 2018).

Kandidatengene, die sehr wahrscheinlich für die Disposition einer depressiven Störung stehen, sind unter anderem das cAMP response element binding protein 1 (CREB1), das Val-Allel der Katecholamin-O-Methyltransferase (COMT) und das Val-Allel des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), der ein wichtiger Wachstumsfaktor des Gehirns ist (Möller et al. 2017, S. 1714).

Neurobiochemische Faktoren

Die Serotonintheorie besagt, dass ein niedriger Serotoninspiegel sich auf eine Gesamtheit von neurochemischen Systemen auswirkt und diese so modelliert, dass eine gedrückte Stimmung bis hin zu

einer Depression einsetzt. Daher gibt es Antidepressiva-Klassen, die die Verfügbarkeit von Serotonin (5-HT) und Noradrenalin im synaptischen Spalt erhöhen (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 91). Eine ausführlichere Beschreibung der Wirkmechanismen von Antidepressiva findet sich in Kapitel 2.1.6.. Diese Theorie unterstützen Studien, bei denen herausgefunden wurde, dass depressive Patient:innen eine geringere Konzentration des Serotoninmetaboliten (5-HIES) und des Noradrenalinmetaboliten (MHPG) aufweisen. Außerdem kann der Abfall von Tryptophan (TRP), einer Aminosäure, die in den Serotoninstoffwechsel eingebunden ist, bei depressiven Patient:innen zu einem erneuten Depressionsschub führen.

Bei Depressiven mit psychomotorischer Verlangsamung zeigt sich eine Beeinflussung des Neurotransmitters Dopamin. Der Grundumsatz ist vermindert, und die Sensitivität von Dopaminrezeptoren ist gestört. Dopamin wirkt sich auf eine gehobene Stimmung und das Belohnungssystem im Gehirn aus. Eine Störung der Dopaminsynthese kann zu Antriebsarmut führen. Auch Störungen im System des hemmenden Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) zeigen eine pathologische Auswirkung auf Depressionen. GABA wirkt vor allem beruhigend auf das Nervensystem ein.

Generell sind Neurotransmittersysteme eng miteinander verknüpft. Wenn Funktionsstörungen in einem System auftreten, können andere davon negativ beeinflusst werden (Möller et al. 2017, S. 1717).

Neuroendokrine Faktoren

Die Stresshormonhypothese besagt, dass bei Depressionen Störungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA)-Achse sowie bei Schilddrüsenhormonen und der Regulation von Wachstumshormonen vorliegen.

Depressionen führen im Hypothalamus zu einer vermehrten Produktion des Kortikotropin-Releasing-Hormons (CRH). Es folgt die Aktivierung der HPA-Achse und die erhöhte Ausschüttung des Hormons Adrenocorticotropin (ACTH). Die Folge ist die Produktion von Kortisol in der Nebennierenrinde. Ein Hyperkortisolismus ist bei vielen Patient:innen mit einer depressiven Störung vorzufinden. Symptome von oxidativem Stress und Insulinresistenz treten auf (Möller et al. 2017, S. 1718; Fritzsche und Wirsching 2020, S. 91).

Psychoneuroimmunologische Faktoren

Es bestehen Zusammenhänge zwischen erhöhten inflammatorischen Biomarkern, wie dem C-reaktiven Protein (CRP), dem Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF-alpha), Interleukin-6 (IL-6) und depressiven Störungen (Möller et al. 2017, S. 1720).

Kynurenine (KYN) haben in physiologischen Mengen eine immunregulierende Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Bei einem Ungleichgewicht wirken sie jedoch neurotoxisch und degenerativ. Oxidativer Stress und pro inflammatorische Zytokine, wie der TNF-alpha, IL-6 und Interleukin 1-beta (IL-1B) führen zu einer erhöhten Aktivierung der Enzyme 2,3-Indoleamin-Dioxygenase (IDO) und Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO). Im Kynurenin-Stoffwechsel wandeln sie den

pessimistische Sichtweise auf die Welt, sich selbst und die Zukunft. Beispielhaft ist hierbei das Konzept der erlernten Hilflosigkeit: Wiederholt unkontrollierbare traumatische Erlebnisse führen zu der Annahme, dass auch folgende negative Erfahrungen nicht zu kontrollieren sind. Vorhandene Einflussmöglichkeiten werden nicht wahrgenommen oder nicht genutzt. Die Ursache für ein Scheitern wird nur bei sich selbst gesehen (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 168).

Darm-Hirn-Achse

Die Bedeutung der Darm-Hirn-Achse und der bakteriellen Zusammensetzung des Darms (Mikrobiota) für die Genese einer Depression wird in den nächsten Kapiteln ausführlich begutachtet.

2.1.6. Diagnose und Therapie

Zur Diagnose und Einordnung von depressiven Störungen werden standardisierte Bewertungsskalen verwendet. Eine Unterteilung erfolgt in Selbstbeurteilungsskalen und Fremdeinschätzungsskalen (Möller et al. 2017, S. 1733; Adler et al. 2011, S. 727):

Selbstbeurteilungsskalen:

Beck-Depressions-Inventar (BDI): Es gibt 21 Kategorien von Aussagen zu depressiven Symptomen. Zu jeder Aussage kann sich auf einer vierstufigen Skala eingetragen werden. Ein Punktwert deutet die Schwere der Depression an (11-17 = leichte Depression; 18-28 = mittelschwere Depression; ≥ 28 = schwere Depression).

Symptom Checklist 90R (SCL-90R): In insgesamt 9 Skalen werden psychopathologische Symptome zusammengefasst. Die Ergebnisse potenziert korrelieren mit dem BDI-Summenwert.

Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS): Ist ein schnelles Selbstbeurteilungsverfahren in 16 Kategorien, um die Depressionsschwere zu bestimmen und Veränderungen zu messen.

Fremdeinschätzungsskalen:

Hamilton Depression Scale (HAMD): Durch ein klinisches Interview wird der Schweregrad von 21 depressiven Symptomen eingeschätzt.

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS): Die depressive Symptomatik wird auf Grundlage von zehn Items mit einer Ausprägung zwischen 0 und 6 eingeschätzt.

Grundlage in der Therapie von depressiven Störungen ist die Erstellung eines Gesamtbehandlungsplans. Eine gute Arzt-Patient-Beziehung ist dabei besonders entscheidend. Die Behandlung sollte neben der Identifizierung von Ursachen an folgenden Punkten ansetzen (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 93):

- Steuern dysfunktionaler Denk- und Verhaltensmuster
- Aufbau des Selbstwertgefühls
- Abbau von Anforderungen an sich selbst und andere

- Verbesserung körperlicher Einschränkungen, wie Schlafstörungen und Bewegungsarmut
- Verbesserung des Neurotransmitterstoffwechsels durch die Gabe von Antidepressiva

Die wichtigste Säule in der Therapie von Depressionen ist die Psychotherapie. Verschiedene therapeutische Ansätze sind denkbar. Die **Kognitive Verhaltenstherapie** hat zum primären Ziel, die auslösenden und erhaltenden Faktoren einer depressiven Phase zu erkennen und Bewältigungsstrategien aufzubauen. Der Ansatz einer **Tiefenpsychologischen Therapie** ist es, das gestörte Selbstwertgefühl aufzubauen und die hohen Ansprüche an sich selbst und andere zu brechen. Die **Interpersonelle Therapie** ist ein strukturierter Therapieansatz mit 16 Sitzungen. Behandelt wird ein aktueller interpersoneller Konflikt. Hierbei kann es sich um einen Trauerfall, eine Trennung oder einen Statusverlust handeln. Die **Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy** wurde für Personen entwickelt, die unter einer chronischen Depression leiden. Im Fokus steht die Behandlung dysfunktionaler, depressiver Verhaltensmuster (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 96–97). Auch eine **Paar- und Familientherapie** ist denkbar, besonders wenn der Auslöser in einer interpersonellen Beziehung gesehen wird und starke emotionale Abhängigkeiten vorliegen (Möller et al. 2017, S. 1781).

Antidepressiva

Antidepressiva (AD) sind Medikamente, die zu einer verbesserten Stimmung durch Aufhellung der Depressionen führen. Sie wirken dabei auf Störungen des zentralen Nervensystems ein (Dinner 2019, S. 149).

Bei leichten Depressionen wird von einer Therapie mit Antidepressiva abgeraten. Eine psychotherapeutische Behandlung ist am effektivsten. Bei mittelschweren Depressionen kann eine Medikation mit AD die Compliance und Nachhaltigkeit einer Psychotherapie ergänzen. Die Therapie einer schweren Depression erfordert bestenfalls die sofortige Behandlung mit Psychopharmaka neben einer Psychotherapie (Fritzsche und Wirsching 2020, S. 98).

Die Wirkungsweise kann anhand von zwei Hypothesen verdeutlicht werden (Dinner 2019, 149,150):

1. Bei Stress reguliert das Hormon Cortisol durch die Aktivierung von hemmenden Rezeptoren die gesteigerte Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Im Normalfall wird so das Gleichgewicht von Cortisol im Blut wieder hergestellt. Wenn eine Störung der hemmenden Cortisolrezeptoren vorliegt, kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung des Stresshormons, was zu Depressionen, Angst und Schlafstörungen führen kann. Antidepressiva werden zur Regulierung dieser Cortisolrezeptoren eingesetzt.
2. In den Synapsen des zentralen Nervensystems wird die Erregungsüberleitung durch eine Depression gestört. AD sollen die Erregungsüberleitung wieder verbessern. Dies geschieht einerseits, indem sie Neurotransmitter, wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin erhöhen oder andererseits die Sensibilität der Rezeptoren steigern.

Die am meisten verwendeten Antidepressiva sind die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Sie wirken inhibitorisch auf die Wiederaufnahme von Serotonin in die Nervenzelle. So wird die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt erhöht. Die gleiche Wirkweise haben Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI) sowie selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Trizyklische Wiederaufnahmehemmer blocken neben Serotonin, Dopamin und Noradrenalin auch andere Rezeptoren, weshalb es zu mehr Nebenwirkungen als bei den SSRI und SNRI kommt. MAO-Hemmer hemmen das Enzym Monoaminoxidase, welches Serotonin und Noradrenalin abbaut. Sie werden selten und wenn dann bei sogenannten therapieresistenten Depressionen attestiert (Dinner 2019, 150 ff.).

Bei der Einnahme von AD kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Diese sind besonders am Anfang der Medikation zu verzeichnen und variieren innerhalb der Antidepressiva-Gruppen. In seltenen Fällen kommt es zu einem „Serotonin-Syndrom“, wobei Vergiftungssymptome wie Verwirrtheit, Herzklopfen, Übelkeit, Durchfall, Fieber, Zittern und Bewegungsstörungen einsetzen (Dinner 2019, S. 172).

Tabelle 1: AD-Klassen und ihre Nebenwirkungen

Antidepressivum	Nebenwirkungen
SSRI	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Angst, Unruhe, Schlafstörungen, Zittern, Schwitzen, sexuelle Funktionsstörung
SNRI	Mundtrockenheit, Pupillenerweiterung, leichter Blutdruckanstieg, Blasenentleerungsstörung, Schwitzen, Verstopfung
Trizyklische und tetrazyklische AD	Mundtrockenheit, Verstopfung, verschwommenes Sehen, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Ermüdung, Gewichtszunahme, Zittern, Schwitzen, sexuelle Funktionsstörung
MAO-Hemmer	Unruhe, Schlafstörungen, Hypotonie, Übelkeit; Einhaltung einer tyraminarmen Diät erforderlich, ansonsten besteht das Risiko einer hypertensiven Krise

Tabelle erstellt nach (Dinner 2019, S. 173)

2.2. Die Bedeutung des Darms

Der Darm besitzt eine Oberfläche von über 100 Quadratmetern und ist damit das Organ mit der größten Exposition gegenüber der Umwelt. Durch den Darm nehmen Menschen Nährstoffe und Wasser aus der Nahrung auf. Diese Stoffe gelangen über die Darmschleimhaut, auch Mukosa genannt, in den Organismus. Für sie bedarf es einer hohen Durchlässigkeit in der Mukosa. Pathogene Keime sowie Mikroorganismen, die den Darm besiedeln, müssen hingegen abgeschirmt werden. Alle ablaufenden Mechanismen sind Teil der darmspezifischen Barrierefunktion, bei der mechanische, chemische und immunologische Barrieren für eine selektive Permeabilität sorgen und somit ein

Gleichgewicht zwischen Organismus und der Umwelt herstellen (Beckmann und Ruffer 2010, S. 1; Haller und Hörmannspurger 2015, S. 3).

Störungen innerhalb dieser Barrierefunktion führen zum Eindringen von Antigenen, und entzündliche Reaktionen sind die Folge. Außerdem geraten Resorptions-, Sekretions-, und immunologische Vorgänge aus dem Gleichgewicht (Beckmann und Ruffer 2010, S. 4). Ein wichtiges immunologisches Instrument für die Aufrechterhaltung eines gesunden Darms ist das Mikrobiom. Dabei handelt es sich um die Gesamtheit aller im Darm lebenden Mikroorganismen. Durch die Besiedlung des Darms mit schützenden Mikroorganismen haben pathogene Keime eine geringere Angriffsfläche. Wenn jedoch Störungen in der Barrierefunktion vorliegen, geht das auch mit einer Schädigung des Mikrobioms einher, was eine Überreaktion des darmassoziierten Immunsystems (GALT) hervorruft. Die Genese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen basiert auf diesem Prinzip (Haller und Hörmannspurger 2015, S. 6–7).

Durch Studien wurde herausgefunden, dass Zusammenhänge zwischen der Darmgesundheit und depressiven Störungen bestehen. Hierbei scheint die Kommunikation des Mikrobioms mit anderen physiologischen Systemen, wie dem Gehirn, von entscheidender Bedeutung zu sein. Zusammengefasst werden die bestehenden Kausalitäten unter dem Begriff der Darm-Gehirn-Achse (Valles-Colomer et al. 2019; Simpson et al. 2021).

Im Folgenden werden das Mikrobiom und die Darm-Gehirn-Achse in ihrem Aufbau und Funktionsweise erläutert.

2.2.1. Intestinales Mikrobiom

Schon Ende des 19. Jahrhunderts gingen Wissenschaftler:innen von der Existenz einer Darmflora aus. Mit der physiologischen Relevanz von Mikroorganismen befasst sich heute ein eigenes Forschungsfeld, die Mikroökologie. Es ist bekannt, dass etwa 10^{14} bis 10^{15} bakterielle Keime den Darm eines erwachsenen Menschen besiedeln. Damit besitzt der Mensch 10 bis 100 mal mehr Bakterien im Darm, als Körperzellen insgesamt (Beckmann und Ruffer 2010, S. 5). Die Ansammlung von Mikroorganismen innerhalb einer Gemeinschaft wird als Mikrobiota bezeichnet. Alle intestinalen Mikroorganismen des Darms zuzüglich ihrer Gene gelten als intestinales Mikrobiom. Mit der Geburt beginnt die Erstkolonisierung des Darms. Bei Erwachsenen treten Variationen in Zusammensetzung und Funktionalität des Mikrobioms auf. Hierbei ist die Genetik nicht so relevant wie die Ernährung, der Gesundheitszustand, das Lebensumfeld und die Medikation des Individuums. Besonders die Einnahme von Antibiotika kann Veränderungen im Mikrobiom hervorrufen (Haller und Hörmannspurger 2015, S. 13–14).

Zusammensetzung des Mikrobioms

Das Mikrobiom besteht hauptsächlich aus Bakterien, Viren, Archaeen und Hefen (Chang et al. 2022, S. 45). Bakterien werden taxonomisch eingeteilt. Alle den Darm besiedelnden Bakterien sind größtenteils sechs Bakterienstämmen zuzuordnen. Diese Stämme machen 99% der Mikrobiota aus. Es handelt sich um Firmicuten, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomikrobien und Fusobacteriota. Das höchste Vorkommen ist dabei bei den Firmicuten und Bacteroidetes zu beobachten (Eckburg et al. 2005, S. 1636).

Die Diversität auf Speziesebene ist sehr viel größer. Es ist möglich, anhand einer Stuhlprobe etwa 100-200 Spezies zu identifizieren. Insgesamt sind somit bereits über 1000 verschiedene Bakterien-gattungen im Darm entdeckt worden. Die am häufigsten identifizierten Gattungen sind: Bacteroidetes, Ruminococcus, Clostridium, Eubacterium, Prevotella, Alistipes, Faecalibacterium, Streptococcus und Bifidobacterium. (Haller und Hörmannspurger 2015, S. 14). Die folgende Abbildung verdeutlicht die Bakterienzusammensetzung des Mikrobioms:

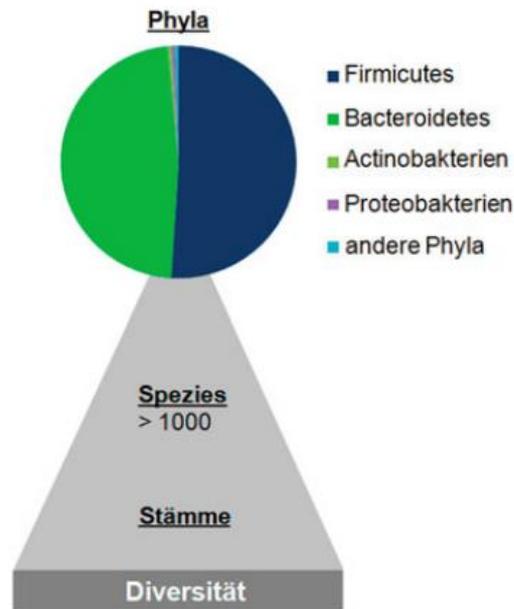


Abbildung 3: Zusammensetzung der Mikrobiota (Haller und Hörmannspurger 2015, S. 15)

Mittels sequenzbasierter Hochdurchsatztechnologien, wie der 16S rRNA-Sequenzierung, erfolgt die Klassifizierung einzelner Bakterienstämme. Um Charakterisierungen und Vergleichsanalysen zwischen Proben durchzuführen, wird die Mikrobiota anhand der alpha- und beta-Diversität analysiert. Die alpha-Diversität beschreibt die Bakteriendiversität innerhalb einer spezifischen Mikrobiota unter Begutachtung der Anzahl von Spezies und ihrer prozentualen Verteilung. Die beta-Diversität ist ein Maß für die Unterschiedlichkeit zwischen der Zusammensetzung von Proben. Hierbei kann es sich um Proben verschiedener Personen oder Zeitpunkte handeln (Haller und Hörmannspurger 2015, S. 14–15).

Funktion

Darmbakterien sind primär für die Verdauung aufgenommener Nahrung zuständig. Sie nehmen jedoch auch Einfluss auf die Entwicklung und Funktion des Gehirns sowie des Immunsystems. Tierexperimente zeigen, dass Mäuse, die in einer keimfreien Umgebung und ohne aufgebautes Mikrobiom gehalten werden, eingeschränkt heranreifen. Außerdem weist ihr Immunsystem Schwächen auf, und sie besitzen weniger Immunzellen im Gehirn (Frahm und Witte 2019, S. 166; Erny et al. 2015).

Selbst bei gesunden Menschen gibt es vielseitige Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikrobiota. Das „ideale“ Mikrobiom ist daher schwer zu definieren. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine alpha-Diversität, die eine hohe Gesamtheit von Mikroorganismen widerspiegelt, zu einer gesunden bakteriellen Funktionsweise und der Gesundheit des Wirtes beiträgt (Lozupone et al. 2012, S. 229).

Der Darm hat gegenüber der Umwelt eine exponierte Stellung. Dies birgt ein hohes Infektionsrisiko. Ein gesundes Mikrobiom dient als Prävention vor Infektionskrankheiten. Als Kolonisationsresistenz wird das Unterbinden von Vermehrung, Anheftung und Aktivierung aufgenommener Pathogene im Darm beschrieben. Schützende Darmbakterien besetzen Adhäsionsstellen und verhindern so die Vermehrung pathogener Organismen. Außerdem sekretieren oder neutralisieren sie Toxine und säuern das Darmmilieu an, was die Überlebenschancen schädlicher Bakterien zusätzlich verringert. Die Einnahme von Antibiotika oder das Auftreten einer Krankheit können das Mikrobiom schädigen. Die Therapie mit Probiotika kann zum Wiederaufbau des Mikrobioms beitragen (Haller und Hörmannsperger 2015, S. 16–17).

2.2.2. Darm-Hirn-Achse

Die Wechselwirkung zwischen dem Darm, dem Mikrobiom und dem Gehirn wird als Darm-Hirn-Achse bezeichnet, die im Englischen auch als Gut-Brain-Axis betitelt wird. Es bestehen neurologische, endokrine und immunologische Verbindungen, die über Reizweiterleitungen erfolgen. Neuronale Bahnen laufen bidirektional vom Darmlumen über das Rückenmark zum Hirnnervenkern des Tractus solitarius, woraufhin eine Weiterleitung zum Hypothalamus und dem limbischen Vorderhirn stattfindet. So entsteht ein Austausch zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS), Zweigen des autonomen Nervensystems (ANS), dem Darm sowie dem enterischen Nervensystem (ENS). Auch Hormone und Signalmoleküle sind Teil des Systems. Es wird angenommen, dass eine Störung der Achse, das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöht (Lima-Ojeda et al. 2020, S. 1108; Socała et al. 2021, S. 2). Im Folgenden werden die einzelnen Bestandteile der Darm-Hirn-Achse benannt, um ihre Funktion in diesem komplexen System zu verdeutlichen.

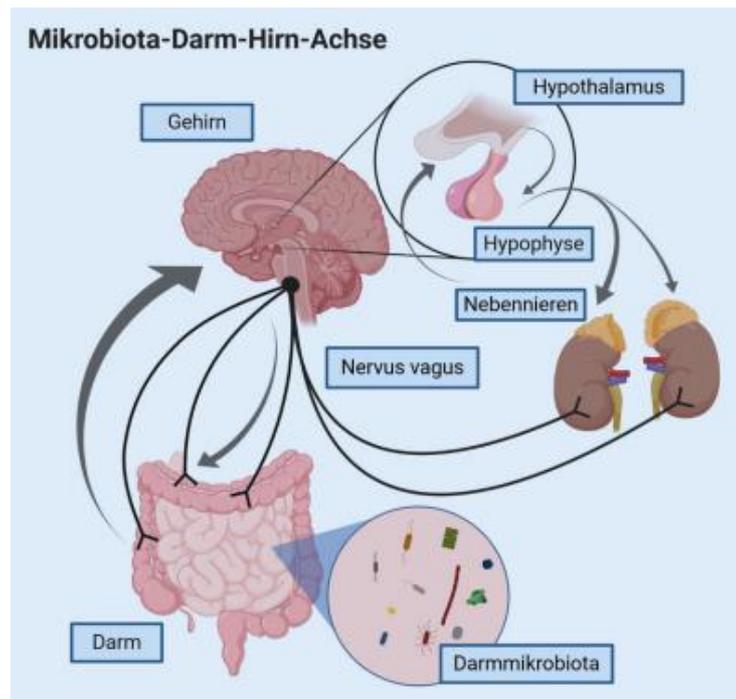


Abbildung 4: Bestandteile der Darm-Hirn-Achse (Lima-Ojeda et al. 2020)

Zentrales Nervensystem und Neurotransmitter

Das Mikrobiom reguliert die Neurotransmission von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Glutamin und Gamma-Aminobuttersäure. Es ist davon auszugehen, dass neben der Reizüberleitung Neurotransmitter auch durch Darmbakterien synthetisiert werden können.

Candida, Escherichia coli, Enterokokken und Streptokokken sind an der Serotoninsynthese beteiligt. Dopamin kann über die Bakterien Bacillus und Serratia erzeugt werden. Bifidobakterien und Lactobacillus können GABA synthetisieren. Die Hirn-Blut-Schranke, ein Schutzmechanismus zwischen Blut und Gehirn, verhindert jedoch das direkte Eindringen der im Darm produzierten Transmitter. Auch wenn die Neurotransmitter nicht direkt auf das zentrale Nervensystem einwirken, ist dies indirekt über die Stimulierung des Enterischen Nervensystems möglich (Socala et al. 2021, S. 3; Liu und Zhu 2018, S. 2).

Dass die Zusammensetzung des Mikrobioms Einfluss auf die Stimmung nehmen kann, stellte Kelly et al. in Tierexperimenten mit Ratten ohne Mikrobiom (Germ Free Rats) fest. Diese wurden mit Teilen des Mikrobioms von depressiven Menschen versetzt. Daraufhin wurden Verhaltensweisen und physiologische Faktoren beobachtet, die mit der Symptomatik von Depressionen übereinstimmen (Kelly et al. 2016). Yano et al. stellte fest, dass Germ Free Mice niedrige Serotoninspiegel aufweisen. Durch eine Kolonisation mit speziellen Bakterien konnten diese normalisiert werden (Yano et al. 2015).

BDNF ist ein wichtiges Neurotrophin, das Neuronen entwickelt und formatiert. Depressive Störungen wurden mit einer verringerten Aktivität dieses Faktors in Verbindung gebracht. Es wurde

herausgefunden, dass Bifidobakterien und Lactobacillus die BDNF-Konzentration vor allem im Hippocampus erhöhen können (Liu und Zhu 2018, 225, zitiert nach; Rios et al. 2017).

Vagusnerv

Der Vagusnerv verläuft kranial als schnellster und direktester Nerv zwischen Darm und Gehirn. Dabei innerviert er fast den gesamten Verdauungstrakt. 80% der Reizweiterleitung erfolgt afferent zum ZNS hin (Cryan et al. 2019, S. 1913). Die afferenten Fasern des Vagusnervs sind zwar in die Darmwand integriert, durchdringen jedoch nicht die Epithelschicht und sind somit auch nicht direkt mit dem Mikrobiom verbunden. Der Vagusnerv nimmt die Reize der Neurotransmitter und Metabolite aus dem Mikrobiom durch gut endocrine cells (GEC) auf, was zu einer Konzentrationsanpassung von Serotonin, Glutamat und GABA im ZNS führen kann. Diese Reizweiterleitung erfolgt entweder direkt oder indirekt. Die direkte Informationsweitergabe findet statt, indem afferente Fasern des Vagusnervs auf chemische und mechanische Stimulationen aus dem Darmlumen reagieren und so direkt aktiviert werden. Die indirekte Informationsweitergabe erfolgt durch chemosensorische Zellen, die Serotonin freisetzen und durch Andocken an Rezeptoren den Vagusnerv aktivieren. Auch gastrointestinale Hormone können so Reize an den Vagusnerv übertragen. Der Vagusnerv nimmt Einfluss auf die intestinale Permeabilität. Wenn diese Barrierefunktion des Darms gestört wird, können sich pathogene Keime und Bakterien leichter ansiedeln (Bonaz et al. 2018, S. 50–53).

Stress und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) ist eines der wichtigsten Elemente in der Darm-Hirn-Achse und hauptsächlich für die Stressregulation im Körper verantwortlich. Während einer Stressreaktion wird im Hypothalamus das Corticotropinreleasing-Hormon ausgeschüttet. Als Folge wird Adrenokortikotropin in der Hypophyse freigesetzt. Die HHN-Achse wird aktiviert, und die Produktion von Cortisol in der Nebennierenrinde angeregt. Vor allem chronischer Stress führt zu einer Störung der ablaufenden Mechanismen (Lima-Ojeda et al. 2020, S. 1110).

Die Vorgänge innerhalb der Darm-Hirn-Achse sind eng miteinander verknüpft. Kommt es beispielsweise zu Entzündungsvorgängen im Darm, aktivieren Zytokine den Vagusnerv, der die Reize an das ZNS überträgt, was zu einer Dysbalance in der HHN-Achse führt. Eine Überproduktion von Cortisol ist die Folge. Diese durch Stress hervorgerufene Funktionsstörung ist vor allem als Folge eines „Leaky-Gut“ zu beobachten. Hierbei ist die Darmbarriere geschwächt, sodass gramnegative Bakterien, Toxine sowie pathogene Keime die Barriere leichter durchbrechen können (Kandsperger et al. 2023, S. 4).

Störungen in den Rückkopplungsmechanismen der HHN-Achse spielen bei der Entstehung von depressiven Störungen eine Rolle. Dafür spricht, dass eine gesteigerte Aktivität der HHN-Achse und ein erhöhter Cortisolspiegel bei depressiven Patient:innen nachgewiesen werden konnten (Harkness

et al. 2011). Höhere Cortisolspiegel gehen außerdem mit schlechteren Therapieerfolgen bei Antidepressiva einher (Fischer et al. 2017).

Immunsystem und proinflammatorische Zytokine

Bakterielle Stoffwechselprodukte, Hormone sowie Neurotransmitter können über das Darmepithel in das Blut und über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn gelangen.

Auch der Vagusnerv und die Immunaktivität können durch die Mikrobiota stimuliert werden. Wenn nun eine Dysbiose, also eine krankhaft bakterielle Störung der Darmzusammensetzung vorliegt, geraten diese Stoffwechselfvorgänge aus dem Gleichgewicht. Die Permeabilität der Darmbarriere wird erhöht, sodass unerwünschte Bakterien, Zytokine und Toxine in den Blutkreislauf und somit auch zum Gehirn gelangen (Frahm und Witte 2019, S. 166).

Spezifischer führen Entzündungsprozesse zu der Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, unter anderem IL-1 β , IL-6, TNF- α oder Interferon- α . Diese können den Vagusnerv stimulieren und die Sekretion von CRH anregen, womit eine übermäßige Stimulation der HHN-Achse folgt. Eine Überaktivierung der HHN-Achse, einhergehend mit einer erhöhten Cortisolproduktion und gehemmten Glucocorticoid-Rezeptoren, verhindert das Einsetzen der Feedbackmechanismen der Achse sowie der Entzündungsprozesse (O'Mahony et al. 2009).

Lipopolysaccharide (LPS) sind in der äußeren Membran von gramnegativen Bakterien enthalten. Bei proinflammatorischen Vorgängen werden sie vermehrt freigesetzt. Studien haben gezeigt, dass eine erhöhte Konzentration von LPS zu Angst- und Depressionssymptomatik sowie eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten führt. Außerdem können LPS die Enzyme des Kynurenin-Stoffwechsels anregen. Dysfunktionen im Kynurenin-Stoffwechsel korrelieren positiv mit depressiver Symptomatik (Liu und Zhu 2018, S. 3–4; Bested et al. 2013).

Enterisches Nervensystem

Das enterische Nervensystem wird auch als Gehirn des Bauches beschrieben. Es handelt sich hierbei um ein Geflecht aus Nervenzellen, das sich in der Darmwand befindet und direkt oder indirekt mit dem Mikrobiom und seinen Metaboliten in Verbindung steht. Primäre Aufgabe ist das Steuern von intestinalen Funktionen, die am Verdauungsprozess beteiligt sind. Das ENS steht außerdem über afferente Nervenfasern und symphytische Ganglien in direktem Austausch mit dem ZNS. Da sich beide Nervensysteme in Struktur und neurochemischen Eigenschaften ähneln, kann sich eine Störung in einem der beiden Systeme auf das andere auswirken (Cryan et al. 2019, S. 1914–1915).

2.3. Probiotika

Wie zuvor dargelegt, sind die Darmgesundheit und damit einhergehend die Zusammensetzung des Mikrobioms von pathophysiologischer Relevanz. Eine Stoffgruppe, die das Gleichgewicht des Darmmikrobioms positiv beeinflussen kann, sind Probiotika. Diese bestehen aus Stämmen lebender Bakterien sowie einzelner Hefen. Entdeckt wurde Ihre gesundheitsfördernde Wirkung durch den Mikrobiologen Élie Metchnikoff, der hierfür auch den Nobelpreis für Physiologie und Medizin erhielt (Dinan et al. 2013).

2.3.1. Definition

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die in Lebens-, Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln enthalten sind (Beckmann und Ruffer 2010, S.405). Wenn diese in ausreichender Menge und aktiver Form in den Darm gelangen, können sie sich günstig auf die intestinale Mikroökologie auswirken und die Gesundheit positiv beeinflussen (Weimann et al. 2019, S.37).

Der Unterschied zwischen Probiotika und **Präbiotika** besteht darin, dass Präbiotika zu den löslichen Ballaststoffen zählen und aus unverdaulichen Oligosacchariden und Oligofructose bestehen. Sie können die bakterielle Fermentation im Darm beeinflussen und dabei auch zu einer selektiven Vermehrung von Probiotika beitragen (Weimann et al. 2019, S. 37).

Präparate, in denen die Wirkungseffekte von Prä- und Probiotika kombiniert sind, werden als **Synbiotika** bezeichnet (Weimann et al. 2019, S.37).

Zu der Gruppe der Probiotika gehören außerdem **Psychobiotika**. Hierbei handelt es sich um lebende Organismen, die gesundheitsfördernde Auswirkungen speziell auf psychiatrische Erkrankungen haben. Stämme von Lactobacillus und Bifidobakterien sind beispielsweise an der Produktion von Gamma-Aminobuttersäure beteiligt. GABA ist ein wichtiger hemmender Neurotransmitter des Gehirns, der psychologische und physiologische Prozesse reguliert, die im Zusammenhang mit Angst und Depressionen stehen (Dinan et al. 2013).

2.3.2. Vorkommen

Natürlicherweise sind Probiotika in nicht wärmebehandelten Joghurts, Buttermilch, Kefirgetränken und nicht pasteurisiertem Käse sowie in fermentierten Lebensmitteln, wie Sauerkraut oder Kimchi enthalten. Zum Teil werden Produkten, die auf dem Markt erhältlich sind, Pro- und Präbiotika zugesetzt. Jedoch dürfen diese Produkte nicht mit gesundheitsförderlichen Eigenschaften beworben werden. Die Validität, der hiermit in Zusammenhang gebrachten „Health Claims“ ist von der europäischen Lebensmittelbehörde nicht ausreichend begründet.

Probiotika werden auch in Form von Nahrungsergänzungs- oder Arzneimitteln verabreicht (Weimann et al. 2019, S.37-38).

Für die Verwendung von Probiotika-Präparaten werden Milchsäurebakterien, Bifidobakterium-Stämme oder auch Hefepilze verwendet. Verwendete Mengen werden in koloniebildenden Einheiten (CFU) angegeben (Ransley et al. 2001, 119, 124).

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht, über die bei Menschen verwendeten Probiotika:

Tabelle 2: Probiotische Mikroorganismen für die Humanernährung

Typ Lactobacillus	Typ Bifidobakterium	Andere Milchsäurebakterien	Andere Mikroorganismen
L. acidophilus (a)	B. adolescentis (a)	Entorococcus faecium (a)	Bacillus clausii(a)
L. amylovorus (b)	B. animalis (a)	Lactococcus lactis (b)	Escherichia coli Nissle 1917 (a)
L. casei (a)(b)	B. bifidum (a)	Streptococcus thermophilus (a)	Saccharomyces cerevisiae (boulardii) (a)
L. gasseri (a)	B. breve (b)		
L. helveticus (a)	B. infantis (a)		
L. johnsonii (b)	B. longum (a)		
L. pentosus (b)			
L. plantarum (b)			
L. reuteri (a)			
L. rhamnosus (b)			
a) überwiegend als Arzneimittel, b) überwiegend als Lebensmittelzusatz			

Tabelle erstellt nach (Weimann et al. 2019, S.38-39)

2.3.3. Wirkungsmechanismen

Die mit Probiotika in Verbindung gebrachten gesundheitsfördernden Effekte sind vielseitig (**Ransley et al. 2001, S.124; Chudzik et al. 2021**):

- **Verbesserung der Darmgesundheit** (Regulierung und Aufrechterhaltung der Mikrobiota, Aufrechterhaltung der Mukosa, Einwirkung auf das darmassoziierte lymphatische Gewebe)
- **Immunregulation** (antiallergische Wirkung, Antagonismus gegen Pathogene)
- **Krebsprävention**
- **positive Auswirkungen auf die Psyche**

Die eingesetzten Probiotika (siehe Tab.1) sind hierbei nicht untereinander vergleichbar. Jeder Probiotikastamm sowie die Kombination aus mehreren Stämmen, hat eine eigene Wirksamkeit. Studien zeigen, dass der prophylaktische und therapeutische Einsatz von Probiotika bei gastrointestinalen Störungen, wie Diarrhö, Reizdarmsyndrom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, besonders vielversprechend ist (Weimann et al. 2019, S.38-40). Wie effektiv die therapeutischen Wirkungsmechanismen von Probiotika in Bezug auf Depressionen sind, soll durch die im Folgenden dargestellten Studien untersucht werden.

3. Methode

Diese wissenschaftliche Arbeit basiert auf der Durchführung einer systematischen Literaturrecherche, welche in finaler Form im Januar 2023 erfolgte. Die Datenbank PubMed wurde dafür verwendet. Entwickelt wurde sie vom National Center for Biotechnology Information. Vorläufige Datenerhebungen erfolgten auch auf den Plattformen ScienceDirect und Cochrane Library, wobei jedoch keine qualitativ und quantitativ abweichenden Ergebnisse erfasst werden konnten. Um geeignete randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) in Bezug auf die Forschungsfrage zu ermitteln, wurden die Schlagwörter „Depression“, „Major Depressiv Disorder“ und „Probiotic“ verwendet. Die Schlagwörter „Depression“ und „Major Depressiv Disorder“ wurden angewendet, um Studien zu generieren, welche die Krankheit und dazugehörige klinische Parameter erforschen, sowie Probanden mit einer diagnostizierten Depression einschließen. Mit der Ergänzung um den Suchbegriff „Probiotic“ wurde die Intervention in Form einer Therapie mit Probiotika in die Suche inkludiert. Gleichzeitig wird hiermit der Zusammenhang zur Darmgesundheit, dem Mikrobiom und der Darm-Hirn-Achse hergestellt. Nach Applikation der Stichworte „Depression“ OR „Major Depressiv Disorder“ AND „Probiotic“ ergaben sich 782 Treffer. Um eine hohe Evidenz der Ergebnisse zu gewährleisten, sind ausschließlich RCTs in die Recherche eingeflossen. Die Setzung eines Filters auf die letzten 10 Jahre dient der Aktualität der Ergebnisse. Des Weiteren wird sich lediglich auf Humanstudien bezogen. Nach Setzung dieser drei Filter ergaben sich 67 Treffer.

Folgende Inklusions- und Ausschlusskriterien wurden für die Studiena Auswahl bestimmt:

Inklusionskriterien:

- Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien.
- Ausschließliche Verwendung von Humanstudien.
- Die Veröffentlichung erfolgte in den letzten 10 Jahren.
- Ein freier, vollständiger Textzugang ist gegeben.
- Die Wirkung von Probiotika auf Depressions- und/ oder Stimmungssymptomatik wird untersucht.
- Studienproband:innen wurden gewählt, die von einer Depression oder emotionaler Verstimmung betroffen sind (Anwendung anerkannter Depressionsskalen).

Ausschlusskriterien:

- Die Wirkung von Probiotika auf andere Krankheiten, wie beispielsweise chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und polyzystisches Ovarialsyndrom wird untersucht.
- Die Stichprobe ist nicht repräsentativ.
- Die Wirkung von Probiotika wird nicht isoliert, sondern in Kombination mit anderen Supplementen betrachtet.
- Die Studien entsprachen nicht den Inklusionskriterien.

Nach der Durchführung eines Titelscreening mit Fokus auf die oben genannten Inklusions- und Ausschlusskriterien standen noch 16 Studien zur Auswahl. Ausgeschlossen wurden Studien, die sich nicht mit der Erforschung einer Depression befassen oder aus dem Titel abzusehen war, dass es sich nicht um ein RCT handelt.

Die übrig gebliebenen 16 Studien wurden durch ein Abstractscreening auf 10 reduziert. Hierbei wurde eine nicht repräsentative Stichprobe (Schwangere, Post Partum, Pflegebedürftige) ausgeschlossen. Außerdem stellte sich bei drei Reviews heraus, dass es sich entweder um ein Studienprotokoll, eine sekundäre Analyse oder eine Ad-hoc-Analyse zu durchgeführten RCTs handelt.

Das Volltextscreening gewährleistete den Einschluss von 8 der 10 ausgewählten Studien in die Recherche. Bei der ersten exkludierten Studie erfolgte die Intervention nur in Kombination mit der Einnahme eines weiteren Supplements. Die andere schloss nur Studienproband:innen ein, welche nicht an einer Depression oder depressiven Verstimmung litten. Eine übersichtliche Darstellung der Literaturrecherche erfolgt in Form einer Flow Chart:

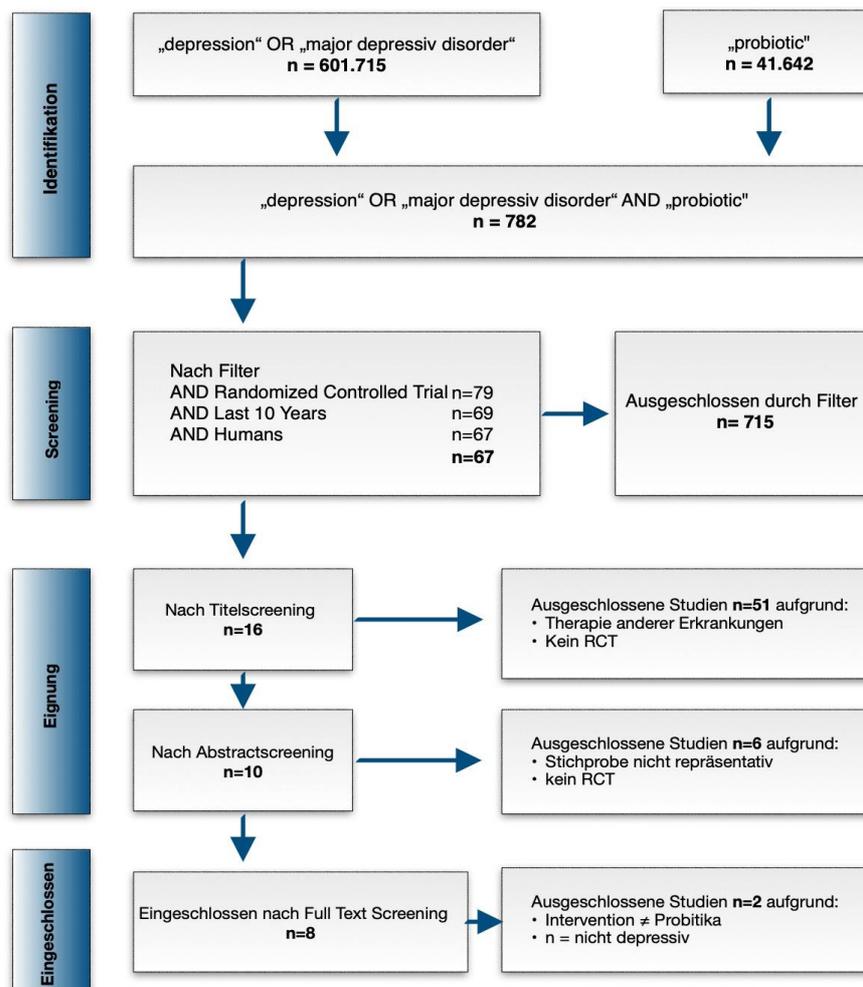


Abbildung 5: Flow Chart zur Literaturrecherche

Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien wurden in einer PICOR-Tabelle (PICOR = **P**roblem, **I**ntervention, **C**ontrolls (Kontrollbedingungen), **O**utcomes (Outcomevariablen), **R**esults (Ergebnisse)) übersichtlich dargestellt.

Als weitere Quellen wurden Fachbücher und Zeitschriftenartikel für Ernährungsmedizin, Nahrungsergänzungsmittel, Mikroökologie, Darmgesundheit, Depressive Störungen und Psychosomatische Medizin verwendet.

4. Ergebnisse

8 relevante Studien konnten durch die systematische Literaturrecherche für die Beantwortung der Forschungsfrage evaluiert werden. Alle untersuchen die Wirksamkeit von Probiotika auf die Depressionssymptomatik sowie auf klinische Parameter, die in Wechselwirkung mit Depressionen stehen. Die Ergebnisse aus den Publikationen wurden in einer PICOR-Tabelle zusammengetragen. Diese ist im Anhang zu finden.

4.2. Studiendesigns

Alle eingeschlossenen Studien sind RCTs. Sieben der acht Studien wurden doppel-blind durchgeführt. **Chahwan et al.** ist eine Dreifachblindstudie, in der die Interventions- und Kontrollgruppe mit einer weiteren Kontrolleinheit von nicht depressiven Proband:innen verglichen wird (Chahwan et al. 2019).

Die Stichproben wurden folgendermaßen ausgewählt:

In allen inkludierten Studien werden Patient:innen mit einer diagnostizierten MDD untersucht. Der Schweregrad variiert dabei von leicht bis schwer depressiv. Ansonsten sind die Studienteilnehmer:innen gesund. Fast alle Proband:innen sind erwachsen, **Romijn et al.** schloss auch Jugendliche ab 16 Jahren mit in die Stichprobe ein (Romijn et al. 2017).

Im Rahmen einer achtwöchigen Intervention untersuchte **Akkasheh et al.** die Auswirkungen einer Probiotikatherapie mit *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* und *Bifidobacterium bifidum* mit jeweils 2×10^9 CFU/g. Es befanden sich 20 Studienteilnehmer:innen in der Interventions- und 20 in der Kontrollgruppe. Durch Messung des Beck-Depressions-Inventar und Analysen aus Nüchtern-Blut am Studienbeginn und Ende konnten Rückschlüsse auf Veränderungen in der Symptomatik der MDD und den Stoffwechszustand geschlossen werden (Akkasheh et al. 2016).

Romijn et al. ermittelte den Effekt von *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* mit 3×10^9 CFU auf Stimmung, Stress und Ängste bei 79 Studienteilnehmer:innen ($n_{\text{probiotic}} = 40$). Die

Interventionsdauer betrug acht Wochen. Zum Studienbeginn und Ende wurden Psychosomatische Analysen anhand von Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, Improved Clinical Global Impressions scale (ICGI), Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Global Assessment of Functioning (GAF), Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-42) und Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Scale (IBS-SSS) vorgenommen sowie eine Testung auf Veränderung in Entzündungsparametern aus Blutproben (Romijn et al. 2017).

Kazemi et al. führte neben einer achtwöchigen Intervention mit einem Probiotikum (Lactobacillus helveticus und Bifidobakterium longum (10×10^9 CFU)) auch eine Intervention mit einem Galactooligosaccharid Präbiotika-Präparat durch. Die 81 Studienteilnehmer:innen litten an einer milden bis moderaten MDD und nahmen Antidepressiva ein. Datenerhebungen fanden anhand des Beck-Depression-Inventar und der Betrachtung verschiedener Serum Level aus Nüchtern-Blut statt (Kazemi et al. 2019).

Rudzki et al. erforschte die psychobiotische und immunregulierende Wirkung des probiotischen Bakteriums Lactobacillus Plantarum 299v. Insgesamt nahmen 60 Patient:innen mit einer diagnostizierten MDD an der Studie teil. Alle befanden sich während des achtwöchigen Interventionszeitraumes auf einer SSRI-Therapie. Es wurden affektive, kognitive und biochemische Parameter vor, während und nach der Intervention gemessen (Rudzki et al. 2019).

71 Studienteilnehmer:innen mit leichter bis schwerer Depression wurden für die Studie von **Chahwan et al.** rekrutiert. 34 bekamen in der Interventionsgruppe ein Probiotikum bestehend aus Bifidobacterium bifidum, B. lactis, Lactobacillus acidophilus, L. brevis, L. casei, L. salivarius, L. lactis (1×10^{10} CFU/pro Tag). Zu Beginn, am Ende und einen Monat nach der achtwöchigen Interventionsdauer wurde die Depressionssymptomatik durch Mini-international neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), Depression Anxiety Stress Scale - 21 Items (DASS-21), Beck Anxiety Inventory (BAI), Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised (LEIDS-R) und BDI-II bestimmt. Außerdem erfolgte eine DNA-Analyse mittels 16s rRNA-Sequencing aus Stuhlproben. Alle Studienergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe aus nicht depressiven Proband:innen verglichen (Chahwan et al. 2019).

Über den Zeitraum von 28 Tagen analysierte **Reininghaus et al.** die Wirkung von einer Therapie mit Probiotika zusammen mit Biotin sowie der reinen Supplementation mit Biotin in der Kontrollgruppe. Die Interventionsgruppe umfasste 42 depressive Proband:innen, die ein Probiotikum mit B. bifidum, B. lactis, L. acidophilus, L. casei, L. paracasei, L. plantarum, L. salivarius, L. lactis (7.5 Billionen Organismen pro Portion (3 g)) einnahmen. Zusätzlich wurden 125g D-Biotin supplementiert. Alle Studienteilnehmer:innen führten ihre Therapie in Form von Psychotherapie oder der Einnahme von Antidepressiva wie gewohnt fort. Daten zur Entwicklung der depressiven Symptomatik wurden durch 8 verschiedene Testverfahren erhoben. Aus Stuhlproben wurde die Bakterienzusammensetzung des Mikrobioms durch 16s rRNA-Sequencing erfasst (Reininghaus et al. 2020).

Zhang et al. führte eine neunwöchige Intervention mit *Lactobacillus paracasei* (1.0×10^{10} CFU) in Form eines fermentierten Milchproduktes durch. 38 Proband:innen wurden der Interventions-, 31 der Kontrollgruppe zugeteilt. Alle litten neben einer Depression an Verstopfungssymptomen. Die Verstopfungssymptome wurden anhand eines Constipation Symptoms Questionnaire gemessen, die Depressionssymptomatik dagegen anhand von HAM-D und BDI-Skalen. Des Weiteren wurden Stuhl- und Blutproben zu Beginn und am Ende der Intervention genommen, um die Bakterienzusammensetzung im Darm sowie Serum Parameter zu erheben (Zhang et al. 2021).

Klinische, mikrobiologische und neurale Effekte auf eine MDD durch die Einnahme von Probiotika wurden bei **Schaub et al.** analysiert. 21 Studienteilnehmer:innen in der Interventionsgruppe erhielten für 31 Tage ein Probiotika-Supplement bestehend aus: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei* und *L. helveticus*, das 900 Billionen CFU/Tag beinhaltet. Alle Proband:innen führten ihre Therapie, bestehend aus Psychotherapie und der Einnahme von Antidepressiva, wie gewohnt fort. Die depressive Symptomatik wurde anhand des HAM-D Scores, BDI und eines Angstsymptomatik-Fragebogens untersucht. Durch 16S rRNA Sequencing wurden Stuhlproben analysiert. Neurale Effekte einer Therapie mit Probiotika wurden durch Bildgebungsverfahren des Gehirns veranschaulicht (Schaub et al. 2022).

4.3. Primäre Ergebnisse

Das primäre Outcome der Studien war es, eine Verbesserung der depressiven Symptomatik, der klinischen Diagnose und der generellen Stimmung bei Studienteilnehmer:innen nach der Therapie mit Probiotika zu untersuchen. Hierbei wurden anerkannte Messskalen und Analyseverfahren genutzt, die zur Diagnostik von Depressionen verwendet werden. Eine genaue Beschreibung einiger dieser Diagnoseverfahren ist im Theorieteil unter 2.1.6. einzusehen. Insgesamt konnte in sechs der acht eingeschlossenen Studien eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden.

Akkasheh et al. stellte eine signifikante Verbesserung im Beck Depressions Inventar nach einer achtwöchigen Gabe mit Probiotika in der Interventionsgruppe fest (Akkasheh et al. 2016). Eine Verbesserung des BDI-II-Scores konnte ebenfalls nach achtwöchiger Intervention bei **Kazemi et al.** verzeichnet werden. In dieser Studie gab es eine weitere Kontrollgruppe, die Präbiotika einnahmen. Durch die Einnahme von Präbiotika konnte keine Verbesserung des BDI-II-Scores im Vergleich mit der Placebogruppe registriert werden (Kazemi et al. 2019). In der Studie von **Schaub et al.** wurde die Hamilton Depression Scale zur vorrangigen Analyse der depressiven Symptomatik nach 31 Tagen Probiotikaeinnahme genutzt. Die Depressionsschwere sank in der Interventionsgruppe laut HAM-D Score. Außerdem verbesserten sich die Werte von BDI-II, State-Trait Anxiety Inventory und Gastrointestinal Symptom Rating Scale (Schaub et al. 2022). **Chahwan et al.** stellte eine

Verbesserung depressiver Symptome, gemessen an M.I.N.I. und BDI-II fest. Diese Verbesserung stellte sich jedoch nach acht Wochen Intervention in der Probiotika- sowie der Placebogruppe ein. Auch Testungen auf Stresslevel und Angstzustände durch DASS-21 und BAI ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Probiotika- zur Placebogruppe (Chahwan et al. 2019). Ein ähnliches Bild ergab sich in der Studie von **Reininghaus et al.**. Die Ergebnisse acht umfangreicher psychosomatischer Testungen besserten sich nach 28 Tagen Therapie mit Probiotikum + Biotin oder in der Placebogruppe von Placebo + Biotin bei allen Studienproband:innen, und zwar unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (Reininghaus et al. 2020). Auch durch die neunwöchige Einnahme des Probiotikums *Lactobacillus paracasei* in der Studie von **Zhang et al.** ließ sich eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik in der Interventions- sowie Kontrollgruppe beobachten. In beiden Gruppen verringerte sich die Werte auf der BDI-II und der HAM-D Skala. Dies deutet auf eine geringere Schwere der Depression hin (Zhang et al. 2021). **Romijn et al.** und **Rudzki et al.** konnten keine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome durch eine Therapie mit Probiotika feststellen (Romijn et al. 2017; Rudzki et al. 2019).

4.4. Sekundäre Ergebnisse

Neben den primären Outcome Analysen wurden klinische Biomarker untersucht, die in den Studien als sekundäre Ergebnisse aufgeführt sind. Inwieweit Probiotika diese Marker variieren, wird im Folgenden betrachtet:

Kognitive Fähigkeiten

Rudzki et al. diagnostizierte nach achtwöchiger Intervention mit *Lactobacillus plantarum* 299v eine signifikante Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Dies wurde anhand eines Attention and Perspectivity Test sowie des California Verbal Learning Test ermittelt (Rudzki et al. 2019).

Die Kognitive Reaktivität gegenüber trauriger Stimmung gilt als Vulnerabilitätsmarker für Depressionen. Gemessen wird sie anhand des Leiden Index of Depression Sensitivity. **Chahwan et al.** stellte bei Proband:innen mit milder bis moderater Depression eine Verbesserung der kognitiven Reaktivität nach der Therapie mit Probiotika im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe fest (Chahwan et al. 2019). Bei Testungen zur emotionalen Reaktivität entdeckte **Schaub et al.** eine verringerte Aktivierung im Putamen (Schaub et al. 2022).

Zusammensetzung des Mikrobioms

Chahwan et al. stellte nach Interventionsdauer keine Veränderungen in der Alpha- und Beta-Diversität sowie der taxonomischen Aufteilung der Bakterien im Mikrobiom fest. Diese Erkenntnisse beziehen sich auf den Vergleich aller Kontrollgruppen (Nprobiotic, Nplacebo, Nnon-depressed). Außerdem konnten die im Probiotikum enthaltenen Bakterienstämme im Stuhl nicht in höherer

Konzentration nachgewiesen werden. Insgesamt wurde bei depressiven Proband:innen eine leicht höhere Konzentration des Bakteriums *Ruminococcus gnavus* festgestellt (Chahwan et al. 2019). **Reininghaus et al.** fand ein höheres Vorkommen an *Ruminococcus gauvreauii* und *Coprococcus 3* in der Interventionsgruppe nach 28 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Beta-Diversität war ebenfalls erhöht (Reininghaus et al. 2020). **Zhang et al.** untersuchte Proband:innen, die an Verstopfung und Depressionen leiden. Ein Constipation-Symptoms-Questionnaire (PAC-SYM) wurde genutzt, um die Verstopfungssymptome zu analysieren. Insgesamt wurde eine Verbesserung der Verstopfungssymptome festgestellt, jedoch keine Signifikante zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe ließ sich am Ende der Interventionszeit eine optimierte Mikrobiom-Zusammensetzung finden (Zhang et al. 2021). Eine bessere Erhaltung der mikrobiellen Vielfalt wurde auch bei **Schaub et al.** im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Probiotika-Einnahme festgestellt. Besonders eine hohe Konzentration von *Lactobacillus* war zu verzeichnen. In der Kontrollgruppe ließ sich eine höhere Konzentration von *Ruminococcus* Bakterien finden (Schaub et al. 2022).

Serotoninstoffwechsel

Kynurenin, Kynureninsäure (KYNA), Tryptophan und 3-Hydroxyanthranilsäure (3HAA) sind an der Synthetisierung von Serotonin beteiligt. Untersuchungen von **Rudzki et al.** ergaben eine Reduktion der KYN-Konzentration, sowie eine Erhöhung im 3HKYN/KYN Verhältnis nach achtwöchiger Intervention. Keine signifikanten Unterschiede wurden bei TRP-, KYNA-, 3HAA-Markern und der KYN/TRP und KYNA/KYN Ratio festgestellt (Rudzki et al. 2019). Die Ergebnisse von **Kazemi et al.** zeigten eine signifikante Reduktion im KYN/TRP Verhältnis und eine Erhöhung im TRP/Isoleucin Verhältnis nach Gabe von Probiotika im Vergleich zur Placebokontrollgruppe. Keine Unterschiede wurden im TRP Level und im Verhältnis von TRP und essenziellen Aminosäuren (BCAA) erkannt (Kazemi et al. 2019).

Insulinmarker

Akkasheh et al. stellte eine Reduzierung des Serum Insulins nach der Supplementierung mit Probiotika im Vergleich zu Placebo fest. Außerdem sank der Wert im Test für Insulinresistenz (HOMA-IR) signifikant. Keine signifikanten Unterschiede wurden im Maß für die Beta-Zell-Funktion (HOMA-B), der Insulinsensitivität und der Nüchtern-Plasmaglukose gemessen (Akkasheh et al. 2016).

Entzündungsmarker

Anhand von Blutanalysen wurde bei Akkasheh et al., Romijn et al., Rudzki et al. und Zhang et al. die Wirkung von Probiotika auf Entzündungsmarker getestet. **Akkasheh et al.** konnte eine Reduktion im hochsensitiven C-reaktiven Protein (hs-CRP) feststellen (Akkasheh et al. 2016). **Romijn et al.** und **Rudzki et al.** konnte keinen Effekt auf die Entzündungsmarker hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF-

alpha nachweisen (Romijn et al. 2017). Die Konzentration der Zytokine IL-1 β , IL-6, TNF-alpha sank bei **Zhang et al.** in beiden Versuchsgruppen. Die Reduktion des IL-6 Levels war in der Interventionsgruppe signifikanter als in der Kontrollgruppe (Zhang et al. 2021).

Schaub et al. untersuchte Veränderungen im Fäkalen Calprotectin, das ein Marker für Darmentzündungen ist. Es wurde jedoch keine Veränderung nachgewiesen (Schaub et al. 2022).

Sonstige

Reininghaus et al. betrachtete die Zonulin Werte aller Studienteilnehmer:innen. Zonulin ist ein Protein, das zur Diagnose eines Leaky Gut genutzt wird. Es wurde keine signifikante Veränderung festgestellt (Reininghaus et al. 2020).

Rudzki et al. erfasste keine Veränderung des Stresshormons Cortisol in der Interventions- zur Kontrollgruppe (Rudzki et al. 2019).

Die Einnahme von Probiotika führte bei **Akkasheh et al.** zu einer Erhöhung des Plasma Glutathion Levels (Akkasheh et al. 2016).

Romijn et al. stellte fest, dass der Vitamin D-Grundspiegel Einfluss auf mehrere Outcome Variablen haben kann (Romijn et al. 2017).

Nebenwirkungen

In einer Studie wurden Nebenwirkungen durch die Einnahme von Probiotika festgestellt. Bei 11 von 34 Proband:innen in der Interventionsgruppe von **Chahwan et al.** trat vermehrt Übelkeit auf (Chahwan et al. 2019).

5. Diskussion

Die Diskussion dient der kritischen Beurteilung der dargestellten Studienergebnisse. Unter Berücksichtigung der Forschungsfrage, ob eine Verbesserung der depressiven Symptomatik durch die Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms mithilfe einer Probiotika-Therapie eintreten kann, werden zunächst die Qualität und die Limitationen der ausgewählten Studien beurteilt. Daraufhin werden die zuvor dargestellten Ergebnisse diskutiert und im Kontext des aktuellen Forschungsstandes betrachtet.

5.1. Studienqualität und Limitationen

Alle ausgewählten Studien sind randomisierte kontrollierte Interventionsstudien, die der Evidenzklasse Ib entsprechen. Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin beschreiben die formale und inhaltliche Qualität von Studien (Hörle und Kroll 2005). Folgende Abbildung gibt einen Überblick über die bestehenden Klassen:

Evidenzklasse	Grundlage
1a	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
1b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
2a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung beziehungsweise systematische Übersicht aus Kohortenstudien (nicht randomisiert)
2b	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie beziehungsweise einzelner Kohortenstudie
3a	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien beziehungsweise systematische Übersicht aus Fallkontrollstudien
3b	Einzelne Fallkontrollstudien
4	Fallberichte Studien mit methodischen Mängeln
5	Evidenz aufgrund von Berichten von Expertenausschüssen oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Abbildung 6: Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin (Hörle und Kroll 2005)

Der Evidenzgrad der verwendeten Studien kann auf Grund der Evidenzklasse als hoch eingestuft werden. Dennoch zeigen die eingeschlossenen Studien Limitationen auf. Die Stichprobengröße mit unter 100 Versuchspersonen ist in allen Studien niedrig, was die Validität der Ergebnisse einschränkt. Auch liegen kurze Interventionsdauern von 28 Tagen bis zu 9 Wochen vor. Die Langzeitwirkung einer Therapie mit Probiotika auf die Depressionssymptomatik konnte so nicht ausreichend untersucht werden. Ein Großteil der Studien hat neben Veränderungen in der depressiven Symptomatik nur einen weiteren klinischen Marker untersucht, was die Beurteilung von Zusammenhängen erschwert. Außerdem gibt es eine große Varianz in der Auswahl des Probiotikapräparats, da Unstimmigkeiten über die richtige Dosierung und Wirkung probiotischer Bakterien bestehen (Akkasheh et al. 2016; Chahwan et al. 2019; Romijn et al. 2017; Rudzki et al. 2019; Kazemi et al. 2019; Zhang et al. 2021; Schaub et al. 2022; Reininghaus et al. 2020). Hinzu kommt, dass Studien mit depressiven Proband:innen einen Attrition-Bias aufweisen das heißt, dass die Zahl der Studienabbrecher:innen hoch ist (Chahwan et al. 2019, S. 324). Dies ist auf zwei Ursachen zurückzuführen. Zum einen besteht bei depressiven Patient:innen ein erhöhtes Risiko für die Nichteinhaltung (non-compliance) der Therapieanforderungen (DiMatteo et al. 2000, S. 2101). Zum anderen sind Studien mit einer hohen Frequenz an Untersuchungen mit höheren Drop-out-Raten verbunden (Rutherford et al. 2013, S. 712).

Auch die gewählte Methode unterlag Limitationen. Aufgrund fehlender Sprachkenntnisse konnten lediglich Studien in deutscher und englischer Sprache verwendet werden. Außerdem musste ein freier Textzugang vorliegen. Mehrere Datenbanken wurden unter der Verwendung von Bool'schen Operatoren abgeglichen. Die Auswahl relevanter Studien erfolgte dabei jedoch in einem kurzen

Zeitfenster. Es kann also nicht garantiert werden, dass alle relevanten Studien in die Arbeit eingeschlossen wurden. Auch könnten Publikationsverzerrungen durch das Nichteinreichen von Studien mit unzureichenden Ergebnissen vorliegen und sich somit auf die Bewertung der Ergebnisse auswirken.

Zurzeit gibt es nur wenige Interventionsstudien, die die Effekte einer probiotischen Therapie auf die depressive Symptomatik erforschen. Viele Forschungsergebnisse zu der Thematik liegen in Form von In vitro- oder Tierstudien vor, was Aussagen zu Wirkmechanismen beim Menschen erschwert (Cussotto et al. 2019, S. 1427).

Trotz dieser Limitationen konnten interessante Aussagen und Erkenntnisse aus den eingeschlossenen Studien abgeleitet werden.

5.2. Ergebnisdiskussion

Alle Studien untersuchten die Wirkung von Probiotika in Stichproben mit einer diagnostizierten Depression. Dabei wurden nicht nur Veränderungen in der depressiven Symptomatik der Versuchspersonen gemessen und betrachtet, sondern auch klinische Parameter, die in Kausalität zu depressiven Störungen stehen.

Die erhobenen Ergebnisse sind vielversprechend. In sechs der acht eingeschlossenen Studien konnte eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden, und in fast allen Studien wurden Auffälligkeiten in klinischen Parametern beobachtet. Innerhalb der nächsten Abschnitte erfolgt eine kritische Einordnung dieser Ergebnisse.

Der Einfluss von Probiotika auf die depressive Symptomatik

In drei Studien verbesserten sich die depressiven Symptome bei den Proband:innen in der Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe. Diese Verbesserung ist auf die signifikante Veränderung klinischer Parameter durch die Gabe von Probiotika zurückzuführen (Akkasheh et al. 2016; Kazemi et al. 2019; Schaub et al. 2022).

Interessanterweise ließ sich eine Verbesserung der depressiven Symptomatik in 3 Studien in der Interventions- sowie Kontrollgruppe feststellen (Chahwan et al. 2019; Reininghaus et al. 2020; Zhang et al. 2021). Daraus lässt sich schließen, dass die Probiotika allein keine Verbesserung der Symptomatik hervorgerufen haben. Vielmehr scheinen die Routinen, welche mit der Teilnahme an einer Studie einhergehen, wie die tägliche Zubereitung des Präparats und Untersuchungstermine sich positiv auf die Symptomatik auszuüben. Routinierte Abläufe und das Planen von Aktivitäten gelten als effektive Therapiemethoden bei Depressionen (Cuijpers et al. 2007, S. 324). Außerdem zeigen Studien, dass Placeboeffekte einen wichtigen Faktor in der Wirkung von Antidepressiva darstellen (Kirsch 2019, S. 407). Dieser Effekt könnte auch bei der Behandlung mit Probiotika auftreten, was die Verbesserungen in der Kontrollgruppe bestätigen.

Romijn et al. konnte keine positiven Effekte einer probiotischen Behandlung auf depressive Symptomatik sowie weiterer Biomarker feststellen. Die Stichprobengröße und die Interventionsdauer unterschieden sich nicht von denen anderer Studien, jedoch nahmen die Proband:innen keine Antidepressiva ein (Romijn et al. 2017). Andere Studien bekräftigen, dass Probiotika eine gute Ergänzung zur Therapie mit AD darstellen könnten und dadurch Verbesserungen in der Symptomatik hervorgerufen (Schaub et al. 2022; Kazemi et al. 2019). Außerdem litt ein Großteil der Versuchspersonen an einer starken Depression, was die These von Chahwan et al. unterstützt, dass Probiotika bei leichten bis mittleren Depressionen eine effektivere Wirkung erzielen (Chahwan et al. 2019, S. 323).

Der Einfluss von Probiotika auf das Darmmikrobiom

Ergebnisse aus der Forschung weisen darauf hin, dass bei depressiven Patient:innen eine andere Zusammensetzung des Mikrobioms vorliegt als bei gesunden (Kelly et al. 2016; Zheng et al. 2016). Konträr dazu konnte Chahwan et al. keine Unterschiede im Mikrobiom zwischen Interventionsgruppe, Kontrollgruppe und einer Vergleichsgruppe mit nicht depressiven Versuchspersonen feststellen (Chahwan et al. 2019, S. 324). Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass die ausgewählten Proband:innen keine Antidepressiva einnahmen. Einige AD weisen eine antimikrobielle Wirkung auf, was sich negativ auf das Mikrobiom von Patient:innen auswirkt (Devkota 2016). Drei weitere Studien untersuchten durch 16S rRNA-Sequencing die bakterielle Zusammensetzung im Mikrobiom. Alle konnten positive Ergebnisse bezüglich einer Therapie mit Probiotika feststellen. Schaub et al. fand heraus, dass Probiotika die Bakteriendiversität und den Bakterienreichtum erhalten konnten. Dafür spricht, dass der gesunde Enterotyp *Prevotella* in der Placebogruppe sank und in der Interventionsgruppe erhalten blieb. Außerdem ließ sich eine erhöhte Konzentration von *Lactobacillus* nach der Gabe von Probiotika nachweisen (Schaub et al. 2022, S. 234). In Tierexperimenten hat die Verabreichung von *Lactobacillus* zu einer Verbesserung von Angst- und Depressionsverhalten geführt. Außerdem kann der Neurotransmitter BDNF, der in viele psychologische Prozesse involviert ist, durch den Bakterienstamm positiv modelliert werden (Bravo et al. 2011, S. 16054). Auch in der Studie von Zhang et al. hat die Verabreichung eines Probiotikums mit *Lactobacillus paracasei* zu einer optimierten Zusammensetzung der Mikrobiota geführt, was die besagten Wirkmechanismen von *Lactobacillus*-Stämmen noch einmal unterstützt (Zhang et al. 2021). Reininghaus et al. fand eine bessere beta-Diversität in der Interventionsgruppe vor sowie ein höheres Vorkommen an *Ruminococcus gnavus* und *Coprococcus 3* (Reininghaus et al. 2020). Die beiden Enterotypen wiesen in einer weiteren Studie ein niedriges Vorkommen bei depressiven Patient:innen auf, weshalb die Gabe von Probiotika vielversprechend scheint (Sanada et al. 2020, S. 11). Außerdem konnte *Coprococcus* mit hohen Lebensqualität-Indikatoren assoziiert werden (Valles-Colomer et al. 2019, S. 629).

Der Einfluss von Probiotika auf kognitive Funktionen

Rudzki et al. stellte zwar keine Veränderungen in der depressiven Symptomatik bei den Studienteilnehmer:innen fest, aber in ihren kognitiven Fähigkeiten (Rudzki et al. 2019, S. 218). Auch Chahwan et al. beobachtete eine Verbesserung der kognitiven Funktion bei Proband:innen mit leichten bis moderaten Depressionen (Chahwan et al. 2019, S. 323). Patient:innen mit Depressionen leiden häufig an einer kognitiven Dysfunktion, was mit einer eingeschränkten Konzentrationsfähigkeit, gehemmtem Denken und Entscheidungsunfähigkeit einhergeht (Möller et al. 2017, S. 1730).

Eine durch chronischen Stress gestörte intestinale Permeabilität kann zu einer erhöhten Konzentration entzündungsfördernder Zytokine und schädlicher Kynurenine beitragen. KYN können sich negativ auf die Stimmung und Kognition auswirken (Maes et al. 2011). Eine weitere Studie bestätigt, dass bestimmte Probiotika das Denken und die Kognition beeinflussen können. Diese Studie wurde jedoch an einer nicht depressiven Stichprobe durchgeführt (Steenbergen et al. 2015).

Mit diesen Erkenntnissen könnten Probiotika eine gute Ergänzung zur Kognitiven Verhaltenstherapie sein (Chahwan et al. 2019, S. 324). Bei Testungen zur emotionalen Reaktivität entdeckte **Schaub et al.** eine verringerte Aktivierung im Putamen. Dies deutet auf eine positive Wirkung von Probiotika auf die emotionale Informationsverarbeitung hin. Wie das Putamen von einer Depression beeinflusst wird, ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht (Schaub et al. 2022).

Der Einfluss von Probiotika auf den Tryptophanstoffwechsel

Kazemi et al. und Rudzki et al. untersuchten verschiedene klinische Parameter, die auf eine Beeinflussung des TRP-Stoffwechsels durch das Mikrobiom hindeuten (Rudzki et al. 2019; Kazemi et al. 2019)

Die Beeinflussung des Tryptophanmetabolismus über das Darmmikrobiom kann sich direkt auf die depressive Symptomatik ausüben. TRP ist eine aromatische Aminosäure, die zu Serotonin oder auch schädlichen Kynurenin-Metaboliten synthetisiert werden kann. Durch das Mikrobiom kann das Enzym Tryptophansynthase bereitgestellt werden, das ein Vorläufer von TRP ist. Indirekt kann es die Aktivität von Enzymen verringern, die den Tryptophanabbau hemmen. So steht mehr TRP zur Verfügung, das dann in 5-HT umgewandelt werden kann (Kazemi et al. 2019, S. 523). Eine genaue Beschreibung der Metabolisierungsvorgänge wurde bereits in Kapitel 2.1.5. unter Psychoneuroimmunologische Faktoren gegeben.

Bekannt ist außerdem, dass das Mikrobiom essenzielle Aminosäuren (BCAAs), wie Valin, Leucin und Isoleucin beeinflusst. Die Aminosäuren konkurrieren mit TRP um die Aufnahme in das ZNS. Negative Zusammenhänge zwischen der Schwere einer Depression und der Konzentration von BCAAs wurden erkannt. BCAA- Level sinken im Blut nach der Therapie mit AD, was auf eine Wechselwirkung zwischen Mikrobiom, TRP und BCAAs schließen lässt (Kazemi et al. 2019, S. 523).

In vitro wurde nachgewiesen, dass *Lactobacillus plantarum* 5-HT synthetisiert. Durch das erhöhte Vorkommen von 5-HT steht nicht mehr genügend TRP zur Verfügung, das ansonsten die Umwandlung von KYN in schädliche KYN-Metabolite begünstigen könnte (O'Mahony et al. 2015).

Rudzki et al. stellte eine signifikante Reduzierung in der KYN-Konzentration nach Probiotikagabe fest. Bei Kazemi et al. waren die Konzentrationen vermindert, jedoch nicht signifikant (Rudzki et al. 2019; Kazemi et al. 2019). Um die TRP-Konzentration im Gehirn zu messen, erhob Kazemi et al. Werte des KYN/TRP-Verhältnisses sowie des TRP/BCAA-Verhältnisses. Das KYN/TRP-Verhältnis reduzierte sich signifikant, was eine positive Veränderung darstellt. TRP/BCAA-Verhältnisse zeigten erst eine signifikante Verbesserung nach der Anpassung auf TRP im Verhältnis zu der Aminosäure Isoleucin (Kazemi et al. 2019). Das 3HKYN/KYN-Verhältnis zeigte eine signifikante Veränderung bei Rudzki et al. Die Therapie mit *Lactobacillus plantarum* 299v konnte sich positiv auf dieses Verhältnis auswirken, was wahrscheinlich zu einer Verbesserung der kognitiven Funktion geführt hat, da weniger schädliche Kynurenin-Metabolite vorhanden waren (Rudzki et al. 2019).

Der Einfluss von Probiotika auf Entzündungsmarker

Die Entzündungsmarker IL-1 β , IL-6 und TNF- α werden mit der Pathogenese von Depressionen in Verbindung gebracht und zeigen erhöhte Konzentrationen bei depressiven Patient:innen. Dabei beeinflussen die Zytokine die intestinale Permeabilität und die HPA-Achse sowie den Tryptophan-Metabolismus (Zhang et al. 2021, S. 2251).

Zhang et al. stellte eine geringere Konzentration von IL-1 β , IL-6 und TNF- α fest, was mit der Reduktion des proinflammatorischen Bakteriums *Sutterella* durch die Gabe von *Lactobacillus paracasei* in Korrelation stehen könnte (Zhang et al. 2021, S. 2251). Romijn et al. und Rudzki et al. konnten keine Effekte auf Entzündungsmarker nachweisen (Romijn et al. 2017; Rudzki et al. 2019). Diese Beobachtung ist besonders bei Rudzki et al. interessant, da die Kynureninkonzentration positive Veränderungen aufzeigte und daher angenommen wird, dass sich TRP, KYN, 5-HT und proinflammatorische Enzyme gegenseitig beeinflussen (Rudzki et al. 2019). Akkasheh et al. beobachtete eine Herabsetzung des hs-CRP-Levels nach achtwöchiger Probiotikagabe. Hochsensitives CRP ist ein wichtiger Biomarker und dient der Identifizierung von Entzündungsprozessen. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass sich Probiotika positiv auf die auftretenden Entzündungsreaktionen bei depressiven Patient:innen auswirken (Akkasheh et al. 2016, S. 319).

Der Einfluss von Probiotika auf Insulinmarker

Eine Depression kann ein prädisponierender Faktor für kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperglykämie sein (Martinac et al. 2014). Akkasheh et al. untersuchte die Wirkung von Probiotika auf verschiedene Insulinmarker und stellte eine signifikante Verbesserung des Gesamtinsulin und HOMA-IR fest (Akkasheh et al. 2016, S. 318). Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass konjugierte

Linolsäure die Unterdrückung des Glukosetransporters Typ 4 blockiert, was zu einer besseren Insulinfunktion führt. Konjugierte Linolsäure wird von *Lactobacillus acidophilus* und *Lactobacillus casei* hergestellt, die beide in dem verabreichten Probiotikum vorhanden waren (Nakamura und Omaye 2012, S. 63).

Verabreichung von Probiotika

Das verwendete Probiotikapräparat in den Studien bestand entweder aus einem Bakterienstamm oder der Kombination aus mehreren Stämmen. Es besteht die Frage, welche der beiden Verabreichungsformen besser für eine Therapie geeignet ist. Diese Arbeit zeigt, dass Studien mit der Verabreichung eines Präparats aus mehreren Bakterienstämmen deutlich bessere Ergebnisse erzielten (Akkasheh et al. 2016; Schaub et al. 2022; Reininghaus et al. 2020; Chahwan et al. 2019; Kazemi et al. 2019). Die Wirkmechanismen der einzelnen Bakterienstämme sind noch nicht ausreichend erforscht, was die Kombination mehrerer Stämme nahelegt. Außerdem wurde bisher keine optimale Verabreichungsdosis festgelegt (Schaub et al. 2022). Probiotika werden in koloniebildenden Einheiten angegeben (Ransley et al. 2001, S. 124). Die verwendete Dosis in den Studien variiert im Schnitt von 2×10^9 CFU/g bis zu 900 Billionen CFU/Tag (Akkasheh et al. 2016; Schaub et al. 2022). Aus den Ergebnissen ließ sich nicht schließen, dass höhere oder niedrigere Dosierungen zu besseren Ergebnissen führen. Entscheidender scheinen die verwendeten Probiotika und ihre Zusammensetzung zu sein. Nur in einer der eingeschlossenen Studien wurde als Nebenwirkung der Probiotikagabe ein vermehrtes Auftreten von Übelkeit in der Interventionsgruppe festgestellt. Ansonsten wurden keine Nebenwirkungen oder Beschwerden registriert (Chahwan et al. 2019).

6. Schlussfolgerungen und Forschungsausblick

Anhand des derzeitigen Forschungsstands und der Analyse vorhandener RCT-Studien kann festgestellt werden, dass die Therapie mit Probiotika bei Depressionen vielversprechende Ansätze bietet. Dafür spricht vor allem die Verbesserung in der depressiven Symptomatik. Nicht zu unterschätzen ist jedoch, dass die strukturierten Abläufe und die Einhaltung einer Routine zu den positiven Ergebnissen beigetragen haben könnten (Cuijpers et al. 2007, S. 324). Außerdem konnten viele positive Modifizierungen in klinischen Biomarkern festgestellt werden. Besonders auffällig war dabei die Beeinflussung des Mikrobioms. Probiotische Bakterien erhielten die Bakteriendiversität und führten zu einer Vermehrung gesunder Enterotypen (Zhang et al. 2021; Schaub et al. 2022; Reininghaus et al. 2020). Außerdem zeigten sich positive Auswirkungen auf den Tryptophanmetabolismus, auf kognitive Funktionen und auf Insulin- und Entzündungswerte (Akkasheh et al. 2016; Rudzki et al. 2019; Chahwan et al. 2019; Zhang et al. 2021; Kazemi et al. 2019). Um die Ergebnisse zu stärken und gezielte Empfehlungen auszusprechen bedarf es jedoch weiterer Forschung. Studien mit einer längeren Interventionsdauer und größere Stichproben sind nötig, um ein besseres Verständnis über die

Wirkmechanismen und Langzeiteffekte von Probiotika zu erhalten. Von Interesse wäre außerdem eine Differenzierung zwischen leicht und schwer depressiven Proband:innen in den Stichproben, da Grund zur Annahme besteht, dass Probiotika eine bessere Wirkung bei leichten bis moderaten Depressionen erzielen (Chahwan et al. 2019, S. 323; Romijn et al. 2017, S. 818). Um hohe Drop-Out-Raten und die Compliance depressiver Versuchspersonen zu erhöhen, könnten alternative Untersuchungsmethoden in Form von Telefoninterviews oder Videoanrufen einen Lösungsansatz bieten (Chahwan et al. 2019, S. 324). Bessere Therapieerfolge könnten außerdem durch eine optimalere Zusammensetzung und Dosierung der Probiotika eintreten. Hierfür bedarf es einer gezielten Forschung, die Aufschlüsse über die Wirkung einzelner Probiotika-Stämme sowie der Kombination aus mehreren Stämmen gibt. Ein Teil der Forschungsfrage bestand darin zu erörtern, ob Probiotika eine Ergänzung zu der Therapie mit Antidepressiva darstellen. Auch wenn sich symptomatische Verbesserungen nach der Therapie von AD mit einer zusätzlichen Probiotikagabe einstellen gilt es herauszufinden, wie Probiotika mit verschiedenen Antidepressivaklassen interagieren (Schaub et al. 2022; Akkasheh et al. 2016; Kazemi et al. 2019). Weitere Studien sollten außerdem die Messung des Vitamin D Spiegels berücksichtigen, da ein höherer Spiegel mit einem besseren Ansprechen auf die Behandlung in Zusammenhang gebracht wurde (Romijn et al. 2017, S. 819).

7. Fazit

Diese systematische Literaturrecherche konnte zeigen, dass Probiotika über die Beeinflussung des Darmmikrobioms positive Auswirkungen auf die depressive Symptomatik haben. Damit wurde bestätigt, dass die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und der Austausch mit dem zentralen Nervensystem über die Darm-Hirn-Achse eine wichtige Rolle in der Genese von Depressionen einnimmt. Da der Krankheit multifaktorielle Auslöser zugrunde liegen, sind Probiotika als primäre Therapiemethode in der Behandlung von Depressionen nicht zu empfehlen. Dennoch bieten sie durch ihre Wirkung, die gute Verträglichkeit und das geringe Nebenwirkungsprofil eine Ergänzung zu herkömmlichen Therapien. Weiterführende Forschung ist jedoch nötig, um mehr über die spezifischen Wirkmechanismen einzelner Bakterienstämme in Erfahrung zu bringen und genaue Dosierungsempfehlungen auszusprechen. Somit könnten Probiotika in Zukunft sogar eine Alternative zu Antidepressiva darstellen.

Literaturverzeichnis

- Adler, Rolf; Herzog, Wolfgang; Joraschky, Peter; Köhle, Karl; Langewitz, Wolf; Söllner, Wolfgang; Wesiack, Wolfgang (Hg.) (2011): Psychosomatische Medizin. Theoretische Modelle und klinische Praxis. 7., komplett überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban et Fischer. Online verfügbar unter <http://www.sciencedirect.com/science/book/9783437218316>.
- Akkasheh, Ghodarz; Kashani-Poor, Zahra; Tajabadi-Ebrahimi, Maryam; Jafari, Parvaneh; Akbari, Hossein; Taghizadeh, Mohsen et al. (2016): Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 32 (3), S. 315–320. DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.003.
- Beckmann, Gero; Rüffer, Andreas (2010): Mikroökologie des Darmes. Grundlagen-Diagnostik-Therapie. 3. Aufl. Bad Bocklet/Großenbrach: Labor L+S AG.
- Bested, Alison C.; Logan, Alan C.; Selhub, Eva M. (2013): Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II - contemporary contextual research. In: *Gut pathogens* 5 (1), S. 3. DOI: 10.1186/1757-4749-5-3.
- Birgit Völkel (2022): Depression. Hg. v. Psyhyrembel Online. Psyhyrembel. Online verfügbar unter <https://www.psyhyrembel.de/depression/K05PP/doc/>, zuletzt aktualisiert am 11.2022, zuletzt geprüft am 07.03.2023.
- Bonaz, Bruno; Bazin, Thomas; Pellissier, Sonia (2018): The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. In: *Frontiers in neuroscience* 12, S. 49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049.
- Bravo, Javier A.; Forsythe, Paul; Chew, Marianne V.; Escaravage, Emily; Savignac, Hélène M.; Dinan, Timothy G. et al. (2011): Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (38), S. 16050–16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108.
- Chahwan, Bahia; Kwan, Sophia; Isik, Ashling; van Hemert, Saskia; Burke, Catherine; Roberts, Lynette (2019): Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. In: *Journal of affective disorders* 253, S. 317–326. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.097.
- Chang, Lijia; Wei, Yan; Hashimoto, Kenji (2022): Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. In: *Brain research bulletin* 182, S. 44–56. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.004.
- Chudzik, Agata; Orzyłowska, Anna; Rola, Radosław; Stanisiz, Greg J. (2021): Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain-Gut-Microbiome Axis. In: *Biomolecules* 11 (7). DOI: 10.3390/biom11071000.
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021): Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. In: *Lancet (London, England)* 398 (10312), S. 1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
- Cryan, John F.; O'Riordan, Kenneth J.; Cowan, Caitlin S. M.; Sandhu, Kiran V.; Bastiaanssen, Thomaz F. S.; Boehme, Marcus et al. (2019): The Microbiota-Gut-Brain Axis. In: *Physiological reviews* 99 (4), S. 1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- Cuijpers, Pim; van Straten, Annemieke; Warmerdam, Lisanne (2007): Behavioral activation treatments of depression: a meta-analysis. In: *Clinical psychology review* 27 (3), S. 318–326. DOI: 10.1016/j.cpr.2006.11.001.

- Cussotto, Sofia; Clarke, Gerard; Dinan, Timothy G.; Cryan, John F. (2019): Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets... In: *Psychopharmacology* 236 (5), S. 1411–1432. DOI: 10.1007/s00213-019-5185-8.
- Devkota, Suzanne (2016): MICROBIOME. Prescription drugs obscure microbiome analyses. In: *Science (New York, N.Y.)* 351 (6272), S. 452–453. DOI: 10.1126/science.aaf1353.
- DiMatteo, M. R.; Lepper, H. S.; Croghan, T. W. (2000): Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. In: *Archives of internal medicine* 160 (14), S. 2101–2107. DOI: 10.1001/archinte.160.14.2101.
- Dinan, Timothy G.; Cryan, John F. (2016): Mood by microbe: towards clinical translation. In: *Genome medicine* 8 (1), S. 36. DOI: 10.1186/s13073-016-0292-1.
- Dinan, Timothy G.; Stanton, Catherine; Cryan, John F. (2013): Psychobiotics: a novel class of psychotropic. In: *Biological psychiatry* 74 (10), S. 720–726. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- Dinner, Pierre (2019): Depression. 100 Fragen, 100 Antworten: Hintergründe, Erscheinung, Therapie. 3., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Bern, Schweiz, Göttingen: Hogrefe; Hogrefe Verlag (Ciando library). Online verfügbar unter https://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/2651567.
- Eckburg, Paul B.; Bik, Elisabeth M.; Bernstein, Charles N.; Purdom, Elizabeth; Dethlefsen, Les; Sargent, Michael et al. (2005): Diversity of the human intestinal microbial flora. In: *Science (New York, N.Y.)* 308 (5728), S. 1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591.
- Erny, Daniel; Hrabě de Angelis, Anna Lena; Jaitin, Diego; Wieghofer, Peter; Staszewski, Ori; David, Eyal et al. (2015): Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. In: *Nature neuroscience* 18 (7), S. 965–977. DOI: 10.1038/nn.4030.
- Fischer, Susanne; Macare, Christine; Cleare, Anthony J. (2017): Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response-Meta-analysis. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 83, S. 200–211. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.012.
- Frahm, C.; Witte, O. W. (2019): Mikrobiom und neurodegenerative Erkrankungen. In: *Gastroenterologie* 14 (3), S. 166–171. DOI: 10.1007/s11377-019-0345-2.
- Fritzsche, Kurt; Wirsching, Michael (2020): Basiswissen Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Haller, Dirk; Hörmannspenger, Gabriele (2015): Darmgesundheit und Mikrobiota. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
- Harkness, Kate L.; Stewart, Jeremy G.; Wynne-Edwards, Katherine E. (2011): Cortisol reactivity to social stress in adolescents: role of depression severity and child maltreatment. In: *Psychoneuroendocrinology* 36 (2), S. 173–181. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.07.006.
- Hörle, Steffen; Kroll, Peter (2005): Evidenzbasierte Medizin am Beispiel der diabetischen Retinopathie. In: *Deutsches Ärzteblatt* 102 (38). Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/48444/Evidenzbasierte-Medizin-am-Beispiel-der-diabetischen-Retinopathie>.
- Kandsperger, Stephanie; Brunner, Romuald; Rupprecht, Rainer; Baghai, Thomas C. (2023): Depressive Störungen in der Adoleszenz: Aktuelle Studienlage zur Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse. In: *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. DOI: 10.1024/1422-4917/a000917.
- Kazemi, Asma; Noorbala, Ahmad Ali; Azam, Kamal; Eskandari, Mohammad Hadi; Djafarian, Kurosh (2019): Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 38 (2), S. 522–528. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.010.

- Kelly, John R.; Borre, Yuliya; O' Brien, Ciaran; Patterson, Elaine; El Aidy, Sahar; Deane, Jennifer et al. (2016): Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. In: *Journal of psychiatric research* 82, S. 109–118. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019.
- Kirsch, Irving (2019): Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. In: *Frontiers in psychiatry* 10, S. 407. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00407.
- Lassale, Camille; Batty, G. David; Baghdadli, Amaria; Jacka, Felice; Sánchez-Villegas, Almudena; Kivimäki, Mika; Akbaraly, Tasnime (2019): Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. In: *Molecular psychiatry* 24 (7), S. 965–986. DOI: 10.1038/s41380-018-0237-8.
- Li, Fang; Liu, Xiaoqin; Zhang, Dongfeng (2016): Fish consumption and risk of depression: a meta-analysis. In: *J Epidemiol Community Health* 70 (3), S. 299–304. DOI: 10.1136/jech-2015-206278.
- Lima-Ojeda, J. M.; Rupprecht, R.; Baghai, T. C. (2020): Darmflora und Depression: Pathophysiologie der Depression: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- und Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse. In: *Der Nervenarzt* 91 (12), S. 1108–1114. DOI: 10.1007/s00115-020-01029-1.
- Liu, Lu; Zhu, Gang (2018): Gut-Brain Axis and Mood Disorder. In: *Frontiers in psychiatry* 9, S. 223. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00223.
- Lozupone, Catherine A.; Stombaugh, Jesse I.; Gordon, Jeffrey I.; Jansson, Janet K.; Knight, Rob (2012): Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. In: *Nature* 489 (7415), S. 220–230. DOI: 10.1038/nature11550.
- Maes, M.; Leonard, B. E.; Myint, A. M.; Kubera, M.; Verkerk, R. (2011): The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 35 (3), S. 702–721. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.017.
- Martinac, Marko; Pehar, Davor; Karlović, Dalibor; Babić, Dragan; Marcinko, Darko; Jakovljević, Miro (2014): Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder. In: *Acta clinica Croatica* 53 (1), S. 55–71.
- Möller, Hans-Jürgen; Laux, Gerd; Kapfhammer, Hans-Peter (2017): *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Nakamura, Yukiko K.; Omaye, Stanley T. (2012): Metabolic diseases and pro- and prebiotics: Mechanistic insights. In: *Nutrition & metabolism* 9 (1), S. 60. DOI: 10.1186/1743-7075-9-60.
- O'Mahony, S. M.; Clarke, G.; Borre, Y. E.; Dinan, T. G.; Cryan, J. F. (2015): Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. In: *Behavioural brain research* 277, S. 32–48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
- O'Mahony, Siobhain M.; Marchesi, Julian R.; Scully, Paul; Codling, Caroline; Ceolho, Anne-Marie; Quigley, Eamonn M. M. et al. (2009): Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. In: *Biological psychiatry* 65 (3), S. 263–267. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.06.026.
- Parker, Gordon; Gibson, Neville A.; Brotchie, Heather; Heruc, Gabriella; Rees, Anne-Marie; Hadzi-Pavlovic, Dusan (2006): Omega-3 Fatty Acids and Mood Disorders. In: *AJP* 163 (6), S. 969–978. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.6.969.
- Peet, Malcolm (2004): International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: An ecological analysis. In: *Br J Psychiatry* 184 (5), S. 404–408. DOI: 10.1192/bjp.184.5.404.

- Pigott, H. Edmund; Leventhal, Allan M.; Alter, Gregory S.; Boren, John J. (2010): Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 79 (5), S. 267–279. DOI: 10.1159/000318293.
- Ransley, J.K; Donnelly, J.K; Read, N. W. (2001): Food and Nutritional Supplements. Their Role in Health and Disease. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Reininghaus, Eva Z.; Platzer, Martina; Kohlhammer-Dohr, Alexandra; Hamm, Carlo; Mörkl, Sabrina; Bengesser, Susanne A. et al. (2020): PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. In: *Nutrients* 12 (11). DOI: 10.3390/nu12113422.
- Rios, Adiel C.; Maurya, Pawan Kumar; Pedrini, Mariana; Zeni-Graiff, Maiara; Asevedo, Elson; Mansur, Rodrigo B. et al. (2017): Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. In: *Reviews in the neurosciences* 28 (7), S. 739–749. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0001.
- Romijn, Amy R.; Rucklidge, Julia J.; Kuijer, Roeline G.; Frampton, Chris (2017): A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. In: *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 51 (8), S. 810–821. DOI: 10.1177/0004867416686694.
- Rudzki, Leszek; Ostrowska, Lucyna; Pawlak, Dariusz; Małus, Aleksandra; Pawlak, Krystyna; Waszkiewicz, Napoleon; Szulc, Agata (2019): Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. In: *Psychoneuroendocrinology* 100, S. 213–222. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.010.
- Rutherford, Bret R.; Cooper, Timothy M.; Persaud, Amanda; Brown, Patrick J.; Sneed, Joel R.; Roose, Steven P. (2013): Less is more in antidepressant clinical trials: a meta-analysis of the effect of visit frequency on treatment response and dropout. In: *The Journal of clinical psychiatry* 74 (7), S. 703–715. DOI: 10.4088/JCP.12r08267.
- Sanada, Kenji; Nakajima, Shinichiro; Kurokawa, Shunya; Barceló-Soler, Alberto; Ikuse, Daisuke; Hirata, Akihito et al. (2020): Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 266, S. 1–13. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.102.
- Sánchez-Villegas, Almudena; Delgado-Rodríguez, Miguel; Alonso, Alvaro; Schlatter, Javier; Lahortiga, Francisca; Majem, Lluís Serra; Martínez-González, Miguel Ángel (2009): Association of the Mediterranean Dietary Pattern With the Incidence of Depression. In: *Arch Gen Psychiatry* 66 (10), S. 1090. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.129.
- Schaub, Anna-Chiara; Schneider, Else; Vazquez-Castellanos, Jorge F.; Schweinfurth, Nina; Kettelhack, Cedric; Doll, Jessica P. K. et al. (2022): Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. In: *Translational psychiatry* 12 (1), S. 227. DOI: 10.1038/s41398-022-01977-z.
- Schwarcz, Robert; Bruno, John P.; Muchowski, Paul J.; Wu, Hui-Qiu (2012): Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. In: *Nature reviews. Neuroscience* 13 (7), S. 465–477. DOI: 10.1038/nrn3257.
- Simpson, Carra A.; Diaz-Arteche, Carmela; Eliby, Djamila; Schwartz, Orli S.; Simmons, Julian G.; Cowan, Caitlin S. M. (2021): The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. In: *Clinical psychology review* 83, S. 101943. DOI: 10.1016/j.cpr.2020.101943.
- Socąła, Katarzyna; Doboszewska, Urszula; Szopa, Aleksandra; Serefko, Anna; Włodarczyk, Marcin; Zielińska, Anna et al. (2021): The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. In: *Pharmacological research* 172, S. 105840. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105840.

- Steenbergen, Laura; Sellaro, Roberta; van Hemert, Saskia; Bosch, Jos A.; Colzato, Lorenza S. (2015): A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. In: *Brain, behavior, and immunity* 48, S. 258–264. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.04.003.
- Steiner, Johann; Walter, Martin; Gos, Tomasz; Guillemin, Gilles J.; Bernstein, Hans-Gert; Sarnyai, Zoltán et al. (2011): Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? In: *Journal of neuroinflammation* 8, S. 94. DOI: 10.1186/1742-2094-8-94.
- Stone, Trevor W.; Darlington, L. Gail (2013): The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. In: *British journal of pharmacology* 169 (6), S. 1211–1227. DOI: 10.1111/bph.12230.
- Strawbridge, R.; Arnone, D.; Danese, A.; Papadopoulos, A.; Herane Vives, A.; Cleare, A. J. (2015): Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (10), S. 1532–1543. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.007.
- Valles-Colomer, Mireia; Falony, Gwen; Darzi, Youssef; Tigchelaar, Etti F.; Wang, Jun; Tito, Raul Y. et al. (2019): The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. In: *Nature microbiology* 4 (4), S. 623–632. DOI: 10.1038/s41564-018-0337-x.
- Weimann; Schütz; Ohlrich-Hahn; Fedders; Grünewald (2019): Ernährungsmedizin Ernährungsmanagement Ernährungstherapie. Interdisziplinärer Praxisleitfaden für die klinische Ernährung. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Landsberg am Lech: ecomed MEDIZIN.
- World Health Organisation (2021): Fact Sheet Depression. Hg. v. World Health Organization. Online verfügbar unter <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>, zuletzt aktualisiert am 13.09.2021, zuletzt geprüft am 08.03.2023.
- World Health Organization (2017): Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. World Health Organisation. Geneva.
- Wray, Naomi R.; Ripke, Stephan; Mattheisen, Manuel; Trzaskowski, Maciej; Byrne, Enda M.; Abdellaoui, Abdel et al. (2018): Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. In: *Nature genetics* 50 (5), S. 668–681. DOI: 10.1038/s41588-018-0090-3.
- Yano, Jessica M.; Yu, Kristie; Donaldson, Gregory P.; Shastri, Gauri G.; Ann, Phoebe; Ma, Liang et al. (2015): Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. In: *Cell* 161 (2), S. 264–276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
- Zhang, Xiaomei; Chen, Shanbin; Zhang, Ming; Ren, Fazheng; Ren, Yimei; Li, Yixuan et al. (2021): Effects of Fermented Milk Containing Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. In: *Nutrients* 13 (7). DOI: 10.3390/nu13072238.
- Zheng, P.; Zeng, B.; Zhou, C.; Liu, M.; Fang, Z.; Xu, X. et al. (2016): Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. In: *Molecular psychiatry* 21 (6), S. 786–796. DOI: 10.1038/mp.2016.44.

Anhang

PICOR-Tabelle

Tabelle 3: PICOR-Tabelle zu ausgewählten Studien

Studie	Intervention	Problem	Kontrollbedingungen	Outcomevariablen	Ergebnisse
Studie 1: Akkashah et al. (2015)	Diese Studie untersucht die Auswirkungen der Einnahme von Probiotika auf die Symptome der Depression und den Stoffwechszustand bei Patient:innen mit MDD.	Double-blind RCT 40 Studienteilnehmer:innen (diagnostizierte MDD nach DSM-IV Kriterien, Alter: 20-55 Jahre) Dauer: 8 Wochen Probiotikum: Kapsel mit Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, und Bifidobacterium bifidum (1x tgl.) $n_{\text{probiotic}} = 20$ $n_{\text{placebo}} = 20$	Ernährungsprotokoll und Aufzeichnung über körperliche Aktivität in Woche 2,4 und 6 Studienbeginn und Ende: Anthropometrische und Psychologische Datenerhebung und Nüchtern-Blutentnahme	<u>Anthropometrische Daten:</u> Gewicht, Größe, BMI <u>Primäre Ergebnisse:</u> BDI <u>Sekundäre Ergebnisse:</u> FPG, Gesamtcholesterien, Lipoproteincholesterin (hoher und niedriger Dichte), Marker Insulinstoffwechsel (Serum Insulin, HOMA-IR, HOMA-B, Insulinempfindlichkeit (QUI-CKI)), hs-CRP, GSH-Spiegel	<u>Interventionsgruppe:</u> Verbesserung BDI-Score Verbesserung Serum Insulin Level; Homa-IR↓; hs-CRP↓; Plasma GSH Level↑ Tendenz aber nicht signifikant: HOMA-B↓; Verbesserung QUI-CKI <u>Autorenfazit:</u> Die wichtigsten Ergebnisse waren, dass die Probiotika Supplementierung den BDI-Score und die Insulinfunktion verbesserte und den oxidativen Stress bei Patienten mit MDD verringerte. Keine signifikanten Ergebnisse
Studie 2: Romijn et al. (2017)	Effekte von Probiotika auf Stimmung, Stress und Ängste in einer für niedrige Stimmung ausgewählten Stichprobe.	Double-blind RCT 79 Studienteilnehmer:innen (QIDS-SR16 Score ≥ 11 oder DASS-42 Score ≥ 14 , age ≥ 16 , keine Einnahme von Medikamenten) Dauer: 8 Wochen Probiotikum: Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium longum (1x tgl.) $n_{\text{probiotic}} = 40$ $n_{\text{placebo}} = 39$	<u>Pre Intervention:</u> Erhebung Psychologischer Daten, Blutentnahme <u>Während Intervention:</u> QIDS-SR16 alle 2 Wochen <u>Post Intervention:</u> Erhebung psychologischer Daten, Blutentnahme	<u>Psychologische Daten Analyse:</u> MADRS, iCGI, QIDS-SR16, GAF, DASS-42, IBS-SSS <u>Blut-Biomarker</u> hs-CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α , Vit. D, BDNF	<u>Autorenfazit:</u> Diese Studie ergab keine Hinweise darauf, dass die Gabe von Probiotika bei der Behandlung von Stimmungstiefs oder bei der Minderung von Entzündungswerten und anderen Biomarkern wirksam ist.

<p>Studie 3: Kazemi et al. (2018)</p>	<p>Der Effekt von Pro- und Präbiotika auf psychologische Auswirkungen bei Patient:innen mit einer Major Depressive Disorder.</p>	<p>Double-blind RCT 81 Studienteilnehmer:innen (mild to moderate MDD, age ≥ 18 years, Einnahme von Antidepressiva, ansonsten gesund) Dauer: 8 Wochen Probiotikum: Laktobacillus helveticus, Bifidobakterium longum (1x tgl.) Präbiotiksupplement: Galactooligosaccharide (1x tgl.)</p> <p>$n_{\text{probiotics}} = 28$ $n_{\text{prebiotics}} = 27$ $n_{\text{placebo}} = 26$</p>	<p><u>Pre Intervention:</u> Blutentnahme (nüchtern), Fragebogen (self-reported), physical activity questionnaire, Ernährungsprotokoll 3 Tage <u>Während Intervention:</u> Telefoninterview alle 2 Wochen <u>Post Intervention:</u> Blutentnahme, Fragebogen (self-reported), physical activity questionnaire, Ernährungsprotokoll 3 Tage</p>	<p><u>Anthropometrische Daten:</u> METs, Gewicht, Größe, BMI</p> <p><u>Primäre Ergebnisse:</u> BDI-Score</p> <p><u>Sekundäre Ergebnisse:</u> Serumlevel im Verhältnis Kynurenin/ Tryptophan und Tryptophan/ BCAAs Tryptophan/ Isoleucin</p>	<p><u>Primäre Ergebnisse:</u> Verbesserung des BDI-Scores in $n_{\text{probiotic}}$ im Vergleich zu n_{placebo}</p> <p><u>Sekundäre Ergebnisse:</u> Serumkonzentration Kynurenine/ Tryptophan \downarrow in $n_{\text{probiotic}}$ zu n_{placebo}</p> <p>Serumkonzentration Tryptophan/ Isoleucin \uparrow in $n_{\text{probiotic}}$ zu n_{placebo}</p> <p><u>Autorenfazit:</u> Die Ergebnisse legen nahe das die Wirkung von Probiotika auf Depressionen teilweise in Verbindung mit dem Kynurenin/Tryptophan Verhältnis steht.</p>
<p>Studie 4: Rudzki et al. (2019)</p>	<p>Beurteilung der psychobiologischen und immunregulierenden Wirkung des probiotischen Bakteriums Lactobacillus Plantarum 299v durch Messung affektiver, kognitiver und biochemischer Parameter bei Patienten mit MDD.</p>	<p>Double-blind RCT 60 Studienteilnehmer:innen (diagnostizierte MDD; age ≥ 18 years; SSRI-Therapie vor oder mit Beginn der Testphase) Dauer: 8 Wochen Probiotikum: Lactobacillus plantarum 299v (2x tgl.)</p> <p>$n_{\text{probiotic}} = 30$ $n_{\text{placebo}} = 30$</p>	<p><u>Pre Intervention:</u> Erfassung psychologischer Daten (Depression und Angstzustände) (siehe Primäre Ergebnisse); Erfassung kognitiver Wahrnehmung und Funktion (siehe Sekundäre Ergebnisse); Nüchtern-Blutentnahme (siehe Sekundäre Ergebnisse) <u>Während Intervention:</u> Erfassung psychologischer Daten (Depression und Angstzustände) <u>Post Intervention:</u> Erfassung psychologischer Daten (Depression und Angstzustände), Erfassung kognitiver Wahrnehmung und Funktion; Nüchtern- Blutentnahme</p>	<p><u>Primäre Ergebnisse:</u> HAM-D 17; Symptom Checklist (SCL-90); PSS-10</p> <p><u>Sekundäre Ergebnisse:</u> ATP-Test; Stroop Test; RFFT; TMT; CVLT</p> <p>Bestimmung Kynurenin, Cortisol, Zytokine, Tryptophan, Plasma TNF-α, IL-6, IL-1b Konzentration, Verhältnis von KYN:TRP, KYNA:KYN, 3HKYN:KYN</p>	<p><u>Primäre Ergebnisse:</u> Kein signifikanter Unterschied</p> <p><u>Sekundäre Ergebnisse:</u> $n_{\text{probiotic}}$: Verbesserung der Ergebnisse in ATP, CVLT-Test $n_{\text{probiotic}}$: Kynurenin Konzentration \downarrow; 3HKYN:KYN Verhältnis \uparrow</p> <p><u>Autorenfazit:</u> Verstärkung einer SSRI-Behandlung mit probiotischen Bakterien Lactobacillus Plantarum 299v verbesserte die kognitive Leistung und verringerte die Konzentration von Kynurenin (KYN) bei depressiven Patienten im Vergleich zu Placebo.</p>

<p>Studie 5: Chahwan et al. (2019)</p>	<p>Effekte der Einnahme eines Probiotischen Supplements auf depressive Symptome bei leichten bis schweren Depressi- onen.</p>	<p>Triple-blind RCT 71 Studienteilnehmer:innen (BDI-II > 12, age ≥18 years, keine Einnahme von Medikamen- ten) Dauer: 8 Wochen Probiotikum: Winclove's Eco- logic® Barrier (B. bifidum, B. lactis W51, B. lactis W52, L. acidophilus, L. brevis, L. casei, Lactobacillus salivarius, L. lactis W19, L. lactis W58) (2x tgl.)</p> <p>n_{probiotic} = 34 n_{placebo} = 37 Einteilung in Subgruppen (mild/ moderate und severe depressed) n_{non-depressed} = 20</p>	<p><u>Pre Intervention:</u> Abgabe Stuhlprobe, Psychologische Tests <u>Während Intervention:</u> Kein Verzehr von Probiotika enthaltenden Produkten, Wöchentliche Check-Ups (BDI-II, DASS-21, Mood questionnaire) <u>Post Intervention:</u> Stuhlprobe, Psychologische Tests, post-assessment, dietary, client satisfaction questionnaire <u>1 Monat nach Intervention:</u> Psychologische Tests; dietary, follow-up questionnaires</p>	<p><u>Psychosomatische Daten Analyse:</u> Depression/Angst/Stress/Kognitive Reaktivität (M.I.N.I, DASS-21, BDI-II, BAI, LEIDS-R)</p> <p><u>DNA-Analysen aus Stuhlproben:</u> alpha/beta Diversität, Bakterientaxonomie</p>	<p><u>Interventionsgruppe:</u> Verbesserung depressiver Symptome Übelkeit ↑ <u>mild/moderate depressed:</u> Kognitive Reaktivität ↑ <u>Severe depressed:</u> Verbesserung der klinischen Diagnose <u>Placebogruppe:</u> Verbesserung depressiver Symptome</p> <p><u>Autorenfazit:</u> Während die Zusammensetzung der Mikrobiota in allen Gruppen ähnlich war, beeinflussten Probiotika eine psychologische Variable, die mit der Anfälligkeit für Depressionen in Verbindung gebracht wird.</p>
<p>Studie 6: Reininghaus et al. (2020)</p>	<p>Effekte von Probiotika + Biotin gegenüber einer reinen Supplementation mit Biotin auf klinische Parameter und das Mikrobiom bei depressiven Patient:innen.</p>	<p>Double-blind RCT 82 Studienteilnehmer:innen (diagnostizierte Depression, age ≥ 18, Therapie wie üblich) Dauer:28 Tage Probiotikum: B. bifidum, B. lactis, B. lactis, L. acidophilus, L. casei, L. paracasei, L. plantarum, L. salivarius, L. lactis (1x tgl.)</p> <p>Und 125 mg D-Biotin (B7)</p> <p>n_{probiotic+biotin} = 42 n_{placebo+biotin} = 40</p>	<p><u>Pre Intervention:</u> (Nüchtern) Blutentnahme, Stuhlproben, Psychologische und Kognitive Testung, Klinisches Interview <u>Während Intervention:</u> Stuhlproben <u>Post Intervention:</u> (Nüchtern) Blutentnahme, Stuhlproben, Psychologische und Kognitive Testung, Klinisches Interview</p>	<p><u>Psychologische und Kognitive Testung:</u> HAM-D, BDI-II, SCL-90, five-point Likert Scale; GSI, PSDI, MSS, GLQI</p> <p><u>Demographische Daten:</u> Alter, Gewicht, Größe, BMI, Geschlecht, Medikamente</p> <p><u>Mikrobiom Analyse:</u> 16s rRNA-Sequencing (alpha-Diversität, beta-Diversität, KEGG-pathway Analysen); Zonulin Konzentration</p>	<p><u>Interventionsgruppe:</u> Verbesserung psychischer Symptome; höheres Vorkommen an Ruminococcus gauvreauii and Coprococcus 3; β-diversity ↑</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Verbesserung psychischer Symptome</p> <p><u>Autorenfazit:</u> Diese Studie liefert weitere Belege dafür, dass die Einnahme von Probiotika zusätzlich zur Standardtherapie dazu beitragen könnte, die Zusammensetzung der Mikrobiota bei Menschen mit depressiven Störungen zu beeinflussen.</p>

<p>Studie 7: Zhang et al. (2021)</p>	<p>Auswirkungen von Lactobacillus paracasei enthalten in fermentierter Milch auf Verstopfung bei Patient:innen mit Depressionen.</p>	<p>Double-blind RCT 82 Studienteilnehmer:innen (age ≥ 18, diagnostizierte Depression (HAM-D ≥ 8) und Verstopfung, keine Einnahme von Medikamenten) Dauer: 9 Wochen Probiotikum: 100ml fermentiertes Milchprodukt mit 1.0×10^{10} CFU Lactobacillus paracasei (1x tgl.)</p> <p>$n_{\text{probiotic}} = 38$ $n_{\text{placebo}} = 31$ (nach drop-out)</p>	<p><u>2 Wochen vor Intervention:</u> Verzicht auf fermentierte Milchprodukte <u>Pre Intervention:</u> Stuhl- und Blutprobe, Psychosomatische Testung <u>Während Intervention:</u> Täglicher Eintrag über Ernährungsverhalten, Verstopfungssymptome, weitere Symptomatik, Wohlbefinden <u>Post Intervention:</u> Stuhl- und Blutprobe, Psychosomatische Testung</p>	<p><u>Verstopfungssymptome:</u> PAC-SYM Score</p> <p><u>Psychosomatische Datenanalyse:</u> BDI, HAM-D Scores</p> <p><u>Klinische Datenanalyse:</u> Mikrobiom Zusammensetzung, Serum Parameter (IL-1β, IL-6, TNF-α)</p>	<p><u>Interventionsgruppe:</u> Verbesserung der Verstopfungssymptome nach PAC-SYM; Verbesserung BDI/ HAM-D Score; IL-1β, IL-6, TNF-α \downarrow; Optimierte Mikrobiom Zusammensetzung</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Verbesserung BDI/ HAM-D Score; IL-1β, IL-6, TNF-α \downarrow</p> <p><u>Autorenfazit:</u> Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Verzehr von Lactobacillus paracasei Verstopfung und die depressiven Symptome bei Patient:innen zu lindern scheint, sowie das IL-6 Level signifikant verringert.</p>
<p>Studie 8: Schaub et al. (2022)</p>	<p>Klinische, mikrobiologische und neurale Effekte auf die depressiven Symptome bei einer MDD durch kurzfristige, hochdosierte Probiotika-Supplementierung.</p>	<p>Double-blind RCT 47 Studienteilnehmer:innen mit depressiven Episoden (HAM-D score >7, age ≥ 18 years, treatment as usual (TAU)) Dauer: 31 Tage Probiotikum: Vivomixx® (Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus helveticus) (1x tgl.)</p> <p>$n_{\text{probiotic}} = 21$ $n_{\text{placebo}} = 26$</p>	<p><u>Pre Intervention:</u> Testbatterie aus demografischen Daten, klinischen Messungen, Bildgebung des Gehirns und Stuhlproben <u>Post Intervention:</u> demografischen Daten, klinischen Messungen, Bildgebung des Gehirns, Stuhlproben <u>1 Monat nach Intervention:</u> demografischen Daten, klinischen Messungen, Stuhlproben</p>	<p><u>Klinische Messungen:</u> HAM-D Scores, BDI, STAI1, GSRS</p> <p><u>Quantitative Mikrobiom Analyse:</u> Aus Stuhlproben (Feuchtigkeit, alpha und beta Diversität, Calprotectin, Mikrobiom Zusammensetzung)</p> <p><u>Bildgebung des Gehirns:</u> Emotional Face Processing</p>	<p><u>Interventionsgruppe:</u> Verbesserung in HAM-D Werten; Mikrobielle Vielfalt wird erhalten; Lactobazillus\uparrow; Putamen-Aktivierung als Reaktion auf neutrale Gesichter nach Intervention signifikant verringert.</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Prevotella\downarrow, Rumminococcus\uparrow 1 Monat nach Intervention</p> <p><u>Autorenfazit:</u> Behandlung verbessert depressive Symptome, erhält gesunde Enterotypen und fördert die mikrobielle Vielfalt.</p>

Abkürzungsverzeichnis PICOR-Tabelle

ATP	Attention and Perceptivity Test
BAI	Beck-Angst-Inventar
BDI	Beck Depression Inventar
BDNF	Wachstumsfaktor BDNF
BMI	Body Mass Index
CVLT	California Verbal Learning Test
DASS-42	Depression Anxiety and Stress Scale
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual
FPG	Nüchtern-Plasmaglukose
GAF	The Global Assessment of Functioning
GLQI	Gastrointestinal Quality of life Questionnaire
GSH	Glutathion
GSI	Global Severity Index
GSRs	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HAM-17	17-item Hamilton Depression Rating Scale
HOMA-B	Betazellfunktion
HOMA-IR	Insulinresistenz
hs-CRP	High-Sensitivity C-Reactive Protein
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Scale
ICGI	Improved Clinical Global Impression Scale
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
KYN	Kynurenin
KYNA	Kynureninsäure
LEIDS-R	Leiden Index of Depression Sensitivity
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
M.I.N.I	Mini-international neuropsychiatric Interview
MDD	Major Depressiv Disorder
MET	Metabolisches Äquivalent
MSS	Mania Self Rating Scale
PAC-SYM	Constipation Symptoms Questionnaire
PSDI	Positive Symptom Distress Index
QIDS-SR16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RCT	Randomized Controlled Trial
RFFT	Ruff Figural Fluency Test
SCL-90	Symptom Checklist-90-Revised
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STAI1	State-Trait Anxiety Inventory 1
TAC	Total Antioxidant Capacity
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TMT	Trail Making Test
TRP	Tryptophan
3HKYN	3-Hydroxykynurin

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, 20.03.2023



Clara Seidenschnur