

Diplomarbeit

Depression und Darmmikrobiom

Über die Wirkung von Probiotika auf depressive Symptome

eingereicht von

Franziska Cichini

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Sabrina Mörkl

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Annamaria Painold

Graz, 20.03.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 20.03.2019

Franziska Cichini, eh

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Major Depression	4
1.1.1	Allgemeine Grundlagen	4
1.1.2	Epidemiologie	5
1.1.3	Einteilung und Formen	6
1.1.4	Ursachen und Entstehung	8
1.1.5	Diagnosekriterien.....	14
1.1.6	Therapie	16
1.2	Darm und Gehirn.....	20
1.2.1	Darmmikrobiom	20
1.2.2	Mikrobieller Aufbau des Darmmikrobioms	21
1.2.3	Die Darm-Gehirn Achse	26
1.2.4	Probiotika und Psychobiotika	38
2	Material und Methoden.....	40
3	Ergebnisse – Resultate	42
3.1	Inkludierte Studien	42
3.1.1	Primäre und sekundäre Endergebnisse (Outcome measures).....	43
3.1.2	Charakteristika der inkludierten Studien	44
3.1.3	Verteilung nach Geschlecht der StudienteilnehmerInnen.....	46
3.2	Spezifikation der einzelnen Ergebnisse	46
3.2.1	Effekte der Probiotika auf Depression, Stimmung und kognitive Fähigkeiten.....	47
3.2.2	Effekte der Probiotika auf Stress und Angst.....	49
3.2.3	Effekte der Probiotika auf Laborwerte, Subgruppenanalyse.....	49
3.3	Einschätzung der Studienqualität (assessment of quality)	52
3.4	Forest Plot.....	53
4	Diskussion.....	54
4.1	Wirkung der Probiotika auf depressive Symptomatik	54
4.1.1	Tryptophanstoffwechsel.....	56
4.2	Das Darmmikrobiom in Gesundheit und Depression	59
4.2.1	Der Einfluss von Probiotika auf gesunde ProbandInnen	60
4.2.2	Veränderungen der Darmbakterien bei depressiven PatientInnen	60

4.3	Wirkung, Anwendung und Dosierung von Probiotika	62
4.3.1	Wirkungen von Probiotika.....	62
4.3.2	Anwendungen von Probiotika	63
4.3.3	Single Strain oder Multiple Strain Therapie?	65
4.3.4	Dosierung, Interventionsdauer und Verabreichung von Probiotika.....	65
4.3.5	Probiotika vs. Stuhltransplantation	66
4.4	Klinische Implikationen und Empfehlungen für die Praxis.....	69
4.5	Einschränkungen und Limitationen	71
4.6	Ausblick.....	72
5	Referenzen.....	74

Glossar und Abkürzungen

3HAA	3-Hydroxy Anthranilsäure
3-HAO	3-Hydroxyanthranilsäure Oxidase
3HKYN	3-Hydroxykynurenin
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HT3 Rezeptor	5-Hydroxytyramin-3 Rezeptor
5-HTTLPR Lokus	5-Hydroxytryptamintransporter-linked polymorphic region
AA	Anthranilsäure
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
AD	Antidepressiva
AMO	Anthranilate-3-Monooxygenase
AMP	antimikrobielle Peptide
ATP	Adenosintriphosphat
BAI	Beck Anxiety Inventory
BCAA	tryptophan/branch chain amino acids
BDI	Beck Depressions Inventar
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
cAMP	Zyklisches Adenosin Monophosphat
CAN	Central autonomic network
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
CCT	Craniale Computertomografie
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CFU	Colony forming unit
CGRP	Calcitonin gene-related Peptide
CI	Konfidenzintervall
CO ₂	Kohlendioxid
COMT	Kathecholamin-O-Methyltransferase
CREB1	cAMP response element binding protein 1
CRF	Corticotropin-releasing-factor
CRH	Cortikotropin-releasing-hormone
CRP	C-reaktives Protein
DASS	Depression Anxiety and Stress Scale
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNES	diffuses neuroendokrines System
EC	Enterochromaffine Zelle
EEC	Enteroendokrine Zelle (gut endocrine cell)

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
ENS	Enterisches Nervensystem
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FMT	Faecal microbiota transplantation
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GALT	gut-associated lymphatic tissue
GFM	Germ-free mice
GHQ	General Health Questionnaire
GIT	Gastrointestinaltrakt
GUS	β -Glucuronidase
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HOMA-IR	Homeostasis model-assessment-Insulin Resistance
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
Hs CRP	High sensitivity C-reaktives Protein
ICD-10	International Classification of Diseases
iCGI	Improved Clinical Global Impression Scale
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IEC	Intestinale epitheliale Zelle
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILF	Isolated lymphoid follicle
KAT	Kynurenin Aminotransferase
KMO	Kynureninmonooxygenase
KYN	Kynurenin
KYNA	Kynureninsäure
Lactobacillus sp.	Lactobacillus species
LPS	Lipopolysaccharid
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAMP	microbe-associated molecular patterns
MAO Hemmer	Monoaminoxidase Hemmer
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
MDD	Major Depressive Disorder
MHPG	3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol
MRT	Magnetresonanztomografie

N.vagus	Nervus vagus
NAD+	Nicotinamidadenindinukleotid
NaSSA	Noradrenalin-Serotonin-Modulatoren
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NDRI	Selektive Noradrenalin-/Dopamin Wiederaufnahme Inhibitoren
NLR	Nod-like-Receptor
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NTS	Nucleus tractus solitarius
NW	Nebenwirkung, Nebenwirkungen
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerase Kettenreaktion
PET	Positronenemissionstomografie
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
PLP	Pyridoxal-5-Phosphat
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptomatology
QPRT	Chinolinat-Phosphoribosyltransferase
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie, randomised controlled trial
REG11y	regenerating islet-derived protein 3y
RNA	Ribonukleinsäure
rRNA	Ribosomale Ribonukleinsäure
16S	16 Svedberg Unit
SCFA	short chain fatty acid
SES	Score of socioeconomic status
SMD	standardized mean difference
SPECT	Single-Photon-Emissionstomografie
SPF Mäuse	Specific pathogen free
Spp	Species pluralis
SSNRI	Selektive Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TAI	Test Anxiety Inventory
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TGFβ	tumor growth factor β
TLR	Toll-like receptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor Alpha
TRP	Tryptophan
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TSLP	thymic stromal lymphopoietin

VN	Vagusnerv
VNS	Vegetatives Nervensystem
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	6
Affektive Störungen werden in folgende Untergruppen eingeteilt: Die manische Episode, bipolar affektive Störungen, die Major Depression, anhaltende affektive Störungen (Dysthymia, Zykllothymia), depressive Anpassungsstörungen, die Minor Depression und organisch affektive Störungen (Möller et al., 2015: 92).	
Abbildung 2	8
Dargestellt ist eine kurze kategorische Übersicht über depressiogene Faktoren (Stressoren) und Resilienzfaktoren (protektive Faktoren) (Möller et al., 2015: 92–96;).	
Abbildung 3	8
In der multifaktoriellen Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen bildet das genetische Risiko die Basis. Psychosoziale Risikofaktoren (Persönlichkeit, Traumatisierung, soziale Isolation, Stress,...) und (neuro)-biologische Risikofaktoren fördern die Entstehung einer Major Depressive Disorder (MDD) (Möller et al., 2015: 94).	
Abbildung 4	16
Das multimodale Behandlungskonzept der Major Depressive Disorder (MDD) (Möller et al., 2015: 115).	
Abbildung 5	21
Dargestellt ist die strukturierte Einteilung des Bakterium <i>Escherichia coli</i> , um die Taxonomie zu veranschaulichen (Madigan et al., 2003: 357–365).	
Abbildung 6	27
Folgende Systeme sind Teil der bidirektionalen Kommunikation der Darm-Gehirn Achse. Veränderungen des Gastrointestinaltraktes, des Zentralnervensystems (ZNS), des enterischen Nervensystems (ENS) und des Immunsystems durch das Mikrobiom können zu Veränderungen des (a) Fettspeichers und des Energiehaushaltes, (b) der Barrierefunktion des Gastrointestinaltraktes, (c) zu geringgradiger Entzündung, (d) erhöhter Stressreaktivität und zu (e) verstärktem depressiogenen und ängstlichen Verhalten führen (Foster and McVey Neufeld, 2013).	
Abbildung 7	32
Der Vagusnerv kommuniziert entweder direkt oder indirekt mit dem Zentralnervensystem. Indirekte Informationen werden mithilfe der enteroendokrinen Zellen (EEC) vermittelt, direkte über afferente Vagusfasern. Nach Informationsweitergabe durch das central autonomic network (CAN) und Verarbeitung im zentralen Nervensystem (ZNS) können über efferente Fasern und tight junction reinforcement intestinale Entzündungsreaktionen und Permeabilität beeinflusst werden. Daneben gibt es auch eine unabhängige, bidirektionale Kommunikation (Bonaz et al., 2018).	

Abbildung 8	42
PRISMA Flussdiagramm der Literaturrecherche.	
Abbildung 9	46
Insgesamte Verteilung nach Geschlecht der StudienteilnehmerInnen. Von den 478 ProbandInnen, welche in den acht Studien untersucht wurden, sind 336, also 70.29% weiblich und 142, also 29.71% männlich.	
Abbildung 10	53
Dargestellt ist der Forest Plot der untersuchten Studien. Dabei wird die Effektivität der einzelnen Interventionen mittels standardized mean difference (SMD) untereinander verglichen.	
Abbildung 11	56
Übersicht über den Tryptophan- und Serotoninstoffwechsel, wobei auch Schlüsselenzyme wie Anthranilate-3-Monooxygenase (AMO), 3-Hydroxyanthranilsäure Oxidase (3-HAO), Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), Kynurenin Aminotransferase (KAT), Kynureninmonooxygenase (KMO), Chinolinat-Phosphoribosyltransferase (QPRT), Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) und Kofaktoren wie Pyridoxal-5-Phosphat (PLP), eine aktive Form von Pyridoxin (Vitamin B6), dargestellt werden (Kennedy et al., 2017; Rudzki et al., 2018). Serotonin (5-HT), Adenosintriphosphat (ATP), Nicotinamidadenindinukleotid (NAD+);	
Abbildung 12	61
Veränderungen des Darmmikrobioms bei einer Major Depressive Disorder (MDD). Links sind Bakterien aufgezählt, welche vermehrt im Darm einer an MDD erkrankten Person vorkommen, rechts solche, welche vermindert sind (Aizawa et al., 2016; Jiang et al., 2015).	
Abbildung 13	70
Mögliches adjuvantes Probiotikaschema, welches in der Therapie der Major Depressive Disorder (MDD) eingesetzt werden könnte. Eine fecal microbiota transplantation (FMT) ist eine Therapie, bei der fäkales Material eines gesunden Spenders in den Darm einer erkrankten Person transplantiert wird.	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	19
Übersicht über die Antidepressivaklassen (Ferguson, 2001; Möller et al., 2017: 1750–1766; Schneider, 2017: 350–357).	
Tabelle 2	23
Übersicht über die wichtigsten Klassen der <i>Firmicutes</i> , welche im Darmmikrobiom vorkommen (Arumugam et al., 2011; Euzéby, 1997; Gill et al., 2006; Kelly et al., 2015; Lapage, 1992; Mattarelli et al., 2014; Turnbaugh et al., 2007).	
Tabelle 3	23
Übersicht über die wichtigsten Ordnungen der <i>Bacteroidia</i> , welche im Darmmikrobiom vorkommen (Arumugam et al., 2011; Euzéby, 1997; Gill et al., 2006; Lapage, 1992; Turnbaugh et al., 2007).	
Tabelle 4	24
Übersicht über die Phyla der <i>Proteobakterien</i> , <i>Actinobakterien</i> , <i>Fusobakterien</i> und <i>Verucomicrobia</i> (Arumugam et al., 2011; Euzéby, 1997; Gill et al., 2006; Lapage, 1992; Mattarelli et al., 2014; Turnbaugh et al., 2007).	
Tabelle 5	39
Kurzübersicht über die am Häufigsten verwendeten Probiotika (Collins et al., 1998; Fuller, 2012; Kelly et al., 2015).	
Tabelle 6	44
Charakteristika der inkludierten Studien.	
Tabelle 7	52
Publikationsbias, Risk of bias.	

Zusammenfassung

Hintergrund Das Darmmikrobiom, also die Gesamtheit des genetischen Materials aller Darmbakterien, hat immensen Einfluss auf die Gesundheit des Wirtes. Durch die Manipulation des Serotoninstoffwechsels, der Verfügbarkeit verschiedener Neurotransmitter und der Steuerung der Permeabilität der intestinalen Barriere kann das Darmmikrobiom Kognition, Verhalten und Stimmung beeinflussen. Dies geschieht über die Kommunikation der Darmbakterien mit dem enterischen Nervensystem, dem Vagusnerv, dem Immunsystem und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HPA-Achse).

Ziel Untersucht wird, ob die Verabreichung von Probiotika zu einer Verbesserung der Symptomatik einer Major Depression (MDD) beitragen kann.

Methoden Es erfolgt eine Literaturrecherche mittels „PubMed“ für ausschließlich klinische Studien, welche am Menschen durchgeführt wurden, mit den Stichworten „depression“, „probiotic“, „gut microbiota“, „gut brain axis“ und „major depression“.

Resultate In sechs der acht untersuchten Studien verbesserte sich die MDD nach Probiotikagabe. Weiters beeinflussen Probiotika den Serotoninstoffwechsel durch eine Reduktion von Kynurenin (KYN), der Anthranilsäure (AA) und der 3-Hydroxykynurenin/Kynurenin Ratio (3HKYN/KYN Ratio) (Kazemi et al., 2018; Mohammadi et al., 2016; Rudzki et al., 2018). Auch verbesserten sich das Serum Insulin, die Insulinresistenz und Glutathion nach Probiotikagabe (Akkasheh et al., 2016).

Auf eine Veränderung der Inflammationsparameter durch Probiotikagabe konnte die Verminderung des high-sensitivity C-reaktiven Proteins (hs-CRP) und die Verringerung der Serum Myeloperoxidase hinweisen (Akkasheh et al., 2016; Majeed et al., 2018).

Schlussfolgerungen Probiotika haben positive Effekte auf die Symptomatik einer MDD, sie verbessern Stimmung, Kognition, den Insulin-/Glukosestoffwechsel, Antioxidation und bestimmte Entzündungsparameter.

Abstract

Background The gut microbiota, defined as the entity of the genetic material of gut microbes in the human gut, has an immense impact on the health of its host. The microbiota influences cognition, behavior, and mood through manipulation of serotonin metabolism, the availability of diverse neurotransmitters and the regulation of the intestinal permeability. This is also accomplished by bidirectional communication between the gut microbes and the enteric nervous system, the vagal nerve, the immune system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis).

Objective This diploma thesis examines if the administration of probiotics can ameliorate the symptoms of major depressive disorders (MDD).

Methods A research of current literature at the medical platform „PubMed“ was conducted using a combination of the key words „*depression*“, „*probiotic*“, „*gut microbiota*“, „*gut brain axis*“ and „*major depression*“.

Results In six of the eight examined randomized controlled trials the symptoms of depression were alleviated after the administration of probiotics.

Moreover, probiotics had also positive effects on serotonin metabolism through the decrease of kynurenine (KYN), anthranilic acid (AA) and the 3-hydroxykynurenine/kynurenine ratio (3HKYN/KYN ratio) (Kazemi et al., 2018; Mohammadi et al., 2016; Rudzki et al., 2018). Furthermore, an improvement in blood insulin level, insulin resistance and glutathione could be observed after probiotic administration (Akkasheh et al., 2016). The attenuation of high-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) and serum myeloperoxidase indicated a subtle change in inflammatory parameters through probiotics (Akkasheh et al., 2016; Majeed et al., 2018).

Conclusions Probiotics have positive effects on the symptoms of MDD, they ameliorate mood, cognition, insulin-/glucose pathways, antioxidation and specific inflammatory parameters.

1 Einleitung

Die Major Depression (MDD) ist eine gesellschaftlich zunehmend relevante Erkrankung.

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation sind weltweit an die 322 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen, was einen Anstieg der Prävalenz von 18,4% zwischen den Jahren 2005 und 2015 bedeutet (World Health Organisation, 2017). Dabei bestehen enorme geschlechts-, alters- und gesellschaftsspezifische Unterschiede (World Health Organisation, 2017). Allein in Österreich gaben 10% aller Frauen und 6% aller Männer in der Gesundheitsbefragung 2014 an, innerhalb der letzten 12 Monate unter einer Depression gelitten zu haben (Klimont J. and Baldaszi E., 2015;).

Insgesamt spricht jedoch nur ein Teil aller PatientInnen überhaupt auf eine Behandlung mit Antidepressiva (AD) an (Pigott et al., 2010). Außerdem ist die Wirkung von AD stark davon abhängig, mit welchem Schweregrad die MDD verläuft (Kirsch et al., 2008).

Sprechen bei einer schweren MDD immerhin bis zu 30% der PatientInnen über die Placeborate hinaus auf AD an, so ist die Wirksamkeit bei mildem bis mäßigem Schweregrad gering bis fehlend (Pigott et al., 2010).

Viele Betroffene erleiden trotz erfolgreicher Therapie Rückfälle in die MDD, bei bis zu 70% kommt es im Laufe des Lebens zu einem Wiederauftreten, meist innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der Behandlung (Pigott et al., 2010).

Darüber hinaus werden zunehmend Bedenken an der Wirksamkeit und Verträglichkeit gewisser AD geäußert, wie beispielsweise an den Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI), einer der Hauptsäulen in der medikamentösen Therapie einer Major Depression.

Beispielsweise konnten einige große Meta-Analysen nur eine geringe Wirksamkeit von SSRIs im Vergleich zu Placebos darstellen (Jakobsen et al., 2017; Khin et al., 2011; Kirsch et al., 2008).

Relevant für die Lebensqualität und die Gesundheit der PatientInnen ist auch die Art und die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die bei der Einnahme von AD

auftreten können. Diese inkludieren psychisch belastende Nebenwirkungen wie zum Beispiel sexuelle Dysfunktion, orthostatische Hypotension, Übelkeit und Schlafstörungen, aber auch eventuell lebensbedrohliche Ereignisse, wie eine schwere Hyponatriämie, eine ventrikuläre Reentry-Arrhythmie, eine Verlangsamung des Herzreizleitungssystems bis hin zu einem Herzstillstand (Ferguson, 2001). Im Einzelfall ist deshalb genau abzuwägen, ob das Risiko der Nebenwirkungen im Verhältnis zum therapeutischen Nutzen steht.

Es ist also notwendig, neue innovative Ansätze und adjuvante Möglichkeiten in der erfolgreichen Behandlung einer Major Depression zu finden, um eine größere Anzahl von PatientInnen suffizient behandeln zu können.

In den letzten Jahren haben aktuelle Studien, die sich mit dem therapeutischen Einsatz von Probiotika bei einer Vielzahl von Erkrankungen beschäftigen, faszinierende und vielversprechende Ergebnisse gezeigt.

Es häufen sich vermehrt Hinweise, dass das menschliche Darmmikrobiom, also die Gesamtheit aller Bakterien im menschlichen Darm, essenziell für viele Aspekte der physiologischen sowie psychischen Gesundheit ist. Dazu gehören das Bestehen eines intakten Immunsystems sowie die Beeinflussung der Gehirnentwicklung und der Neurogenese (Heijtz et al., 2011; Lynch and Pedersen, 2016; Ogbonnaya et al., 2015).

Weiters wird wahrscheinlich die Entstehung vieler Erkrankungen durch das Darmmikrobiom beeinflusst. Dazu gehören das Reizdarmsyndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose und, für diese Arbeit besonders relevant, MDD (Berer et al., 2011; Cekanaviciute et al., 2017; Ge et al., 2017; Kelly et al., 2016; Minter et al., 2016; Sampson et al., 2016; Zheng et al., 2016).

Dies geschieht eventuell über die Beeinflussung physiologischer Mechanismen, die in der Pathogenese der genannten Erkrankungen eine Rolle spielen.

So kommuniziert das Darmmikrobiom mit dem zentralen und enterischen Nervensystem und moduliert die Biosynthese relevanter Neurotransmitter wie Serotonin und Gammaaminobuttersäure (GABA) (Barrett et al., 2012; Fung et al., 2017; Yano et al., 2015).

Außerdem beeinflusst das Darmmikrobiom die Freisetzung von Kortison mittels Manipulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und ist für ein intaktes Immunsystem relevant (Lynch and Pedersen, 2016; Sudo et al., 2004).

Diese Kommunikation des Darmmikrobioms mit verschiedenen Organsystemen wird unter dem Begriff der Darm-Gehirn Achse zusammengefasst und ist momentan Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen.

Eine Möglichkeit, das Darmmikrobiom zu beeinflussen und so möglicherweise auf den Verlauf verschiedener Erkrankungen Einfluss zu nehmen, ist die Gabe von Probiotika, also lebenden Darmbakterien, die sich im menschlichen Darm ansiedeln.

In dieser Arbeit wird untersucht, ob eine Beeinflussung des Darmmikrobioms mittels Probiotika einen Einfluss auf den Verlauf und die Symptomatik einer MDD hat und welche therapeutischen Ansätze daraus abgeleitet werden können. Ist die Gabe von Probiotika bei PatientInnen mit einer MDD eine seriöse Alternative beziehungsweise eine Therapieergänzung zur bisherigen Behandlung?

1.1 Major Depression

1.1.1 Allgemeine Grundlagen

Unter einer MDD versteht man eine affektive Störung, welche durch eine herabgesetzte Stimmungslage, Antriebslosigkeit, Interessensverlust, Hemmung des Denkens, verminderter Leistungsfähigkeit und körperlich-vegetative Störungen gekennzeichnet ist (*Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 2017: 393f).

Typische Hauptsymptome einer MDD sind eine depressive Stimmungslage, welche durch das Empfinden einer tiefgehenden Leere und Verzweiflung charakterisiert ist. Dabei reicht der Gemütszustand von leicht gedrückt bis hin zur ausweglosen Gefühllosigkeit und dem subjektiven Empfinden der eigenen Wertlosigkeit.

Typischerweise tritt ein Verlust von Interesse und Freude (*Anhedonie*) an Aktivitäten auf, die zuvor als angenehm und vergnüglich empfunden wurden. Dabei kommt es zur stark verminderten Fähigkeit, sich an den sonst wichtigen Dingen des eigenen Lebens zu freuen oder überhaupt daran teilzunehmen. Ein verminderter Antrieb und eine gewisse Entschlusslosigkeit sind weitere charakteristische Hauptsymptome, welche sich auch als erhöhte Müdigkeit mit schneller Erschöpfbarkeit präsentieren (Möller et al., 2017: 1728–1731).

Zusatzsymptome umfassen eine verminderte Konzentrationsfähigkeit (kognitive Dysfunktion), Schuldgefühle, Einschlaf- beziehungsweise Durchschlafstörungen, ein verringertes Selbstwertgefühl und vermindertes Selbstvertrauen. Weiters können negative oder pessimistische Zukunftsperspektiven auftreten, welche in Suizidfantasien bis hin zu suizidalen Handlungen gipfeln können.

Dahingehend besteht auch ein ausgeprägtes Suizidrisiko: während einer MDD leiden 40-80% aller PatientInnen unter Suizidideen/-fantasien, bei 15-60% besteht zumindest ein Suizidversuch und 10-15% aller bereits mindestens einmal hospitalisierten Betroffenen mit schwerer Depression begehen Suizid (Angst et al., 2013; Möller et al., 2017; Wolfersdorf et al., 2015).

Zu den somatischen und vegetativen Symptomen zählen eine verminderte Libido mit Impotenz oder Anorgasmie, verminderter Appetit, Schlafstörungen (Ein- und Durchschlafstörungen, meist mit Grübeln) Verdauungsbeschwerden, Obstipation und Kopfschmerzen (Möller et al., 2017: 1728–1731).

Im Denken ergibt sich eine Einengung der Wahrnehmung, sodass das eigene Versagen und die Wiederholung von Negativem, Ablehnung und Niederlagen im Zentrum der Aufmerksamkeit stehen. Typischerweise ist das Denken gehemmt, es kommt zu Konzentrationsstörungen, Einfallsarmut und psychomotorischer Retardierung. Es wird übergeneralisiert und katastrophisiert. Dies kann sogar bis ins Wahnhafte gehen: beispielsweise sind Verarmungswahn, Schuldwahn und Nihilismus möglich (*Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 2017; Möller et al., 2017).

1.1.2 Epidemiologie

Die MDD ist eine wahre Volkskrankheit, die nicht nur mental sondern auch sozioökonomisch eine große Herausforderung für alle Betroffenen darstellt. Dies belegt unter anderem die „*Burden of Disease Study*“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltbank, welche die unipolare Major Depression in Industrienationen, selbst im Vergleich mit anderen psychischen und nichtpsychiatrischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, als eine der bedeutendsten und belastendsten Krankheiten weltweit sieht (Ferrari et al., 2013; Murray et al., 2012).

Die Lebenszeitprävalenz für depressive Störungen liegt national wie international bei 13-20%, wohingegen die 12-Monatsprävalenz bei vier bis 11% liegt (Hasin et al., 2005; Jacobi et al., 2014).

Dabei ist das Risiko, an einer MDD zu erkranken, in der Bevölkerung nicht homogen verteilt: Frauen haben ein ungefähr doppelt so hohes Risiko, an einer depressiven Episode oder einer MDD zu erkranken als Männer, wobei sich die Geschlechtsverteilungen mit steigendem Alter aneinander anpassen (Jacobi et al., 2014; Seedat et al., 2009).

1.1.3 Einteilung und Formen

1.1.3.1 Affektive Störungen

Die Depression wird zu den affektiven Störungen gerechnet.

Hierzu gehören depressive Störungen, manische Episoden, bipolar affektive Störungen, anhaltende affektive Störungen wie Dysthymia und Zylothymia, depressive Anpassungsstörungen, kurze, rezidivierende depressive Störungen (sogenannte „Minor Depression“) und organisch affektive Störungen, wie in Tabelle 1 ersichtlich ist (Möller et al., 2015: 89).

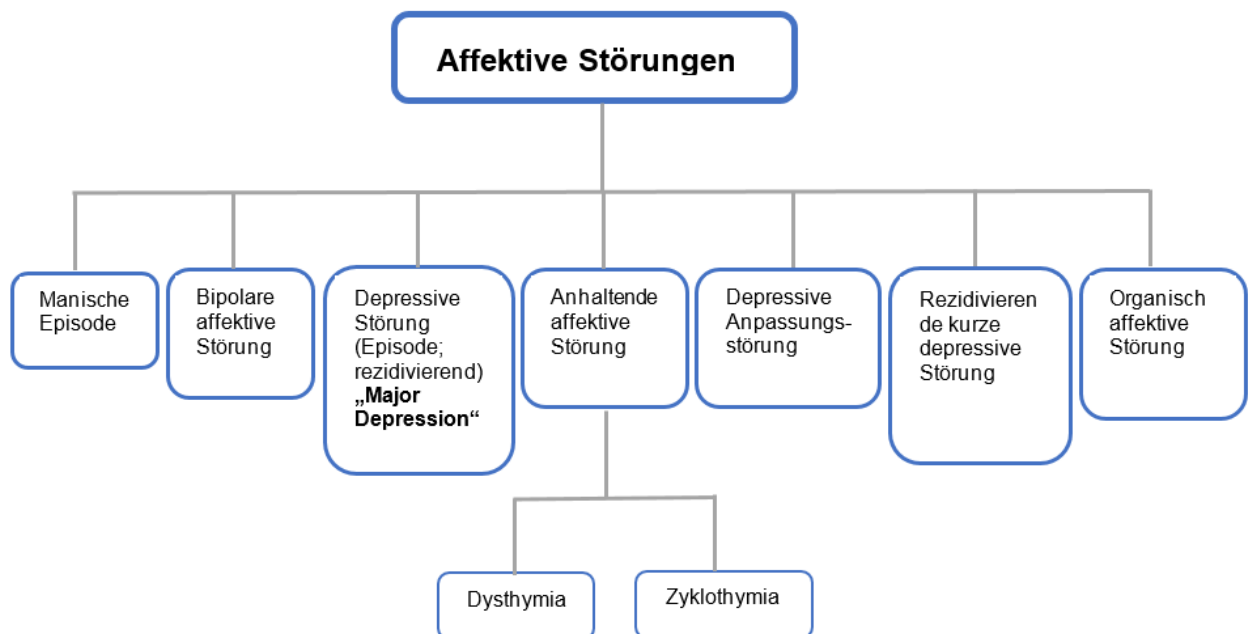


Abb.1 Affektive Störungen werden in folgende Untergruppen eingeteilt: Die manische Episode, bipolar affektive Störungen, die Major Depression, anhaltende affektive Störungen (Dysthymia, Zylothymia), depressive Anpassungsstörungen, die Minor Depression und organisch affektive Störungen (Möller et al., 2015: 92).

Viele affektive Störungen weisen Charakteristika auf, die auch in der MDD zu finden sind. Die gedrückte und depressive Stimmung ist auch in der anhaltenden affektiven Störung zu finden. Dabei besteht in der Dysthymia eine mindestens zwei Jahre andauernde, negative Grundstimmung, allerdings in geringerem Ausmaß als bei der MDD.

Die Zykllothymia zeichnet sich durch eine instabile Stimmungslage aus, was bedeutet, dass sich der Affekt zwischen leichten Depressionen und gehobener Stimmung abwechselt.

Bei einer bipolaren affektiven Störung, früher auch manisch-depressive Erkrankung genannt, wechseln die Symptome einer Depression mit denen einer Manie ab. Eine Manie ist durch eine inadäquat gehobene, euphorische Stimmung mit Selbstüberschätzung, Enthemmung und beschleunigtem Denken (Ideenflucht) gekennzeichnet (Möller et al., 2015).

Besonders die subsyndromale Depression ist eine oftmals vernachlässigte psychiatrische Erkrankung. Sehr viele PatientInnen erreichen die Diagnosekriterien einer MDD nicht, leiden aber trotzdem unter depressionstypischen Symptomen (Barbui et al., 2011).

Die ursprüngliche Einteilung depressiver Störungen in eine endogene, psychogene und somatische Form wurde aufgrund der Entstehungstheorie erstellt, wonach eine MDD entweder ausschließlich durch genetische, psychogene oder somatische Ursachen ausgelöst wird.

Da jedoch die meisten modernen Forschungsergebnisse darauf hinweisen, dass alle drei Aspekte mit unterschiedlicher Gewichtung in einer MDD vorkommen, wird diese traditionelle Dreiteilung zwar klinisch noch verwendet, ist aber eigentlich überholt.

1.1.3.2 Primäre und Sekundäre Formen

Primäre Depressionen werden als Erstmanifestation einer depressiven Episode definiert, bei der keine psychiatrischen Komorbiditäten vorliegen.

Sekundäre Depressionen sind depressive Episoden, die aufgrund anderer organischer oder psychischer Störungen entstehen, wie beispielsweise eine pharmakologische Depression, deren primäre Ursache die depressiogene Nebenwirkung eines Pharmakons ist (Celano et al., 2011; Feighner et al., 1972; *Psychembel Klinisches Wörterbuch*, 2017: 393f).

1.1.4 Ursachen und Entstehung

Es wird suspiert, dass depressiven Erkrankungen eine multifaktorielle und multikausale Ätiopathogenese zu Grunde liegt (Möller et al., 2015: 94–99; Möller et al., 2017: 1714–1728; Rothenhäusler and Täschner, 2013: 302–304).

Im Sinne eines **Vulnerabilität-Stress Modells**, wie in Abbildung 3 ersichtlich, wird angenommen, dass biologische, genetische und psychosoziale Faktoren miteinander interagieren und, ganz im Sinne des bio-psycho-sozialen Modells, bei der Ätiopathogenese einer depressiven Erkrankung grundlegend sind (Engel, 1977). Dabei gibt es sogenannte Stressoren, welche die Entstehung einer depressiven Erkrankung begünstigen und Resilienzfaktoren, die als protektive Faktoren einen Gegenpol zu den Stressoren darstellen, wie man in Abbildung 2 sehen kann.



Abb. 2 Dargestellt ist eine kurze kategorische Übersicht über depressiogene Faktoren (Stressoren) und Resilienzfaktoren (protektive Faktoren) (Möller et al., 2015: 92–96;).

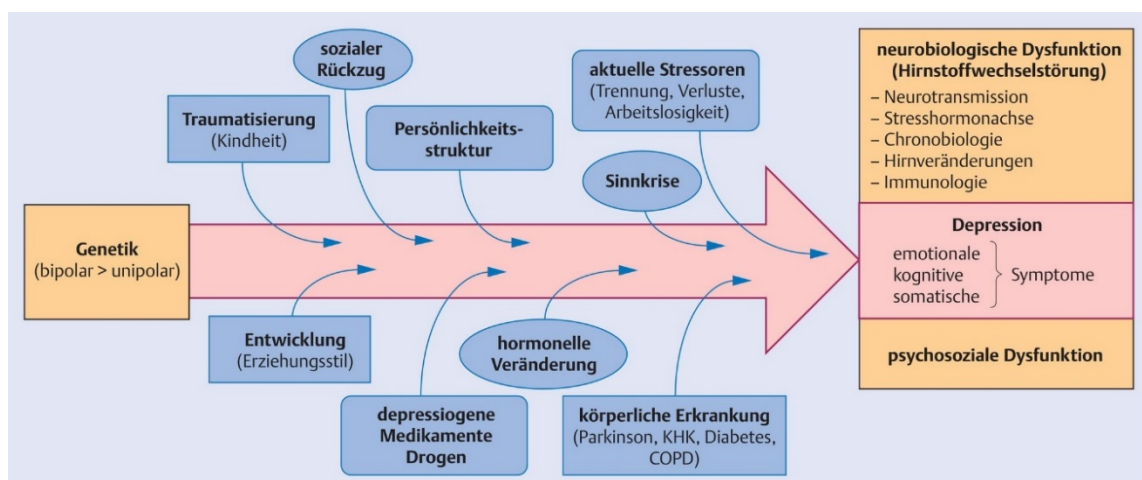


Abb. 3 In der multifaktoriellen Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen bildet das genetische Risiko die Basis. Psychosoziale Risikofaktoren (Persönlichkeit, Traumatisierung, soziale Isolation, Stress,...) und (neuro)-biologische Risikofaktoren fördern die Entstehung einer Major Depressive Disorder (MDD) (Möller et al., 2015: 94).

Im Folgenden werden Faktoren und Mechanismen erläutert, die in der Ätiopathogenese der MDD eine Rolle spielen und ihre Bedeutung analysiert.

1.1.4.1 Genetische Faktoren

Ein genetischer Einfluss, also eine familiäre Häufung bei der Entstehung depressiver Erkrankungen konnte durch Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien nachgewiesen werden. So hat sich gezeigt, dass Angehörige ersten Grades im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein um etwa 50% erhöhtes Risiko haben, ebenfalls an einer unipolaren Depression zu erkranken (Bienvenu et al., 2011). Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate bei 50% (unipolare Depression) (Möller et al., 2017: 1714–1715).

Mithilfe molekulargenetischer Bestimmungen wurde versucht, mögliche Dispositionsgene und chromosomale Lokalisationen zu finden.

Gene, die möglicherweise eine Assoziation mit depressiven Erkrankungen haben, sogenannte Kandidatengene, sind das Val-Allel des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), cAMP response element binding protein 1 (CREB1) und das Val-Allel der Kathecholamin-O-Methyltransferase (COMT) (Möller et al., 2017: 1714–1715). Außerdem konnten Kendler et al. in einer Zwillingsstudie darauf hinweisen, dass PatientInnen mit zwei kurzen Allelen des 5-Hydroxytryptamintransporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) Locus, der Promotorregion des Serotonintransportergens, viel sensibler auf den depressiogenen Effekt milder Stressauslöser des Alltagslebens reagierten, als PatientInnen mit einem oder zwei langen Allelen (Kendler et al., 2005).

Immer größere Aufmerksamkeit finden Mechanismen, welche die Epigenetik beeinflussen. So könnten beispielsweise Methylierungen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Histonmodifikationen eine essenzielle Rolle bei einer depressiogenen Genexpression innehaben (Möller et al., 2017: 1714–1715).

1.1.4.2 Neurobiochemische Faktoren

Serotonin und Noradrenalin

Der Serotonin- beziehungsweise Noradrenalin Mangelhypothese von Schildkraut und Coppen zufolge ist bei unipolaren depressiven Erkrankungen die Konzentration der Amine Noradrenalin und Serotonin verringert (Coppen, 1967; Schildkraut, 1965).

Diese Hypothese wurde vor allem durch die Erforschung der Wirkweise von AD unterstützt, da damals bekannt wurde, dass AD die Konzentration von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt erhöhen.

Dies geschieht entweder, indem die Wiederaufnahme der biogenen Amine in den synaptischen Spalt gehemmt wird oder durch Hemmung des Abbaus der genannten Neurotransmitter (Rothenhäusler and Täschner, 2013).

Mittlerweile hat man auch einen Blick auf die Metabolite von Serotonin und Noradrenalin geworfen. So konnte in einigen Studien nachgewiesen werden, dass bei PatientInnen mit depressiven Störungen die Konzentration des Noradrenalinmetaboliten 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglykol (MHPG) im Plasma, Liquor und Urin und die Konzentration des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Plasma erniedrigt war (Anand and Charney, 2000; Elhwuegi, 2004). Ein weiterer Hinweis ist, dass der kurzfristige Abfall der Aminosäure Tryptophan, welche im Körper zu Serotonin umgewandelt wird, bei vormals depressiven PatientInnen in Remission zu einem Rezidiv führen kann (Smith et al., 1997).

Dopamin

Es ist nicht verwunderlich, dass auch Dopamin als aminerges Transmitter in der Genese von depressiven Erkrankungen eine Rolle spielt (Dunlop and Nemeroff, 2007). So zeigen vor allem depressive PatientInnen mit psychomotorischer Verlangsamung bis hin zu einem Stupor einen verminderten Dopamin Grundumsatz und eine verminderte Sensitivität der Rezeptoren auf Dopamin. Die Anhedonie und Antriebsminderung ließe sich dadurch erklären, dass das dopaminerge System auch für das Belohnungszentrum des Gehirns verantwortlich ist (Möller et al., 2017: 1717).

Eine weitere Parallele ist, dass PatientInnen, die an Morbus Parkinson, also einem chronischen Dopaminmangel leiden, gehäuft an depressiven Episoden erkranken. Dabei beträgt die Prävalenz für eine Major Depression 17%, es erkrankt also fast ein Fünftel aller Parkinson PatientInnen auch an einer MDD (Reijnders et al., 2008).

GABA, Glutamat

Glutamat ist einer der wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem, der an spezielle Rezeptoren, sogenannte N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptoren bindet. Somit ist er essenziell für Gedächtnis, Lernen, Wahrnehmen von Sinneseindrücken und für die Bewegungssteuerung (Krystal et al., 2002). GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn (Silverthorn, 2009: 406).

Die glutamaterge Depressionshypothese weist darauf hin, dass die gesteigerte Aktivität des glutamatergen Systems kausal an der Entstehung depressiver Erkrankungen beteiligt ist.

Neue Ansätze in der Therapie von Depressionen antagonisieren die Wirkung von Glutamat durch eine nicht-kompetitive Blockade der NMDA Rezeptoren und zeigen dadurch antidepressive Effekte im Tiermodell (Krystal et al., 2002).

Dysbalance der Neurotransmitter, Signaltransduktionsmechanismen

Da alle Neurotransmittersysteme komplex miteinander agieren, wird angenommen, dass nicht nur die singulären Konzentrationen einzelner Transmitter eine Rolle spielen, sondern auch das Verhältnis der Konzentrationen untereinander. Dabei scheint auch die Veränderung der Empfindlichkeit und der Dichte der einzelnen Rezeptoren wichtig zu sein (Elhwuegi, 2004).

Bedeutend scheinen auch Veränderungen der rezeptorgekoppelten Signaltransduktionsmechanismen zu sein. Damit sind Second Messenger Systeme wie beispielsweise das Phosphatidyl-Inositol System oder die Adenylatzyklase gemeint, welche durch eine Beeinflussung der Genexpression ebenfalls einen Einfluss auf die Ätiopathogenese depressiver Störungen haben (Möller et al., 2015: 95).

1.1.4.3 Neuropathologische Faktoren – Neurogenese Hypothese

In post-mortem Untersuchungen sowie in strukturellen Magnetresonanztomografie (MRT) Studien und Metaanalysen wurde eine Hippocampusdegeneration beziehungsweise -atrophie (Campbell et al., 2004; Videbech and Ravnkilde, 2004), eine Volumenreduktion des präfrontalen Kortex und Ventrikelerweiterungen (Drevets, 2000) bei depressiven PatientInnen gefunden.

Gleichzeitig wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT), Single-Photon-Emissionstomografie (SPECT) und in der Positronenemissionstomografie (PET) ein reduzierter Metabolismus im Hippocampus, präfrontalen Kortex und eine erhöhte Aktivität des limbischen Systems, vor allem der Amygdala, des menschlichen Angstzentrums, nachgewiesen (Drevets, 2000; Videbech and Ravnkilde, 2004).

Hippocampus und Amygdala wurden bei negativen Stimuli übermäßig aktiviert, bei positiven Stimuli wurde eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verminderte Aktivität in Basalganglien und Thalamus festgestellt (Jaworska et al., 2015). All diese Entdeckungen führten zur Formulierung der Neurogenese-Hypothese der Depressionsentstehung. Darin wird postuliert, dass es aufgrund erniedrigter Aktivität neurotropher Faktoren (wie beispielsweise BDNF), Apoptose, erhöhtem Cortisolspiegel und Stress zu strukturellen Veränderungen des Gehirns kommt, welche die Genese von Depressionen bedingen (Henn and Vollmayr, 2004).

1.1.4.4 Neuroendokrine Faktoren – die Stresshormonhypothese

Hinweise häufen sich, dass es bei einer depressiven Erkrankung zu einer Störung der HPA-Achse kommt. Diese Hypothese nennt man die Stresshormonhypothese (Carroll et al., 2007).

Dabei kann es bei depressiven PatientInnen zu einer verstärkten Ausschüttung des im Hypothalamus gebildeten Kortikotropin-Releasing-Hormons (CRH) kommen. Daraufhin steigt, der HPA-Achse entsprechend, die Ausschüttung des Adrenocortikotropen Hormons (ACTH) in der Hypophyse an und Cortisol wird aus

der Nebennierenrinde freigesetzt (Möller et al., 2017: 1718–1719; Silverthorn, 2009: 337–338).

Als Konsequenz kommt es zur Entstehung eines Hyperkortisolismus, bestätigt wird dies durch den Dexamethason/CRH Test, welcher bei 40-80% aller depressiven PatientInnen pathologisch ausfällt und auf eine CRH-Rezeptor Desensibilisierung hinweist (Holsboer, 2001).

Durch den Hyperkortisolismus kommt es zur Entstehung verschiedener metabolischer Prozesse; dazu gehören beispielsweise die erhöhte Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Insulinresistenz, verstärkter oxidativer Stress, neurotoxische Effekte und eine gestörte Neurogenese im Hippocampus. All diese Faktoren können dazu beitragen, die Genese einer MDD zu fördern (Möller et al., 2017: 1718–1719).

1.1.4.5 Psychoneuroimmunologische Faktoren

Vermehrte Hinweise aus präklinischen und klinischen Studien weisen auf den Einfluss des Immunsystems bei der Genese von MDD hin (Krishnadas and Cavanagh, 2012; Lanquillon et al., 2000; Maes et al., 1993; Valkanova et al., 2013). Dabei dürften folgende immunologische Faktoren eine signifikante Rolle spielen: Die **Zytokine** Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und der Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α), die **Chemokine** monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) und das **Akute Phasen Protein** C-reaktives Protein (CRP) (Valkanova et al., 2013).

Diese These stützt sich dabei auf folgende Beobachtungen: ein Drittel der PatientInnen mit MDD zeigt erhöhte inflammatorische Biomarker, selbst bei Abwesenheit sonstiger Erkrankungen. Außerdem sind inflammatorische Erkrankungen assoziiert mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für MDD. Weiters hatten PatientInnen, die mit Zytokinen behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko, an einer MDD zu erkranken (Krishnadas and Cavanagh, 2012).

1.1.5 Diagnosekriterien

1.1.5.1 Diagnostische Leitlinien nach der internationalen Klassifikation psychiatrischer Störungen (ICD-10)

Heute erfolgt die Klassifikation der MDD vorwiegend nach folgenden klinischen Kriterien entnommen aus der internationalen Klassifikation psychiatrischer Störungen (ICD-10): Je nach Schweregrad wird zwischen einer leichten, mittelschweren und schweren Depression unterschieden. Ein weiteres Kriterium ist der Verlauf einer MDD. Eine depressive Episode kann einmalig, also als einzelnes Geschehen sein, oder rezidivierend verlaufen. Verbreitet ist auch die Unterscheidung zwischen unipolaren Störungen, wie beispielsweise der klassischen MDD und bipolaren affektiven Störungen, wie der manisch-depressiven Erkrankung. Eine MDD wird durch folgende Diagnosekriterien definiert (Dilling et al., 2015; Rothenhäusler and Täschner, 2013: 309–310).

1. **Hauptsymptome** mindestens zwei der drei Hauptsymptome bestehen:
 - a. Anhaltende depressive Stimmung;
 - b. Interessen- oder Freudlosigkeit an Aktivitäten, die zuvor angenehm waren;
 - c. Energieverlust, gesteigerte Müdigkeit, verminderter Antrieb;
2. **Zusatzsymptome**
 - a. Verlust des Selbstwertgefühls und des Selbstvertrauens;
 - b. Schuldgefühle, unbegründete Selbstvorwürfe;
 - c. Suizidfantasien, suizidales Verhalten;
 - d. Vermindertes Konzentrationsvermögen, Denkstörungen, Entscheidungsunfähigkeit;
 - e. Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung;
 - f. Schlafstörungen jeglicher Art;
 - g. Gesteigerter Appetit oder Appetitlosigkeit mit dementsprechender Gewichtsveränderung;
3. Die Dauer der depressiven Episode beträgt mindestens zwei Wochen.
4. Manische, hypomanische Symptome müssen ausgeschlossen sein, ebenso ein Missbrauch psychotroper Substanzen oder organische Ursachen, welche die Depression bedingen könnten.

Schweregrade

1. F32 Depressive Episode, einmalig;

- **F32.0** leichte depressive Episode: mindestens zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptome;
- **F32.1** mittelgradige depressive Episode: mindestens zwei Haupt- und drei bis vier Zusatzsymptome;
- **F32.2** schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome: drei Haupt- und vier oder mehr Zusatzsymptome;
- **F32.3** schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen: drei Haupt- und vier oder mehr Zusatzsymptome;

2. F33 Rezidivierende depressive Störung

- **F33.0** Gegenwärtig leichte Episode;
- **F33.1** Gegenwärtig mittelgradige Episode;
- **F33.2** Gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome;
- **F33.3** Gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen;

1.1.5.2 Standardisierte Bewertungsskalen

Für die Diagnostik und Einschätzung des Schweregrades einer MDD existieren eine Reihe von standardisierten Bewertungsskalen („*Rating Scales*“) und Fragebögen. In der primärärztlichen Versorgung hat sich der WHO-5-Fragebogen bewährt, ein simples Screeninginstrument (Henkel et al., 2003).

Die klinisch standardmäßig verwendeten, differenzierteren Bewertungsskalen sind die Folgenden (Möller et al., 2017: 1732–1733):

- Hamilton Depressionsskala (HAMD);
- Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS);
- Patient Health Questionnaire (PHQ-9);
- Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS);
- Beck Depressions Inventar (BDI-II);

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Allgemeines

Die Behandlung einer MDD bedarf einer multidimensionalen Behandlungsstrategie, die in Abbildung 4 dargestellt ist: Grundlegende Basis ist das verständnisvolle, ärztliche Gespräch (sogenannte „supportive Psychotherapie“), bei welchem mittels Psychoedukation und Einbeziehen der Familie und wichtigen Bezugspersonen eine Entlastung und Ermutigung der erkrankten Person erreicht wird (Möller et al., 2015: 114–121).

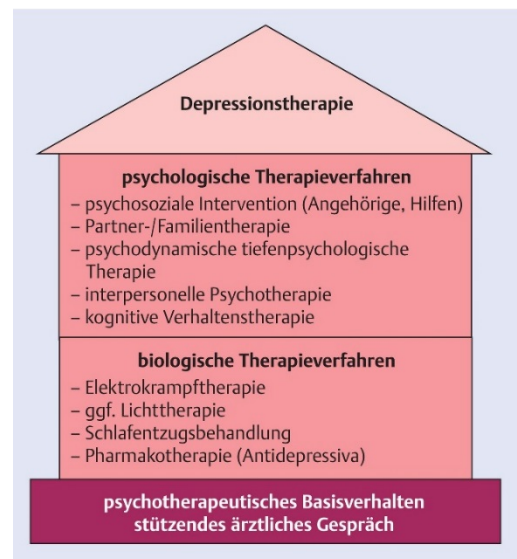


Abb. 4 Das multimodale Behandlungskonzept der Major Depressive Disorder (MDD) (Möller et al., 2015: 115).

Die **Behandlungsstrategie** teilt sich wie folgt auf.

- a. Akutbehandlung: Suizidrisiko?
- b. Langzeittherapie
 - Erhaltungstherapie (6-12 Monate);
 - Rezidivprophylaxe (jahrelang, lebenslang);

1.1.6.2 Antidepressiva (AD)

AD sind ein zentraler Bestandteil der biologischen Therapieverfahren.

Dabei spielt die Auswahl des Präparates eine essenzielle Rolle. Sie richtet sich nach der Schwere der MDD, dem Nebenwirkungs- und Komorbiditätsprofil und eventuellen Vorbehandlungen (Möller et al., 2015: 115–118).

Eine ausführliche Darstellung der AD, ihrer Klassen, Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen findet sich in Tabelle 1.

Bis jetzt konnte bei subsyndromalen und leichten depressiven Episoden kein Behandlungserfolg, welcher über die Placeborate hinausgeht, nachgewiesen werden, sehr wohl jedoch bei mittelschweren und schweren Depressionen (Kirsch

et al., 2008). Deshalb kann bei leichten depressiven Episoden ein vorsichtiges Abwarten („*watchful waiting*“) in Kombination mit einem psychologischen Therapieverfahren oder dem Phytopharmakon Johanniskraut empfohlen werden (Möller et al., 2015: 115–118).

Die am meisten verordnete Substanzklasse stellen die SSRI dar, da sie im Allgemeinen gut verträglich sind und ein geringes Nebenwirkungsprofil haben. Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmer spielen, außer bei Therapieresistenz, de facto keine Rolle mehr. Bei agitiert-ängstlichen MDD und massiven Schlafstörungen ist es sinnvoll, sedierende AD wie Mirtazapin oder Amitriptylin zu verwenden. Bei älteren PatientInnen mit vermehrten Komorbiditäten sollten SSRI und Trizyklische Antidepressiva (TCA) aufgrund des Nebenwirkungsspektrums vermieden werden. Zur Antriebssteigerung kann Nortriptylin verwendet werden, bei Epilepsie sollten Bupropion und Maprotilin vermieden und bei kardialer Vorbelastung möglichst auf AD verzichtet werden (Möller et al., 2015: 115–118; Möller et al., 2017: 1766).

Bei Therapieresistenz ist, nach Überprüfung der Compliance, eine Dosissteigerung (außer bei SSRI), Kombinationstherapien zweier AD sowie Augmentationen mit beispielsweise Lithium oder dem atypischen Antipsychotikum Quetiapin möglich (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde and Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2015).

1.1.6.3 Sonstige biologische Therapieverfahren

Die Elektrokrampftherapie (EKT), die Schlafentzugsbehandlung und die Lichttherapie sind weitere Möglichkeiten, die bei der Behandlung depressiver Erkrankungen eine Rolle spielen. Die **EKT** wird als Ultima Ratio bei psychotischen, wahnhaften Depressionen, schwerer Therapieresistenz und hochgradiger Suizidalität eingesetzt. **Schlafentzugsbehandlungen** eignen sich generell als Therapiezusatz bei der MDD, vor allem bei PatientInnen mit Schlafstörungen. **Lichttherapien** können vor allem bei saisonalen Depressionen hilfreich sein (Möller et al., 2015: 118).

1.1.6.4 Psychologische Therapieverfahren

Essenziell und entscheidend für den Therapieerfolg der MDD sind neben einer guten Arzt-PatientInnen-Beziehung psychologische Therapieverfahren (Schneider, 2017: 349–352).

- Kognitive Verhaltenstherapie
- Interpersonelle Psychotherapie
- Tiefenpsychologische Therapie
- Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)
- Partner-/Familientherapie

Tabelle 1

Übersicht über die Antidepressivaklassen (Ferguson, 2001; Möller et al., 2017: 1750–1766; Schneider, 2017: 350–357).

Antidepressiva-Klasse	Präparate	Standarddos is/Tag (mg)	Rezeptoraktivität & Pathomechanismus	Nebenwirkungen NW	Kontraindikationen und Wechselwirkungen
Selektive Serotonin- Rückaufnahme- Inhibitoren (SSRI)	- Citalopram	20 – 40	Serotonin Wieder- aufnahmehemmung	Nausea, Emesis, Diarrhoe Kopfschmerzen, Agilität, Schlafstörungen,	Geringes Interaktions-potenzial; NSAR, Antikoagulantien
	- Fluoxetin	20 – 40		sexuelle Dysfunktionen	(Blutungsrisiko erhöht), nicht mit MAO Hemmer, Opioiden, L- Tryptophan kombinieren
	- Paroxetin	20 – 40			
	- Fluvoxamin	100 – 250		Blutungen, Hyponatriämie, Sinusbradykardie,	
	- Setralin	50 – 100			
Selektive-Serotonin- Noradrenalin	- Duloxetin	60	Noradrenalin und Serotonin Wieder- aufnahmehemmung	Wie SSRI, zusätzliche sympathomimetische Nebenwirkungen;	Intoxikationsgefahr bei Kombination mit Tramadol
Rückaufnahme Inhibitoren (SSNRI)	- Venlafaxin	75 – 225			
Selektive Noradrenalin- und Dopamin Wieder- aufnahmehemmer (NDR)	Bupropion	15 – 45	Noradrenalin und Dopamin Wieder- aufnahmehemmung	Schlafstörungen, Blutdruckerhöhung zerebrale Krampfanfälle	Epilepsie; Wirkungsminderung von Antihypertensiva
Trizyklische Antidepressiva (TCA)	- Amitriptylin	100 – 300	Noradrenalin und Serotonin Wieder- aufnahmehemmung	Anticholinerge NW	Prostata-hypertrophie, Ileus, Myokardinfarkt, Erregungs- leitungsstörung, Intoxikation möglich bei Fluvoxamin Gabe;
	- Clomipramin	100 – 250		Delir, Ileus, Hypotonie, Ileus, Harnverhalt, kardiale Reizleitungsstörungen	
	- Imipramin	100 – 300			
	- Doxepin	100 – 300			
Serotonin Wieder- aufnahme Verstärker und Glutamatmodulatoren	- Tianeptin	25 – 37,5	Verstärkung der Serotoninwieder- aufnahme	Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Emesis, Nausea, Diarrhoe, Myalgie, Blähungen, Darmträchtigkeit;	Nicht mit MAO Hemmern kombinieren; verringerte Wirksamkeit
Serotonin-Modulatoren	- Trazodon	200 – 400	Wirkung an Serotonin- rezeptoren und - transporter	Sedierung, gastrointestinale NW Priapismus, orthostatische Hypotonie	Metabolisierung über CYP3A4
Noradrenalin-Serotonin- Modulatoren (NaSSA)	- Mirtazapin	15 – 45	Wirkung an Serotonin- und Noradrenalin- rezeptoren	Gewichtszunahme, Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Sedierung Agranulozytose	Geringes Interaktions- potential
Monoaminoxidase Hemmer (MAO Hemmer)	- Moclobemid	300 – 600	- Reversibler MAO A Hemmer	Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Hypertonie, Schwindel, Agitation, Angst, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen; Hypertensive Krise	Intrakranielle Blutung, SSRI, starke Analgetika.
	- Tranylcypromin	20 – 40	- Irreversibler MAO A Hemmer		Sympathomimetika, Porphyrie, Hypertonie, hohes Interaktions- potential, schwere NW bei einer Vielzahl von Medikamenten;

1.2 Darm und Gehirn

1.2.1 Darmmikrobiom

Das menschliche Verdauungssystem beherbergt an die hundert Billionen Bakterien, welche sich in eine Vielfalt von über tausend Bakterienstämmen untergliedern und ungefähr ein bis zwei Kilogramm unseres Körpergewichtes ausmachen. Es gibt in etwa 1.3 mal mehr Bakterien als eukaryotische Zellen im menschlichen Körper (Sender et al., 2016).

Bakterien, welche einen gewissen Lebensraum, wie beispielsweise den Darm besiedeln, nennt man *Mikrobiota*. Die Gesamtheit des genetischen Materials aller Darmbakterien wird *Darmmikrobiom* genannt. Es ist essenziell für den physiologischen Metabolismus (Gill et al., 2006).

Die Bakterien sorgen für eine effiziente Verdauung, spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Instandhaltung des Immunsystems und des Gehirns, beeinflussen die Stressreaktion des Körpers und produzieren sogar Neurotransmitter (Foster and McVey Neufeld, 2013).

Um diese Aufgaben erfüllen zu können, kommuniziert das Darmmikrobiom über vielfältige Mechanismen mit unterschiedlichen physiologischen Systemen. Dieses Zusammenspiel wird unter dem Begriff der Darm-Gehirn Achse zusammengefasst.

In den folgenden Kapiteln werden die Bestandteile der Darm-Gehirn Achse erläutert, die Übertragungswege aufgezeigt, durch welche die Kommunikation erfolgt und die bakterielle Zusammensetzung des Mikrobioms analysiert.

1.2.2 Mikrobieller Aufbau des Darmmikrobioms

Bakterien werden generell nach dem Prinzip der Taxonomie, also der Wissenschaft der Klassifizierung und der Nomenklatur, eingeteilt. Das bedeutet, dass sie strukturiert werden, zuerst in die übergeordneten „*Phyla*“, später in immer untergeordnetere, mit spezifischen Eigenschaften versehene „*Klassen*“, „*Ordnungen*“, „*Familien*“, „*Gattungen*“ und „*Spezies*.“ Die taxonomische Hierarchie wird am Beispiel von *Escherichia coli* in Abbildung 5 verdeutlicht (Reimer et al.).

Domäne: *Bacteria*

Phylum (Abteilung): *Proteobacteria*

Klasse: *Gammaproteobacteria*

Ordnung: *Enterobacteriales*

Familie: *Enterobacteriaceae*

Gattung: *Escherichia*

Spezies: *Escherichia coli*

Abb. 5 Dargestellt ist die strukturierte Einteilung des Bakterium *Escherichia coli*, um die Taxonomie zu veranschaulichen (Madigan et al., 2003: 357–365).

Wie können nun die Bakterien des Gastrointestinaltraktes (GIT) kultiviert und ihre Identität bestimmt werden? Zunächst ist es schwierig bis unmöglich, Darmbakterien zu kultivieren und händisch beziehungsweise maschinell zu zählen, da 60-70% überhaupt nicht auf Kulturmedien anwachsen (Hayashi et al., 2002).

Mit der **16S-Sequenzierungsmethode** konnte diesbezüglich ein Durchbruch erzielt und ein neuer Goldstandard erreicht werden. Dabei werden Gene, welche die 16 Svedberg Unit ribosomale Ribonukleinsäure (16S rRNA) kodieren, also welche in den meisten Bakterien vorkommen und für diese spezifisch sind, mittels Stuhlprobe oder Koloskopie gewonnen. Danach werden sie mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt, sequenziert und auf spezifische Sequenzen untersucht (Madigan et al., 2003: 347–349). Bekannte und vielverwendete Sequencer sind vor allem *Illumina*, aber auch *Ion Torrent* (Lahens et al., 2017). Mittels bioinformatischer Methoden können sowohl phylogenetische Bäume

erstellt als auch einzelne Spezies identifiziert werden (Madigan et al., 2003: 347–349).

Die möglichst präzise und vollständige Analyse der Entität des Darmmikrobioms ist schwierig, dabei gibt es in der bestehenden Literatur folgende Einschränkungen (Eckburg et al., 2005):

- Bisher wurde meist kein Unterschied gemacht, ob Bakterien aus dem Caecum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigmoides oder Rektum stammen.
- Oft wurde die mikrobielle Flora nur aus Stuhlproben und nicht aus Koloskopie-Proben gewonnen, dabei wurden aber falsche Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des mukosalen Darmmikrobioms gezogen.

Trotz Einschränkungen konnte folgende Zusammensetzung des mikrobiellen Ökosystems gewonnen werden. Dabei muss man sich vor Augen halten, dass teils starke ernährungs-, erkrankungsbedingte und vor allem individuelle Unterschiede existieren (David et al., 2014; Gill et al., 2006).

Eckburg et al. konnten in ihrer ausführlichen Analyse 395 Bakterienstämme identifizieren (Eckburg et al., 2005). Davon waren die am häufigsten vorkommenden Bakterienstämme die der *Firmicutes* und der *Bacteroides*.

In der metagenomischen Analyse von Gill, Pop et al. waren jedoch die *Firmicutes* und die *Actinobakterien* die dominanten Stämme (Gill et al., 2006).

Vor allem im Dickdarm sind also 300-1000 Bakterienspezies präsent, aber auch Funghi, Archaea und Viren (Kapitan et al., 2018; Lloyd-Price et al., 2017).

Die folgenden Tabellen geben eine grobe Zusammenfassung der Zusammensetzung des Mikrobioms, haben jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

1.) Firmicutes

Firmicutes sind mit von Eckburg et al. gemessenen 50.78% eine der dominanten Bakterienspezies im menschlichen Darm.

Firmicutes unterteilen sich in *Clostridien*, welche mit Anstand am Häufigsten vorkommen, den *Bacilli*, welche ebenfalls oft anzutreffen sind und den eher selteneren *Erysipelotrichia*. Die Übersicht ist in Tabelle 2 zu finden (Arumugam et

al., 2011; Euzéby, 1997; Gill et al., 2006; Kelly et al., 2015; Lapage, 1992; Turnbaugh et al., 2007).

Tabelle 2

Übersicht über die wichtigsten Klassen der *Firmicutes*, welche im Darmmikrobiom vorkommen (Arumugam et al., 2011; Euzéby, 1997; Gill et al., 2006; Kelly et al., 2015; Lapage, 1992; Mattarelli et al., 2014; Turnbaugh et al., 2007).

Clostridia		Bacilli	Erysipelotrichia	Negativicutes
Clostridiales		Lactobacillales	Erysipelotrichales	Selenomonadales
Lachnospiraceae <i>Roseburia</i> - <i>inulinivorans</i> - <i>intestinalis</i> - <i>faecis</i> - <i>hominis</i> <i>Blautia</i> (B.) - <i>obeum</i> <i>Dorea</i> - <i>formicigenerans</i> - <i>longicatena</i> <i>Coprococcus</i> - <i>catus</i> - <i>comes</i> - <i>eutactus</i> <i>Anaerostipes caccae</i> - <i>butyraticus</i> - <i>caccae</i> - <i>hadrus</i> - <i>rhamnosivorans</i>	Clostridiaceae <i>Subdoligranulum</i> <i>Faecalibacterium</i> - <i>prausnitzii</i> <i>Clostridium</i> - <i>leptum</i> - <i>coccoides</i> - <i>butyricum</i> <i>Butyricococcus</i> - <i>faecihominis</i> <i>Anaerotruncus</i> - <i>colihomini</i> - <i>alkaliphilus</i> Ruminococcaceae - <i>Ruminococcus</i> Peptostreptococcaceae Eubacteriaceae <i>Eubacterium</i>	Enterococcaceae <i>Enterococcus</i> - <i>faecalis</i> - <i>faecium</i> - <i>malodoratus</i> Lactobacillaceae - <i>plantarum</i> - <i>lactis</i> - <i>helveticus</i> - <i>bulgaricus</i> - <i>acidophilus</i> - <i>brevis</i> - <i>salivarius</i> Bacillales Staphilococcaceae Bacillaceae - <i>Bacillus</i>	Erysiopelotrichaceae <i>Catenibacterium</i> - <i>mitsuoka</i> <i>Coprobacillus</i> - <i>cateniformis</i> <i>Holdemania</i> - <i>filiformis</i> - <i>massiliensis</i>	Veillonellaceae <i>Megasphaera</i> - <i>hominis</i> - <i>cerevisiae</i> - <i>elsdenii</i> - <i>micronuciformis</i> - <i>paucivorans</i> - <i>sueciensis</i> <i>Dialister</i> - <i>invisus</i> - <i>micraerophilus</i> - <i>pneumosintes</i> - <i>propionificaciens</i> - <i>succinatiphilus</i> Acidaminococcaceae <i>Acidaminococcus</i> - <i>fermentans</i> - <i>intestinalis</i>

2.) Bacteroidetes

Eckburg et al. fanden heraus, dass durchschnittlich 47.67% aller Darmbakterien Bacteroidetes sind. Folgende Klassen, Ordnungen und Familien gehören unter anderem zu den Bacteroidetes und können, wie in Tabelle 3 einsehbar, im

Tabelle 3

Übersicht über die wichtigsten Ordnungen der *Bacteroidia*, welche im Darmmikrobiom vorkommen (Arumugam et al., 2011; Euzéby, 1997; Gill et al., 2006; Lapage, 1992; Turnbaugh et al., 2007).

Bacteroidia			
Bacteroidales			
Bacteroidaceae - <i>uniformis</i> - <i>fragilis</i> - <i>caccae</i> - <i>thetaiotaomicron</i> - <i>eggerthii</i> - <i>fragilis</i> - <i>stercoralis</i> - <i>vulgatus</i> - <i>distasonis</i>	Prevotellaceae <i>Prevotella</i>	Porphyromonadaceae <i>Parabacteroides</i> - <i>faecis</i> - <i>johnsonii</i> - <i>merdae</i>	Rikenellaceae <i>Alistipes</i>

menschlichen Darm angetroffen werden (Eckburg et al., 2005; Euzéby, 1997; Hof et al., 2017; Lapage, 1992; Turnbaugh et al., 2007).

3.) Proteobakterien, Actinobakterien, Fusobakterien, Veruccomicrobiob

In Tabelle 4 aufgeführte Phyla, Klassen und Ordnungen können ebenfalls im Darmmikrobiom gefunden werden, allerdings in verminderter Anzahl.

Actinobakteria scheinen davon am Häufigsten vorzukommen (Arumugam et al., 2011; Euzéby, 1997; Gill et al., 2006; Lapage, 1992; Turnbaugh et al., 2007).

Tabelle 4

Übersicht über die Phyla der *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* und *Veruccomicrobia* (Arumugam et al., 2011; Euzéby, 1997; Gill et al., 2006; Lapage, 1992; Mattarelli et al., 2014; Turnbaugh et al., 2007).

<i>Proteobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Fusobacteria</i>	<i>Veruccomicrobiae</i>
<i>Alphaproteobacteria</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Verruco microbiales</i>
<i>Rhodospirillales</i> <i>Rhodospirillum</i>	<i>Bifodobacteriaceae</i> - <i>longum</i> - <i>infantis</i> - <i>lactis</i>	<i>Fusobacteriaceae</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Cetobacterium</i>	<i>Verrucomicrobiaceae</i> <i>Akkermansia</i> - <i>muciniphila</i>
<i>Acetobacteriaceae</i>			
<i>Rhizobiaceae</i>			
<i>Betaproteobacteria</i>	<i>Coriobacteriales</i>	<i>Leptotrichiaceae</i>	
<i>Enterobacteriales</i> <i>Escherichia</i> - <i>coli</i> <i>Citrobacter</i> <i>Proteus</i>	<i>Corinobacteriaceae</i> <i>Collinsella</i> - <i>intestinalis</i> - <i>massiliensis</i> - <i>stercoris</i> - <i>tanakaei</i> <i>Eggethella</i> - <i>hongkongensis</i> - <i>lenta</i> - <i>sinensis</i>	<i>Streptobacillus</i>	
<i>Gammaproteobacteria</i>			
<i>Deltaproteobacteria</i>			
<i>Desulfuromonadales</i> <i>Desulfovibrio</i> - <i>intestinalis</i>	<i>Slackia</i> - <i>equolifaciens</i> - <i>isoflavoniconvertens</i> - <i>piriformis</i>		

Nicht zu vernachlässigen sind jene Bakterien, die nur in sehr geringer Menge vorkommen. *Escherichia coli* beispielsweise kommt relativ selten vor, produziert jedoch 90% der Proteine FimA (COG3539) und PapC(COG3188), welche für die Produktion von Pili notwendig sind. Pili werden von Bakterien benötigt, um sich suffizient an die Darmschleimhaut anheften zu können oder Plasmide zwischen Bakterien auszutauschen, welche beispielsweise Informationen über Antibiotikaresistenzen enthalten können (Gill et al., 2006).

4.) Sonstige

Nicht nur Bakterien residieren im Gastrointestinaltrakt des Menschen, in sehr geringer Anzahl sind auch Archaeen, Viren und Fungi vorhanden (Kapitan et al., 2018). Das Archeon *Methanobrevibacter smithii* beispielsweise verstärkt das bakterielle Wachstum, die Produktion von short chain fatty acids (SCFA) und die Fermentation von Polysacchariden (Gill et al., 2006).

Enterotypen – der bakterielle Fingerabdruck

Untersucht man das Darmmikrobiom von Menschen aller Kontinente, so ergeben sich unterschiedliche Kombinationen verschiedener Spezies, welche als Enterotypen zusammengefasst werden (Arumugam et al., 2011).

Obwohl die Unterscheidung und Klassifizierung der dominanten Stämme noch kontrovers diskutiert wird und umstritten ist, haben Arumugam et al. folgende Enterotypen herausgearbeitet (Arumugam et al., 2011).

Im **Enterotyp 1** herrscht ein Milieu vor, welches *Bacteroides* und *Parabacteroides* begünstigt. Daher wird die Energiegewinnung vor allem durch Kohlenhydrate und Proteine mittels Fermentation betrieben. Auch die Vitamine Biotin (Vitamin B7), Riboflavin (Vitamin B2), Vitamin C und Pantothensäure (Vitamin B5) werden vorwiegend von diesem Enterotyp gebildet.

Im **Enterotyp 2** gibt es eine Dominanz von *Prevotella* und *Desulfovibrio*, zwei Klassen, die synergisch muzinöse Glykoproteine abbauen, welche in der Tunica Mucosa des Darms vorkommen. Sie synthetisieren auch Thiamin (Vitamin B1) und Folsäure (Vitamin B9).

Enterotyp 3 ist der am Häufigsten vorkommende Typ und besitzt eine Fülle von *Ruminococcus* und *Akkermansia*. Diese Bakterien sind ebenfalls für Muzinabbau bekannt, aus dem sie einfache Zucker aufnehmen können.

Metabolismus des Darmmikrobioms

Der menschliche Organismus kann pflanzliche Polysaccharide wie beispielsweise Xylan, Pektin und Arabinose nicht oder kaum verdauen und bedient sich daher der mikrobiellen Enzyme, um diese Aufgabe bewältigen zu können.

Das Darmmikrobiom stellt also Gene des Stärke-, Saccharose-, Glukose-, Galaktose-, Fruktose-, Arabinose-, Mannose-, und Xylosemechanismus zur

Verfügung, wie die von Gill et al. in ihrer metagenomischen Analyse gefundenen 81 Glykosidhydrolasen aufzeigen (Gill et al., 2006). Das Darmmikrobiom betreibt vor allem Fermentation. Ballaststoffe oder Polysaccharide aus der Nahrung werden von primären Fermentern in SCFAs verarbeitet, vor allem Acetate, Propionate und Butyrate. Diese werden vom Wirt absorbiert und machen in etwa 10% der aufgenommenen Kalorien aus, stimulieren die Mukusproduktion und dienen einigen Enterozyten als Hauptnahrungsquelle (Gill et al., 2006). Nicht zu vernachlässigen ist auch die Vitaminproduktion der Bakterien (Arumugam et al., 2011).

Faktoren, welche die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflussen

Das Darmmikrobiom ist quasi eine Repräsentation der Umweltfaktoren, die eine Person beeinflusst beziehungsweise beeinflusst hat. Es wirken sich auch Genetik, Ernährung, Metabolismus, Alter, die geographische Lage, eine medikamentöse Behandlung und Stress auf die Komposition des Darmmikrobioms aus (Foster and McVey Neufeld, 2013).

1.2.3 Die Darm-Gehirn Achse

Die bidirektionalen Beeinflussungsmöglichkeiten zwischen dem Darmmikrobiom und dem Gehirn werden unter dem Begriff der Darm-Gehirn Achse zusammengefasst und erfolgen über verschiedene Angriffspunkte, welche in Abbildung 6 ersichtlich sind.

Dabei werden neurologische, endokrine und immunologische Wege beeinflusst, die auch bei der Ätiopathogenese von MDD, Angststörungen und anderen Stimmungsstörungen eine wichtige Rolle spielen (Bercik et al., 2010; Bercik et al., 2011; Foster and McVey Neufeld, 2013; Maranduba et al., 2015; Sudo, 2014).

Folgende Systeme sind Bestandteile der Darm-Gehirn Achse:

- a.) Zentrales Nervensystem (ZNS)**
- b.) Vegetatives Nervensystem (VNS) und Enterisches Nervensystem (ENS)**
- c.) Immunsystem**
- d.) Neuroendokrines System**

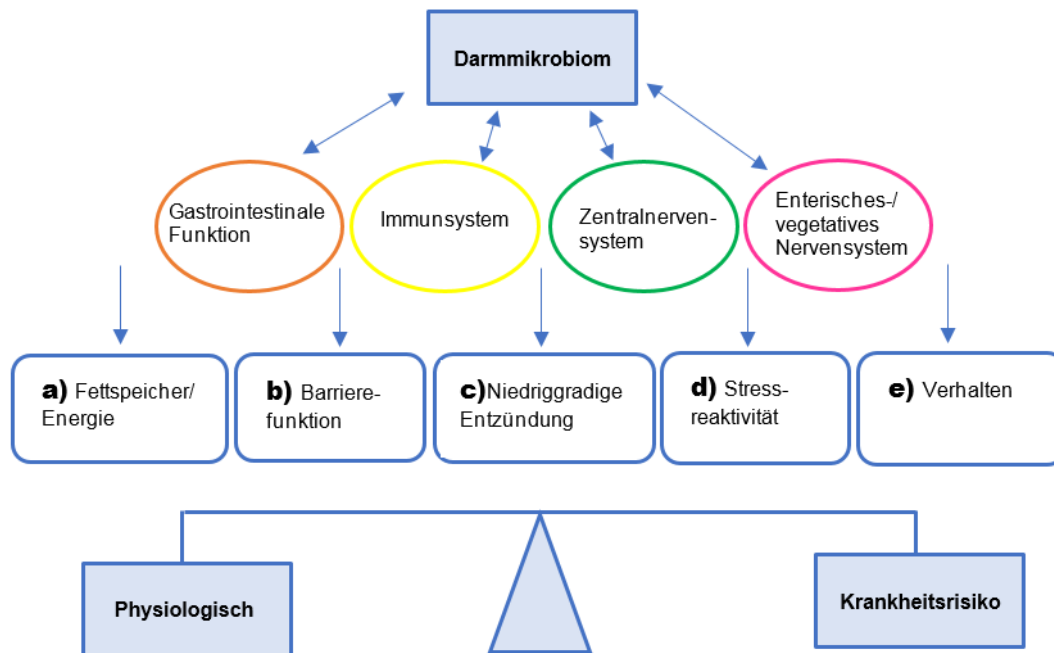


Abb. 6 Folgende Systeme sind Teil der bidirektionalen Kommunikation der Darm-Gehirn Achse. Veränderungen des Gastrointestinaltraktes, des Zentralnervensystems (ZNS), des enterischen Nervensystems (ENS) und des Immunsystems durch das Mikrobiom können zu Veränderungen des (a) Fettspeichers und des Energiehaushaltes, (b) der Barrierefunktion des Gastrointestinaltraktes, (c) zu geringgradiger Entzündung, (d) erhöhter Stressreaktivität und zu (e) verstärktem depressiogenen und ängstlichen Verhalten führen (Foster and McVey Neufeld, 2013).

1.2.3.1 Zentrales Nervensystem und Neurotransmitter

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Der BDNF ist ein Neurotrophin, welches unter anderem im ZNS, insbesondere im Hippocampus und in der Amygdala vorkommt.

BDNF ist assoziiert mit der Neubildung und Differenzierung von Neuronen, der Formierung funktionierender Synapsen und der Neuroplastizität während der Entwicklung und im Erwachsenenalter. Er ist also essenziell für das Gedächtnis und für Lernvorgänge (Bercik et al., 2011).

Äußerst interessant ist, dass bei einer MDD eine erniedrigte Aktivität von BDNF und eine Hypotrophie des Hippocampus nachweisbar ist (siehe Neurogenese Hypothese Kapitel 1.1.4.3). Auch wirkt BDNF im Hippocampus mit zunehmender Konzentration anxiolytisch und antidepressiv (Deltheil et al., 2008).

Faszinierenderweise kann die Konzentration von BDNF im Hippocampus und in der Amygdala durch Manipulation der Zusammensetzung des Darmmikrobioms verändert werden (Bercik et al., 2011).

Bei gastrointestinalen Infektionen, bei welchen ein verändertes Darmmikrobiom vorliegt, wurde eine verminderte Expression der hippocampalen BDNF messenger Ribonukleinsäure (mRNA) festgestellt, welche mit ängstlichem Verhalten einhergeht. Danach wurde durch eine Probiotikagabe wieder eine Normalisierung von BDNF und Verhalten erreicht (Bercik et al., 2010; Bercik et al., 2011).

Serotonin

90 % des körpereigenen Serotonins, 5-Hydroxytryptamin (5-HT), wird im GIT produziert. Genauer genommen übernehmen größtenteils die enterochromaffinen Zellen (EC) die Produktion von 5-HT. EC sind Zellen, welche zum diffusen neuroendokrinen System (DNES) gehören und im Epithelgewebe des Verdauungstraktes ansässig sind. Auch myenterische Neurone und mukosale Mastzellen produzieren 5-HT (Yano et al., 2015). 5-HT ist ein wichtiger regulatorischer Faktor im Gastrointestinaltrakt, vor allem zur Regulation der gastrointestinalen Motilität (Peristaltik).

Durch die Aktivierung primärer sensorischer Neurone des ENS mittels 5-HT werden die Reize über erregende und hemmende Motorneurone verarbeitet und führen als Zusammenspiel zu Relaxation und Kontraktion der Darmmuskulatur (Costedio et al., 2007).

Zum anderen führt eine Serotoninausschüttung im Darmlumen als sensorischer Reflex in Zusammenarbeit mit dem Nervus Vagus zu Übelkeit und Erbrechen (Costedio et al., 2007).

Weiters beeinflusst Serotonin die Thrombozytenaggregation und somit die Blutgerinnung, fungiert als Neurotransmitter des enterischen Nervensystems und kann so mithilfe spinaler Afferenzen gastrointestinalen Schmerz ans Gehirn weiterleiten (Costedio et al., 2007). Auch hat es einen komplexen Einfluss auf das Herzkreislaufsystem, indem es vasodilatatorisch und -konstriktorisch wirken kann (Saxena and Lawang, 1985).

Neuen Erkenntnissen zufolge wird die periphere Serotoninproduktion durch das Darmmikrobiom reguliert und stimuliert (Clarke et al., 2013; Yano et al., 2015). Diese These wird unterstützt durch folgende Beobachtungen (Yano et al., 2015):

- Mäuse, die keine mikrobakterielle Kolonisation aufweisen (sogenannte Germ-free mice (GFM)) haben nicht nur signifikant erniedrigte Serotoninspiegel im Vergleich zu gesunden Tieren, sondern auch morphologisch vergrößerte EC Zellen.
- Diese GFM können durch eine Kolonisation mit speziellen Bakterien, vor allem sporenbildenden *Clostridienspezies*, ihre Serotoninspiegel normalisieren.
- Einige Bakterienspezies (*Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*) können, zumindest in der Petrischale, 5-HT produzieren. Es stellt sich also die Frage, ob und in welchem Ausmaß das Darmmikrobiom selbst 5-HT produziert.

Gamma-Aminobuttersäure (GABA)

GABA, der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des ZNS, ist nicht nur durch seine antihypertensive Wirkung in der Blutdruckregulation präsent, er spielt auch eine Rolle in der Schmerz- und Angstwahrnehmung und ist auch maßgeblich an der Entstehung psychologischer Dysbalancen wie MDD und Angststörungen beteiligt (Cryan and Kaupmann, 2005; Mody et al., 1994).

Barrett et al. konnten nachweisen, dass *Lactobacillus brevis* DPC6108 und *Bifidobacterium dentium* in vitro GABA effizient synthetisieren können (Barrett et al., 2012). Außerdem katalysieren *Lactobacillus species* (sp.) die Decarboxylierung von Glutamat in GABA und Kohlendioxid (CO₂) (Higuchi et al., 1997).

1.2.3.2 Vegetatives Nervensystem, Vagusnerv (NV)

Der Vagusnerv ist die zentrale Komponente des Vegetativen Nervensystems und ein gemischter Nerv, der zu 80% aus afferenten und zu 20% aus efferenten Fasern besteht. Der Vagusnerv setzt sich aus einem Truncus vagalis anterior und einem Truncus vagalis posterior zusammen und innerviert den gesamten Gastrointestinaltrakt (GIT) außer dem Kolon unter der linken Flexur (Bonaz et al., 2018; Powley et al., 2008).

Wie können nun die Informationen der Neurotransmitter und der bakteriellen Metabolite im Gehirn wirken, wo doch weder im Darm produziertes Serotonin noch GABA die Blut-Hirn-Schranke passieren können?

Afferente Fasern des Vagusnervs nehmen die Wirkungen der Neurotransmitter und der Metabolite des Mikrobioms **direkt** oder **indirekt** durch die Zwischenschaltung sogenannter gut endocrine cells (GEC) auf und verändern so die Konzentration von Serotonin, Glutamat und GABA im ZNS (Bonaz et al., 2018). Eine Übersicht dazu ist in Abbildung 7 zu sehen.

Indirekte Informationsweitergabe

= Zell-medierte Informationsweitergabe (cell mediated sensing)

In der Lamina epithelialis sitzende chemosensorische Zellen, sogenannte Enteroendokrine Zellen (EEC), werden durch bakterielle Komponenten, die aus dem Darmlumen durchdiffundieren, gereizt (Raybould, 2010).

Diese Wahrnehmung erfolgt mittels Toll-like-Rezeptoren (TLR), welche in der Lage sind, bakterielle Bestandteile, wie beispielsweise Lipopolysaccheride (LPS) zu erkennen (Abreu et al., 2005; Bogunovic et al., 2007).

Ein zweiter Rezeptor der EEC, welcher vor allem kurzkettige Fettsäuren erkennt, ist der SCFA Rezeptor (Samuel et al., 2008).

Nach Reizung reagieren EEC direkt mit afferenten Vagusfasern. Dies tun sie entweder direkt, indem sie 5-HT freisetzen, welches dann die 5-HT₃ Rezeptoren auf den afferenten Fasern des Vagusnervs aktiviert oder sie sezernieren gastrointestinale Hormone wie Cholezystokinin, glucagon-like peptide-1 und peptide YY die dann an entsprechende Rezeptoren der afferenten Fasern binden (Li et al., 2000; Strader and Woods, 2005).

Direkte Informationsweitergabe

Afferente Fasern des Vagusnervs sind chemo- und mechanosensitiv, sie reagieren also auf chemische und mechanische Stimuli im Darmlumen und können auch direkt aktiviert werden. Die Afferenzen werden je nach Lokalisation in drei Subtypen unterteilt: Afferenzen in den apikalen Spitzen der Villi, Afferenzen um die intestinalen Drüsen und Afferenzen, die in den Krypten vorkommen (Powley et al., 2008).

Wie geht es weiter?

Daraufhin werden die Informationen der afferenten Fasern ans ZNS weitergeleitet. Nach Informationsverarbeitung im ZNS über das zentrale autonome Netzwerk

(central autonomic network (CAN)) wird durch die efferenten Vagusfasern beispielsweise eine cholinergische, anti-entzündlichen Reaktion oder eine Verminderung der intestinalen Permeabilität ausgelöst (Bonaz et al., 2018; Powley et al., 2008).

Dieser Stoffwechselweg wurde wirkungsvoll von Gaykema et al. im Tiermodell dargestellt (Gaykema et al., 2004). Nach Infektion der Mäuse mit dem pathogenen Bakterium *Campylobacter pylorii* wurde die Aktivierung von afferenten Vagusfasern durch das Mikrobiom mittels cFOS Marker, einem Marker für neuronale Aktivierung, nachgewiesen.

Schließlich wurde nach Stimulation des Vagusnervs eine Aktivierung des Nucleus tractus solitarius (NTS), dem ersten Eintrittspunkt des Vagusnervs im Gehirn, festgestellt. Danach erfolgte die Aktivierung im parabrachialen Nucleus, dem Nucleus paraventricularis (Hypothalamus) und schlussendlich der Amygdala. Alle diese Systeme sind Teil des CAN, welches autonome, endokrine, kognitive und behaviorale Antworten auf interozeptive und exterozeptive Stimuli gibt.

Das CAN scheint die Fortsetzung der vagalen Afferenzen, vor allem viszeralen Ursprungs, in das zentrale Nervensystem zu sein (Bonaz et al., 2018; Gaykema et al., 2004).

Intestinale Permeabilität – ein Schlüsselfaktor

Durch die bereits erwähnten Stimuli der Vagusefferenzen wird die intestinale Permeabilität, also die intestinale Durchlässigkeit, beeinflusst, welche eine mechanische Barriere für Bakterien darstellt und somit die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflusst. Pathogene, gramnegative Bakterien können sich bei einer sehr niedrigen Permeabilität kaum im Darm ansiedeln. Generell gesagt: je geringer der Vagustonus ist (durch bakterielle Stimuli und Neurotransmitter beeinflusst), desto größer wird die intestinale Permeabilität und damit die Pathogenität des Darmmikrobioms (Bonaz et al., 2018; Powley et al., 2008).

Vagusnerv und Stress

Stress hemmt den Vagusnerv und stimuliert das sympathische Nervensystem, mit schädlichen Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und das Mikrobiom (Bonaz et al., 2018). Das passiert durch die Wirkung der Neuromediatoren Corticotropin releasing factor (CRF) und dem ihm verwandten Peptid Urocortin, deren

Rezeptoren sich im Gehirn und im Darm befinden. CRF und Urocortin werden von Mastozyten in der Lamina propria ausgeschüttet, an deren Oberfläche sich CRF 1 und CRF 2 Rezeptoren befinden. Nach Bindung von CRF und Urocortin an die CRF 1 und CRF 2 Rezeptoren der Mastozyten schütten diese Zytokine und andere pro-inflammatorische Mediatoren aus. CRF erhöht die intestinale Permeabilität auch durch die Ausschüttung von TNF α aus Mastzellen (Bonaz et al., 2018; Powley et al., 2008). Ein geringer Vagustonus ist beispielsweise bei PatientInnen mit Reizdarmsyndrom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorhanden und fördert periphere Entzündungen (Foster and McVey Neufeld, 2013).

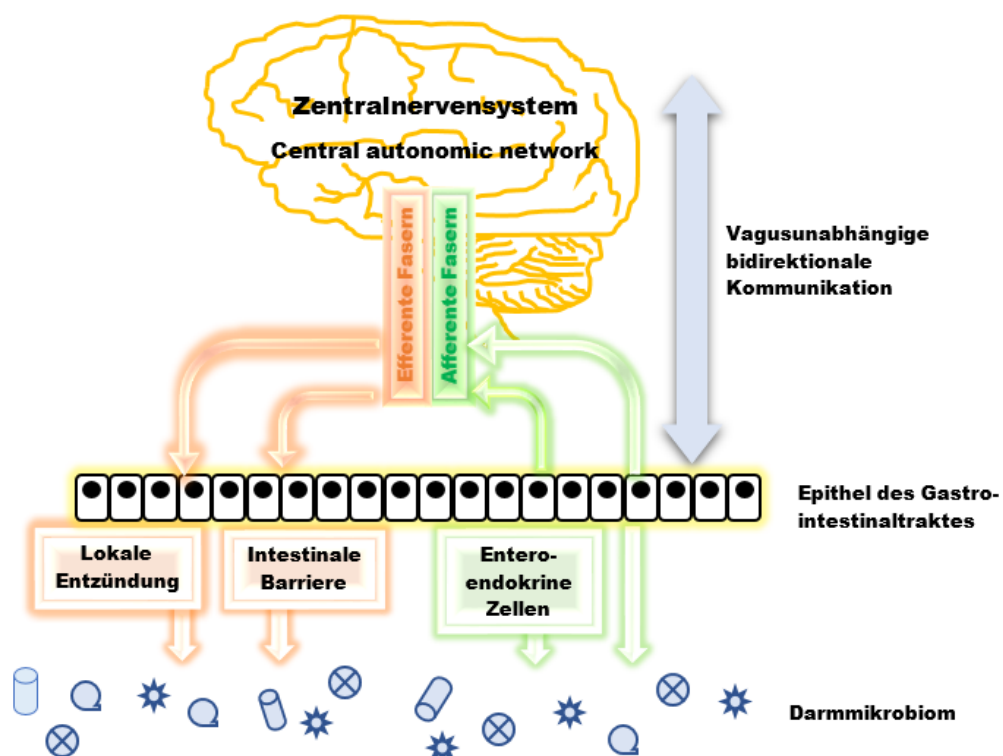


Abb. 7 Der Vagusnerv kommuniziert entweder direkt oder indirekt mit dem Zentralnervensystem. Indirekte Informationen werden mithilfe der enteroendokrinen Zellen (EEC) vermittelt, direkte über afferente Vagusfasern. Nach Informationsweitergabe durch das central autonomic network (CAN) und Verarbeitung im zentralen Nervensystem (ZNS) können über efferente Fasern und tight junction reinforcement intestinale Entzündungsreaktionen und Permeabilität beeinflusst werden. Daneben gibt es auch eine unabhängige, bidirektionale Kommunikation (Bonaz et al., 2018).

Einen weiteren Hinweis auf die Verbindung zwischen Vagusnerv und Darmmikrobiom gibt das Tiermodell: Gesunde Mäuse, die mit *Lactobacillus rhamnosus* behandelt wurden, hatten eine verringerte stress-induzierte Kortisonausschüttung und ein geringeres ängstliches, depressions-assoziiertes Verhalten als ihre Vergleichsgruppe. Diese Effekte waren nach einer Vagotomie verschwunden (Bravo et al., 2011).

1.2.3.3 Enterisches Nervensystem (ENS)

Das ENS, auch Darmnervensystem genannt, besteht aus dem Plexus myentericus (Plexus Auerbach) und dem Plexus submucosus (Meissner Plexus), also einem komplexen Geflecht von Neuronen, welches sich in der Tunika mucosa (Plexus Auerbach) und in der Tunica Submukosa (Plexus Meissner) der Darmwand befindet und den gesamten GIT durchzieht (Waldeyer and Fanghänel, 2009: 988–991). Das ENS steuert Verdauungsprozesse mittels Beeinflussung der intestinalen Motilität, der Absorption und der Sekretion, des gastrointestinalen Blutflusses und der immunologischen Funktionen des GIT (Grundy and Schemann, 2005).

Das enterische Nervensystem hat auch einen Einfluss auf die intestinale Permeabilität, da es mittels nikotinischen und cholinergen Signalen mit enterischen Gliazellen kommuniziert (Cheadle et al., 2014).

Diese enterischen Gliazellen können die epitheliale Barriere gegen intestinale Bakterien aufrechterhalten, indem sie die Expression von tight junction Proteinen (wie zum Beispiel Occludin oder ZO-1) verstärken (Yu and Li, 2014).

Das Darmmikrobiom kommt als Erstes mit sensorischen Neuronen des Plexus myentericus in Kontakt. Diese sensorischen Neurone sind via Synapsen mit den enterischen Motoneuronen, welche die Darmmotilität steuern, in Kontakt. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass synapsenartige Verbindungen mit dem Nervus vagus existierten (Powley et al., 2008).

Das Darmmikrobiom kann die Aktivität des ENS mithilfe der Produktion von Substanzen beeinflussen, die als lokale Neurotransmitter fungieren: GABA, Serotonin, Melatonin, Histamin, Acetylcholin und aktive Formen von Katecholaminen (Carabotti et al., 2015).

Auch bakterielle Metabolite beeinflussen das ENS und stimulieren durch Beeinflussung sensorischer Afferenzen das sympathische Nervensystem: Eines der Hauptprodukte des bakteriellen Metabolismus sind SCFA, wie beispielsweise Buttersäure oder Essigsäure (Kimura et al., 2011).

1.2.3.4 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse und Stress

Die HPA-Achse ist der zentrale Mechanismus bei der Regulation der physiologischen Stressantwort. Kommt es zu einem Stressreiz, schüttet der Hypothalamus CRH und Vasopressin aus, welche am Hypophysenvorderlappen die Freisetzung von ACTH stimulieren. ACTH führt dann zur Sekretion von Glukokortikoiden, also Kortisol, aus der Nebennierenrinde (Sudo, 2014).

Die HPA Achse, Kortisol und das Darmmikrobiom hängen unmittelbar zusammen und beeinflussen sich wechselseitig.

Leaky gut response auf Stressreize

Wird aufgrund eines psychologischen oder physischen Stressreizes Cortisol aus der der Nebennierenrinde freigesetzt, wird die intestinale Permeabilität erhöht und dadurch durchlässiger für gramnegative, pathogene Bakterien. Auch gelangen bakterielle Toxine und Abfallprodukte leichter in den Kreislauf, wodurch eine Aktivierung des Immunsystems ausgelöst und die Ausschüttung von Kortisol verstärkt wird (Kelly et al., 2015).

Stressresilienz

Die individuelle Widerstandsfähigkeit gegenüber biopsychosozialen Stressoren wird als Stressresilienz bezeichnet. Dadurch wird bei chronischem Stress die Entstehungswahrscheinlichkeit stress-induzierter Erkrankungen wie MDD, Posttraumatische Belastungsstörung und Angststörungen vermindert (Sudo, 2014). Diese persönliche Prädisposition ist von genetischen Faktoren, Umweltfaktoren und, nach der Hypothese von Sudo et al., von der postnatalen Kolonialisierung mit nichtpathogenen, kommensalen Keimen abhängig. Demnach ist die Stressantwort und somit die HPA-Achse bei Geburt nicht ausgebildet und entwickelt sich durch bakterielle Besiedlung, welche als primärer Stressor dient (Sudo et al., 2004; Sudo, 2014).

Kommunikation zwischen Darmmikrobiom und HPA-Achse

Zwischen dem Darmmikrobiom und seinem Wirt gibt es einen ständigen Informationsfluss, der als „Interkingdom Signaling“ oder mikrobielle Endokrinologie bezeichnet wird. Die Kommunikation mit der HPA-Achse wird vor allem über die Katecholamine Noradrenalin (Norepinephrin) und Dopamin und den Neurotransmitter GABA mediiert. Folgende Daten sprechen für diese Hypothese (Sudo, 2014):

1. Katecholamine

- Noradrenalin und Dopamin sind im Lumen des Ileum, Caecum und Colon vorhanden. Dabei sind die Katecholamine meist in ihrer biologisch freien Form verfügbar, in geringerem Prozentsatz kommen sie auch konjugiert an β -Glucuronidase (GUS) vor (Sudo, 2014).
- Katecholamine in biologisch freier, aktiver Form im Kolon- und Caecumlumen werden mittels Dekonjugation durch die bakterielle β -Glucuronidase aus den konjugierten, inaktiven Formen vom Darmmikrobiom produziert. Darauf weist die Tatsache hin, dass bei GF Mäusen die luminale Noradrenalin- und Dopaminkonzentration signifikant niedriger als bei normal besiedelten specific pathogen free (SPF) Mäusen ist. Auch sind 90% des Dopamins und 40% des Noradrenalins in GF Mäusen in der inaktiven, glukuronid-konjugierten Form vorhanden (Sudo, 2014).
Weiters wurde nach Besiedlung der GF Mäuse mit 46 *Clostridien* Spezies beziehungsweise der Fäkalflora von SPF Mäusen eine drastische Erhöhung von Dopamin und Noradrenalin im Darm der GF Mäuse gefunden (Sudo, 2014).
- Im Tiermodell wurden Dopamin-A1-Rezeptoren an den intestinalen Krypten und Alpha-2-adrenerge Rezeptoren in epithelialen Darmzellen entdeckt (Sudo, 2014).
- Die Applikation von Dopamin im Kolon bewirkt eine Verstärkung der Wasserabsorption und erhöht die Anzahl pathogener Bakterien im Lumen (Sudo, 2014).

2. Gamma-Aminobuttersäure (GABA)

GABA wird aus seiner exzitatorischen Vorstufe Glutamat hergestellt, wobei die Reaktion durch das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) katalysiert wird. Interessanterweise sind spezielle Bakterienspezies wie *Escherichia coli* oder einige Mitglieder der *Lactobacillus* Familie in der Lage, dieses Enzym zu produzieren und so aus Glutamat GABA herzustellen (Sudo, 2014).

1.2.3.5 Immunsystem

Aktuelle Forschungen weisen darauf hin, dass das Darmmikrobiom an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Immunsystems beteiligt ist. So scheint es die Organisation und Reifung des Lymphgewebes zu kontrollieren und sowohl lokal als auch systemisch die Rekrutierung, Differenzierung und Funktion der Immunzellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems zu regulieren (Spasova and Surh, 2014).

Intestinale Barriere – Wo interagieren Immunsystem und Darmmikrobiom?

Die intestinale Barriere ist die Schnittstelle, die eine Kommunikation zwischen den Akteuren des Immunsystems und des Darmmikrobioms ermöglicht. Sie hat die Aufgabe, eine adäquate Barriere gegenüber dem unerwünschten Eindringen von Bakterien darzustellen aber trotzdem die Nahrungsaufnahme nicht zu behindern. Vom intestinalen Lumen nach außen ausgehend ist sie folgendermaßen aufgeteilt (Maranduba et al., 2015):

Tunica Mucosa – die innerste Schicht

Die *innerste Schicht* ist in zwei Subschichten aufgeteilt. Die *innere Subschicht* beherbergt eine Vielzahl von Bakterien, also das Darmmikrobiom.

Die *äußere Subschicht* enthält bakterizide, antimikrobielle Peptide (AMP) und sekretorisches IgA, beides spezifische Substanzen, um kommensale Bakterien in Schach zu halten (Maranduba et al., 2015).

Intestinale epitheliale Zellen (IEC) – die mittlere Schicht

Sie setzt sich aus einem Monolayer *intestinaler epithelialer Zellen (IEC)*

zusammen, welche aus variablen Zelltypen bestehen. Es kommen unter anderem absorptive Enterozyten, EEC, Paneth Zellen und M-Zellen vor.

IEC sind essenziell für die Barrierefunktion des Immunsystems: Sie regulieren nicht nur mittel tight junctions die Durchlässigkeit, sondern produzieren auch bakterizide, antimikrobielle Peptide (AMP) wie Defensine, Lysozyme, Cathelicidine, Phospholipase-A2 und Typ-C Lectine (Maranduba et al., 2015).

Faszinierenderweise sind verschiedene kommensale Bakterien in der Lage, die Produktion einiger AMPs zu beeinflussen.

Außerdem exprimieren IEC sogenannte *pattern-recognition-receptors* wie Toll-like-Receptors (TLR) und Nod-like-Receptors (NLR), welche eine überragende Rolle in der Induktion proinflammatorischer Immunantworten, der Entwicklung des intestinalen lymphoiden Gewebes, antigen spezifischer Immunantworten und noch einer ganzen Vielzahl von Immunfunktionen, spielen (Spasova and Surh, 2014).

Lamina Propria und das Mesenterium

In diesen Schichten befindet sich das lokale Immunsystem in Form von gut-associated lymphoid tissue (GALT), reifen isolierten Lymphfollikel (isolated lymphoid follicles (ILFs)) und microbe-associated molecular patterns (MAMPs). Bakterielle MAMPS binden an IEC und dendritische Zellen, welche T- und B-Zellen in den isolierten Lymphfollikeln aktivieren. Somit ergibt sich eine direkte Manipulationsmöglichkeit des Darmmikrobioms (Maranduba et al., 2015).

Interaktion zwischen Immunsystem und Darmmikrobiom

Kommensale Bakterien fördern eine antiinflammatorische Umgebung, indem MAMPS kontinuierlich IECs stimulieren, um die Ausschüttung regenerativer immunologischer Mediatoren wie REGIII γ , tumor growth factor β (TGF β), thymic stromal lymphopietin (TSLP), IL-25 und IL-39 ins Darmlumen zu bewirken. Diese Faktoren sorgen unter anderem auch für die Entwicklung immuntoleranter Makrophagen und dendritischer Zellen (Maranduba et al., 2015).

Außerdem kann Immunglobulin A (IgA) die Zusammensetzung des Darmmikrobioms maßgeblich beeinflussen, indem es die Bindung kommensaler Bakterien an das Epithel verhindert. Bei einer Dysbalance an kommensalen und pathogenen Bakterien wird das antientzündliche Milieu gestört, indem pathogene Bakterien die Ausschüttung von MAMP so sehr steigern, dass IECs, aktivierte dendritische Zellen

und Makrophagen proinflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-12 und IL-23 ausschütten. Dadurch kann es zur Entwicklung einer chronischen, subsymptomalen Entzündung kommen, welche bei MDD eine Rolle spielt (Maranduba et al., 2015).

1.2.4 Probiotika und Psychobiotika

Probiotika sind definiert als lebende Bakterien, welche, bei adäquater Dosierung, die Gesundheit des Wirtes fördern. Ihre Dosierung wird in Kolonie bildenden Einheiten, sogenannten „colony forming units“ (CFU) angegeben (Fuller, 2012).

Präbiotika sind Bestandteile aus Nahrungsmittel wie beispielsweise Kohlenhydrate und Ballaststoffe. Sie fördern gezielt das Wachstum bestimmter Bakterien, um die Gesundheit des Wirts positiv zu beeinflussen (Kelly et al., 2015).

Psychobiotika sind Subtypen von Probiotika, die durch die Modulation der Darm-Gehirn Achse positive Effekte auf Stimmung, Angst und Wahrnehmungsvermögen haben (Dinan et al., 2013; Kelly et al., 2015).

Probiotika sollen durch Verdrängung pathogener Bakterien und Produktion eines entsprechenden Milieus ein gesundes Darmklima herstellen, wobei jedoch noch unbekannt ist, wie ein solches aussieht, da große individuelle Unterschiede des Darmmikrobioms bestehen.

In Studien wurden bislang vor allem Lactobacillus Arten wie *L.plantarum*, *L.agilis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* und *L.acidophilus* aber auch Bifidobakterien, wie *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis* oder *Bifidobacterium thetaiotaomicron* erforscht (Drisko et al., 2003; Kelly et al., 2015).

Interessant ist, dass die gesundheitsfördernden *Lactobacilli*, in diesem Fall *L.plantarum*, in Industrienationen nur in etwa 25% der Bevölkerung vorhanden sind, bei untersuchten Populationen in Afrika und Asien jedoch bei 100% der Menschen vorkommen (Drisko et al., 2003). Seltener verwendet werden probiotische Streptokokken wie *Streptococcus salivarius subspecies thermophilus*, *Streptococcus lactis* und *Streptococcus anginosus* (Fuller, 2012).

Darreichungsformen von Probiotika

Probiotika können auf verschiedene Arten verabreicht werden. Möglich sind probiotische Lebensmittel in Form von Joghurts, Topfen, Käse, anderen Milchprodukten oder fermentierten Nahrungsmitteln wie Sauerkraut. Wissenschaftlich werden gefriergetrocknete Applikationsarten in Tablettenform bevorzugt, da sie leichter standardisierbar und kontrollierbar sind. Man unterscheidet auch zwischen Probiotika, welche aus einzelnen Bakterienstämmen bestehen und Kombinationspräparate aus mehreren Bakterienstämmen („Multispezies Probiotika“) (Fuller, 2012).

Welche Eigenschaften sollte ein Probiotikum haben?

Laut Drisko et al. haben alle wirksamen Probiotika folgende Eigenschaften (Drisko et al., 2003):

- Resistenz gegen Säure und Galle, um im Darm in ausreichenden Mengen anzukommen;
- Metabolische Aktivität im Gastrointestinaltrakt;
- Große Haftungsfähigkeit an der Darmschleimhaut;
- Antimikrobielle Aktivität gegenüber pathogenen Bakterien;
- Reduktion des pH-Wertes im Colon;

Tabelle 5 gibt eine kurze Übersicht über Bakterien, welche als Probiotika verwendet werden.

Tabelle 5

Kurzübersicht über die am Gängigsten verwendeten Probiotika (Collins et al., 1998; Fuller, 2012; Kelly et al., 2015).

Lactobacillus Spezies	Bifidobakterium Spezies	Andere
- <i>acidophilus</i>	- <i>bifidum</i>	<i>Streptococcus salivarius</i> (subspecies <i>thermophilus</i>)
- <i>plantarum</i>	- <i>longum</i>	<i>Lactococcus lactis</i> (subspecies <i>lactis</i>)
- <i>casei</i> (subspecies <i>rhamnosus</i>)	- <i>infantis</i>	<i>Lactococcus lactis</i> (subspecies <i>cremoris</i>)
- <i>casei</i> Shirota	- <i>breve</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
- <i>bulgaricus</i>	- <i>adolescentis</i>	<i>Leuconostoc mesenterioides</i> (subspecies <i>dextranum</i>)
- <i>johnsonii</i>	- <i>lactis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
- <i>rhamnosus</i>	- <i>animalis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>
- <i>reuteri</i>		<i>Saccharomyces boulardii</i>
- <i>brevis</i>		<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
- <i>fermentum</i>		<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
- <i>lactis</i>		<i>Clostridium Butyricum</i>
- <i>salivarius</i>		

2 Material und Methoden

Die Suche von Informationen für diese Literaturrecherche erfolgte primär in der wissenschaftlichen biomedizinischen Datenbank „PubMed“ des „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI) erreichbar unter [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>]. Diese Plattform wurde gewählt, da sie einen großen Teil der vorhandenen medizinischen Literatur enthält und bereitstellt.

Es wurde nach Stichworten in englischer Sprache beziehungsweise konkret nach Namen von Autoren gesucht. Dabei wurden ausschließlich klinische Studien miteinbezogen, die am Menschen durchgeführt wurden.

Unter anderem wurde die Suche spezifisch im Suchfeld „Limits“ eingegrenzt. So konnten beispielsweise explizit murine Studien ausgeschlossen oder Publikationen, die in einem bestimmten Zeitraum oder in einem bestimmten Journal erschienen sind, erfasst werden. Die Option „Related Articles“ wurde verwendet um weitere relevante Artikel ausfindig zu machen, die mit dem Thema dieser Diplomarbeit in Zusammenhang stehen.

Folgende Stichworte wurden verwendet: „*depression*“, „*probiotic*“, „*gut microbiota*“, „*gut brain axis*“ und „*major depression*“.

Inklusionskriterien

Studien wurden inkludiert, wenn sie folgenden Kriterien entsprachen:

- Die Wirkung der Probiotika auf psychische Symptome wurde mit einer anerkannten Depressionsskala gemessen.
- Es wurden nur ProbandInnen eingeschlossen, welche an einer MDD, Dysthymie oder zumindest unter emotionaler Verstimmung leiden.

Ausschlusskriterien

Studien wurden ausgeschlossen, wenn sie folgenden Kriterien entsprachen:

- Es wurden präklinische Studien ausgeschlossen, welche sich ausschließlich mit Tiermodellen beschäftigen.
- Es handelt sich nicht um randomized controlled trials (RCT).

- Studien, welche Probiotika ausschließlich zur Therapie anderer Erkrankungen als MDD, Dysthymie, Angst und emotionaler Verstimmung einsetzten wie beispielsweise die Probiotikagabe bei Multipler Sklerose, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Reizdarmsyndrom, wurden ausgeschlossen.
- Studien, welche nicht den Inklusionskriterien entsprachen.

Für die Literaturrecherche wurden weiters Fachbücher und Nachschlagewerke herangezogen, um Hintergrundinformationen zu vertiefen und zu ergänzen. Zur Literaturverwaltung wurde Citavi Version 6 verwendet.

Die Forschungsfrage ist für beide Geschlechter gleich bedeutsam, obwohl Depressionen häufiger das weibliche Geschlecht betreffen. Die herangezogene wissenschaftliche Literatur bezog sich gleichermaßen auf beide Geschlechter.

Nach allen Exklusionen kann die Wirkung von Probiotika auf PatientInnen mit Major Depression oder depressiver Verstimmung mithilfe von acht Studien analysiert werden (Zeitraum 2009 bis 2018).

Die Ergebnisse der Recherche, die Studien und Publikationen, werden abschnittsweise dargelegt und tabellarisch zur Darstellung gebracht.

In weiterer Folge werden die Effektstärken der einzelnen Arbeiten berechnet und bei unterschiedlichen Messskalen zur Erfassung von depressiver Symptomatik zur Vergleichbarkeit die standardisierte Mittelwertsdifferenz (standardized mean difference [SMD]) angewendet. Dabei wurde die SMD mittels Effektgröße nach Morris et al. berechnet, um die Effektivität der einzelnen Interventionen unabhängig von den verwendeten Depressionsskalen vergleichbar zu machen (Morris, 2008). Forest Plots wurden in Microsoft Excel (Microsoft Office, Version 2016) erstellt. Da von Rao et al. bedauerlicherweise keine weiteren Daten zur Verfügung gestellt wurden, konnte die Studie mangels Berechnungsgrundlagen nicht in den Forest Plot inkludiert werden.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Inkludierte Studien

PRISMA Flussdiagramm

Abbildung 8 repräsentiert den Selektionsprozess, welcher verwendet wurde, um passende Studien für die Literaturrecherche zu finden.

Insgesamt wurden 379 Studien im Rahmen der systematischen Durchsuchung der im Methodenteil angegebenen Datenbanken gefunden. Davon wurden 371 Studien ausgeschlossen, da sie nicht den Inklusionskriterien entsprachen. Die übrig gebliebenen acht Studien wurden in der Diplomarbeit analysiert. Die Charakteristika der ausgewählten Studien sind in Tabelle 6 zu finden.

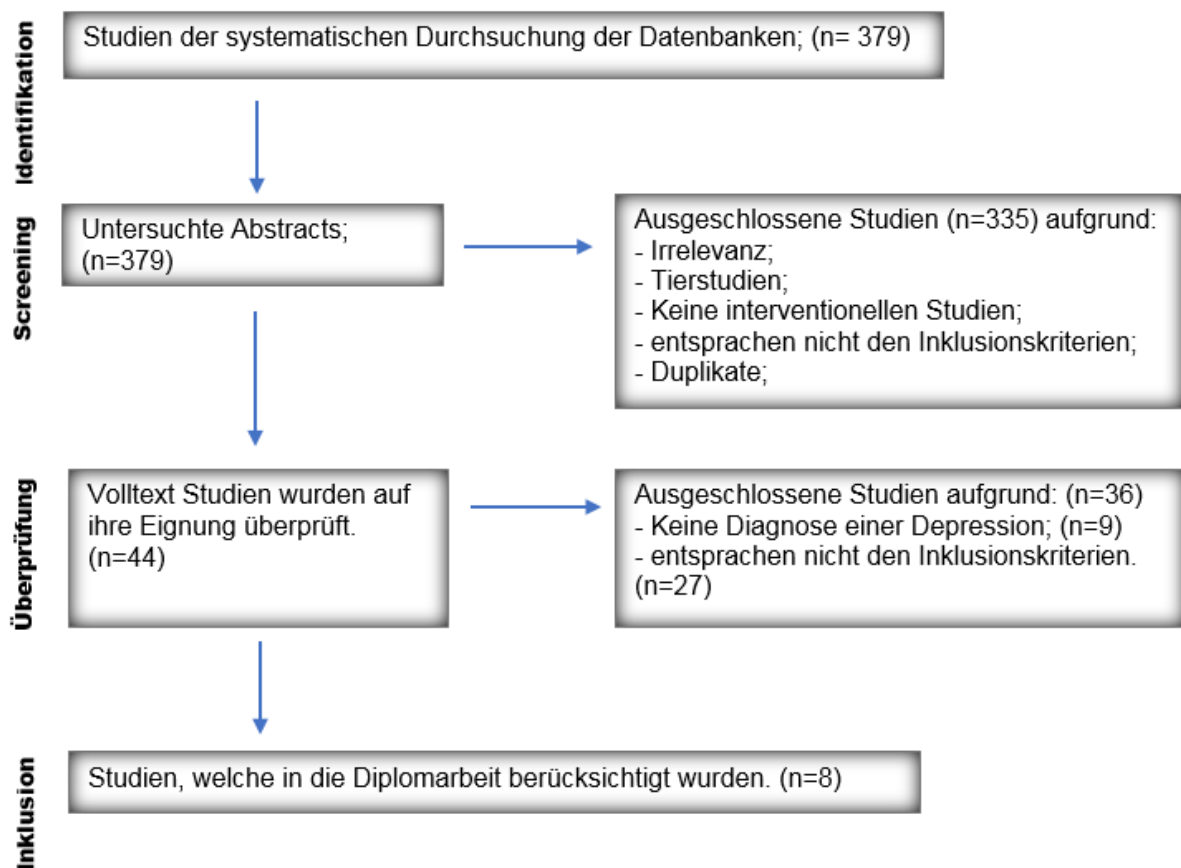


Abb. 8 PRISMA Flussdiagramm der Literaturrecherche.

3.1.1 Primäre und sekundäre Endergebnisse (Outcome measures)

Primäre Ergebnisse (Primary Outcome)

Um den therapeutischen Einfluss von Probiotika auf den Verlauf depressiver Symptomatik zu analysieren, wurde eine Vielzahl an Messmethoden und Skalen in den untersuchten klinischen Studien verwendet. Dazu gehören der Beck Depression Inventory II (BDI-II) mit 21 Items, die Hamilton Depression Rating Skala (HAM-D), die Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS), die Center for Epidemiological Studies Depression Skala (CES-D), die Depression Anxiety and Stress Skala (DASS) mit 42 Items, die Hospital Anxiety and Depression Skala (HADS-D und HADS-A), die Improved Clinical Global Impression Skala (iCGI), der Quick Inventory of depressive Symptomatology (QIDS-SR16), der State-Trait Anxiety Inventory (STAI), der Test Anxiety Inventory (TAI) und der Beck Anxiety Inventory (BAI).

Sekundäre Ergebnisse (Secondary Outcome)

Von einigen Studien zusätzlich gemessene Parameter inkludierten Plasma Kortison und ACTH als Marker der Stressreaktivität und Tryptophan (TRP), Kynurenin (KYN), Kynureninsäure (KYNA), 3-Hydroxykynurenin (3HKYN), Anthranilsäure (AA), 3-Hydroxy Anthranilsäure (3HAA), Kynurenin/Tryptophan Ratio und Tryptophan/Branch Chain Amino Acids (BCAAs) Ratio als Marker für den Serotoninhaushalt, welcher eine maßgebliche Rolle bei der Ätiopathogenese von Depressionen spielt.

Weiters wurden auch von einigen Autoren Inflammationsmarker (CRP, IL, TNF α , sonstige Zytokine), metabolische Parameter (Serum Insulin, Plasmaglukose, Insulinsensitivität) und BDNF gemessen, um die Wirkmechanismen der Probiotika auf depressive Symptomatik genauer zu beleuchten.

3.1.2 Charakteristika der inkludierten Studien

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Charakteristika der inkludierten Studien.

Tabelle 6 Charakteristika der inkludierten Studien.

Studie, Jahr	Anzahl und Charakteristika der Testpersonen	Probiotikum, Dosis,	Dauer der Medikation	Depressions-skala, Primary Outcome	Sonstige Laborwerte, Skalen, Secondary Outcome	Ergebnisse
Rao et al., 2009	39 ProbandInnen (4 Dropouts) 18-65 jährige PatientInnen mit chronischem Erschöpfungssyndrom und emotionaler Verstimmung; (19/16)* 27 weiblich, 8 männlich	- <i>Lactobacillus casei</i> Shirota → 2,4 x 10 ¹² CFU täglich	8 Wochen	- BDI-II	Skalen - BAI Bakterielle Zusammensetzung des Faeces;	Signifikante Verbesserung des BAI; Nicht statistisch relevante Verbesserung des BDI; Vermehrung von Lactobacillen, Bifidobakterien, Aerobern und Anaerobiern in Stuhlproben nach Probiotikagabe;
Akkasheh et al., 2015	40 ProbandInnen (5 Dropouts) 20-55 jährige PatientInnen mit MDD; (20/20)* 34 weiblich, 6 männlich	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> → 6 x 10 ⁹ CFU täglich	8 Wochen	- BDI II 21 Items	Laborwerte - Serum Insulin - Plasma Glukose - Insulinsensitivität - hs-CRP - Plasma Glutathionin - Beta Zell Funktion - Lipidprofil - antioxidative Kapazität	Verbesserung des BDI nach Probiotikagabe; Verbesserung der Plasma Insulinwerte, der Insulinresistenz, des hs-CRP und von Glutathionin nach Probiotikagabe; Keine Veränderung der Beta Zell Funktion, des Lipidprofils und der antioxidativen Kapazität;
Mohammadi et al., 2015	75 ProbandInnen (5 Dropouts) 20 bis 60 jährige ArbeiterInnen mit großteils depressiver Verstimmung und/oder Angstzuständen; (25/25/20)* 34 weiblich, 36 männlich	Yogurt - <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 - <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 → 1 x 10 ⁷ CFU täglich Kapsel <i>Lactobacillus casei</i> - <i>casei</i> - <i>acidophilus</i> - <i>rhamnosus</i> - <i>bulgaricus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> - <i>longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> → 2.883 x 10 ¹⁰ CFU täglich	6 Wochen	- DASS-42	Laborwerte - KYN - TRP - Neuropeptid Y - Kortison - ACTH Skalen - GHQ-28	Verbesserung des DASS-42 Score nach Probiotikagabe; Verbesserung des GHQ-28 nach Probiotikagabe; Keine Veränderung von KYN, TRP, Neuropeptid Y, Kortison und ACTH nach Probiotikagabe;
Pinto-Sanchez et al., 2017	44 ProbandInnen (6 Dropouts) 26 bis 58 jährige PatientInnen mit Reizdarmsyndrom und milder bis moderater MDD und/oder Angstzuständen; (22/22)* 24 weiblich, 20 männlich	<i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001 → 1 x 10 ¹⁰ CFU/täglich	6 Wochen	- HADS-D	Laborwerte - BDNF - Serum Zytokine - CRP - Plasma Neurotransmitter Skalen - HADS-A - STAI - TAI - Birmingham IBS Score; - Bristol Stool Scale; - QoL - PHQ-15 Bildgebende Verfahren fMRI Stuhlprobe, mikrobielles Profil	Verbesserung des HADS-D und des QoL nach Probiotikagabe; Reduzierte Aktivierung der Amygdala und des frontolimbischen Systems nach Angststimuli im fMRI, verstärkte Aktivierung der okzipitalen Regionen; Keine Veränderung der HADS-A und STAI; Keine Veränderung von CRP, TNFα, IF-g, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, 5-HT und Substanz P; Keine Veränderung der mikrobiellen Profile;

Romijn et al., 2017	79 ProbandInnen (10 Dropouts) PatientInnen mit moderater MDD; Es erhielten 6 ProbandInnen (3/3)* seit 6 Monaten eine Psychotherapie; (40/39)* 62 weiblich, 17 männlich	<i>Lactobacillus helveticus R0052</i> <i>Bifidobacterium longum R0175</i> → 3 × 10 ⁹ CFU täglich	8 Wochen	- MADRS - iCGI - QIDS-SR16 - DASS-42	Laborwerte - IL-1β, IL-6, TNF-α - hs-CRP - BDNF - Serum Vitamin D Skalen - SES - GAF - IBS-SSS	Verbesserung des MADRS, des QIDS-SR16 und des DASS-42, sowohl in der Placebogruppe als auch in der Probiotikagruppe; Bei ProbandInnen mit hohem Vitamin D Spiegel am Studienanfang verbesserte sich die Stimmung signifikant mehr als bei ProbandInnen mit niedrigen Vitamin D Werten;
Kazemi et al., 2018	110 ProbandInnen (29 Dropouts) 18-50 jährige PatientInnen mit milder bis moderater MDD; AD Therapie seit mindestens 3 Monaten; (38/36)* 78 weiblich, 32 männlich	<i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> → 10x10 ⁹ CFU täglich <i>Galactooligosaccharide</i> als Prebiotikum;	8 Wochen	- BDI-II 21 Items	Laborwerte - TRP - KYN/TRP Ratio - TRP/Isoleucin Ratio - TRP/BCAA Ratio	Verbesserung des BDI nach Probiotikagabe; Verringerung der KYN/TRP Ratio und der Erhöhung der TRP/Isoleucin Ratio bei Probiotikagabe;
Majeed et al., 2018	40 ProbandInnen (0 Dropouts) 20 bis 65 jährige PatientInnen mit milder bis moderater MDD und Reizdarmsyndrom; Keine sonstige Therapie; (20/20)* 34 weiblich, 6 männlich	- <i>Bacillus coagulans MTCC 5856</i> → 2 × 10 ⁹ CFU täglich	90 Tage	- HAM-D - MADRS - CES-D	Laborwerte - Serum Myeloperoxidase Skalen - IBS-QOL - CGI-I - CGI-S - GI-DQ - mESS	Verbesserung der HAM-D, MADRS und CES-D nach Probiotikagabe; Reduktion der Serum Myeloperoxidase nach Probiotikagabe; Verbesserung der IBS-QOL, CGI-I, CGI-S, DI-DQ und mESS nach Probiotikagabe;
Rudzki et al., 2018	79 ProbandInnen (19 Dropouts) PatientInnen mit moderater bis schwerer MDD; Alle PatientInnen erhielten SSRl; (40/39)* 43 weiblich, 17 männlich	<i>Lactobacillus Plantarum 299v</i> → 2 x 10 ¹⁰ CFU täglich	8 Wochen	- HAM-D 17	Laborwerte - TRP, KYN, KYNA - 3HKYN, AA, 3HAA, - KYN/TRP Ratio - KYNA/KYN Ratio - TNF-α, IL-6, IL-1b, Plasma Kortison; Skalen - SCL-90, PSS-10 - APT, RFFT, CVLT - Stroop Test Teile A, B - TMT Teile A, B	Keine Verbesserung der HAM-D-17, SCL-90 und der PSS-10 dafür eine Verbesserung der kognitiven Funktionen (APT, CVLT) nach Probiotikagabe; Verminderung von KYN nach Probiotikagabe; Keine Veränderungen von TRP, KYNA, 3HKYN, 3HAA, KYN/TRP und KYNA/KYN, TNF-α, IL-1b, IL-6;

* gibt die Anzahl der ProbandInnen an, welche Probiotika und welche Placebos erhalten haben (Probiotika/Placebo).

3-Hydroxy Anthranilsäure (3HAA), 3-Hydroxykynurenin (3HKYN), Anthranilsäure (AA), ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), Attention and Perceptivity Test (APT), Beck Anxiety Inventory (BAI), Tryptophan/Branch Chain Amino Acids (BCAAs) Ratio, Beck Depression Inventory II (BDI-II), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Center for Epidemiological Studies Depression Skala (CES-D), Colony forming unit (CFU), Clinical Global Impression Severity Rating Skala (CGI-S), C-reaktives Protein (CRP), California Verbal Learning Test (CVLT), Depression Anxiety and Stress Skala (DASS), Global Assessment of Functioning (GAF), General Health Questionnaire-28 (GHQ-28), Gastrointestinal Discomfort Questionnaire (GI-DQ), Hospital Anxiety and Depression Skala - Anxiety (HADS-A), Hospital Anxiety and Depression Skala - Depression (HADS-D), Hamilton Depression Rating Skala (HAM-D), Irritable bowel syndrome quality of life questionnaire (IBS-QOL), Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Skala (IBS-SSS), Improved Clinical Global Impression Skala (iCGI), Interleukin (IL), Kynurenin (KYN), Kynurensäure (KYNA), Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS), Modified Epworth Sleepiness Skala (mESS), Patient Health Questionnaire (PHQ), Perceived Stress Skala (PSS-10), Quick Inventory of depressive Symptomatology (QIDS-SR16), Ruff Figural Fluency test (RFFT), Symptom Checklist (SCL-90), Score of socioeconomic status (SES), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Stroop Test (Teil A und B), Test Anxiety Inventory (TAI), Tumornekrosefaktor α (TNFα), Trail Making Test (Teil A und B), Tryptophan (TRP);

3.1.3 Verteilung nach Geschlecht der StudienteilnehmerInnen

Abbildung 9 zeigt die Geschlechterverteilung der 478 StudienteilnehmerInnen.

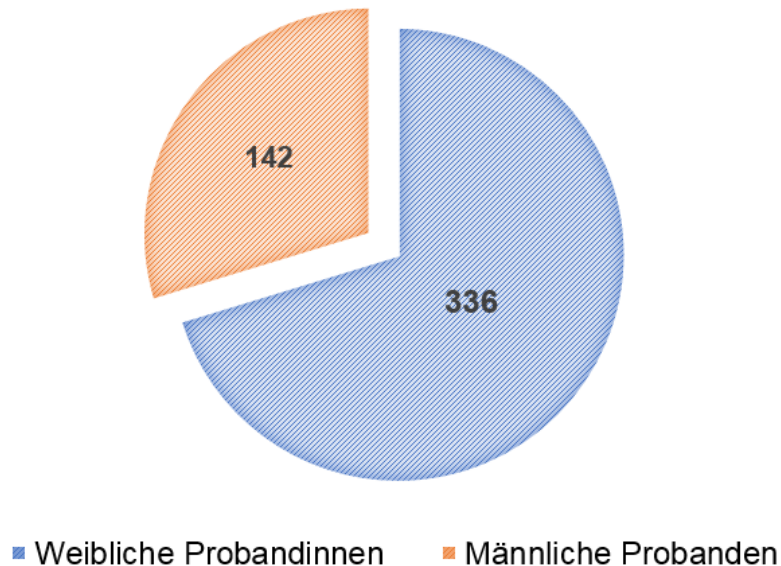


Abb. 9 Insgesamte Verteilung nach Geschlecht der StudienteilnehmerInnen. Von den 478 ProbandInnen, welche in den acht Studien untersucht wurden, sind 336, also 70.29% weiblich und 142, also 29.71% männlich.

3.2 Spezifikation der einzelnen Ergebnisse

Alle inkludierten Studien waren RCT. In sechs der acht Studien nahmen PatientInnen mit klinisch diagnostizierter MDD teil. Davon erhielten die ProbandInnen in der Studie von Kazemi et al. eine AD Therapie, welche drei Monate vor Studienbeginn gestartet wurde, bei Rudzki et al. wurde die AD Therapie mit SSRI bei Studienanfang begonnen (Kazemi et al., 2018; Rudzki et al., 2018). In der Studie von Romijn et al. erhielten sechs ProbandInnen seit sechs Monaten eine Psychotherapie, Mohammadi et al. untersuchten ArbeiterInnen, welche teilweise unter klinisch nicht diagnostizierten, depressiven Verstimmungen und Angstzuständen litten (Mohammadi et al., 2016; Romijn et al., 2017). Rao et al. analysierte PatientInnen mit chronischem Erschöpfungssyndrom („chronic fatigue syndrome“) und emotionaler Verstimmung (Rao et al., 2009). Majeed et al. und Pinto-Sanchez et al. inkludierten ausschließlich PatientInnen, welche zugleich an einer MDD und einem Reizdarmsyndrom erkrankt waren (Majeed et al., 2018; Pinto-Sanchez et al., 2017).

Zu den am Häufigsten verwendeten, probiotischen Bakterienstämmen in den genannten Studien gehörten *Bifidobakterien* und die *Lactobacillen*. Die Dauer der Interventionen betrug mindestens sechs Wochen bis maximal 90 Tage, fünf von acht Versuchsstudien hatten einen Interventionszeitraum von acht Wochen.

3.2.1 Effekte der Probiotika auf Depression, Stimmung und kognitive Fähigkeiten

Die Auswirkung von Probiotika bei depressiven PatientInnen auf die depressive Symptomatik wurde anhand von standardisierten Depressionsskalen gemessen, welche in Kapitel 3.1.1 näher beschrieben werden. Die Ergebnisse werden, falls nicht durch ein anderes Konfidenzintervall (CI) beschrieben, immer in folgender Form angegeben:

Mittelwert (Probiotikum) \pm eine Standardabweichung (Probiotikum) vs. Mittelwert (Placebo) \pm eine Standardabweichung (Placebo). Eine Ausnahme ist Akkasheh et al., dabei wird immer der Change, also die Differenz des Ausgangs- und des Endwertes angegeben, da die Ergebnisse in dieser Studie ausschließlich so präsentiert werden.

Von den acht untersuchten Studien wurde in sechs eine signifikante Verbesserung der Depressionsscores und somit der depressiven Symptomatik durch die Applikation von Probiotika beobachtet. **Akkasheh et al.** konnte durch einen achtwöchigen Interventionszeitraum anschaulich darlegen, dass die Verabreichung der probiotischen Stämme *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium bifidum* zu einem signifikant reduziertem BDI-II Score im Vergleich zur Placebogruppe führt (-5.7 ± 6.4 vs. -1.5 ± 4.8 , $p=0.001$). (Akkasheh et al., 2016). **Kazemi et al.** erreichten durch die Applikation von *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* ebenfalls eine signifikante Verringerung der BDI-II Scores (Baseline 18.25 [14.15 – 21.62], End 9.0 [7.43 – 14.12] vs. Baseline 18.74 [14.11 – 23.13], End 15.55 [11.36 – 21.26], $p=0.042$, CI: 95%). Durch die Verabreichung eines Präbiotikums (Galactooligosaccharide) wurde jedoch keine statistisch signifikante Verminderung des BDI-II verursacht (Kazemi et al., 2018).

Majeed et al. verabreichten den probiotischen Stamm *Bacillus coagulans* MTCC 5856 für 90 Tage an PatientInnen mit MDD und Reizdarmsyndrom. Dabei konnte eine Verbesserung der HAM-D (Baseline 13.6 ± 4.41 , End 5.9 ± 4.88 vs. Baseline 14.5 ± 3.41 , End 12.5 ± 8.7 , $p= 0.001$), MADRS (Baseline 13.6 ± 5.4 , End 6.0 ± 5.79 vs. Baseline 17.1 ± 4.63 , End 12.6 ± 8.00 , $p= 0.001$) und CES-D (Baseline 19.1 ± 5.25 , End 8.0 ± 6.17 vs. Baseline 20.7 ± 4.86 , End 16.7 ± 13.03 , $p= 0.001$) Scores nach Probiotikagabe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden (Majeed et al., 2018).

Mohammadi et al. erzielten durch die Gabe von jeweils probiotischem Joghurt (Baseline 23.3 ± 3.7 , End 13.0 ± 3.7 vs. Baseline 28.4 ± 4.4 , End 21.7 ± 4.6 , $p= 0.02$) oder Probiotika in Kapselform (Baseline 18.9 ± 3.2 , End 9.4 ± 4.0 vs. Baseline 28.4 ± 4.4 , End 21.7 ± 4.6 , $p= 0.006$) eine signifikante Verringerung des DASS-42 Scores im Vergleich zur Placebogruppe. Außerdem fühlten sich die 70 ProbandInnen nach der Studie wesentlich wohler und gesünder, wie die Verbesserung des GHQ-28 nach Gabe des probiotischen Joghurts (Baseline 18.0 ± 1.5 , End 13.5 ± 1.9 vs. Baseline 19.3 ± 1.5 , End 16.0 ± 1.9 , $p=0.05$) und Probiotika in Kapselform (Baseline 16.9 ± 1.8 , End 9.8 ± 1.9 vs. Baseline 19.3 ± 1.5 , End 16.0 ± 1.9 , $p=0.001$) nahelegt (Mohammadi et al., 2016).

Pinto-Sanchez et al. konnten in einem sechswöchigen Interventionszeitraum ebenfalls eine deutliche Verbesserung des HADS-D Scores durch Applikation des probiotischen Stammes *Bifidobacterium longum* NCC3001 (Baseline 7.6 ± 3.7 , End 3.9 ± 3.1 vs. Baseline 5.2 ± 3.0 , End 4.5 ± 3.1 , $p= 0.04$) im Vergleich zur Placebogruppe bewirken. Außerdem ergab sich nach Probiotikagabe eine reduzierte Aktivierung der Amygdala und des frontolimbischen Systems und eine verstärkte Aktivierung der okzipitalen Regionen nach Angststimuli im fMRI. In den Stuhlproben konnte keine Veränderung zwischen den ProbandInnengruppen detektiert werden (Pinto-Sanchez et al., 2017).

Romijn et al. untersuchten den Einfluss der probiotischen Stämme *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* auf depressive Symptomatik. Eine Verabreichung der genannten Stämme führte zwar zu einer signifikanten Verbesserung des MADRS (Baseline 28.3 ± 6.1 , End 19.3 ± 8.9 vs. Baseline 27.0 ± 6.3 , End 17.6 ± 9.5 , $p= 0.62$), des QIDS-SR16 (Baseline 15.2 ± 3.9 , End 8.5 ± 5.5 vs. Baseline 13.2 ± 3.8 , End 8.0 ± 4.8 , $p=0.53$) und des DASS-42 Depression (Baseline 24.2 ± 9.1 , End 13.2 ± 11.6 vs. Baseline 19.0 ± 10.5 , End 10.3 ± 8.8 ,

p=0.99), jedoch sowohl in der Probiotika- als auch in der Placebogruppe (Romijn et al., 2017).

Im Gegensatz dazu konnten weder **Rudzki et al.** oder **Rao et al.** eine Verbesserung der Depressionsscores nach Probiotikagabe nachweisen.

Rudzki et al. entdeckte interessanterweise jedoch nach achtwöchiger Applikation von *Lactobacillus plantarum LP299v* eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktionen depressiver ProbandInnen, vor allem im Bereich des APT (Baseline 693.4 ± 131.09 , End 795.6 ± 148.76 vs. Baseline 718.73 ± 154.8 , End 750.13 ± 140.96 , p=0.006) und im CVLT (Baseline 41.21 ± 10.74 , End 47.13 ± 10.76 vs. Baseline 46.67 ± 12.9 , End 44.41 ± 9.29 , p= 0.023) (Rudzki et al., 2018).

Rao et al. konnten nach achtwöchiger Gabe von *Lactobacillus casei Shirota* keine Veränderung des BDI-II feststellen. In der bakteriellen Analyse des Stuhls fanden Rao et al. eine Vermehrung der *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Aerobier* und *Anaerobier* nach Probiotikagabe (Rao et al., 2009).

3.2.2 Effekte der Probiotika auf Stress und Angst

Angst, Stress und Depression sind oft vergesellschaftet und können diejenigen, die daran leiden, in ihrer Lebensqualität oft massiv einschränken (Li and Bressington, 2019). Pinto-Sanchez et al. und Romijn et al. führten deshalb Subanalysen durch, um den Effekt von Probiotikaapplikation auf Angstsymptomatik zu untersuchen. Dabei zeigte sich bei **Pinto-Sanchez et al.** im Anxiety HAD-A, im Anxiety STAI und im Anxiety TAI und bei **Romijn et al.** im DASS-Anxiety keine Verbesserung der Angstsymptomatik im Vergleich zur Placebogruppe (Pinto-Sanchez et al., 2017; Romijn et al., 2017).

3.2.3 Effekte der Probiotika auf Laborwerte, Subgruppenanalyse

Um neue Erkenntnisse über die exakten Wirkmechanismen von Probiotika auf die Symptome der MDD zu erfahren, wurden von den meisten Autoren Subanalysen und andere Messungen durchgeführt.

Serotoninhaushalt

Kazemi et al., Mohammadi et al. und Rudzki et al. maßen Parameter des Tryptophan- und Kynureninstoffwechsels. **Mohammadi et al.** konnten in Bezug auf KYN, TRP und KYN/TRP Ratio keine Veränderungen im probiotischen Joghurt und im Probiotikum in Kapselform im Vergleich zum Placebo feststellen (Mohammadi et al., 2016).

Rudzki et al. entdeckten eine Reduktion der **KYN** (Baseline $2.05 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$, End $1.82 \pm 0.63 \mu\text{mol/L}$ vs. Baseline $2.17 \pm 0.76 \mu\text{mol/L}$, End $2.32 \pm 0.8 \mu\text{mol/L}$, $p=0.005$), des AA Plasmaspiegel (Baseline $42.80 \pm 35.18 \text{ nmol/L}$, End $34.94 \pm 19.97 \text{ nmol/L}$ vs. Baseline $32.38 \pm 18.31 \text{ nmol/L}$, End $43.32 \pm 34.51 \text{ nmol/L}$, $p=0.028$) und der 3HKYN/KYN Ratio (Baseline 15.88 ± 6.28 , End 27.68 ± 4.19 vs. Baseline 17.82 ± 5.96 , End 15.26 ± 4.19 , $p=0.034$), jedoch keine Veränderung der TRP-, KYNA-, 3HAA-Werte und der KYN/TRP und KYNA/KYN Ratio (Rudzki et al., 2018).

Kazemi et al. dagegen konnten eine Verringerung der KYN/TRP Ratio (Baseline $11.32 [9.17 - 13.76] \text{ nmol}/\mu\text{g}$, End $9.58 [7.64 - 12.01] \text{ nmol}/\mu\text{g}$ vs. Baseline $11.0 [8.8 - 13.75] \text{ nmol}/\mu\text{g}$, End $12.4 [9.66 - 15.99] \text{ nmol}/\mu\text{g}$, $p=0.048$, CI=95%) und eine Erhöhung der TRP/Isoleucin Ratio, jedoch keine Veränderung von TRP oder der TRP/BCAA Ratio nach Probiotikagabe nachweisen (Kazemi et al., 2018).

Inflammationsparameter

Die Analyse der Entzündungsparameter ist zweigeteilt:

Akkasheh et al. konnte eine Verminderung von hs-CRP ($-1138.7 \pm 2274.9 \text{ ng/ml}$ vs. $188.4 \pm 1455.5 \text{ ng/ml}$, $p=0.03$) und **Majeed et al.** eine Verringerung der Serum Myeloperoxidase (Baseline $12.6 \pm 4.31 \text{ ng/ml}$, End $7.7 \pm 2.57 \text{ ng/ml}$ vs. Baseline $9.81 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$, End $9.8 \pm 4.65 \text{ ng/ml}$, $p=0.01$) nach Probiotikaapplikation nachweisen (Akkasheh et al., 2016; Majeed et al., 2018).

Dagegen fanden **Pinto-Sanchez et al.**, **Romijn et al.** und **Rudzki et al.** keinerlei Veränderung der Entzündungsparameter IL-1 β , IL-6, TNF α , hsCRP und CRP (Pinto-Sanchez et al., 2017; Romijn et al., 2017; Rudzki et al., 2018).

HPA-Achse und Stress

Es konnten weder **Mohammadi et al.** mit der Bestimmung von ACTH und Plasma Kortison noch **Rudzki et al.** mit der Messung von Plasma Kortison einen

signifikanten Unterschied zwischen Probiotika- und Placebobehandlung feststellen (Mohammadi et al., 2016; Rudzki et al., 2018).

Neuroplastizität und Neurotransmitter

Pinto-Sanchez et al. konnten durch die Ermittlung von BDNF, 5-HT, Substanz P und Calcitonin gene-related Peptide (CGRP) keine Hinweise für Veränderungen der Neuroplastizität und der Neurotransmitter nach Probiotikatherapie finden (Pinto-Sanchez et al., 2017). Auch waren weder **Mohammadi et al.** mittels Messung des Neuropeptid Y Spiegels und **Romijn et al.** mit der Bestimmung von BDNF in der Lage, eine mögliche Wirkung von Probiotika diesbezüglich nachzuweisen (Mohammadi et al., 2016; Pinto-Sanchez et al., 2017; Romijn et al., 2017).

Insulin, Glukose

Akkasheh et al. konnte eine signifikante Verringerung des Serum Insulins ($-2.3 \pm 4.1 \mu\text{U/ml}$ vs. $2.6 \pm 9.3 \mu\text{U/ml}$, $p=0.03$) und des „homeostasis model assessment insulin resistance“ (HOMA-IR) (-0.6 ± 1.2 vs. 0.6 ± 2.1 , $p=0.03$) feststellen. Ein Trend in Richtung der Verringerung von HOMA-B (-7.1 ± 13.7 vs. 9.8 ± 37.4 , $p=0.06$) und der Steigung des Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) Scores (0.009 ± 0.01 vs. -0.003 ± 0.02 , $p=0.07$) konnte beobachtet werden, erreichte jedoch knapp nicht die statistische Signifikanzgrenze von $p \leq 0.05$ (Akkasheh et al., 2016).

Sonstige

Akkasheh et al. konnten auch eine Erhöhung von Glutathion ($1.8 \pm 83.1 \mu\text{mol/l}$ vs. $-106.8 \pm 190.7 \mu\text{mol/l}$, $p=0.02$), ein bedeutendes körpereigenes Antioxidans im Vergleich zum Placebo nachweisen (Akkasheh et al., 2016).

3.3 Einschätzung der Studienqualität (assessment of quality)

In Tabelle 7 wird das Risiko systematischer Fehler im Studiendesign oder in der Studiendurchführung bewertet. Generell ist die Studienqualität als gut einzuschätzen, da meist ein niedriges Bias Risiko vorhanden ist. Kritikpunkte gibt es bei **Majeed et al.**, da alle Autoren Angestellte bei Sabinsa Corporation/Sami Labs Limited sind, welche das untersuchte Bakterium kommerziell vertreibt (Majeed et al., 2018). **Romijn et al.** haben ebenfalls ein hohes Risiko für ein unbekanntes Bias, da trotz Fehlen eindeutiger Ursachen und sorgfältiger Durchführung der Studie die Wirkung der Probiotika auf die Depressionssymptomatik sowohl bei der Interventions- als auch der Placebogruppe sehr ausgeprägt vorhanden waren (siehe Kapitel 3.2.1). Es ist also zu vermuten, dass es einen systematischen Fehler gegeben hat (Romijn et al., 2017). **Rao et al.** haben insofern leichte Einschränkungen in der Studienqualität, als dass nicht explizit auf eine Zuteilungsverblindung und auf eine Verblindung der StudienmitarbeiterInnen hingewiesen wird und diesbezüglich keine sichere Aussage gemacht werden kann (Rao et al., 2009). Unter „Andere Bias“ werden systematische Fehler wie Stichprobenverzerrungen, Performance Bias und Design Bias zusammengefasst.

Tabelle 7 Publikationsbias, Risk of bias

	Random Sequence Generation Randomisierung (Selectionbias)	Zuteilungs-verblindung (Selectionsbias)	Verblindung aller StudienteilnehmerInnen und mitarbeitel-rnen (Performancebias)	Unverfälschte Bewertung der Studienergebnisse, Verblindung Outcome assessor (Detectionbias)	unerklärbarer/übermäßiger Studienabbruch (Attritionbias)	Selektive Auswertung (Reportingbias)	Andere Bias
Akkashehet et al., 2016	■	■	■	■	■	■	■
Kazemi et al., 2018	■	■	■	■	■	■	■
Majeed et al.2018	■	■	■	■	■	■	■
Mohammadi et al., 2015	■	■	■	■	■	■	■
Pinto-Sanchez et al., 2017	■	■	■	■	■	■	■
Rao et al., 2009	■	■	■	■	■	■	■
Romijn et al., 2017	■	■	■	■	■	■	■
Rudzki et al., 2018	■	■	■	■	■	■	■

Niedriges Bias Risiko ■
 Hohes Bias Risiko ■
 Unbekanntes Bias Risiko ■

Forest Plot

Abbildung 10 stellt eine Übersicht der in dieser Arbeit beschriebenen Studien dar. Die Total Effectsize, also die Zusammenfassung aller einzelnen Effekte, wurde nicht in den Forest Plot inkludiert, da die erforderlichen Daten von den Autoren leider nicht zeitgerecht zur Verfügung gestellt werden konnten.

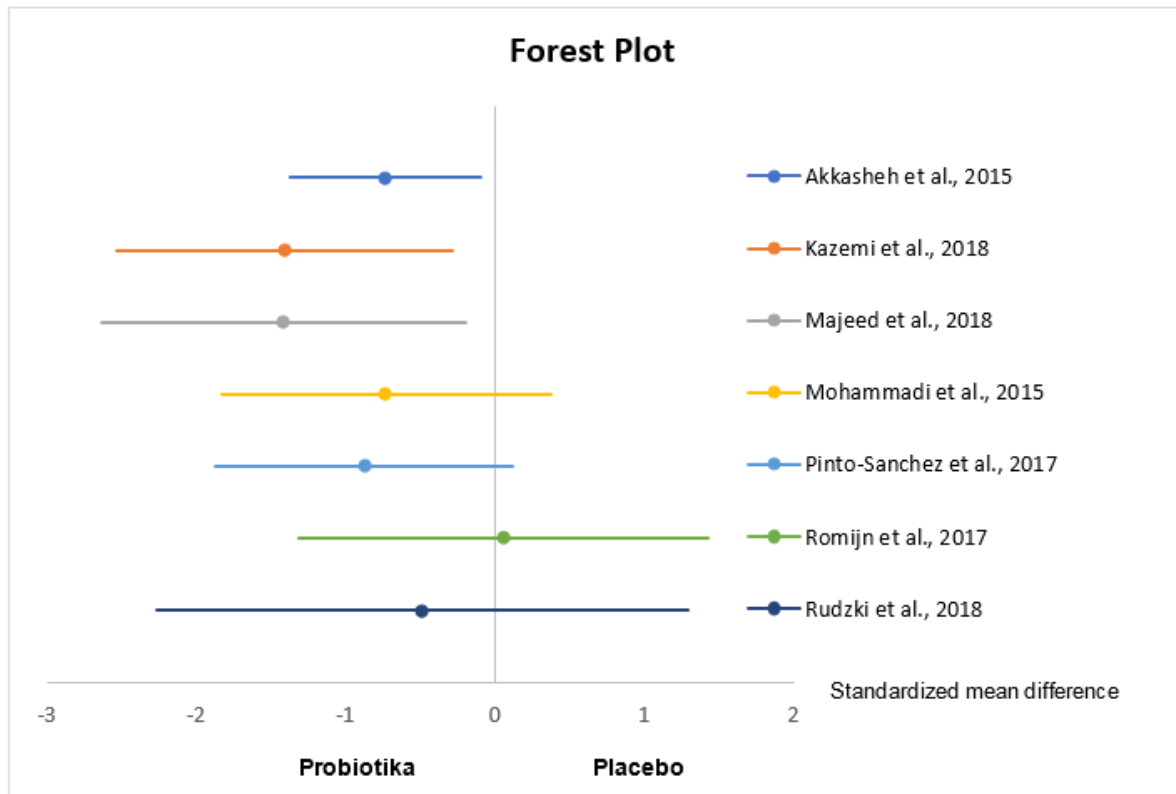


Abb. 10 Dargestellt ist der Forest Plot der untersuchten Studien. Dabei wird die Effektivität der einzelnen Interventionen mittels standardized mean difference (SMD) untereinander verglichen.

4 Diskussion

4.1 Wirkung der Probiotika auf depressive Symptomatik

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde untersucht, ob sich die Gabe von Probiotika bei depressiven PatientInnen positiv auf die Symptomatik einer MDD auswirkt. Die Fragestellung bezieht sich sowohl darauf, ob durch Probiotika überhaupt ein therapeutischer Effekt erzielt werden kann, als auch darauf, ob sie einen sinnvollen Ersatz zu AD darstellen oder eher additiv einzusetzen sind.

Dazu wurden, nach einer Literaturrecherche, entsprechende randomisiert kontrollierte Studien ausgewertet und miteinander verglichen. Es wurde darauf Wert gelegt, die Wirkung von Probiotika ausschließlich an PatientInnen mit depressiver Symptomatik zu analysieren, um daraus Therapieempfehlungen und Richtlinien für die Praxis ableiten zu können.

Die vorliegenden Resultate der Recherche sind ermutigend.

Von acht der untersuchten Studien konnten sechs eine signifikante Verbesserung depressiver Symptome feststellen. In den zwei Studien, welche keine Veränderungen der Depressionsskala zeigten, konnten jedoch andere depressionsbezogene Effekte beobachtet werden.

Rudzki et al. konnten zwar keine Veränderung der HAM-D-17, SCL-90 und PSS-10 nach Probiotikagabe feststellen, dafür aber eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten der depressiven StudienteilnehmerInnen (Rudzki et al., 2018).

PatientInnen mit MDD leiden oft an einer verminderten Konzentrationsfähigkeit, gehemmten Denken und psychomotorischer Retardierung (Angst et al., 2013).

Diese Symptomatik ließe sich durch einen verminderten Grundumsatz an Dopamin und eine verminderte Sensitivität der Rezeptoren auf Dopamin erklären (Möller et al., 2017: 1717). Auch ist Dopamin der verantwortliche Neurotransmitter für das Belohnungssystem, welches bei MDD und konsekutivem Dopaminmangel herabgesetzt funktioniert (Möller et al., 2017: 1717).

Insofern wäre es möglich, dass die längerfristige Verabreichung des probiotischen Stamms *Lactobacillus Plantarum* 299v indirekt über die Verbesserung der

Kognition und der Sensibilisierung des Belohnungszentrums als additive Therapie einen positiven Einfluss hat.

Auch **Rao et al.** konnten keine Verbesserung der Depression nach Probiotikagabe feststellen, was möglicherweise an der Diagnose der eingeschlossenen StudienteilnehmerInnen liegt. Bei chronischem Erschöpfungssyndrom leidet ein Großteil der Betroffenen an neuropsychologischen Störungen wie kognitiver Dysfunktion, Schlafstörungen und Angststörungen, aber nur ein Teil erfüllt zusätzlich die Kriterien einer MDD (Rao et al., 2009).

Die therapeutische Gabe von Probiotika bei chronischem Erschöpfungssyndrom konnte zwar Parameter wie Inflammationsmarker oder die Schwere von Angststörungen verbessern, jedoch nicht die Symptome des Syndroms an sich (Roman et al., 2018). Der Anteil an depressiven PatientInnen könnte deshalb zu gering gewesen sein, um eine statistische Signifikanz zu ermöglichen.

Interessanterweise konnten Rao et al. jedoch eine Verbesserung der Angstörungssymptomatik im Rahmen des BAI nach Probiotikaapplikation feststellen (Rao et al., 2009). Angststörungen und Depressionen teilen sich verwandte Komponenten und haben Ähnlichkeiten in Hinblick auf Symptomatik und Pathogenese (Mineka et al., 1998). Eine interessante Überlegung wäre, dass die Erhöhung inflammatorischer Parameter bei etwa einem Drittel der depressiven PatientInnen nicht durch eine MDD bedingt ist, sondern durch Angststörungen, welche zusätzlich bei den genannten PatientInnen in geringem Ausmaß vorliegen könnte (Krishnadas and Cavanagh, 2012). Somit wäre die Assoziation von MDD mit erhöhten Inflammationsparametern dadurch erklärbar, dass in Wirklichkeit eine Verbindung zwischen geringfügigen Entzündungen und Angststörungen existiert. Denkbar ist auch, dass *Lactobacillus casei* Shirota nur einen anxiolytischen, jedoch keinen direkt antidepressiven Effekt vorweisen kann. Bei beiden Erkrankungen zeigen sich Alterationen des Tryptophanstoffwechsels, auf welche im nächsten Kapitel näher eingegangen werden soll.

4.1.1 Tryptophanstoffwechsel

Eine Möglichkeit, durch welche das Darmmikrobiom depressive Symptome beeinflussen könnte, ist die **indirekte** und **direkte Manipulation** des Tryptophanmetabolismus. TRP ist eine aromatische Aminosäure und fungiert als Vorstufe von 5-HT (Kazemi et al., 2018).

Einerseits können bestimmte probiotische Bakterien indirekt die Aktivität der Enzyme des Tryptophanabbaus verringern, um damit die Verfügbarkeit von TRP in der Serotoninsynthese zu steigern und den nachfolgenden Kynureninstoffwechsel zu hemmen. Andererseits kann das Darmmikrobiom durch die Bereitstellung des Enzyms Tryptophansynthase direkt TRP herstellen (Kazemi et al., 2018). Diese Stoffwechselwege sind in Abbildung 11 ersichtlich.

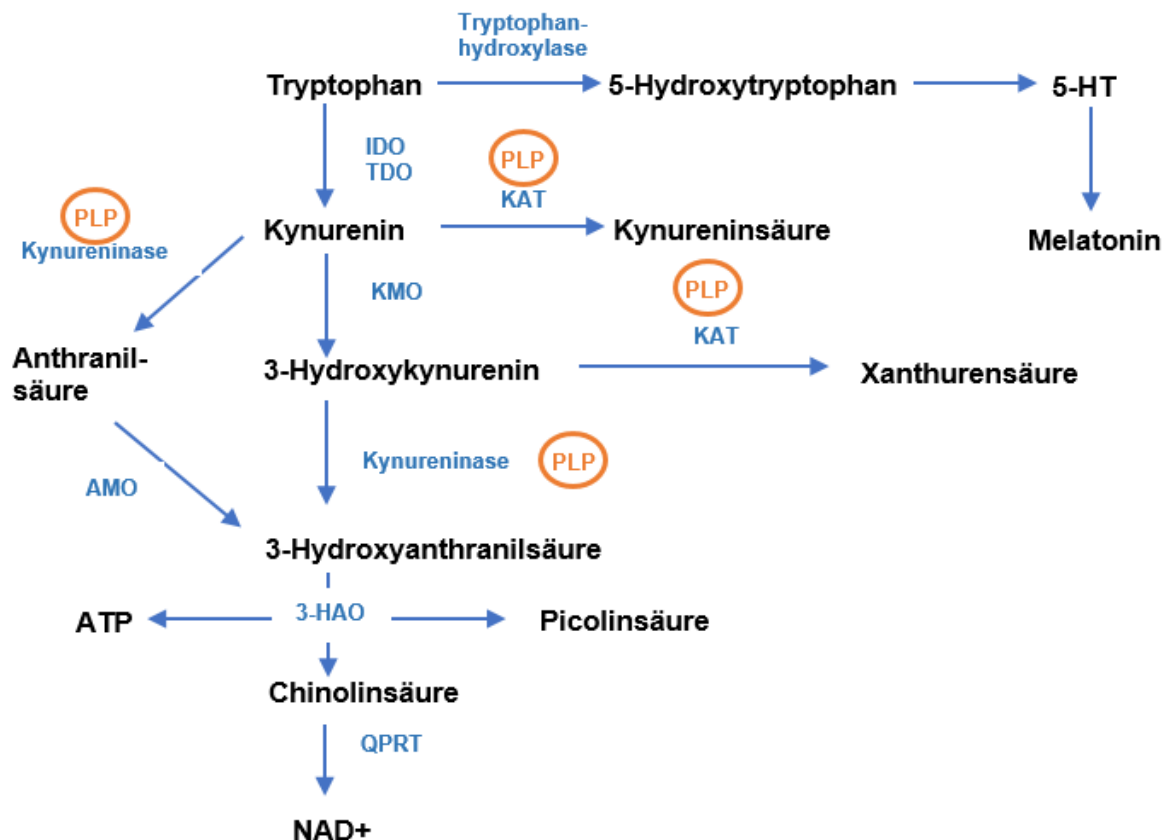


Abb. 11 Übersicht über den Tryptophan- und Serotoninstoffwechsel, wobei auch **Schlüsselenzyme** wie Anthranilate-3-Monooxygenase (AMO), 3-Hydroxyanthranilsäure Oxidase (3-HAO), Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), Kynurenin Aminotransferase (KAT), Kynureninmonooxygenase (KMO), Chinolinat-Phosphoribosyltransferase (QPRT), Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) und **Kofaktoren** wie Pyridoxal-5-Phosphat (PLP), eine aktive Form von Pyridoxin (Vitamin B6), dargestellt werden (Kennedy et al., 2017; Rudzki et al., 2018). Serotonin (5-HT), Adenosintriphosphat (ATP), Nicotinamadeninindinukleotid (NAD+);

4.1.1.1 Indirekte Beeinflussung des Tryptophanstoffwechsels

Beeinflussung des Kynureninstoffwechsels

Ein Metabolit des Tryptophan- und Serotoninstoffwechsels, der besonders bei MDD eine beeinflussende Rolle spielt, ist KYN.

KYN wird durch Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) verstoffwechselt und ist ein Abbauprodukt von TRP (Kennedy et al., 2017). Überschreitet KYN seine physiologische Konzentration, verändert sich seine neuroprotektive und immunmodulatorische Wirkung und führt zu neurodegenerativen und neurotoxischen Auswirkungen im ZNS.

Nun können das Darmmikrobiom, bakterielle LPS, proinflammatorische Zytokine wie IL-1b, IL-6 und TNF- α (welche beispielsweise durch Stress ausgeschüttet werden und die Permeabilität der Darmwand erhöhen) und oxidativer beziehungsweise nitrosativer Stress die Aktivierung ebendieser Enzyme beeinflussen. Kommt es zur übermäßigen Förderung von Enzymen wie IDO und TDO, wird die Konvertierung von TRP in KYN (und nicht von TRP in 5-HT und Melatonin) gefördert. Somit entsteht ein Überangebot an toxisch werdendem KYN und ein relativer Mangel an 5-HT und Melatonin. Als Konsequenz daraus werden auch vermehrt Stoffwechselprodukte von KYN, wie beispielsweise Chinolinsäure, gebildet, welche nachweislich schädliche Effekte auf kognitive Fähigkeiten haben (Rudzki et al., 2018).

Das Darmmikrobiom kann den Tryptophanstoffwechsel auch über die Beeinflussung der Aufnahme von BCAAs, also den verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin, steuern. Diese konkurrieren mit TRP um den Transport ins ZNS, sie bestimmen also zum Teil mit, wie viel TRP ins ZNS gelangt. Interessanterweise gibt es einen negativen Zusammenhang zwischen der Schwere einer Depression und der Konzentration von BCAAs. Auch die Tatsache, dass das BCAA Level im Blut nach der Therapie mit AD sinkt, weist auf eine mögliche kausale Verbindung zwischen Darmmikrobiom, TRP und BCAAs hin (Kazemi et al., 2018).

4.1.1.2 Direkte Beeinflussung des Tryptophanstoffwechsels

Probiotische Bakterien wie beispielsweise *Lactobacillus plantarum* können durch die Synthese von 5-HT direkten Einfluss auf den Tryptophan- und Kynureninstoffwechsel nehmen. Eine erhöhte 5-HT Produktion könnte die TRP Verfügbarkeit für den KYN Stoffwechselweg stark einschränken und so die Entstehung schädlicher Metabolite vermindern (O'Mahony et al., 2015).

Ein weiterer faszinierender Faktor ist die Tatsache, dass probiotische Bakterien Kofaktoren des Kynureninstoffwechsels produzieren und diesen damit sehr wahrscheinlich beeinflussen können. Das Darmmikrobiom, vor allem *Bifidobacteria*, können beispielsweise Pyridoxin (Vitamin B6) synthetisieren, dessen aktive Form PLP ein Kofaktor für KAT und Kynureninase ist.

Weiters kann unter anderem *Lactobacillus plantarum* Riboflavin (Vitamin B2) herstellen, dessen aktive Form ein Kofaktor des Enzyms KMO ist.

Es gibt also vielschichtige Verflechtungen zwischen dem Darmmikrobiom und den Tryptophan- und Kynureninstoffwechsel (Rudzki et al., 2018).

4.1.1.3 Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich des Tryptophan- und Kynureninstoffwechsels

Es wurden in drei der untersuchten Studien verschiedene Parameter des Tryptophan- und Kynureninhaushaltes gemessen (Kazemi et al., 2018; Mohammadi et al., 2016; Rudzki et al., 2018).

Kynurenin und nachfolgende Metabolite

KYN war nach Probiotikagabe nur bei Rudzki et al. signifikant reduziert, bei Kazemi et al. waren die Werte zwar deutlich vermindert, verfehlten jedoch knapp die statistische Signifikanz. Es ist daher anzunehmen, dass zumindest *Lactobacillus plantarum* 299v, wahrscheinlich auch *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* stimmungsverbessernd und kognitionsverbessernd wirken (Kazemi et al., 2018; Rudzki et al., 2018).

Um besser auf im Gehirn befindliches TRP schließen zu können, wurde von Kazemi et al. die **KYN/TRP Ratio** gemessen, welches sich nach Probiotikaverabreichung signifikant verbesserte (Kazemi et al., 2018).

Mit der Messung des **AA** Plasmaspiegels, der **3HAA** Werte und der **3HKYN/KYN Ratio** werden nachfolgende, depressiogene Metabolite des Kynureninstoffwechsels gemessen. *Lactobacillus plantarum* 299v konnte diese Metabolite signifikant senken und so kognitionsverbessernd wirken.

Um zu testen, ob **BCAA** wie Leucin, Isoleucin und Valin den Verlauf einer Depression verändern können, wurde von Kazemi et al. auch die TRP/BCAA Ratio gemessen. Da deren Verbesserung sehr knapp die statistische Signifikanz verfehlte, adjustierten die Autoren diesen Wert auf die Aminosäure Isoleucin. Die TRP/Isoleucin Ratio verbesserte sich signifikant nach Probiotikagabe (Kazemi et al., 2018).

4.2 Das Darmmikrobiom in Gesundheit und Depression

Das Darmmikrobiom ist ein hochkomplexes Ökosystem, welches aus einer Vielzahl an Bakterien besteht und seine eigenen, systemischen und individuellen Wechselwirkungen und Feinheiten besitzt. Obwohl wahrscheinlich noch nicht alle Bakterienstämme in der Darmflora entdeckt wurden und noch viele Zusammenhänge ein Rätsel darstellen, konnten bisher einige Erkenntnisse über die Komposition des Mikrobioms und die Veränderungen in Krankheit und Gesundheit beobachtet werden.

Um nun einen therapeutischen Nutzen zu erlangen, ist der erste Schritt die Identifikation einzelner Bakterienstämme, welche im Fall der Erkrankung vermindert oder vermehrt auftreten. Weiters ist die Feststellung kausaler Zusammenhänge zwischen einzelnen Bakteriengruppen und der Verbesserung oder Verschlechterung einer Erkrankung notwendig.

Danach können gezielte Therapien entwickelt werden, um spezifische Mängel oder Überschüsse an einzelnen Bakterienstämmen zu manipulieren und vorteilhaft verändern zu können.

4.2.1 Der Einfluss von Probiotika auf gesunde ProbandInnen

Es stellt sich die Frage, ob die gesundheitsfördernden Effekte probiotischer Bakterien auch bei gesunden ProbandInnen zu Tage treten oder ob die beschriebenen Wirkungen für PatientInnen mit depressiven Störungen spezifisch sind. Ng et al. haben diesbezüglich eine interessante Metaanalyse durchgeführt. Nach Begutachtung von zehn interventionellen Studien konnte festgestellt werden, dass Probiotika bei gesunden Individuen keinen Effekt in Bezug auf die Stimmung hatten, sehr wohl jedoch bei mild bis moderat depressiven PatientInnen (Ng et al., 2018).

Im Gegensatz dazu sprechen sich Huang et al. in ihrer Metaanalyse dafür aus, dass Probiotika einen positiven Effekt sowohl auf depressive als auch auf gesunde ProbandInnen hätten (Huang et al., 2016).

Die Differenz zwischen den Autoren ließe sich vielleicht dadurch erklären, dass Huang et al. mit fünf RCT eine viel geringere Anzahl an Studien zur Analyse heranzieht.

4.2.2 Veränderungen der Darmbakterien bei depressiven PatientInnen

Aktuelle Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass PatientInnen mit MDD eine andere Zusammensetzung des Darmmikrobioms haben als gesunde ProbandInnen (Aizawa et al., 2016; Jiang et al., 2015; Kelly et al., 2016; Lin et al., 2017; Naseribafrouei et al., 2014; Zheng et al., 2016). Aizawa et al. konnten feststellen, dass die Anzahl von *Bifidobacterium* signifikant und die der *Lactobacilli* tendenziell vermindert ist (Aizawa et al., 2016). *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* haben positive Auswirkungen auf MDD, Stimmung und Stress, sie wirken also anxiolytisch und antidepressogen (Akkasheh et al., 2016; Kazemi et al., 2018; Mohammadi et al., 2016).

Jiang et al. entdeckten, dass bei MDD die Anzahl der *Bacteroidetes*, der *Proteobacteria* und *Actinobacteria* stark erhöht war. Die Vermehrung der *Bacteroidetes* war vor allem durch die einen Anstieg der *Parabacteroides* und der

Alistipes bedingt. *Alistipes* sind wahrscheinlich in der Lage, die Tryptophanverfügbarkeit zu beeinflussen und so ins serotonerge System einzugreifen. Auch ist diese Spezies mit vermehrten abdominalen Schmerzen und dem Reizdarmsyndrom assoziiert (Jiang et al., 2015; Naseribafrouei et al., 2014). Bei MDD war auch ein starker Abfall an *Firmicutes*, vor allem der *Lachnospiraceae* und der *Ruminococcaceae*, festzustellen. *Blautia*, *Roseburia* und *Lachnospiraceae incertae sedis* sind Unterarten der *Lachnospiraceae* Familie und bauen Kohlenhydrate in SCFAs um. Durch eine Verringerung ebendieser Spezies könnte es zu verminderten SCFA Konzentrationen und einer darauffolgenden Dysfunktion der Darmbarriere kommen (Jiang et al., 2015).

Subanalysen ergaben weiters, dass gesunde ProbandInnen im Vergleich zu MDD PatientInnen eine stark vermehrte Anzahl an *Faecalibacterium* (aus der Familie der *Ruminococcaceae*) im Darm vorweisen konnten. Nicht nur, dass dieser Genus anti-inflammatorische Aktivitäten besitzt, es scheint außerdem auch eine negative Korrelation zwischen der Menge an *Faecalibacterium* und der Schwere einer MDD zu geben (Jiang et al., 2015). Ebenso schein *Faecalibacterium* an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barriere beteiligt zu sein (Mörkl et al., 2018). Die Veränderungen des Darmmikrobioms bei MDD sind in Abbildung 12 schematisch dargestellt.

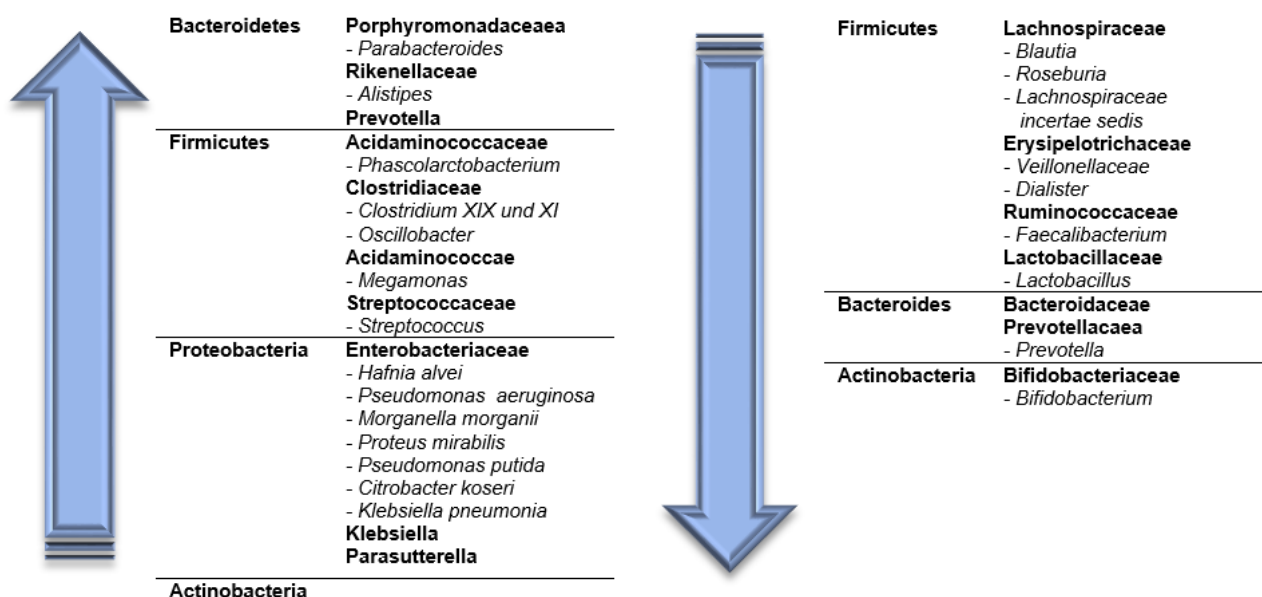


Abb.12 Veränderungen des Darmmikrobioms bei einer Major Depressive Disorder (MDD). Links sind Bakterien aufgezählt, welche vermehrt im Darm einer an MDD erkrankten Person vorkommen, rechts solche, welche vermindert sind (Aizawa et al., 2016; Jiang et al., 2015).

4.3 Wirkung, Anwendung und Dosierung von Probiotika

Es gibt eine Vielzahl an Bakterien, welche den menschlichen Darm besiedeln. Ein benefizieller Effekt im Rahmen einer therapeutischen Intervention kann jedoch nur durch spezielle Bakterienspezies und -stämme erreicht werden. Viele effektive probiotische Bakterienstämme und -kombinationen zur Verbesserung der mentalen Gesundheit bleiben jedoch noch unentdeckt und eine Herausforderung für intensive zukünftige Forschung.

4.3.1 Wirkungen von Probiotika

In den vorherigen Kapiteln wurden schon wichtige Eigenschaften von Probiotika diskutiert. Probiotische Bakterien wie etwa *Lactobacillus plantarum* beeinflussen die Serotoninverfügbarkeit durch die indirekte und direkte Manipulation des Tryptophan- und Kynureninstoffwechsels und haben so einen Einfluss auf Depression, Kognition und Verhalten (Akkasheh et al., 2016; O'Mahony et al., 2015; Rudzki et al., 2018). Sie sind maßgeblich an der Entwicklung des Immunsystems und der intakten Immunfunktion beteiligt (Dinan et al., 2013; Maranduba et al., 2015). Außerdem beeinflussen Probiotika durch die HPA-Achse, wie der menschliche Körper mit Stress umgeht (Sudo, 2014).

Weiters verbessern sie, wie beispielsweise *Lactobacillus helveticus* oder *Lactobacillus rhamnosus*, die Permeabilität der intestinalen Barriere durch die Abpufferung psychologischer Stressfaktoren und deren schädliche Wirkungen auf die Darmbarriere (Rudzki et al., 2018).

Probiotika schaffen, wie zum Beispiel *Lactobacillus plantarum* 299v, ein gesundheitsförderndes Milieu durch Förderung weiterer probiotischer Bakterien und hemmen gleichzeitig das Wachstum und die epitheliale Anhaftung unerwünschter, schädlicher Bakterien und Pilze (Johansson et al., 1998; Rudzki et al., 2018).

Diese Bandbreite an tiefgreifenden Interaktionen und Beeinflussungen zwischen Mensch und Bakterien stellt allenfalls nur die Spitze des metaphorischen Eisbergs dar.

4.3.2 Anwendungen von Probiotika

Psychiatrische und neurologische Erkrankungen

In welchen Anwendungsgebieten können Probiotika nun eingesetzt werden?

Einerseits steht das Feld der psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen offen: Probiotika haben positive therapeutische Effekte bei unipolaren depressiven Erkrankungen, noch nicht geklärt ist aber, ob sie auch bei bipolaren Störungen wirken.

Studien, welche sich mit Probiotika und Schizophrenie auseinandersetzen, kommen zu dem Schluss, dass diese zwar gastrointestinale Beschwerden bei schizophrenen PatientInnen lindern, sich jedoch nicht auf die Schizophrenie an sich auswirken (Dickerson et al., 2014).

Es gibt Theorien, dass das Darmmikrobiom in der Pathogenese demenzieller Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt: Durch eine initiale Entzündungsreaktion, welche über den Vagusnerv und via Zytokin Ausschüttung aus mukosalen Immunzellen ans Gehirn vermittelt wird, kommt es zu der pathologischen Anlagerung von Beta-Amyloid Proteinen. Diese haben eine starke antimikrobielle Wirkung und könnten dazu dienen, das Gehirn vor schädlichen mikrobiellen Produkten zu schützen (Alkasir et al., 2017). Probiotika könnten auch bei einer vaskulären Demenz durch eine nachgewiesene signifikante Blutdrucksenkung den wichtigen Risikofaktor eliminieren und die Entstehungswahrscheinlichkeit der Erkrankung vermindern (Cheng and Pan, 2016).

Über die Beteiligung des Darmmikrobioms an der Entstehung von Morbus Parkinson wird ebenfalls nachgedacht. Möglich wäre, dass Morbus Parkinson seine pathogenetischen Ursprünge im GIT hat und sich später über den Vagusnerv und das ENS im Gehirn ausbreitet. Diese These unterstützen sowohl die Beobachtungen, dass GIT Symptome wie Verstopfung oft motorischen Symptomen vorangehen, als auch, dass α -Synuclein und Lewy-Körperchen, zwei kennzeichnende Parkinsonmarker, zuerst im Darm und erst später im Gehirn vermehrt vorkommen. Auch ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit nach einer Vagotomie erheblich verringert (Hill-Burns et al., 2017).

Gastrointestinale Erkrankungen

Die Verwendung von Probiotika bei gastrointestinalen Erkrankungen hat ein breites Anwendungsgebiet. Einerseits lassen sich Fehlbesiedlungen mit *Clostridium difficile* bei antibiotika-assoziierten Diarrhoe beheben und die Symptomatik signifikant lindern (Ouwehand, 2017).

Andererseits können probiotische Bakterien auch mit positiven Effekten bei chronischen GIT Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Laktoseintoleranz eingesetzt werden (Didari et al., 2015; Ganji-Arjenaki and Rafieian-Kopaei, 2018; Oak and Jha, 2018).

Interessanterweise wird auch über den Einsatz von Probiotika bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms nachgedacht. Einerseits scheint es eine Korrelation zwischen der Effektivität verschiedener Chemo- und Immuntherapien und der Komposition des Mikrobioms zu geben, andererseits ist auch die Rate an postoperativen und chemotherapeutischen Nebenwirkungen nach Probiotikagabe beim kolorektalen Karzinom stark vermindert (Hendler and Zhang, 2018).

Metabolische Erkrankungen

Der Einsatz von Probiotika zur Therapie der Fettleibigkeit, Hypertonie, Insulinresistenz, des Typ-II Diabetes mellitus und der nicht-alkoholischen Fettleber wird seit geraumer Zeit diskutiert. Ein interessanter Zusammenhang diesbezüglich ist, dass das metabolische Syndrom bei MDD eine häufige Komorbidität ist (Vancampfort et al., 2014). Ein systematisches Review von Sáez-Lara et al. untersucht entsprechende RCTs und kommt zu vielversprechenden Schlüssen: So können ausgewählte Probiotika und Synbiotika, ein Synergismus aus Probiotikum und Prebiotikum, den Body-Mass-Index, die Fettmasse, Insulinresistenz und Plasma Lipidspiegel positiv beeinflussen.

Unter einigen probiotischen Stämmen kam es zur Verbesserung des Kohlenhydratmetabolismus, des Blutzuckers und der Insulinsensitivität (Sáez-Lara et al., 2016).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Akkasheh et al.: hier verbessern sich Plasma Insulinwerte und die Insulinresistenz, nicht jedoch die Beta Zell Funktion oder das Lipidprofil nach Probiotikagabe signifikant (Akkasheh et al., 2016).

4.3.3 Single Strain oder Multiple Strain Therapie?

Probiotika können als einzelner Bakterienstamm, also als „Single Strain“, oder als Kombination unterschiedlicher, vorteilhafter Bakterienstämme, „Multiple Strains“, verabreicht werden. Je nach Autor werden verschiedene Herangehensweisen bevorzugt.

Dr. Ray Fuller, einer der gedanklichen Väter der Probiotika und Mitherausgeber einiger Grundlagenwerke, vertritt die Meinung der Multiple Strain Therapie.

Im Darm könne es nur dann zur permanenten Ansiedlung eines gesundheitsfördernden Mileus kommen, wenn mehrere Bakterienstämme verwendet würden. Einzelne Stämme könnten sich, wenn überhaupt, nur schwer dauerhaft im Darm ansiedeln und positive Effekte verursachen (Fuller, 2012).

Darauf weisen auch die Ergebnisse dieser Diplomarbeit hin. Studien, welche zwei oder mehr probiotische Stämme verwendeten, verursachten eine deutlichere Verbesserung depressiver Symptomatik. Dagegen konnten Rao et al. und Rudzki et al., welche jeweils nur einen Probiotikastamm verwendeten, keine Ergebnisse bezüglich der MDD Verbesserung erzielen (Rao et al., 2009; Rudzki et al., 2018).

4.3.4 Dosierung, Interventionsdauer und Verabreichung von Probiotika

Dosis

Die Dosierung von Probiotika wird in der Anzahl lebender Organismen gemessen, den sogenannten koloniebildenden Einheiten, den CFUs.

In den in der Diplomarbeit untersuchten Studien wurden jeweils unterschiedliche Dosierungen gewählt: Die kleinste Dosis verwendeten Majeed et al. mit 2×10^9 CFU täglich, die höchste Dosis wurde mit 2.4×10^{12} CFU täglich von Rao et al. angewandt (Majeed et al., 2018; Rao et al., 2009).

Es stellt sich nun die Frage, was eine ideale Dosierung wäre und ob es eine Verbindung zwischen höherer Dosis und stärkerer Wirkung gibt.

Ouwehand et al. konnten interessanterweise nur bei antibiotika-assoziiertem Durchfall und Blutdrucksenkung eine signifikante Korrelation zwischen erhöhter

Probiotika Dosis und verstärkter Wirkung nachweisen. Auch waren die Autoren der Meinung, dass jeweils krankheitsspezifische und bakterienstammspezifische Dosierungen existieren müssen (Ouwehand, 2017).

Eine Mindestdosis konnte bisher nicht exakt festgelegt werden, obwohl die Autoren vieler aktueller Studien meistens eine durchschnittliche Dosis im Bereich zwischen 1×10^9 und 1×10^{12} verwendeten (Akkasheh et al., 2016; Kazemi et al., 2018; Majeed et al., 2018; Mohammadi et al., 2016; Pinto-Sanchez et al., 2017; Rao et al., 2009; Romijn et al., 2017; Rudzki et al., 2018).

Es ist allerdings zu bedenken, dass die Studienlage noch unzureichend ist und signifikante Korrelationen und Dosisempfehlungen nur mit zunehmender Forschung präzisiert werden können.

Interventionsdauer

Generell lässt sich schwer sagen, wie lange Bakterien brauchen, um sich dauerhaft im Darm anzusiedeln. Eine kurzfristige Kolonisation ist durchaus nach acht Wochen möglich, wie Rao et al. nach Applikation von *Lactobacillus casei Shirota* nach Analyse der Stuhlproben zeigen konnten. Dabei waren nicht nur *Lactobacillus*, sondern auch *Bifidobacteria*, *Aerobier* und *Anaerobier* vermehrt, was auf eine tiefergehende Veränderung des Darmmilieus hinweist (Rao et al., 2009). Unklar ist aber, wie lange diese Veränderung des Darmmikrobioms und damit einhergehende therapeutische Auswirkungen anhalten.

Pinto-Sanchez et al. führten vier Wochen nach Interventionsende eine Follow-up Untersuchung durch, um herauszufinden, ob die beobachteten Effekte längerfristig wirksam waren. Dabei entdeckten sie, dass sich die MDD zwar im Vergleich zur Erstuntersuchung verbessert hatte, diese Werte jedoch rückläufig waren (Pinto-Sanchez et al., 2017). Es scheint also nicht so einfach zu sein, das Darmmikrobiom dauerhaft zu verändern.

4.3.5 Probiotika vs. Stuhltransplantation

Fecal microbiota transplantation (FMT), fäkale Bakteriotherapie oder Stuhltransplantation ist eine Therapie, bei der fäkales Material eines gesunden Spenders in den Darm einer erkrankten Person transplantiert wird. Dabei werden

die Fremdfäkalien entweder über eine nasoduodenale Sonde in den Dünndarm oder retrograd mittels Koloskopie oder Einlauf in den Dickdarm eingebracht und verbessern nach physiologischer Passage die Darmflora und die Zusammensetzung des Darmmikrobioms (Borody and Khoruts, 2011).

Dies kann beispielsweise bei einer antibiotika-assoziierten Kolitis notwendig sein, bei der die Darmflora durch das Bakterium *Clostridium difficile* so geschädigt ist, dass es zu einer massiven Störung der Biodiversität kommt und Rückfälle in die Erkrankung leicht möglich sind (van Nood et al., 2013).

Auch für die Therapie von MDD mit FMT gibt es erste erfolgversprechende Ansätze. Kurokawa et al. führten bei 17 PatientInnen, welche großteils unter gastrointestinalen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom, funktioneller Diarrhoe oder funktioneller Obstipation und einer milden MDD (HAM-D \geq 8) litten, eine FMT durch. Dabei zeigte sich, dass sich sowohl die HAM-D und HAM-A Scores, als auch die Schlafqualität und die GIT Symptome rapide verbesserten (Kurokawa et al., 2018).

Mazzawi et al. untersuchten 13 PatientInnen, welche an Reizdarmsyndrom, jedoch nicht an MDD, erkrankt waren. Nach 12 Wochen verbesserten sich jedoch nichtsdestotrotz sowohl die HAD-D und HAD-A Scores als auch die Symptomatik des Reizdarmsyndroms. Allerdings waren die positiven Auswirkungen der FMT bezüglich der MDD, jedoch nicht der Reizdarmsymptomatik, nach 28 Wochen wieder in den Ausgangszustand zurückgekehrt (Mazzawi et al., 2018).

Denkbar wäre, dass Langzeiteffekte der FMT nur mit längerfristiger Änderung kausaler Lebensumstände, wie beispielsweise der Ernährung, möglich sind. Ansonsten würde das durch die FMT aufgebaute, gesundheitsfördernde Darmmilieu nach einer gewissen Zeit wieder in alte, möglicherweise ungesunde Kompositionen zurückfallen.

Ebenfalls denkbar wäre, dass dauerhafte Therapieerfolge der MDD durch eine FMT vorwiegend bei an MDD erkrankten PatientInnen stattfinden kann, so wie positive Effekte von Probiotika auch vermehrt bei MDD PatientInnen und nicht bei Gesunden eintreten (Ng et al., 2018).

Das bedeutet, dass depressive Symptome bis zu einem gewissen Grad durch das Darmmikrobiom übertragen werden können (Kelly et al., 2016).

Demzufolge wäre es eine logische Voraussetzung, potenzielle Stuhl-Donoren vor der Spende genauestens von PsychiaterInnen auf das Vorliegen von depressiven Symptomen und anderen (psychiatrischen) Erkrankungen zu untersuchen.

Wann ist eine FMT sinnvoll und wann wäre es besser, Probiotika für die Therapie zu verwenden? Welche Vor- und Nachteile beinhalten beide Therapieformen? Können sie kombiniert eingesetzt werden?

Vorteile einer FMT sind ihre starke Wirksamkeit, vor allem bei antibiotika-assoziiertes Kolitis, wie unter anderem van Nood et al. nachweisen konnten.

Von den in der Studie untersuchten 16 PatientInnen konnten 13 nach der ersten FMT dauerhaft ohne Rückfälle gesunden, die restlichen drei PatientInnen erreichten diesen Zustand nach der zweiten FMT (van Nood et al., 2013).

Ein weiterer Vorteil ist die Geschwindigkeit, mit der die Therapie wirkt.

Nach durchschnittlich vier Tagen waren PatientInnen mit antibiotika-assoziierte Kolitis symptomfrei (Borody and Khoruts, 2011). So ein Ergebnis wäre in dieser kurzen Zeit höchstwahrscheinlich nicht mit Probiotika möglich gewesen.

Trotzdem gibt es auch Nachteile: Nicht nur, dass die Wirkung der FMT bei den meisten gastroenterologischen Erkrankungen noch nicht erprobt beziehungsweise nachgewiesen wurde und somit einen sehr engen therapeutischen Anwendungsbereich hat, sie ist auch durch die Koloskopie eine invasive Prozedur mit Nebenwirkungen und Risiken.

Ein guter Kompromiss wäre es, die FMT nur bei Erkrankungen mit einer gewissen Morbidität und Mortalität durchzuführen. Parallel dazu kann mit Probiotika gearbeitet werden, welche, wenn überhaupt, in den meisten Fällen nur sehr milde Nebenwirkungen haben (Fuller, 2012). Außerdem ist es notwendig, auch für andere Erkrankungen als die antibiotika-assoziierte Kolitis Forschung für die FMT zu betreiben. Sehr interessant könnte diesbezüglich auch die Anwendung der FMT bei adipösen PatientInnen und Anorexie PatientInnen werden. Nach Transplantation fäkaler Materials von adipösen PatientInnen ins keimfreie Mausmodell konnte eine starke Gewichtszunahme der Tiere beobachtet werden. Wurden diese Tiere mit anderen Mäusen, welche fäkales Material eines schlanken Menschen enthielten, zusammen im Käfig gehalten und konnten somit ihr Darmmikrobiom untereinander teilen, wurde eine viel geringere Gewichtszunahme beobachtet (Ridaura et al., 2013).

4.4 Klinische Implikationen und Empfehlungen für die Praxis

Das Konzept, Probiotika bei einer MDD therapeutisch einzusetzen, wurde von Logan und Katzman 2005 vorgeschlagen.

Die Idee der Autoren dahinter war, dass Stress und ernährungstechnische Einflüsse auf den Verlauf einer Depression unterschätzt wären und es durch Ungleichgewicht des Darmmikrobioms zu einer bakteriellen Überbesiedlung des Dünndarms und konsequenter Störung der Nährstoffaufnahme käme (Logan and Katzman, 2005).

Seit dieser Überlegung konnte ein weiter Weg zurückgelegt und viele spannende Erkenntnisse gewonnen werden. Ob sich diese Erkenntnisse auch in einer verbesserten und erfolgreicherer Therapie von MDD PatientInnen widerspiegeln wird, bleibt abzuwarten. Dazu braucht es noch groß angelegte Studien, um klare Schlüsse über die Effektivität, die ideale Dosierung, Nebenwirkungsprofile und Kontraindikationen zu ziehen. Außerdem sind verbesserte Therapieempfehlungen und die Entwicklung von neuen Leitlinien notwendig.

Obwohl die Einnahme von Probiotika als grundsätzlich sicher und verträglich anzusehen ist, muss auf Kontraindikationen geachtet werden.

Das allgemeine Risiko unerwünschter Effekte bei Probiotika, wie beispielsweise Bakteriämien, systemischen Infektionen und metabolischen Entgleisungen dürfte jedoch bei PatientInnen ohne schwere Allgemeinerkrankungen oder Immundefekte als gering einzustufen sein (Doron and Snyderman, 2015).

Auch ist die therapeutische Anwendung der FMT bei MDD PatientInnen mit therapieresistenter Depression in Betracht zu ziehen und in interventionellen Studien zu erproben, da sie eine enorme Bereicherung in der Therapie der MDD darstellen könnte. Erste Studien beim Menschen geben bereits Hinweise auf eine Verbesserung depressiver Symptome nach FMT (Kurokawa et al., 2018; Mazzawi et al., 2018). Denkbar wäre auch, eine gezielte antibiotische Therapie vor der FMT durchzuführen. Auch hier fehlen jedoch noch aussagekräftige Studien.

Therapieverfahren wie die Vagusnervstimulation könnten durch den Einsatz entsprechender Probiotika sinnvoll ergänzt oder in Zukunft vielleicht sogar ersetzt werden (Bonaz et al., 2018; Carreno and Frazer, 2017).

Das in Abbildung 13 dargestellte Therapieschema wäre eine Möglichkeit, eine adjuvante Probiotikatherapie parallel zu bestehenden Therapieformen anzuwenden. Falls die Wirksamkeit einer Dosissteigerung der Probiotika bei MDD nachgewiesen werden könnte, wäre die Dosis bei steigender Schwere und Dauer der MDD zu erhöhen. Interessant könnte auch die wechselnde Zusammensetzung der probiotischen Bakterienstämme werden, welche für die Therapie verwendet würden. Diese könnte man, je nach Symptomatik und Effekte der einzelnen Bakterienstämme, individuell zusammenstellen um spezifische Symptome zu verbessern („personalisierte Medizin“). So könnte man beispielsweise für PatientInnen mit psychomotorischer Retardierung, verminderten Konzentrationsfähigkeit und gehemmtem Denken vermehrt dopaminproduzierende Bakterienstämme im Probiotikum verwenden.

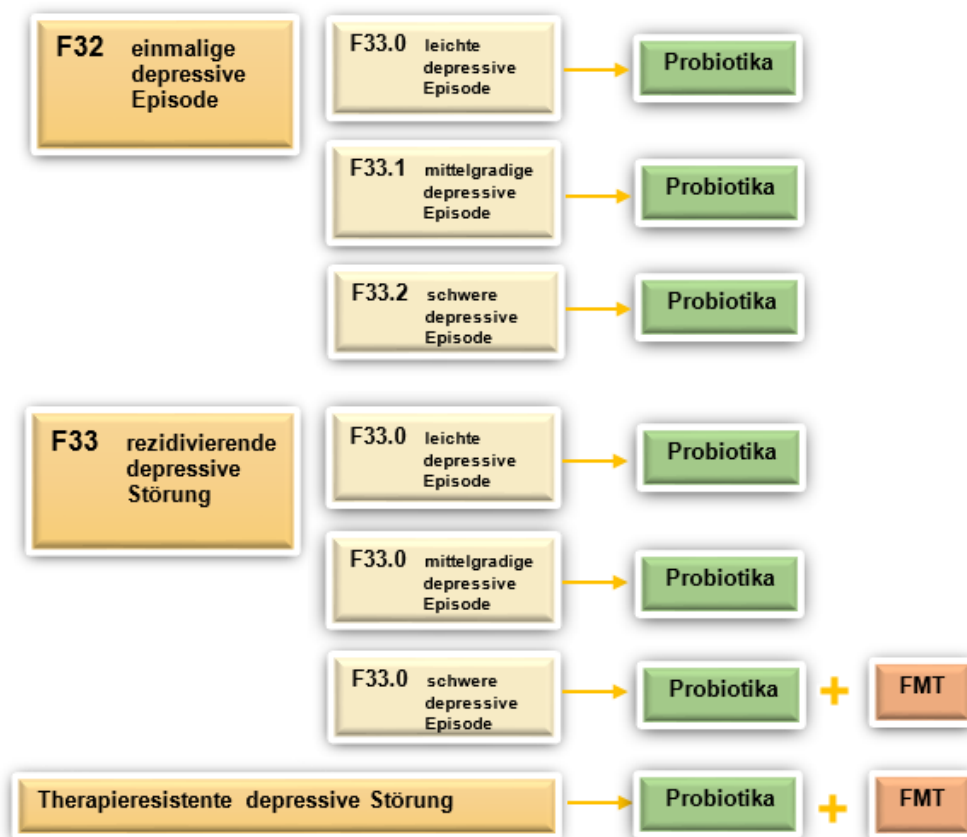


Abb. 13 Mögliches adjuvantes Probiotikaschema, welches in der Therapie der Major Depressive Disorder (MDD) eingesetzt werden könnte. Eine fecal microbiota transplantation (FMT) ist eine Therapie, bei der fäkales Material eines gesunden Spenders in den Darm einer erkrankten Person transplantiert wird.

Ein weiterer Gedanke wäre auch eine dem Darmmikrobiom und der spezifischen antidepressiven Psychopharmakotherapie angepasste Probiotikagabe.

Da viele AD einen antibiotischen Effekt aufweisen, könnten demnach, wenn eine Kombination mit einem Probiotikum angedacht ist, höhere Probiotikadosen als gewöhnlich notwendig sein (Cussotto et al., 2019; Macedo et al., 2017).

Auch wäre vor allem bei längerer Behandlung mit AD eine gewisse bakterielle Resistenzentwicklung, wie sie auch bei längerer Einnahme von Antibiotika auftritt, nicht auszuschließen.

4.5 Einschränkungen und Limitationen

Einerseits gibt es Limitationen bei der Analyse der Diplomarbeit:

Insgesamt gibt es nur eine geringe Anzahl an interventionellen Studien, welche die Effekte von Probiotika auf MDD untersuchen. Dies lässt die Diplomarbeit zwar einschlägige Schlüsse ziehen und entsprechende Aussagen machen, das Risiko von unsicheren oder falschen Ergebnissen ist jedoch gegeben. Da das in der Diplomarbeit untersuchte Thema noch relativ jung ist und aus wissenschaftlicher Sicht in den Kinderschuhen steckt, muss dieses Risiko jedoch eingegangen werden. Auch wurde auf einige, eventuell wichtige Faktoren wie beispielsweise die Interaktionen zwischen Ernährung, Depression und Darmmikrobiom nicht eingegangen, was eine beträchtliche Limitation darstellt, jedoch den Rahmen der Diplomarbeit gesprengt hätte. Eine weitere Limitation gibt es beim Forest Plot. Da die erforderlichen Daten von den Studienautoren gar nicht oder nicht zeitgerecht zur Verfügung gestellt wurden, konnten zwar die Effekte der einzelnen Studien, nicht jedoch die Total Effect Size aller Studien berechnet werden.

Andererseits gibt es auch Einschränkungen hinsichtlich der Darmmikrobiomforschung. Nicht nur, dass es aus dem Pool der vielen vorhandenen Studien im Vergleich nur eine sehr geringe Anzahl an interventionellen Studien gibt, oft werden auch Ergebnisse aus Mausstudien vorschnell als am Menschen anwendbare Tatsachen präsentiert.

Eine große Einschränkung ist die schlechte Vergleichbarkeit der Probiotika untereinander. Meist werden in Studien unterschiedliche probiotische

Bakterienstämme und -kombinationen verwendet, auch oft mit unterschiedlicher Dosierung und Interventionsdauer. Das macht einen direkten Vergleich sehr schwer und begünstigt das Entstehen falsch positiver oder negativer Studienergebnisse. Ein weiterer wichtiger Punkt sind auch mögliche Interaktionen von Probiotika mit AD, auf welche in den vorliegenden Studien nicht eingegangen wird. Da viele AD in vitro und vivo eine antimikrobielle Wirkung aufweisen, können Wechselwirkungen sowie eine Beeinflussung der Wirkungsweise von Probiotika nicht ausgeschlossen werden (Cussotto et al., 2019).

4.6 Ausblick

Die Beeinflussung der verschiedensten physiologischen Systeme des Menschen durch das Darmmikrobiom wurde lange unterschätzt, genauso wie das therapeutische Potenzial, welches diesen Möglichkeiten innewohnt.

Vor allem der Zusammenhang zwischen dem Darmmikrobiom und der menschlichen Psyche beginnt gerade an der Oberfläche des Bewusstseins der wissenschaftlichen Gemeinde aufzutauchen.

Dabei sind Forschung, Fragestellungen und gezielte Untersuchungen noch am Anfang, Vieles bleibt noch zu entdecken und zu verstehen.

Welche neuen Möglichkeiten werden sich uns noch auftun?

Wird die Therapie vieler Krankheiten in naher Zukunft über die gezielte Beeinflussung der Darmmikroben laufen? Ein künstliches, auf die PatientInnen und ihre Erkrankungen abgestimmtes Darmmikrobiom könnte designt werden, um eine ideale, individuelle Therapie zu beginnen.

Ebenso wäre eine gezielte Gabe von bakteriellen Metaboliten, also die Gabe von sogenannten „*Postbiotika*“ möglich um inflammatorische Parameter zu beeinflussen und somit depressive Symptome zu lindern (Tsilingiri and Rescigno, 2013). Ein weiterer Ansatzpunkt wäre der Einsatz von Phagen um gezielt das Darmmikrobiom zu modulieren und Effekte einer Breitband-Antibiose zu umgehen. Diesbezüglich fehlen jedoch noch Studien, sowohl am Mausmodell als auch beim Menschen (McCarville et al., 2016; Paule et al., 2018).

Wird die MDD in Zukunft auch eine gastroenterologische und neuroimmunologische Erkrankung sein? Kann man adipösen MDD PatientInnen durch Austausch ihres Darmmikrobioms zur Linderung depressiver Symptome und zur Gewichtsreduktion verhelfen? Kann die Wirksamkeit einer Psychopharmakotherapie durch Manipulation der Darm-Gehirn Achse verbessert werden? Kann Phagentherapie bei Depressionen eingesetzt werden?

Diese und weitere spannende Fragen können hoffentlich bald von der wissenschaftlichen Gemeinde beantwortet werden und große Vorteile für die Heilung und die Lebensqualität aller PatientInnen bringen.

5 Referenzen

- Abreu MT, Fukata M and Arditi M (2005) TLR signaling in the gut in health and disease. *Journal of immunology (Baltimore, Md. 1950)* 174(8): 4453–4460.
- Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, et al. (2016) Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders* 202: 254–257.
- Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. (2016) Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 32(3): 315–320.
- Alkasir R, Li J, Li X, et al. (2017) Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein & cell* 8(2): 90–102.
- Anand A and Charney DS (2000) Norepinephrine dysfunction in depression. *The Journal of clinical psychiatry* 61 Suppl 10: 16–24.
- Angst J, Hengartner MP, Gamma A, et al. (2013) Mortality of 403 patients with mood disorders 48 to 52 years after their psychiatric hospitalisation. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 263(5): 425–434.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473(7346): 174–180.
- Barbui C, Cipriani A, Patel V, et al. (2011) Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry the journal of mental science* 198(1): 11-6, sup 1.
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, et al. (2012) γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of applied microbiology* 113(2): 411–417.
- Bercik P, Denou E, Collins J, et al. (2011) The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 141(2): 599-609, 609.e1-3.
- Bercik P, Verdu EF, Foster JA, et al. (2010) Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 139(6): 2102-2112.e1.
- Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. (2011) Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 479(7374): 538–541.
- Bienvenu OJ, Davydow DS and Kendler KS (2011) Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychological medicine* 41(1): 33–40.
- Bogunovic M, Davé SH, Tilstra JS, et al. (2007) Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 292(6): G1770-83.
- Bonaz B, Bazin T and Pellissier S (2018) The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in neuroscience* 12: 49.
- Borody TJ and Khoruts A (2011) Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 9(2): 88–96.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. (2011) Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(38): 16050–16055.
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, et al. (2004) Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry* 161(4): 598–607.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. (2015) The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 28(2): 203–209.
- Carreno FR and Frazer A (2017) Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neurotherapeutics the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 14(3): 716–727.
- Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, et al. (2007) Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*(433): 90–103.
- Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, et al. (2017) Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114(40): 10713–10718.
- Celano CM, Freudenreich O, Fernandez-Robles C, et al. (2011) Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 13(1): 109–125.

- Cheadle GA, Costantini TW, Bansal V, et al. (2014) Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells. *Surgical infections* 15(4): 387–393.
- Cheng M-C and Pan T-M (2016) Prevention of hypertension-induced vascular dementia by *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101-fermented products. *Pharmaceutical Biology* 55(1): 487–496.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. (2013) The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry* 18(6): 666–673.
- Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *The British journal of psychiatry the journal of mental science* 113(504): 1237–1264.
- Costedio MM, Hyman N and Mawe GM (2007) Serotonin and its role in colonic function and in gastrointestinal disorders. *Diseases of the colon and rectum* 50(3): 376–388.
- Cryan JF and Kaupmann K (2005) Don't worry 'B' happy! a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. *Trends in pharmacological sciences* 26(1): 36–43.
- Cusotto S, Clarke G, Dinan TG, et al. (2019) Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets... *Psychopharmacology*.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505(7484): 559–563.
- Deltheil T, Guiard BP, Cerdan J, et al. (2008) Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. *Neuropharmacology* 55(6): 1006–1014.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde and Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2015) *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage*. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).
- Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, et al. (2014) Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *The primary care companion for CNS disorders* 16(1).
- Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, et al. (2015) Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 21(10): 3072–3084.
- Dilling H, Mombour W and Schmidt MH (eds) (2015) *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Hogrefe Verlag.
- Dinan TG, Stanton C and Cryan JF (2013) Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry* 74(10): 720–726.
- Doron S and Snyderman DR (2015) Risk and safety of probiotics. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 60 Suppl 2: S129–34.
- Drevets WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological psychiatry* 48(8): 813–829.
- Drisko JA, Giles CK and Bischoff BJ (2003) Probiotics in health maintenance and disease prevention. *Alternative medicine review a journal of clinical therapeutic* 8(2): 143–155.
- Dunlop BW and Nemeroff CB (2007) The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry* 64(3): 327–337.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. (2005) Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York, N.Y.)* 308(5728): 1635–1638.
- Elhwuegi AS (2004) Central monoamines and their role in major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 28(3): 435–451.
- Engel GL (1977) The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science (New York, N.Y.)* 196(4286): 129–136.
- Euzéby JP (1997) List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature: a folder available on the Internet. *International journal of systematic bacteriology* 47(2): 590–592.
- Feighner JP, Robins E, Guze SB, et al. (1972) Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of general psychiatry* 26(1): 57–63.
- Ferguson JM (2001) SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 3(1): 22–27.
- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. (2013) Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine* 10(11): e1001547.

- Foster JA and McVey Neufeld K-A (2013) Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences* 36(5): 305–312.
- Fuller R (ed) (2012) *Probiotics: The scientific basis*. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Fung TC, Olson CA and Hsiao EY (2017) Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature neuroscience* 20(2): 145–155.
- Ganji-Arjenaki M and Rafieian-Kopaei M (2018) Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *Journal of cellular physiology* 233(3): 2091–2103.
- Gaykema RPA, Goehler LE and Lyte M (2004) Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni*: analysis with Fos immunohistochemistry. *Brain, behavior, and immunity* 18(3): 238–245.
- Ge X, Zhao W, Ding C, et al. (2017) Potential role of fecal microbiota from patients with slow transit constipation in the regulation of gastrointestinal motility. *Scientific reports* 7(1): 441.
- Gill SR, Pop M, DeBoy RT, et al. (2006) Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science (New York, N.Y.)* 312(5778): 1355–1359.
- Grundy D and Schemann M (2005) Enteric nervous system. *Current Opinion in Gastroenterology* 21(2): 176–182.
- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, et al. (2005) Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Archives of general psychiatry* 62(10): 1097–1106.
- Hayashi H, Sakamoto M and Benno Y (2002) Phylogenetic Analysis of the Human Gut Microbiota Using 16S rDNA Clone Libraries and Strictly Anaerobic Culture-Based Methods. *Microbiology and Immunology* 46(8): 535–548.
- Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(7): 3047–3052.
- Hendler R and Zhang Y (2018) Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. *Medicines (Basel, Switzerland)* 5(3).
- Henkel V, Mergl R, Kohnen R, et al. (2003) Identifying depression in primary care: a comparison of different methods in a prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 326(7382): 200–201.
- Henn FA and Vollmayr B (2004) Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biological psychiatry* 56(3): 146–150.
- Higuchi T, Hayashi H and Abe K (1997) Exchange of glutamate and gamma-aminobutyrate in a *Lactobacillus* strain. *Journal of bacteriology* 179(10): 3362–3364.
- Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al. (2017) Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society* 32(5): 739–749.
- Hof H, Dörries R, Geginat G, et al. (2017) *Medizinische Mikrobiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of affective disorders* 62(1-2): 77–91.
- Huang R, Wang K and Hu J (2016) Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 8(8).
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, et al. (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt* 85(1): 77–87.
- Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. (2017) Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC psychiatry* 17(1): 58.
- Jaworska N, Yang X-R, Knott V, et al. (2015) A review of fMRI studies during visual emotive processing in major depressive disorder. *The world journal of biological psychiatry the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 16(7): 448–471.
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. (2015) Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity* 48: 186–194.
- Johansson M-L, Nobaek S, Berggren A, et al. (1998) Survival of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (299v), and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink with fermented oats. *International Journal of Food Microbiology* 42(1-2): 29–38.
- Kapitan M, Niemiec MJ, Steimle A, et al. (2018) Fungi as Part of the Microbiota and Interactions with Intestinal Bacteria. *Current topics in microbiology and immunology*.

- Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, et al. (2018) Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*.
- Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, et al. (2016) Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of psychiatric research* 82: 109–118.
- Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. (2015) Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience* 9: 392.
- Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, et al. (2005) The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Archives of general psychiatry* 62(5): 529–535.
- Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, et al. (2017) Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 112(Pt B): 399–412.
- Khin NA, Chen Y-F, Yang Y, et al. (2011) Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *The Journal of clinical psychiatry* 72(4): 464–472.
- Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. (2011) Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(19): 8030–8035.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. (2008) Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine* 5(2): e45.
- Klimont J. and Baldaszi E. (2015;) *Österreichische Gesundheitsbefragung 2014;: Hauptergebnisse des Austrian Health Interview Survey (ATHIS) und methodische Dokumentation;*. Available at: https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/1/6/8/CH1066/CMS1448449619038/gesundheit_sbefragung_2014.pdf.
- Krishnadas R and Cavanagh J (2012) Depression: an inflammatory illness? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 83(5): 495–502.
- Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, et al. (2002) Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Molecular psychiatry* 7 Suppl 1: S71-80.
- Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, et al. (2018) The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *Journal of affective disorders* 235: 506–512.
- Lahens NF, Ricciotti E, Smirnova O, et al. (2017) A comparison of Illumina and Ion Torrent sequencing platforms in the context of differential gene expression. *BMC genomics* 18(1): 602.
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, et al. (2000) Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 22(4): 370–379.
- Lapage SP (1992) *International code of nomenclature of bacteria and Statutes of the International Committee on Systematic Bacteriology and Statutes of the Bacteriology and Applied Microbiology Section of the International Union of Microbiological Societies*. Washington, DC: American Soc. for Microbiology.
- Li SYH and Bressington D (2019) The effects of mindfulness-based stress reduction on depression, anxiety, and stress in older adults: A systematic review and meta-analysis. *International journal of mental health nursing*.
- Li Y, Hao Y, Zhu J, et al. (2000) Serotonin released from intestinal enterochromaffin cells mediates luminal non-cholecystokinin-stimulated pancreatic secretion in rats. *Gastroenterology* 118(6): 1197–1207.
- Lin P, Ding B, Feng C, et al. (2017) Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders* 207: 300–304.
- Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, et al. (2017) Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature* 550(7674): 61–66.
- Logan AC and Katzman M (2005) Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical hypotheses* 64(3): 533–538.
- Lynch SV and Pedersen O (2016) The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *The New England journal of medicine* 375(24): 2369–2379.

- Macedo D, Filho AJMC, Soares de Sousa CN, et al. (2017) Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *Journal of affective disorders* 208: 22–32.
- Madigan MT, Martinko JM, Parker J, et al. (eds) (2003) *Mikrobiologie*. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl.
- Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, et al. (1993) Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry research* 49(1): 11–27.
- Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, et al. (2018) *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. *Food & nutrition research* 62.
- Maranduba CMdC, Castro SBR de, Souza GT de, et al. (2015) Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *Journal of immunology research* 2015: 931574.
- Mattarelli P, Holzapfel W, Franz CMAP, et al. (2014) Recommended minimal standards for description of new taxa of the genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and related genera. *International journal of systematic and evolutionary microbiology* 64(Pt 4): 1434–1451.
- Mazzawi T, Lied GA, Sangnes DA, et al. (2018) The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *PLoS ONE* 13(11): e0194904.
- McCarville JL, Caminero A and Verdu EF (2016) Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therapeutic advances in gastroenterology* 9(4): 580–593.
- Mineka S, Watson D and Clark LA (1998) Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annual review of psychology* 49: 377–412.
- Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. (2016) Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Scientific reports* 6: 30028.
- Mody I, Koninck Y de, Otis TS, et al. (1994) Bridging the cleft at GABA synapses in the brain. *Trends in neurosciences* 17(12): 517–525.
- Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, et al. (2016) The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional neuroscience* 19(9): 387–395.
- Möller H-J, Laux G, Deister A, et al. (2015) *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. s.l.: Georg Thieme Verlag KG.
- Möller H-J, Laux G and Kapfhammer H-P (eds) (2017) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie 1, Band 2: Allgemeine Psychiatrie 2, Band 3: Spezielle Psychiatrie 1, Band 4: Spezielle Psychiatrie 2*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Mörkl S, Meinitzer A, Dschietzig TB, et al. (2018) Response to Letter to the Editor to Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *European journal of nutrition* 57(8): 3001–3002.
- Morris SB (2008) Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organizational Research Methods* 11(2): 364–386.
- Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. (2012) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)* 380(9859): 2197–2223.
- Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. (2014) Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology and motility the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 26(8): 1155–1162.
- Ng QX, Peters C, Ho CYX, et al. (2018) A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of affective disorders* 228: 13–19.
- Oak SJ and Jha R (2018) The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Critical reviews in food science and nutrition*: 1–9.
- Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, et al. (2015) Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. *Biological psychiatry* 78(4): e7-9.
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. (2015) Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research* 277: 32–48.
- Ouwehand AC (2017) A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Beneficial microbes* 8(2): 143–151.

- Paule A, Frezza D and Edeas M (2018) Microbiota and Phage Therapy: Future Challenges in Medicine. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 6(4).
- Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, et al. (2010) Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and psychosomatics* 79(5): 267–279.
- Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. (2017) Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 153(2): 448–459.e8.
- Powley TL, Wang X-Y, Fox EA, et al. (2008) Ultrastructural evidence for communication between intramuscular vagal mechanoreceptors and interstitial cells of Cajal in the rat fundus. *Neurogastroenterology and motility the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 20(1): 69–79.
- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* (2017). Berlin, Boston: De Gruyter.
- Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, et al. (2009) A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut pathogens* 1(1): 6.
- Raybould HE (2010) Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Autonomic neuroscience basic & clinical* 153(1-2): 41–46.
- Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, et al. (2008) A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society* 23(2): 183-9; quiz 313.
- Reimer LC, Sarda Carbasse J, Soehngen C, et al. *Escherichia coli (Migula 1895) Castellani and Chalmers 1919*.
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. (2013) Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science (New York, N.Y.)* 341(6150): 1241214.
- Roman P, Carrillo-Trabalón F, Sánchez-Labraca N, et al. (2018) Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? A systematic review. *Beneficial microbes* 9(4): 603–611.
- Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, et al. (2017) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 51(8): 810–821.
- Rothenhäusler H-B and Täschner K-L (2013) *Kompendium Praktische Psychiatrie: Und Psychotherapie*. Wien: Springer.
- Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, et al. (2018) Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 100: 213–222.
- Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, et al. (2016) Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *International journal of molecular sciences* 17(6).
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. (2016) Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 167(6): 1469–1480.e12.
- Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. (2008) Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(43): 16767–16772.
- Sánchez-Villegas A, Henríquez-Sánchez P, Ruiz-Canela M, et al. (2015) A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. *BMC medicine* 13: 197.
- Saxena PR and Lawang A (1985) A comparison of cardiovascular and smooth muscle effects of 5-hydroxytryptamine and 5-carboxamidotryptamine, a selective agonist of 5-HT₁ receptors. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* 277(2): 235–252.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry* 122(5): 509–522.
- Schneider F (ed) (2017) *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg.
- Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, et al. (2009) Cross-national associations between gender and mental disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *Archives of general psychiatry* 66(7): 785–795.
- Sender R, Fuchs S and Milo R (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology* 14(8): e1002533.

- Silverthorn DU (2009) *Physiologie*. München, Boston, San Francisco, Harlow, England, Don Mills, Ontario, Sydney, Mexico City, Madrid, Amsterdam: Pearson Studium ein Imprint von Pearson Education.
- Smith KA, Fairburn CG and Cowen PJ (1997) Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet (London, England)* 349(9056): 915–919.
- Spasova DS and Surh CD (2014) Blowing on Embers: Commensal Microbiota and Our Immune System. *Frontiers in Immunology* 5.
- Strader AD and Woods SC (2005) Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 128(1): 175–191.
- Sudo N (2014) Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Advances in experimental medicine and biology* 817: 177–194.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology* 558(Pt 1): 263–275.
- Tsilingiri K and Rescigno M (2013) Postbiotics: what else? *Beneficial microbes* 4(1): 101–107.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. (2007) The human microbiome project. *Nature* 449(7164): 804–810.
- Valkanova V, Ebmeier KP and Allan CL (2013) CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders* 150(3): 736–744.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. (2013) Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine* 368(5): 407–415.
- Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, et al. (2014) Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychological medicine* 44(10): 2017–2028.
- Videbech P and Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American journal of psychiatry* 161(11): 1957–1966.
- Waldeyer A and Fanghänel J (eds) (2009) *Waldeyer Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band*. Berlin: De Gruyter.
- Wolfersdorf M, Schneider B and Schmidtke A (2015) Suizidalität: ein psychiatrischer Notfall, Suizidprävention: eine psychiatrische Verpflichtung. *Der Nervenarzt* 86(9): 1120–1129.
- World Health Organisation (2017) *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Available at: https://scholar.google.at/scholar?hl=de&as_sdt=0%2C5&q=depression+and+other+common+mental+disorders&btnG= (accessed 1 December 2018).
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. (2015) Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161(2): 264–276.
- Yu Y-B and Li Y-Q (2014) Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *World journal of gastroenterology* 20(32): 11273–11280.
- Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. (2016) Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular psychiatry* 21(6): 786–796.