

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	VI
Abstract	VII
1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund.....	3
2.1 Depression	3
2.1.2 Diagnose	5
2.1.3 Epidemiologie	6
2.1.4 Pathophysiologie	7
2.1.5 Therapie	10
2.2 Darm und Darmmikrobiom	13
2.2.1 Definition und Zusammensetzung	13
2.2.2 Bedeutung des Darmmikrobioms im Krankheitsbild Depressionen	14
2.2.3 Probiotika	16
3. Methodik	18
3.1 Forschungsfrage	18
3.2 Recherchestrategie	18
4. Ergebnis.....	24
5. Diskussion	33
5.1 Methode	33
5.2 Ergebnisse.....	36
5.3 Ableitung von Handlungsempfehlungen	42
5.4 Limitationen dieser Arbeit	43
6. Fazit.....	44
Literaturverzeichnis	VIII
Anhang	XIV
Eidesstattliche Erklärung.....	XVIII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ICD-10 Kapitel V (Broich, 2022).....	4
Abbildung 2: Share of the population with depression, 2019 (Dattani, Ritchie, & Roser, 2021).....	6
Abbildung 3: Bidirektionales Kommunikationssystem (Chudzik, et al., 2021)	15
Abbildung 4 Flow Diagram (eigene Darstellung nach Page et al. 2021).....	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Studienergebnisse anhand des PICOR-Schemas.....	24
----------------------------------------------------------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

BDI-II –	Beck-Depressions-Inventar 2
BDNF –	Brain derived neurotrophic factor
BGM –	Brain-gut-microbiome axis
BKK –	Betriebs-Kranken-Kasse
CFU –	Colony forming units
DALY's –	disability adjusted life-years
Dass-21 –	Depression anxiety Scale
DSM-5 –	Diagnostical Manual of mental disorders 5
FA –	Fraktionelle Anisotropie
GABA –	Gamma-Aminobuttersäure
GSI –	Schweregrad-Index
HAM-D –	Hamilton Rating Scale for Depression
HPA –	Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis
ICD-10 –	International Classification of diseases
IGF –	Insulin-like growth factor
ITT –	Intention to treat
k.A. –	keine Angabe

MAOI –	monoaminoxidase inhibitors
MD –	mean diffusivity
M.I.N.I –	Mini International Neuropsychiatric Interview,
mITT –	Modified intention to treat
MSS –	Mania Self Rating Scale
n.s. –	nicht signifikant
p –	Signifikanzniveau
PHQ-D –	Patient Health Questionnaire
PICOR –	Popualtion, Intervention, Control, Outcome, Result
Prisma –	Preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses
PSDI –	Positive Symptom Distress
PST –	positive Symtome Total
RCT –	randomized controlled trial
SAMe –	S-Adenosyl-I-Methionine
SCL-90-R –	Symptom-Checklist-90-R
TAU –	Treatment as usual
TCA –	Trizyklische Antidepressiva
UF –	Uncinate Fasciculus
VLMT –	Verbal learning memory test
WHO –	World Health Organisation
YLD –	Years lived with disability
ZNS –	Zentrales Nervensystem

Anmerkung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichberechtigung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Krankheitslast durch Depressionen steigt kontinuierlich an. Der Einfluss des Darmmikrobioms auf die Gesundheit wird aktuell intensiv erforscht. Erste Studien konnten eine Verbesserung der Symptome durch Probiotika feststellen. Es gibt aber auch konträre Ergebnisse und bisher wenige Studien zur Validierung dieser Ergebnisse. Somit muss in diesem Bereich weiter geforscht werden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen der Modifizierung des Darmmikrobioms und der Verbesserung depressiver Symptome.

Methode: Die Datenbank PubMed wurde systematisch nach randomisierten, verblindeten, placebo-kontrollierten Studien durchsucht, in denen Ergebnisse über den Einfluss von Probiotika auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms und depressive Symptome zu finden sind.

Ergebnis: Es wurden drei Studien in einer PICOR-Tabelle analysiert. Die Beta-Diversität hat sich in zwei Studien signifikant verändert, die Alpha-Diversität in keiner. Lactobazillus stieg in einer Studie an und zeigt eine negative Korrelation mit Symptomen. Die Symptome werden sowohl in Placebo-Gruppen als auch in Interventionsgruppen verringert. Schaub stellte eine höhere Abnahme der HAM-D-Werte fest, aber insgesamt sanken die Symptome in beiden Gruppen. Ruminococcus Gauvreauii und Coprococcus 3 werden mit einer höheren Lebensqualität in Verbindung gebracht, kommen im Darmmikrobiom depressiver Patienten in geringen Mengen vor und stiegen in einer Studie signifikant durch die Probiotikagabe an. Das Mikrobiom der Teilnehmer Chahwans Studie hat sich nicht verändert. Eine Studie stelle eine positive Korrelation der DASS-21-Werte mit dem Anstieg von Rumonococcus gauvreauii fest.

Fazit: Probiotika verändern möglicherweise depressive Symptome als Folge der Modifizierung des Darmmikrobiom. Die Studien legen aber keine einheitlichen Ergebnisse dar, weshalb keine Antwort auf die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Mikrobiom-Veränderung und Symptomveränderung formuliert werden kann.

Abstract

Background: The burden of disease due to depression is continuously increasing. The influence of the gut microbiome on health is currently being intensively researched. Initial studies have found an improvement in symptoms with probiotics. However, there are also contrary results and so far few studies to validate these results. Thus, further research is needed in this area. This paper addresses the cause-effect relationship between modification of the gut microbiome and improvement of depressive symptoms.

Methods: The PubMed database was systematically searched for randomized, blinded, placebo-controlled trials reporting results on the effect of probiotics on gut microbiome composition and depressive symptoms.

Result: Three studies were analyzed in a PICOR table. Beta diversity changed significantly in two studies, alpha diversity in none. Lactobacillus increased in one study and showed a negative correlation with symptoms. Symptoms are decreased in both placebo groups and intervention groups. Schaub found a higher decrease in HAM-D levels, but overall symptoms decreased in both groups. Ruminococcus Gauvreauii and Coprococcus 3 are associated with higher quality of life, are found in low levels in the gut microbiome of depressed patients, and increased significantly with probiotic administration in one study. The microbiome of Chahwan's study participants did not change. One study noted a positive correlation of DASS-21 levels with the increase in Rumono-coccus gauvreauii.

Conclusion: Probiotics may alter depressive symptoms as a result of modifying the gut microbiome. However, the studies do not present consistent results, so no answer to the cause-effect relationship between microbiome modification and symptom modification can be formulated.

1. Einleitung

Laut Gesundheitsreport der Betriebs-Kranken-Kasse (BKK) stiegen psychische Erkrankungen in den letzten 40 Jahren von zwei Prozent auf 16,6 Prozent (Knieps & Pfaff, 2019, S.334). Auch durch die Corona Pandemie war ein weiterer Anstieg der Fälle von psychischen Erkrankungen zu verzeichnen (Brandt, 2022). Das statistische Bundesamt berichtet, dass die Arbeitsunfähigkeitsfälle in Deutschland aufgrund psychischer Erkrankungen von 1997 bis 2021 bei Frauen um 217 % und bei Männern um 239 % stiegen und im Jahr 2016 die dritthäufigste Ursache einer Arbeitsunfähigkeit ausmachen (Radtke, 2023). Der Anstieg der Relevanz des Themas lässt sich auch bei der Pubmed Recherche erkennen, denn im Jahr 2000 wurden 799 Studien zum Stichwort „Depression“ veröffentlicht, 2022 waren es über 3.000.

Bei der Behandlung von Depressionen gibt es pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien. Medikamente haben oft unerwünschte Nebenwirkungen. Außerdem zeigen ein Drittel der Patienten keine Verbesserung durch bestehende Therapien (Klimova, Novotny & Valis, 2020; Chahwan et al., 2019). In aktuellen Studien wurde eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora bei depressiven Patienten im Vergleich zu nicht depressiven Patienten aufgrund von der Einnahme von Probiotika erkannt (Schneider et al., 2023; Schaub et al., 2022).

Bestimmte Bakterien und deren Metaboliten werden mit Depressionen und reduzierter Lebensqualität assoziiert (Klimova, Novotny & Valis, 2020). Darmbakterien produzieren Neurohormone, die Bakterien *Bazillus* und *Serratia* produzieren zum Beispiel Dopamin, das Glückshormon (Sun, Li & Nie, 2020). Eine gesunde Zusammensetzung des Darmmikrobioms hat viele Auswirkungen auf den Körper und die Psyche. Die Verbindung ist auch in der Funktion des Vagusnervs erkennbar, welcher eine Kommunikation zwischen Darm und Hirn ermöglicht (Chudzik et al., 2021). Deshalb werden Probiotika zur Therapie für eine bessere Gesundheit eingesetzt (Adak & Khan, 2019). Sie haben eine antioxidativen, antientzündlichen und immunregulierenden Wirkung. Sie regulieren außerdem die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Chahwan et al., 2019).

Die nicht-pharmakologische Therapie der probiotischen Supplementation wird aktuell erforscht und könnte eine Chance darstellen, den hohen Zahlen nicht erfolgreicher Behandlungen von depressiven Patienten entgegenzuwirken.

Zum Thema Darm wird werden immer mehr Studien veröffentlicht. Jedoch ist die Umsetzung einer probiotischen Behandlung von Depressionen in die Praxis noch nicht ganz erfolgt. Wittchen stellt heraus, dass das Robert-Koch-Institut und die S3-Leitlinie keine Ernährungstherapeuten, Ökotrophologen und Diätassistenten unter den Akteuren für eine Therapie auflisten (Wittchen et al., 2010, S.27). Auch sieben Jahre später fehlt in der S3-Leitlinie die Ernährungstherapie inklusive Probiotika

(Schneider, 2017, S.24). Eine probiotische Supplementation wird in dieser Arbeit zur nicht-pharmakologischen Therapie gezählt, zu welcher auch die Ernährungstherapie gehört. Die Supplementation an sich ist keine Ernährungstherapie. Meta-Analysen konnten feststellen, dass es eine generelle Unterstützung der Verbesserung depressiver Symptome durch Probiotika und die Modifizierung des Mikrobioms gibt. Keine Studie bestätigt aber sicher, dass dies der Fall ist. Es wurde keine Studie oder Meta-Analyse gefunden, die den Zusammenhang zwischen der Modifizierung des Darmmikrobioms und der Verbesserung depressiver Symptome untersucht (Alli et al., 2022; Mörkl et al. 2020; Liu, Walsh & Sheeshan, 2019).

Der Zusammenhang zwischen der Psyche und dem Darms durch die Darm-Hirn-Achse ist also ein wichtiger Forschungsbereich. Daher soll in dieser Arbeit mittels systematischer Literaturrecherche der Einfluss einer probiotischen Supplementation auf die Symptomatik und das Darmmikrobiom bei depressiven Patienten untersucht werden. Die Ergebnisse sollen die These der Verbesserung der Symptome überprüfen und neue Erkenntnisse über die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen der Modifizierung des Mikrobioms und der Verbesserung depressiver Symptomatik aufzeigen. Dafür werden in dieser Arbeit Studien zugrunde gelegt, die depressive Teilnehmer einschließt, bei der ein Probiotika Supplement verabreicht wird, die Placebo-kontrolliert ist und die Parameter, Symptome und das Mikrobiom untersucht.

In dem Theorieteil dieser Arbeit wird beschrieben, wie stark die Erkrankung in der Gesellschaft verbreitet ist, welche pathophysiologischen Ursachen Depressionen haben und welche Therapien bisher angewendet werden. Danach wird das Darmmikrobiom in seiner Funktion beschrieben und die Hirn-Darm-Achse in Bezug auf Depressionen erläutert. Dann werden Probiotika in ihrer Wirkweise beschrieben, da diese Arbeit Studien mit probiotischer Supplementation untersucht. Anschließend wird das Vorgehen bei der Literaturrecherche im Kapitel Methodik erklärt, sodass Ergebnisse transparent nachvollzogen werden können. Hierbei werden die Suchstrategie auf PubMed, das Flow Diagramm nach Page, die Entwicklung der Fragestellung und die Recherchestrategie zur Beantwortung der Fragestellung beschrieben. Es werden die Auswahl der Datenbank, beispielhafte Suchkombinationen sowie Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse von drei Studien in einer Picor Tabelle dargestellt und die Inhalte und Limitationen im Fließtext beschrieben, woraufhin in der Diskussion die Ergebnisse verglichen, kritisch betrachtet und in den Kontext aktueller Forschung eingebettet werden.

2. Theoretischer Hintergrund

In diesem Teil der Arbeit werden die Grundlagen von Depressionen und des Darmmikrobioms dargestellt. Zunächst werden die Definition und Diagnose, die Epidemiologie sowie die Pathophysiologie von Depressionen beschrieben. Außerdem werden mögliche Therapieformen aufgeführt. Somit werden die Relevanz einer erfolgreichen Therapie und die Ursachen des Krankheitsbildes erklärt, welche für die folgenden Kapitel benötigt werden. Dann wird auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms, die Darm-Hirn-Achse sowie deren Bedeutung im Krankheitsbild Depressionen und auf Probiotika eingegangen, um anschließend eine probiotische Supplementation als Tool in der Behandlung von Depressionen zu untersuchen.

2.1 Depression

In diesem Kapitel werden Depressionen definiert und im Vergleich zu anderen psychischen Erkrankungen eingeordnet. Die World Health Organization (WHO) definiert Depressionen als psychische Störung (World Health Organization, 2023). Emil Krepplin erkennt Depressionen als Erkrankung an, während Sigmund Freud eine Manifestation von verinnerlichter Wut und Verlusten annimmt (Brigitta, 2002). „Aus medizinischer Sicht ist die Depression eine ernste Erkrankung, die das Denken, Fühlen und Handeln der Betroffenen tiefgehend beeinflusst, mit Störungen von Hirn- und anderen Körperfunktionen einhergeht und erhebliches Leiden verursacht.“ (Hegerl, o.J.b)

Es gibt eine Vielzahl an psychischen Erkrankungen. Das sind unter anderem Angststörung, Depression, bipolare Störung, Schizophrenie und Essstörungen, wovon die meisten Patienten an einer Angststörung und an Depressionen erkranken (Our World in Data, 2019). In dieser Arbeit wird der Fokus auf Depressionen gelegt. Eine erfolgreiche Therapie ist von großer Relevanz, da Depressionen im Jahr 2022 eine der Hauptursachen für Behinderungen weltweit darstellten (Schneider et al., 2023). Auch die Krankheitslast von Depressionen steigt erkennbar an, was im Kapitel Epidemiologie näher beschrieben wird. Die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) klassifiziert Erkrankungen und ordnet sie in die Kapitel I bis XXII ein. Kapitel V beinhaltet die psychischen- und Verhaltensstörungen, die in F00 bis F99 gegliedert werden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der affektiven Störung „Depressive Episode“, welche unter dem Gliederungspunkt F32 zu finden ist (Abb.1). Hierbei wird zwischen leichter, mittelgradiger und schwerer depressiver Episode unterschieden. Es gibt die schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome und die mit psychotischen Symptomen. Die Schwere Depressive Episode beinhaltet einzelne Episoden einer majoren Depression. Außerdem gibt es die sonstige depressive Episode sowie die nicht näher bezeichnete depressive Episode (Broich, 2022). Neben der ICD-10 gibt es das Diagnostic

and statistical manual of mental disorders (DSM-5), welches ausschließlich psychische Erkrankungen klassifiziert, während die ICD-10 weitere Erkrankungen beinhaltet. Die aktuellste Version ist die ICD-11, welche noch übersetzt und codiert werden muss. Daher wird hier die ICD-10 verwendet.

Symptome einer Depression sind vielfältig: gedrückte Stimmung, Verminderung von Antrieb und Aktivität. Müdigkeit, Schlafstörungen, Schuldgefühle, Gefühl von Wertlosigkeit, verändertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sowie Konzentrationsverlust sind Anzeichen einer depressiven Episode. Ein Merkmal der Erkrankung ist, dass die gedrückte Stimmung sich nicht durch Veränderungen der Lebensumstände ändert. Somatische Symptome wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Libidoverlust, Anhedonie (Verlust an Freude) und Agitiertheit (innere Anspannung und Unruhe) können ebenfalls auftreten. Zusätzlich zu diesen Kriterien der ICD-10, finden sich in anderen Quellen weitere Symptome, wie geringe Energie, Hoffnungslosigkeit, Magen-Darm-Störungen und Selbstmordgedanken (Broich, 2022; Maurer, Raymond & Davis, 2018; Brigitta, 2002).

Folgende Abbildung (Abb.1) zeigt die Einteilung von psychischen und Verhaltensstörungen im ICD-10. Informationen über Depressionen befinden sich im Kapitel Affektive Störung.

Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)

Inkl.: Störungen der psychischen Entwicklung.

Exkl.: Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind ([R00-R99](#))

Dieses Kapitel gliedert sich in folgende Gruppen:

- [F00-F09](#) Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen
- [F10-F19](#) Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
- [F20-F29](#) Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen
- [F30-F39](#) Affektive Störungen
- [F40-F49](#) Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen
- [F50-F59](#) Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren
- [F60-F69](#) Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
- [F70-F79](#) Intelligenzstörung
- [F80-F89](#) Entwicklungsstörungen
- [F90-F98](#) Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
- [F99-F99](#) Nicht näher bezeichnete psychische Störungen

Dieses Kapitel enthält die folgenden Sternschlüsselnummern:

- [F00.-*](#) Demenz bei Alzheimer-Krankheit
- [F02.-*](#) Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten

Abbildung 1: ICD-10 Kapitel V (Broich, 2022)

Um Depressionen tiefergehend verstehen zu können, wird im folgenden Kapitel auf das diagnostische Verfahren, die Verbreitung und das Auftreten der Erkrankung in der Gesellschaft sowie die Pathophysiologie und Therapie näher eingegangen.

2.1.2 Diagnose

Um eine geeignete Behandlung zu finden, muss zunächst die richtige Diagnose gestellt werden. In diesem Kapitel wird das Vorgehen der Diagnose erläutert. Die aktuelle Version des DSM ist die fünfte Auflage (DSM-5). Im Vorgehen einer Diagnose wird als Erstes ein Screening durchgeführt, danach werden die Diagnosekriterien des DSM-5 geprüft. Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders sind die Kriterien A bis E zur Diagnose einer Depression festgelegt, wobei die Kriterien A bis C eine Major depressive Episode kennzeichnen.

- A. Für die Diagnose einer Major Depression müssen mindestens fünf Symptome mindestens zwei Wochen am Stück auftreten. Eins der Symptome muss eine depressive Stimmung oder der Verlust an Interesse oder Freude sein.
- B. Die Symptome verursachen klinisch signifikanten Stress oder beeinträchtigen Betroffene in sozialen, beruflichen oder anderen Funktionsbereichen.
- C. Die depressive Episode ist nicht auf die physiologischen Auswirkungen einer Substanz oder einen anderen medizinischen Zustand zurückzuführen.
- D. Die depressive Episode ist nicht auf eine schizoaffektive Störung, Schizophrenie, schizophreiforme Störung, wahnhaftes Störung, spezifizierte und nicht spezifizierte Störungen des schizophrenen Spektrums oder andere psychotische Störungen zurückzuführen.
- E. Es kam noch nie eine manische oder hypomanische Episode vor. Ausnahme: wenn alle manie- oder hypomanieähnlichen Episoden substanzinduziert sind oder auf die physiologischen Auswirkungen einer anderen Erkrankung zurückzuführen sind.

(Maurer, Raymond & Davis, 2018)

Die ICD-10 Kriterien für eine leichte depressive Episode sind das Auftreten von zwei oder drei Symptomen. Sie beeinträchtigt Betroffene, schränkt sie aber nicht komplett ein. Für eine mittelgradige depressive Episode treten mindestens vier Symptome auf. Das Durchführen alltäglicher Aktivitäten fällt Patienten sehr schwer. Eine schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome äußert sich durch mehrere der Symptome sowie ein geringes Selbstwertgefühl, Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld, Suizidgedanken und -handlungen. Einige somatische Symptome treten auf. Die schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen umfasst die Kriterien der depressiven Episode ohne psychotische Symptome mit zusätzlichen Halluzinationen, Wahnideen und psychomo-

torischer Hemmung. Alltägliche Aktivitäten sind unmöglich. Eine starke Teilnahmslosigkeit (Stupor) und akute Lebensgefahr durch Suizid oder mangelhafte Ernährung zeichnen die Diagnose aus (Broich, 2022).

2.1.3 Epidemiologie

Die Epidemiologie beschreibt das Auftreten und die Verbreitung von Erkrankungen in einer Bevölkerung. Dieses Kapitel beschreibt die Epidemiologie von Depressionen, um die Relevanz des Themas in der Wissenschaft darzulegen und einen Überblick über das Auftreten der Krankheit zu geben.

Weltweit haben schätzungsweise 280 Millionen Menschen Depressionen, was fünf Prozent der Weltbevölkerung ausmacht (World Health Organization, 2023). Die Krankheitslast gibt an, inwiefern eine Erkrankung verlorene gesunde Lebensjahre aufgrund von Behinderung oder durch einen vorzeitigen Tod verursacht. Gemessen wird dies in disability adjusted life-years (DALYs). Dies umfasst die Lebensjahre mit einer Behinderung und verlorenen Lebensjahre (Goodwin & Stein, 2021). 2008 wiesen Depressionen die drittgrößte Krankheitslast auf, 2030 werden sie auf Platz eins geschätzt (Li et al., 2021). Die Prävalenz, also die Anzahl der psychisch Erkrankten Menschen, steigt demnach weiterhin an. Frauen haben ein höheres Risiko zu erkranken, als Männer (Wittchen et al., 2002). Das Verhältnis der Krankheitsfälle von Frauen und Männern beträgt fünf zu zwei (Brigitta, 2002). Dies lässt sich unter anderem mit Hormonschwankungen des weiblichen Zyklus begründen (Wittchen et al., 2010, S.16). Jährlich sterben 700.000 Menschen aufgrund einer Depression (World Health Organization, 2023). Im Verhältnis dazu starben 47.860 Menschen im Jahr 2020 an Corona (Destatis, 2021). Die Website „Our world in data“ stellt eine Vielzahl an Statistiken bezüglich Depressionen zur Verfügung. Folgende Abbildung zeigt, wie stark Depressionen im Jahr 2019 weltweit verbreitet sind.

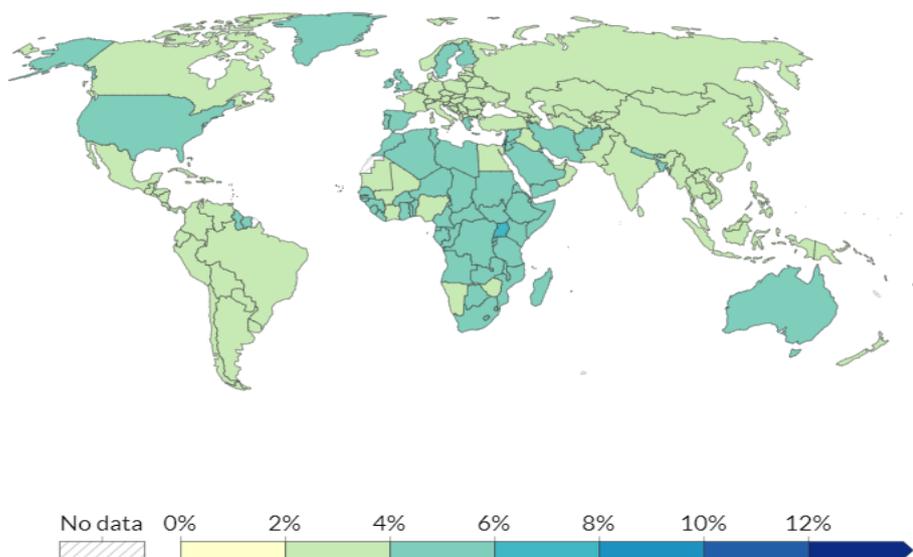


Abbildung 2: Anteil der Bevölkerung mit depressiven Störungen, 2019 (Dattani, Ritchie, & Roser, 2021)

Es lässt sich feststellen, dass Afrika und der mittlere Osten hohe Prävalenzen, Südostasien und Südamerika niedrige Prävalenzen aufweisen. Europa, Nord- und Mittelamerika sowie Australien und Russland befinden sich im Mittelfeld. Vergleicht man die Werte mit denen von 1990, lässt sich erkennen, dass die Fälle an Depressionen deutlich anstiegen. Insgesamt kann man erkennen, dass die psychische Erkrankung Depression weltweit verbreitet ist. Somit sollten die Diagnose und Behandlung von Depressionen ein Bestandteil in Vorsorgeuntersuchungen und Leitlinien sein (Dattani, Ritchie & Roser, 2021). Wie die Krankheit entsteht und welche Behandlungsmöglichkeiten es gibt, wird im Folgenden erläutert.

2.1.4 Pathophysiologie

Wie die in 2.1 beschriebenen Symptome entstehen, und was genau pathophysiologisch im Körper vorgeht, wird nun erklärt. In diesem Kapitel werden die Ursachen und Risikofaktoren einer Depression dargelegt, um im weiteren Verlauf der Arbeit die Therapie besser verstehen zu können.

Depressionen äußern sich in einer Reihe von möglichen Symptomen, deren Ausprägung von schwach bis stark reicht. Es ist eine multifaktorielle Erkrankung, das heißt, es gibt eine Vielzahl an Faktoren, die die Erkrankung auslösen können. Sie sind biologischen, sozialen und psychologischen Ursprungs (Tarutani et al., 2022; Li et al., 2021; Wittchen et al., 2010, S.14). Diese werden von der Stiftung Deutsche Depressionshilfe und Suizidprävention sowie dem Robert Koch Institut in sich gegenseitig ergänzende psychosoziale und neurobiologische Ursachen zusammengefasst (Wittchen et al. 2010, S.14; Hegerl, o.J.a)

Neurobiologische Faktoren

Veränderungen der Synthese, Speicherung oder Freisetzung von Neurotransmittern sowie eine gestörte Sensitivität von Rezeptoren sind mögliche Auslöser der Erkrankung. Hierbei wird eine veränderte Konzentration und somit ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter hervorgerufen, welches synaptische Transmissionen unterbricht. Hormonelle Neurotransmitter regulieren kognitive Gehirnfunktionen, die bei Depressionen eine Rolle spielen (Lang et al., 2015). Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist ein hemmender Neurotransmitter, welcher die Erregungsübertragung ausgleicht und somit unerlässlich für die Gehirnfunktion und einen entspannten Zustand der Person ist. Studien beweisen, dass Neurotransmissionsstörung oder funktionelle Defekte von GABA Ursache einer Depression sein können (Li et al., 2021).

Eine weitere biologische Ursache von Depressionen sind Veränderungen im Hormonhaushalt. Der Mangel an Serotonin (5-hydroxytryptamine), Dopamin, dem insulin-like growth factor (IGF) und

Noradrenalin wurde als hormonelle Ursache von Depressionen erkannt. Dopamin reguliert die Stimmung und den Antrieb, Serotonin beeinflusst die Stimmung und IGF reguliert die Neubildung von Nervenzellen, die Neurogenese im Hippocampus. Noradrenalin ist ein Botenstoff, welcher Signale im zentralen Nervensystem (ZNS) weiterleitet. Serotonin, Dopamin und Noradrenalin sind sogenannte Monoamine, welche von Monoaminergen Transmittern freigesetzt werden (Lang et al., 2015; Wittchen et al., 2010; Brigitta, 2002). Die erhöhte Ausschüttung von Cortisol, dem Stresshormon, verursacht depressive Symptome aufgrund einer erhöhten Aktivität der Stressachse (Wittchen et al., 2010, S.16). Das Stoffwechselformon Ghrelin, das Adipokin Leptin und das Wachstumshormon Brain derived neurotrophic factor (BDNF) spielen ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie. Ghrelin reguliert unter anderem die Stimmung und wirkt antidepressiv. Es reguliert außerdem das Belohnungsverhalten. Leptin reguliert die Zellproliferation, also die Vermehrung von Nervenzellen. Es wird aufgrund von erhöhtem Körperfett produziert und hängt mit depressiven Symptomen zusammen. BDNF spielt eine Rolle im Belohnungssystem und kann durch Abhandensein zu Adipositas führen, was wiederum eine Ursache von Depressionen ist. Außerdem reguliert BDNF die neuronale Plastizität und Neurogenese im Hippocampus, die wichtig ist, um einer Depression vorzubeugen (Schneider et al., 2023; Lang et al., 2015). BDNF-Spiegel im Blut depressiver Patienten sind verringert. Auch das BDNF-Propeptid, welches in der Präsynapse vorliegt, ist bei Depressionen geringer vorhanden. Das fördert Langzeitdepressionen im Hippocampus. BDNF ist ein neurotropher Faktor. Neurotrophine sind Signalstoffe, die mitverantwortlich für die Neuroplastizität und Neurogenese sind. Sie bewirken also die Neubildung und Verbindungen zwischen den Nervenzellen, die essentiell für das Lernen, Gedächtnis und die Stimmungsregulation sind (Li et al., 2021).

Zu den biologischen Ursachen zählt außerdem die genetische Prädisposition. Hat ein Elternteil Depressionen, kann die Erkrankung dem Kind genetisch vererbt werden (Wittchen et al., 2010, S.15). Auch das weibliche Geschlecht erhöht das Risiko der Erkrankung (Maurer, Raymond & Davis, 2018). Die Entzündungsreaktion spielt ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie von Depressionen. Entzündungsfördernde Zytokine IL-6 und TNF-alpha sind bei depressiven Patienten erhöht. Die Ursache könnte im „leaky gut Syndrom“ liegen (Chahwan et al., 2019). Das beschreibt die erhöhte Durchlässigkeit der Darmbarriere aufgrund der gestörten Barrierefunktion der Epithelwand. Sogenannte „Tight junctions“ stellen die Verbindungen zwischen Epithelzellen dar und ermöglichen Zell-Zell-Interaktionen. Die Störung dieser Darmproteine erschwert die Abwehr von Pathogenen (Bialsaki et al., 2018, S. 570). Somit können Moleküle unkontrolliert durch die Darmbarriere transportiert werden und Toxine und Bakterien gelangen in den Blutkreislauf, wo sie Inflammation, also Entzündungen, fördern können (Karakula-Juchnowicz et al., 2019). Interleukine-17 spielen eine Rolle der Integrität der Darmbarriere, indem sie die „tight junction Proteine“ regulieren. Sie haben also eine schützende Funktion für die Barriere (Reininghaus et al., 2020). Bestimmte Darmbakterien stärken oder schwächen die Barriere. Das Gehirn wird insofern davon beeinflusst, dass Zytokine,

welche Inflammation aktivieren, durch die Blut-Hirn-Schranke kommen und das zentrale Nervensystem beeinflussen. Das äußert sich unter anderem in der Serotonin Signalübertragung (Chahwan et al., 2019). Auch die gestörte Funktion der Darm-Hirn-Achse kann Depressionen verursachen. Sie reguliert die Stimmung, das Verhalten sowie Neuronale Transmission (Li et al., 2021). Geringe kognitive Leistungen des Gedächtnis und der Aufmerksamkeit sowie episodische Gedächtnisverluste sind mit hohen Werten der Depressionsskalen und reduzierter Hippocampusgröße assoziiert. Weisen Patienten geringe Leistungen des verbalen episodischen Gedächtnisses auf, kann dies bereits vor dem Ausbruch der Krankheit auf eine Depression hinweisen (Schneider et al., 2023).

Psychosoziale Faktoren

Psychologische Aspekte können ebenfalls Depressionen auslösen. So können Stress oder ein geringes Selbstwertgefühl Depressionen verursachen. Auch belastende Lebensereignisse oder andere psychische Erkrankungen spielen eine Rolle. Zu belastenden Lebensereignissen zählt beispielsweise sexueller Missbrauch in der Kindheit. Dies führt zu einer pessimistischen Sichtweise über sich selbst und die Umwelt oder die Zukunft. Von sexuellem Missbrauch und weiteren Risikofaktoren wie Armut, Benachteiligung in der Berufswelt und Rollenüberlastung sind eher Frauen betroffen. Chronische Erkrankungen, ein negatives Familienverhältnis, geringe Bildung, geringe soziale Unterstützung, Todesfälle, Angststörung, Verhaltensstörung oder Substanzmissbrauch können in einer Depression resultieren. Auch ein Mangel an Belohnung, Verluste durch den Tod einer Bezugsperson, Scheidung und Trennung sind mögliche Ursachen. Gelernte Hilflosigkeit kann Depressionen verursachen. Das bedeutet, dass Patienten das Gefühl haben, ihr Leben und Lebensereignisse nicht eigenständig kontrollieren zu können, was wiederum mit Hoffnungslosigkeit einhergeht. Menschen lassen sich in verschiedene Persönlichkeitstypen einteilen. Der Typus Melancholicus kann ein Auslöser für Depressionen sein. Dieser zeichnet sich durch eine starke Ordentlichkeit, Gewissenhaftigkeit sowie Pflichtbewusstsein aus (Maurer, Raymond & Davis, 2018; Wittchen et al., 2010, S.16-17; Brigitta, 2002).

Übergewicht (Psychosozial und Neurobiologisch)

Der weltweite Anstieg von Adipositas bringt viele Folgeerkrankungen mit sich. Adipositas ist eine Erkrankung, die aufgrund einer erhöhten Kalorienaufnahme und verminderter körperlicher Aktivität entsteht. Aber auch genetische, soziale und psychologische Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung von Übergewicht (Bremner et al., 2020; Biesalski et al., 2018, S.619). Die Nationale Verzehrsstudie fand heraus, dass niedrige soziale Schichten höhere Adipositas Prävalenzen aufweisen (Nationale Verzehrsstudie II Ergänzungsband, o.J., S.7). Bei einer Adipositas-Erkrankung ist das

viszerale Bauchfett erhöht, welches Entzündungsreaktionen fördert. Wie bereits genannt sind Entzündungsprozesse unter anderem Auslöser für Depressionen. Folglich besteht ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Depressionen (Bremner et al., 2020; Biesalski et al., 2018, S. 631). Eine Depression bringt viele Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) mit sich. Eine Komorbidität ist das metabolische Syndrom, welches Adipositas, Bluthochdruck sowie Zucker- und Fettstoffwechselstörungen umfasst. Hierbei wird Adipositas als prospektive Ursache für die Entwicklung einer Depression, aber auch Depressionen als Ursache für die Entstehung von Adipositas erkannt. Weitere Komorbiditäten sind Koronare Herzerkrankungen, Epilepsie, Schlaganfälle, Alzheimer und Krebs (Li et al., 2021; Lang et al., 2015).

Aufgrund dieser Begleiterkrankungen, der hohen Krankheitslast sowie der Zahl der Behinderungen ist es wichtig, richtige Diagnosen zu stellen und Formen der Krankheit unterscheiden zu können. Im Folgenden wird untersucht, wie die biologischen, sozialen und psychologischen Ursachen am effektivsten behandelt werden können. Hierfür werden zunächst bestehende Therapieformen erläutert. Die Prävention von Depressionen wird aufgrund der Kürze dieser Arbeit nicht betrachtet.

2.1.5 Therapie

Dieses Kapitel beschreibt die möglichen Therapiestrategien, die bei Depressionen zum Einsatz kommen. Hierfür wurden bestehende Therapieansätze und Leitlinien einbezogen und im Folgenden dargestellt.

Es wird vermutet, dass circa ein Drittel der erkrankten Patienten in Behandlung sind (World Health Organization, 2023). Eine erfolgreiche Behandlung ist jedoch nicht garantiert. Circa ein Drittel aller Patienten mit Major Depression reagieren nicht auf die gewählte Behandlung (Klimova, Novotny & Valis, 2020; Chahwan et al., 2019). Zusätzlich reagieren 30% nicht auf die vorgegebene Dosierung (Ullah et al., 2022). Drevets stellte fest, dass ein Drittel der Patienten eine Remission und ein Drittel eine Teilremission erreichen. Es gibt außerdem die sogenannte behandlungsresistente Depression. (Drevets et al., 2022).

Klimova erläutert, es gäbe keine Heilung, sondern nur Strategien, mit Depressionen umzugehen. Zu diesen Strategien gehören einerseits Antidepressiva im Rahmen einer pharmakologischen Behandlung. Andererseits gibt es die Psychotherapie in der nicht-pharmakologischen Behandlung. Diese beiden Therapiestrategien lassen sich in etlichen Leitlinien finden. Eine Therapie, die noch nicht häufig angewendet wird, ist die Ernährungstherapie. Sie ist Teil der nicht-pharmakologischen Behandlung im Rahmen einer Lebensstiländerung. Zu diesem Thema wird bereits geforscht, es fehlen

jedoch noch viele Erkenntnisse sowie die Umsetzung in die Praxis. Studien zeigen bereits mögliche Einflüsse der Ernährung auf Depressionen (Klimova, Novotny & Valis, 2020).

Die S3- Leitlinie sowie das Robert Koch Institut nennen eine Reihe an Akteuren, die in der Behandlung depressiver Patienten eine Rolle spielen. Hierbei werden noch keine Ernährungstherapeuten, Ökotrophologen und Diätassistenten aufgeführt (Schneider, 2017, S.24). Laut Robert Koch Institut können psychosoziale Ursachen mit Psychotherapie und neurobiologische Aspekte mit Pharmakotherapie behandelt werden. Eine pharmakologische Behandlung bedeutet eine Therapie mit Antidepressiva. Hier gibt es verschiedene Medikamente. Trizyklische Antidepressiva (TCA) hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin, wodurch diese länger im synaptischen Spalt verweilen und an Rezeptoren wirken können. Sie bringen viele Nebenwirkungen mit sich, weshalb sie heute nicht mehr häufig eingesetzt werden. Trizyklische Antidepressiva und monoaminoxidase Hemmer (MAOI) erhöhen monoamine Neurotransmission und lindern Symptome. Genau wie die TCA weisen die MAOI Nebenwirkungen auf (Li et al., 2021). Die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) hemmen Rezeptoren, die für die Wiederaufnahme des Botenstoffes Serotonin zuständig sind. Somit erhöht sich auch hier die Konzentration im synaptischen Spalt. Diese weisen nicht die Nebenwirkungen auf, die die trizyklischen Antidepressiva aufweisen. Die Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI, SSNRI) hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Es gibt die Monoaminergen Antidepressiva, die präsynaptische Alpha-2-Rezeptoren hemmen und somit eine verstärkte Ausschüttung von Noradrenalin bewirken. Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA) hat eine sedierende Wirkung und wird als Schlafmittel bei Angststörung und Schlafstörung verwendet. Des Weiteren gibt es Phytopharmaka. Das sind pflanzliche Antidepressiva. Hier wird vor allem Johanniskraut eingesetzt (Wittchen et al., 2010, S.29).

Mit Antidepressiva wird eine Veränderung der Boten Stoffe behandelt. Der Hirnstoffwechsel ist bei erfolgreicher Therapie wieder im Gleichgewicht. Zu beachten ist, dass auch eine Psychotherapie die Wiederherstellung vom Gleichgewicht bewirken kann (Wittchen et al., 2010, S.16). Außerdem normalisieren Antidepressiva den BDNF-Spiegel und schwächen die Verringerung der Neurogenese ab (Lang et al., 2015). Kognitive Dysfunktionen werden durch Psychotherapie und pharmakologische Therapie kaum verbessert. Daher sind neue Therapiestrategien nötig. Der Einfluss von Probiotika auf kognitive Funktionen wird in dieser Arbeit nicht untersucht (Schneider et al., 2023). Die Psychotherapie beinhaltet die Akutbehandlung zur Linderung der Symptomatik. Diese beinhaltet die Psychoedukation für ein rationales Verständnis für die Krankheit. Außerdem wird an einer Tagstruktur, dem Aufbau sozialer Aktivitäten zur Entlastung, aber auch Techniken wie kognitive Umstrukturierung dysfunktionaler Denk- und Einstellungsmuster gearbeitet. Danach folgt die psychotherapeutische Arbeit im engeren Sinne und anschließend die Erhaltung und Stabilisierung, zur Vermeidung von Rückfällen. Nach drei Monaten kann von einer Remission ausgegangen werden. Es

gibt die kognitive Verhaltenstherapie, tiefenpsychologische Psychotherapie und die interpersonelle Psychotherapie (Wittchen et al., 2010, S.30).

Good Practice

Präklinische Studien zeigen eine verbesserte Stimmung aufgrund einer probiotischen Behandlung. Klinische Studien zeigen konträre Ergebnisse. Eine Verbesserung der Symptome durch Probiotika gibt es laut Akkashesh, Romijn, jedoch konnten in der Studie von Romijn keine Beweise für die Verbesserung der Depression gefunden werden (Chahwan et al., 2019). Weitere Untersuchungen sind daher nötig. Es muss genauer untersucht werden, ob Probiotika als alleinige oder ergänzende Therapie funktionieren und inwiefern sie das Mikrobiom, die Darm-Hirn-Achse und Depressionen beeinflussen. Nährstoffe, die depressive Symptome verbessern können sind Vitamin A, C, E, D, Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA), N-acetylcysteine (NAC), Präbiotika & Probiotika, Selen, Zink, Magnesium, Kupfer, Eisen, Chrom, S-Adenosyl-I-Methionine (SAME). SAME wird benötigt um Neurotransmitter zu bilden (Ullah et al., 2022). Probiotika verbessern depressive Symptome aufgrund ihrer antioxidativen, antientzündlichen und immunregulierenden Wirkung. Sie regulieren außerdem die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis: HPA) und führen zu einer erhöhten Biosynthese von Neurotransmittern. Eine fäkale Transplantation kann nachweislich das Verhalten verändern. Somit ist das Darmmikrobiom ein wichtiger Teil in der Therapie von Depressionen (Chahwan et al., 2019).

Das Kapitel zur Theorie von Depressionen hat nun verdeutlicht, dass Depression eine relevante Erkrankung ist, von der viele Menschen betroffen sind. Die Ursachen sind neurobiologisch und psychosozial. Die möglichen Komorbiditäten sowie die hohe Krankheitslast beweisen, wie wichtig eine erfolgreiche Behandlung ist. Hierfür werden die Psychotherapie und die Pharmakotherapie eingesetzt. Antidepressiva modifizieren vor allem die hormonellen und neurobiologischen Ursachen von Depressionen, bringen jedoch auch Nebenwirkungen mit sich. Problematisch ist, dass viele Patienten trotz Therapie keine Verbesserung der Symptome erreichen. Die Chance einer probiotischen Therapie wird aktuell erforscht, es fehlen jedoch gesicherte Erkenntnisse. Im folgenden Kapitel werden die Grundlagen des Darmmikrobioms beschrieben.

2.2 Darm und Darmmikrobiom

2.2.1 Definition und Zusammensetzung

Der menschliche Darm setzt sich aus einer Vielzahl an Mikroorganismen zusammen. Das sind Bakterien, Archaeen, Viren, Hefen und Protozoen, wovon Bakterien den größten Anteil ausmachen. Die Gesamtheit aller Mikroorganismen wird intestinales Mikrobiom genannt. Es umfasst über 1000 bisher bekannte Spezies, welche über 10 Millionen mikrobielle Gene ausprägen. Das sind 400-mal mehr Gene als der menschliche Organismus insgesamt besitzt (Biesalski et al., 2018, S. 631) Der Dickdarm besitzt 10^{12} Zellen pro Gramm Darminhalt und ist somit das am dichtesten besiedelte Organ. Das enterische Nervensystem ist ein System, das unabhängig vom zentralen Nervensystem arbeitet. Es befindet sich im Gastrointestinaltrakt und ist für die Verdauung zuständig. Das umfasst die Ausschüttung von Verdauungssäften und Hormonen sowie die Aufnahme von Nährstoffen und Wasser. Aber auch das Immunsystem wird vom Darm gesteuert, es befindet sich zu 80 % im Darm. Im enterischen Nervensystem werden identische Botenstoffe zur Signalübertragung freigesetzt wie im zentralen Nervensystem. Es funktioniert autark, also unabhängig vom zentralen Nervensystem. Der äußere Nervenschlauch im Darm steuert die Muskulatur und Darmperistaltik. Der innere Schlauch steuert das Immunsystem, die Schleimhaut und andere Zellen.

Unterschieden werden das bakterielle Mikrobiom und das Metagenom. Letzteres ist die Gesamtheit der Gene einer individuellen Mikrobiota. Die Mikrobiota beschreibt die Summe der Mikroorganismen, die im Magen-Darm-Trakt nachweisbar sind. Ein Synonym ist der Begriff Darmflora. Das Mikrobiom ist eine funktionelle Einheit aller Mikroorganismen und des Metagenoms und deren Wechselbeziehung. Biom an sich bedeutet Lebensgemeinschaft (Lindenthal, 2020; Hills et al., 2019; Biesalski et al., 2018; Schulze, 2014). Die Aufgaben des Darmmikrobioms sind die Immunreaktion, der Schutz gegen Pathogene, die Verdauung, der Stoffwechsel, die neurologische Signalübertragung und die Versorgung der Blutgefäße. Auch die Darmbarriere wird von dem Mikrobiom beeinflusst. Die Zusammensetzung des Mikrobioms hängt von vielen Faktoren ab. Bereits die Ernährung der Mutter und die Art der Geburt sowie das Stillen prägen die Komposition. Somit wird die Grundlage im jungen Alter gesetzt. Jedoch kann das Mikrobiom weiterhin ständig verändert werden. Hierbei spielt die Ernährung, aber auch die Gabe von Medikamenten wie Antibiotika eine Rolle. Das Darmmikrobiom ist sehr anpassungsfähig und kann sich auch nach der Einnahme von Antibiotika wieder erholen. Außerdem zeigt das Mikrobiom bereits Stunden nach der Nahrungsaufnahme Anpassungsmechanismen an die aufgenommene Nahrung (Biesalski et al., 2018, S. 632). Somit hat die Ernährung einen entscheidenden Einfluss auf das Mikrobiom, welche wiederum einen großen Einfluss auf die Gesundheit des Menschen hat. Die Ernährung zeigt auch weitere Einflüsse auf das Mikrobiom. Beispielsweise haben Kinder aus Burkina Faso spezielle Polysaccharid-abbauende Darmbakterien, da ihre Ernährung zu großen Teilen aus Polysacchariden besteht. Das Mikrobiom von Vegetariern und

Veganern zeigen eine andere Zusammensetzung als das von omnivor lebenden Menschen, die sowohl tierische als auch pflanzliche Lebensmittel zu sich nehmen. Eine Ernährungstherapie mit allgemeinen Empfehlungen ist aufgrund der individuellen Unterschiede jedes Mikrobioms schwer umzusetzen (Parker et al., 2020; Biesalski et al., 2018). Das Alter, Geschlecht und der Lebensstil spielen hier eine Rolle. Das Darmmikrobiom ist ein sehr komplexes System, dessen Strukturen und Funktionsweisen noch lange nicht komplett erforscht sind.

Es gibt drei Gruppen von Darmbakterien bei verschiedenen Populationen. Die Gruppen unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung. Enterotyp 1 weist vorrangig die Gattung *Bacteroides* auf, die an der Spaltung von Kohlenhydraten beteiligt sind. Enterotyp 2 beinhaltet vor allem die Bakterien *Prevotella*, die Proteine verstoffwechseln und Enterotyp 3 weist vorrangig *Ruminococcus* auf, welche vor allem Zucker spaltet (Biesalski et al., 2018, S.632). Die Darmbarriere ist eine Wand aus Epithelzellen, welche als Abgrenzung zwischen Darmlumen und Körperinnerem dient. Sie reguliert die Nahrungsaufnahme und verhindert, dass Toxine und Bakterien eindringen (Biesalski et al., 2018, S. 569). Die Alpha-Diversität beschreibt die Vielfalt einer mikrobiellen Gemeinschaft (Taxa=Gruppen gleicher Eigenschaften) und deren Häufigkeit während die Beta-Diversität die Heterogenität der Zusammensetzung der verschiedenen Gemeinschaften meint (Sikora, et al., 2020).

In den letzten Jahren gewinnt das Thema immer mehr an Aufmerksamkeit. Dies lässt sich vor allem in der ansteigenden Menge der veröffentlichten Studien erkennen. Aufgrund der molekularbiologischen Sequenziermethode kann mittlerweile deutlich mehr über das Mikrobiom erforscht werden als vor zehn Jahren mit den klassischen mikrobiologischen Kulturmethoden. (Biesalski et al., 2018, S. 631). Somit werden ständig neue Erkenntnisse gewonnen. In den nächsten Kapiteln wird beschrieben, wie das Gehirn und der Darm zusammenhängen und wie die Zusammensetzung des Darmmikrobioms Depressionen verursachen oder auch verbessern kann.

2.2.2 Bedeutung des Darmmikrobioms im Krankheitsbild Depressionen

Studien belegen immer wieder eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora bei depressiven Patienten im Vergleich zu nicht depressiven Patienten (Schneider et al., 2023; Schaub et al., 2022). Wenn das Gleichgewicht des Mikrobioms gestört wird, können Erkrankungen des ZNS, darunter auch Depressionen, entstehen. Aber auch Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Zölliakie, Adipositas, Diabetes-Typ-2 und chronisch entzündliche Darmerkrankungen entstehen durch die Dysbiose (Klimova, Novotony & Valis, 2020; Parker et al., 2020; Sun, Li & Nie, 2020; Chahwan et al., 2019; Biesalski et al., 2018, S.319). Es kann außerdem zu einer veränderten Stressreaktion kommen. Dies

wird mit einer schlechteren mentalen Gesundheit assoziiert. Gute Dickdarmbakterien, vor allem Bifidobakterien wiederum normalisieren die Stressreaktion (Baghai & Rupprecht, 2015). Der Vagusnerv spielt hier eine wichtige Rolle, denn wenn dieser in Mausversuchen durchtrennt wurde, konnte keine Verbesserung der Depression durch Probiotika mehr festgestellt werden, die vorher mit Vagusnerv beobachtet wurde (Chahwan et al., 2019). Einige Bakterien und deren Metaboliten werden mit Depressionen und reduzierter Lebensqualität assoziiert. Beispielsweise Butyrat (Schneider et al., 2023; Klimova, Novotny & Valis, 2020). Das Gehirn wird von einer gestörten Darmbarriere beeinflusst, da entzündungsfördernde Zytokine, durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden und das zentrale Nervensystem beeinflussen (Chahwan et al., 2019).

Die Darm-Hirn-Achse ist ein bidirektionales Kommunikationssystem zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem ZNS. Es ermöglicht eine Kommunikation zwischen Darm und Hirn (Chahwan et al., 2019). Die HPA spielt eine Rolle in der Regulation der BGM Achse (brain gut microbiome axis: BGM) (Lima-Ojeda, Rupprecht & Baghai, 2020). Folgende Abbildung beschreibt das bidirektionale Kommunikationssystem zwischen Gehirn und Darm. Das Gehirn reguliert die Darmfunktion über das autonome Nervensystem (ANS) und das Mikrobiom beeinflusst den gesamten menschlichen Organismus. Der Pfeil zwischen Hirn und Darm ist die sogenannte Gehirn-Mikrobiom-Achse, bei der die Kommunikation über den Vagus nerv läuft (Chudzik et al., 2021).

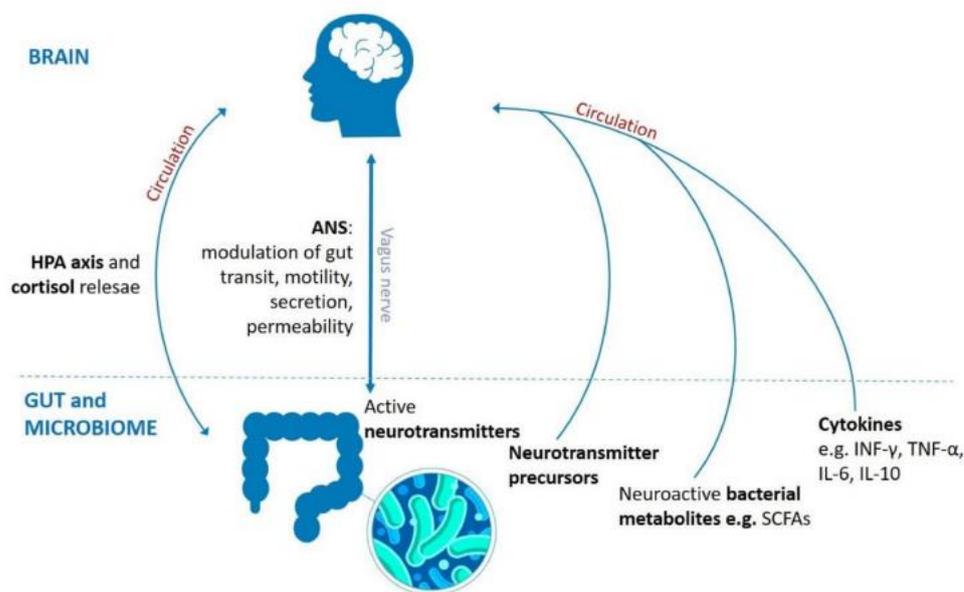


Abbildung 3: Bidirektionales Kommunikationssystem (Chudzik et al., 2021)

Der Zusammenhang des Darms und Gehirns wird sehr deutlich durch Fäkaltransplantation, bei der das gesunde Ökosystem eines Spenders in den Darm eines Patienten transplantiert wird. Erste Studien fanden heraus, dass depressive Verhaltensweisen von gesunden Mäusen übernommen werden,

die das Mikrobiom depressiver Mäusen erhalten. Gleiche Erkenntnisse wurden erzielt, als Nagetiere eine Transplantation des Mikrobioms von depressiven Menschen erhielten. Ein weiterer Versuch war die Transplantation von Darmbakterien alter Mäuse in das Mikrobiom junger Mäuse. Sie wiesen verschlechterte kognitive Leistungen sowie eine geringere Produktion von BDNF auf, wohingegen das Transplantieren von Darmstämmen junger Mäuse zu alten Mäusen bessere kognitive Leistungen zur Folge hat. Auch die Wirkung auf andere Erkrankungen wie das metabolischen Syndrom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden bereits untersucht und zeigen erste Erfolge. Diese Versuche verdeutlichen den starken Einfluss, den das Darmmikrobiom auf die Gesundheit des Wirtes hat (Schneider et al., 2023; Schaub et al., 2022; Biesalski et al., 2018, S.321).

Darm und Gehirn stehen also in engem Zusammenhang. Ob Probiotika durch die Modulation des Mikrobioms folglich depressive Symptome lindern können, soll herausgefunden werden. Im nächsten Kapitel werden Probiotika in ihrer Wirkweise beschrieben.

2.2.3 Probiotika

Elie Metchnikoff entdeckte die Möglichkeit, die Darmflora durch Nahrungsmittel zu beeinflussen. 1857 wurden von Pasteur die ersten milchsäureproduzierenden Bakterien gefunden und Henry Tissier erkannte 1906 die Möglichkeit der Behandlung von Darmerkrankungen mittels Bifidobakterien. Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die einen gesundheitsförderlichen Effekt auf den Wirt haben (Reininghaus et al., 2020). Präbiotika sind nicht abbaubare Nahrungsbestandteile, die die Nahrungsgrundlage für Probiotika darstellen. Sie beeinflussen das Wachstum von Keimen des Mikrobioms. Pro- und Präbiotika werden in sogenannten Synbiotika kombiniert (Biesalski et al., 2018, S. 569). Psychobiotika sind Probiotika, die die mentale Gesundheit verbessern. Darmbakterien lassen sich in „gute“ und „schlechte“ Bakterien einteilen. In probiotischen Supplementen werden hauptsächlich Lactobazillus, Bifidobakterium und Saccharomyces boulardii verwendet. Bifidobakterien und Lactobazillus sind grampositive Stäbchenbakterien und fungieren als obligative fakultative Anaerobier (Un-Nisa et al., 2022).

Probiotika verbessern depressive Symptome, indem die MGB-Achse modifiziert wird (Yamanbaeva et al., 2023; Chahwan et al., 2019). Sie wirken außerdem durch die Bildung von Neurotransmittern. Vermutet wird auch eine Verbesserung der Barrierefunktion (Sanchez et al., 2017). Butyrat wird von Coprococcus und Faecalobacterium produziert. Es wirkt antientzündlich und spielt eine Rolle in der Entstehung von Adipositas. Ihr Vorkommen erzielt eine höhere Lebensqualität. Es wurde herausgefunden, dass Störungen des Mikrobioms dazu führen, dass das Vorkommen dieser Bakterien, die das antientzündliche Butyrat produzieren, abnehmen. Dahingegen gibt es bei depressiven Patienten

eine Zunahme von Bakterien, die entzündungsfördernd wirken (Schneider et al., 2023). Weitere Beispiele, die den Einfluss von Darmbakterien auf Depressionen zeigen sind die Bakterien *Bazillus* und *Serratia*, welche Dopamin, das Glückshormon produzieren (Sun, Li & Nie, 2020).

Die Ernährung spielt neben der Einnahme von Probiotika eine wichtige und unterstützende Rolle. Beispielsweise füttert Zucker Bakterien die entzündliche Prozesse fördern. Störungen der Darmbarriere scheinen durch Probiotika positiv beeinflussbar zu sein. Dies spielt in der Pathophysiologie von Depressionen eine Rolle (Biesalski et al., 2018, S.569).

Es wurden die Grundlagen einer depressiven Episode dargelegt und Therapiestrategien beschrieben. Psychosoziale und neurobiologische Symptome werden mit pharmakologischer Therapie und Psychotherapie behandelt. Jedoch sind weiterhin viele Patienten von einer ausbleibenden Verbesserung ihrer Symptome betroffen. Die Modifizierung des Darmmikrobioms bietet ein hohes Potential in der Therapie vieler Erkrankungen, so auch bei Depressionen. Der Zusammenhang von Gehirn und Darm wird in Mausversuchen und durch Fäkaltransplantation deutlich. Die Studienlage ist noch nicht ausreichend, um gesicherte Ergebnisse herauszustellen. Im Folgenden werden Studien über die probiotische Supplementation bei depressiven Patienten ausgewertet, wofür zunächst die Methodik beschrieben wird.

3. Methodik

In diesem Kapitel wird die Methode der Literaturrecherche erläutert. Das beinhaltet, wie die Forschungsfrage entwickelt wurde sowie die Recherchestrategie zur Beantwortung der Fragestellung. Es werden die Auswahl der Datenbank, beispielhafte Suchkombinationen, Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Prisma Flowchart dargestellt.

3.1 Forschungsfrage

Die Zunahme von Depressionen in der Gesellschaft bringt einen hohen Bedarf an wirksamen Therapien mit sich. Pharmakologische- und Psychotherapie sind nicht immer erfolgreich, weshalb an neuen Strategien geforscht wird. Das Darmmikrobiom gewinnt immer mehr an Bedeutung, da die Forschung der letzten Jahre einen Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms und vielen Erkrankungen erkennt (Klimova, Novotny & Valis, 2020; Parker et al., 2020; Sun, Li & Nie, 2020; Chahwan et al., 2019).

In dieser Arbeit wird die Wirkung von Probiotika auf Depressionen untersucht. Bisherige Metaanalysen untersuchten den Einfluss von Probiotika auf depressive Symptomatik. Hierbei wurde herausgefunden, dass depressive Symptome reduziert wurden und Probiotika somit potentiell als Antidepressiva eingesetzt werden können. Jedoch fehlen Untersuchungen über die Einflüsse von Dauer und Dosierung sowie klinische Untersuchungen. Die Meta-Analyse von Alli ergab eine signifikante Veränderung der Beta-Diversität, keine der Alpha-Diversität (Alli et al., 2022; Mörkl et al., 2020; Liu, Walsh & Sheehan, 2019). Somit wurde herausgestellt, dass Probiotika sowohl die Symptomatik als auch das Mikrobiom verändern können, es gibt jedoch noch nicht genug Evidenz für eine Empfehlung und Umsetzung in die Praxis. Außerdem untersucht keine Studie den Zusammenhang der beiden Veränderungen. Somit wird eine Forschungslücke in folgender Fragestellung erkannt: Gibt es eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen der Modifizierung des Mikrobioms und der Verbesserung depressiver Symptomatik?

3.2 Recherchestrategie

Ziel der Bachelorarbeit ist es herauszufinden, welche Rolle die Modifizierung des Darmmikrobioms mittels Probiotika in der Therapie von Depressionen spielt. Um die aufgestellte Hypothese zu beantworten, wurde eine quantitative Forschung durchgeführt. Die Recherche wurde nach dem Prisma Statement aufgebaut. Prisma steht für Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis. Das Prisma Statement ist eine Checkliste, die zur Berichterstattung von Metaanalysen und

deren Bewertung dient (Page et al., 2021). Es wurde eine systematische Literaturrecherche mithilfe der wissenschaftlichen Datenbank Pubmed vorgenommen, die seit 1996 öffentlich zugänglich biomedizinische und biowissenschaftliche Literatur zur Verfügung stellt (PubMed, 2022). Aufgrund der Vielzahl verfügbarer Studien zu diesem Thema wurde die Recherche auf diese Suchmaschine begrenzt. Die Suche fand zwischen dem 15.01.2023-1.03.2023 statt. Diese Methode hängt insofern mit der Forschungsfrage zusammen, dass klinische Untersuchungen benötigt werden und diese auf PubMed zu finden sind.

Beispielhafte Suchkombination auf PubMed:

1. (((Depression) AND (Nutrition)) AND (therapy)) AND (adults) → 585 Ergebnisse
2. (((gut dysbiosis) OR (leaky gut)) AND (depression)) AND (therapy) → 6 Ergebnisse
3. (((depression) AND (treatment resistant)) AND (gut microbiome)) AND (therapy) → 2 Ergebnisse

Filter, die bei der Recherche der wissenschaftlichen Datenbank gesetzt wurden, sind Human, Zeitraum 2013-2023, Clinical trial, clinical study sowie randomized controlled trial. Um spezifische Suchergebnisse zu erhalten, wurden die Booleschen Operatoren „AND“ und „OR“ verwendet. „AND“ kombiniert Suchbegriffe während „OR“ sicherstellt, dass mindestens eine der Bedingungen im Suchergebnis auftaucht. Die Quellen wurden erst im Titel Screening, dann im Abstract Screening und schließlich im Volltext Screening auf ihre Relevanz und Wissenschaftlichkeit geprüft. Um eine Auswahl der relevanten Ergebnisse für diese Arbeit zu treffen, wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Die Einschlusskriterien sind:

- (1) erwachsene Teilnehmer ab 18 Jahren
- (2) eine depressive Episode laut ICD-10, DSM oder Fragebögen wie M.I.N.I., HAM-D oder BDI-II
- (3) die Sprache Englisch, um internationale Ergebnisse zu erhalten
- (4) die Durchführung einer verblindeten, placebo-kontrollierten und randomisierten Studie
- (5) die probiotischen Supplementation

Ausschlusskriterien sind:

- (1) andere Erkrankungen und Komorbiditäten sowie Schwangere und Stillende
- (2) Kinder bis 18
- (3) ältere Menschen ab 75 aufgrund von Multimorbidität
- (4) die Gabe von Präbiotika
- (5) Selbstdiagnose oder depressive Symptome ohne Diagnose

(6) weitere Probiotische Lebensmittel wie Joghurt

Im Folgenden ist das Flow Diagramm nach Page dargestellt, welches das Verfahren der Literaturauswahl nachvollziehbar darstellt. Die Zahl der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien sowie die Gründe werden aufgezeigt. Zunächst wurden die Stichworte (((depression) OR (depressive)) OR (depressive episode)) AND (probiotics)) AND (therapy) in der erweiterten Suchfunktion von Pubmed eingegeben. Mit den oben genannten Filtern gab es 64 Ergebnisse. Aufgrund des Titel-Screenings wurden 50 Studien ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren hier Schwangere, Frauen nach der Entbindung, ältere Menschen, Kinder, eine homogene Probandengruppe, an der beispielsweise nur Studenten teilnehmen. Andere Erkrankungen wie das polyzystische Ovarialsyndrom, Schlaflosigkeit, Adipositas, Krebs, Fibromyalgie, Anorexie, Prädiabetes und Diabetes, koronare Herzerkrankung, Reizdarm, Schuppenflechte, hepatische Enzephalopathie, Herzinfarkt, Keratoconjunctivitis sicca (Syndrom des gereizten Auges), Schilddrüseninterfunktion, Migräne, Opioid bedingte Störungen, Multiple Sklerose werden ausgeschlossen. Genauso Behandlungen der Hämodialyse und Chemotherapie. Außerdem wurden keine Studien in dieser Arbeit untersucht, die die mentale Gesundheit in ihrer Gesamtheit betrachten oder andere psychische Erkrankungen wie Angststörung, behandlungsresistente Depression, Resistenz gegenüber Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Antidepressiva). Auswirkungen der probiotischen Gabe auf das Gehirn und die kognitiven Funktionen werden nicht berücksichtigt. Müdigkeit und Wut werden in einer weiteren Studie untersucht, die nicht relevant für diese Arbeit ist. Genauso werden die Studien ausgeschlossen, die eine gesunde Ernährung als Intervention untersuchen oder die Gabe von SAME beinhalten. Letzteres wird ausgeschlossen, da SAME benötigt wird, um Neurotransmitter zu bilden und ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse ausgeschlossen werden soll (Ullah et al., 2022).

Im Abstract Screening wurden acht weitere Studien ausgeschlossen. Gründe sind bei zwei Studien die Untersuchung von Präbiotika in ihrer alleinigen Wirkung auf Depressionen. Eine Studie untersuchte hauptsächlich metabolische Marker und eine weitere das metabolische Syndrom. Außerdem wurde eine Studien ausgeschlossen, die die Effekte von Probiotika auf das Gehirn darstellt und eine Studie, die Joghurt als probiotische Gabe verwendet. Eine andere Studie konnte nicht eingeschlossen werden, weil sie Depressionen an der Untergrenze behandelt. Eine weitere Quelle ist ein Review und beinhaltet nur einen sehr kurzen Ergebnisteil.

Im Volltext-Screening wurden drei Studien als nicht geeignet erkannt. Eine erfüllte nicht die Diagnosekriterien und eine andere hatte einen fehlenden Ergebnisteil. Eine Studie musste aufgrund zu später Ankunft aus der Fernleihe ausgeschlossen werden. Eingeschlossen wurden schließlich drei Studien von Reininghaus, Chahwan und Schaub.

In der nachfolgenden Abbildung wird das Suchschema anhand des Flow Diagramm dargestellt.

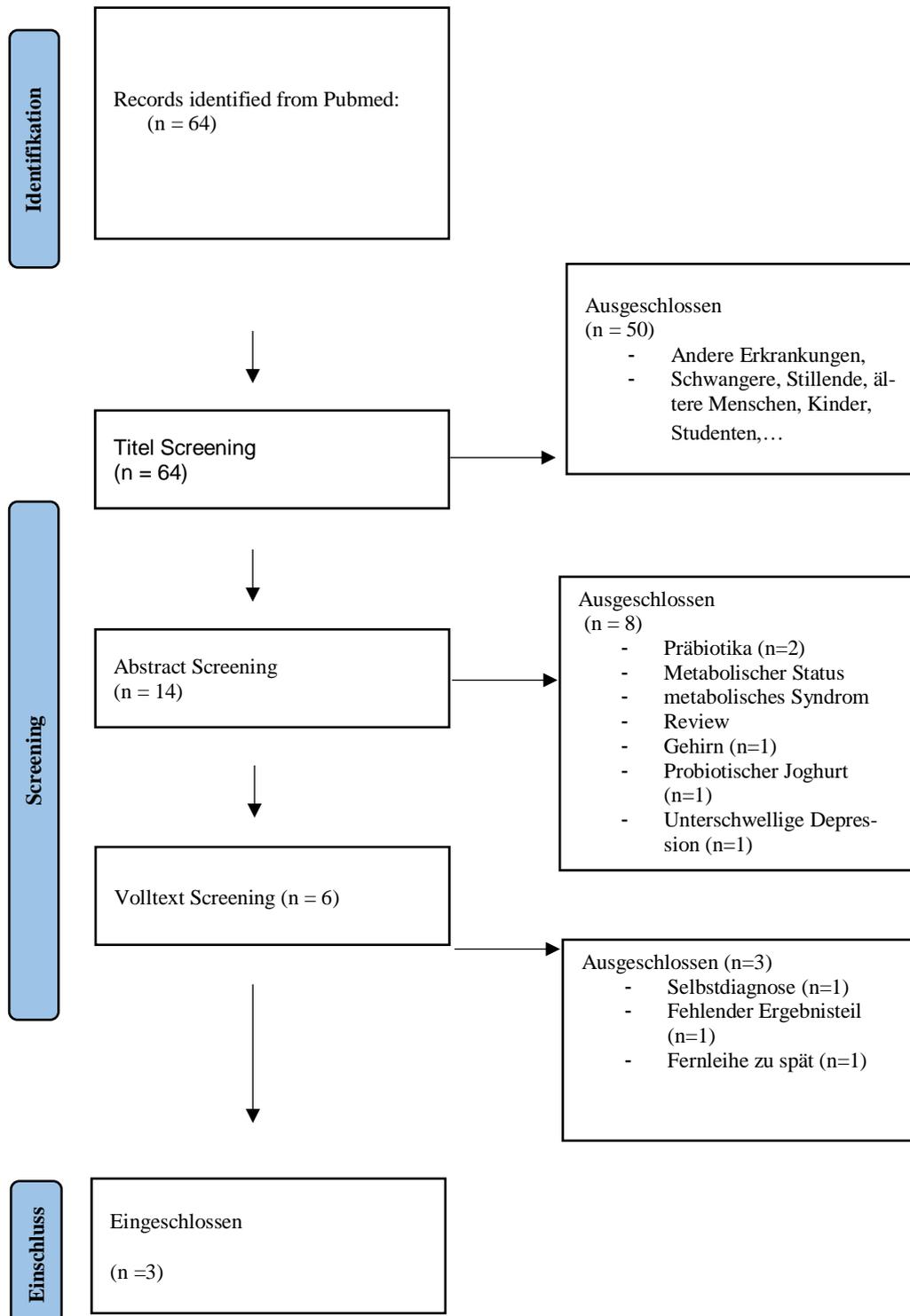


Abbildung 4 Flow Diagram (eigene Darstellung nach Page et al. 2021)

Als nächstes wird die PICOR Tabelle dargestellt. Diese fasst die untersuchten Studien in ihrer Population, Intervention, Kontrolle, Ausgang und Ergebnis zusammen (**P**opulation, **I**ntervention, **C**ontrol, **O**utcome, **R**esult). In der Tabelle wird mit den Abkürzungen n.s. (nicht signifikant), k.A. (keine Angabe) und p (Signifikanzniveau) gearbeitet. Es werden außerdem verschiedene Bewertungsbögen untersucht, die nachfolgend beschrieben sind.

Der Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) bewertet den Schweregrad depressiver Symptome der letzten zwei Wochen über Selbstauskunft, indem 21 Fragen mit Punkten von null bis drei bewertet werden. Die Hamilton Depressionsskala (HAM-D) bewertet ebenfalls die Schwere einer Depression, Psychiater führen diese mithilfe von 21 Fragen auf einer fünfstufigen Likert Skala durch. Die SCL-90-R bewertet psychologische Symptome aufgrund von Selbstbeurteilung. Hierfür werden Stresssymptome auf einer fünfstufigen Likert-Skala mit neun Skalen untersucht. Die Skalen beinhalten Somatisierung, Zwangsstörung, zwischenmenschliche Empfindlichkeit, Depression, Angst, Feindseligkeit, phobische Ängste, paranoide Ideen und Psychotismus. Außerdem sind der Schweregrad-Index (GSI), der positive Symptom Distress (PSDI) und positive Symptome Total (PST) Teil dieser Bewertung. Der GSI misst den grundlegenden psychischen Stress, der PSDI beschreibt die Intensität einer Reaktion und der PST die Anzahl der Symptome. Die Mania self-rating scale (MSS) misst subjektive manische Symptome, während der Fragebogen zur gastrointestinalen Lebensqualität (GLQI) eine Selbsteinschätzung bezüglich der Lebensqualität aufgrund von Beschwerden des Magen-Darm-Traktes darlegt (Reininghaus et al., 2020). Die Skala MSS wird in dieser Arbeit nicht betrachtet, weil sie manische Symptome misst, die in der Diagnose depressive Episode nicht vorkommen (siehe Kapitel 2.1.2). Außerdem wurde das State-Trait Anxiety Inventory (STAI1) nicht in die Auswertung der Ergebnisse einbezogen, weil sie Symptome einer Angststörung behandelt (Sydemann, 2018). Das Beck Anxiety Inventory (BAI) misst die Schwere der Angstsymptome und wird in dieser Arbeit ebenfalls nicht näher betrachtet (Steer, 1997). Außerdem werden der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GIQL) und die gastrointestinal symptom rating scale, kurz GSRS nicht weiter betrachtet. Der GIQL ist ein Fragebogen, bestehend aus 36 über gastrointestinale Symptome (Saier, 2008) und die GSRS, beinhaltet 15 Fragen bezüglich gastrointestinaler Symptome bei Reizdarmpatienten behandelt (Svedlund, 1988).

Das Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) ist ein 15-minütiges diagnostisches Interview für klinische Studien, um psychische Diagnose des DSM-5 und ICD-10 einzuordnen (Sheeshan, 1998). Die DASS-21 ist eine Depressions-Angst-Stress-Skala. Sie ist ein Messinstrument für Depression, Angst und Stress (Oei, 2013). Mild intention to treat (mITT) und intention to treat (ITT) sind Analyseprinzipien von Daten in randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien. Hier werden Teilnehmer, die während der Studie ausgeschlossen werden, trotzdem in die Auswertung

eingeschlossen (Gupta, 2011). Die Symptom Checkliste SCL-90-R ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Schwere der Symptome (Reininghaus et al., 2020).

Aufgrund der vielen Unterformen einer Depression und um eine erfolgreiche Behandlung zu ermöglichen, ist es wichtig, eine spezifische Diagnose stellen zu können. In dieser Arbeit wird von Depression oder depressiver Episode gesprochen. Beides meint die Diagnose depressive Episode (F32). Im Folgenden werden die Ergebnisse der untersuchten Studien dargestellt.

4. Ergebnis

Picor Tabelle

Population	Intervention	Control	Outcome	Result
(Reininghaus et. al, 2020) PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression- a Randomized Controlled Trial				
Population 61 Patienten Alter 18-75 Jahre Erkrankung aktuelle depressive Episode ICD – k.A. Dauer 28 Tage Art doppelt verblindet randomisiert Placebo kontrolliert Zusatz zur bisherigen Behandlung stationär	Interventionsgruppe n=28 71,4 % weiblich Intervention Probiotika Verabreichung täglich um 7 Uhr morgens von einem Studienmitarbeiter + Gabe Biotin	Kontrollgruppe n=33 81,8 % weiblich Intervention Placebo Verabreichung täglich um 7 Uhr morgens von einem Studienmitarbeiter + Gabe Biotin	Symptome Messinstrumente: HAMD BDI-II GSI PST PSDI SCL-90-R Zonulin Beta-Diversität globale differentielle Häufigkeit (Reichtum) Alpha-Diversität Piphillin Analyse	bessere Symptome in beiden Gruppen (p=k.A.) Zeit-Gruppen Effekt: p = 0,85 n.s. p = 0,66 n.s. p = 0,35 n.s. p = 0,49 n.s. p = 0,63 n.s. k.A. p=0,516 n.s. Zeit-Gruppen-Effekt Probiotika Gruppe signifikant (t1 p=0,009), (t2 p=0,026) Probiotika Gruppe: signifikant höheres Vorkommen von Ruminococcus gauvreauii (p=k.A.) & signifikanter Anstieg in der Probiotika Gruppe von Coprococcus 3 (p=k.A.) p= 0,276 n.s. Hochregulierung der Interleukine-17 Signalwege in Probiotika Gruppe (p=k.A.)

(Chahwan et al., 2019) Gut feelings: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms

<p>Population 71 Patienten 20 gesunde Teilnehmer (BDI ≤ 10) Geschlecht 70 % Alter >18 Erkrankung milde / moderate Depression (BDI-II Werte 12-28) und schwere Depression (BDI-II Werte >28) Dauer 8 Wochen Art dreifach verblindet randomisiert Placebo kontrolliert parallel</p>	<p>Interventionsgruppe (n=34) ->aufgeteilt in mild/moderat & schwer 61,8 % weiblich Intervention Täglich zwei Packungen: 2g des probiotischen Supplements</p>	<p>Kontrollgruppe Placebo Gruppe (n= 37) ->aufgeteilt in mild/moderat & schwer 75,7 % weiblich Intervention täglich zwei Packungen des Placebo Supplements Gesunde (N=20) 75 % weiblich ->keine Intervention für Gesunde</p>	<p>DASS-21, BDI-II, Art der Diagnose Stuhlproben</p>	<p>nicht signifikanter Haupt Gruppeneffekte zwischen Probiotika und Placebo der Gruppen mild / moderate & schwer für BDI-II, DASS-21 (ps>0,05) Signifikanter Unterschied im Verlauf der Zeit bei der Nachuntersuchung in Probiotika (p=0,00) subklinisch -> keine Diagnose, n.s. in Placebo (p=0,64) signifikanter Unterschied in Probiotika + schwere Depression Anfang bis Nachuntersuchung (p=0,00) klinisch -> subklinisch n.s. in Gruppen mild / moderat Probiotika (p=0,15), mild / moderat Placebo (p=0,93) und Placebo schwere Depression (p=0,68) n.s. Veränderung der Alpha- (p>0,05) und Beta-Diversität (p>0,05) in Placebo, Probiotika vor und nach Behandlung und zwischen den depressiven Gruppen und den gesunden keine signifikanten Unterschiede für Lactobazillus Genus und Bifidobakteria Genus vor und nach Intervention in Probiotika Gruppe (p>0,05) Ruminococcus gnavus signifikant positive Korrelation zu DASS-21 Werten (p=k.A.)</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(Schaub et al., 2022) Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled Trial

<p>Population 47 Teilnehmer</p> <p>Erkrankung depressive Episoden ICD 10: f31-f34 HAM-D >7</p> <p>Alter Durchschnitt 38-39</p> <p>Dauer 4 Wochen + Nachuntersuchung nach weiteren 4 Wochen</p> <p>Art doppelt verblindet Placebo kontrolliert randomisiert Zusatz zur bisherigen Behandlung stationär</p>	<p>Interventionsgruppe n=21</p> <p>ITT 67 % weiblich mITT 74 % weiblich</p> <p>Intervention Tägliche Einnahme des probiotischen Supplements & standardisierte Ernährung mit viel Stärke und Ballaststoffen.</p>	<p>Kontrollgruppe Placebo n=26</p> <p>ITT 50 % weiblich mITT 50 % weiblich</p> <p>Intervention tägliche Einnahme des Placebo Supplements & standardisierte Ernährung mit viel Stärke und Ballaststoffen.</p>	<p>Beta-Diversität</p> <p>HAM-D</p> <p>BDI</p> <p>Lactobazillus</p> <p>Prevotella</p> <p>Ruminococcus</p> <p>Alpha-Diversität</p> <p>Symptome</p>	<p>Beta-Diversität signifikant verändert zwischen Gruppen, keine Gruppe-Zeit Interaktion (p=k.A.)</p> <p>stärkerer Abfall der HAM-D Werte in der Probiotika Gruppe von Anfang bis Ende (p<0,05) und vom Anfang zur Nachuntersuchung (p<0,01)</p> <p>Haupt Zeiteffekt bei mTT und mITT (p=0,001). Zeit-Gruppen Interaktion nur in der mITT Gruppe signifikant (p<0,05)</p> <p>bei Nachuntersuchung (HAM-D-Verbesserung >57 %) in 80 % der Probiotika und 48 % Placebo (p=0,06)</p> <p>signifikante Abnahme der Symptome in BDI-Werten, keine Zeit-Gruppen-Interaktion (p=k.A.)</p> <p>Mehr Lactobazillus nach Intervention in Probiotika Gruppe -> signifikant negative Assoziation HAM-D und BDI-II</p> <p>Placebo gruppe mehr Ruminococcus und Lachnospiraceae</p> <p>Prevotella sank (p=0,037) und Ruminococcus (p=0,026) stieg bei der Nachuntersuchung in Placebo, keine Veränderung der Grundzusammensetzung über Zeit innerhalb Gruppen (p>0,1) noch zwischen Gruppen über Zeit (p=>0,1)</p> <p>n.s. Probiotika behielten Diversität, Placebo nicht (p=k.A.)</p> <p>Symptome nahmen in Probiotika-Gruppe stärker ab</p> <p>nicht signifikanter Unterschied in Gruppen von Beginn bis Ende der Studie (p=0,16)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Inhalt und Limitationen der Studien

Studie 1 (Reininghaus et al., 2020)

Die Studie von Reininghaus ist eine doppelt verblindete, randomisierte, Placebo kontrollierte Studie. An dieser Studie nahmen 82 Personen teil, wovon zehn Teilnehmer durch eine nicht durchgeführte Intervention und elf vor der Nachuntersuchung ausgeschlossen oder verloren wurden, was eine Stichprobe von 61 Teilnehmern ergibt. Sie wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die Probiotika Gruppe (N=28) und die Placebo Gruppe (N=33), wovon 53 Stuhluntersuchungen vorliegen. Teilnehmer hatten eine diagnostizierte aktuelle depressive Episode (ICD k.A.) und ihre bisherige Therapie wurde weitergeführt. Sie waren zwischen 18 und 75 Jahren. 71,4 % in der Interventionsgruppe und 81,8 % in der Placebo Gruppe waren weiblich.

Einschlusskriterien waren die Diagnose „aktuelle depressive Episode“ sowie das Alter von 18-75 Jahren. Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung waren die Einnahme von Abführmitteln (oder chronischer Missbrauch), Präbiotika, Antibiotika (aktuelle oder im letzten Monat). Auch die regelmäßige Einnahme von butyrathaltigen oder probiotischen Nahrungsergänzungsmitteln während der Studie und im letzten Jahr waren nicht erlaubt. Eine akute Suizidgefahr, fehlende Zustimmung zu den Studienvorgaben, Drogenabhängigkeit, Schwangere, stillende und immunsupprimierte Menschen wurden ebenfalls nicht zugelassen. Akute Infektionen, Durchfall, angeborene geistige Behinderung, mittelschwere oder schwere Demenz, schwere floride (aktuelle deutlich ausgeprägt) Autoimmunerkrankungen, Schädel-Hirn-Trauma und Gehirnoperationen in der Vergangenheit sowie floride Tumorerkrankungen waren weitere Ausschlusskriterien.

Die Probiotika enthalten neun Bakterienstämme mit 7,5 Billionen Organismen pro drei Gramm. „OMNi-BiOTiCfi Stress Repair“ besteht aus *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W22, *L. casei* W56, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. salivarius* W24 und *L. lactis* W19. Außerdem sind 125 mg Biotin, 30 mg Schachtelhalm, 30 mg Fisch Kollagen, 30 mg Kreatin und die Matrix enthalten. Die Matrix besteht aus Maisstärke, Matodextrin, Inulin, Potassium Chlorid, Magnesiumsulfat, Fructooligosaccharide, Enzymen (Amylase) und Manganesesulfat. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Biotin. Die Supplemente sehen unverwechselbar aus und wurden in Wasser angerührt und vor dem trinken zehn Minuten stehen gelassen. Die Verabreichung wurde täglich um sieben Uhr morgens für 28 Tage von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, da die Studie stationär stattfindet. Die Untersuchungen fanden vor der Studie (t0), eine Woche nach Beginn (t1) und nach 28 Tagen (t2) statt. Die Symptomatik wurde mitfolgenden Skalen bewertet: HAM-D, BDI-II, GSI, PST, PSDI und SCL-90-R.

Thesen über die Ergebnisse wurden nicht aufgestellt.

Die Symptome der Depression verbesserten sich sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe (keine Angabe der Signifikanz). Es gab keine Interaktionseffekte, das heißt die Verbesserung hängt von keiner anderen Variablen ab. Messinstrumente der psychischen Symptome zeigten konträre Ergebnisse. Hier wurden nicht signifikante Zeit-Gruppen-Effekte für HAM-D ($p=0,85$), BDI-II ($p=0,66$), GSI ($p=0,35$), PST ($p=0,49$) und PSDI ($p=0,63$) festgestellt. Für SCL-90-R wurden keine Werte angegeben. Bei den anthropometrischen Daten blieben der Body-Mass-Index (BMI) und das Taille-Hüfte-Verhältnis stabil und zeigten keine signifikanten Zeit-Gruppen Effekte. Bezüglich der Darmmikrobiom Analyse wurde herausgefunden, dass Zonulin, ein Marker für die Darmbarriere, sich nicht signifikant veränderte und ebenfalls keine Zeit- Gruppen-Effekte zeigte ($p=0,516$). Die Beta-Diversität veränderte sich in der Probiotika-Gruppe signifikant. Vor der Intervention gab es keine signifikanten Unterschiede des Mikrobioms der beiden Gruppen ($p=0,071$). Jedoch gab es signifikante Unterschiede nach einer Woche ($t_1 p=0,009$) und nach 28 Tagen ($t_2 p=0,026$) sowie für t_1 und t_2 zusammen ($p=0,001$). Das Vorkommen des Bakteriums *Ruminococcus gauvreauii* stieg in der Probiotika Gruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe signifikant an ($p=k.A.$). Das Vorkommen von *Coproccus 3* stieg in der Interventionsgruppe verglichen zur Placebo Gruppe nach 4 Wochen ebenfalls signifikant an ($p=k.A.$). Dahingegen gab es keine signifikanten Unterschiede der Alpha Diversität zwischen den beiden Gruppen nach der Intervention ($p=0,276$). Die Piphillin Analyse ergab die Hochregulierung der Interleukine-17 Signalwege in der Probiotika Gruppe ($p=k.A.$).

Limitationen: Teilnehmer wurden stationär aufgenommen. Die Veränderung der Ernährung könnte einen Einfluss auf die Symptome haben. Der Raucherstatus, der am Anfang der Studie unterschiedlich war, die Gabe von Biotin sowie der höhere Anteil an Frauen könnten ebenfalls das Ergebnis beeinflussen. Der kurze Zeitraum und die unterschiedliche Medikation der Studienteilnehmer sind mögliche Störfaktoren.

Studie 2 (Chahwan et al., 2019)

Die Studie ist eine dreifach verblindete, randomisierte, Placebo kontrollierte, parallele Untersuchung. 71 Teilnehmer wurden rekrutiert. Von den ursprünglichen 34 Teilnehmern in der Probiotika-Gruppe und den 37 Teilnehmern in der Placebo Gruppe, wurden in der Probiotika-Gruppe elf Teilnehmer durch Abbruch ausgeschlossen, fünf wurden bis zur Nachuntersuchung verloren und eine Teilnehmer wurde aufgrund der fehlenden Stuhlprobe ausgeschlossen. In der Placebo Gruppe gab es 13 Studienabbrecher, zwei stellten keine Stuhluntersuchungen zur Verfügung und vier wurden bis zur Nachuntersuchung verloren. Somit führten 18 und 20 Teilnehmer die Studie bis zur Nachuntersuchung durch. Sie wurden mittels Beck Depression Index (BDI-II) nach der Schwere der Depression in zwei Gruppen eingeordnet. Teilnehmer, die eingeschlossen wurden, mussten mindestens einen Wert von zwölf aufweisen. Es gibt die Gruppe milde bis moderate Depression (BDI-II 12-28) und die, mit

einer schweren Depression (BDI-II >28). Die Teilnehmer wurden dann zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. 34 Patienten sind in der Probiotika Gruppe, 37 in der Placebo Gruppe. Somit ergeben sich die folgenden vier Gruppen: Probiotika + milde / moderate Depression, Placebo + milde / moderate Depression, Probiotika + schwere Depression, Placebo + schwere Depression. 20 weitere Teilnehmer wurden rekrutiert, um das Mikrobiom von depressiven und nicht depressiven Menschen zu vergleichen. Diese mussten BDI-II Werte von kleiner gleich 10 aufweisen und die Ausschlusskriterien erfüllen. Die Diagnose zum Einschluss wurde mittels BDI-II beurteilt. ICD-10 Werte wurden nicht angegeben. Es fand keine weitere Behandlung (treatment as usual: TAU) statt. Durchschnittlich waren Teilnehmer 35-36 Jahre alt. 61,8 % der Teilnehmer in der Probiotika Gruppe waren weiblich, 75,7 in der Placebo Gruppe und 75 % in der Gruppe der nicht depressiven.

Kriterien, die Teilnehmer als geeignet einstufen, sind das Alter über 18, die Einwilligung nach Aufklärung, die Bereitschaft zu wöchentlichen Untersuchungen zu erscheinen. Teilnehmer mussten außerdem einverstanden sein, Stuhlproben abzugeben, Fragebögen auszufüllen und keine probiotischen Lebensmittel wie fermentierten Käse während der Studie zu sich zu nehmen. Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Medikamenten, die die Stimmung oder das Mikrobiom beeinflussen können und die psychologische oder pharmakologische Behandlung aufgrund psychischer Probleme. Erkrankungen wie HIV / AIDS, Krebs, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Laktoseintoleranz und Glutenunverträglichkeit waren weitere Ausschlusskriterien. Auch eine Chemotherapie durfte nicht während der Studie durchgeführt werden. Patienten, die BDI-II Werte über 57, akute Suizidgefahr, Selbstverletzung, bipolare- oder Persönlichkeitsstörung, psychotische Störung, anderweitige psychische Erkrankungen oder risikoreichen Alkoholkonsum aufweisen, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Schwangere oder Frauen, die planen, innerhalb des Zeitraums der Studie schwanger zu werden, wurden genauso ausgeschlossen wie Personen, die derzeit Antibiotika oder probiotische Präparate einnehmen oder in den letzten zwei Wochen eingenommen haben oder an einer anderen Forschungsstudie teilnahmen.

Das probiotische Supplement Egologic® Barrier beinhaltet 2.5×10^9 CFU/g, also koloniebildende Einheiten (colony forming units) und besteht aus den Bakterien Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, L. acidophilus W37, Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19 und Lactococcus lactis W58. Insgesamt ergibt das 1010 CFU pro Tag. Geschmack, Geruch und Farbe des Placebo Supplementes sind dem des probiotischen Supplements gleich, ohne dass es probiotische Bakterien enthält. Teilnehmer konsumierten Zweimal täglich acht Wochen lang das ihnen zugewiesene Supplement (Probiotika / Placebo). Teilnehmer gaben eine Stuhlprobe ab und besuchten wöchentliche Untersuchungen, bei denen der BDI-II, die DASS-21 und der wöchentliche Check-up Fragebogen ausgefüllt wurden. Am Ende der Studie mussten die leeren Packungen der Supplemente und eine erneute Stuhlprobe am Tag oder am Tag nach der letzten Einnahme abgegeben werden. Dann wurden

M.I.N.I, BDI-II, DASS-21, Ernährungs- und Nachuntersuchungs-Fragebögen vervollständigt. Einen Monat später gab es eine Nachuntersuchung, bei der besagte Fragebögen erneut abgefragt wurden.

Diese Studie sollte untersuchen, wie sich Probiotika auf verschiedene Schweregrade einer Depression auswirken sowie die mögliche Veränderung auf kognitive Reaktionen bei Traurigkeit. Die Hypothese war, dass eine Behandlung mit Probiotika depressive Symptome verringert. Vermutet wurde, dass die Patienten mit milder Depression besser reagieren. Außerdem sollte sich das Mikrobiom von depressiven und nicht depressiven Teilnehmern unterscheiden und die Intervention Veränderungen der psychischen Untersuchungen ergeben.

Depressive und nicht depressive Teilnehmer zeigten keine signifikanten Unterschiede im Alter, Geschlecht, Ethnizität, medizinischer Vorgeschichte, Zustand des Abdomens, Rauchverhalten, Alkoholkonsum und Bewegung. Es gab keinen signifikanten Haupteffekt der Placebo- und Probiotika-Gruppe für den BDI-II, die DASS-21 zwischen den Gruppen mild/moderat und schwer ($p > 0,05$). Bei der Nachuntersuchung konnten auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei BDI-II- und DASS-Werten erkannt werden. In den Untergruppen-Untersuchungen gab es wieder keinen Unterschied der BDI-II- und DASS-21-Werte. In der Probiotika-Gruppe gab es insgesamt einen signifikanten Unterschied in der Art der Diagnose (keine, subklinisch oder klinisch) im Verlauf der Zeit ($p = 0,00$), in der Placebo Gruppe nicht ($p = 0,64$). Direkt nach der Intervention konnten diese Unterschiede der Probiotika-Gruppe noch nicht erkannt werden ($p = 0,2$). Bei der Nachuntersuchung konnten signifikante Unterschiede nach der Intervention erkannt werden ($p = 0,00$). Somit gab es bei der Nachuntersuchung in der Probiotika Gruppe weniger subklinische Diagnosen, dafür mehr Teilnehmer, die keine Diagnose einer Depression hatten. Bei genaueren Untergruppen-Analysen konnte herausgefunden werden, dass in der Gruppe Probiotika + schwere Depression im Verlauf der Intervention bis zur Nachuntersuchung signifikante Unterschiede in der Art der Diagnose festgestellt wurden ($p = 0,00$). Das Level der Diagnose veränderte sich in dieser Gruppe von der Diagnose klinisch zu subklinisch. In der mild / moderat Probiotika Gruppe gab es keine signifikante Veränderung der Diagnose ($p = 0,15$), genauso wie in der Gruppe mild / moderat Placebo ($p = 0,93$) und der Gruppe Placebo + schwere Depression ($p = 0,68$).

Es gab keine signifikanten Unterschiede des Mikrobioms von depressiven und nicht depressiven Teilnehmern. Das heißt, in der Alpha- ($p > 0,05$) und Beta-Diversität ($p > 0,05$) bei depressiven und nicht depressiven Teilnehmern, sowie in den zwei depressiven Untergruppen gab es keine Veränderungen. Das gilt für Placebo, Probiotika und zwischen den Gruppen im Verlauf der Behandlung. Es wurde untersucht, ob die Gattungen des probiotischen Supplementes im Mikrobiom festgestellt werden konnten. Hier gab es keine signifikanten Unterschiede für Lactobazillus Genus und Bifidobacteria Genus in der Probiotika Gruppe nach der Intervention ($p > 0,05$). Ruminococcus gnavus zeigte eine signifikante positive Korrelation zu DASS-21 Werten. 72 % der depressiven Menschen wiesen

dieses Bakterium auf, 25 % der nicht depressiven. Es kam eher bei schwerer Depression vor. Eine andere Studie konnte herausfinden, dass die Gattung *Ruminococcus* bei depressiv Erkrankten Menschen in geringeren Mengen vorhanden sind. Studien *in Vitro* konnten antientzündliche Effekte von *Ruminococcus* erkennen.

Limitationen: Die hohe Fluktuationsrate und Nichteinhaltung der Vorschriften, die auftraten, sind typisch bei depressiven Patienten. Auch die wöchentlichen Untersuchungen brachten Studienabbrecher mit sich. Veränderungen des Mikrobioms könnten genauere Tests benötigen, um geringe Veränderungen zu erkennen. Längere Studien könnten darlegen, ob kognitive Veränderungen auch Symptome der Depression ändern.

Studie 3 (Schaub et al., 2022)

In dieser doppelt verblindeten, Placebo kontrollierten, randomisierten Studie wurden 60 Patienten zufällig in zwei Gruppen eingeteilt, wovon schließlich 47 ausgewertet werden konnten. Hiervon verließen zusätzlich zwei Teilnehmer die Studie zwischen Ende der Intervention und der Nachuntersuchung. 21 Teilnehmer waren in der Probiotika-Gruppe und 26 in der Placebo-Gruppe. Es gab schließlich die vier Gruppen Probiotika ITT, Placebo ITT, Probiotika mITT, Placebo mITT. Die Teilnehmer hatten eine depressive Episode (ICD-10 F31.3-F34) und HAM-D-Werte über sieben. Die bisherige Behandlung wurde weiter geführt. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer war in den vier Gruppen 38-39 Jahre. Von allen Teilnehmern waren in der Probiotika-ITT-Gruppe 67 % weiblich und in der Probiotika-mITT-Gruppe 74 %. In der Placebo-Gruppe-ITT und in der Placebo-Gruppe-mITT waren es jeweils 50 %.

Die Teilnehmer mussten über 18 sein, um an der Studie teilnehmen zu können. Ausgeschlossen wurden Schwangere, Stillende, Immunsupprimierte und Teilnehmer mit weiteren infektiösen oder psychischen Erkrankungen, wie Sucht, Schizophrenie oder bipolare Störung. Außerdem durften Teilnehmer keine Ernährungseinschränkungen haben.

Das probiotische Supplement besteht aus den folgenden acht Bakterienstämmen: *Streptococcus thermophilus* NCIMB 30438, *Bifidobacterium breve* NCIMB 30441, *Bifidobacterium longum* NCIMB 30435 (Re-classifiziert als *B. lactis*), *Bifidobacterium infantis* NCIMB 30436 (Re-classifiziert als *B. lactis*), *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30442, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30437, *Lactobacillus paracasei* NCIMB 30439, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* NCIMB 30440 (Re-classifiziert als *L. helveticus*). Das ergibt 900 Billionen CFU pro Tag. Das Placebo-Supplement enthält Maltose, aber keine Bakterien. Beide Supplemente sind unverwechselbar. Während der Intervention nahmen Teilnehmer zusätzlich zur bisherigen Behandlung entweder das probiotische Supplement oder das Placebo-Supplement zu sich. Die stationären Patienten erhielten eine standardisierte

Ernährung mit viel Stärke und Ballaststoffen. Ergebnisse wurden mithilfe der drei Untersuchungen vor und nach der Intervention und vier Wochen später gesammelt. Hierbei wurden demografische und klinische Untersuchungen sowie Gehirnbilder und Stuhlproben einbezogen. Es wurden die Fragebögen HAM-D und BDI-II verwendet. Bei der Nachuntersuchung nach vier Wochen wurden keine Bilder des Gehirns gemacht.

Die Hypothese war, dass Probiotika depressive Symptome nach einer Einnahme von 4 Wochen verbessern und dass diese Verbesserung 4 Wochen nach der Intervention weiterhin anhält. Eine höhere Diversität des Mikrobioms in der Probiotika-Gruppe sowie eine Veränderung der bakteriellen Gemeinschaft zu mehr Bakterien der Enterotypen *Prevotella* und weniger der Enterotypen *Bacteroides* 2 wurden erwartet.

Es wurde ein stärkerer Abfall der HAM-D Werte in der Probiotika-Gruppe von Beginn bis Ende der Studie ($p < 0,05$) und vom Anfang bis zur Nachuntersuchung ($p < 0,01$) erkannt. Der Hauptzeiteffekt bei ITT und mITT war $p = 0,001$, also signifikant. Die Zeit-Gruppen Interaktion war nur in der mITT Gruppe signifikant ($p < 0,05$). HAM-D Werte haben sich um über 57% bei der Nachuntersuchung bei 80% der Probiotika-Teilnehmer und bei 48% der Placebo-Teilnehmer verändert ($p = 0,06$). Eine signifikante Abnahme in BDI-Werten trat ebenfalls auf. Es gab signifikante Zeit-Gruppen-Effekte in der Placebo-Gruppe für die Enterotypen *Prevotella* ($p\text{-BH} = 0,037$) und *Ruminococcus* ($p\text{-BH} = 0,026$), wobei *Prevotella* sank und *Ruminococcus* stieg. Allerdings veränderte sich die Gesamtzusammensetzung des Enterotyps nicht zwischen den Gruppen Probiotika und Placebo ($p\text{-BH} > 0,1$) und auch nicht zwischen den Zeitpunkten ($p\text{-BH} > 0,1$). Die Alpha-Diversität veränderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Bei der Nachuntersuchung konnte festgestellt werden, dass die Probiotika-Gruppe die Vielfalt des Mikrobioms behielt und die Probiotika Gruppe nicht. Die Beta-Diversität veränderte sich zwischen den Gruppen signifikant. Die Teilnehmer der Probiotika-Gruppe wiesen nach der Intervention vermehrt *Lactobazillus* auf, die Placebo-Gruppe nicht. In der Placebo-Gruppe wurden mehr Bakterien der Familie *Ruminococcaceae* und *Lachnospiraceae* gefunden. In der Probiotika-Gruppe konnte kein Anstieg erkannt werden, lediglich ein nicht signifikanter Anstieg bei der Nachuntersuchung. Ein erhöhtes Auftreten von *Lactobazillus* zeigte eine negative Assoziation mit HAM-D- und BDI-II-Werten. In der Placebo-Gruppe wurde das Vorkommen von *Ruminococcaceae* ASV mit der Abnahme der HAM-D-Werte assoziiert.

Limitationen: Die Teilnehmer Anzahl war relativ klein. Somit sind weitere Studien mit größerer Population nötig. Es gab ungleichmäßige Ergebnisse der Darmflora, was an der Vielfalt der Stämme des probiotischen Supplements liegen könnte. Ein längerer Zeitraum könnte signifikantere Ergebnisse bezüglich der Gehirnstruktur liefern. Außerdem könnten zukünftige Studien untersuchen, ob die Ergebnisse im Zusammenhang mit der ursprünglichen Behandlung stehen, die weiterhin durchgeführt wurden

5. Diskussion

Diese Arbeit wurde anhand einer systematischen Literaturrecherche aufgebaut und hat drei aktuelle Studien einbezogen, die sowohl die Auswirkungen von Probiotika auf die Modulierung des Mikrobioms als auch die Veränderungen von depressiven Symptomen untersuchen. Nachdem im vierten Kapitel die Ergebnisse der Studien aufgeführt wurden, dient dieses Kapitel der Interpretation und Auswertung dieser. Es werden Zusammenhänge dargelegt, um aus den Schlussfolgerungen Handlungsempfehlungen für die Wissenschaft und die therapeutische Praxis abzuleiten. Als Erstes wird die Methodik und danach werden die Ergebnisse der Studien diskutiert. Anschließend werden Limitationen dieser Arbeit dargelegt.

5.1 Methode

Im Folgenden werden die Methoden der untersuchten Studien miteinander verglichen und Limitationen sowie deren Einfluss auf die Ergebnisse diskutiert.

Alle Studien, die im Ergebnisteil untersucht wurden, sind verblindete, randomisierte und kontrollierte Studien. Ein ähnlicher Aufbau ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Die probiotische Supplementation hingegen unterscheidet sich zwischen den Studien. Sie enthalten acht bis neun Bakterienstämme, die 900 Billionen (Schaub et al., 2022) bis 10 Milliarde (Chahwan et al., 2019) CFU pro Tag beinhalten. Reininghaus macht keine Angabe zu den CFU. Somit könnten unterschiedliche Ergebnisse aus der Dosierung entstehen. Gut zu vergleichen sind die Supplemente aufgrund ihrer Zusammensetzung. Sie bestehen aus Bakterien der Gattungen *Bifidobacterium* und *Lactobazillus* (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019).

Alle drei untersuchten Studien sind von relativ kurzer Dauer. Die Studie von Chahwan umfasst einen längeren Zeitraum von acht Wochen. Reininghaus und Schaub führten Studien im Rahmen von vier Wochen durch. Schaub führte aber zusätzlich vier Wochen nach der Intervention eine Nachuntersuchung durch. Längere Studien könnten wichtige Erkenntnisse für die Umsetzung in die Praxis liefern, in der man Langzeiteffekte kennen muss. Auch ist es möglich, dass die Effekte der probiotischen Supplementation erst nach einer längeren Zeit einsetzen. Dies lässt sich in der Studie von Reininghaus erkennen, denn die Symptomatik verbesserte sich bereits, aber die Ergebnisse der untersuchten Skalen nicht. Chahwan konnte darlegen, dass in der Nachuntersuchung nach acht Wochen die Veränderung der Diagnose in der Probiotika-Gruppe erkannt wurde, die nach vier Wochen noch nicht zu sehen war (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019). Es sollten daher mehr Langzeitstudien durchgeführt werden. Biesalski erklärt, dass Veränderungen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms bereits Stunden nach einer Mahlzeit zu erkennen sind (Biesalski et al.,

2018, S. 632). Die Studiendauer sollte aufgrund der hohen Anpassungsfähigkeit des Mikrobioms ausreichend sein. Die Ergebnisse, die nach vier Wochen nicht zu sehen waren, aber nach acht Wochen auftraten, sprechen gegen diese Aussage.

Die Stichproben beinhalten die Daten von 47-71 Teilnehmern und sind somit vergleichbar. Jedoch sind diese Stichproben relativ klein. Größere Teilnehmerzahlen könnten differenziertere Ergebnisse hervorbringen. Problematisch bei Studien mit depressiven Patienten ist häufig die hohe Abbruchquote, die in allen drei Studien zu verzeichnen ist. Bei Chahwan könnten die wöchentlichen Besuche eine zu hohe Belastung für Teilnehmer gewesen sein. Auch bei Schaub und Reininghaus wurden Teilnehmer aufgrund der Nichteinhaltung der Bedingungen ausgeschlossen (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019). Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, weisen depressive erkrankte Menschen eine Verminderung von Antrieb und Konzentrationsverluste auf. Dies kann hinderlich für die Studiendurchführung sein. Aufgrund dieser Werte lässt sich vermuten, dass eine Ernährungsumstellung für depressive Patienten eine zu große Last ist. Dass Teilnehmer nicht bereit sind, wöchentliche Besuche wahrzunehmen, lässt darauf schließen, dass eine Therapie mit hohem Aufwand nicht umsetzbar ist. Die Einnahme eines probiotischen Supplements ist vergleichsweise einfach und bringt außerdem Routine mit, die förderlich bei Depressionen wirkt. Somit könnten Probiotika in Form einer Tablette eine erfolgreichere Umsetzung als beispielsweise eine Ernährungsumstellung bieten. Auffällig ist auch, dass alle Studien einen hohen Frauenanteil aufweisen. Das könnte die Ergebnisse beeinflussen, da Depressionen zwischen den Geschlechtern unterschiedlich häufig auftreten. Frauen haben ein höheres Risiko zu erkranken (Wittchen et al., 2002). Eventuell nehmen daher mehr Frauen teil.

Ein Unterschied zwischen den Studien ist, dass Chahwan eine Studie ohne TAU durchführt, während Reininghaus und Schaub den Teilnehmern die Probiotika oder das Placebo zusätzlich zu ihrer bisherigen Behandlung geben. Es gibt hier aber keine Angaben zur Art der bisherigen Behandlung, weshalb es schon innerhalb der Studien sowie im Vergleich zu verzerrten Ergebnissen kommen kann. Chahwan betont, dass einige Antidepressiva antimikrobiell wirken und somit einen Einfluss auf die Ergebnisse haben können. Die Studie von Chahwan schließt Teilnehmer aus, die Medikamente einnehmen. Möglicherweise beeinflussen verschiedene Medikamente und Therapien die Wirkung der Probiotika. Jedoch wird in dieser Arbeit nicht der Einfluss der bisherigen Behandlung auf die Wirkung der probiotischen Behandlung untersucht. In Zukunft sollten mehr Studien durchgeführt werden, in denen die Kombination von Probiotika und pharmakologischer oder nicht-pharmakologischer Therapie mit einer alleinigen probiotischen Therapie verglichen werden (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019).

Die Diagnosekriterien stimmen in einigen Punkten überein, aber es gibt viele Unterschiede. Teilnehmer mussten eine depressive Episode oder depressive Symptome aufweisen, jedoch gibt es keine einheitlichen Einschlusskriterien zwischen den Studien. Reininghaus schloss Patienten mit depressiver Episode laut M.I.N.I ein, Chahwan forderte BDI-II Werte von mindestens 12 und Schaub legte HAM-D Werte über sieben oder die ICD-10 Diagnose F31.3-F34 als Einschlusskriterium fest (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019).

Das Einschlusskriterium des Alters von mindestens 18 Jahren ist bei allen Studien gefordert. Das Alter der Teilnehmer ist schwer vergleichbar, weil manche Studien nur das Durchschnittsalter der Teilnehmer angeben. In dieser Arbeit wurden Erwachsene eingeschlossen, wohingegen Studien, die ausschließlich Studenten oder ältere Menschen in die Stichprobe aufgenommen haben, ausgeschlossen wurden. Ausschlusskriterien von Reininghaus, Chahwan und Schaub stimmen in folgenden Punkten überein: Teilnehmer durften keine Erkrankungen wie Krebs, Infektionen oder psychische Komorbiditäten aufweisen. Stillende und Schwangere werden ebenso ausgeschlossen. Reininghaus und Chahwan schlossen Teilnehmer aus, die Präbiotika oder Antibiotika zu sich nehmen oder vor der Studie zu sich genommen haben. Sie nennen beide eine akute Suizidgefahr als Ausschlusskriterium. Schaub nennt diese Punkte nicht in den Ausschlusskriterien (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019). Jede Studie hat also individuelle Ein- und Ausschlusskriterien, was zu unterschiedlichen Studienteilnehmern führen und die Ergebnisse beeinflussen könnte.

Limitationen der Studie von Reininghaus sind die stationäre Aufnahme, die eine Veränderung der gewohnten Ernährung mit sich bringt. Ob die Ernährung oder die Intervention mit Probiotika die Ergebnisse verursacht hat, kann man nicht sagen. Auch Schaub führte eine stationäre Studie durch. Die Teilnehmer in der Studie von Chahwan nehmen das Supplement selbstständig ein, was zu möglichen Fehlern führen könnte (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019).

Alle drei Studien untersuchten die probiotische Supplementation unter Ausschluss probiotischer Lebensmittel. Letzteres ist ein weiterer Forschungsbereich für die Zukunft.

Insgesamt sind die Studien in ihrer Methodik zielführend, da sie die Parameter untersucht, die zur Beantwortung der Fragestellung in dieser Arbeit benötigt werden. Die Art der Diagnose sowie Ein- und Ausschlusskriterien sollten in zukünftigen Studien einheitlicher festgelegt und der Einfluss der kombinierten Behandlung erforscht werden. Außerdem muss die Studiendauer verlängert und Stichproben vergrößert werden, damit langfristige Aussagen zum psychischen Krankheitsbild nach der Adaption des Darms und Mikrobioms getroffen werden können.

5.2 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studien diskutiert und in die aktuelle Studienlage eingeordnet. Vorgehend wurden Limitationen der Methodik beschrieben, die Auswirkungen auf die Ergebnisse haben könnten. Im Kapitel Handlungsempfehlungen werden Vorschläge formuliert, wie Probiotika in der Wissenschaft weiter erforscht werden sollten und wie eine Umsetzung in die therapeutische Praxis in Zukunft aussehen kann.

In den Studien wurden die depressive Symptomatik und Veränderungen des Darmmikrobioms untersucht. Alle drei Studien untersuchten die Alpha- und Beta-Diversität. Die Fragebögen zur Einschätzung der Symptome unterschieden sich voneinander. Reininghaus stellte keine Hypothese auf. Chahwan erwartete, dass eine Behandlung mit Probiotika depressive Symptome verringert. Vermutet wurde auch, dass die Patienten mit milder Depression besser reagieren. Außerdem sollte sich das Mikrobiom von depressiven und nicht depressiven Teilnehmern unterscheiden und die Intervention Veränderungen der psychischen Untersuchungen ergeben. Das probiotische Supplement, was verwendet wurde, zeigte in vorherigen Mausversuchen eine Verbesserung depressiven Verhaltens. Schaub stellte die Hypothesen auf, dass Probiotika depressive Symptome nach einer Einnahme von vier Wochen verbessern und dass diese Verbesserung vier Wochen nach der Intervention weiterhin anhält. Eine höhere Diversität des Mikrobioms in der Probiotika-Gruppe sowie eine Veränderung der bakteriellen Gemeinschaft zu mehr Bakterien der Enterotypen *Prevotella* und weniger der Enterotypen *Bacteroides 2* wurden erwartet (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019).

Symptome

Die Symptome der Teilnehmer wurden in jeder Studie mittels unterschiedlichen Messskalen gemessen. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, wären einheitliche Skalen nötig. Die Symptome (BDI-II-Werte) nahmen in der Studie von Reininghaus bei beiden Gruppen ab. Das lässt darauf schließen, dass die Verbesserung nicht aufgrund von den Probiotika entstanden ist. Keine der Skalen (HAM-D, BDI-II, GSI, PST, PSDI, SCL-90-R) wiesen signifikante Veränderung im Lauf der Zeit zwischen den Gruppen auf, was bedeutet, dass die Schwere der Symptome und der grundlegende psychische Stress sich nicht verändert haben.

Ergebnisse von Chahwan zeigten, dass es auch hier keinen signifikanten Gruppeneffekt für die Skalen DASS-21 und BDI-II, also für depressive Symptome, gibt. Es wurde anfangs erwartet, dass die Probiotika-Gabe eine stärkere Reduzierung der Symptome zur Folge hat, was nicht bestätigt wurde.

Die antientzündliche und immunregulierende Wirkung und Regulierung der HPA-Achse durch die Gabe von Probiotika, die Chahwan beschreibt, scheinen sich nicht auf die Symptome auszuwirken. Es gab signifikante Veränderungen in der Art der Diagnose von Anfang bis Ende der Intervention. Außerdem konnte insgesamt eine Veränderung in der Probiotika-Gruppe von mehr klinischen Diagnosen zu weniger Diagnosen überhaupt erkannt werden. In der Gruppe schwere Depression + Probiotika veränderten sich die Diagnosen von größtenteils klinischen zu subklinischen Diagnosen. Dagegen konnten keine signifikanten Veränderungen in der mild / moderat Gruppe und auch nicht in der Placebo-Gruppe erkannt werden, was auf eine starke Wirkung der Probiotika auf schwere Depression vermuten lässt. In der aufgestellten Hypothese wurde eine stärkere Wirkung auf eine leichte Depression erwartet. Die Ergebnisse der Placebo-Gruppe bestätigen, dass der Effekt der veränderten Diagnose durch die Probiotika-Gabe entstanden ist (Chahwan et al., 2019).

In der Studie von Schaub gab es eine stärkere Reduzierung der Symptome laut HAM-D-Werten in der Probiotika-Gruppe. Dieser Effekt konnte auch bei der Nachuntersuchung noch nachgewiesen werden. Die Symptome nahmen allgemein in beiden Gruppen ab. Somit wurden auch in der Placebo-Gruppe Verbesserungen erzielt, was in der Hypothese anders erwartet wurde. Hier wurde nur die Verbesserung der Symptome in der Probiotika-Gruppe erwartet (Schaub et al., 2022)

Das bedeutet, dass Reininghaus und Schaub eine Symptomverringering in den Gruppen erkennen konnten, die das probiotische Supplement erhielten, aber auch in den Gruppen, die das Placebo-Supplement bekamen. Einerseits kann das an dem Placebo-Effekt liegen, es könnte aber auch zeigen, dass die probiotische Gabe nicht zur Verbesserung der Symptome beigetragen hat. Eine Ausnahme stellen die HAM-D-Werte in Schaub's Studie dar, die in der Probiotika-Gruppe wie erwartet stärker abnahmen. Eine mögliche Erklärung der Symptomverringering beider Gruppen ist die Routine, die mit der Einnahme und den Terminen einhergeht. Chahwan erläutert, dass Routinen und die Teilnahme an geplanten Aktivitäten einen förderlichen Effekt auf die Reduzierung depressiver Symptome haben können (Chahwan et al., 2019). Die Studie von Chahwan bestätigt, dass die Verbesserung der Symptome nicht eindeutig bewiesen werden kann, denn beide Gruppen zeigten keine Verbesserung der Skalen BDI-II und DASS-21. Jedoch zeigte die Probiotika-Gruppe eine stärkere Veränderung der Diagnose. Somit muss weiter untersucht werden, ob Probiotika tatsächlich verantwortlich für eine Symptomverbesserung bei Depressionen sind. Aus den Studienergebnissen kann nicht eindeutig gesagt werden, ob dies der Fall ist.

Mikrobiom

Da Studien eine veränderte Zusammensetzung des Mikrobioms zwischen Gesunden und depressiven Patienten belegten (Schneider et al, 2023), wird hier nun diskutiert, ob diese Unterschiede durch Probiotika beeinflusst werden können.

Untersuchungen des Darmmikrobioms in der Studie von Reininghaus ergaben einen signifikanten Anstieg der Beta-Diversität in der Probiotika-Gruppe. Dieser wurde bereits eine Woche nach Beginn der Studie erkannt. Schaub bestätigt die Ergebnisse von Reininghaus. Auch in dieser Studie wurde die Beta-Diversität signifikant zwischen den Gruppen verändert. Chahwan konnte keine Veränderung der Beta-Diversität feststellen. Chahwan's Annahme, dass Medikamente die Ergebnisse durch ihre antimikrobielle Wirkung beeinflussen können, wird hier nicht bestätigt. Denn Chahwan's Studie ohne die Gabe von Medikamenten bewirkte keine Veränderung des Darmmikrobioms, wohingegen die anderen beiden Studien mit Medikation eine veränderte Beta-Diversität aufwiesen. Der Einfluss von Medikamenten auf die Wirkung von Probiotika muss weiter erforscht werden (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019).

Eindeutige Ergebnisse brachten die Studien bezüglich der Alpha-Diversität. Reininghaus, Chahwan und Schaub konnten keine signifikante Veränderung im Lauf der Zeit zwischen den Gruppen erkennen. (Schaub et al., 2022; Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019). Das bedeutet, dass die Vielfalt der Mikrobiota einer Taxa durch die probiotische Gabe nicht verändert wird, wohingegen die Beta-Diversität, also die Unterschiede der Zusammensetzung zwischen verschiedener Taxa, laut Reininghaus und Schaub beeinflusst wird.

Neben der Alpha- und Beta-Diversität wurden in jeder Studie weitere Parameter untersucht. In der Studie von Reininghaus gab es einen signifikanten Anstieg von *Ruminococcus gnavreus* in der Probiotika-Gruppe bereits nach einer Woche. *Coproccus 3* stieg in der Probiotika-Gruppe nach 28 Tagen ebenfalls signifikant an. Das Bakterium *Coproccus* wird mit einer höheren Lebensqualität assoziiert und es kommt bei depressiven Patienten in geringen Mengen vor, weshalb der Anstieg durch Probiotika eine wichtige Erkenntnis für die Therapie von Depressionen darstellt (Reininghaus et al., 2020). Eine andere Studie bestätigte, dass *Ruminococcus*-Bakterien bei depressiv erkrankten Menschen erschöpft sind. In Studien in Vitro werden Entzündungen vermindert, es sind jedoch weitere Studien nötig, um diese Erkenntnisse zu bestätigen (Chahwan et al., 2019). Die Bakterien *Ruminococcus gnavreus* und *Coproccus 3* produzieren das antientzündliche Butyrat, welches besagte

höhere Lebensqualität mit sich bringt. Schneider bestätigt die Ergebnisse von Reininghaus und Chahwan, dass das Vorkommen dieser Bakterien, bei depressiven Menschen abnimmt (Schneider et al., 2023).

In dem Supplement der Studie von Reininghaus wurden Stämme von Lactobazillus und Bifidobakterium eingesetzt, da diese in vorherigen Studien eine positive Wirkung auf die psychische Gesundheit zeigten (Reininghaus et al., 2020). Jedoch wurde kein Anstieg dieser im Darmmikrobiom erkannt. Es wird vermutet, dass die Wirkung auf die Symptome ohne Veränderung des Vorkommens von Lactobazillus und Bifidobakterium im Mikrobiom einsetzt.

Chahwan wies keine signifikante Veränderung des Vorkommens von Lactobazillus Genus und Bifidobakteria Genus im Verlauf der Intervention in der Probiotika-Gruppe auf. Ein Anstieg von Bifidobakterien würde die Stressreaktion normalisieren, welche bei Depressionen ursächlich ist. Lactobazillus Genus wurde nicht in den Gendaten der Untersuchungen erkannt, daher konnte die Signifikanz nicht getestet werden. Ruminococcus zeigte signifikant positive Korrelationen zu DASS-21-Werten. Das bedeutet, dass durch den Anstieg des Bakteriums Ruminococcus auch die Werte der Skala bezüglich Depression, Angst und Stress ansteigen. Hier kann also keine Symptomverbesserung aufgrund der Modifizierung des Mikrobioms festgestellt werden (Chahwan et al., 2019).

Schaub erkannte signifikant mehr Lactobazillus in der Probiotika-Gruppe und signifikant negative Assoziationen mit HAM-D und BDI-Werten. Negative Assoziation bedeutet, dass der Anstieg einer Variablen das Sinken der anderen Variablen verursacht. In der Placebo-Gruppe kamen bei der Nachuntersuchung mehr Ruminococcus und Lachnospiraceae vor, wohingegen das Vorkommen von Prevotella sank. Die Grundzusammensetzung veränderte sich jedoch nicht zwischen den Gruppen im Verlauf der Zeit (Schaub et al., 2022).

Zonulin, ein Marker für die Funktion der Darmbarriere, zeigte keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen im Verlauf der Zeit. Da die Darmbarriere wichtig ist, um das Gehirn vor dem Eintritt entzündungsfördernder Zytokine zu schützen, scheint die Gabe von Probiotika diese Ursache von Depressionen nicht positiv zu beeinflussen. Auch die Interleukine-17 spielen eine Rolle in der Integrität der Darmbarriere. Im Gegensatz zu Zonulin wurden diese durch die Studie in der Probiotika-Gruppe hochreguliert (Reininghaus et al., 2020). Die Vermutung von Sanchez, dass die Gabe von Probiotika eine Verbesserung der Barrierefunktion zur Folge hat, kann nicht bestätigt oder widerlegt werden (Sanchez et al., 2017).

Schaubs Annahme, dass nach der Intervention weniger *Bacteroides* 2 und mehr Bakterien des Enterotypen *Prevotella* durch die Gabe von Probiotika vorkommen, konnte nicht bestätigt werden. Aber die Probiotika ermöglichten eine Aufrechterhaltung der Diversität. Es wurde erwartet dass die probiotische Supplementation eine höhere Diversität mit sich bringt. Die Diversität wurde erhalten, aber nicht verändert (Schaub et al., 2022).

Zusammenhang des Mikrobioms und depressiver Symptome

Alles in allem gab es signifikante Veränderungen der Beta-Diversität laut Reininghaus und Schaub. Chahwan konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen. Die Alpha Diversität hat sich in keiner der Studien verändert. Das Vorkommen von *Lactobazillus* stieg nur in der Studie von Schaub an. Reininghaus und Chahwan erkannten keine signifikante Veränderung. Schaub stellte außerdem eine negative Korrelation des Anstiegs der *Lactobazillen* mit HAM-D und BDI-II-Werten fest, was auf positive Auswirkungen auf das Mikrobiom und folglich auf die Symptome schließen lässt. Die Symptome sinken in den Studien von Reininghaus und Schaub bei beiden Gruppen, wobei Schaub eine stärkere Abnahme der Symptome mittels HAM-D-Werte aufweist. Außerdem spricht die Erhöhung von *Ruminococcus gauvreauii* und *Coproccus* 3 in der Studie von Reininghaus für die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Mikrobiom und Symptomatik. Diese Bakterien scheinen bei depressiven Patienten erschöpft zu sein. Sie werden mit höherer Lebensqualität assoziiert und sind in geringen Mengen im Mikrobiom depressiver Menschen zu finden. *Ruminococcus gauvreauii* könnte Entzündungen vermindern. Da die Entzündungsreaktion eine Rolle in der Pathophysiologie von Depressionen spielt, ist dies eine wichtige Erkenntnis (Chahwan et al., 2019).

Gegen die Ursache-Wirkungs-Beziehung spricht die Verbesserung der Symptome in den Placebo-Gruppen. Die Probiotika und deren Einfluss auf das Mikrobiom sind hier eventuell nicht ursächlich für Symptomveränderungen, da das Placebo Supplement keine physiologischen Auswirkungen auf das Mikrobiom hat, Symptome aber trotzdem verbessert wurden. Die Vermutung der positiven Auswirkung von Routinen oder des Placebo-Effekts könnte demnach als Ursache der Verbesserung der Symptome gesehen werden. Außerdem verändern sich nicht in allen Studien die gleichen Bakterien-Gattungen, daher können keine gesicherten Aussagen darüber getroffen werden, welches Bakterium also verantwortlich für eine verbesserte Symptomatik sein könnte. Der Anstieg von DASS-21-Werten aufgrund der Erhöhung von *Ruminococcus*-Bakterien ist widersprüchlich zur Erhöhung der Lebensqualität, die durch das Vorkommen dieser Gattung vermutet wird (Chahwan et al., 2019). Auch das Ausbleiben der Veränderung bezüglich Zonulin ist eine wichtige Erkenntnis. Die Darmbarriere wird demnach nicht beeinflusst (Reininghaus et al., 2020).

Im Kontext der aktuellen Forschung können Ergebnisse von Meta-Analysen unterstützt werden. Die allgemeine Vermutung von Alli, Mörkl und Liu, dass Probiotika depressive Symptome verringern, wird durch Reininghaus und Schaub weiterhin unterstützt, jedoch nicht belegt. Denn die Placebo-Gruppen zeigten ebenfalls verbesserte Symptome. Meta-Analysen stellten fest, dass Probiotika eventuell die BGM beeinflusst und möglicherweise einen Einfluss auf Symptome einer Depression haben (Alli et al., 2022; Mörkl et al., 2020). Diese Punkte können durch die Ergebnisse der Studien weiter unterstützt werden, denn die Beta-Diversität, Lactobazillus und Coprococcus stiegen in den verschiedenen Studien an, aber auch hier fehlen einheitliche Ergebnisse zur Validierung.

Die Frage „Gibt es eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen der Modifizierung des Mikrobioms und der Verbesserung depressiver Symptomatik?“ kann in dieser Arbeit nicht endgültig beantwortet werden. Es kann vermutet werden, dass es eine Beziehung gibt. Es gibt Hinweise auf die Verbesserung der Symptome durch die Modifizierung des Mikrobioms. Chahwan zeigt Ergebnisse, in denen weder die Symptomatik mittels BDI-II oder DASS-21 noch das Mikrobiom mittels Alpha- und Beta-Diversität, den Lactobazillen und Bifidobakterien verändern, wie ursprünglich erwartet. Diese Studie steht den Ergebnissen von Reininghaus entgegen. Schaub zeigt einen Anstieg von Lactobazillus und eine signifikant negative Korrelation dieses Anstiegs mit HAM-D und BDI-II-Werten. Dies spricht für die Ursache-Wirkungs-Beziehung.

Drei Studien bieten zu wenig Material, um gesicherte Aussagen treffen zu können. Zukünftige Studien können weitere Ergebnisse erbringen. Die Signifikanz der Studien ist unterschiedlich. Schaub's Ergebnisse sind sehr signifikant, da ein Großteil der P-Werte unter 0,05 liegt. Drei Ergebnisse sind nicht signifikant ($>0,05$) und zu drei Ergebnissen wurden keine Signifikanzwerte angegeben. Chahwan konnte nur zwei signifikante Ergebnisse feststellen. Reininghaus konnte ebenfalls wenig signifikante Ergebnisse herausstellen. Auch hier fehlen häufig die Werte. Auf signifikanz-Werte konnte nicht immer zugegriffen werden, da benötigte Dokumente lizenziert sind.

Um die hohe Krankheitslast und Arbeitsunfähigkeit, die mit Depressionen einhergehen, zu verringern, sollte an der Forschung und Implementierung neuer Therapien in Leitlinien gearbeitet werden. Im folgenden Kapitel werden daher Handlungsempfehlungen formuliert.

5.3 Ableitung von Handlungsempfehlungen

Dieses Kapitel legt dar, welche Handlungsempfehlungen aus den Ergebnissen und der Diskussion abgeleitet werden können. Es werden Empfehlungen für die Wissenschaft und Forschung sowie für die therapeutische Praxis gegeben.

Handlungsempfehlungen für die Wissenschaft und Forschung

Diese Arbeit hat herausgestellt, dass es Hinweise auf die Verbesserung der Symptome infolge der Modifizierung des Mikrobioms gibt. Es liegt eine mangelnde Studienlage über die Ursache-Wirkungs-Beziehung des Mikrobioms und der Verbesserung depressiver Symptome vor. Mit zukünftiger Forschung könnten konträre Ergebnisse erklärt und aufgestellte Vermutungen gesichert oder widerlegt werden. Wenn dies erfolgt ist, können die Handlungsempfehlungen in die therapeutische Praxis umgesetzt werden.

Wie die Limitationen der untersuchten Studien gezeigt haben, fehlen weitere Studien, die über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, um langfristige Auswirkungen von Probiotika besser einschätzen zu können und herauszufinden, ob Effekte nach längerer Zeit einsetzen oder wieder nachlassen. Eine größere Stichprobe sollte angestrebt werden. Einerseits aufgrund der Abbruchquote der Teilnehmer, andererseits um differenzierte Ergebnisse zu erlangen. Auch der Einfluss der bisherigen Behandlung sollte erforscht werden. Welche Medikation welchen Einfluss auf die Wirkung von Probiotika bei Depressionen hat, ist ein wichtiger Forschungsbereich, da die alleinige Gabe von Probiotika noch wenig erforscht wurde. Die multifaktoriellen Ursachen einer Depression könnten eine Kombination von Therapien benötigen. Ob die pharmakologische Therapie die probiotische Supplementation unterstützt oder verschlechtert, sollte untersucht werden. Außerdem könnte untersucht werden, ob Männer und Frauen unterschiedliche Reaktionen auf die probiotische Behandlung bei Depressionen zeigen. Neben dem Forschungsbereich der probiotischen Supplementation können außerdem probiotische Lebensmittel und Präbiotika in Studien mit einbezogen werden. Es wäre von Vorteil, wenn Studien zu diesem Thema einheitliche Diagnosekriterien und Rahmenbedingungen (stationär, Zeitraum, Ein- und Ausschlusskriterien) bieten. Die Dosierung der probiotischen Supplemente und der Einfluss auf Depressionen sollte erforscht werden. Es fehlen insgesamt mehr Studien zur Sicherung der Ergebnisse bezüglich der Symptomverbesserung durch Probiotika, da diese noch nicht ausreichend validiert wurden. Zukünftige Arbeiten sollten die Prävention und den Einfluss verschiedener Schweregrade von Depression auf den Behandlungserfolg untersuchen. Weitere Forschung könnte dem Einfluss von Probiotika auf die Hormone Serotonin, Dopamin, IGF, Leptin, Ghrelin und den Signalstoff BDNF erforschen.

Handlungsempfehlungen für die therapeutische Praxis

Die Umsetzung in die therapeutische Praxis ist noch nicht erfolgt. Das liegt daran, dass genaue Zusammenhänge von Depressionen, dem Darmmikrobiom und der probiotischen Therapie noch erforscht werden. Multiplikatoren müssen die Relevanz der nicht-pharmakologischen Therapie erkennen. Ökotrophologen und Ernährungstherapeuten sollten in die Behandlungsleitlinie aufgenommen werden. Die Zusammenarbeit interdisziplinärer Fachkräfte ist wichtig, da das Problem der nicht erfolgreichen Behandlung behoben werden muss. Leitlinien bezüglich Depressionen und Ernährung können erst bei eindeutiger Studienlage angepasst werden. Dies ist noch nicht möglich. In Universitäten wird das neueste Wissen in den jeweiligen Studiengängen vermittelt, um kompetente Fachkräfte auszubilden. Im Bereich der Depression und der probiotischen Therapie könnten die Modulhandbücher der Studiengänge Psychologie, Ökotrophologie und weiterer ernährungsbezogener Studiengänge sowie Medizin ergänzt werden. In der Ökotrophologie kann Wissen über die Chancen von Probiotika bei Depressionen im Rahmen der Humanbiologie und Diätetik vermittelt werden. Allerdings sollte auch dies erst erfolgen, wenn Daten und Ergebnisse bewiesen sind. Auch im Medizinstudium ist es wichtig, nicht-pharmakologische Ansätze zu vermitteln, da Ärzte oft die ersten Ansprechpartner für betroffene Patienten sind. Eine Option, das neue Wissen in die Praxis umzusetzen, sind Weiterbildungen für psychologische Fachkräfte.

5.4 Limitationen dieser Arbeit

In diesem Kapitel werden die Limitationen der vorliegenden Arbeit beschrieben und es wird erläutert, welche Auswirkungen sie auf die Ergebnisse haben.

Es konnten nur drei Studien eingeschlossen werden, die sowohl Veränderungen des Mikrobioms inklusive Alpha- und Beta-Diversität als auch Veränderungen der Symptomatik beinhalten. Generell steigt die Zahl der Veröffentlichung von Studien in den letzten Jahren deutlich an. Aber es fehlen genügend Studien, die Erkenntnisse auch langfristig bestätigen und konträre Ergebnisse erklären können. Die Kürze der Arbeit limitiert umfassendere Ergebnisse, welche beispielsweise den Einfluss der Medikation auf die Ergebnisse einbezieht. Die Methode der Literaturrecherche bringt keine neuen Forschungserkenntnisse, sondern liefert einen Vergleich bestehender Studien, mit dem Versuch, neue Erkenntnisse zu erschließen. Es ist zu beachten, dass die Komplexität der Erkrankung Depression in dieser Arbeit im Rahmen des Ökotrophologie-Studiums nur oberflächlich beleuchtet werden kann. Zu beachten ist, dass an der Studie von Chahwan eine Autorin mitgearbeitet hat, die bei Windclove Probiotics arbeitet. Von dieser Marke ist die probiotische Supplementation, die verwendet wurde. Die anderen beiden Studien geben keinen Interessenkonflikt an.

6. Fazit

Die vorliegende Arbeit hat die Fragestellung untersucht, ob es eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen der Modifizierung des Mikrobioms und der Verbesserung depressiver Symptomatik gibt. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass es möglicherweise eine Ursache-Wirkungsbeziehung gibt. Jedoch kann keine definitive Aussage darüber getroffen werden, denn die vorliegenden Studien widersprechen sich in ihren Ergebnissen. Aufgrund der Erhöhung der Beta-Diversität und der Symptomverbesserung in den Studien von Reininghaus und Schaub wird eine Ursache-Wirkungsbeziehung vermutet. Auch die negative Korrelation von HAM-D- und BDI-II-Werten aufgrund des Anstieges von Lactobazillus sowie die stärkere Verbesserung der HAM-D-Werte in der Probiotika-Gruppe in Schaub's Studie deuten darauf hin. Aufgrund der Symptomverbesserung der Placebo-Gruppen scheint die Modifizierung des Mikrobioms durch Probiotika keine Ursache der Symptomverbesserung bei Depressionen zu sein. Das Ausbleiben einer Veränderung der Bifidobakterien in Chahwan's Studie und die positive Korrelation der DASS-21-Werte mit dem Anstieg von Ruminococcus-Bakterien lässt ebenfalls vermuten, dass es keine Ursache-Wirkungs-Beziehung gibt.

Literaturverzeichnis

- Adak, A. & Khan, M. R. (2019) An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76, 473-493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4
- Alli, S. R., Gorbovszkaya, I., Liu, J. C. W., Kolla, N. J., Brown, L. & Müller, D. J. (2022). The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 4494. doi: 10.3390/ijms23094494
- Baghai, T. C. & Rupprecht, R. (2015). Dickdarmmikrobiom, Stressregulation, Inflammation und Psyche. *DNP - der Neurologe & Psychiater*, 16(9), 30-34. doi: 10.1007/s15202-015-0891-5
- Biesalski, H. K., Bischoff, S. C., Pierlich, M. & Weimann, A. (2018). *Ernährungsmedizin*. Stuttgart: Thieme.
- Brandt, M. (2022). Kranke Psyche: Höchststand bei Fehltagen im Jahr 2021. Statista. <https://de.statista.com/infografik/18813/krankschreibungen-wegen-psychischer-erkrankungen-in-deutschland/>
- Bremner, J. D., Moazzami, K., Wittbrodt, M. T., Nye, J. A., Lima, B. B., Gillespie, C. F., Rapaport, M. H., Pearce, B. D., Shah, A. J. & Vaccarino, V. (2020). Diet, stress and mental health. *Nutrients*, 12, 2428. doi: 10.3390/nu12082428
- Brigitta, B. (2002). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4(1), 7-20. doi: 10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy
- Broich, K. (2022). ICD-10-GM Version 2023. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/>
- Chahwan, B., Kwan, S., Isik, A., Van Hemert, S., Burke, C. & Roberts, L. (2019). Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of affective disorders*, 253, 317-326. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.097
- Chudzik, A., Orzylowska, A., Rola, R. & Stanisiz, G. J. (2021). Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: modulation of the brain-gut-microbiome axis. *biomolecules*, 11, 1000. doi: 10.3390/biom11071000
- Dattani, S., Ritchie, H. & Roser, M. (2021). Mental Health. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/mental-health>
- Burg, F. (2021). Corona-Pandemie führt zu Übersterblichkeit in Deutschland. Destatis. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/12/PD21_563_12.html

- Drevets, W. C., Wittenberg, G. M., Bullmore, E. T. & Manji, H. K. (2022). Immune targets for therapeutic development in depression: towards precision medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21, 224-244. doi: 10.1038/s41573-021-00368-1
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C. & Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 303(1), 47-53. doi: 10.1001/jama.2009.1943
- Goodwin, G. M. & Stein, D. J. (2021). Generalised anxiety disorder and depression: contemporary treatment approaches. *Advances in Therapy*, 38, 45-51. doi: 10.1007/s12325-021-01859-8
- Gupta, S. K. (2011) Intention-to-treat concept: a review. *Perspectives in clinical research*. 2(3), 109-112. doi: 10.4103/2229-3485.83221
- Hegerl, U. (o.J.a). Wie entsteht eine Depression? Stiftung Deutsche Depressionshilfe und Suizidprävention. <https://www.deutsche-depressionshilfe.de/depression-infos-und-hilfe/ursachen-und-ausloeser>
- Hegerl, U. (o.J.b) Was ist eine Depression? Stiftung Deutsche Depressionshilfe und Suizidprävention. <https://www.deutsche-depressionshilfe.de/depression-infos-und-hilfe/was-ist-eine-depression>
- Hills Jr., R. D., Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C. & Theberge, C. R. (2019). Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 11, 1613. doi: 10.3390/nu11071613
- Karakula-Juchnowicz, H., Rog, J., Juchnowicz, D., Loniewski, I., Skonieczna-Żydecka, K., Krukow, P., Futyma-Jedrzejewska, M. & Kaczmarczyk, M. (2019). The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study). *Nutrition Journal*, 18(50). doi: 10.1186/s12937-019-0475-x
- Klimova, B., Novotny, M. & Valis, M. (2020). The impact of nutrition and intestinal microbiome on elderly depression - a systematic review. *Nutrients*, 12, 710. doi: 10.3390/nu12030710
- Knieps, F., & Pfaff, H. (2019). Psychische Gesundheit und Arbeit. *BKK Gesundheitsreport 2019*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Lang, U. E., Beglinger, C., Schweinfurth, N., Walter, M. & Borgwardt, S. (2015). Nutritional Aspects of Depression. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 37, 1029-1043. doi: 10.1159/000430229

- Li, Z., Ruan, M., Chen, J. & Fang, Y. (2021). Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neuroscience Bulletin*, 37(6), 863-880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3
- Lima-Ojeda, J. M., Rupprecht, R. & Baghai, T. C. (2020). Gut microbiota and depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis and microbiota-gut-brain axis. *Nervenarzt*, 91(12), 1108-1114. doi: 10.1007/s00115-020-01029-1
- Lindenthal, S. (2020). Wieviel Hirn steckt im Darm? *Zeitschrift für Chinesische Medizin*.
- Liu, R. T., Walsh, R. F. L. & Sheeshan, A. E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral reviews*, 102, 13-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023
- Maurer, D. M., Raymond, T. J. & Davis, B. N. (2018). Depression: screening and diagnosis. *American Family Physician*, 98(8), 508-515.
- Mörkl, S., Butler, M. I., Holl, A., Cryan, J. F. & Dinan, T. G. (2020). Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: focus on psychiatry. *Current Nutrition Reports*, 9, 171-182. doi: 10.1007/s13668-020-00313-5
- (o.J.). *Nationale Verzehrsstudie II Ergänzungsband zum Ergebnisbericht*. Max Rubner-Institut.
- Oei, T. P. S., Sawang, S., Goh, Y. W., Mukhtar, F. (2013). Using the depression anxiety stress scale 21 (DASS-21) across cultures. *International Journal of Psychology*, 48(6), 1018-1029. doi: 10.1080/00207594.2012.755535
- Our World in Data. (2019). Prevalence by mental and substance use disorder, World, 2019. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/grapher/prevalence-by-mental-and-substance-use-disorder>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P. & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372(71). doi: 10.1136/bmj.n71
- Parker, B. J., Wearsch, P. A., Veloo, A. C. M. & Rodriguez-Palacios, A. (2020). The genus *Alistipes*: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health. *Frontiers in immunology*, 11(906). doi: 10.3389/fimmu.2020.00906

- PubMed. (2022). PubMed overview. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>
- Radtke, R. (2023). Arbeitsunfähigkeitsfälle aufgrund psychischer Erkrankungen in Deutschland nach Geschlecht in den Jahren 1997 bis 2022. Statista. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/256962/umfrage/au-faelle-aufgrund-psychischer-erkrankungen-in-deutschland-nach-geschlecht/>
- Reininghaus, E. Z., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörkl, S., Bengesser, S. A., Fellendorf, F. T., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-Afschar, B., Schöggel, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V. S., Painold, A., Fitz, W., Brunnmayr, M., Rieger, A., Wagner-Skacel, J., Maget, A., Unterweger, R., Schwalsberger, K., Reininghaus, B., Lenger, M., Bastianissen, T. F. S. & Dalkner, N. (2020). PROVIT: supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression - a randomized controlled trial. *Nutrients*, 12, 3422. doi: 10.3390/nu12113422
- Saier, V. (2008). Lebensqualität nach komplexen Laparoskopischen Eingriffen am Ösophago-cardialen Übergang (Inaugural-Dissertation, Zahnheilkunde). Tübingen.
- Sanchez, M., Darimont, C., Panahi, S., Drapeau, V., Marelle, A., Taylor, V. H., Dore, J. & Tremblay, A. (2017). Effects of a diet-based weight reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency eating behaviour traits, and psychological behaviours in obese individuals. *Nutrients*, 9, 284. doi: 10.3390/nu9030284
- Schaub, A.-C., Schneider, E., Vazquez-Castellanos, J. F., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J. P. K., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A. & Lang, U. E. (2022). Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomised controlled trial. *Translational Psychiatry*, 12, 227. doi: 10.1038/s41398-022-01977-z
- Schneider, E., Doll, J. P. K., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Schaub, A.-C., Yamanbaeva, G., Varghese, N., Mählmann, L., Brand, S., Eckert, A., Borgwardt, S., Lang, U. E. & Schmidt, A. (2023). Effect on short-term, high-dose probiotic supplementation on cognition, related brain functions and BDNF in patients with depression: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 18;48(1). doi: 10.1503/jpn.220117
- Schneider, F., Härter, M. (2017). Unipolare Depression. *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie 2. Auflage AWMF-Register-Nr.:nvl-005*.
- Schulze, J. (2014) Humanes Mikrobiom - wie Mensch und Mikrobe zusammenwirken. *Deutsche Heilpraktiker Zeitschrift*, 9, 4-11. doi: 10.1055/s-0034-1396949

- Sheeshan, D. V., Lecrubier, Y., Sheeshan, H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R. & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(20), 22-33.
- Sikora, M., Stec, A., Chrabaszcz, M., Knot, A., Waskiel-Burnat, A., Rakowska, A., Olszewska, M. & Rudnicka, L. (2020). Gut Microbiome in psoriasis: an updated review. *Pathogens*, 9, 463. doi: 10.3390/pathogens9060463
- Steer, R. A., Beck, A. T. (1997) Beck Anxiety Inventory. In C. P. Zalaquett & R. J. Wood (Eds.), *Evaluating stress: A book of resources* (pp. 23–40). Scarecrow Education.
- Sun, L.-J., Li, J.-N. & Nie, Y.-Z. (2020). Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chinese Medical Journal*, 133(7), 826-833. doi: 10.1097/CM9.0000000000000706
- Svedlund, J., (1988). GSRS- a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive diseases and sciences*, 33(2), 129-134. doi: 10.1007/BF01535722
- Sydemann, S. (2018). State-Trait Anxiety Inventory. In: Zeigler-Hill, V., Shackelford, T. (eds) *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28099-8_950-1
- Tarutani, S., Omori, M., Ido, Y., Yano, M., Komatsu, T. & Okamura, T. (2022). Effects of 4G-beta-D-Galactosylsucrose in patients with depression: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group comparative study. *Journal of Psychiatric Research* 148, 110-120. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.01.059
- Ullah, H., Ayesha, K., Rengasamy, K. R. R., Di Minno, A., Sacchi, R. & Daglia, M. (2022). The efficacy of S-adenosyl methionine and probiotic supplementation on depression: a synergistic approach. *nutrients*, 14, 2751. doi: 10.3390/nu14132751
- Un-Nisa, A., Khan, A., Zakria, M., Siraj, S., Ullah, S., Tipu, M. K., Ikram, M. & Kim, M. O. (2022). Updates of the role of probiotics against different health issues: Focus on Lactobacillus. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 142. doi: 10.3390/ijms24010142
- Wittchen, H.-U., Jacobi, F., Klose, M., & Livia, R. (2010). Depressive Erkrankungen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 51*. Berlin: Robert Koch Institut.
- World Health Organization. (2023). Depressive disorder (depression). World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Yamanbaeva, G., Schaub , A.-C., Schneider , E., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J. P. K., Mähmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Lang, U. E. & Schmidt , A. (2023). Effects of a probiotic add-on treatment on fronto-limbic brain structure, function, and perfusion in depression: secondary neuroimaging findings of a randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*, 324, 529-538. doi: 10.1016/j.jad.2022.12.142

Anhang

PRISMA-Schema Checkliste

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	I
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	VI-VII
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	1-2
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	2
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	-
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	19-20
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	-

Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	XVII
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	19-21
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	-
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	-
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	-
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	-
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	-

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	21

Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	24-26
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	-
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	-
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	34-42
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	34-36, 42
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	41-43
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Suchkombinationen und Treffer auf PubMed

#18	#1 OR #3 OR #5 AND #17 AND therapy Filter: 2013- 2023, Human, RCT, clinical study, clinical trial	64
#17	probiotics	21.208
#16	Treatment resistant depression	5.845
#15	Gut microbiota brain axis	2.098
#14	Gut hormones gut brain axis	525
#13	Gut microbiome probiotics	4.673
#12	Gut microbiotme bacteria	20.011
#11	Gut microbiome	29.444
#10	Depression pathophysiology	55.600
#9	Depression therapy nutrition	3.103
#8	Depression diagnostic cirteria dsm 5	3.519
#7	Depression diagnostic criteria	27.644
#6	Depression Therapy probiotics	331
#5	Depresssive episode	22.877
#4	Depression therapy	215.259
#3	Depressive	438.931
#2	Depression Definition	752
#1	Depression	51.051

Eidesstattliche Erklärung

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

Hamburg, den 16.06.2023



Svenja Liegert