

Diplomarbeit

**Probiotika und Oxytocin bei Depression
Haben Multispezies-Probiotika Einfluss auf den Oxytocin-
Spiegel und depressive Symptomatik?**

eingereicht von

Daria Schlotmann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin

unter der Anleitung von Betreuerinnen

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Sabrina Leal Garcia

Sen. Lecturer Priv.-Doz. Mag. Mag. Dr. Sonja Lackner

Graz, am 13.12.2024

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 13.12.2024

Daria Schlotmann eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich Allen danken, die zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuallererst möchte ich mich herzlich bei meiner Hauptbetreuerin, Frau Univ. FÄ Priv.-Doz. DDr. Sabrina Leal Garcia für ihre hervorragende Betreuung während der Durchführung der ProBioHRV-Studie sowie bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Ihre Expertise, ihr Engagement und ihre ständige Bereitschaft, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen, haben diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht. Durch die Bearbeitung dieses Themas und ihr unermüdliches Engagement wurde mein Interesse an der Forschung geweckt und nachhaltig gestärkt.

Ein großer Dank gilt meinem Partner Gregory und meinen Freunden. Ihr habt mir immer den notwendigen Rückhalt gegeben und die Studienzeit zu etwas Besonderem gemacht. Ich bin euch dankbar, dass ihr diesen Weg gemeinsam mit mir gegangen seid.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie. Ihr habt mir die Möglichkeit gegeben, zu studieren und mich auf diesem Weg stets unterstützt und gefördert. Dafür werde ich euch immer dankbar sein. Ohne euch wäre all dies nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich mich noch bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der ProBioHRV-Studie bedanken. Ohne eure Hilfe, euren Arbeitseifer und eure freiwillige Teilnahme wäre diese Studie und damit auch diese Diplomarbeit nie zustande gekommen. Euer Engagement und eure Bereitschaft, Teil dieser Forschung zu sein, haben einen wesentlichen Beitrag zu diesem Erfolg geleistet.

Zusammenfassung

FRAGESTELLUNG: Diese Diplomarbeit untersucht die Wirkung von Probiotika auf Depressionen und Bindungsverhalten, mit besonderem Fokus auf die Rolle von Oxytocin. Depressionen sind häufig mit unsicherem Bindungsverhalten und veränderten Oxytocin-Spiegeln assoziiert. Oxytocin, ein Hormon, das stark mit sozialem Verhalten und emotionalem Wohlbefinden verknüpft ist, könnte eine Schlüsselrolle in der Verbesserung depressiver Symptome und der Förderung sicherer Bindungen spielen. Es wird angenommen, dass Probiotika durch die Modulation der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse indirekt die Oxytocin-Produktion beeinflussen und somit positive Effekte auf die psychische Gesundheit und die Bindungssicherheit haben könnten.

METHODEN: Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Pilot-Studie (RCT), bei welcher 86 Personen, darunter 40 mit der Diagnose Depression, untersucht wurden. Die Intervention erfolgte mittels zweimal täglicher Einnahme eines Multispezies-Probiotikums oder eines Placebos über einen Zeitraum von drei Monaten. Während des Studienzeitraums wurden die Teilnehmenden hinsichtlich ihrer depressiven Symptome, Bindungsverhalten und Oxytocin-Spiegel untersucht. Zur Bewertung des Bindungsverhaltens wurde die Adult Attachment Scale verwendet, während depressive Symptome mittels des Beck Depression Inventars (BDI) und der Hamilton Depression Skala (HAMD) gemessen wurden. Die Oxytocin-Spiegel wurden aus Speichelproben einer Subgruppe mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay bestimmt.

ERGEBNISSE: Bei depressiven Teilnehmenden der Probiotika-Interventionsgruppe zeigte sich eine Reduktion der Bindungsangst. Außerdem wurde eine verbesserte Bindungssicherheit aller Teilnehmenden über die Zeit, unabhängig von der probiotischen Intervention beobachtet. Ebenso zeigten sich signifikante Verbesserungen der depressiven Symptomatik gemessen mit BDI und HAMD unabhängig von der Probiotikagabe.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Adult Attachment Scale könnte als Instrument zur Evaluation einer additiven Probiotika-Therapie bei depressiven Patienten und Patientinnen hinsichtlich der Bindungsangst eingesetzt werden. In Bezug auf zukünftige Studien sollte das Design der Studie sowie die Dokumentation erweitert werden. Weiterhin sollten Studien mit längerer Interventionsdauer, sowie größeren Studienpopulationen durchgeführt werden.

Abstract

BACKGROUND: This thesis examines the effects of probiotics on depression and attachment behavior, with a particular focus on the role of oxytocin. Depression is often associated with insecure attachment behavior and changes in oxytocin levels. Oxytocin, a hormone strongly linked to social behavior and emotional well-being, could play a key role in improving depressive symptoms and promoting secure attachments. It is hypothesized that probiotics may indirectly influence oxytocin production through modulation of the microbiota-gut-brain axis, thus positively affecting mental health and attachment security.

METHODS: This study was a randomized, controlled, double-blind pilot study (RCT) involving 86 participants, including 40 diagnosed with depression. The intervention consisted of twice-daily intake of a multispecies probiotic or placebo over a period of three months. During the study period, participants were assessed for depressive symptoms, attachment behavior, and oxytocin levels. Attachment behavior was evaluated using the Adult Attachment Scale, while depressive symptoms were measured using the Beck Depression Inventory (BDI) and the Hamilton Depression Scale (HAMD). Oxytocin levels were determined from saliva samples using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in a subgroup.

RESULTS: A reduction in attachment anxiety among depressive participants in the probiotic intervention group was observed, as well as an improvement in attachment security among all participants over time, regardless of the probiotic intervention. Significant improvements in depressive symptoms, as measured by the Beck Depression Inventory and Hamilton Depression Scale, were also observed, independent of probiotic administration.

CONCLUSION: The Adult Attachment Scale could be used as an instrument for evaluating an adjunctive probiotic therapy for depressive patients regarding attachment anxiety. Future studies should expand the study design and documentation. Additionally, studies with longer intervention periods and larger study populations should be conducted.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Mörkl S, Narrath M, Schlotmann D, et al. Multi-Strain Probiotic Omnibiotic-SR enhances vagal nerve function - results of a randomized controlled trial in patients with depression and healthy controls (submitted in Gut Microbes)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	3
TABELLENVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 DEPRESSION	7
1.1.1 Einteilung.....	7
1.1.2 Epidemiologie.....	7
1.1.3 Klassifikation und Diagnostik	8
1.1.4 Ätiopathogenese	15
1.1.5 Therapie	21
1.1.6 Das Darmmikrobiom bei Depression	25
1.1.7 Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse	27
1.2 PROBIOTIKA	30
1.2.1 Klassifikation von Probiotika	31
1.2.2 Probiotika und Inflammation.....	33
1.2.3 Probiotika und Depression.....	34
1.3 BINDUNGSTHEORIE	36
1.3.1 Entwicklung menschlicher Bindungen.....	36
1.3.2 Menschliche Bindung, Depression und das Mikrobiom	38
1.4 OXYTOCIN	41
1.4.1 Oxytocin und das Mikrobiom.....	42
1.4.2 Oxytocin und Depression	44
1.5 ZIELSETZUNG UND STUDIENHYPOTHESE	47
2 MATERIAL UND METHODEN	48
2.1 STUDIENDESIGN	48
2.1.1 Intervention.....	49
2.1.2 Einschlusskriterien.....	50
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	51
2.2 FRAGEBÖGEN	51
2.2.1 Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)	52
2.2.2 Adult-Attachment-Scale (AAS)	52
2.2.3 Hamilton Depression Skala (HAMD)	53
2.2.4 Beck Depression Inventar (BDI)	54
2.3 ANALYSE DER OXYTOCIN-SPEICHEPROBEN	55
2.4 STATISTISCHE ANALYTIK UND DARSTELLUNG	55
2.5 ETHISCHE ASPEKTE	56
2.6 DATENSCHUTZ	56
3 ERGEBNISSE – RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN ...	57
3.1 DESKRIPTIVE STATISTIK	57

3.2	ERGEBNISSE DER AAS	60
3.2.1	Subskala AAS-Vertrauen	60
3.2.2	Subskala AAS-Nähe	61
3.2.3	Subskala AAS-Angst	61
3.2.4	AAS-Bindungssicherheit	62
3.3	ERGEBNISSE DER OXYTOCIN-AUSWERTUNG	65
3.3.1	Fallbeschreibung: Deskriptive Statistik	65
3.3.2	Oxytocin-Werte im zeitlichen Verlauf	67
3.4	HAMD-SCORE	68
3.5	BDI-SCORE	68
4	DISKUSSION	69
4.1	TEILHYPOTHESE 1: MULTISPEZIES-PROBIOTIKA HABEN NACH DREIMONATIGER EINNAHME EINEN EFFEKT AUF DAS BINDUNGSVERHALTEN	69
4.1.1	Unterschiede in den Bindungsstilen zwischen Depressiven und Gesunden....	69
4.1.2	Einfluss der Probiotikagabe auf Bindung und Bindungsverhalten.....	70
4.2	TEILHYPOTHESE 2: MULTISPEZIES-PROBIOTIKA HABEN NACH DREIMONATIGER EINNAHME EINEN EFFEKT AUF DEN OXYTOCIN-SPIEGEL IM SPEICHEL	74
4.3	TEILHYPOTHESE 3: MULTISPEZIES-PROBIOTIKA HABEN NACH DREIMONATIGER EINNAHME EINEN EFFEKT AUF DIE DEPRESSIVE SYMPTOMATIK	77
4.4	LIMITATIONEN	80
4.4.1	Placeboeffekt, Zuwendungsmedizin und COVID-19.....	80
4.4.2	Kritische Auseinandersetzung mit den Methoden.....	82
4.4.3	Einschränkungen des Studiendesigns	85
4.4.4	Geschlechterverteilung	86
4.5	KLINISCHE IMPLIKATIONEN	87
4.6	CONCLUSIO UND AUSBLICK	91
	LITERATURVERZEICHNIS	96

Abkürzungen und deren Erklärungen

5-HT.....	5-Hydroxytryptamin
AAI.....	Adult Attachment Interview
AAS	Adult Attachment Scale
ANS	Autonomes Nervensystem
ASD	Autismus-Spektrum-Störungen
BDI	Beck Depression Inventar
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI.....	Body-Mass-Index
COPD.....	chronisch-obstruktive Lungenkrankheit
CRH.....	Corticotropin-Releasing-Hormone
CRP.....	C-reaktives Protein
CT.....	Computertomographie
DA	Dopamin
DALY.....	disability-adjusted life years
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revision 5
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
ELISA.....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENS.....	Enterisches Nervensystem
GABA.....	Gammaaminobuttersäure
G-CSF.....	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
HAMD.....	Hamilton Depression Skala
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HRV	Herzratenvariabilität
HS	Hauptsymptom
ICD-10... International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems -	Revision 10
ICD-11 ... International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems -	Revision 11
ICH	International Conference of Harmonization

IDO.....	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN.....	Interferon
IL	Interleukin
IPT	Interpersonelle Therapie
ISAPP	Internationale Wissenschaftliche Vereinigung für Probiotika und Präbiotika
KHK.....	koronare Herzkrankheit
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
KYN.....	Kynurenin
KYNA.....	Kynurensäure
LSD.....	Lysergsäurediethylamid
M.I.N.I.....	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MAO.....	Monoaminoxidase
MBCT.....	Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie
MD.....	Major Depression
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MW.....	Mittelwert
NA	Noradrenalin
NF-kB	nuklearer Faktor kappa-B
RCT	Randomized Controlled Trial
SCFA	kurzkettige Fettsäure
SD.....	Standardabweichung
SSNRI.....	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI.....	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA	Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TMS.....	Transkranielle Magnetstimulation
TNF.....	Tumornekrosefaktor
TRY	Tryptophan
VNS	Vagusnervstimulation
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHO.....	World Health Organization
ZNS.....	Zentrales Nervensystem
ZS.....	Zusatzsymptom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der vereinfachte Tryptophan-Katabolitenweg (nach Yin <i>et al.</i> , 2024, (68)) Serotonin (5-HT), Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO), Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), Kynurensäure (KYNA), Chinolinsäure (QUIN).....	20
Abbildung 2: Termine der ProBioHRV-Studie mit jeweils erhobenen Daten (Blut-und Speicheluntersuchungen, Stuhlprobenabgabe, Ausfüllen der Fragebögen, 24-Stunden-EKG-Untersuchungen), eigene Darstellung (nach Mörkl <i>et al.</i> , 2024 (203), submitted in Gut Microbes).....	48
Abbildung 3: CONSORT-Flow Diagramm der ProBioHRV-Studie, eigene Darstellung (nach Mörkl <i>et al.</i> , 2024. (203), submitted in Gut Microbes)	57
Abbildung 4: AAS-Vertrauenswerte aller Teilnehmer und Teilnehmerinnen über die Zeit, unterteilt in Placebo-und Probiotikumsgruppe	60
Abbildung 5: AAS-Angstwerte der Depressionsgruppe, unterteilt in Probiotika-und Placebogruppe über die Zeit	62
Abbildung 6: signifikante (*) Verteilung der AAS-Bindungssicherheits-Werte unterteilt in Depressions-und Kontrollgruppe zum Baseline-Zeitpunkt	63
Abbildung 7: AAS-Bindungssicherheitswerte der Depressionsgruppe, unterteilt in Probiotika-und Placebogruppe, über die Zeit	64
Abbildung 8: signifikante (*) Verteilung der Bindungssicherheitswerte zum letzten Termin innerhalb der Depressionsgruppe, unterteilt in Probiotika-und Placebogruppe	64
Abbildung 9: Oxytocin-Werte der Probandinnen und des Probanden im Zeitverlauf	67
Abbildung 10: nicht-signifikante (ns) Verteilung des BDI-Scores zum letzten Termin innerhalb der Depressionsgruppe	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für Ursachen somatogener Depression	13
Tabelle 2: Inhaltsstoffe und Bakterienstämme des OMNi-BiOTiC®-Stress Repair pro Sacht (drei Gramm), sowie Studienlage zur Interaktion zwischen Bakterienstämmen und Oxytocin-Spiegel	49
Tabelle 3: Gesamtscore-Werte der Hamilton Depression Skala (HAMD) und deren Bedeutung	53
Tabelle 4: Gesamtscore-Werte des Beck Depression Inventars (BDI) und deren Bedeutung	54
Tabelle 5: Baseline-Charakteristika aller Probanden und Probandinnen im Vergleich, unterteilt in Probiotika- und Placebogruppe: Anthropometrie, Body Mass Index (BMI), Bindungssicherheit, Hamilton Depression Skala (HAMD), Beck Depression Inventar (BDI), Anzahl (<i>n</i>), Standardabweichung (SD), Signifikanz (*)	59
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Oxytocin-Studienpopulation (<i>n</i> =5): Alter, Geschlecht, Diagnose, Intervention, Raucherstatus, Body Mass Index (BMI), Oxytocin-Werte, Bindungssicherheitswerte	66

1 Einleitung

Die Depression ist eine Erkrankung, welche schwerwiegend und oft rezidivierend ist, an Häufigkeit zunimmt und mit einer verminderten Lebensqualität sowie erhöhten Sterblichkeit einhergeht (1). Menschen mit Depressionen haben eine bis zu 14 Jahre kürzere Lebenserwartung und eine hohe Rate an metabolischen Folgen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, beispielsweise Hypertonie und Dislipidämie, sowie auch viszerale Adipositas und Insulinresistenz (2-4). Die geschätzte Gesamtzahl der Menschen, die weltweit mit Depressionen leben, ist zwischen 1990 und 2017 um 49,86 % gestiegen (5). Weiterhin tragen Depressionen den drittgrößten Teil zur globalen Krankheitslast aller Erkrankungen bei (6), die World Health Organization (WHO) beschreibt die Depression als eine der zehn häufigsten Ursachen für disability-adjusted life years (DALY) weltweit. Die DALY bezeichnet die Summe der verlorenen Lebensjahre aufgrund von frühzeitiger Mortalität und der Jahre, welche mit einer Beeinträchtigung aufgrund der Krankheit in einer Bevölkerung gelebt werden (7).

Obwohl Depressionen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen zählen, ist die medizinische Behandlung nach wie vor begrenzt und umfasst derzeit hauptsächlich psychopharmakologische und psychotherapeutische Ansätze. Ungefähr 40 % der Patienten und Patientinnen sprechen nicht ausreichend auf antidepressive Medikamente an (8). Viele psychiatrische Patienten und Patientinnen brechen ihre psychopharmakologische Behandlung frühzeitig, meist aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen der Medikamente, ab (9). Nahezu alle psychopharmakologischen Behandlungen in der Psychiatrie sind lediglich auf das zentrale Nervensystem (ZNS), also auf die Wiederaufnahmehemmung von Neurotransmittern, fokussiert (10). Um sowohl die Prävention als auch die Behandlung von Depressionen zu verbessern, ist es entscheidend, das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und der therapeutischen Ansätze über das ZNS hinaus zu erweitern.

Das therapeutische Defizit der Behandlungsergebnisse spiegelt den Bedarf weiterer psychiatrischer Therapeutika mit neuartigen pharmakotherapeutischen Optionen wider.

Der Einsatz von Probiotika ist in diesem Zusammenhang ein neuer therapeutischer Ansatz bei der Behandlung der Depression. Probiotika tragen zur Aufrechterhaltung der Integrität der Darmbarriere bei und wirken sich positiv auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) aus, was eine Senkung der systemischen

Stresshormonspiegel zur Folge hat. Menschen, welche an Depression erkrankt sind, weisen tiefgreifende Veränderungen des Darmmikrobioms sowie erhöhte Stresshormonspiegel auf, welche die Darmbarriere beeinträchtigen und Entzündungen fördern können. Jüngste Erkenntnisse zeigen, dass Veränderungen im Darmmikrobiom von Menschen mit Depressionen sowohl die gastrointestinale Physiologie als auch das Verhalten über die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse beeinflussen (11). Probiotische Stämme, die sowohl in Tierversuchen als auch in klinischen Studien eingesetzt wurden, haben ihre Wirksamkeit durch die Verbesserung der Symptomatik von Depressionen gezeigt (12).

Oxytocin, im Volksmund oft als "Kuschel-" oder "Liebeshormon" bezeichnet, ist ein Hormon und Neurotransmitter, der soziale Interaktionen und das Wohlbefinden beeinflusst. Oxytocin fördert Bindung und Vertrauen zwischen Menschen, stärkt soziale Beziehungen und kann Stress und Angst reduzieren sowie die Neuroplastizität beeinflussen (13). Da die Depression häufig mit sozialer Isolation, erhöhten Stresslevels sowie Angstzuständen und reduzierter Neuroplastizität verbunden ist, ist der Oxytocin-Spiegel von depressiven Personen von steigendem Forschungsinteresse. Seit dem ersten Bericht von Arletti und Bertolini 1987, deren Tierstudie antidepressiv wirkende Effekte von Oxytocin bei Mäusen beschreibt, wurden zahlreiche weitere Tierstudien durchgeführt (14). Matsushita et al. konnten 2010 beobachten, dass Oxytocin eine antidepressive Wirkung im Paarungsverhalten männlicher wild-type Mäuse vermittelt (15) und auch weitere Tierstudien beschreiben die antidepressive und anxiolytische Wirkung von Oxytocin (16-19). Es konnte neben Tierstudien auch beobachtet werden, dass Menschen mit Depressionen niedrigere Oxytocin-Spiegel oder eine Dysregulation in ihrem Oxytocin-System aufweisen (20, 21). Probiotika, insbesondere ausgewählte Stämme wie *Lactobacillus reuteri*, zeigen nachweislich einen signifikanten Einfluss auf die Oxytocin-Ausschüttung bei Mäusen. Jüngste Studien haben belegt, dass der Konsum von *Lactobacillus reuteri* die Produktion von Oxytocin im Gehirn durch die Aktivierung des Vagusnervs im Tiermodell steigern kann. Dieser Nerv ist ein wesentlicher Bestandteil der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse und vermittelt die bidirektionale Kommunikation zwischen dem gastrointestinalen System und dem ZNS (22).

Die durch Probiotika induzierte Erhöhung der Oxytocin-Ausschüttung führt zu einer Vielzahl positiver physiologischer und psychologischer Effekte. Hierzu zählen die Verbesserung sozialer Interaktionen, die Verstärkung des Fürsorgeverhaltens sowie die Reduktion von Stress und Angst. Die gezielte Modulation der Darmmikrobiota durch den

Einsatz von Probiotika zur Steigerung der endogenen Oxytocinspiegel eröffnet vielversprechende Perspektiven für neuartige therapeutische Ansätze, welche insbesondere bei der Behandlung von sozialen Verhaltensstörungen und psychischen Erkrankungen wie Depression von Bedeutung sein können (23).

1.1 Depression

Die Depression ist eine der häufigsten psychischen Störungen, welche die Stimmung negativ beeinflusst. Interessen- und Freudverlust sowie Niedergeschlagenheit und fehlender Antrieb sind hauptsächliche Symptome der Depression, welche durch weitere Symptome, wie beispielsweise Schlafstörungen und Denkhemmung, begleitet werden können (24, 25).

Im Folgenden wird das Thema Depression präziser ausgeführt, um den aktuellen Wissensstand und die Notwendigkeit weiterer Forschungsinhalte darzustellen.

1.1.1 Einteilung

Die Depression ist Teil der Gruppe der **affektiven Störungen (ICD-10: F30-F39 | ICD-11 6A60-6A80.5 exklusive der sekundären affektiven Störungen)**. Die affektiven Störungen sind durch anhaltende Störungen der Stimmung beschrieben und lassen sich in zwei gegensätzliche Pole unterteilen, zum einen in das manische Syndrom, zum anderen in das depressive Syndrom. Die daraus resultierenden Erkrankungen können sowohl bipolar, als auch unipolar sein. Bezeichnend für Erkrankungen im Rahmen affektiver Störungen ist die anhaltende Störung der Stimmung in Richtung eines oder beider Pole. **Bipolare Störungen (ICD-10 F31.- | ICD-11 6A6-)** beinhalten sowohl das manische, sowie auch das depressive Syndrom, welche sich abwechselnd oder auch gleichzeitig in unterschiedlich langen aufeinanderfolgenden Episoden präsentieren. Bei **unipolarer Störung** liegt entweder das manische Syndrom als unnatürliche Hebung der Stimmung oder das depressive Syndrom als unnatürliche Senkung der Stimmung vor (25).

1.1.2 Epidemiologie

Depressive Erkrankungen haben eine Prävalenz von 6,6 % in Europa, während die Prävalenz depressiver Erkrankungen in Deutschland beispielsweise bei 9,2%, in Österreich bei 4,2% liegt (26). Sie stellen gemeinsam mit der Angststörung die häufigsten psychischen Erkrankungen dar. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 40-45 Jahren (25),

wobei Depressionen bei jungen Menschen ansteigen (27). Schätzungsweise 3,8 % der globalen Bevölkerung leiden an Depressionen, darunter 5 % der Erwachsenen (4 % der Männer und 6 % der Frauen) (28).

Eine der beständigsten Erkenntnisse der bisherigen Forschung ist das Geschlechtergefälle bei Depressionen. Depressionen treten bei Frauen etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern (29). Während einige Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf genetische, neurohormonelle oder psychobiologische Unterschiede der Depression hinweisen (30), deuten die länderübergreifenden Unterschiede im Geschlechterverhältnis bei Depressionen darauf hin, dass auch soziale Bedingungen einen starken Zusammenhang mit Depressionen aufweisen (31). Die meisten aktuellen Forschungsarbeiten gehen daher davon aus, dass geschlechtsspezifische Unterschiede bei Depressionen das Ergebnis eines variablen Zusammenspiels von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren sind (32, 33). Die Symptome, welche beim männlichen Geschlecht im Vordergrund stehen, sind oft unterschiedlich zu denen bei Frauen. Aggressivität, Gereiztheit, das subjektive Gefühl hoher Stressbelastung, erhöhte Risikoneigung und vermehrter Substanzmissbrauch sind hier vorrangige Symptome. Eine Depression wird daher bei Männern öfters übersehen (25, 34). Eine 2022 von Shorey et al. durchgeführte Meta-Analyse zeigte, dass weltweit 34 % der Jugendlichen im Alter von 10 bis 19 Jahren dem Risiko ausgesetzt sind, eine klinische Depression zu entwickeln. Weibliche Jugendliche und Jugendliche aus dem Nahen Osten, Afrika und Asien haben laut der Meta-Analyse das höchste Risiko, an einer Depression zu erkranken (35).

1.1.3 Klassifikation und Diagnostik

Aufgrund des eingeschränkten Wissensstandes über die Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen, sind die heutzutage aktuellen Klassifikationen dieser Erkrankungen als vorläufig zu bewerten, da zukünftige Forschungsergebnisse zu neuen Erkenntnissen und Modulierungen des bisherigen Krankheitsverständnisses führen können. Die aktuelle Diagnostik der Depression erfolgt mithilfe der Klassifikationssysteme International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems -Revision 10 (ICD-10) und der aktuellsten International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems -Revision 11 (ICD-11) (seit 2022), sowie dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), welche die Krankheitsdauer, Symptomatik und verschiedene Schweregrade depressiver Erkrankungen berücksichtigen. Im Laufe dieser Diplomarbeit

bezieht sich der Begriff „Depression“ immer auf eine der häufigsten Diagnosen nach ICD-10, ICD-11 oder DSM-V. Die häufigsten Diagnosen einer Depression sind die **Depressive Episode** nach ICD-10 und ICD-11, sowie die **Major Depressive Disorder** nach DSM-V. Im Folgenden werden die Diagnosebezeichnungen immer mit ihrer ICD-10 und ICD-11-Codierung genannt. Im Zeitraum der zugrundeliegenden ProBioHRV-Studie wurden alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen noch nach dem nun veralteten ICD-10 System codiert, weshalb in dieser Diplomarbeit die ICD-10 weiterhin aufgeführt wird. Auch die DSM-V, welcher im Jahre 2013 veröffentlicht wurde, wurde durch die aktuelle DSM-V-Text-Revision von 2022 erweitert (28, 36-39).

Depressive Episode

Symptome der **depressiven Episode (ICD-10 F32.- | ICD-11 6A70)** sind vordergründlich die Antriebsminderung und schnelle Ermüdbarkeit, die gedrückte Stimmung, der Interessenverlust und die Freudlosigkeit. Diese Symptome werden auch als **Hauptsymptome (HS)** bezeichnet. Konzentrationsschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsminderungen sind zusätzliche Symptome einer depressiven Episode. Weitere Symptome, unter denen betroffene Menschen leiden sind ein vermindertes Selbstwertgefühl, Schlafstörungen, Appetitverlust, Schuldgefühle und das Gefühl der Wertlosigkeit, Suizidgedanken und psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit. All diese Symptome werden als **Zusatzsymptome (ZS)** der depressiven Episode angeführt. Um von einer depressiven Episode sprechen zu können, müssen diese Symptome über den Zeitraum von zwei Wochen nahezu täglich bestehen (25, 40, 41).

Weiterhin wird eine depressive Episode aufgrund der Anzahl und Schwere der Symptome in eine **leichte depressive Episode (ICD-10 F32.0)**, **mittelschwere depressive Episode (ICD-10 F32.1)** und **schwere depressive Episode (ICD-10 F32.2/F32.3)** unterteilt. Bei der leichten depressiven Episode sind mindestens zwei der HS und ein oder mehr ZS vorhanden, bei der mittelgradigen depressiven Episode sind zwei oder mehr HS und drei bis vier ZS vorhanden (25, 38, 41).

Innerhalb der leichten und mittelschweren depressiven Episoden wird nach ICD-10 zwischen Episoden mit und ohne somatischen Symptomen unterschieden. Diese Symptome lassen sich als Symptomenkomplex als sogenanntes **somatisches Syndrom** (nach ICD-11 Zusatzkodierung „mit Melancholie, 6A80.3) zusammenfassen und spielen im klinischen

Alltag eine wichtige Rolle. Folgende Symptome sind Teil des somatischen Syndroms: deutlicher Interessensverlust, Verlust an Freude, fehlende Fähigkeit, auf Ereignisse oder Aktivitäten emotional zu reagieren, Früherwachen, Morgentief oder psychomotorischer Hemmung oder auch Agitiertheit, Libido- und Appetitsverlust mit einem Gewichtsverlust von mehr als 5 % innerhalb der vorangegangenen vier Wochen. Um ein somatisches Syndrom diagnostizieren zu können, müssen mindestens vier der genannten Symptome vorhanden sein (25, 39-41).

Die schwere depressive Episode wird in eine **Episode ohne psychotische Symptome (ICD-10 F 32.2)** und in eine **Episode mit psychotischen Symptomen (ICD-10 F 32.3)** unterschieden. Nach ICD-10 und der Nationalen Versorgungsleitlinie „Unipolare Depression“ besteht eine schwere depressive Episode, wenn alle drei HS, sowie mindestens fünf ZS für mindestens zwei Wochen bestehen. Bei einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen treten zusätzlich zu der depressiven Symptomatik auch Wahnideen, Halluzinationen, psychomotorische Hemmungen oder Stupor auf. Diese Form verläuft oft schwerer, alltägliche Tätigkeiten sind oft nicht mehr durchführbar und es besteht eine erhöhte Suizidgefahr. Der Schuldwahn, Verarmungswahn oder auch der hypochondrischer Wahn treten bei Depressionen vorwiegend auf (25, 38, 41).

Rezidivierende depressive Störung

Rezidivierende depressive Störungen (ICD-10 F33.- | ICD-11 6A71) sind depressive Episoden (ICD-10 F32.-), welche kein einmaliges Ereignis darstellen, sondern häufiger auftreten. Bei den rezidivierenden depressiven Störungen werden die gegenwärtigen depressiven Episoden wie zuvor in **leichte (ICD-10 F33.0), mittelgradige (ICD-10 F 33.1) und schwere Episoden (ICD-10 F 33.2/ F 33.3)** unterteilt. Die Dauer kann wenige Wochen bis zu einigen Monaten betragen. Der Verlauf kann sowohl remittiert (vorübergehend nachlassend), nicht remittiert oder nicht näher bezeichnet sein (25, 41).

In Bezug auf die depressive Episode und die rezidivierende depressive Störung umfasst die **ICD-11** im Vergleich zur ICD-10 die Aufteilung der Symptomatik nach der Qualität in affektive, kognitiv-verhaltensbezogene und neurovegetative Cluster. Für die Diagnosestellung einer depressiven Episode ist nach ICD-11 das Bestehen von mindestens fünf Symptomen, wovon zumindest ein Symptom aus dem affektiven Cluster stammen muss, notwendig. Auch bei der ICD-11 wird in leichte (6A70.0/6A71.0), mittelgradige

(6A70.1/6A71.1) und schwere (6A70.2/ 6A71.2) depressive Episoden oder rezidivierende depressive Störungen unterteilt. Die Schweregrade werden nicht nur durch die Anzahl der zutreffenden Symptome, sondern ebenfalls durch den Grad der Ausprägung dieser Symptome, sowie durch die Funktionsfähigkeit beschrieben. Mittels des ICD-11 können Depressionen mit psychotischen Symptomen bereits bei mittelgradiger Ausprägung der Symptomatik diagnostiziert werden (6A70.1/6A71.1) (25, 39, 41).

Major Depressive Disorder

Die Major Depressive Disorder, nach DSM-V-Text-Revision Klassifikation, wird oft auch als Major Depression (MD) bezeichnet. Für die Diagnose einer MD müssen mindestens fünf der folgenden neun Symptome in einem Zeitraum von mindestens zwei Wochen nahezu täglich vorliegen. Die depressive Stimmung und/oder der Verlust an Interesse oder Freude muss dabei eines dieser fünf Symptome darstellen (25, 37).

1. **Depressive Stimmung:** Betroffene Personen fühlt sich fast täglich über den größten Teil des Tages niedergeschlagen.
2. **Verlust an Interesse oder Freude:** Nahezu täglich deutlich vermindertes Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten, die vorher gerne ausgeübt wurden.
3. **Gewichtsveränderungen oder Appetitverlust/-zunahme:** (Verlust von mehr als 5% des Körpergewichts innerhalb eines Monats) oder auffallende Veränderungen im Appetit, sowohl eine Steigerung als auch eine Verminderung ist möglich.
4. **Schlafstörungen:** Schlaflosigkeit (Insomnie) oder übermäßiger Schlafbedarf (Hypersomnie).
5. **Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung:** Beinahe täglich, oft durch das Umfeld der betroffenen Person bemerkt.
6. **Müdigkeit oder Energieverlust**
7. **Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige Schuldgefühle**
8. **Konzentrationsschwierigkeiten oder Unentschlossenheit**
9. **Suizidgedanken,** umfasst eventuell auch die Planung oder den Versuch eines Suizids (25, 37).

Neben diesen Hauptsymptomen legt das DSM-V-Text-Revision fest, dass die Symptome zu **klinisch signifikantem Stress oder Beeinträchtigungen** im sozialen, beruflichen und alltäglichen Leben führen müssen. Außerdem dürfen die Symptome nicht durch **Substanzen**

wie Drogen oder Medikamente oder organische Erkrankungen verursacht sein oder durch weitere psychische Störungen erklärt werden können. Die Symptome können zuletzt auch nicht mit einer **manischen oder hypomanischen Episode** in der Vergangenheit in Verbindung stehen (25, 37).

Die Diagnosestellung von Depressionen basiert in erster Linie auf einer **klinischen Anamnese**. Hierbei erfasst der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin zielgerichtet die vorliegenden Symptome, deren Dauer und Intensität, sowie deren mögliche Auslöser und Auswirkungen auf das alltägliche Leben (25). Die am häufigsten verwendeten diagnostischen Kriterien wurden bereits vorgestellt und stammen aus den DSM-V-Text-Revision, ICD-10 und ICD-11 (37-39). Weiterhin werden **Screening-Instrumente** zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Depression und zur Unterstützung der Diagnostik verwendet (25). Zu den häufig verwendeten Instrumenten zählen beispielsweise der **Patient Health Questionnaire-9**, ein Selbstbeurteilungsinstrument, das die neun Kriterien für Depressionen gemäß der DSM-V-Text-Revision umfasst und die Symptomschwere bewertet (42), das **Beck Depression Inventory (BDI)**, ein Selbstbeurteilungsfragebogen, sowie die **Hamilton Depression Skala (HAMD)** zur Fremdbeurteilung (25, 43, 44).

Zur weiteren Diagnostik ist neben der psychischen Symptomatik außerdem eine ausführliche Anamnese bezüglich Vorerkrankungen, Begleiterkrankungen und Dauermedikation zu erheben. Weiterhin sollte ein internistischer und neurologischer Status durchgeführt werden. Außerdem diagnostisch relevant sind Blutuntersuchungen wie beispielsweise Schilddrüsenparameter, Elektrolyte und Vitamin B-12-Spiegel, sowie Liquor-Untersuchungen. Auch ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Elektroenzephalographie (EEG) und bildgebende Verfahren wie eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) können sich diagnostisch als hilfreich erweisen, auch um organische Ursachen auszuschließen. Nicht immer müssen alle genannten diagnostischen Verfahren durchgeführt werden, die Notwendigkeit wird meist durch anfangs durchgeführte Anamnese erhoben (25). Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft empfiehlt das routinemäßige Screening auf Depressionen bei allen Patienten und Patientinnen, welche an Diabetes erkrankt sind, da diese häufig bei Diabetes, sowie auch bei koronarer Herzkrankheit (KHK) und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) auftreten (25, 45).

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose von Depressionen erfolgt primär durch das Erkennen möglicher organischer Ursachen, welche auch als **somatogene Depression** bezeichnet werden. Hierzu zählen zum einen die **symptomatische Depression**, welche auf körperliche Erkrankungen folgen kann, sowie die **organische Depression**, welcher strukturelle Veränderungen des Gehirns zugrundeliegen. Eine Sonderform stellt die **pharmakogene Depression** dar, welche durch verschiedene Pharmaka ausgelöst werden kann (25).

In Tabelle 1 sind mögliche Ursachen einer somatogenen Depression beispielhaft aufgeführt.

Tabelle 1: Beispiele für Ursachen somatogener Depression

Fachgebiet	Ursachen
Neurologie	Epilepsie, Hirntumoren, Schlaganfall, Hirnatrophie, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose
Endokrinologie	Hypo-/Hyperthyreose, Hypo-/Hyperparathyreoidismus, Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, Morbus Addison, Morbus Cushing
Kardiologie	Herzvitien, essenzielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), Zustand nach Bypass-Operation, Myokardinfarkt
Gastroenterologie	Leberzirrhose, Morbus Meulengracht, entzündliche Darmerkrankungen
Nephrologie	Chronische Nephritis, Dialyse, Prostataadenom
Infektiologie	Tuberkulose, AIDS, Borreliose
Rheumatologie	Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis
Gynäkologie	Prämenstruelles Syndrom, Klimakterium
Onkologie	Chronische Leukosen, Pankreaskarzinom, Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom

(nach Falkai *et al.*, 2021, Seite 114 (25))

Pharmakogene Depressionen sind depressive Zustände, die durch die Einnahme bestimmter Medikamente ausgelöst werden. Diese Form der Depression tritt oft als Nebenwirkung von Arzneimitteln auf, die das ZNS beeinflussen. Beispielhafte Medikamente sind **Antihypertensiva** wie *Reserpin, a-Methyl-Dopa und Betablocker*, außerdem **Parkinson-Mittel und Muskelrelaxanzien** wie *L-Dopa, Amantadin und Baclofen*, weiterhin **Steroidhormone** wie *Glukokortikoide, ACTH und Gestagen*, **Antirheumatika und Analgetika** wie *Indometacin, Ibuprofen und Opiate*, sowie mehrere **Antibiotika, Zytostatika und Antimykotika** wie *Sulfonamide, Tetracykline und Metronidazol* (25).

Nachdem Ausschluss organischer Ursachen müssen weitere Erkrankungen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Eine Herausforderung stellt die Differenzierung zwischen **Altersdepression, Delir** und **Demenz** dar. Die Altersdepression beschreibt die Erkrankung an einer Depression bei älteren und geriatrischen Patienten und Patientinnen. Das Delir ist eine akute Bewusstseinsstörung, die fluktuierend verläuft, sowie durch ein Aufmerksamkeitsdefizit und eine Veränderung der kognitiven Funktionen gekennzeichnet ist. Es stellt die häufigste Komplikation bei älteren Menschen während eines Krankenhausaufenthaltes dar (46, 47). Die Demenz ist durch einen chronischen Verlust intellektueller und kognitiver Funktionen definiert, der soziale oder berufliche Funktionen beeinträchtigt. Diese Erkrankungen schließen sich nicht gegenseitig aus, die Demenz tritt häufig gepaart mit Delir und Depression auf, sie stellen sogar Risikofaktoren für die jeweils anderer Erkrankung dar (47, 48). Aufgrund dieser häufigen klinischen Überschneidungen ist eine genaue Diagnose von besonderer Bedeutung (49). Altersdepressionen können mit ausgeprägten kognitiven Störungen einhergehen, die als *depressive Pseudodemenz* bezeichnet werden. Viele Erkrankte haben das Gefühl, ihr Gedächtnis zu verlieren und bewerten diese Beeinträchtigungen als schwerwiegend, obwohl meist Normalbefunde oder lediglich leichte Beeinträchtigungen des Gedächtnisses vorliegen. Die depressive Pseudodemenz ist durch einen raschen, episodischen Verlauf und eine beständig depressive Stimmung gekennzeichnet. Demenzen hingegen beginnen meist schleichend und verlaufen chronisch mit fluktuierenden Stimmungs- und Verhaltensauffälligkeiten. Bei Unklarheit hinsichtlich der Diagnose kann die Gabe eines Antidepressivums probiert werden (25).

Depressionen, welche von Episoden einer ungewöhnlich gehobenen oder gereizten Stimmung, sowie erhöhtem Antrieb unterbrochen werden, weisen auf eine zugrundeliegende bipolare Störung hin. Die Episoden können dabei von unterschiedlicher Dauer sein (41). Bei

Vorliegen psychotischer Symptome wie Wahn oder Halluzinationen müssen **schizoaffektive** und **schizophrene Psychosen** differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Negativsymptomatik und postschizophrene depressive Syndrome sollten dabei ebenfalls als mögliche Diagnose in Betracht gezogen werden (25). Die Differenzierung zwischen Depressionen und **Angststörungen** kann fordernd sein, da sich Symptome wie innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und Antriebsstörungen überschneiden können. Eine genaue Anamnese und psychopathologische Untersuchung sind hier entscheidend, charakteristische depressive Symptome wie das Gefühl der Gühllosigkeit können hier differentialdiagnostisch hilfreich sein. Ebenso ist die Abgrenzung zu **Anpassungsstörungen** und **posttraumatischen Belastungsstörungen** notwendig, die nach einschneidenden Lebensereignissen auftreten können. Ein Bezug zu einem auslösenden Ereignis ist hier wegweisend, sowie das Fehlen vegetativer Symptome (25, 41). Auch ist es wichtig, Depressionen von einem „**Burn-Out-Syndrom**“, einem Zustand körperlicher und geistiger Überlastung, und **gestörten Befinden** oder **Stimmungsschwankungen** zu unterscheiden, was in der alltäglichen Praxis, besonders von niedergelassenen Allgemeinärzten und Allgemeinärztinnen, häufig vorkommt und fordernd sein kann (25, 41).

1.1.4 Ätiopathogenese

Nach heutigem Wissensstand entstehen depressiven Erkrankungen aufgrund einer multifaktoriellen Ätiopathogenese. Das darauf basierende **Vulnerabilitäts-Stress-Modell** beschreibt genetische, sowie auch psychosoziale und neurobiologische Faktoren als mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Depression (25). Bisher sind einige dieser Faktoren nicht ausreichend empirisch bewiesen, zu dem Faktor der **genetischen Disposition** konnten Studien jedoch Beweise liefern (50). Kendler et al. haben 2006 eine Vererbbarkeit für die Anfälligkeit zu Depressionen von 42% bei Frauen und 29% bei Männern beschrieben (51). Hierbei kommt es lediglich zu der Vererbung der Vulnerabilität für die depressive Erkrankung, diese manifestiert sich trotz Veranlagung erst in Kombination mit weiteren relevanten Faktoren (50, 52). Neben genetischen Faktoren wurden mehrere Hypothesen und Mechanismen untersucht, wie beispielsweise die Monoamin-Mangel-Hypothese, die Inflammatorische-Hypothese, die HHN-Achsen-Hypothese, die Hypothese der Neuroplastizität und der Neurogenese, Veränderungen im noradrenergen, dopaminergen und glutamatergen System, vaskuläre Veränderungen sowie Umweltfaktoren (25, 53).

Zahlreiche Belege deuten darauf hin, dass Entzündungen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von Depressionen spielen (54-56). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2020 beschrieb erhöhte Mittelwerte entzündungsfördernder Immunmarker bei Menschen mit Depressionen (57). In der Vergangenheit war die "Monoamin-Mangel-Hypothese" die wichtigste vorgeschlagene Pathophysiologie, diese Hypothese allein kann jedoch die Pathogenese der Depression nicht vollständig erklären (53, 58, 59).

Im Folgenden werden die Monoamin-Mangel-Hypothese, sowie die Inflammatorische-Hypothese genauer beschrieben.

Monoamin-Mangel-Hypothese

Die Monoamin-Mangel-Hypothese ist eines der am weitesten verbreiteten Erklärungsmodelle zur Pathophysiologie von Depressionen. Sie ist ein Sammelbegriff für die Serotonin-Katecholamin-/Noradrenalin-, dopaminergen- sowie glutamatergen-Mangelhypothesen. Diese Hypothesen postulieren, dass eine verringerte Verfügbarkeit der Monoamine Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT), Noradrenalin (NA), Dopamin (DA), Glutamat und Gammaaminobuttersäure (GABA) im synaptischen Spalt eine zentrale Rolle bei der Entstehung depressiver Symptome spielt. Die Hypothese wurde durch Studien gestützt, welche die Wirkungsweise von antidepressiven Medikamenten (Antidepressiva) bei depressiven Patienten und Patientinnen untersuchten und deren Effekt auf beispielsweise 5-HT- und NA- Konzentrationen im synaptischen Spalt beschrieben (25, 60, 61).

Monoamine sind Neurotransmitter, die im ZNS eine entscheidende Funktion bei der Modulation von Stimmung, Emotionen und kognitiven Prozessen einnehmen.

NA ist ein Neurotransmitter, der von postganglionären sympathischen Neuronen freigesetzt wird. Es spielt eine zentrale Rolle in der Regulation sympathischer Funktionen, einschließlich der Stressreaktionssysteme („*fight-or-flight-response*“) wie der Modulation von Herzfrequenz, Blutdruck und der Mobilisierung von Energiereserven. Weiterhin dient NA der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Aufmerksamkeit und des Antriebs (62).

5-HT spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen. Serotonerge Neuronen im ZNS sind maßgeblich an der Regulierung von Stimmung, Schlaf-Wach-Rhythmus, Appetit, Angst und Antrieb beteiligt (62). Als Ausgangsstoff für 5-HT dient die Aminosäure Tryptophan (TRY), deren Verfügbarkeit die Synthesegeschwindigkeit maßgeblich beeinflusst. Eine erhöhte Zufuhr von TRY über die Nahrung führt entsprechend

zu einer gesteigerten 5-HT-Synthese. Eine tryptophanarme Diät führt im Umkehrschluss zu einer Verschlechterung der depressiven Symptomatik (63, 64).

DA ist eine Vorstufe von NA und vor allem für die Steuerung von Belohnungsprozessen, Selbstkontrolle, emotionale Reaktionen, Bewegung und Motivation relevant. Bei Depressionen wurden Veränderungen des dopaminergen Systems verzeichnet. So war vor allem bei depressiven Patienten und Patientinnen mit psychomotorischer Hemmung ein vermindertes Dopamin-Umsatz feststellbar und auch bei Patienten und Patientinnen mit Parkinson, einer Krankheit, die durch die Zerstörung von dopaminerge Neuronen beschrieben wird, sind depressive Syndrome vermehrt feststellbar (25, 62).

Glutamat spielt eine entscheidende Rolle in der Steuerung des Lernens, des Gedächtnis sowie in der Verarbeitung von Gefühlen. Im Gegensatz dazu ist **GABA** der primäre hemmende Neurotransmitter im ZNS und wirkt regulierend auf die neuronale Erregbarkeit (65, 66).

Laut der Monoamin-Mangel-Hypothese resultiert eine Depression aus einem Defizit dieser Neurotransmitter im Gehirn. Dieses Defizit kann durch verschiedene Mechanismen entstehen, wie etwa eine verminderte präsynaptische Freisetzung, eine beschleunigte Wiederaufnahme der Neurotransmitter durch präsynaptische Transporter oder eine gesteigerte enzymatische Degradation, beispielsweise die Monoaminoxidase (MAO). Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) und Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (TCAs) sind **Antidepressiva**, welche beispielsweise die Wiederaufnahme von 5-HT und/oder NA in die Präsynapse durch die Blockade der jeweiligen Transmitter hemmen und dadurch deren Verweildauer im synaptischen Spalt verlängern. MAO-Hemmer reduzieren den Abbau von Monoaminen und tragen ebenfalls zu einer Erhöhung ihrer synaptischen Konzentrationen bei, was wiederum antidepressiv wirken kann (25).

Mittlerweile wurden die Monoamin-Hypothesen modifiziert. Anstatt isolierte Veränderungen zu betrachten, hat das Konzept der Dysbalance verschiedener Neurotransmitter zunehmend an Relevanz gewonnen, wobei auch Veränderungen der Dichte und Empfindlichkeit von Rezeptoren von Bedeutung zu sein scheinen. Bestimmte NA-Rezeptoren sind bei depressiven Patienten und Patientinnen beispielsweise gehäuft vorhanden, sind jedoch in ihrer Empfindlichkeit reduziert. Untersuchungen der neurobiochemischen Wirkungen der Antidepressiva zeigen, dass auf die akuten Wirkung auf

die Neurotransmission vor allem die Empfindlichkeitsveränderungen der Rezeptoren folgt (25).

Der Wirkmechanismus von heutzutage genutzten Antidepressiva basiert fast ausschließlich auf der Monoamin-Mangel-Hypothese (67). Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass die Monoamin-Mangel-Hypothese zwar eine anerkannte Erklärung für die Pathophysiologie von Depressionen bietet, aber nicht alle Aspekte der Erkrankung vollständig erklären kann. Mehr als ein Drittel der Patienten und Patientinnen sprechen nicht auf Behandlungen mit Antidepressiva an, deren Wirkung auf dem Einfluss auf Störungen der Monoamin-Übertragung beruhen (68). Auch ein 2023 durchgeführtes Umbrella-Review konnte keine Verbindung zwischen den 5-HT-Spiegeln und der depressiven Erkrankung feststellen (69). In den letzten Jahrzehnten wurde der Zusammenhang zwischen Entzündungen und Depressionen als weiteren Faktor in der Pathophysiologie der Depression beleuchtet (68).

Inflammatorische Hypothese

Neben der Vulnerabilität und psychosozialen Faktoren ist die inflammatorische Hypothese ein Erklärungsmodell, das nahelegt, dass entzündliche Vorgänge eine Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung depressiver Störungen spielen. Meta-Analysen konnten zeigen, dass bei Depressionen entzündliche Zustände herrschen (57, 70).

Der Begriff **Entzündung** beschreibt einen immunbezogenen Prozess, der eine unspezifische Reaktion auf einen äußeren Reiz oder eine Verletzung ist. Das Immunsystem produziert entzündungsfördernde und entzündungshemmende Botenstoffe. Kann die proinflammatorische Immunantwort jedoch nicht durch entzündungshemmende Botenstoffe unterdrückt werden, kann es zu einer chronischen Entzündungsreaktion kommen. Entzündungen können weiter in periphere und zentrale Entzündungen unterteilt werden. Zentrale Entzündungen sind immunbedingte Reaktionen im ZNS, die als **Neuroinflammation** bezeichnet werden (68).

Die **Psychoneuroimmunologie** begann sich in den 1970er Jahren zu entwickeln und beschreibt ein Forschungsfeld, das die bidirektionalen Wechselwirkungen zwischen dem Nervensystem, dem Immunsystem und psychologischen Prozessen untersucht. Dabei wird erforscht, wie psychische Zustände, wie Stress und Depressionen, über immunologische Mechanismen, einschließlich Entzündungen, den Körper beeinflussen können. Die Psychoneuroimmunologie beschreibt die psychoneuroimmunologische Dysfunktion als bedeutendes Merkmal der Depression (71).

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Entzündungen an der Pathophysiologie der Depression beteiligt sind, da Menschen mit Depression erhöhte Werte von Entzündungsmarkern in ihrem Blut aufweisen, darunter **proinflammatorische Zytokine** wie Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und C-reaktives Protein (CRP) (57, 70, 72). Auch die Werte anderer proinflammatorischer Zytokine waren bei depressiven Personen signifikant erhöht, darunter IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, „Granulocyte-colony-stimulating-factor“ (G-CSF), Interferon- γ (IFN- γ) und TNF- α (73, 74).

Zytokine spielen eine zentrale Rolle in der Modulation der Synthese, Freisetzung und Wiederaufnahme von Neurotransmittern, die eng mit der emotionalen Regulation und den kognitiven Funktionen verbunden und maßgeblich an der Pathogenese und Aufrechterhaltung depressiver Störungen beteiligt sind. So können Zytokine wie IL-1 β und TNF- α während des Entzündungsprozesses die normale Funktion des DA- und 5-HT-Systems hemmen. Dies resultiert in einer Verringerung des 5-HT-Spiegels im Gehirn und kann dadurch zur Entstehung depressiver Symptomatik beitragen (68).

Der Anstieg proinflammatorische Zytokine bei Depression führt zu erhöhter Aktivität des Enzyms **Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)**, deren Aktivierung den **TRY-Wert**, ein Vorläufer von 5-HT und **Kynurenin (KYN)** im Plasma senkt und die KYN-)Synthese erhöht. Dieser Vorgang reduziert die Verfügbarkeit von TRY für die 5-HT-Synthese und führt zu einer Verringerung der verfügbaren 5-HT-Menge im Gehirn. Da 5-HT mit der Regulierung von Stimmung und Emotionen verbunden ist, kann dieser Prozess zu einer Verschlechterung von depressiven Symptomen beitragen. Darüber hinaus aktivieren proinflammatorische Faktoren bei Depression die HHN-Achse, wodurch die Glukokortikoid-Sekretion erhöht wird, die wiederum die **Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO)** aktiviert (68, 75, 76). Die HHN-Achse ist ein zentraler Bestandteil des endokrinen Systems, das eine wesentliche Rolle bei der Regulation von Stressreaktionen, Immunfunktion und Energiehaushalt spielt. Die HHN-Achse agiert durch Wechselwirkungen zwischen dem Hypothalamus, der Hypophyse und den Nebennieren und bewirkt die Freisetzung des Glukokortikoids Cortisol als Stressantwort (77).

Ungefähr 1-5 % des im Körper verfügbaren TRY wird über den **Methoxyindolweg** zu 5-HT synthetisiert. Darüber hinaus werden etwa 95-99 % des TRY durch die TDO oder die allgegenwärtige IDO zu **KYN** metabolisiert. KYN kann über mehrere Wege

weiterverarbeitet werden. Durch Kynureninase wird es zu Anthranilsäure und durch Kynurenin-3-Monooxygenase zu **3-Hydroxykynurenin** umgewandelt. KYN kann auch durch Kynurenin-Aminotransferasen zu **Kynurensäure (KYNA)** metabolisiert werden, die neuroprotektive Effekte haben soll. 3-Hydroxykynurenin wird weiter zu 3-Hydroxyanthranilsäure und schließlich zu **Quinolinat** metabolisiert. Eine vermehrte Produktion von Quinolinat kann neurotoxische und zytotoxische Effekte haben, indem sie oxidativen Stress fördern und neuroinflammatorische Prozesse verstärken (68, 76). Abbildung 1 bietet eine vereinfachte, übersichtliche Darstellung des beschriebenen TRY-Katabolitenwegs (68).

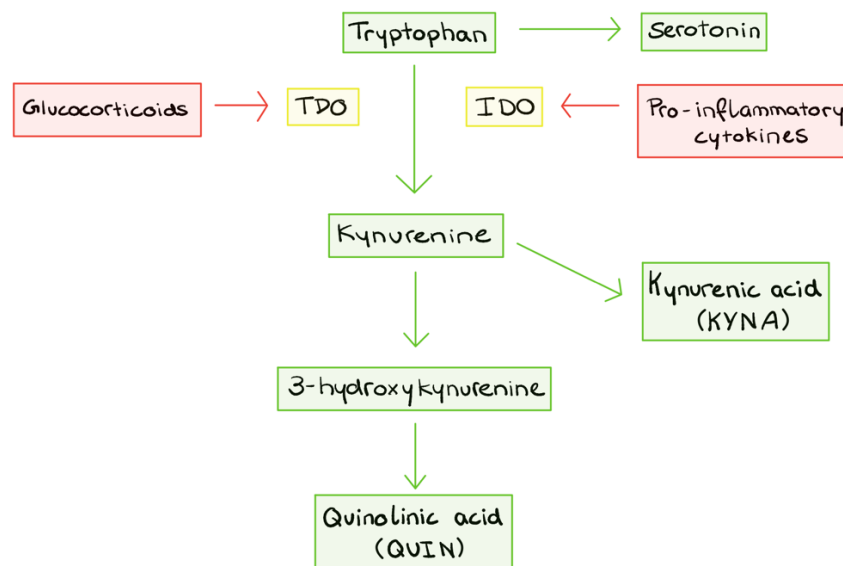


Abbildung 1: Der vereinfachte Tryptophan-Katabolitenweg (nach Yin *et al.*, 2024, (68)) Serotonin (5-HT), Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO), Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), Kynurensäure (KYNA), Chinolinsäure (QUIN)

Wie bereits erwähnt aktivieren proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und IL-6 das zentrale Stresssystem, die HHN-Achse, und bewirken die Freisetzung von Cortisol. Dies gilt als der stärkste Aktivierungsmechanismus des Stresssystems und ist von Bedeutung bei Erkrankungen wie Depressionen, besonders jene, die unter Interferontherapie bei Hepatitis auftreten oder durch Infektionen ausgelöst werden, sowie bei entzündlichen Darmerkrankungen und Reizdarmsyndrom, die häufig psychiatrische Komorbiditäten aufweisen (78). Die Freisetzung von Cortisol erfolgt, indem die HHN-Achse auf das

aktiviertes Stresssystem mit der Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH) aus dem Hypothalamus reagiert, was daraufhin zur Stimulation der Produktion des adrenocorticotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen führt. Dieses Hormon sorgt für erhöhte Cortisolspiegel über die Nebennierenrinde. Wenn also die HPA-Achse dauerhaft Cortisol freisetzt, kann dies als erheblicher Risikofaktor für die Entstehung von depressiven Störungen angesehen werden (77).

Außerdem wird vermutet, dass die Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse das Fortschreiten depressiver Symptome über Entzündungswege beeinflussen könnte. Wenn sie Stress ausgesetzt sind, können einige Darmmikrobiota Endotoxine wie Lipopolysaccharide, bakterielles Amyloid und Exotoxine absondern, die die Freisetzung von TNF- α , IL-1 β , IL-8, IFN- γ und anderen entzündlichen Zytokinen in verschiedenen Zelltypen stimulieren können, was zu einer entzündlichen Reaktion führt. Aktivierte Entzündungsreaktionen können die Darmbarriere und die Blut-Hirn-Schranke (BHS) stören und darüber hinaus auch Mikroglia im ZNS aktivieren. Darüber hinaus können Umwelteinflüsse, Immunfaktoren und eine „Dysbiose“, ein gestörtes Gleichgewicht der Darmmikrobiota, zu einer Störung der Darmbarriere und einer anschließenden Erhöhung ihrer Durchlässigkeit führen (als „*Leaky Gut*“ bezeichnet). Durch das *Leaky-Gut-Syndrom*, verursacht durch geschädigtes Darmepithel oder Dysfunktion der *tight junctions* (Zellverbindungen der Darmepithelzellen), gelangen proinflammatorische Zytokine, Lipopolysaccharide, metabolisierte bakterielle Komponenten und Immunglobuline aus dem Darm in den Blutkreislauf. Diese erreichen schließlich die BHS, beeinträchtigen deren Durchlässigkeit und gelangen in das Gehirn, wo sie Hirnregionen wie den Hypothalamus beeinflussen und zu Neuroinflammation, sowie Depression beitragen können. Es deuten immer mehr klinische Studien darauf hin, dass die Depression mit dem genannten „*Leaky Gut*“ (undichten Darm) und einer gestörten Integrität der BHS einhergeht. Die Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms bei Personen mit psychiatrischen Störungen weisen oft schwere Störungen auf, welche mit dem überwiegend inflammatorischen, ungesunden Lebensstil dieser Personen korrelieren (79, 80).

1.1.5 Therapie

Die aktuelle „State-of-the-Art“-Therapie bei Depressionen umfasst eine personalisierte und multimodale Herangehensweise, die auf aktuellen klinischen Leitlinien und

evidenzbasierter Medizin basiert. Die Therapieformen kombinieren anfänglich eine Psychoedukation sowie partizipative Entscheidungsfindung zwischen Arzt/Ärztin und Patient/Patientin, gefolgt von pharmakologischen und psychotherapeutischen Ansätzen, sowie zusätzlichen Angeboten wie neuromodulative Verfahren, Sport- und Lichttherapie, um eine optimale Behandlung zu gewährleisten (81, 82). Zu Beginn jeder Therapie steht das psychotherapeutische Basisverhalten in Form eines stützenden ärztlichen Gesprächs (supportive Psychotherapie). Die Behandlungsstrategie wird in eine Akutbehandlung oder Langzeittherapie, welche sich wiederum in die Erhaltungstherapie (sechs bis zwölf Monate) und die eventuelle Rezidivprophylaxe (Jahre bis lebenslang), unterteilt. Die Akutbehandlung beinhaltet initial die Abschätzung, ob eine ambulante oder stationäre Behandlung zu erfolgen hat, wobei der Abschätzung der akuten Suizidalität eine hohe Bedeutung zufällt (25). Einer Meta-Analyse zufolge zeigt die **Kombination** aus Pharmakotherapie und Psychotherapie die besten Erfolge bei Menschen mit mittelgradigen Depressionen, sowie auch bei chronischen oder therapieresistenten Depressionen (82). Obwohl die Evidenz für eine alleinige Pharmako- sowie Psychotherapie sehr gering ausfällt, spricht die Leitlinie, aufgrund des Handlungsbedarfs bei depressiver Erkrankung, trotzdem eine starke Empfehlung für Monotherapien aus, wenn eine Kombinationstherapie nicht gewünscht oder toleriert wird (81).

Bei einer leichten depressiven Episode oder leichten rezidivierenden depressiven Störung werden primär niedrigintensive Maßnahmen angeboten, die zur Selbsthilfe auffordern und anleiten und somit die Bewältigung der Krankheit erleichtern sollen. Eine Änderung der Lebensweise depressiver Menschen wurde in einer Meta-Analyse mit verringerten Symptomen assoziiert (83). Auch eine Psychotherapie kann angeboten werden, sowie zusätzliche Therapiemöglichkeiten wie Bewegungs- und Sporttherapie versucht werden. Bei Persistenz der Symptome kann zunächst ein Therapieversuch mit Johanniskraut erfolgen, in Folge auch eine pharmakologische Intervention, nach kritischer Betrachtung, erwägt werden (25, 81).

Die **Pharmakotherapie** bleibt eine der wichtigsten Säulen in der Behandlung von Depressionen. Ihre Wirksamkeit wurde zahlreich untersucht (84), wobei oft nur bei schweren Depressionen klinisch relevante Unterschiede zwischen einer Placebogabe und Pharmakotherapie beobachtet wurden (85), was dazu führt, dass die pharmakologische Therapie zunehmend kritisch betrachtet wird. Eine Wirklatenz von drei bis vier Wochen ist

nach erreichter Standarddosis zu erwarten (67). Zu den häufig verwendeten Medikamenten gehören:

1. **SSRIs und SSNRIs:** Diese Medikamente erhöhen die Verfügbarkeit von 5-HT und/oder NA im Gehirn und gelten als erste Wahl aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils und ihrer Wirksamkeit.
2. **TCAs:** Hemmen die Wiederaufnahme von 5-HT und NA aus dem synaptischen Spalt. Diese Medikamente werden vor allem bei chronischen Depressionen eingesetzt. TCAs haben jedoch ein höheres Risiko für Nebenwirkungen, aufgrund ihrer Blockade einer Reihe von Rezeptoren (cholinerge, adrenerge, histaminerge) und erfordern daher eine engmaschigere Überwachung (die Toxizität kann das Suizidrisiko durch Suizidversuche erhöhen).
3. **MAO-Hemmer:** Blockieren die Monoaminoxidase, was den Abbau der Monoamine verhindert. 5-HT, NA und DA stehen daraufhin vermehrt zur Signalübertragung zur Verfügung. MAO-Hemmer werden oft bei therapieresistenten Depressionen eingesetzt.
4. **Alpha2-Rezeptor-Antagonisten:** Erhöhen Verfügbarkeit von 5-HT und NA durch Blockade der alpha2-Rezeptoren. Außerdem haben diese Medikamente einschläfernde und gewichtssteigernde Auswirkungen aufgrund ihrer antihistaminergen Wirkung.
5. **Augmentationstherapien und weitere Substanzen:** Wenn eine alleinige Behandlung mit Antidepressiva nicht ausreicht, oder eine Therapieresistenz besteht, können Augmentationstherapien wie die Hinzunahme von Lithium oder atypischen Antipsychotika in Betracht gezogen werden. Lithium besitzt eine geringe therapeutische Breite und muss daher regelmäßig kontrolliert werden. Benzodiazepine wirken bei Schlafstörungen besonders effektiv, haben jedoch einen schnellen Gewöhnungseffekt und können zu einer Benzodiazepinabhängigkeit führen. Bei leichten Depressionen sind sie daher nicht empfohlen (25, 67, 81).

Psychotherapeutische Interventionen sind ein weiterer zentraler Bestandteil der Depressionsbehandlung. Einige evidenzbasierten Methoden, abgesehen von der unterstützenden **allgemeinen Psychotherapie**, sind im Folgenden aufgeführt:

1. **Kognitive Verhaltenstherapie (KVT):** Diese Methode hilft Patienten und Patientinnen, Probleme zu analysieren und Lösungsstrategien zu entwickeln, sowie

negative Denkmuster zu identifizieren und zu verändern. KVT ist besonders wirksam in der Akutbehandlung sowie zur Rückfallprävention.

2. **Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie (MBCT):** Diese Methode kombiniert KVT mit Achtsamkeitstechniken und soll Patienten und Patientinnen dabei helfen, depressionsassoziierte Gedanken und Gefühle zu erkennen und zu bewältigen. Sie wird oft zur Rückfallprävention bei Patienten und Patientinnen mit rezidivierenden Depressionen eingesetzt.
3. **Interpersonelle Therapie (IPT):** Diese Kurzzeittherapieform konzentriert sich auf zwischenmenschliche Probleme und Stressfaktoren sowie deren Bewältigung aufgrund der Annahme, dass Depressionen einer multifaktoriellen Genese zugrundeliegen.
4. **Psychodynamische Therapie:** Diese Therapie untersucht unbewusste Konflikte und vergangene Erfahrungen (oft in der Kindheit), die auf ein unsicheres Bindungsverhalten und Bindungsangst schließen lassen.
5. **Systemische Therapie:** Hierbei wird das soziale System des Patienten oder der Patientin passiv oder aktiv miteingebunden. Diese Therapieform zielt darauf ab, schlechtes Interaktionsverhalten zu ändern und daraufhin Konflikte mithilfe von erlernten Strategien besser lösen zu können (25, 67, 81).

Für Patienten und Patientinnen, die auf konventionelle Therapien nicht ausreichend ansprechen, kommen **neuromodulative Verfahren** in Betracht:

1. **Elektrokonvulsionstherapie (EKT):** Unter Kurznarkose werden durch Stromimpulse generalisierte Krampfanfälle bewusst ausgelöst, was die vorübergehende Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses als Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Diese Methode ist eine wirksame Therapie für schwere, therapieresistente Depressionen, insbesondere bei suizidalen Patienten und Patientinnen.
2. **Transkranielle Magnetstimulation (TMS):** TMS ist ein nicht-invasives Verfahren, das magnetische Felder zur Stimulation spezifischer Hirnregionen nutzt. Das Verfahren hat ein geringes Nebenwirkungsprofil.
3. **Invasive Verfahren wie die Vagusnervstimulation (VNS):** Dies ist eine invasive Therapieform, bei der ein Impulsgenerator im Brustbereich durch eine Operation implantiert wird, um den linken Vagusnerv zu stimulieren. Die VNS wird in spezialisierten Zentren angeboten (25, 67, 81).

Eine „State-of-the-Art“-Therapie bei Depressionen erfordert eine sorgfältige Personalisierung, die die individuellen Bedürfnisse, Präferenzen und biologischen Merkmale der Patienten und Patientinnen berücksichtigt. Sie umfasst die Berücksichtigung von Lifestyle-Faktoren, wie Ernährung, Bewegung und Schlaf, sowie die Behandlung von Komorbiditäten wie Angststörungen oder Sucht (25).

Trotz Behandlung nach aktuellen Leitlinien zeigen klinische Erfahrungen und Forschung, dass ungefähr ein Drittel der Patienten und Patientinnen nicht ausreichend auf diese Therapien anspricht (68, 86). Insbesondere bei therapieresistenten Depressionen, die definiert sind als das Ausbleiben einer Remission nach mindestens zwei adäquaten Therapieversuchen, bleibt die Behandlung eine Herausforderung (87). Wie in der Leitlinie zur „Therapieresistenten Depression“ von Kasper et al. (2021) betont wird, erzielt lediglich etwa ein Drittel der Patienten und Patientinnen mit Depressionen unter einer pharmakologischen Behandlung mit einem Antidepressivum eine vollständige Remission. Studien zeigen, dass bei etwa 20 bis 30 Prozent der Betroffenen lediglich ein teilweises Ansprechen auf die Therapie beobachtet wird. Zudem bleibt bei rund 30 Prozent der Patienten und Patientinnen die Behandlung mit dem zuerst eingesetzten Antidepressivum völlig wirkungslos, was die Notwendigkeit alternativer oder ergänzender Therapieansätze unterstreicht. Die Leitlinie weist darauf hin, dass trotz der Vielzahl an verfügbaren Behandlungsoptionen die therapeutischen Fortschritte bei vielen Patienten und Patientinnen limitiert bleiben, wodurch das Interesse an neuen oder zusätzlichen Therapien wächst (88).

In diesem Kontext gewinnen Probiotika zunehmend an Aufmerksamkeit als mögliche Add-On Therapie. In der Leitlinie der „World Federation of Societies of Biological Psychiatry“ (WFSBP) von Sarris et al. wird der Einsatz von Probiotika bei Depressionen mit einem Evidenzgrad A empfohlen (89). Probiotika könnten insbesondere über ihre entzündungshemmenden Eigenschaften und ihre Fähigkeit, das Darmmikrobiom (auch als Darmmikrobiota bezeichnet) zu modulieren, eine wertvolle Ergänzung zu den bestehenden Therapieformen darstellen.

1.1.6 Das Darmmikrobiom bei Depression

Das Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die in und auf dem menschlichen Körper leben. Dazu gehören Bakterien, Viren, Pilze und andere Mikroben.

Der größte Teil des Mikrobioms befindet sich im Darm, wo in etwa 100 Billionen von Mikroorganismen in einer komplexen Gemeinschaft koexistieren. Die Zusammensetzung dieser Mikroorganismen ist bei jedem Menschen individuell. Der größte Teil der Masse der Mikroorganismen wird von zwei Phylotypen, *Bacteroides* und *Firmicutes* (heute *Bacillota*) gebildet. Weiterhin, jedoch zu geringerem Anteil, sind *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* und *Verrucomicrobia* vorhanden (90).

Das Darmmikrobiom erfüllt wichtige Funktionen bezüglich der Verdauung, des Metabolismus, der Produktion von Neurotransmittern, der Darmmotilität und der Barrierefunktion. Es hilft bei der Zersetzung von Ballaststoffen und produziert kurzkettige Fettsäuren (SCFAs), die eine wichtige Energiequelle für die Darmzellen darstellen. Außerdem spielt das Mikrobiom eine Rolle bei der Regulierung des Immunsystems, hat einen Einfluss auf die HHN-Achse und kann Entzündungen beeinflussen (90-92). Ein ausgewogenes und vielfältiges Mikrobiom trägt zur Gesundheit bei, während ein gestörtes Gleichgewicht des Mikrobioms, eine Dysbiose, mit verschiedenen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird, darunter Verdauungsstörungen, Adipositas, Diabetes, Krebserkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Leaky-Gut-Syndrome und psychische Störungen wie Depressionen und Angstzustände (68, 90, 93). Zahlreiche Reviews und Studien beschreiben, dass das Darmmikrobiom eine wichtige Rolle bei Depressionen, sowie der Regulierung von Stimmung, Emotionen und zwischenmenschlichen Interaktionen spielen kann (78, 94-96).

Patienten und Patientinnen mit Depressionen zeigen laut einer Meta-Analyse, sowie einer Studie signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne Depressionen (97, 98). In der bisher größten Depressions-Studie, dem flämischen Darmflora-Projekt, korrelierten Merkmale der Zusammensetzung des Darmmikrobioms mit Depressionen. Butyrat-produzierende *Faecali-Bakteria* und *Coprococcus-Bakteria* waren durchweg mit höheren Lebensqualitäts-Indikatoren assoziiert, *Coprococcus* Spezies und *Dialister* waren bei Depressionen jedoch vermindert (99). Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zum Darmmikrobiom bei Depression umfassten zehn Beobachtungsstudien und sechs Interventionsstudien. Sie fanden eine signifikante Verringerung mehrerer Bakterien-Taxa auf Familien- und Gattungsebene bei Patienten und Patientinnen mit Depressionen im Vergleich zu nicht depressiven Kontrollpersonen. In den Interventionsstudien mit Probiotika wurde eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik im Vergleich zu den nicht depressiven Kontrollpersonen festgestellt (97).

Durch die Modulation der Darmmikrobiota und die Reduktion systemischer Entzündungen könnten Probiotika daher eine vielversprechende Ergänzung zu bestehenden antidepressiven Therapien darstellen (68, 100). Weitere Forschungen in diesem Bereich könnten neue therapeutische Ansätze für die Behandlung von Depressionen eröffnen, insbesondere für Patienten und Patientinnen, die auf herkömmliche Behandlungen nicht ausreichend ansprechen.

1.1.7 Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse

Die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse ist ein bidirektionales Kommunikationssystem, das den Darm und das Gehirn über neuronale, immunologische, metabolische und hormonelle Signale miteinander verbindet (90). Dieses System dient der Regulation und beeinflusst sowohl die Verdauung, Immunfunktion, als auch emotionale und kognitive Prozesse, wobei das Darmmikrobiom eine zentrale Rolle spielt (101).

Dieses komplexe Kommunikationssystem kann in verschiedene Anteile unterteilt werden, die zusammen die Interaktion zwischen dem Darm und dem Gehirn steuern. Es umfasst das autonome Nervensystem, das enterische Nervensystem, das Immunsystem und natürlich die Darmmikrobiota. Diese Komponenten kommunizieren hauptsächlich durch den Vagusnerv, Neurotransmitter, immunologischer Signale, hormonelle Botenstoffe und Metabolite. Sie interagieren und bilden ein komplexes Reflexnetzwerk mit afferenten Fasern, sowie efferenten Projektionen auf die glatte Muskulatur. *Bifidobacterium longum* konnte nachweislich die Gehirnaktivität verändern, was die Rolle der Darmmikrobiota bezüglich der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse verdeutlicht (78, 90, 101).

Im Zentrum dieser Achse steht die **Darmmikrobiota**, eine riesige Gemeinschaft von Mikroorganismen. Es ist ein Milieu, das von Bakterien, hauptsächlich strikten Anaerobiern, aber auch von Viren, Protozoen, Archaeen und Pilzen beherrscht wird. Diese Mikroorganismen haben einen direkten und indirekten Einfluss auf das ZNS (90). Die Signale der Darmmikrobiota werden über sensorische Darmepithelzellen übertragen, die daraufhin Synapsen bilden, die als Neuropoden bezeichnet werden. Diese leiten die Signale anschließend an afferente Nervenfasern weiter (102). Daher kann die Darmmikrobiota anschließend durch die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse über das Nervensystem, hauptsächlich über den **Vagusnerv**, einem Teil des Parasympathikus, mit dem ZNS kommunizieren (101). *Lactobacillus rhamnosus* hat sich in der Studie von Bravo et al. 2011

als wirksam erwiesen, da es sowohl den stressinduzierten Corticosteron-Spiegel als auch angst- und depressionsähnliche Verhaltensweisen bei Mäusen signifikant reduzierte. Interessanterweise traten diese neurochemischen und verhaltensbezogenen Effekte bei vagotomierten Mäusen nicht auf, was die entscheidende Rolle des Vagusnervs als Kommunikationsweg zwischen Darmbakterien und Gehirn verdeutlicht. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der Bakterien in der bidirektionalen Kommunikation der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse und suggerieren, dass bestimmte Mikroorganismen potenziell als therapeutische Mittel bei stressbedingten Störungen wie Angst und Depression eingesetzt werden könnten (95). Schließlich hat die Mikrobiota einen direkten Einfluss auf die Produktion von Hormonen wie Cortisol und Neurotransmittern wie 5-HT. Eine Studie konnte erniedrigte 5-HT-Konzentrationen bei Mäusen mit fehlender Mikrobiota feststellen, welche nach Mikrobiota-Transplantation wieder anstiegen (103).

Das Gehirn und der Darm kommunizieren über das **autonome Nervensystem (ANS)**, das durch das parasympathische und das sympathische Nervensystem gebildet wird, sowie durch die zirkumventrikulären Organe. Das ANS umfasst den Vagusnerv, die sakralen parasympathischen Beckennerven und die Splanchnikusnerven. Diese Nerven enthalten afferente und efferente Fasern und ermöglichen die Neurotransmission zwischen dem Darm und dem ZNS. Viszerale Informationen erreichen das ZNS im Nucleus tractus solitarius, sowie im thorakolumbalen und sakralen Rückenmark und übermitteln, beispielsweise über den Vagusnerv, Informationen über den Kohlenhydratgehalt und bakterielle Produkte. Sympathische Afferenzen übermitteln dagegen viszerale Schmerzen. Das ZNS beeinflusst im Gegenzug die Motorik und Sekretionsvorgänge im Gastrointestinaltrakt über den Vagusnerv und die Splanchnikusnerven. Darüber hinaus können die zirkumventrikulären Organe die HHN-Achse stimulieren (104).

Das **enterische Nervensystem (ENS)** stellt einen komplexen und funktionell eigenständigen Anteil des peripheren Nervensystems dar. Es ist ein Netzwerk von Neuronen, das sich in der Wand des Gastrointestinaltrakts befindet und autonom Funktionen wie Motilität, Sekretion und Durchblutung des Darms reguliert. Aufgrund seiner Fähigkeit zur autonomen Regulation und seiner strukturellen Komplexität wird das ENS oft als "Darmgehirn" oder auch „zweites Gehirn“ bezeichnet (105). Das ENS besteht aus zwei Hauptplexus:

1. **Plexus myentericus (Auerbach-Plexus):** Dieser liegt zwischen der Längs- und Ringschicht der Muscularis Externa und ist hauptsächlich für die Steuerung der gastrointestinalen Motilität verantwortlich.
2. **Plexus submucosus (Meissner-Plexus):** Dieser befindet sich in der Submukosa und reguliert die lokale Durchblutung sowie die Sekretion der Darmdrüsen.

Beide Plexus enthalten sensorische Neuronen, Interneuronen und motorische Neuronen, die miteinander in einem komplexen Netzwerk verschaltet sind. Sensorische Neuronen detektieren mechanische und chemische Reize im Darmlumen, während Interneuronen diese Informationen verarbeiten und an motorische Neuronen weiterleiten, die dann spezifische Effekte auf die glatte Muskulatur und die Drüsen des Darms ausüben (106). Das ENS verwendet eine Vielzahl von Neurotransmittern und Neuromodulatoren, darunter Acetylcholin, 5-HT, DA, NA, Glutamat und GABA, um die Kommunikation zwischen Neuronen zu gewährleisten und die verschiedenen Funktionen des Darms zu steuern (107). 5-HT spielt eine wichtige Rolle im Bezug auf die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse, da 95 % des 5-HTs von enterochromaffinen Zellen des Darmepithels und von Neuronen des ENS gebildet wird. Weiterhin wirkt 5-HT sowohl auf das ENS als auch auf das ZNS ein und stellt bei Depressionen, wie bereits beschrieben, einen entscheidenden Neurotransmitter dar (108). Obwohl das ENS eigenständig agieren kann, besteht eine bidirektionale Kommunikation mit dem ZNS, hauptsächlich über Afferenzen und Efferenzen des Vagusnervs, und sympathische Fasern. Diese Verbindung ermöglicht es dem ZNS, Einfluss auf die Verdauungsprozesse zu nehmen und umgekehrt der Darmmikrobiota und dem ENS, Signale an das ZNS zu senden, die zu zentralnervösen Reaktionen wie Übelkeit und Schmerzen führen können und auch die Regulation von Stimmung und Stressreaktionen beeinflussen (109).

Das **Darm-Immunsystem** stellt eine der größten Ansammlungen von Immunzellen im menschlichen Körper dar und spielt eine wichtige Rolle in der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse. Es ist entscheidend für die Abwehr von Pathogenen, die Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber Nahrungsmitteln und der symbiotischen Mikrobiota, sowie für die Regulierung der entzündlichen Prozesse im Darm. Das Darmimmunsystem setzt sich aus immunologischen und nicht-immunologischen Faktoren zusammen, die miteinander interagieren. Zu den nicht-immunologischen Faktoren gehören die Schleimschicht des Darms sowie der Magensaft, welche pathogene Erreger abwehren und zersetzen. Einen

weiteren Anteil stellt das Darmepithel dar, welches die Darmschleimhaut auskleidet. Es dient als physische Barriere, verhindert den Durchtritt von Mikroben und Toxinen in den Blutkreislauf und nimmt gleichzeitig wichtige Nährstoffe auf. Die Darmmikrobiota, indem sie mit pathogenen Mikroben um Nährstoffe konkurriert und deren Wachstum und Vermehrung hemmt, sowie Metabolite wie SCFAs produziert, welche entzündungshemmende Eigenschaften haben und die Integrität der Darmbarriere unterstützen, ist ebenfalls ein nicht-immunologischer Faktor (110). Immunologische Faktoren sind beispielsweise Antikörper, welche von den Speicheldrüsen gebildet werden. Auch das Lymphgewebe des Magen-Darm-Trakts wird hierzu gezählt. Es dient der Abwehr pathogener Keime sowie der Immuntoleranz gegenüber der eigenen Mikrobiota, sowie Nahrungsmitteln (111). Das intestinale Immunsystem reagiert auf mikrobielle Signale und kann systemische Entzündungsreaktionen modulieren. Zytokine und andere inflammatorische Mediatoren, die im Darm produziert werden, können die BHS überwinden und zentrale neuroinflammatorische Prozesse auslösen, die das Verhalten und die Stimmung beeinflussen können (112).

Störungen der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse führen zu einer Veränderung der Stressreaktion und des Verhaltens und wurden mit verschiedenen Krankheiten, wie beispielsweise Depression, in Verbindung gebracht (104, 113). Die aufgezeigten Mechanismen der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse haben daher weitreichende Implikationen für die Pathophysiologie und Behandlung von Depressionen und können durch Probiotika beeinflusst werden (114).

1.2 Probiotika

Unter normalen Bedingungen, bei gesunden Menschen, bilden bestimmte Bakterien im Gastrointestinaltrakt eine mikrobielle Barriere. Pathogene (krankheitserregende) Bakterien können so nicht eindringen und es wird ein dynamisches Gleichgewicht erhalten. Ist dieses Gleichgewicht jedoch aufgrund von Krankheit oder Stress gestört, können pathogene Bakterien verschiedene Krankheiten auslösen. Um das Gleichgewicht und somit ein intaktes Darmmikrobiom wiederherzustellen, werden häufig Probiotika eingesetzt (115).

Die Internationale Wissenschaftliche Vereinigung für Probiotika und Präbiotika (ISAPP) beschreibt Probiotika als lebende Mikroorganismen, welche dem Wirt einen gesundheitlichen Nutzen bringen können, solange sie in angemessener Menge eingenommen

werden (116). Probiotika sind weiterhin definiert als lebende Mikroorganismen, die die gastrointestinale Barriere wiederherstellen (117). Diese Mikroorganismen stammen häufig aus den Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*, aber auch aus den Gattungen *Bacillus*, *Pediococcus* sowie aus einigen Hefestämmen (118).

Der Begriff Probiotika sollte von einigen anderen verwandten Begriffen abgegrenzt werden, wie zum einen den Präbiotika. Dies sind Nahrungsmittel wie beispielsweise Zwiebeln und Knoblauch, welche fermentiert werden können und gezielte Veränderungen der Darmmikrobiota fördern. Synbiotika bezeichnen Zusammensetzungen aus Probiotika und Präbiotika, die zusammenwirken, um die Gesundheit zu unterstützen. Die Metabolite von probiotischen Bakterien werden als Postbiotika bezeichnet (119).

Die Einnahme von Probiotika kann eine Vielzahl positiver Effekte auf die Gesundheit haben. Die Wirkmechanismen dahinter werden auf molekularer Ebene erst beginnend verstanden, wie beispielsweise direkte Effekte auf pathogene Keime, Immunmodulation und die Wirkung auf mikrobielle Produkte wie beispielsweise Toxine. Diese Wirkmechanismen unterstützen mit hoher Wahrscheinlichkeit die Infektabwehr und die Stabilisierung sowie Wiederherstellung der Darmmikroflora (120, 121).

Viele klinische Studien haben weitere Eigenschaften von Probiotika abgeleitet, wie dass probiotische Stämme entzündungshemmende Eigenschaften (122) besitzen und die Darmpermeabilität verringern, indem sie die Schleimschicht stärken sowie auch die Bildung von *tight junctions* fördern. Darüber hinaus verbessern Probiotika den Energiestoffwechsel und beeinflussen die Darmmukosa durch die Freisetzung von SCFAs, Aminosäuren und Vitaminen. Zusätzlich können sie das Darmmikrobiom modifizieren (118).

1.2.1 Klassifikation von Probiotika

Probiotika werden in verschiedene Kategorien eingeteilt, meist basierend auf ihrer Gattung, Spezies oder des spezifischen Stammes. Die **Taxonomie** klassifiziert Organismen systematisch, basierend auf ihren Eigenschaften und ihrer genetischen Verwandtschaft. Weiterführend wird die Taxonomie von Probiotika am Beispiel des Stamms *Lactobacillus plantarum* W62 erläutert.

Lactobacillus plantarum W62 gehört zur **Domäne** *Bacteria*. Diese Domäne umfasst einzellige, prokaryotische Mikroorganismen, die keinen echten Zellkern und keine

membranumschlossenen Organellen besitzen. Neben *Bacteria* existieren noch die Domänen der Archaea, einzellige, prokaryotische Mikroorganismen, die sich genetisch und biochemisch von Bakterien unterscheiden und der Eukarya, Organismen mit echten Zellkernen und membranumschlossenen Organellen, einschließlich Pflanzen, Tieren, Pilzen und Protisten. Innerhalb seiner Domäne wird *Lactobacillus plantarum* W62 dem **Phylum Firmicutes** (*Bacillota*) zugeordnet, das grampositive Bakterien mit einer dicken Zellwand aus Peptidoglykan umfasst. *Lactobacillus plantarum* W62 gehört weiterhin zur **Klasse Bacilli**, die stäbchenförmige Bakterien umfasst, die sowohl aerobe als auch anaerobe Stoffwechselwege nutzen können. Innerhalb der Klasse Bacilli wird *Lactobacillus plantarum* der **Ordnung Lactobacillales** zugeordnet, die als Milchsäurebakterien bekannt sind. *Lactobacillus plantarum* W62 gehört darauf zur **Familie** der *Lactobacillaceae*, die Bakterien umfasst, die in sauerstoffarmen Umgebungen gedeihen und bei der Fermentation von Lebensmitteln eine wichtige Rolle spielen. Die **Gattung** *Lactobacillus*, zu der *Lactobacillus plantarum* W62 gehört, umfasst zahlreiche Spezies von Milchsäurebakterien, die in verschiedenen Lebensmitteln und im menschlichen Darm vorkommen. Auch Stämme der Gattungen *Bifidobacterium* und *Enterococcus* werden häufig als Probiotika eingesetzt. Schließlich ist *Lactobacillus plantarum* die Bezeichnung der spezifischen **Spezies (Species)**, wobei diese Spezies zuletzt noch in einzelne **Stämme (Strains)** unterteilt werden, die nummeriert werden können, wie in diesem Beispiel der Stamm *Lactobacillus plantarum* W62 (118, 123, 124).

Die ersten verfügbaren Probiotika bestanden überwiegend aus nur einer Spezies von Mikroorganismen, insbesondere aus den Gattungen *Saccharomyces* oder *Lactobacillus*. Diese frühen Probiotika werden als „**Single-Species Probiotika**“ bezeichnet und wurden zu Beginn hauptsächlich zur Unterstützung der Verdauung und zur Verbesserung der Darmgesundheit verwendet. Die Single-Species Probiotika können weiterhin in „*Mono-Strain-Single-Species Probiotika*“ und „*Multi-Strain-Single-Species Probiotika*“ unterteilt werden. Mono-Strain-Single-Species Probiotika enthalten nur einen einzigen probiotischen Stamm innerhalb einer einzigen Spezies. Ein Beispiel wäre ein Präparat, das nur den Stamm *Lactobacillus rhamnosus* GG enthält. Multi-Strain-Single-Species Probiotika hingegen enthalten mehrere Stämme innerhalb derselben Spezies. Beispielsweise könnte ein Multi-Strain-Single-Species Probiotikum verschiedene Stämme von *Lactobacillus acidophilus* enthalten, welche zusammen verschiedene Eigenschaften der Spezies kombinieren (125). Eine Meta-Analyse zeigte, dass Single-Species Probiotika bei der

Vorbeugung von infektiösem Durchfall sowie postantibiotischer Diarrhoe, die durch das Bakterium *Clostridium difficile* verursacht werden, von Nutzen sind (126).

„**Multispecies Probiotika**“ hingegen enthalten mehrere verschiedene probiotische Stämme, die zusammenwirken, um ein breiteres Spektrum an gesundheitlichen Vorteilen zu bieten. Diese Probiotika sollen synergetische Effekte erzielen. Multispezies-Probiotika waren daher den Single-Species Probiotika beispielsweise bei der Behandlung von Antibiotika-assoziiertes Diarrhöe bei Kindern überlegen (125).

1.2.2 Probiotika und Inflammation

Probiotika beeinflussen das Immunsystem und Entzündungsprozesse auf mehreren Ebenen (127). Ein Hauptmechanismus besteht in der Modulation der intestinalen Mikrobiota, die eine Schlüsselrolle bei der Aufrechterhaltung der Darmbarriere und der Regulation des Immunsystems spielt. Durch die Förderung einer gesunden Mikrobiota-Zusammensetzung können Probiotika die Integrität der Darmbarriere stärken und das Eindringen von pathogenen Mikroorganismen und deren Toxinen verhindern, was zu einer Reduktion systemischer Entzündungen führt (128). Ihre wesentliche Rolle bei der Regulierung von Entzündungen wurde in mehreren In-vitro- und Ex-vivo-Modellen, sowie bei keimfreien Mäusen beobachtet. Sie zeigen das Versagen der systemischen Immunregulation und der darauffolgenden Entzündungsreaktion, sowie den Einfluss von Probiotika in diesem Zusammenhang. Probiotika stellen also nicht nur das Gleichgewicht der Darmmikrobiota wieder her, sondern können auch systemische Entzündungsreaktionen modulieren (129).

Ein weiterer Mechanismus ist die direkte Interaktion von Probiotika mit dem Immunsystem. Es hat sich gezeigt, dass Probiotika die Expression von entzündlichen Zytokinen wie den nuklearen Faktor kappa-B (NF- κ B), IL-6, CRP und TNF- α unterdrücken (122, 130-132). Weiterhin können Probiotika wie *Lactobacillus reuteri* und *Lactobacillus casei* das Immunsystem durch die Stimulation von regulatorischen T-Zellen und die Förderung einer anti-inflammatorischen Zytokin-Produktion, wie IL-10 beeinflussen (133). Die Darmmikrobiota produziert Metabolite wie SCFAs, welche entzündungshemmende Eigenschaften haben. Insbesondere die SCFA Butyrat fördert die Differenzierung von peripher induzierten regulatorischen T-Zellen und ist auf diese Weise in der Lage, die Entwicklung von systemischen Entzündungen zu hemmen (134).

Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Sanaie et al. zeigte 2014, dass die Verabreichung von Multispezies-Probiotika aus den Gattungen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* und *Streptococcus thermophilus* bei kritisch-kranken Patienten und Patientinnen zu einer signifikanten Reduktion des proinflammatorischen Zytokins IL-6, sowie Procalcitonin, ein Marker für bakterielle Infektionskrankheiten, führte (135). Auch in einer Meta-Analyse von Den et al. wurde 2020 eine signifikante Verringerung des hochsensitiven CRPs, einem Marker für systemische Entzündungen, nach Probiotika-Intervention in fünf RCTs beschrieben (136). Diese Studien unterstreichen die systemische Wirkung von Probiotika und ihre Fähigkeit, Entzündungs-Prozesse über den Darm hinaus zu beeinflussen.

Probiotika stärken die Barrierefunktion des Darms, indem sie eine signifikante Hochregulierung und Relokation von *tight-junction*-Proteinen fördern, die das mikroskopische Gerüst der Darmbarriere bilden. Insbesondere die bakteriell Liganden-vermittelte Stimulation des Toll-like-Rezeptors-2, welcher vom Darmepithel exprimiert wird, moduliert die Expression und Lokalisierung spezifischer Proteinbestandteile der intestinalen *tight junctions* (137).

Die bereits beschriebene inflammatorische Hypothese der Depression legt nahe, dass proinflammatorische Zytokine wie IL-6 depressive Symptome fördern können (70). Durch die Reduktion systemischer Entzündungen könnten Probiotika daher eine vielversprechende adjuvante Therapieoption für depressive Patienten und Patientinnen darstellen.

1.2.3 Probiotika und Depression

Für diese Pilotstudie wurden bestimmte probiotischen Stämme aufgrund deren entzündungshemmenden Eigenschaften (122) und der mit ihnen verbundenen verringerten kognitiven Reaktivität auf traurige Stimmung (138) ausgewählt. Auch eine vagale Aktivierung wird bei Einnahme von Probiotika, die hauptsächlich *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* enthalten, in Tiermodellen beschrieben (92, 95, 139, 140). In einer Studie von Romao da Silva et al. wurden 2020 Veränderungen der autonomen Regulation bei Frauen mit Bluthochdruck durch ein Probiotikum gezeigt, das *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium lactis* enthält (141). Diese Stämme sind auch in dem in dieser Studie verwendeten Multispezies-Probiotikum enthalten.

Probiotika können nicht nur die Aktivität des Vagusnervs, sondern auch weitere Aspekte der bidirektionalen Kommunikation zwischen Darm und Gehirn beeinflussen. Studien zeigen, dass eine Dysbiose des Darmmikrobioms mit einem erhöhten Risiko für Depressionen verbunden ist (98, 99). Probiotika tragen zur Wiederherstellung eines gesunden Mikrobioms bei, was zu einer verbesserten Funktion der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse führt (114). Probiotika können außerdem die Produktion und Verfügbarkeit von Neurotransmittern wie TRY, dem Vorläufer von 5-HT, beeinflussen, der eine zentrale Rolle bei der Regulierung der Stimmung spielt. Der probiotische Stamm *Bifidobacterium infantis* hat beispielsweise im Mausmodell gezeigt, dass er die TRY-Produktion erhöhen kann, was sich positiv auf depressive Symptome auswirken kann. Weiterhin wurde in dieser Studie ebenfalls eine Reduktion von IFN- γ , IL-6 und TNF- α nach probiotischer Intervention festgestellt (132). Chronische Entzündungen sind ein bekannter Risikofaktor für Depressionen. Es konnte beobachtet werden, dass Probiotika entzündliche Prozesse durch die Modulation von Zytokinen und die Stärkung der Darmbarriere reduzieren, was zu einer geringeren systemischen Entzündungsreaktion führte (132, 142).

Eine doppelblinde RCT von Kazemi et al. zeigte 2019, dass die Supplementierung mit Probiotika, bestehend aus *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium bifidum*, über acht Wochen zu einer signifikanten Reduktion der depressiven Symptome bei Patienten und Patientinnen mit MD führte. Die Ergebnisse wurden durch das BDI gemessen, der eine signifikante Verbesserung der Stimmungslage zeigte (143). In einer weiteren Studie von Akkasheh et al. wurde 2016 festgestellt, dass die Verabreichung von Probiotika, bestehend aus *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* und *Bifidobacterium bifidum*, über acht Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der Depressionswerte bei Patienten und Patientinnen mit MD führte. Diese Studie fand außerdem eine Korrelation zwischen der probiotischen Supplementierung und einer reduzierten Entzündungsreaktion (144). In einer Meta-Analyse wurde nachgewiesen, dass Probiotika depressive Symptome deutlich verbessern können. So fassten Chao et al. zehn Studien mit 685 Teilnehmenden zusammen. Obwohl sich die Probiotika-Stämme und Kombinationen in den eingeschlossenen Studien erheblich unterschieden, deuteten die Ergebnisse dieser Meta-Analyse darauf hin, dass probiotische Interventionen die Stimmung bei Patienten und Patientinnen mit klinischer Depression signifikant verbesserten (12). Eine andere Meta-Analyse, die 34 RCTs umfasste, konnte geringe, aber signifikante Effekte von Probiotika als Zusatztherapie bei Depression aufzeigen (145). Auch eine 2023 durchgeführte Meta-Analyse berichtet, dass Präbiotika,

Probiotika und Synbiotika positive Effekte auf depressive Symptome aufweisen, wobei signifikante Effekte nur bei Probiotika gefunden wurden (100).

Die Rolle von Probiotika bei der Behandlung von Depressionen verdeutlicht die komplexe Interaktion zwischen biologischen und psychologischen Faktoren, die das emotionale Wohlbefinden beeinflussen. Ebenso bedeutsam ist das Verständnis der menschlichen Bindung und der verschiedenen Bindungsstile, die ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Depressionen haben können.

1.3 Bindungstheorie

Die Bindungstheorie, die in den 1960er Jahren von John Bowlby (146, 147) entwickelt wurde, beschreibt die Bedeutung der emotionalen Bindung zwischen einem Kind und seinen primären Bezugspersonen im Rahmen der psychischen und emotionalen Entwicklung. Ergänzt durch die empirischen Arbeiten von Mary Ainsworth (148), insbesondere durch die Identifizierung verschiedener Bindungsstile, bietet die Theorie eine fundierte Grundlage, um die vielfältigen Einflüsse frühkindlicher Bindungserfahrungen auf das spätere Verhalten zu analysieren. Kinder wenden sich nach der Bindungstheorie bei Angst oder Unsicherheit an eine Bezugsperson. Die dabei aufgebaute emotionale Bindung bildet in weiterer Folge die Grundlage für sichere oder unsichere Bindungen und beeinflusst zukünftiges Bindungsverhalten (149). Neuere Forschung erweitert diesen Rahmen um die Erkenntnisse zur Rolle des menschlichen Mikrobioms, was zu einem integrativen Verständnis der Wechselwirkungen zwischen psychischen Prozessen und biologischen Systemen führt. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Bindung, Mikrobiom und der Entstehung von Depressionen (150, 151).

1.3.1 Entwicklung menschlicher Bindungen

Die Bindungstheorie beschreibt, dass Bindungen zwischen einem Kind und seinen Bezugspersonen evolutionär bedeutsame Mechanismen sind, die das Überleben sichern und die soziale Entwicklung fördern. Bowlby beschreibt die Bindungsentwicklung in vier Phasen:

1. **Vorphase der Bindung** (0- sechs Wochen): Hier zeigt das Kind bindungsfördernde Verhaltensweisen wie Weinen und Lächeln, die jedoch noch nicht auf eine spezifische Person gerichtet sind.

2. **Beginnende Bindung** (sechs Wochen – sieben Monate): Das Kind zeigt Präferenzen für bestimmte Personen, ohne jedoch bei deren Abwesenheit Trennungsangst zu zeigen.
3. **Eindeutige Bindung** (sieben - 24 Monate): Es zeigt sich eine immer stärker werdende emotionale Bindung an eine Hauptbezugsperson, was durch Verhaltensweisen wie Trennungsangst und Fremdenfurcht gekennzeichnet ist.
4. **Reziproke Beziehungen** (ab zwei Jahren): Hier entwickelt das Kind ein Verständnis für die Autonomie der Bezugsperson und beginnt, deren Abwesenheit besser zu verkraften, indem es ein **“inneres Arbeitsmodell”** seiner Bindung entwickelt (152).

Mary Ainsworth erweiterte diese Theorie durch den "Fremde-Situations-Test" (Interaktion und Trennung von Säuglingen und Bezugspersonen, sowie Fremden wurde beobachtet) und identifizierte drei verschiedene Bindungsstile: **Sicher gebundene Kinder** zeigen Kummer bei der Trennung und Freude bei der Rückkehr der Bezugsperson, was auf ein Vertrauen in deren Verfügbarkeit hinweist. **Unsicher-vermeidende Bindungen** äußern sich durch gleichgültiges Verhalten bei der Trennung und Rückkehr, was auf Erfahrungen unzuverlässiger Fürsorge hinweist. **Unsicher-ambivalente Bindungen** zeigen sich durch intensive Trennungsangst und schwierige Beruhigbarkeit bei der Wiedervereinigung, was auf die Unvorhersehbarkeit der Bezugsperson hinweist (148). Schließlich zeigt der später von Bartholomew und Horowitz hinzugefügte **desorganisierte Bindungsstil** ein inkonsistentes und desorientiertes Verhalten, das häufig mit traumatischen Erfahrungen und schwerwiegenden Störungen in der Bindungsbeziehung verbunden ist (153).

Nach der Bindungstheorie von Bowlby setzen sich die Bindungserfahrungen aus der Kindheit in das Erwachsenenalter fort und beeinflussen zukünftige Beziehungen und die Lebensqualität. Diese frühen Kindheitserlebnisse beeinflussen das sogenannte **„innere Arbeitsmodell“**, ein Begriff, der die emotionalen Vorstellungen und Erwartungen einer Person von sich selbst in Bezug zu anderen beschreibt. Kinder entwickeln ihr inneres Arbeitsmodell durch die Bindungserfahrungen zu ihren Bezugspersonen (147). Sicher gebundene Kinder sind im Kindes- sowie Erwachsenenalter fähiger, vertrauensvolle emotionale Bindungen einzugehen, Kinder mit unsicheren Bindungen sind im Kindes- sowie Erwachsenenalter anfälliger für Beziehungsängste und geringere emotionale Verfügbarkeit (154, 155). Im Erwachsenenalter werden diese inneren Arbeitsmodelle durch die zwei-dimensionale Ausprägung der **Bindungsangst** und **Bindungsvermeidung** definiert. Der

gemeinsame Ausprägungsgrad formt in Folge den individuellen Bindungsstil (156). Studien belegen, dass ein hoher Grad an Bindungsangst und Bindungsvermeidung negativ mit mentaler Gesundheit, insbesondere Depressionen und Angstzuständen korreliert, die Bindungsangst korreliert dabei stärker als die Bindungsvermeidung (157, 158). Auch belastende, stressreiche Ereignisse während der Entwicklung beeinflussen das Bindungsverhalten im Erwachsenenalter. Kurze Trennungen und Traumaexposition wurden mit anhaltenden Auswirkungen auf die Sicherheit des Bindungsstils in Verbindung gebracht und führten vermehrt zu vermeidenden Bindungsstilen (159). Ein sicherer Bindungsstil wird im Umkehrschluss mit einem höheren Maß an Lebensqualität und Wohlbefinden assoziiert (160).

Obwohl sich der Bindungsstil bereits früh im Leben entwickelt, bleibt er auch im Erwachsenenalter relativ stabil (157). Jedoch sind einige Forscher der Ansicht, dass Bindungsstile fließender sind als von Bowlby und Ainsworth angenommen und sich im Laufe des Lebens verändern können, wobei sie sozialen und umweltbezogenen Veränderungen unterliegen können (161). Unterschiede in der individuellen Bindung im Erwachsenenalter können laut Analysen durch die Qualität der Betreuungsumgebung, soziale Kompetenz und gute Freundschaften beeinflusst werden (162). Eine Studie berichtet von Fluktuationen in der Bindungssicherheit im Erwachsenenalter, die eine negative Beziehung zu depressiven Symptomen, aber eine positive Beziehung zu wahrgenommenem Wohlbefinden zeigten. Menschen, die besser mit Stress umgehen können und über ein höheres Wohlbefinden berichteten, weisen laut diesen Beobachtungen auch eine höhere Bindungssicherheit auf (163).

1.3.2 Menschliche Bindung, Depression und das Mikrobiom

Das Mikrobiom, insbesondere das Darmmikrobiom, stellt wie bereits im Kapitel 1.1.6 beschrieben, eine komplexe Gemeinschaft von Mikroorganismen dar, die in symbiotischer Beziehung zum menschlichen Körper stehen. Es beeinflusst nicht nur physiologische Prozesse wie die Verdauung und das Immunsystem, sondern steht auch in enger Wechselwirkung mit dem ZNS, was es zu einem wichtigen Akteur in der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse macht. Clarke et al. konnten 2013 in ihrer RCT beispielsweise feststellen, dass die Neurotransmission im ZNS durch das Fehlen einer normalen Darmmikrobiota vor allem bei männlichen Mäusen tiefgreifend gestört sein kann (164). Das Darmmikrobiom ist in der

Lage, das Verhalten zu beeinflussen, einige klinische Studien beschreiben eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms bei Patienten und Patientinnen mit neurologischen Entwicklungsstörungen wie Autismus (165).

Die mikrobielle Besiedlung des menschlichen Magen-Darm-Trakts erfolgt parallel zur Neuroentwicklung während eines der kritischen Entwicklungsfenster im frühen Leben. In dieser frühen postnatalen Phase geschehen sowohl im Darm als auch im Gehirn rasche Veränderungen (166). Eine Störung des frühen Kolonisierungsprozesses kann zu einer Beeinträchtigung der Funktion der HHN-Achse führen, was von Sudo et al. im Mausmodell beobachtet wurde. Sie konnten zeigen, dass keimfreie Mäuse oft eine erhöhte neuroendokrine Stressreaktion zeigen, was sich durch eine Hyperaktivierung der HHN-Achse äußert. Sudo et al. haben 2004 in ihrer Studie keimfreie Mäuse, spezifisch pathogenfreie Mäuse und gnotobiotische Mäuse (nach der Besiedlung mit einer ausgewählten Bakterienart werden die vorher keimfreien Mäuse als gnotobiotisch definiert) verglichen und festgestellt, dass die Stressreaktion bei keimfreien Mäusen wesentlich höher war als bei den spezifisch pathogenfreien Mäusen. Diese gesteigerte Stressantwort kann das soziale Verhalten weiter beeinträchtigen, da stressbedingte Verhaltensänderungen oft zu sozialem Rückzug und vermindertem Interesse an sozialen Interaktionen führen. Interessanterweise wurde auch festgestellt, dass die Wiederbesiedelung des Mikrobioms der keimfreien Mäuse mit *Bifidobacterium infantis* die übertriebene HHN-Achsen-Stressreaktion rückgängig machte. Die verstärkte HHN-Achsen-Reaktion von keimfreien Mäusen konnte außerdem durch eine frühzeitige Rekonstitution mit Fäkalien der spezifisch pathogenfreien Mäuse teilweise korrigiert werden, jedoch nicht durch eine spätere Rekonstitution, was darauf hindeutet, dass das frühe Ausgesetztsein gegenüber Mikroorganismen nötig ist, um die HHN-Achse regulieren zu können (92). Eine früh erworbene sichere Bindung trägt zu einer stabilen Funktion der HHN-Achse bei und fördert ein ausgewogenes Mikrobiom. Dies hat zur Folge, dass Kinder, die sichere Bindungen erleben, eine verbesserte Stressbewältigung, emotionale Resilienz und emotionale Regulation entwickeln, was ihr Risiko für psychische Störungen, einschließlich Angst und Depression, verringert. Aatsinki et al. zeigten 2019, dass die Darmmikrobiota im Kindesalter mit der Funktion der HHN-Achse und der emotionalen Gesundheit in Verbindung steht. Kinder mit sicherer Bindung zeigten eine diversere und stabilere Mikrobiota, was zu einer besseren Regulation der Stressantwort und einer geringeren Anfälligkeit für psychische Störungen führte (167).

Darüber hinaus konnte das Mikrobiom das Zytokinprofil des Gehirns, die Integrität der BHS und auch das Verhalten im Mausmodell beeinflussen (168). Interessante Zusammenhänge sind auch in weiteren Tierstudien festgestellt worden. Keimfreie Mäuse, die unter sterilen Bedingungen ohne jegliche mikrobielle Besiedelung aufwuchsen, zeigten signifikante Unterschiede im Sozialverhalten im Vergleich zu normal besiedelten Mäusen (169). Diese Unterschiede manifestierten sich in einer Reihe von Verhaltensweisen, wie verminderter Angst und veränderten Monoamin-Spiegeln im Gehirn. Interessanterweise waren viele der Defizite spezifisch für Männchen, bei denen im Vergleich zu Weibchen höhere Inzidenzraten von Neuroentwicklungsstörungen auftraten. Keimfreie Mäuse weisen auch häufig reduzierte soziale Interaktionen auf. Sie zeigen weniger Interesse an anderen Mäusen und eine geringere Tendenz, soziale Hierarchien zu bilden. Diese Veränderungen im Sozialverhalten könnten möglicherweise Mechanismen wie die Modulation Zytokinfreisetzung, Veränderungen der Aktivität des Vagusnervs und der neuroendokrinen Funktion umfassen (165, 169). Durch die Einführung von Bakterien in Form von einzelnen Stämmen oder fäkaler Mikrobiota durch Stuhltransplantat, waren die sozialen Defizite keimfreier Mäuse oder von Mäusen mit einem um mehrere Bakterienstämme reduziertes Mikrobiom teilweise reversibel. Die Verbesserung des mangelnden Sozialverhaltens war dabei bei *Lactobacillus reuteri* spezifisch zu beobachten (23, 170). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass das Mikrobiom eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung normalen Sozialverhaltens spielen kann.

Unsichere Bindungsstile sind eng mit der Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen verbunden. Mehrere Studien haben diesen Zusammenhang untersucht und bestätigt (157, 171-173). Es hat sich außerdem gezeigt, dass der Bindungsstil Erwachsener ein wichtiger Faktor für die Ergebnisse einer Psychotherapie ist. Daher wurde vorgeschlagen, dass Oxytocin, als additional Augmentationstherapie in der individuellen Psychotherapie von Nutzen sein könnte (174). Oxytocin spielt eine zentrale Rolle in der Förderung sozialer Bindungen und der Reduktion von Stress (175). Jüngste Studien haben gezeigt, dass Oxytocin Verhaltensanomalien sowohl in Tiermodellen als auch bei Menschen mit Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) verbessert. Hara et al. haben 2017 festgestellt, dass intranasal appliziertes Oxytocin die Defizite in der sozialen Interaktion bei Mäusen wiederherstellte, die pränatal Valproinsäure, einer teratogenen Substanz, welche bei Nachkommen mit ASD assoziiert ist, ausgesetzt waren (176). Weitere Studien deuten darauf hin, dass ein gesundes Mikrobiom die Oxytocin-Produktion und deren Wirkung moduliert,

was wiederum positive Effekte auf das emotionale Wohlbefinden, soziale Interaktionen und die Bindungsfähigkeit haben kann (22, 23). Die Integration von Bindungstheorie und Forschung zum Mikrobiom bietet daher eine ganzheitliche Perspektive auf die Entstehung von Depressionen. Sichere Bindungen in der frühen Kindheit können ein gesundes Mikrobiom fördern, das wiederum eine stabile emotionale und psychische Gesundheit unterstützt (167). Umgekehrt kann ein gestörtes Mikrobiom, möglicherweise bedingt durch unsichere Bindungserfahrungen, zu einer erhöhten Anfälligkeit für Depressionen führen (112). Diese Wechselwirkungen verdeutlichen, dass Depressionen nicht isoliert betrachtet werden sollten, sondern als multifaktorielle Erkrankungen, die durch komplexe Interaktionen zwischen biologischen und psychosozialen Faktoren geprägt sind (177).

1.4 Oxytocin

Oxytocin ist ein Neuropeptid, das in den magnozellulären und parvozellulären Neuronen des Hypothalamus synthetisiert und von Axonterminalen im Hypophysenhinterlappen freigesetzt wird. Oxytocin ist auch in anderen Hirnregionen zu finden, wie beispielsweise in der Striae terminalis, in den zentralen und medialen Kernen der Amygdala, im anterioren cingulären Cortex, sowie im Septum und im Hippocampus (20). Der anteriore cinguläre Cortex und die Amygdala wurden im Hinblick auf psychiatrische Störungen untersucht. Aufgrund dieser Untersuchungen wird vermutet, dass Oxytocin die Pathophysiologie von mehreren psychiatrischen Störungen beeinflussen könnte (13, 20). Obwohl es aus nur neun Aminosäuren besteht, ist Oxytocin ein äußerst einflussreiches Neuropeptid. Es ist bekannt dafür, eine Vielzahl von sozialen und reproduktiven Verhaltensweisen erheblich zu beeinflussen, wie beispielsweise die Paarbindung, sowie mütterliche, partnerschaftliche und sexuelle Verhaltensweisen (178, 179).

Oxytocin fördert bei beiden Geschlechtern zwischenmenschliche Bindungen und Emotionalität, es bestehen aber auch geschlechterspezifische Unterschiede in der Wirkungsweise. Bei der Frau wirkt Oxytocin direkt am Myometrium des Uterus und beeinflusst die Wehentätigkeit, nach der Schwangerschaft regt Oxytocin die Milchsekretion der Brustdrüse an. Die Mutter-Kind-Beziehung wird außerdem durch Oxytocin in seiner Ausprägung beeinflusst. Bei Männern bewirkt Oxytocin eine Kontraktion der glatten Muskelzellen der Samenkanälchen (13).

Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass Oxytocin eng mit den neuronalen Bahnen interagiert, die für die Verarbeitung motivationsrelevanter Reize verantwortlich sind. Insbesondere scheint Oxytocin die dopaminerge Aktivität im mesokortikolimbischen DA-System zu beeinflussen, das für Belohnung und motiviertes Verhalten entscheidend ist. Zusammen mit CRP- und IL-6 wird auch die Herzratenvariabilität (HRV) mit den Oxytocin-Werten im Blut in Verbindung gebracht (180). Es wird immer deutlicher, dass das Nervensystem über den Vagusnerv und Oxytocin Entzündungen verhindert und übermäßige Immunreaktionen dämpft (181). Die in Studien berichtete entzündungshemmende Wirkungen von Oxytocin hat somit, auf Grundlage der bereits erwähnten inflammatorischen Hypothese, ein therapeutisches Potenzial bei Depressionen (182). Auch die Fähigkeit von Oxytocin die Reaktivität der HHN-Achse zu dämpfen und somit die Stressreaktion zu verringern bietet Anlass, Oxytocin als adjuvante Therapie bei Depressionen in Betracht zu ziehen (183). Interessanterweise kann Oxytocin auch vagale afferente Neuronen in Mäusemodellen aktivieren (184) und bei Jungtieren wurde ein durch das Saugen induzierter Anstieg von Oxytocin nach Vagotomie blockiert (185). Der erkannte Zusammenhang zwischen dem Vagusnerv und Oxytocin erlaubt eine Überleitung zu der Oxytocin-Signalgebung, welche als kritisches Bindeglied in der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse dienen kann, welche wiederum durch die Gabe von Probiotika reguliert werden könnte (186). Auch dieser erkannte Zusammenhang erlaubt es, das therapeutische Potenzial von Oxytocin, sowie von Probiotika bei Depressionen mit steigendem Interesse zu betrachten.

1.4.1 Oxytocin und das Mikrobiom

Eine Reihe von Studien von Poutahidis et al. im Mausmodell zeigten erstmals die Hochregulierung der Oxytocinspiegel bei Tieren nach dem Konsum des probiotischen Bakteriums *Lactobacillus reuteri*, das aus menschlicher Muttermilch stammte. Diese Hochregulierung wurde über den Vagusnerv vermittelt (22), was die Existenz der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse unterstreicht und die zentrale Rolle von Darmbakterien in diesem Zusammenhang hervorhebt (112). In separaten Studien zeigten dieselben Autoren und Autorinnen eine erhöhte Fürsorgekapazität bei trächtigen und säugenden Mäusen, die *Lactobacillus reuteri* konsumierten und daraufhin zahlreicheren Nachwuchs aufzogen als Mütter, die "Fast-Food-Diäten" oder eine entsprechende Kontrollnahrung zu sich nahmen (187). Andere Studien, bei welchen ebenfalls Fast-Food-Diäten und *Lactobacillus reuteri* bei trächtigen Mäusen verabreicht wurden, bestätigten sich diese Ergebnisse und

zeigten, dass die Nachkommen der probiotisch behandelten Gruppen ein geringeres Risiko für soziale Beeinträchtigungen hatten, was auf *Lactobacillus reuteri*-induziertes Oxytocin zurückzuführen war (23, 170). Probiotika haben durch die Hochregulation des Oxytocin-Spiegels eventuell das Potenzial, therapeutische Herausforderungen zu überwinden, die durch die kurze Halbwertszeit von Oxytocin und dessen schwer zugängliche Strukturen im Gehirn bedingt sind. Es wurde festgestellt, dass mehrere Bakterienstämme Oxytocin hochregulieren, insbesondere die bereits genannten *Lactobacillen* (186). In einem Rattenmodell wurde gezeigt, dass *Lactobacillus helveticus* die Oxytocin-Synthese im Hypothalamus erhöht (188). Außerdem wurde gezeigt, dass ein steriles Lysat von *Lactobacillus reuteri* den systemischen Oxytocinspiegel in Mäusen stimuliert. Sterile Lysate von *Lactobacillus reuteri* reichten aus, um die Oxytocinexpression im Gehirn der Nagetiere zu erhöhen (189). Surzenko et al. haben 2020 den möglichen Einfluss der Entwicklung der Großhirnrinde von Mäuse-Jungtieren durch die Zusammensetzung der mütterlichen Darmmikrobiota untersucht, indem sie Mäusemüttern ab dem Tag 10,5 der Trächtigkeit bis zum ersten postnatalen Tag *Lactococcus lactis* im Trinkwasser verabreichten. Neben dem Einfluss der Intervention auf die Jungtiere haben sie ebenfalls festgestellt, dass die Behandlung mit *Lactococcus lactis* in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft den Oxytocinspiegel im Plasma der Muttertiere deutlich erhöhte (190). Weiter konnte in einer RCT mit einem Mehrstamm-Probiotikum (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*) beobachtet werden, dass die peripheren Oxytocinspiegel bei adipösen Frauen nach zwölf Wochen Probiotikagabe signifikant erhöht waren (191).

In der ProBioHRV-Studie wurde ein Multispezies-Probiotikum verwendet, das den Bakterienstamm *Lactobacillus reuteri* nicht enthält. Da *Lactobacillus reuteri* in der bestehenden Forschung als einer der am häufigsten untersuchten Stämme in Bezug auf seinen Einfluss auf die Oxytocinspiegel gilt, ist es von besonderem Interesse zu untersuchen, ob ein Multispezies-Probiotikum, das diesen spezifischen Stamm nicht beinhaltet, dennoch eine Wirkung auf die Oxytocin-Konzentrationen im Körper ausüben kann. Diese Untersuchung könnte wertvolle Erkenntnisse darüber liefern, ob andere Bakterienstämme innerhalb des Probiotikums eine vergleichbare oder unterschiedliche Wirkung auf das Oxytocin-System haben und somit mögliche Alternativen zu den bisher erforschten probiotischen Ansätzen aufzeigen.

1.4.2 Oxytocin und Depression

Wie bereits geschildert kommt Oxytocin unter anderem im anterioren cingulären Cortex und der Amygdala vor. Der anteriore cinguläre Cortex ist neben vielen weiteren Bereichen auch an der Bewertung sozialer Prozesse, an der Bewertung motivierender Inhalte, der Zuordnung emotionaler Wertigkeit zu inneren und äußeren Reizen sowie an Mutter-Kind-Interaktionen beteiligt (192). Die Amygdala gehört zum limbischen System des Gehirns. Diese Region steuert emotionale Prozesse, insbesondere das Auftreten von Angst. Da diese Bereiche Einfluss auf Erkrankungen wie Depressionen und generalisierter Angststörung haben können, könnte Oxytocin im Hinblick auf psychiatrische Störungen, einschließlich Depressionen, eine Rolle bei deren Pathophysiologie spielen und diese beeinflussen (13). Bereits 1997 wurde beobachtet, dass eine zentrale Verabreichung von Oxytocin die stressbedingte Corticosteronausschüttung und das Angstverhalten bei Ratten reduzierte (193). Weitere Studien haben gezeigt, dass Oxytocin die Aktivität der Amygdala reduziert und damit Angstreaktionen und Stress bei Menschen vermindert (194). Bei Patienten und Patientinnen, welche aufgrund von Ängsten Schwierigkeiten haben, sich auf eine psychotherapeutische Therapie einzulassen, kann das stressreduzierende Profil von Oxytocin, sowie die Fähigkeit, autonome Erregung und Angst zu verringern und die Reaktivität der HHN-Achse zu dämpfen, von Vorteil sein (183, 195).

Die genauen Mechanismen, durch die Oxytocin depressive Symptome beeinflusst, sind noch nicht vollständig verstanden. Jedoch wird angenommen, dass Oxytocin über mehrere neurobiologische Pfade wirkt. Es hat sich gezeigt, dass Oxytocin die Aktivität der HHN-Achse modulieren kann, indem es die Freisetzung von CRH hemmt und somit die Ausschüttung von Cortisol reduziert, was eine zentrale Rolle in der Stressantwort spielt (196). Heinrichs et al. haben 2003 gezeigt, dass die Verabreichung von Oxytocin die Stressreaktion von Männern dämpfen und stressinduzierte Verhaltensänderungen wie sozialer Rückzug und Angst reduzieren kann (197). Auch Varian et al. haben 2017 die Erkenntnisse ihrer Studie über den hochregulierten Oxytocinspiegel nach *Lactobacillus reuteri*-Lysat-Gabe auf den Zusammenhang von Oxytocin und der HHN-Achse erweitert und festgestellt, dass dieser den systemischen Stresshormonspiegel senken konnte (189). Bei depressiven Patienten und Patientinnen findet sich häufig eine Dysregulation der HHN-Achse, sodass Oxytocin durch die Modulation dieser Achse dazu beitragen könnte, depressive Symptome zu lindern.

Depressionen sind außerdem mit Störungen der sozialen Bindung verbunden (198). Studien deuten darauf hin, dass Oxytocin eine bedeutende Rolle in der Regulation von Emotionen und sozialen Interaktionen spielen könnte, die bei Depressionen gestört sind. Pedersen et al. erkannten 2006, dass das Fehlen von Oxytocin bei genetisch veränderten weiblichen “Oxytocin-Knockout-Mäusen” zu Defiziten im mütterlichen Verhalten und der Fürsorge führte (199). Dysregulierte Oxytocinspiegel könnten mit einer verminderten Fähigkeit zur Regulation negativer Emotionen und zur Bildung sozialer Bindungen zusammenhängen, was häufige Merkmale von Depressionen sind.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten und Patientinnen mit Depression dysregulierte Plasma-Oxytocinspiegel aufweisen, wie zum Beispiel die Studie von Scantamburlo et al. im Jahr 2007, in welcher Menschen mit Depression signifikant niedrigere Plasma-Oxytocinspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hatten (20). Cyranowski et al. beobachteten 2008 eine gestörte periphere Oxytocin-Ausschüttung bei depressiven Frauen. Im Vergleich zu nicht depressiven Kontrollpersonen wiesen depressive Frauen eine größere Variabilität der pulsierenden Oxytocinausschüttung und höhere Oxytocinkonzentrationen während einstündiger Imaginationssitzungen, wo sich die Teilnehmerinnen an Situationen voller Liebe und Geborgenheit erinnern sollten, auf (200). Eine RCT von Parker et al. im Jahre 2010 ergab eine Dysregulation von Oxytocin im Plasma von Menschen mit Depressionen, in diesem Fall war der Plasma-Oxytocin-Spiegel bei den depressiven Probanden und Probandinnen jedoch erhöht. Diese vorliegenden Ergebnisse fördern die Hypothese, dass eine gestörte Oxytocin-Biologie ein Biomarker für die emotionale Belastung und die gestörten sozialen Beziehungen sein könnte, die für Depressionen charakteristisch sind (201). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass genetische Variationen im Oxytocin-Rezeptor mit einem erhöhten Risiko für Depressionen verbunden sein können (202). Die Studie von Hara et al. konnte 2017 einen Rückgang sozialer Defizite nach intranasaler Oxytocin-Gabe bei Mäusen feststellen, was den Zusammenhang von Depressionen, bei welchen soziale Isolation ein häufiges Symptom ist, und Oxytocin untermauert (176). Die Verabreichung von exogenem Oxytocin könnte somit eine vielversprechende ergänzende Therapieoption für die Behandlung von Depressionen darstellen, insbesondere für Patienten und Patientinnen, die auf herkömmliche antidepressive Therapien nicht ansprechen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die modulierende Wirkung von Oxytocin auf die HHN-Achse, seine Einflussnahme auf soziale Bindungen und die potenzielle Interaktion mit dem Mikrobiom seine Relevanz in der Forschung und Therapie von Depressionen unterstreichen. Es sind jedoch weitere Studien nötig, um die genauen Mechanismen zu erkennen und die therapeutischen Potenziale von Oxytocin in der klinischen Praxis zu verstehen.

1.5 Zielsetzung und Studienhypothese

Ziel dieser Diplomarbeit ist es in Rahmen der ProBioHRV-Studie zu untersuchen, welchen Effekt eine dreimonatige Multispezies-Probiotika-Gabe auf den Oxytocin-Spiegel im Speichel von Probanden und Probandinnen mit Depressionen hat und ob die Multispezies-Probiotika-Gabe zu einer Verbesserung des Bindungsverhaltens, sowie der depressiven Symptomatik führt.

Die Fragestellung und die dazugehörigen Studienhypothesen im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit werden im Folgenden dargestellt:

Fragestellung: Kann durch die dreimonatige Einnahme von Multispezies-Probiotika das Bindungsverhalten verbessert, der Oxytocin-Spiegel im Speichel modifiziert und die depressive Symptomatik der Probanden und Probandinnen der Pilotstudie reduziert werden?

Null-Teilhypothese 1: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme keinen Effekt auf das Bindungsverhalten.

Alternative Teilhypothese 1: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf das Bindungsverhalten.

Null-Teilhypothese 2: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme keinen Effekt auf den Oxytocin-Spiegel im Speichel.

Alternative Teilhypothese 2: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf den Oxytocin-Spiegel im Speichel.

Null-Teilhypothese 3: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme keinen Effekt auf die depressive Symptomatik.

Alternative Teilhypothese 3: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf die depressive Symptomatik.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die ProBioHRV-Studie wurde als monozentrische, doppelblinde RCT an der Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin des Landeskrankenhauses Graz durchgeführt. Das Forschungsteam bestand aus erfahrenen Psychiatern und Psychiaterinnen, Psychologen und Psychologinnen und Medizinstudierenden. Es wurden Daten von 40 Probanden und Probandinnen mit der Diagnose MD gemäß DSM-V, entsprechend der depressiven Episode und/oder rezidivierenden depressiven Störung nach ICD-10, sowie von 46 gesunden Kontrollprobanden und Probandinnen erhoben. Die Diagnose einer unipolaren Depression der Teilnehmenden wurde durch das Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) verifiziert. Sowohl die depressiven Probanden und Probandinnen, als auch die Probanden und Probandinnen der Kontrollgruppe wurden randomisiert in zwei Interventionsgruppen aufgeteilt. Gruppe 1 erhielt ein Multispezies-Probiotikum als Intervention, Gruppe 2 erhielt dagegen ein Placebopräparat über den Studienzeitraum von drei Monaten. Über den Studienzeitraum wurden vier Zeitpunkte festgelegt, an welchen sich die Probanden und Probandinnen für Blutabnahmen, Abgabe von Stuhl- und Speichelproben, 24-Stunden EKG-Aufnahmen, das Ausfüllen von verwendeten Fragebögen und weitere Assessments in die Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin Graz einfanden. Die Zeitpunkte wurden wie folgt festgelegt: Zeitpunkt t0 zu Studienbeginn, Zeitpunkt t1, t2 und t3 jeweils zu Kontrollterminen nach einer Woche, vier Wochen und zwölf Wochen.

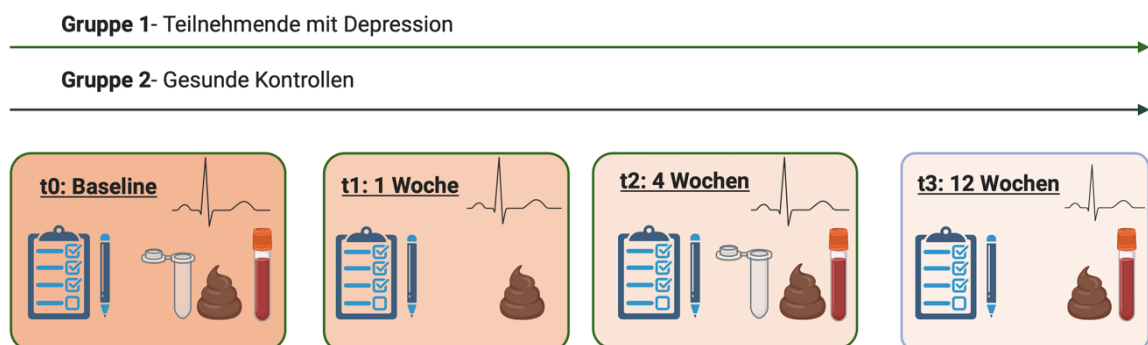


Abbildung 2: Termine der ProBioHRV-Studie mit jeweils erhobenen Daten (Blut- und Speicheluntersuchungen, Stuhlprobenabgabe, Ausfüllen der Fragebögen, 24-Stunden-EKG-Untersuchungen), eigene Darstellung (nach Mörkl *et al.*, 2024 (203), submitted in *Gut Microbes*)

2.1.1 Intervention

Die in „Gruppe 1“ randomisierten Probanden und Probandinnen erhielten zwölf Wochen lang ein Multispezies-Probiotikum. Es sollte ein Beutel des Pulvers zu je drei Gramm zweimal täglich morgens und abends eingenommen werden. Das Multispezies-Probiotikum wurde von Allergosan, mit Sitz in Graz, Österreich, bereitgestellt. Bei dem Probiotikum handelt es sich um ein kommerziell erhältliches Nahrungsergänzungsmittel namens OMNi-BiOTiC®-Stress Repair, welches neun Bakterienstämme enthält. Die Inhaltsstoffe, die Angaben zu den enthaltenen Bakterienstämmen, sowie deren beobachtete Interaktion mit Oxytocin in vorigen Studien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Inhaltsstoffe und Bakterienstämme des OMNi-BiOTiC®-Stress Repair pro Sachet (drei Gramm), sowie Studienlage zur Interaktion zwischen Bakterienstämmen und Oxytocin-Spiegel

OMNi-BiOTiC®-Stress Repair – drei Gramm pro Sachet	
Inhaltsstoffe	Maisstärke, Maltodextrin, Inulin, Kaliumchlorid, pflanzliches Eiweiß, Magnesiumsulfat, Fructo-oligosaccharide, Enzyme (Amylasen), Mangansulfat
Bakterienstämme (pro Sachet mindestens 7,5 Milliarden Mikroorganismen)	Bestehende Studien zur Interaktion der Bakterienstämme und des Oxytocin-Spiegels
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23	Narmaki et al., 2022 (Multispezies-Probiotika) (191)
<i>Bifidobacterium lactis</i> W51	Narmaki et al., 2022
<i>Bifidobacterium lactis</i> W52	Narmaki et al., 2022
<i>Lactobacillus acidophilus</i> W22	Narmaki et al., 2022
<i>Lactobacillus casei</i> W56	-
<i>Lactobacillus paracasei</i> W20	-
<i>Lactobacillus plantarum</i> W62	Kong et al., 2022 (204); Sherman et al., 2021 (205)
<i>Lactobacillus salivarius</i> W24	-
<i>Lactococcus lactis</i> W19	Surzenko et al., 2020 im Tiermodell (190)

(Eigene Darstellung, in Anlehnung an Produktbeschreibungen des Institut Allergosan, 2024. (206))

Die probiotischen Stämme wurden aufgrund deren entzündungshemmenden und antidepressiven Eigenschaften (122, 138) ausgewählt. Die weiteren Inhaltsstoffe des Probiotikums sind mit der Placeboformulierung ident (siehe Tabelle 2).

„Gruppe 2“ erhielt das von Allergosan bereitgestellte Placebopulver. Es ist in Farbe, Konsistenz und Geschmack dem Originalprodukt ident. Vor der Anwendung muss OMNi-BiOTiC® -Stress Repair in Wasser aufgerührt werden. Nach einer Aktivierungszeit von 10 Minuten war es trinkfertig. Alle Probanden und Probandinnen sowie gesunde Kontrollpersonen mussten das Pulver zweimal täglich in Wasser aufgelöst trinken, morgens vor dem Frühstück und abends vor dem Schlafengehen. Die Compliance wurde durch die Zählung der verbleibenden Beutel bei den folgenden Studienbesuchen (t1, t2, t3) bewertet, wobei das gesamte Studienteam verblindet war.

Während der Studie mussten sich alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen an die Intervention halten und durften außer den zur Verfügung gestellten Probiotika keine zusätzlichen Probiotika zu sich nehmen. Außerdem sollte der zu Studienbeginn gepflegte Ernährungs- und Bewegungsstil beibehalten werden, welcher anhand eines 24-Stunden-Protokolls über die Nahrungsaufnahme (Wiener Ernährungsprotokoll) und eines Fragebogens zur körperlichen Betätigung kontrolliert wurde. Die Probanden und Probandinnen mit Depression führten ihre übliche psychopharmakologische Behandlung fort. Die psychopharmakologische Medikation während der Studie wurde in der zugehörigen Probanden- und Probandinnenakte vermerkt.

2.1.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren, sofern sie einwilligungsfähig waren. Um in die Gruppe der an Depression erkrankter Probanden und Probandinnen eingeschlossen zu werden, mussten zu Studienbeginn die Kriterien einer depressiven Episode (F32) oder einer rezidivierenden depressiven Störung (F33) nach ICD-10 bestehen. Um in die Kontrollgruppe eingeschlossen zu werden, durften die Probanden und Probandinnen zum Aufnahmezeitpunkt keine dieser Kriterien erfüllen. Weiterhin wurden lediglich Probanden und Probandinnen eingeschlossen, welche eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben, nachdem eine schriftliche und wörtliche Aufklärung seitens des Studienteams erfolgt war.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Um verfälschte Ergebnisse zu verhindern, wurden Kriterien bestimmt, welche bei Erfüllung zum Ausschluss potenzieller Probanden und Probandinnen aus der Studie führten. Diese Kriterien wurden wie folgt definiert:

- Alter unter 18 Jahre und über 65 Jahre
- Akute Suizidalität
- Mangelnde Einwilligung oder Einwilligungsfähigkeit
- Vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen
- Schwangerschaft und/oder Stillzeit
- Ausgeprägte Abhängigkeit von Alkohol oder psychotropen Substanzen
- Andere schwere psychische oder organische Erkrankungen (Epilepsie, Gehirntumore, Traumata, schwere rezent stattgehabte Operationen)
- Tumorerkrankungen
- Mittelgradige bis hochgradige Demenz (definiert als Mini Mental Score <20)
- Schwere Autoimmunerkrankungen oder Immunsuppression (Lupus erythematosus, HIV, multiple Sklerose)
- Antibiotische Therapie im letzten Monat
- Laxantien-Abusus
- Akute Infektionen
- Akute Diarrhoe
- Vorausgehende gastrointestinale Operationen (außer Appendektomie)
- Probiotika-Einnahme in den letzten sechs Monaten
- Konsum von zusätzlichen Probiotika während des Studienzeitraums
- Auch galt die zusätzliche Einnahme von Antibiotika oder präbiotischen Supplementen während des Studienzeitraums als Ausschlusskriterium.

2.2 Fragebögen

Um psychische Symptome zu objektivieren, wurden während der ProBioHRV-Studie ausgewählte Fragebögen verwendet. Betrachtet wurden hierbei unter anderem depressive Symptome, Angstsymptome, das Schlafverhalten, körperliche Aktivität, Bindungsstil und Persönlichkeitsauffälligkeiten zu den vier bereits beschriebenen Testzeitpunkten t0, t1, t2,

t3. Die für diese Diplomarbeit relevanten verwendeten Fragebögen werden im Folgenden aufgeführt und beschrieben.

2.2.1 Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I)

Zu Beginn der ProBioHRV-Studie wurde das Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) während des Erstgesprächs bei allen potenziellen Probanden und Probandinnen genutzt, um die Diagnose einer Depression auszuschließen oder zu bestätigen. Das M.I.N.I diente in der ProBioHRV-Studie zur Erfassung psychiatrischer Störungen gemäß den DSM-IV-oder ICD-10-Klassifikationen. Es ist ein kurzes, strukturiertes diagnostisches Interview mit einer Bearbeitungsdauer von circa 15 Minuten. Es dient allgemein der Durchführung eines kurzen, genau strukturierten psychiatrischen Interviews für klinische Studien (207).

2.2.2 Adult-Attachment-Scale (AAS)

Die Adult Attachment Scale (AAS) ist ein validiertes Selbstbeurteilungsinstrument für den Bindungsstil von Erwachsenen. Sie wurde 1990 von Nancy Collins und Stephen Read entwickelt und basiert auf der Arbeit von Hazen und Shaver (1987) zur Bindungstheorie (208). Die AAS hilft dabei, Bindungsstile sowie Bindungsverhalten zu identifizieren. Die vier Hauptbindungsstile und ihre Relevanz bezüglich depressiver Erkrankungen wurden bereits im Kapitel 1.3.1 erläutert. Die Bindung von den Teilnehmern und Teilnehmerinnen wurde mit der deutschen Version der AAS erfasst, die die Bindungsdimensionen Vertrauen, Nähe und Angst misst (209).

Die AAS besteht aus 16 Items, die auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet werden. Eine typische Frage aus der AAS lautet:

„Ich kann mich gut auf andere verlassen.“

Der Fragebogen verwendet eine Likert-Skala zur Bewertung, bei der die Teilnehmer und Teilnehmerinnen angeben, wie stark sie der Aussage zustimmen oder nicht zustimmen. Das Punktesystem sieht wie folgt aus:

1 = trifft nie zu

2 = trifft wenig zu

3 = trifft teilweise zu

4 = trifft überwiegend zu

5 = trifft immer zu

Anhand der Items und der dazugehörigen Punktzahlen, wird ihr Bindungsstil bewertet. Verschiedene Items werden teilweise umgepolt und anschließend verrechnet, um die Subskalen Vertrauen, Nähe und Angst darzustellen. Auch die Bindungssicherheit kann durch gemeinsame, reverse Kodierung der Subskalen abgebildet werden (209).

2.2.3 Hamilton Depression Skala (HAMD)

Um die Schwere der Depression abschätzen zu können, wurden zu den Studienzeitpunkten t0, t1, t2, t3 die HAMD, sowie das BDI verwendet. Die HAMD dient der Erfassung des symptomatischen Schweregrads einer depressiven Störung. Die Erfassung des Schweregrads erfolgt beim HAMD mittels Fremdbeurteilung.

Die Skala besteht aus 17 Variablen und vier zusätzlichen Items. Beispielhaft zu nennen sind Variablen wie die depressive Stimmung, Einschlaf- und Durchschlafstörungen, Konzentrationsschwächen, Angst, fehlende Krankheitseinsicht, Depersonalisation oder Derealisation, sowie Paranoide Symptome und Zwangssymptome.

Der Gesamtscore ergibt 0 - 51 Punkte, je nach Schweregrad der Symptomatik. Es gibt keine standardisierten Schwellenwerte für die HAMD, Der erreichte Gesamtscore gibt den Ausprägungsgrad der Symptome der Depression an (44).

Die aktuelle S3-Leitlinie zur „Unipolaren Depression“ verwendet folgende Grenzwerte zur Einteilung eines depressiven Syndroms:

Tabelle 3: Gesamtscore-Werte der Hamilton Depression Skala (HAMD) und deren Bedeutung

Score	Bedeutung
≤ 8	Klinisch unauffällig
9-16	Leichtes depressives Syndrom
17-24	Mittelgradiges depressives Syndrom
≥ 25	Schweres depressives Syndrom

(Nach Bundesärztekammer *et al.*, 2022, Seite 216 (41))

2.2.4 Beck Depression Inventar (BDI)

Das BDI wird zur Erfassung des Ausmaßes von depressiven Symptomen durch den Probanden oder die Probandin selbst genutzt. Der Fragebogen besteht aus 21 Kategorien mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten, von denen der Proband oder die Probandin diejenige ankreuzen soll, welche seinen oder ihren Gemütszustand der letzten sieben Tage am besten widerspiegelt. Jede Kategorie beschreibt hierbei ein bestimmtes depressives Symptom oder eine depressive Verhaltensart. Die jeweils vier Antwortmöglichkeiten sind nach Schweregraden geordnet, null Punkte sprechen für einen leichten, drei Punkte für den höchsten Schweregrad. Alle gewählten Antworten der 21 Kategorien bilden den Gesamtscore (43, 210). Die Kategorien des Fragebogens lauten wie folgt: (A) Traurige Stimmung, (B) Pessimismus, (C) Versagen, (D) Verlust von Freude, (E) Schuldgefühle, (F) Gefühl der Bestrafung, (G) Selbstablehnung, (H) Selbstbeschuldigung, (I) Selbstmordimpulse, (J) Weinen, (K) Unruhe, (L) Interesseverlust, (M) Entschlussfähigkeit, (N) Wertlosigkeit, (O) Energieverlust, (P) Schlafstörungen, (Q) Reizbarkeit, (R) Appetitverlust, (S) Konzentrationsschwierigkeiten, (T), Ermüdung und Erschöpfung, (U) Libidoverlust (43, 210).

Die Werte der einzelnen Antworten (0-3) werden addiert und mit den in Tabelle 4 dargestellten Grenzwerten verglichen.

Tabelle 4: Gesamtscore-Werte des Beck Depression Inventars (BDI) und deren Bedeutung

Score	Bedeutung
0-13	Klinisch unauffällig
14-19	Leichtes depressives Syndrom
20-28	Mittelgradiges depressives Syndrom
≥ 29	Schweres depressives Syndrom

(Nach Bundesärztekammer *et al.*, 2022, Seite 216 (41))

Eine Zeitvorgabe für die Durchführung ist nicht gegeben, die Durchschnittsdauer liegt bei 5-10 Minuten. Die letzte Antwortmöglichkeit darf korrigiert werden, es darf jedoch keine Antwortmöglichkeit übersprungen werden. Bei depressiven Probanden und Probandinnen

kann es aufgrund von Entscheidungsschwierigkeiten und Antriebshemmung zu einer verlängerten Bearbeitungszeit kommen (210).

2.3 Analyse der Oxytocin-Speichelproben

Die Speichelproben wurden jeweils zum ersten Zeitpunkt t₀ (Baseline) und vier Wochen später zum dritten Zeitpunkt (t₂) mittels Probenröhrchen (Salivetten) gesammelt. Das Sammeln der Speichelproben erfolgte durch alle Probanden und Probandinnen eigenständig, morgens direkt nach dem Aufwachen. Danach wurden uns die Speichelproben zeitig übergeben und wir zentrifugierten diese im Anschluss sofort für 15 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute bei 4°C. Anschließend pipettierten wir den Speichel in die vorgesehenen Aufbewahrungsröhrchen und lagerten diese bei -80 °C bis zur weiteren Analyse. Oxytocin wurde zum Zeitpunkt der weiteren Analyse aus den Speichelproben isoliert und mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) nach dem competitive-ELISA-Prinzip quantifiziert (Oxytocin-ELISA-Kit NBP2-80261 von Novus Biologicals). Die im Kit enthaltene Mikro-ELISA-Platte war mit Oxytocin vorbeschichtet. Während der Reaktion konkurrierte das Oxytocin der Speichel-Proben mit der festen Menge Oxytocin auf dem Festphasenträger. Nachdem überschüssiges Konjugat und ungebundene Probe von der Platte abgewaschen wurde, ist 100 µL, mit Merrettich-Peroxidase konjugiertes, Avidin in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte gegeben und 30 Minuten bei 37 °C inkubiert worden. Anschließend wurde in jede Vertiefung eine 90 µL Tetramethyl-Benzidin Substratlösung gegeben, was 15 Minuten bei 37 °C inkubiert wurde und eine Farbreaktion auslöste. Diese Farbreaktion wurde durch Zugabe von 50 µL Stopplösung beendet und der Farbumschlag spektrophotometrisch bei einer Wellenlänge von 450 gemessen (± 2 nm). Die Konzentration von Oxytocin in den Proben wurde dann durch Vergleich mit der Standardkurve bestimmt (211).

2.4 Statistische Analytik und Darstellung

Die statistische Auswertung und Darstellung der gewonnenen Daten erfolgte mit IBM SPSS Version 29 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel Version 16.91 (Microsoft Corp., Redmont, WA, USA). Die genutzten Daten wurden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben, sofern nicht anders angezeigt. Die Normalverteilung wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Daten, welche normalverteilt

waren, wurden als Mittelwert und Standardabweichung, nicht normalverteilte Daten als Median angegeben.

Die Effekte wie Probiotika-Intervention oder Placebo und die vorliegende Diagnose (Depression oder gesunde Kontrollgruppe) wurden durch ein allgemeines lineares Modell auf verschiedene Domänen über die Zeitpunkte der Kontrolltermine hinweg evaluiert. Daten, welche wiederholt gemessen wurden, sind als Innersubjekt-Faktor betrachtet worden (vier Zeitpunkte: t0, t1, t2, t3). Mittels Mauchly-Tests wurde die Homogenität der Varianzen und Sphärizität geprüft, bei Verstößen wurden die Freiheitsgrade mit Greenhouse-Geisser-Schätzungen angepasst. Die Variablen zwischen zwei Gruppen wurden, unter Normalitätsannahmen, mit t-Tests, U-Tests, Chi-Quadrat-Tests und Post-hoc-Tests verglichen. Das Signifikanzniveau aller Tests lag bei $p < .05$, alle Tests waren zweiseitig. Zur Literaturverwaltung wurde EndNote, Version 20.6 (Clarivate Plc, London, UK) verwendet.

2.5 Ethische Aspekte

Die Studie wurde nach den Vorgaben der International Conference of Harmonization (ICH) und den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki 1975 durchgeführt. Der Beginn der Studie datiert sich auf September 2021, nachdem der Ethikantrag von dem Ethik-Komitee der Medizinischen Universität Graz (Nummer 33-227 ex 20/21) genehmigt wurde. Die Studie wurde bei clinicaltrials.gov registriert (NCT-04772664). Alle Probanden und Probandinnen erhielten vor Beginn der Teilnahme eine Aufklärung und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung.

2.6 Datenschutz

Die Verarbeitung der personenbezogenen Daten erfolgte mittels Anonymisierung. Die Kodierung erfolgte wie folgt: Probanden und Probandinnen mit der Diagnose Depression wurden mit dem Buchstaben “D” und durchlaufender Nummerierung kodiert, Probanden und Probandinnen der Kontrollgruppe mit dem Buchstaben “H” und durchlaufender Nummerierung. Die Daten waren somit verschlüsselt und stellten keine Nachteile für die Probanden und Probandinnen dar. Einzige Personen, die an der Studie arbeiteten, war der Zugriff auf die erfassten Daten gestattet.

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Deskriptive Statistik

Für die ProBioHRV-Studie wurden insgesamt 148 Personen rekrutiert und auf ihre Eignung geprüft. Es wurden daraufhin 62 Personen ausgeschlossen, da entweder die Ein- und Ausschlusskriterien unzureichend erfüllt waren ($n=55$) oder der Wohnort der Personen zu weit von dem Landeskrankenhaus Graz entfernt lag ($n=7$) um eine Teilnahme an der Studie zu ermöglichen. Nach diesem Ausschlussprozess wurden 86 Personen als Probanden und Probandinnen in die Studie aufgenommen. 40 Personen mit der Diagnose Depression wurden der “Gruppe 1”, 46 gesunden Kontrollpersonen der “Gruppe 2” zugeordnet. Diese beiden Gruppen wurden anschließend zufällig der Probiotika- oder Placebogruppe zugeteilt. Alle 86 Personen erschienen zum Ersttermin, 77 Personen schlossen die Studie planungsgemäß ab, nahmen also an allen vier geplanten Terminen der Studie teil ($t_0: n=86$, $t_1: n=84$, $t_2: n=78$, $t_3: n=77$). In Abbildung 3 ist das CONSORT-Flow Diagramm der ProBioHRV-Studie dargestellt.

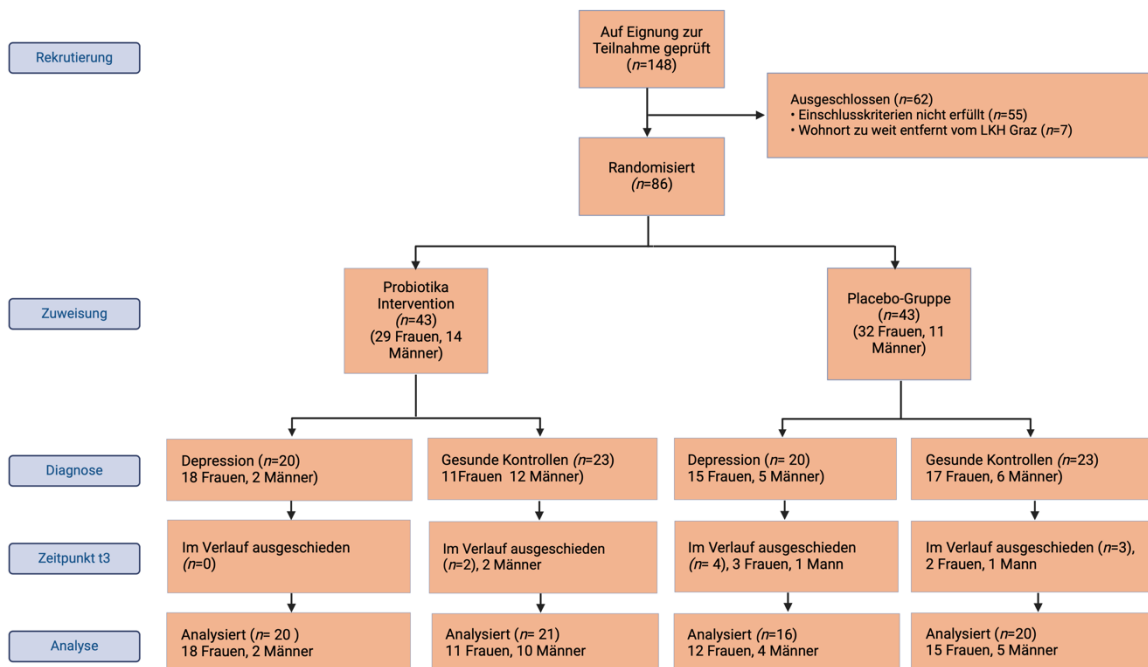


Abbildung 3: CONSORT-Flow Diagramm der ProBioHRV-Studie, eigene Darstellung (nach Mörkl *et al.*, 2024. (203), submitted in Gut Microbes)

Bezüglich der **Baseline-Charakteristika** der Teilnehmenden gab es bei den klinischen Variablen wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe keine signifikanten Unterschiede zwischen der Depressionsgruppe und der Kontrollgruppe. Allerdings gab es in der Depressionsgruppe signifikant mehr Raucher als in der Kontrollgruppe ($X^2_{(1, n = 86)} = 5.78, p = .016$). Weiterhin gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Blutdruck und Puls zwischen der Probiotikagruppe und der Placebogruppe, jedoch gab es in der Placebogruppe signifikant mehr Raucher ($X^2_{(1, 43)} = 5.87, p = .015$). Innerhalb der Probiotikagruppe gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der klinischen Variablen (Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI)) zwischen Depressionsgruppe und gesunden Kontrollpersonen. Es befanden sich signifikant mehr Frauen in der Depressionsuntergruppe ($X^2_{(1, 43)} = 4.74, p = .029$).

Baseline Depressionswerte

Wie erwartet gab es zum Baseline-Zeitpunkt signifikante Ausgangsunterschiede zwischen Depressionsgruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich der Depressionswerte ($p < .001$), jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Ausgangswerten innerhalb der Probiotika- und der Placebogruppe, weder in der jeweiligen Depressionsgruppe noch in der jeweiligen Kontrollgruppe.

Baseline Bindungssicherheit

Zum Baseline-Zeitpunkt gab es ebenfalls signifikante Ausgangsunterschiede zwischen Depressionsgruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich der Bindungssicherheitswerte ($p < .001$). Auch hier existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Ausgangswerten innerhalb der Probiotika- und der Placebogruppe. Tabelle 5 fasst einige der beschriebenen **Baseline-Charakteristika** der Studienpopulation anschaulich zusammen.

Tabelle 5: Baseline-Charakteristika aller Probanden und Probandinnen im Vergleich, unterteilt in Probiotika- und Placebogruppe: Anthropometrie, Body Mass Index (BMI), Bindungssicherheit, Hamilton Depression Skala (HAMD), Beck Depression Inventar (BDI), Anzahl (*n*), Standardabweichung (SD), Signifikanz (*)

Diagnose	Probiotikagruppe			Placebogruppe		
	Depression (<i>n</i> =20)	Gesunde Kontrollen (<i>n</i> =23)	<i>p</i> -Wert	Depression (<i>n</i> =20)	Gesunde Kontrollen (<i>n</i> =23)	<i>p</i> -Wert
Geschlecht (weiblich)	18	11	*.029	15	17	.935
Raucherstatus (ja)	6	4	.329	8	2	*.015
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
Alter [Jahre]	32.65 (8.83)	35.30 (10.10)	.407	37.5 (14.73)	37.13 (14.68)	.884
Körpergröße [cm]	1.69 (0.84)	1.71 (0.92)	.578	1.69 (0.96)	1.70 (0.90)	.828
Gewicht [kg]	75.00 (18.12)	68.32 (14.22)	.183	72.35 (20.51)	67.98 (10.97)	.383
BMI [kg/m²]	26.00 (5.95)	23.14 (3.26)	.108	24.99 (6.66)	23.36 (3.33)	.441
Bindungs- sicherheit (t0)	28.58 (8.86)	24.64 (4.63)	** < .001	32.54 (4.92)	21.83 (5.17)	** < .001
HAMD (t0)	18.10 (10.91)	2.05 (1.40)	** < .001	18.42 (9.44)	1.70 (1.55)	** < .001
BDI (t0)	31.45 (7.31)	21.62 (5.53)	** < .001	34.94 (6.14)	20.45 (5.37)	** < .001

Eigene Darstellung, (nach Mörkl *et al.*, 2024 (203), submitted in Gut Microbes)

3.2 Ergebnisse der AAS

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der AAS-Subskalen Vertrauen, Nähe und Angst, sowie der Bindungssicherheit im Detail beschrieben. Diese Analysen bieten eine Einsicht in die Bindungsmuster der Studienteilnehmer- und Teilnehmerinnen und tragen zur Beantwortung der Forschungsfragen dieser Arbeit bei.

3.2.1 Subskala AAS-Vertrauen

Ein von uns erwarteter signifikanter Effekt der **Subskala AAS-Vertrauen** konnte in Bezug auf die Diagnose festgestellt werden ($F_{(1,57)} = 24.01, p < .001$). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Depressionsgruppe aufgrund der Diagnose Depression der Probanden und Probandinnen signifikant geringere Vertrauenswerte im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielte. Für den Interaktionseffekt von Zeit * Probiotikum wurde ein Trend beobachtet ($F_{(2.56,146.05)} = 2.44, p = .076$). Dieser Trend deutet auf einen potenziellen Effekt hin, der zwar das statistische Signifikanzniveau ($p < .05$) nicht erreicht, aber eine Richtung anzeigt, in der die Probiotika-Intervention das Ergebnis der AAS-Vertrauenswerte sowohl der Depressionsgruppe als auch der Kontrollgruppe im Laufe der Zeit beeinflussen könnte. In Abbildung 4 ist der beschriebene Trend grafisch aufgezeigt.

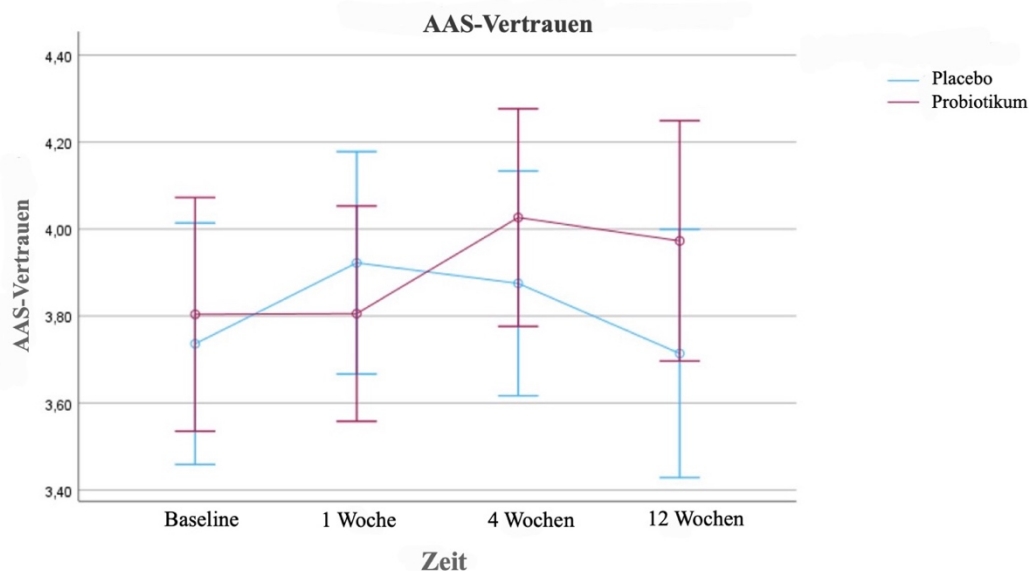


Abbildung 4: AAS-Vertrauenswerte aller Teilnehmer und Teilnehmerinnen über die Zeit, unterteilt in Placebo- und Probiotikumsgruppe

Innerhalb der Depressionsgruppe wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Probiotika- und der Placebogruppe zum Zeitpunkt t0 ($t_{(35)} = -1,13, p = .132$) und zum Zeitpunkt t1 ($U = 304,50, p = .599$) gefunden. Zum Zeitpunkt t2 ($t_{(32)} = -2,12, p = .021$) und t3 ($t_{(30)} = -2,59, p = .007$), also nach vier- und zwölf Wochen, zeigte die Probiotikagruppe signifikant höhere Vertrauenswerten als die Placebogruppe.

3.2.2 Subskala AAS-Nähe

Auch bei der **Subskala AAS-Nähe** konnte ein von uns erwarteter signifikanter Effekt der Diagnose festgestellt werden ($F_{(1,57)} = 8.27, p = .006$). Auch hier deutet das Ergebnis darauf hin, dass die Diagnose Depression der Probanden und Probandinnen der Depressionsgruppe mit signifikant geringeren Werten der Nähe im Vergleich zur Kontrollgruppe einhergeht.

3.2.3 Subskala AAS-Angst

Die Analyse der **Subskala AAS-Angst** unter Verwendung der Greenhouse-Geisser-Korrektur ergab einen signifikanten Effekt der Zeit ($F_{(2.71,154.46)} = 3.31, p = .026$), unabhängig von der Zugehörigkeit zur Probiotika- oder Placebogruppe. Dies weist darauf hin, dass sich die Angstwerte der Probanden und Probandinnen im Verlauf der Zeit signifikant verändert haben.

Auch die statistische Analyse der Subskala AAS-Angst unter Berücksichtigung der Zwischensubjekteffekte lieferte mehrere signifikante Ergebnisse. Wie auch bei AAS-Vertrauen und AAS-Nähe konnte ein signifikanter Effekt der Diagnose festgestellt werden ($F_{(1,57)} = 28.29, p < .001$), die Probanden und Probandinnen mit der Diagnose Depression erzielten demnach wie erwartet signifikant höhere AAS-Angstwerte als Personen der Kontrollgruppe.

Die Interaktion zwischen der Zeit, der Probiotika-Einnahme und der Diagnose war ebenfalls signifikant, ($F_{(1,57)} = 4.78, p = .033$). Dies zeigt, dass die Einnahme des Multispezies-Probiotikum die Angstwerte der depressiven Probanden und Probandinnen signifikant verringerte.

Der Shapiro-Wilk-Test zeigte, dass die Angstwerte der **Depressionsgruppe** zum Zeitpunkt t0 nicht normalverteilt waren ($W_{(26)}=0.920, p = .046$), während die Angstwerte zu den Zeitpunkten t1, t2 und t3 normalverteilt waren, ($p > .05$). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde

durchgeführt, um den Einfluss der Probiotika-Intervention auf die Angstwerte zum Zeitpunkt t0 zu untersuchen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zum **Zeitpunkt t0** in den Angstwerten zwischen der Probiotika- und der Placebogruppe ($U = 110.50, p = .066$). Ein t-Test wurde für die Zeitpunkte t1, t2 und t3 durchgeführt. Es wurde kein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt t1 und t2 zwischen der Probiotika- und der Placebogruppe der depressiven Probanden und Probandinnen gefunden: **Zeitpunkt t1**: ($t_{(29)} = 1.67, p = .053$) mit moderatem Effekt ($d = 0.77$), **Zeitpunkt t2**: ($t_{(31)} = 1.58, p = .062$) mit einem moderaten Effekt ($d = 0.69$). Ein signifikanter Unterschied wurde zum **Zeitpunkt t3**, nach zwölf Wochen, festgestellt, ($t_{(30)} = 2.22, p = .017$), was einen mittleren Effekt ($d = 0.71$) zeigt. Die Probiotika-Gruppe hatte signifikant niedrigere Angstwerte als die Placebogruppe unter den depressiven Probanden und Probandinnen nach zwölfwöchiger Probiotika-Einnahme.

Innerhalb der Kontrollgruppe konnte zu keinem der vier Zeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den Angstwerten der Probiotika- und Placebo-Gruppe gefunden werden.

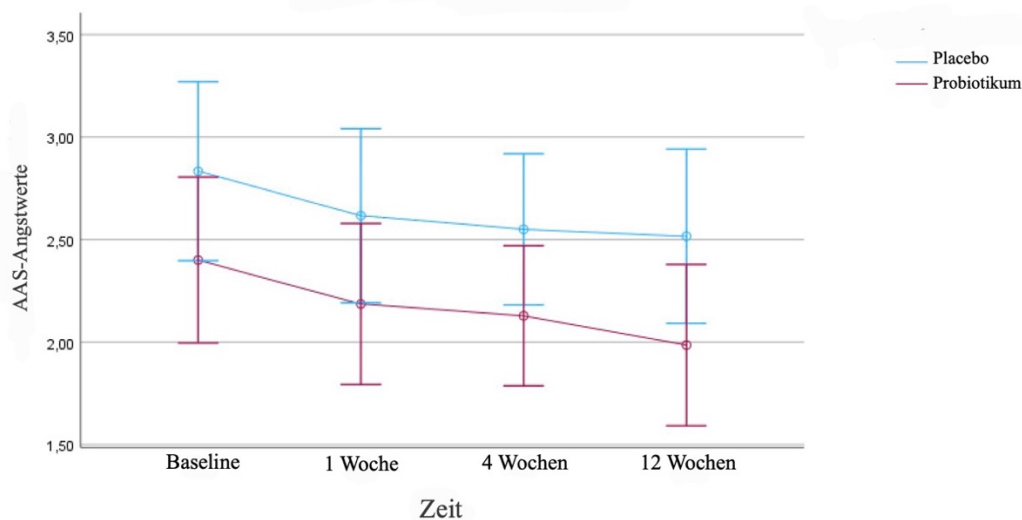


Abbildung 5: AAS-Angstwerte der Depressionsgruppe, unterteilt in Probiotika- und Placebogruppe über die Zeit

3.2.4 AAS-Bindungssicherheit

Die Analyse der Innersubjekteffekte ergab einen signifikanten Effekt der Zeit auf die Bindungssicherheit ($F_{(2.27, 129.25)} = 2.95, p = .049$), was darauf hindeutet, dass es im Verlauf

der Zeit einen signifikanten Anstieg der Bindungssicherheit der Probanden und Probandinnen gab, unabhängig der Zugehörigkeit zur Depressionsgruppe, Kontrollgruppe oder der Probiotika- und Placebogruppe.

Die statistische Analyse ergab, dass der Diagnosefaktor einen signifikanten Effekt auf die Bindungssicherheitswerte hat ($F_{(1,57)} = 23.18, p < .001$). Dies deutet darauf hin, dass die Diagnose (Depression vs. gesunde Kontrolle) einen erheblichen Einfluss auf die Bindungssicherheit der Probanden und Probandinnen hat, wobei depressive Probanden und Probandinnen im Durchschnitt höhere AAS-Bindungssicherheitswerte aufweisen als gesunde Kontrollpersonen. Höhere Werte der AAS-Bindungssicherheit gehen, aufgrund der reversen Kodierung, mit einer geringeren Bindungssicherheit einher. Wenn niedrigere Werte erreicht werden, spricht das für eine stärkere Bindungssicherheit. Abbildung 6 zeigt diesen reversen Zusammenhang auf.

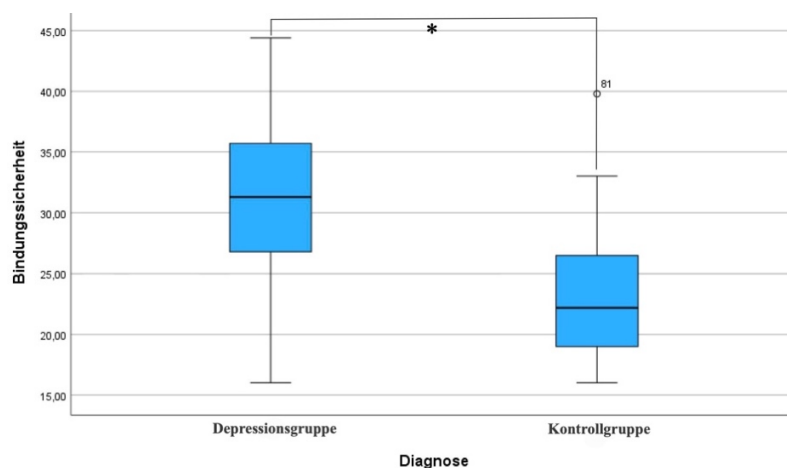


Abbildung 6: signifikante (*) Verteilung der AAS-Bindungssicherheits-Werte unterteilt in Depressions- und Kontrollgruppe zum Baseline-Zeitpunkt

Obwohl der Interaktionseffekt zwischen Zeit*Probiotika-Einnahme*Diagnose nicht signifikant war, ($F_{(1,57)} = 3.32, p = .074$) deutet der beobachtete p-Wert auf einen Trend hin. Dieser Trend legt nahe, dass es möglicherweise eine Wechselwirkung zwischen der Einnahme von Multispezies-Probiotika und der Diagnose Depression der Probanden und Probandinnen über die Zeit gibt, die sich auf die Bindungssicherheitswerte auswirken könnte. Abbildung 7 zeigt diesen Trend auf.

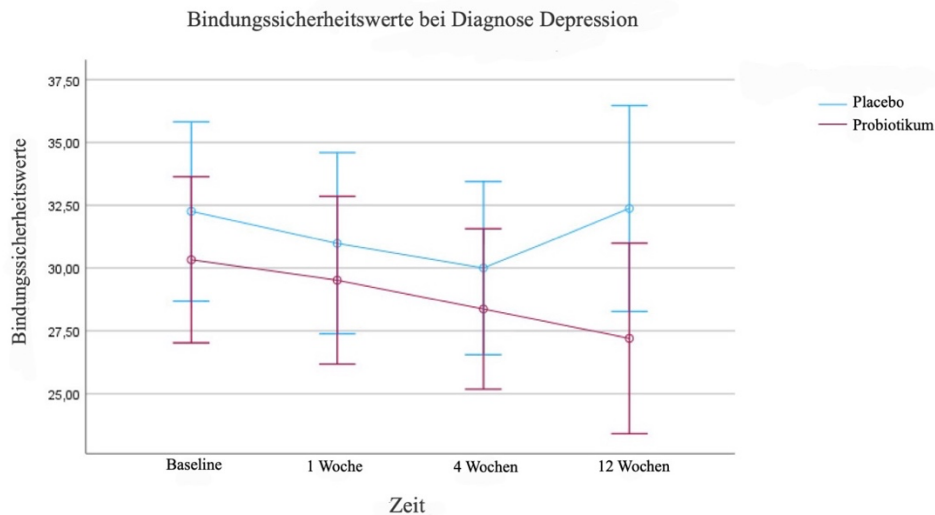


Abbildung 7: AAS-Bindungssicherheitswerte der Depressionsgruppe, unterteilt in Probiotika- und Placebogruppe, über die Zeit

Der t-Test zeigte einen signifikanten Unterschied in den Bindungssicherheitswerten der depressiven Probanden und Probandinnen zwischen der Placebo- und der Probiotikagruppe lediglich zum Zeitpunkt t3 nach zwölf Wochen ($t_{(30)} = 2.491, p = .009$). Die Probiotikagruppe hatte signifikant niedrigere Bindungssicherheitswerte ($M = 26,84, SD = 6,56$) als die Placebogruppe ($M = 32,53, SD = 6,33$), was für eine bessere Bindungssicherheit der Probiotikagruppe spricht.

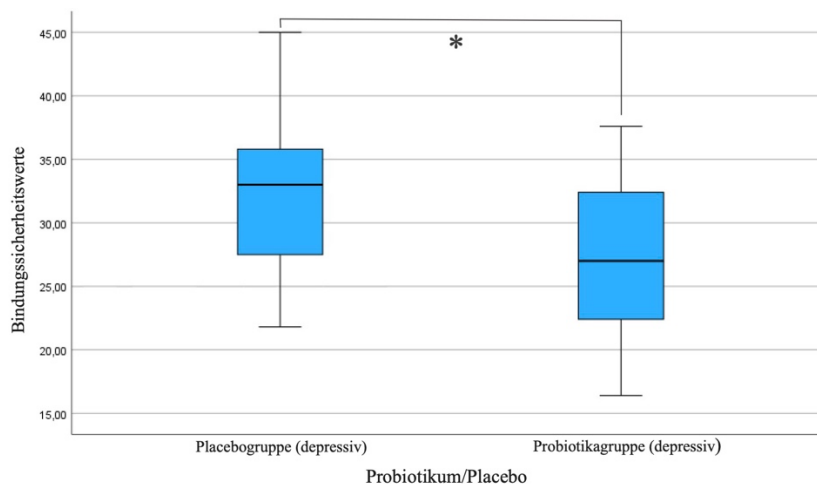


Abbildung 8: signifikante (*) Verteilung der Bindungssicherheitswerte zum letzten Termin innerhalb der Depressionsgruppe, unterteilt in Probiotika- und Placebogruppe

3.3 Ergebnisse der Oxytocin-Auswertung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde der Einfluss einer dreimonatigen Einnahme von Multispezies-Probiotika auf Oxytocin im Speichel von Probanden und Probandinnen untersucht. Leider war es nicht möglich, alle vorliegenden Proben zu analysieren, da es zu erheblichen Verzögerungen im Laborprozess kam. Ursächlich hierfür war der Defekt des „SpeedVac-Geräts“, ein Vakuumkonzentrator-Gerät, das für die notwendige Extraktion der Proben unerlässlich ist. Der Schaden am Gerät erwies sich als irreparabel, was die üblichen Extraktionsmethoden unmöglich machte.

Weiterhin traten beträchtliche Lieferverzögerungen bei der Bestellung neuer SpeedVac-Geräte auf, was die Fortsetzung der Analysen zusätzlich behinderte. Um dennoch eine Analyse der Proben zu ermöglichen, wurde ein alternativer Assay ohne Extraktion eingesetzt. Diese Methode stellte zusätzliche Herausforderungen dar, die die Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Ergebnisse beeinträchtigten. Aus diesen Gründen konnten lediglich zehn Proben von Oxytocin im Speichel statistisch ausgewertet und in dieser Arbeit diskutiert werden. Die eingeschränkte Anzahl an analysierten Proben ist eine direkte Folge der technischen Probleme und der damit verbundenen Verzögerungen im Labor. Es ist zu betonen, dass das Labor bis zum Abschluss dieser Diplomarbeit keine weiteren Ergebnisse liefern konnte, wodurch die Datenbasis begrenzt bleibt.

Aufgrund dieser Umstände wird eine detaillierte Fallbeschreibung der vorliegenden zehn Proben von fünf Probanden und Probandinnen bezüglich des Oxytocins im Speichel durchgeführt. Diese Fallbeschreibungen sollen einen tieferen Einblick in die individuellen Daten geben und die Ergebnisse dieser begrenzten Stichprobe umfassend dokumentieren.

3.3.1 Fallbeschreibung: Deskriptive Statistik

Im Folgenden werden die **Baseline-Charakteristika** der Studiensubpopulation ($n=5$) detailliert beschrieben, um ein Bild der demographischen und klinischen Ausgangsbedingungen zu zeichnen. Die dargestellten Parameter umfassen das Alter, das Geschlecht, die Diagnose, die Probiotika-Intervention, den Raucherstatus, den BMI, die Subskalenwerte der AAS für Vertrauen, Nähe und Angst sowie die Bindungssicherheit und natürlich die Oxytocin-Mittelwerte zum Baseline-Zeitpunkt t_0 .

Den fünf Probanden und Probandinnen werden die Identifikationsnummern 1-5 zugeordnet. Das Alter der ausgewählten Probanden und Probandinnen variierte zwischen 25 und 64 Jahren, wobei vier weibliche Probandinnen und ein männlicher Proband der Studienpopulation angehören. Zwei der fünf Probanden und Probandinnen gehören der depressiven Gruppe an, drei Probandinnen der Kontrollgruppe. Die Probandin sowie der Proband der Depressionsgruppe erhielten beide das Multispezies-Probiotikum als Intervention, die drei Probandinnen der Kontrollgruppe erhielten das Placebo-Präparat. Der Raucherstatus wurde ebenfalls erfasst, wobei ein Proband als Raucher und vier Probandinnen als Nichtraucherinnen klassifiziert wurden.

Der BMI zum Baseline-Zeitpunkt erstreckt sich von 19,48 kg/m² bis 31,44 kg/m². Die Werte der AAS-Subskalen Vertrauen, Nähe und Angst sowie der Bindungssicherheit zum Baseline-Zeitpunkt wurden zur Bewertung der Bindungsstile und der Bindungssicherheit herangezogen. Die Subskala Vertrauen zeigt Werte zwischen 3,00 und 5,00, die Subskala Nähe zwischen 2,60 und 5,00, und die Subskala Angst variiert zwischen 1,00 und 3,00. Die Bindungssicherheit zeigt eine Spannweite von 16,80 bis 36,80.

Zusätzlich wurde der Oxytocinspiegel zum Baseline-Zeitpunkt gemessen. Die Oxytocin-Mittelwerte variieren dabei erheblich, von 14,50 pg/mL bis 198,10 pg/mL.

Tabelle 6 gibt eine detaillierte Übersicht über die beschriebenen Baseline-Charakteristika.

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Oxytocin-Studienpopulation (n=5): Alter, Geschlecht, Diagnose, Intervention, Raucherstatus, Body Mass Index (BMI), Oxytocin-Werte, Bindungssicherheitswerte

ID	Alter [Jahre]	Geschlecht	Diagnose	Intervention	Raucher- Status	BMI [kg/m ²]	Oxytocin Mean Baseline	Bindungs- sicherheit
1	43	weiblich	Depression	Probiotikum	nein	26.33	14.50	16.80
2	31	männlich	Depression	Probiotikum	ja	31.44	198.10	36.80
3	25	weiblich	Kontrolle	Placebo	nein	26.20	55.06	19.60
4	25	weiblich	Kontrolle	Placebo	nein	19.48	36.31	25.40
5	64	weiblich	Kontrolle	Placebo	nein	23.94	18.62	24.60

Eigene Darstellung

3.3.2 Oxytocin-Werte im zeitlichen Verlauf

Im Folgenden werden die Oxytocin-Werte aus dem Speichel der fünf ausgewerteten Probanden und Probandinnen im Verlauf der Zeit vom Baseline-Zeitpunkt bis vier Wochen beschrieben. Bei **Probandin 1** stieg der Oxytocin-Wert von 14,5 pg/mL auf 19,46 pg/mL nach vier Wochen. **Proband 2** hatte einen anfänglich sehr hohen Oxytocin-Wert von 198,1 pg/mL, welcher nach vier Wochen dann deutlich auf 19,11 pg/mL sank. Dieser extreme Wert zum Baseline-Zeitpunkt lässt auf einen möglichen Messfehler schließen, weshalb dieser Wert mit Vorsicht zu interpretieren ist. Bei **Probandin 3** reduzierte sich der Oxytocin-Wert von 55,06 pg/mL zu Baseline auf 15,81 pg/mL nach vier Wochen. **Probandin 4** zeigt eine Steigerung des Oxytocin-Werts von 36,31 pg/mL auf 39,08 pg/mL. Bei **Probandin 5** erhöhte sich der Oxytocin-Wert leicht von 18,62 pg/mL auf 21,38 pg/mL. Abbildung 9 veranschaulicht diese Oxytocin-Werte grafisch.

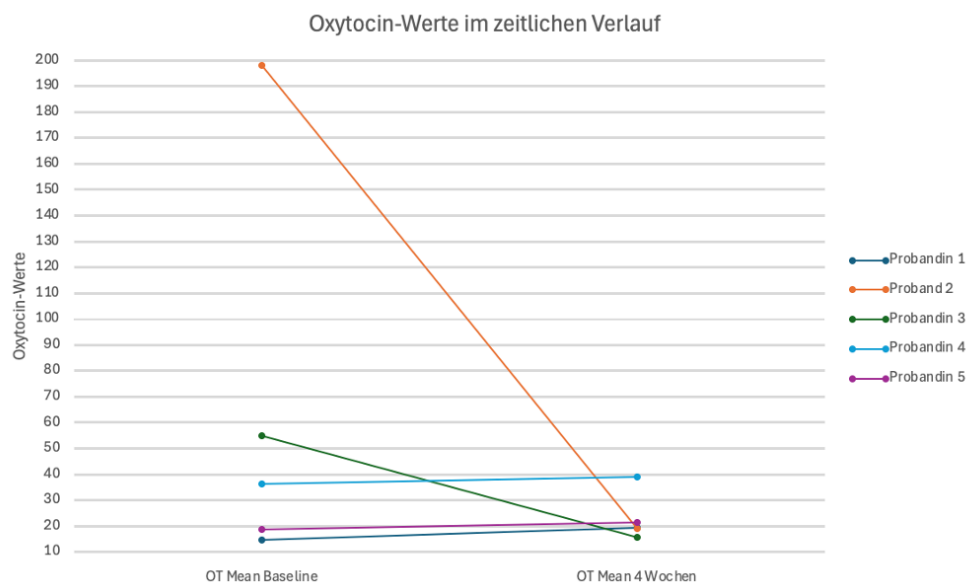


Abbildung 9: Oxytocin-Werte der Probandinnen und des Probanden im Zeitverlauf

3.4 HAMD-Score

Beim **HAMD-Score** gab es einen signifikanten Effekt der Zeit ($F_{(2.52, 180)} = 14.95, p < .001$) aller Teilnehmenden, unabhängig von der Zugehörigkeit zur Probiotika- oder Placebogruppe, sowie außerdem eine signifikante Interaktion von Zeit und Diagnose ($F_{(3, 195)} = 7.74, p < .001$).

3.5 BDI-Score

Bezüglich des **BDI-Scores** zeigte sich ein signifikanter Effekt über die Studienzeit hinweg. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass sich die depressive Symptomatik der Probanden und Probandinnen im Verlauf der Studie signifikant verbesserte ($F_{(2.52, 180)} = 14.95, p < .001$). Die Zugehörigkeit zur Probiotika- oder Placebogruppe war dabei unabhängig. Probanden und Probandinnen mit Depression unterschieden sich signifikant von den gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 60)} = 58.75, p < .001$), indem sie höhere BDI-Scores erzielten.

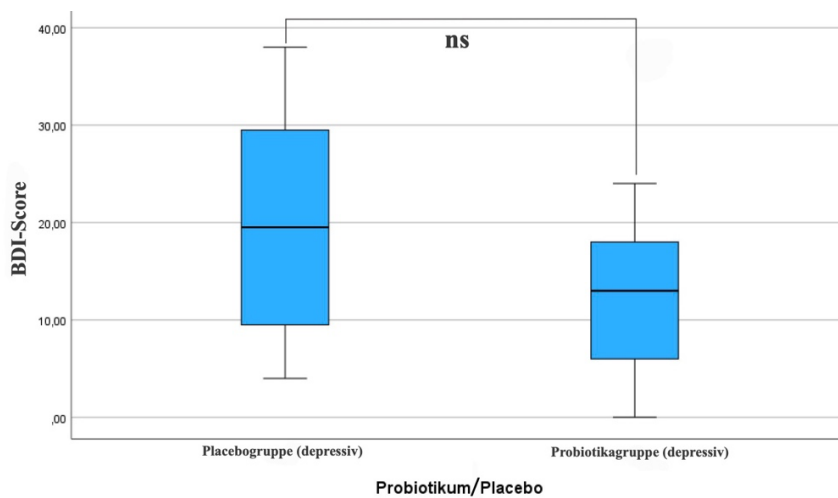


Abbildung 10: nicht-signifikante (ns) Verteilung des BDI-Scores zum letzten Termin innerhalb der Depressionsgruppe

4 Diskussion

Diese Diplomarbeit untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen der dreimonatigen Einnahme von Multispezies-Probiotika, depressiver Symptomatik, des Bindungsverhaltens, sowie des Oxytocin-Spiegels im Speichel von Probanden und Probandinnen. Es wurden die Teilhypothesen formuliert, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Multispezies-Probiotika, dem Bindungsverhalten, dem Oxytocin-Spiegel und der Ausprägung depressiver Symptomatik bestehen könnte. Diese Hypothesen basieren auf den Mechanismen der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse. In den folgenden Abschnitten werden die erhobenen Ergebnisse beschrieben, interpretiert und die zugehörigen Teilhypothesen diskutiert.

4.1 Teilhypothese 1: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf das Bindungsverhalten

Zur Beurteilung des Einflusses von Multispezies-Probiotika auf das Bindungsverhalten der Probanden und Probandinnen wurde der AAS-Fragenbogen ausgewertet. Unsere Hypothese, dass Multispezies-Probiotika einen Einfluss auf das Bindungsverhalten haben könnten, beruht auf vorangehenden Studien (167, 212, 213). Die ProBioHRV-Studie untersuchte die Auswirkungen einer dreimonatigen Multispezies-Probiotikagabe im Vergleich zu einer Placebo-Einnahme auf die Bindungsstile von depressiv Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen anhand der AAS. Die 86 Probanden und Probandinnen wurden hinsichtlich der AAS-Subskalen Vertrauen, Nähe, Angst, sowie der Bindungssicherheit bewertet. Die Ergebnisse lieferten signifikante Befunde, die im Folgenden diskutiert werden.

4.1.1 Unterschiede in den Bindungsstilen zwischen Depressiven und Gesunden

Die Analyse der AAS-Subskalen zeigte, dass depressive Probanden und Probandinnen signifikant geringere Vertrauens- und Nähewerte, sowie höhere Angstwerte und erhöhte Bindungsunsicherheit aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen. Diese signifikanten Unterschiede in den AAS-Subskalen und Bindungssicherheitswerten zwischen depressiven und gesunden Probanden und Probandinnen können demnach darauf hinweisen, dass depressive Menschen im allgemeinen Schwierigkeiten haben, sichere Bindungen zu entwickeln und aufrechtzuerhalten. Dieser Befund steht im Einklang mit der bestehenden

Literatur, die nahelegt, dass unsichere Bindungsstile mit einer höheren Prävalenz von psychischen Störungen, einschließlich Depressionen, verbunden sind (158, 171, 172). Bindungsstile, die in der Kindheit entwickelt werden, können langfristige Auswirkungen auf die emotionale und soziale Entwicklung haben. Unsichere Bindungen, die durch instabile oder negative Kindheitserfahrungen geprägt sind, könnten das Vertrauen in zwischenmenschliche Beziehungen nachhaltig beeinträchtigen und zur Entwicklung von Depressionen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen beitragen (214). Es wurde außerdem berichtet, dass Patienten und Patientinnen mit einem hohen Maß an Bindungsangst eine lückenhafte und unkoordinierte Gesundheitsversorgung in Anspruch nehmen, da sie diesen sozialen Interaktionen vermeidend und ängstlich gegenüberstehen. Dieses Verhalten kann zu insuffizienter medizinischer Versorgung führen. Eine Depression könnte somit zu spät diagnostiziert oder durch die inkonsequente Beanspruchung der Gesundheitsversorgung nicht adäquat therapiert werden (215). Eine Meta-Analyse von Zhang et al. zeigte 2022, dass erhöhte Bindungsangst und Bindungsvermeidung positiv mit Depressionen, Angst und Einsamkeit korrelierte, wobei die Bindungsangst stärker mit der psychischen Gesundheit verbunden war als die Bindungsvermeidung (157).

4.1.2 Einfluss der Probiotikagabe auf Bindung und Bindungsverhalten

Obwohl das Ergebnis der AAS-Vertrauensskala bezüglich Zeit*Probiotikum*Diagnose kein konventionelles statistisches Signifikanzniveau ($p < .05$) erreichte, konnten jedoch innerhalb der Depressionsgruppe signifikant höhere Vertrauenswerte nach vier- sowie nach zwölf Wochen Probiotika-Intervention beobachtet werden. Dies deutet auf einen Trend hin, der weitere Untersuchungen rechtfertigt. Dieser Trend könnte bedeuten, dass die Probiotika-Intervention im Laufe der Zeit bei den depressiven Probanden und Probandinnen einen Effekt haben könnte, der bei einer höheren Fallzahl oder längerer Interventionsdauer möglicherweise zu statistisch signifikanten Ergebnissen geführt hätte.

Auch der beobachtete Trend der Bindungssicherheit bezüglich der Interaktion zwischen Zeit und Probiotikum, sowie die signifikanten Unterschiede nach zwölf Wochen zwischen Probiotikagruppe und Placebogruppe innerhalb der Depressionsgruppe, könnten darauf hinweisen, dass Probiotika eine potenziell unterstützende Rolle bei der Verbesserung der Bindungssicherheit spielen könnten, insbesondere bei depressiven Probanden und Probandinnen. Auch diese Interpretation erfordert jedoch weitere Forschungsprojekte, um

durch größere Stichproben oder längere Studiendauer die mögliche statistische Signifikanz zu bestätigen.

Die dreimonatige Probiotikagabe führte zu einer signifikanten Interaktion zwischen Zeit, Probiotikum und Diagnose hinsichtlich der **AAS-Angstwerte**, sowie zu signifikanten Unterschieden ($p = .017$) zwischen der Probiotika- und Placebo-Gruppe bei depressiven Probanden und Probandinnen nach zwölf Wochen Probiotika-Intervention. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Probiotika bei depressiv Erkrankten die Bindungsangstwerte signifikant verringerten.

Einige Studien haben positive Effekte von Probiotika auf psychische Gesundheit und neuroendokrine Funktionen gezeigt. Beispielsweise fanden Messaoudi et al. 2011 heraus, dass die Einnahme eines Probiotikums, welches die Stämme *Lactobacillus helveticus* und *Bifidobacterium longum* beinhaltet, die Symptome von Angst und Depression bei gesunden Freiwilligen reduzierte (212). Obwohl diese Stämme nicht in unserem Multispezies-Probiotikum enthalten waren, wir aber ebenfalls reduzierte Angstwerte durch die Probiotika-Intervention feststellen konnten, lässt darauf schließen, dass die in unserem Präparat enthaltenen Bakterienstämme die Bindungsangst ebenso beeinflussen könnten.

Vor allem Probiotika der Gattung *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* können Studien zufolge eine günstige Voraussetzung für positiv psychiatrische Effekte wie reduzierte Angst und verbesserte Bindungsfähigkeit schaffen, indem sie das Darmmikrobiom positiv beeinflussen. Diese Probiotika werden auch als **Psychobiotika** definiert, die bei der Einnahme durch Wechselwirkungen mit kommensalen Darmbakterien einen Nutzen für die psychische Gesundheit haben. Auch Präbiotika, Synbiotika und Postbiotika können zu den Psychobiotika gezählt werden, da sie die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse und somit die Psyche modulieren können (216, 217). Psychobiotika beeinflussen demnach Marker für Angst und Depression. In einer Studie wurden männliche Ratten, die von ihren Müttern getrennt wurden, entweder mit einem Placebo, einem Antidepressivum (Citalopram) oder dem Probiotikum *Bifidobacterium infantis* behandelt. Die Placebogruppe zeigte durch die Trennung von den Müttertieren erhöhte Entzündungswerte (IL-6), verringerte Konzentration von NA, sowie erhöhte Ausschüttung von CRH der Amygdala, dem Angstzentrum des Gehirns. Die mit Probiotika behandelten Ratten zeigten normalisierte psychophysiologische Werte, vergleichbar mit den Ratten der Citalopram-Gruppe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Probiotika antidepressiv und anxiolytische wirkende Effekte haben (218). Eine

frühere Studie zeigte ähnliche Resultate, bei denen Probiotika die HHN-Achse regulierten, was zu einer verringerten Stressantwort führte (219).

Eine weitere aktuelle RCT-Studie aus dem Jahre 2024 untersuchte die Auswirkung einer Probiotika-Supplementierung auf mütterliche Depressionen, Ängste und Bindungen bei Schwangerschaftsdiabetes. Sie zeigte eine signifikante Verbesserung der mütterlichen Bindung zu ihrem ungeborenen Fötus, sowie verringerte Angst- und Depressionswerte nach zwölfwöchiger Probiotika-Intervention (220). Auch Untersuchungen des immunologisch-entzündlichen Systems zeigten eine Aktivierung der Mikrogliazellen (Gruppe von Immunzellen des ZNS) im anterioren cingulären Cortex, ein Bereich, welcher vermutlich an der Erkennung und Bewertung sozialer Prozesse, Angstregulierung und der Bildung eines emotionalen Bewusstseins beteiligt ist. Läsionen in diesem Bereich sind unter anderem mit Depressionen assoziiert (25, 192). Hier könnte eine Brücke zu den AAS-Angstwerten geschlagen werden. Der, in den genannten Studien beschriebene, positive Einfluss von Probiotika auf Angstregulierung und Depressionen, lässt sich in der ProBioHRV-Studie ebenfalls durch die Verbesserung der Angstwerte beschreiben. Die AAS-Angstwerte könnten daher als Verlaufsparemeter für Probiotika-Interventionen bei Depressionen genutzt werden. Diese Perspektive könnte neue Möglichkeiten für die Bewertung von Therapieerfolgen und die individualisierte Anpassung von Behandlungsstrategien eröffnen.

Eine Dysbiose des Darmmikrobioms wurde bei Menschen mit **generalisierter Angststörung** (221) und Depressionen (222) gefunden, einige Probiotika konnten in diesem Zusammenhang nachweislich berichtete Angstsymptome und depressive Symptomatik bei gesunden Menschen verbessern (145). Butler et al. erkannten 2023, dass sich das Darmmikrobiom von Patienten und Patientinnen mit **sozialer Angststörung** ebenfalls in Zusammensetzung und Funktion von dem Darmmikrobiom gesunder Menschen unterscheidet (223). Außerdem beschreiben Butler et al. in ihrem Review, dass Probiotika, Präbiotika oder eine angepasste Ernährung, sowohl bei Gesunden als auch bei psychisch Erkrankten die Stimmung verbessern und Ängste verringern können (224). Eskandarzadeh et al. untersuchten 2021 in einer RCT die Auswirkungen einer achtwöchigen Probiotika-Intervention als Zusatztherapie zu 25mg Sertralin (SSRI) auf den Schweregrad der Angst und die Lebensqualität bei Menschen mit generalisierter Angststörung. Das Multispezies-Probiotikum enthielt *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* und *Lactobacillus acidophilus*. Die Kombination aus Probiotika und Sertralin war der

alleinigen Einnahme von Sertralin bei der Verringerung der Angstsymptome überlegen, obwohl sie keinen Einfluss auf die Lebensqualität hatte (225). Darüber hinaus deutet eine Meta-Analyse darauf hin, dass Männer tendenziell eine höhere Bindungsvermeidung und geringere Ängstlichkeit aufweisen als Frauen, Frauen also im Umkehrschluss häufiger Bindungsangst aufweisen als Männer (226). Bindungsangst könnte deshalb bei Probiotika-Intervention bei Depressionen einen geeigneten Kontrollparameter darstellen, da Frauen doppelt so häufig an Depressionen erkranken wie Männer (29).

Die Frage, ob eine Probiotika-Intervention über drei Monate das Bindungsverhalten langfristig ändern kann, bleibt jedoch offen. Es ist möglich, dass eine längere Intervention erforderlich ist, um nachhaltige Veränderungen zu bewirken (91). Allgemein wird angenommen, dass Bindungsmuster in der frühen Kindheit festgelegt werden und relativ stabil bleiben. Diese Annahme basiert auf der Bindungstheorie von Bowlby und Ainsworth, wonach frühkindliche Erfahrungen mit primären Bezugspersonen maßgeblich für die Entwicklung von Bindungsmustern sind (146-149). Zu Beginn des Lebens sind Bindungen formbar und können sich je nach Erfahrung verändern und Bindungsstile formen. Im Verlauf der Entwicklung nehmen Bindungsstile jedoch eine festere Form an. Auch wenn es möglich ist, dass Bindungsmuster durch ereignisreiche Momente, sowie durch neue, positive Beziehungserfahrungen und therapeutische Interventionen verändert werden können, wird dies mit zunehmenden Alter schwieriger. Farley et al. zeigten 2021 in einer Längsschnittstudie, dass die Hälfte der von ihnen untersuchten Lebensereignisse sofortige Veränderungen im Bindungsstil der Untersuchten verursachten, wobei die meisten Menschen jedoch anschließend zu ihrem ursprünglichen, als sicher empfundenen Bindungsstil zurückkehrten. Ein Viertel der Ereignisse führte jedoch zu dauerhaften Veränderungen im Bindungsstil. Es gab dabei erhebliche individuelle Unterschiede, einige Personen wurden langfristig sicherer, während andere unsicherer wurden (227). Laut Asselmann et al. zeigen Menschen mit geringerer Resilienz, also der Fähigkeit, trotz widriger Umweltbedingungen eine relativ gute psychische Gesundheit aufrechtzuerhalten, vermehrt depressive und ängstliche Symptome und sind außerdem anfälliger auf negative Lebensereignisse und Umwelteinflüsse (228). Der Bindungsstil von depressiven und ängstlichen Menschen könnte also nicht nur durch Beziehungen in früher Kindheit, sondern auch durch negativ bewertete Lebensereignisse im Erwachsenenalter beeinflusst werden.

Bindungsstile sind im Laufe des Lebens also modifizierbar, neben negativen Einflüssen können Erwachsene mit unsicherem Bindungsstil auch durch gezielte psychologische Unterstützung positive Veränderungen in ihren Bindungsmustern erfahren (229). Eine Meta-Analyse von 36 Studien ergab, dass eine Verbesserung der Bindungssicherheit während der Therapie mit einem besseren Behandlungsergebnis einhergeht (230). Jedoch ist hier der Zeitfaktor von besonderer Bedeutung. Positive Bindungserfahrungen wie persönliche Beziehungen oder jene zu Therapeuten und Therapeutinnen können eventuell nicht direkt, sondern erst nach längerer Zeit nennenswerte Effekte auf die Bindungssicherheit erzielen (231). Daher liegt die Vermutung nahe, dass auch der Einsatz von Probiotika, entweder begleitend zu weiteren therapeutischen Interventionen oder alleinstehend, über einen längeren Zeitraum erfolgen müsste, um langfristige Effekte auf das Bindungsverhalten erzielen zu können.

Zusammenfassend weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine dreimonatige Probiotikagabe bei depressiven Probanden und Probandinnen möglicherweise positive Effekte auf die Bindungsangst haben könnte. Obwohl statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich der Probiotika-Gabe und der AAS-Subskalen Vertrauen und Nähe, sowie Bindungssicherheit nicht erreicht wurden, sondern lediglich Trends beobachtet wurden, könnte auch hier bei längerer Interventionsdauer und größerer Studienpopulation zukünftiger Studien eine Signifikanz erreicht werden und langfristige Auswirkungen von Probiotika untersucht werden. Unsere Befunde stimmen mit bereits genannten, früheren Studien überein, die gezeigt haben, dass Probiotika positive Effekte auf die psychische Gesundheit haben können. Angesichts dieser Evidenz scheint es plausibel, dass Probiotika als Teil eines umfassenden therapeutischen Ansatzes bei Depressionen dazu beitragen könnten, Bindungsangst zu verringern und psychische Gesundheit zu verbessern.

4.2 Teilhypothese 2: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf den Oxytocin-Spiegel im Speichel

Die vorliegende Studie untersuchte die Veränderungen der Oxytocin-Werte im Speichel bei depressiven Probanden und Probandinnen sowie gesunden Kontrollpersonen im Verlauf von vier Wochen unter Einnahme von Multispezies-Probiotika oder eines Placebo-Präparats. Grundlage dieser Teilhypothese lieferten vorherige Studien, welche beschrieben, dass ein gesundes Mikrobiom die Oxytocin-Produktion moduliert und somit positive Effekte auf das

emotionale Wohlbefinden haben kann, was wiederum die depressive Symptomatik betroffener Personen beeinflussen könnte, beispielsweise durch die in Studien beobachtete verringerte Reaktivität der HHN-Achse und der dadurch resultierenden verminderten Stressreaktion nach Oxytocin-Gabe (22, 23, 183).

Trotz einer ursprünglich geplanten Stichprobe von 86 Teilnehmenden konnten aufgrund von beschriebenen Laborproblemen nur die Oxytocin-Werte von fünf Probanden und Probandinnen ausgewertet werden. Dies reduziert die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich und limitiert die Möglichkeit, definitive Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Oxytocin-Werte der fünf Probanden und Probandinnen variierten zum Baseline-Zeitpunkt und zeigten eine heterogene Veränderung im Verlauf der vier Wochen. Während ein Proband und eine Probandin eine Abnahme der Oxytocin-Werte aufwiesen (Proband 2 und Probandin 3), zeigten andere eine leichte Zunahme (Probandinnen 1, 4 und 5). Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass es sich bei dem stark abweichende Baseline-Wert bei Proband 2 höchstwahrscheinlich um einen Messfehler handelt und dieser daher nicht zur Analyse herangezogen werden kann.

Wenn dieser potenzielle Messfehler außer Acht gelassen wird, zeigen die verbleibenden Probandinnen und Proband ein weniger starkes Auseinanderklaffen der Oxytocin-Werte, welche sich zwischen 15,81 und 39,08 pg/mL bewegten. Diese Homogenisierung der Werte könnte auf eine regulierende Wirkung der Probiotika oder auf andere Faktoren hinweisen, was jedoch aufgrund der kleinen Stichprobengröße und aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer nicht abschließend bewertet werden kann. Insgesamt zeigt sich eine leichte Zunahme der Oxytocin-Werte über vier Wochen, jedoch unabhängig von der Probiotika-Einnahme. Die beobachtete Steigerung des Oxytocin-Spiegels bei Probandin 1 entspricht hier den Erwartungen basierend auf der Hypothese, dass Probiotika durch die Modulation der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse positive Effekte auf das neuroendokrine System, einschließlich der Oxytocin-Produktion, haben könnten. Studien haben gezeigt, dass die Amygdala besonders sensibel auf eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms reagiert (232) und Probiotika die Amygdala somit beeinflussen und Stressreaktionen mindern können, was zu einer erhöhten Oxytocin-Freisetzung führen kann. Das Darmmikrobiom hat nach diesen Studien die Fähigkeit, unsere emotionale Verfassung zu prägen und Affekte zu formen, sowie eventuell die Fähigkeit, durch produzierte Peptide oder Metabolite die Oxytocin-Sekretion zu modulieren (189, 233).

Oxytocin ist für seine Rolle in sozialen Bindungen und der Emotionsregulation bekannt, doch neue Erkenntnisse haben weitere Funktion wie den Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms festgestellt. Darüber hinaus besitzt Oxytocin aufgrund seiner Wechselwirkung mit der HHN-Achse anxiolytische Eigenschaften. Das Potenzial von Oxytocin zur Förderung eines gesünderen Gleichgewichts der Darmmikrobiota, insbesondere bei chronischem Stress, der bekanntermaßen die mikrobielle Vielfalt stört und zu Dysbiose beiträgt, erklärt das therapeutische Interesse in Bezug auf depressive Erkrankungen (234). Somit kann von gegenseitigen Effekten zwischen Oxytocin und Probiotika, moduliert durch die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse, ausgegangen werden.

Die inkonsistenten Veränderungen in unserer Studie deuten jedoch darauf hin, dass diese Effekte möglicherweise nicht stark ausgeprägt sind oder durch andere unbekannte Faktoren moduliert werden könnten. Einer dieser Faktoren könnte die Zusammensetzung des genutzten Multispezies-Probiotika-Präparats sein. Einige Studien haben festgestellt, dass insbesondere der Probiotika-Stamm *Lactobacillus reuteri* signifikante Effekte auf die Oxytocin-Produktion haben kann (23, 170, 189). In unserer Studie war jedoch *Lactobacillus reuteri* nicht im verwendeten Multispezies-Probiotikum enthalten. Die Abwesenheit dieses spezifischen Stamms in unserem Probiotikum könnte erklären, warum wir keine konsistenten Veränderungen der Oxytocin-Werte beobachtet haben. Es ist möglich, dass andere Stämme im verwendeten Probiotikum unterschiedliche oder geringere Effekte auf die Oxytocin-Produktion haben könnten, was zu den variablen Ergebnissen von Probandin 1 und Proband 2 (beide erhielten das Probiotikum) geführt haben könnte. Die Heterogenität der Ergebnisse könnte außerdem auch auf die kurze Untersuchungszeit von nur vier Wochen zurückzuführen sein und zu einer unvollständigen Erfassung der Effekte geführt haben.

Zusammengefasst kann die Teilhypothese, dass Multispezies-Probiotika nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf den Oxytocin-Spiegel im Speichel haben, aufgrund der unzureichenden Datenlage weder bestätigt noch widerlegt werden. Die bestimmten Oxytocin-Spiegel unterlagen eventuellen Messfehlern, einer zu kleinen Fallzahl und ergaben zusätzlich über den Zeitrahmen von vier Wochen keine konklusiven Ergebnisse.

4.3 Teilhypothese 3: Multispezies-Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf die depressive Symptomatik

Zur Beurteilung des Einflusses von Multispezies-Probiotika auf psychologische und psychiatrische Parameter der Probanden und Probandinnen wurden spezifische Fragebögen ausgewertet. Angewendet wurden die HAMD und das BDI. Die Auswertung dieser Fragebögen beinhaltet zentrale Ergebnisse zur Beantwortung der Forschungsfrage dieser Arbeit. Die Hypothese, dass Multispezies-Probiotika einen Einfluss auf depressive Symptomatik haben könnten, beruht auf vorangehenden Studien, welche vielfältige Interaktionen des Darmmikrobioms und Probiotika mit der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse beschreiben (91, 113, 235, 236). Probiotika werden außerdem, wie bereits in Kapitel 1.1.5 beschrieben, als Add-On-Therapie zur Behandlung von Depressionen in aktuellen Leitlinien der WFSBP mit Evidenzgrad A empfohlen (89). In unserer Studie konnten wir jedoch weder einen signifikant positiven Effekt noch einen nachteiligen Effekt des eingesetzten Multispezies-Probiotikums auf die depressive Symptomatik nachweisen.

Eine Meta-Analyse von Huang et al. konnte 2016 nach einer systematischen Überprüfung von fünf RCTs feststellen, dass Probiotika depressive Symptomatik signifikant verbessern konnten und sowohl bei depressiven Menschen, als auch bei gesunden Kontrollpersonen Effekte erzielten (237). Auch in der ProBioHRV-Studie verbesserte sich die depressive Symptomatik über den Studienzeitraum sowohl in der Depressions- als auch in der Kontrollgruppe signifikant, jedoch war diese Verbesserung sowohl bei Probiotika-Intervention, als auch bei Placebo-Einnahme zu beobachten. Die potenziellen antidepressiven Effekte der Probiotika könnten hier eventuell durch den Placeboeffekt und die vom Studienteam angewandte Zuwendungsmedizin maskiert worden sein. Dieser Zusammenhang wird im Kapitel 4.4.1 genauer diskutiert. Auch die Zusammensetzung der genutzten Probiotika variierte zwischen den einzelnen RCTs, die in der Meta-Analyse von Huang et al. betrachtet wurden (237). Viele probiotische Stämme, deren antidepressive Eigenschaften in Studien beobachtet wurden, wie beispielsweise *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* und *Lactobacillus helveticus* (95, 212, 218), waren nicht in unserem Studienpräparat enthalten. Demnach könnte die Zusammensetzung des Studienpräparats einen Effekt auf die Ergebnisse gehabt haben. In Zukunft sollten die Effekte von Probiotika mit identischen Stämmen in Studien verglichen werden, um die antidepressiven Effekte einzelner Stämme exakter identifizieren zu können.

Eine Dysbiose des Darmmikrobioms wurde mit Depressionen, in Verbindung gebracht. Probiotika konnten in Studien das Gleichgewicht der Darmflora wiederherstellen und so die Symptome von Depressionen lindern. Darüber hinaus produzieren viele Stämme regulatorische Stoffwechselprodukte wie SCFA, die das Darmepithel stärken (110, 238). Um einen gesundheitlichen Nutzen zu bringen, müssen Probiotika den Verdauungsprozess in ausreichender Zahl überleben, wobei schlussendlich mindestens 10^6 koloniebildende Einheiten vorhanden sein sollten, um sich an das Darmepithel im Dickdarm anheften zu können. Die Anhaftung von Probiotika an die Darmschleimhaut ist eine wesentliche Eigenschaft von Probiotika, welche den Beginn der Besiedlung des Darms darstellt. Bakterienstämme können nach ihrer Herkunft in humane Stämme, tierische Stämme und pflanzliche Stämme unterteilt werden. Sie unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit, wobei nach neuem Wissenstand Bakterienstämme humaner Herkunft am effizientesten wirken (239). Studien haben jedoch gezeigt, dass die probiotische Wirkung auf den Menschen zwar stammspezifisch ist, aber nicht auf Stämme humanen Ursprungs beschränkt ist. So erwies sich in einer Studie beispielsweise *Bifidobacterium lactis* tierischen Ursprungs als wirksam und modulierte die Darmmikrobiota bei menschlichen Probanden und Probandinnen (240). Jedoch wurde auch festgestellt, dass sich der humane Bakterienstamm *Lactobacillus acidophilus* gegenüber Bakterienstämme anderer Herkunft aufgrund seiner Resistenz gegenüber dem Magensaft und seiner überlegenen Anheftung an das Darmepithel bei Menschen ausgezeichnet hat (239).

Erhöhte Inflammation steht ebenfalls, nach der inflammatorischen Hypothese, im Zusammenhang mit der Ätiologie von Depressionen. Vor allem proinflammatorische Zytokine sind bei Depressionen erhöht (122). IFN- α wird beispielsweise zur Behandlung von Patienten und Patientinnen, welche an Krebs erkrankt sind oder unter chronischen Infektionskrankheiten leiden, genutzt. Es wurde beobachtet, dass diese Patienten und Patientinnen häufig depressive Symptome entwickelten. In diesen Fällen wurde, während der INF- α -Behandlung, regelmäßig eine signifikante Verschlechterung der depressiven Stimmung verzeichnet, die nach Abschluss der Therapie jedoch wieder auf das initiale Niveau zurückkehrte (241, 242).

Probiotika können entzündungshemmende Wirkungen haben und dadurch depressive Symptome reduzieren (122, 131). Auch eine durch Probiotika induzierte verbesserte Darmbarrierefunktion (118) könnte das Eindringen von proinflammatorischen Molekülen in den Blutkreislauf verringern und so die inflammatorische Last reduzieren und in weiterer

Folge Depressionen günstig beeinflussen. Daher wäre es in künftigen Studien auch von Interesse, den Verlauf von beispielsweise CRP-oder IL-6 Werten bei Probiotika-Intervention zu untersuchen.

Als **saisonale Depression** wird eine Depression bezeichnet, welche meist in den Herbst-und Wintermonaten auftritt, in welchen weniger natürliches Sonnenlicht vorherrscht. Sie ist somit abhängig von der Jahreszeit (25). Die meisten Probanden und Probandinnen wurden in den Herbstmonaten 2021, in den ersten Monaten nach Beginn der ProBioHRV-Studie, in die Studie eingeschlossen. Da die Interventionszeit drei Monate betrug, könnte in dieser Zeit ein saisonalen Effekt eingetreten sein, welcher möglicherweise Verbesserungen der Depressions-Scores durch die Multispezies-Probiotika-Intervention überlagerte und somit die Ergebnisse beeinflusst haben könnte.

Probiotika können laut Studien die allgemeine Lebensqualität und das Wohlbefinden verbessern, was besonders bei Patienten und Patientinnen mit Depressionen von Bedeutung sein kann (243). Probiotika haben zusätzlich ein geringes Nebenwirkungsprofil und werden überwiegend als sicher eingestuft. Die Akzeptanz, Verträglichkeit und Effekte sind vielversprechend und regen zur Nutzung von Probiotika als Add-On-Therapie von Depressionen an (244). Auch in der ProBioHRV-Studie wurden Nebenwirkungen erfragt, wobei hauptsächlich von Blähungen und einem aktiveren Stoffwechsel berichtet, sowie keine gravierenderen Nebenwirkungen beschrieben wurden. Vorsicht ist jedoch vor allem bei postoperativen Patienten und Patientinnen geboten, sowie bei Schwerkranken oder Immungeschwächten, da hier der Einsatz von Probiotika mit Bakteriämie (Bakterien im Blut), Fungämie (Pilzen im Blut) oder Infektionen in Verbindung stand, die zu schweren Erkrankungen führten. In einigen Fällen konnte der verwendete probiotische Stamm als der opportunistische Erreger bestätigt werden (245). Eine Studie aus dem Jahr 2022 stellt fest, dass depressive Störungen, insbesondere chronische depressive Störungen, mit einer erhöhten Verformbarkeit von Blutzellen verbunden sind, was auf eine dauerhafte Immunantwort hinweisen könnte. Lymphozyten, Monozyten und Neutrophile Granulozyten waren dabei am häufigsten betroffen. Die von vielen Betroffenen der Depression beschriebene andauernde Erschöpfung könnte sich durch diese Erkenntnisse erklären. Unter diesem Gesichtspunkt könnte auch die bisher geltende Sicherheit der Anwendung von Probiotika in künftigen Studien weiter untersucht werden.

Probanden und Probandinnen mit Depressionen setzten ihre gewohnte antidepressive Behandlung fort, die hauptsächlich aus der Einnahme von SSRIs und SNRIs bestand. 36 der insgesamt 86 Teilnehmenden nahmen über den Studienzeitraum Antidepressiva ein. Studien haben gezeigt, dass Antidepressiva die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflussen können (246), was wiederum Einfluss auf die depressive Symptomatik nehmen könnte. Auch Darmbakterien beeinflussen nachweislich den TRY-Stoffwechsel und die 5-HT-Produktion (247). Zum jetzigen Zeitpunkt besteht ein mangelndes Verständnis der Auswirkungen von Antidepressiva auf das Darmmikrobiom und es ist in diesem Zusammenhang auch unklar, weshalb Probiotika als Zusatztherapie wirksam sein können. In Studien, sowie in einer rezenten Meta-Analyse, wurde gezeigt, dass Antidepressiva aus den meisten Klassen eine antimikrobielle Aktivität aufweisen, welche jedoch von Klasse zu Klasse unterschiedlich sein kann. Die langfristige Einnahme von Antidepressiva mit antimikrobiellen Eigenschaften führt wahrscheinlich zur Entwicklung von adaptiven Veränderungen des Mikrobioms (248, 249). Probiotika könnten ihren therapeutischen Nutzen dadurch entfalten, dass sie das mikrobielle Gleichgewicht im Darm wiederherstellen, ohne dass die Wirkung der antidepressiven Medikamente abgeschwächt wird. Probiotika haben beispielsweise ein gutes Wirkungsprofil bei Depression bezüglich einiger Symptome oder Subtypen, welches bei Antidepressiva eingeschränkt ist (246). Sowohl SSRIs als auch SNRIs haben bei ängstlichen Depressionen eine begrenzte Wirksamkeit gezeigt, wogegen in Tiermodellen festgestellt wurde, dass verschiedene Probiotika aus den Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* bei diesem Untertypen wirksam sein können (250, 251). Dies deutet darauf hin, dass Probiotika eine additive Wirkung haben können, indem sie sich positiv auf Symptome auswirken, gegen die typische Antidepressiva weniger wirksam sind. Als Monotherapie haben sich Probiotika in der vorliegenden Meta-Analyse von 2021 jedoch nicht bewährt (248).

4.4 Limitationen

Das folgende Kapitel beschreibt mögliche Einschränkungen, welche im Bezug auf die Schlussfolgerungen dieser Arbeit in Betracht zu ziehen sind.

4.4.1 Placeboeffekt, Zuwendungsmedizin und COVID-19

Der **Placeboeffekt** spielt in klinischen Studien eine bedeutende Rolle und wurde auch bei Antidepressiva beobachtet. Munkholm et al. haben 2019 nach erneuten Analysen von bereits

bestehender Meta-Analysen festgestellt, dass der Effekt von Antidepressiva nur unwesentlich über dem Placeboeffekt liegt und es daher unklar wäre, ob Antidepressiva in der Behandlung von Depressionen effektiver sind als der Placeboeffekt (252). In unserer Studie könnte der Placeboeffekt ebenfalls zu einem Teil der beobachteten Verbesserungen beigetragen haben, insbesondere da sowohl die Placebogruppe als auch die Probiotikagruppe verbesserte Bindungssicherheit über die Zeit zeigten. Auch die über die Studienzeit signifikant verbesserten Ergebnisse des BDI und der HAMD ($p < .001$) aller Teilnehmenden, unabhängig der Zugehörigkeit zur Probiotika- oder Placebogruppe könnten auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen sein.

Die zweimal tägliche Einnahme des Studienpräparats gepaart mit psychologischen Faktoren wie der Glaube an die Wirksamkeit der Behandlung und positive Erwartungen kann auch bei Placebo-Präparaten einen positiven Effekt erzeugen. Positive Erwartungen können Wahrnehmung und Erfahrung von Symptomen wie Traurigkeit, Müdigkeit und Antriebslosigkeit beeinflussen, was zu einer Verbesserung ihrer Symptome führen kann, auch bei Placebo-Einnahme.

Darüber hinaus ist die **Zuwendung** des Forschungsteams ein wichtiger Faktor in dieser Studie gewesen. Die Aufmerksamkeit und Unterstützung, die den Probanden und Probandinnen im Rahmen der Studie zuteil wurde, könnten ebenfalls zu den positiven Veränderungen der AAS-Subskalen, sowie der Bindungssicherheitswerte beigetragen haben. Es wurde gezeigt, dass zwischenmenschliche Zuwendung und positive soziale Interaktionen das Wohlbefinden und die psychische Gesundheit fördern können (253, 254). Besonders in der Placebo-Gruppe, in der keine probiotische Intervention erfolgte, könnte diese zusätzliche emotionale Unterstützung dazu beigetragen haben, dass auch dort eine signifikante Verbesserung der Bindungssicherheit sowie der depressiven Symptome beobachtet wurde. Es ist möglich, dass die positiven sozialen Interaktionen und die Wahrnehmung von Fürsorge den Placebo-Effekt verstärkten und die Teilnehmenden motivierten, sich stärker auf den Studienprozess einzulassen, was wiederum ihre allgemeine Stimmung und das Gefühl von Sicherheit und Bindung positiv beeinflusste.

Die Pilotstudie begann weiterhin im Jahre 2021, ein Jahr, welches durch die **COVID-19-Pandemie** geprägt war und weitreichende Einschränkungen für die Bevölkerung mit sich zog. Die Pandemie stellt demnach einen weiteren wichtigen Aspekt dar, der die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben könnte. Während dieser Zeit erlebten viele Menschen eine

verstärkte Isolation, Angst und Unsicherheit aufgrund der sozialen Einschränkungen und der allgemeinen Gesundheitskrise (253). Soziale Kontakte wurden auf ein Minimum beschränkt, Interaktionen in der Öffentlichkeit fanden stets mit medizinischem Mundschutz statt, die Schwere von depressiven Symptomen, sowie Einsamkeit nahm in dieser Zeit stark zu (255). Diese außergewöhnliche Lage könnte sich negativ auf die depressive Symptomatik sowie auf das Bindungsverhalten der Probanden und Probandinnen, sowie auch auf die Gemütslage der Teilnehmenden der Kontrollgruppe ausgewirkt haben und so die Ergebnisse beeinflusst haben. Eine Studie beschrieb beispielsweise eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms bei Menschen, die sozialem Ausschluss ausgesetzt waren (256), ein Umstand, der auch während der Pandemie bei Probanden und Probandinnen erfolgt sein könnte. Zwischenzeitliche Lockerungen der Pandemie-Maßnahmen könnten wiederum zu Erleichterung und Hebung der Gemütslage geführt haben.

Obwohl dieser Umstand zu stärkeren depressiven Symptomen geführt haben könnte, könnte die Zuwendung und die regelmäßige Unterstützung durch das Forschungsteam in Hinsicht dieser Ausnahmesituation einen stärkeren Einfluss auf das Wohlbefinden der Teilnehmenden gehabt haben. Die Teilnahme an der Studie bot eine wertvolle Gelegenheit für soziale Interaktion, die in vielen anderen Lebensbereichen während der Pandemie stark eingeschränkt war. Die regelmäßigen Termine mit dem Studienteam könnten als Quelle emotionaler Unterstützung wahrgenommen worden sein, was sich positiv auf die Bindungssicherheit und depressive Symptomatik ausgewirkt haben könnte. Besonders in der Placebogruppe, in der keine aktive therapeutische Intervention erfolgte, könnte diese soziale Zuwendung den positiven Effekt über die Zeit verstärkt haben.

4.4.2 Kritische Auseinandersetzung mit den Methoden

In unserer Studie wurde die AAS genutzt, um das Bindungsverhalten der Teilnehmer und Teilnehmerinnen zu evaluieren. Die AAS ist ein verbreiteter Selbstbeurteilungs-Fragebogen, der verschiedene Dimensionen der Bindung, wie Vertrauen, Nähe und Angst, misst. In Bezug auf die Erfassung von Bindungsverhalten bietet die AAS solide psychometrische Eigenschaften und ist in der Bindungsforschung gut etabliert. Die AAS ist ein validiertes Instrument zur Bewertung von Bindungsstilen und es existieren überzeugende Belege für die Reliabilität der Skala (209, 230). Dennoch bleibt die Frage, ob die AAS, dadurch, dass sie einen Selbstbeurteilungs-Fragebogen darstellt, in der Lage ist, die komplexen

Bindungsdynamiken der depressiven Gruppe adäquat abzubilden. Depressive Symptome können die Selbsteinschätzung der Probanden und Probandinnen beeinflussen und somit die Ergebnisse verfälschen (257).

Trotz dieser potenziellen Einschränkungen bleibt die AAS ein wertvolles Instrument zur Erfassung von Bindungsstilen in klinischen und nicht-klinischen Populationen. Dennoch gibt es alternative Methoden und Instrumente, die ebenfalls zur Bewertung des Bindungsverhaltens herangezogen werden können und in der Forschung eine breite Anwendung finden. Ein besonders evidenzbasiertes Instrument ist das **Adult Attachment Interview (AAI)**. Das AAI wurde von Main et al. in den späten 1980er Jahren entwickelt und ermöglicht eine tiefgehende Analyse von Bindungserfahrungen im Erwachsenenalter und deren Auswirkungen auf aktuelle Beziehungen (258). Das semi-strukturierte Interview umfasst 20 Fragen, mit deren Hilfe narrative Muster erfasst und qualitative Bewertung ermöglicht werden, die tiefere Einblicke in die Bindungsdynamik bieten als standardisierte Fragebögen. Trotz seiner hohen Evidenzbasis ist das AAI aufgrund des zeitaufwändigen Erhebungs- und Auswertungsverfahrens in Studien wie der ProBioHRV-Studie weniger praktikabel, da der zeitliche Rahmen für die Studienzeitpunkte t0-t3 vermutlich überschritten worden wäre.

Ein weiteres Instrument ist beispielsweise der **Experiences in Close Relationships-Revised** Fragebogen, der Bindungsangst und Bindungsvermeidung misst. Er dient der Selbstbeurteilung, hat eine starke psychometrische Validität und Reliabilität und wird häufig in der Forschung zu engen persönlichen und romantischen Beziehungen eingesetzt (259, 260). Die bei diesem Fragebogen differenzierte Betrachtung von Bindungsmustern könnte zusätzliche Informationen liefern, die mit der AAS allein möglicherweise nicht erfasst werden.

Die genannten Alternativen könnten neben der AAS zusätzliche sowie tiefere Einblicke in die Bindungsdynamik der Teilnehmer und Teilnehmerinnen bieten. Insbesondere AAI könnte bei zukünftigen Studien, die eine tiefere qualitative Analyse erfordern, von großem Nutzen sein. Für breitere, quantitativ orientierte Untersuchungen wäre der Experiences in Close Relationships-Revised aufgrund seiner starken psychometrischen Eigenschaften und differenzierten Betrachtung verschiedener Beziehungskontexte gut geeignet. Die Wahl des Instruments sollte stets in Abhängigkeit von den spezifischen Forschungsfragen, dem Kontext und der Zielpopulation getroffen werden. In unserer Studie war die AAS aufgrund

ihrer schnellen Bearbeitbarkeit und Validität eine angemessene Wahl, doch für weiterführende Untersuchungen könnten die genannten Alternativen wertvolle Ergänzungen darstellen.

Auch das **BDI**, sowie die **HAMD** zur Bewertung depressiver Symptomatik müssen kritisch betrachtet werden. Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsbogen und damit von der Selbsteinschätzung der Probanden und Probandinnen abhängig (210). Diese Selbsteinschätzung kann vornehmlich bei depressiven Personen, insbesondere an schlechten Tagen, verzerrt sein. In unserer Studie wurde aufgrund dieser Limitation ebenfalls mit der HAMD gearbeitet, da diese einen Fremdbeurteilungsbogen darstellt (44). Beide Fragebögen wurden jedoch in vergangenen Studien bereits aufgrund unzureichender Sensibilität gegenüber atypischen Depressionsunterformen kritisiert, darunter auch die ängstliche Depression (261). Dies stellt insbesondere dahingehend eine Limitation dar, da in unserer Studie ein Effekt der Probiotika auf die Bindungsangst gefunden wurde.

Bezüglich der **Oxytocin-Messung** ergibt sich eine signifikante Einschränkung dieser Studie durch die geringe Anzahl der auswertbaren Proben. Die Probleme im Labor führten dazu, dass nur zehn von ursprünglich geplanten 172 Proben (86 Teilnehmer und Teilnehmerinnen, zwei Zeitpunkte) analysiert werden konnten. Diese Reduktion der Stichprobe vermindert die Aussagekraft bezüglich der Oxytocin-Werte und erhöht das Risiko von Zufallsbefunden. Zudem ist die kleine Stichprobe von fünf Probanden und Probandinnen höchstwahrscheinlich nicht repräsentativ für die gesamte Studienpopulation, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse weiter einschränkt. Es ist möglich, dass spezifische Charakteristika dieser wenigen Probanden und Probandinnen die Ergebnisse beeinflusst haben, was in einer größeren, repräsentativeren Stichprobe möglicherweise nicht der Fall gewesen wäre.

Die Messung von depressiven Symptomen und Oxytocin-Werten im Speichel könnte außerdem mit Messfehlern behaftet sein und die Validität der verwendeten Instrumente oder Testverfahren könnte variieren. Dies könnte die Genauigkeit der Ergebnisse beeinflussen.

Auch die Oxytocin-Messung im Speichel muss kritisch hinterfragt werden. Die niedrige Oxytocin-Konzentration im Speichel kann etwa eine Einschränkung für seine Verwendung darstellen. Aus diesem Grund sind für die Quantifizierung von Oxytocin im Speichel empfindliche Tests und in einigen Fällen sogar eine vorherige Probenbehandlung erforderlich. Darüber hinaus führen fehlende Standards für die periphere Oxytocin-Messung

zu großen Unterschieden zwischen verschiedenen Labors, aufgrund verschiedener Probenbehandlungsprotokolle und Assays. Auch die Temperatur und Handhabungsbedingungen beeinflussen die Stabilität von Oxytocin, was sowohl für klinische Anwendungen als auch für Forschungszwecke erhebliche Herausforderungen darstellt, da die Kühlkette der Speichelproben nicht unterbrochen werden sollte (262). Zukünftige klinische Protokolle sollten daher sicherstellen, dass die Verarbeitung von Oxytocin-Proben unmittelbar nach der Entnahme erfolgt und standardisierte Testungen erfolgen. Solche Maßnahmen könnten die Verlässlichkeit von Studienergebnissen erheblich verbessern und die Integration von Oxytocin-Analysen in den klinischen Alltag fördern.

4.4.3 Einschränkungen des Studiendesigns

Von der korrekten Dokumentation und Analyse der Daten durch das gesamte Studienteam ist ausgegangen worden. Etwaige Fehlerquellen können hierbei nicht vollständig ausgeschlossen werden, das gesamte Studienteam erhielt jedoch eine genaue Einschulung in den Studienablauf sowie den Ablauf der Studienvisiten. Zudem wurde die Einschätzung der depressiven Symptomatik zum einen von mir und weiteren Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Studie mittels der HAMD durchgeführt. Diese Fremdbeurteilung unterliegt der Bewertung der jeweiligen Beurteilenden. Somit sind die HAMD-Ergebnisse von der persönlichen Einschätzung der jeweiligen Untersuchungsperson geprägt.

Weiterhin umfasst die ProBioHRV-Studie eine begrenzte Anzahl von Probanden und Probandinnen, was die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse möglicherweise einschränkt. Die geringe Anzahl begründete sich damit, dass es sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie handelte.

Die Bereitschaft der Teilnehmer und Teilnehmerinnen, das Probiotikum oder das Placebo gemäß den Anweisungen einzunehmen, variierte, was die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigt haben könnte. Um die **Compliance**, auch Therapieadhärenz genannt, zu kontrollieren, sollten die Probanden und Probandinnen die verbliebenen Sachets zu den Kontrollterminen mitbringen, damit diese gezählt werden konnten. Dies wurde jedoch oft nicht befolgt, weshalb die Dokumentation während der Studie eingestellt wurde. Am Ende der Studie gaben jedoch ein Großteil der Teilnehmenden an, zwischen null und acht Sachets übrig zu haben. Aufgrund der Wahrscheinlichkeit, dass einige Probanden und Probandinnen das Produkt nicht regelmäßig einnahmen, ist von einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse

auszugehen. Einige Teilnehmende berichteten auch, dass sie während der Studie das Gefühl hatten, das Placebo-Präparat zu erhalten, was ihre Motivation zur korrekten und regelmäßigen Einnahme schmälerte. Auch die korrekte Zubereitung des Probiotikums, welches in einer Flüssigkeit aufgelöst und für zehn Minuten vor Verzehr aktiviert werden musste, könnte ein Problem dargestellt haben, da sich eventuell nicht immer an die Aktivierungszeit gehalten wurde. Weiterhin erfolgten mehrere Drop-outs von Teilnehmenden der Studie, welche jedoch nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen wurden.

Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von drei Monaten, ein Zeitraum, der eventuell nicht ausreichte um langfristige Auswirkungen des Probiotikums auf depressive Symptome zu erfassen, da ein therapeutischer Effekt bei Antidepressiva oft erst nach acht Wochen eintreten kann (25). Probiotika könnten daher eine noch längere Zeit bis zu spürbaren Effekten benötigen.

Oxytocin-Werte im Speichel wurden nur zum Baseline-Zeitpunkt, sowie nach vier Wochen bestimmt, hier war der Beobachtungszeitraum demnach noch kürzer gewählt. Auch hier könnten langfristige Effekte eventuell nur durch längere Beobachtungszeiträume zum Tragen kommen. Langfristige Follow-up-Studien könnten daher von Nutzen sein, um die Langzeitwirkungen zu untersuchen.

4.4.4 Geschlechterverteilung

Ein potenzieller Gender-Bias in Studien zu Depressionen ergibt sich aus der Tatsache, dass Frauen oft überrepräsentiert sind, wie auch in der ProBioHRV-Studie. Dies spiegelt jedoch eine reale epidemiologische Verteilung wider, da Frauen etwa doppelt so häufig an Depressionen erkranken wie Männer (263). Aufgrund dieser Tatsache ist von keiner Konsequenz bezogen auf die statistischen Daten der Studie auszugehen. Aufgrund der kleinen Studienpopulation wurde keine geschlechterspezifischen Analysen durchgeführt.

Das häufigere Auftreten von Depressionen beim weiblichen Geschlecht kann biologische und soziale Ursachen haben. Hormonelle Schwankungen, etwa durch Menstruation, Schwangerschaft oder Wechseljahre, können depressive Symptome begünstigen. Niedrige Spiegel des Hormons **Östrogen**, das von den Eierstöcken des weiblichen Körpers ausgeschüttet wird, haben einen signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Depressionen bei älteren Frauen nach der Menopause gezeigt. Die Entfernung beider Eierstöcke und der dadurch bedingte Rückgang des Östrogenspiegels

fürte in Studien zur Auslösung depressionsähnlicher Symptome (264, 265). Zudem sind Frauen oft stärkeren sozialen Belastungen ausgesetzt, wie der Doppelbelastung durch Beruf und Familie und Druck durch soziale Medien (266).

Ein weiterer Grund für einen Selektionsbias könnte sein, dass Frauen im Allgemeinen häufiger bereit sind, Hilfe für psychische Probleme zu suchen und an Studien teilzunehmen, während Männer psychische Belastungen oft internalisieren oder seltener eine klinische Diagnose erhalten (34, 267). Dieser Bias könnte die Ergebnisse in Richtung einer stärkeren Wirksamkeit von Interventionen bei Frauen verzerren und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf männliche Patienten einschränken. Zukünftige Studien könnten daher darauf achten, ein ausgewogeneres Geschlechterverhältnis in ihren Stichproben zu berücksichtigen, um geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirksamkeit von Probiotika oder anderen Interventionen bezüglich Depressionen zu untersuchen. Dies würde dazu beitragen, die Wirksamkeit von Behandlungen für beide Geschlechter differenzierter zu evaluieren.

4.5 Klinische Implikationen

Der Einsatz von Probiotika in der klinischen Praxis zur Behandlung von Depressionen könnte gerechtfertigt sein, da in unserer Studie die Reduktion von Bindungsangst bei depressiven Probanden und Probandinnen nach Probiotika-Intervention nachgewiesen wurde, auch wenn sich die depressive Symptomatik durch Probiotika-Gabe nicht signifikant verbessert hat. Bindungsangst ist ein wesentlicher Faktor für soziale Interaktionen und das emotionale Wohlbefinden, was die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen verbessern könnte. Studien deuten darauf hin, dass Probiotika soziale und interpersonelle Aspekte verbessern können, indem sie das Bindungsverhalten und damit die emotionale Lebensqualität fördern. Bindungsangst ist häufig mit Beziehungsproblemen und sozialer Isolation assoziiert, die wiederum depressive Symptome verstärken können (212, 218, 244).

Die Gabe eines Multispezies-Probiotikum könnte eine unterstützende Maßnahme sein, welche zusätzlich zu psychotherapeutischen und psychopharmakologischen Behandlungen von depressiven Erkrankungen eingesetzt werden könnte. Die Einnahme eines solchen Präparats wäre unkompliziert in das alltägliche Leben integrierbar, das Nebenwirkungsprofil ist im Vergleich zu den üblich eingesetzten Pharmaka geringer und die Einnahmezeit ist nicht beschränkt. Außerdem werden Probiotika nicht nur als Add-On-Therapie bei

Depressionen empfohlen, auch ihre möglichen Effekte auf entzündliche Prozesse, die Aktivität der HHN-Achse und Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom machen sie als Therapieoption für den klinischen Alltag interessant (89, 268).

Ein klinischer Ansatz könnte hier eine standardisierte Aufklärung der Patienten und Patientinnen über die Wirkungsweise von Probiotika in Bezug auf die depressive Erkrankung im Rahmen einer psychiatrischen Behandlung sein. Man könne Patienten und Patientinnen ermutigen, ein Multispezies-Probiotika Präparat zusätzlich zur bereits etablierten Therapie einzunehmen und so die Therapie hinsichtlich eines gesunden Darmmikrobioms augmentieren. Ihre Anwendung könnte entweder in Form von Probiotika-Präparaten oder durch eine probiotische Ernährung, die fermentierte Lebensmittel wie Joghurt, Sauerkraut und Kimchi umfasst, erfolgen. Es wurde gezeigt, dass der Konsum probiotischer Lebensmittel zu einer Vermehrung von *Lactobacillus* im menschlichen Darm führen kann (120). Bei der Probiotika-Einnahme ist es entscheidend, dass die Patienten und Patientinnen die Einnahme-Anweisungen genau befolgen und das Probiotikum kontinuierlich einnehmen. Hier könnten digitale Instrumente oder Apps eine wertvolle Hilfe sein, um die Adhärenz zu verbessern und eine ununterbrochene Einnahme zu erleichtern.

Die Anwendung von Probiotika könnte jedoch mehrere Herausforderungen mit sich bringen. Es besteht zum einen eine erhebliche Variabilität in der Zusammensetzung des individuellen humanen Mikrobioms aufgrund des genetischen Hintergrundes, der Ernährungsweise, des Alters, der Lebensweise, der Medikation und weiteren Einflussfaktoren. Dies bedeutet, dass Probiotika nicht bei allen Patienten und Patientinnen gleichermaßen wirksam sein könnten. Auch das Ausmaß der Besiedlung des Darms durch Probiotika variiert beträchtlich zwischen verschiedenen Personen und hängt eventuell mit dem Ausgangs-Mikrobiom zusammen. Diese individuelle Variabilität erschwert die Standardisierung der Behandlung und könnte die Notwendigkeit personalisierter Ansätze erfordern (269, 270). Einige Patienten und Patientinnen könnten beispielsweise von bestimmten Probiotika-Stämmen profitieren, während andere keine signifikanten Verbesserungen erfahren. Daher wäre es eventuell bedeutsam, die Mikrobiom-Zusammensetzung, die Verdauung und das Ernährungsverhalten der Patienten und Patientinnen vor Beginn der Probiotika-Behandlung zu analysieren, um personalisierte Therapieansätze zu entwickeln.

Zum anderen unterliegen Probiotika nicht den gleichen strengen Regulierungen wie pharmakologische Medikamente. Dies könnte zu Bedenken hinsichtlich der Qualität und Dosierung der verfügbaren Produkte führen. Probiotische Produkte lassen sich grob in drei Kategorien einteilen: probiotische Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel und biotherapeutische Produkte. Die Zuordnung eines Produkts zu einer dieser Kategorien ist jedoch oft komplex, da die regulatorischen Anforderungen weltweit variieren. Diese globalen Unterschiede erschweren die Entwicklung, Herstellung und Vermarktung probiotischer Produkte erheblich und sind oft nur für sehr Geschulte in diesem Bereich nachvollziehbar. Zudem sind die Entwicklungskosten je nach Produktkategorie und Markt unterschiedlich, was die Markteinführung zusätzlich beeinflusst. Das Gesundheitspersonal hat demnach Schwierigkeiten, aus einer Vielzahl von Optionen mit uneinheitlichen Belegen geeignete Produkte auszuwählen, sodass Patienten und Patientinnen oft auf Marketingaussagen oder nicht qualifizierte Ratschläge angewiesen sind (271). Dies verdeutlicht den Bedarf an klareren Leitlinien und solider Evidenz, um bestimmte Probiotika für spezifische Indikationen zu unterstützen. Weiterhin gehören viele der derzeit verwendeten Probiotika zu den Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*. Obwohl viele von ihnen aus der Darmschleimhaut gesunder Menschen gewonnen wurden, prüfen Forscher und Forscherinnen heute den Nutzen von weiteren Mikroorganismen, welche beim Menschen ansässig sind, wie *Akkermansia* und *Eubacterium* (270).

Die Nutzung von Depressionsfragebögen wie dem BDI und der HAMD zur Bewertung der Behandlungseffekte birgt ebenfalls Herausforderungen für den klinischen Alltag. Das BDI, als Selbstbeurteilungsbogen, kann, wie bereits ausgeführt, durch die aktuelle depressive Symptomatik oder Stimmung der Teilnehmenden beeinflusst werden, was zu verzerrten Ergebnissen führen kann. Das BDI sollte daher nur an Tagen mit stabiler Stimmung durchgeführt werden. Die Nutzung eines Stimmungstagebuchs könnte hierbei im klinischen Alltag helfen, Schwankungen zu dokumentieren, um die Genauigkeit der Selbsteinschätzungen zu verbessern.

Die signifikanten Unterschiede in den AAS-Subskalen-Werten zwischen depressiven und gesunden Probanden und Probandinnen könnten die Notwendigkeit unterstreichen, Bindungserfahrungen in der Behandlung von Depressionen zu berücksichtigen. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass sichere Bindungen nachweislich positive Auswirkungen auf die psychische Gesundheit haben und Bindungsunsicherheit als ein

wichtiger Faktor für psychische Störungen genannt wird (160). Indem therapeutische Ansätze auf die Verbesserung der Bindungsfähigkeit abzielen, könnten langfristig stabilere und nachhaltigere Ergebnisse in der Depressionsbehandlung erzielt werden. Die Einbeziehung von Bindungserfahrungen könnte somit nicht nur die Symptomlinderung verbessern, sondern auch die Resilienz und das Wohlbefinden der Betroffenen nachhaltig fördern.

Darüber hinaus könnten standardisierte Fragebögen zur Bewertung der sozialen Interaktion und Bindungsfähigkeit eingesetzt werden, um die Effekte der Probiotika-Behandlung auf die psychische Gesundheit zu bewerten. Die AAS könnte hier als wertvolles Instrument zur Evaluierung der Effekte einer probiotischen Therapie bei depressiven Patienten und Patientinnen in Bezug auf die Bindungsangst eingesetzt werden. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass Probiotika die Bindungsangst verbessern können. Nach einer Nutzen-Risiko-Evaluierung von Probiotika könnte erwägt werden, diese bei Bindungsangst off-label zu verabreichen. Probiotika haben ein geringes Nebenwirkungsprofil, Nebenwirkungen kommen vorwiegend bei kritisch Kranken oder bei Menschen mit Immundefiziten vor (245).

Darüber hinaus könnte Zuwendungsmedizin, deren Anwendung im klinischen Alltag beispielsweise durch gezielte Fortbildungen des medizinischen Personals gefördert werden könnte, öfter in die Behandlung von Depressionen und anderen Erkrankungen implementiert werden. Eine Studie zeigte, dass das Collaborative Care Model erheblich zur Verbesserung der psychischen Gesundheit von Patienten und Patientinnen beiträgt. Dieses Modell integriert spezialisierte psychische Gesundheitsdienste in die Primärversorgung. Besonders während der COVID-19-Pandemie wurde festgestellt, dass dadurch die Zufriedenheit der Patienten und Patientinnen erhöht wurde, während die Belastung für Hausärzte und das Gesundheitssystem insgesamt reduziert wurde (272).

Die ausbleibende Wirkung von Probiotika auf den Oxytocin-Spiegel der Depressionsgruppe in der ProBioHRV-Studie spricht vorerst gegen eine Empfehlung, Oxytocin als Verlaufparameter oder als Intervention im klinischen Alltag zu nutzen. Allerdings gibt es Studien, die zeigen, dass Probiotika den Oxytocin-Spiegel beeinflussen können (186, 188). Weitere Forschung ist notwendig, um Oxytocin als klinischen Parameter zu validieren, insbesondere da die Bestimmungsverfahren von Oxytocin nicht standardisiert sind (262).

Die Bestimmung von Oxytocin aus dem Speichel stellt jedoch ein einfach durchführbares Verfahren dar, das im klinischen Alltag nützlich sein könnte.

Abschließend ist es wichtig zu betonen, dass die Integration von Probiotika in die klinische Praxis eine multidisziplinäre Zusammenarbeit erfordert. Psychiater und Psychiaterinnen, Ernährungswissenschaftler und Ernährungswissenschaftlerinnen, Internisten und Internistinnen, sowie Mikrobiologen und Mikrobiologinnen sollten gemeinsam daran arbeiten, personalisierte und evidenzbasierte Behandlungsstrategien zu entwickeln, die den individuellen Bedürfnissen der Patienten und Patientinnen gerecht werden.

4.6 Conclusio und Ausblick

Die in dieser Diplomarbeit beschriebene ProBioHRV-Studie untersuchte die Auswirkungen einer dreimonatigen Multispezies-Probiotika-Intervention auf den Oxytocin-Spiegel im Speichel, das Bindungsverhalten und die depressive Symptomatik. Die Einteilung der Probanden und Probandinnen erfolgte randomisiert in eine Probiotika- sowie Placebogruppe, wobei 46 der Probanden und Probandinnen gesunde Kontrollpersonen und 40 Personen mit diagnostizierten Depressionen waren.

Es konnten signifikante Veränderungen der AAS-Angstwerte über die Zeit durch die Probiotika-Intervention bei der Depressionsgruppe nachgewiesen werden. Weder bei den übrigen AAS-Subskalen, den Depressions-Scores, noch beim Oxytocin-Spiegel im Speichel konnten signifikanten Veränderungen durch die Probiotika-Intervention über die Zeit festgestellt werden. Aufgrund der geringen Anzahl gemessener Oxytocin-Werte und der Komplexität von Depressionen sind die fehlenden Veränderungen der Oxytocin-Werte und der depressiven Symptomatik nach zwölfwöchiger Probiotika-Intervention nachvollziehbar.

Die Integration von Probiotika in die Behandlung von Depressionen stellt ein vielversprechendes Forschungsfeld dar, obwohl sich diese als Monotherapie aufgrund der vielseitigen Depressions-Therapie bisher nicht bewährt hat. Aktuelle Studien zeigen, dass Probiotika als Ergänzung zu Antidepressiva die depressive Symptomatik verbessern können (248). Insbesondere bei Patienten und Patientinnen, die auf herkömmliche Behandlungsformen nicht optimal ansprechen, könnten Probiotika eine vielversprechende zusätzliche Therapieoption darstellen (88, 89). Die möglichen synergistischen, sowie additiven Effekte von Probiotika auf Antidepressiva wurden bereits in früherer Forschung thematisiert.

Symptome einer ängstlichen Depression beispielsweise, bei welcher Probiotika Wirkungen gezeigt haben, typische Antidepressiva jedoch nur eingeschränkt wirksam sind, werden nicht von allen gängigen Bewertungsskalen für Depressionen erfasst. Selbst die HAMD und das BDI, die einige Items zur Bewertung dieser Symptome enthalten und in dieser Studie genutzt wurden, wurden bereits aufgrund mangelnder Sensibilität gegenüber atypischen Präsentationen kritisiert (248, 261). Weitere Studien sind erforderlich, um die mögliche synergistische Interaktion, sowie additive Wirkung von Probiotika und Antidepressiva bei Depressionen zu verstehen. Eine Erweiterung der Evaluationsbögen wäre förderlich, um Subtypen der Depression, wie die **ängstliche Depression**, besser evaluieren und gezielter therapieren zu können. Hier könnte sich die Kombination mit der AAS möglicherweise als hilfreich erweisen. Es sollten weiterhin Studien durchgeführt werden, die den Unterschied zwischen Probiotika als Add-On-Therapie zu Antidepressiva und als alleinstehende Therapie bei Depressionen erforschen. Dies könnte helfen, die spezifischen Vorteile und Mechanismen von Probiotika in der Depressionstherapie in unterschiedlichen Studienpopulationen besser zu verstehen. Auch sollte die Wirkung von Probiotika auf Ängste in künftigen Studien weiter untersucht werden. Erkrankungen wie beispielsweise ängstliche Depression und **generalisierte Angststörungen** könnten möglicherweise besonders von einer Probiotika-Intervention als additive Therapie, oder auch Monotherapie, profitieren.

Obwohl die aktuellen Studienergebnisse vielversprechend sind, gibt es mehrere Herausforderungen und offene Fragen, die in zukünftigen Forschungen adressiert werden sollten. Dazu gehört beispielsweise die **Spezifität der Stämme**. Momentan verfolgt die Probiotika-Branche den Ansatz, dass die gewählten Formulierungen der verfügbaren Probiotika-Präparate ähnliche Wirkprinzipien aufweisen und diese bei allen Menschen gleiche Auswirkungen erreichen würden. So werden Multispezies-Probiotika angeboten, bei deren Formulierung die Wirkungsweise einzelner enthaltender Stämme nicht ausreichend bekannt ist. Das kann dazu führen, dass der Zusatz einiger Stämme in ein Multispezies-Probiotikum unnötig vorgenommen wird. Die diversen Wirkungen verschiedener Probiotika-Stämme wurden bereits in Studien gezeigt (269), es ist jedoch notwendig, spezifische probiotische Stämme zu identifizieren, die die effektivsten antidepressiven Eigenschaften besitzen. Aus diesem Grund sind weitere Studien nötig, um Stammidentifizierungen vorzunehmen, damit jedem Stamm bestimmte Funktionen zugeordnet werden können und so Probiotika-Intervention sicherer und gezielter eingesetzt werden könnten. Ein weiterer entscheidender Faktor bei der Empfehlung einer probiotischen

Therapie ist die einzigartige Mikrobiota jedes Menschen. Diese Vielfalt der Darmmikrobiota hängt von Faktoren wie Ernährung, Lebensstil, Genetik, Alter und Umweltfaktoren ab, wobei die Ernährung derzeit als einer der wichtigsten Faktoren bei der Modulation der Darmmikrobiota gilt (269, 273). Die interindividuellen Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms und der individuellen Reaktion auf Probiotika könnten darauf hindeuten, dass **individualisierte probiotische Therapien** entwickelt werden sollten, um die Ergebnisse zu optimieren.

Auch die optimale **Dosierung** der probiotischen Supplementierung für die Behandlung von Depressionen sind noch nicht klar definiert und sollten in zukünftigen Studien erfasst werden. Bei der Umstellung von den traditionellen fermentierten Produkten auf Nahrungsergänzungsmittel hat sich die Menge der zugeführten Bakterienstämme im Durchschnitt vertausendfacht (236). Es wurde vorgeschlagen, dass eine Dosis lebender Mikroorganismen nicht weniger als 10^9 koloniebildende Einheiten enthalten sollte, obwohl keine allgemeine Einigung über eine angemessene Tagesdosis herrscht (274).

Psychotherapie ist eine maßgebliche Behandlungsmethode bei Depressionen, wobei Studienergebnisse darauf hinweisen könnten, dass Psychotherapie auch das Mikrobiom positiv beeinflussen könnte. Bei einer Untersuchung von Aktivitäten in der Natur und deren Auswirkungen auf die Darmmikrobiota von Vorschulkindern konnte beobachtet werden, dass sich das Darmmikrobiom der Kinder veränderte, Stress reduziert wurde und der 5-HT-Spiegel im Stuhl anstieg (275). Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung von Achtsamkeitsübungen bei älteren Patienten und Patientinnen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen. Es wurde festgestellt, dass eine Verbesserung der Kognition der Patienten und Patientinnen mit Veränderungen des Mikrobioms verbunden war (276).

Es existieren aktuell jedoch weder Studien, die den Effekt des Mikrobioms auf die Psychotherapie, noch die potentielle Wirksamkeit von Probiotika im Rahmen einer Psychotherapie systematisch untersucht haben. Zukünftige Forschungen könnten sich daher auf die Frage konzentrieren, ob Probiotika die Effekte einer Psychotherapie verstärken können. Der Einsatz von Probiotika könnte potenziell helfen, die emotionale Stabilität zu verbessern, was wiederum die Effekte der Psychotherapie verstärken könnte. Es ist bekannt, dass psychosoziale Faktoren und Stresshormone Aspekte des Gastrointestinaltrakts beeinflussen, wie etwa die Motilität, die Aktivierung des Immunsystems, die Permeabilität und das Mikrobiom (277). Andererseits ist ebenfalls bekannt, dass das Mikrobiom Einfluss

auf Stress und mentale Gesundheit durch die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse nehmen kann. Dies geschieht beispielsweise durch Kommunikation über den Vagusnerv mit dem ZNS, die HHN-Achse, metabolisch durch SCFAs wie Butyrat, immunologisch durch Zytokine und über Neurotransmitter wie 5-HT und DA (112, 142). Da Probiotika das Mikrobiom modulieren können, können auch diese die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse beeinflussen und somit ebenfalls Effekte auf die Psyche haben (114). Diese Effekte könnten bezüglich der Therapie von Depressionen in Kombination mit einer Psychotherapie untersucht werden. Es könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass Probiotika die Wirkung einer Psychotherapie positiv beeinflussen. Ähnlich wie der Gedanke, eine gestützte Psychotherapie mit **Psychedelika** anzubieten, könnte auch eine probiotikagestützte Psychotherapie von Nutzen sein. Psychedelika sind 5-HT-2A-Rezeptor-Agonisten wie beispielsweise Lysergsäurediethylamid (LSD). Eine Meta-Analyse aus 2024 bekannte, dass Psychedelika eine therapeutische Wirkung bei Depressionen haben, obwohl ihre Wirksamkeit je nach Psychedelikum variiert. Eine Studie zeigte die Wirksamkeit einer LSD-gestützten Psychotherapie bei Patienten und Patientinnen mit Angstzuständen im Zusammenhang mit lebensbedrohlichen Krankheiten. Nach zwölf Monaten LSD-Psychotherapie wurde über verringerte Angst und eine Steigerung der Lebensqualität berichtet (278, 279). Die Kombination von Probiotika und einer Psychotherapie könnte ebenfalls synergistische Effekte haben, die sowohl die physiologischen als auch die psychologischen Aspekte der Depression adressieren.

Angesichts der genannten Limitationen sollten zukünftige Forschungsprojekte ihr Studiendesign erweitern. Eine breitere Dokumentation, ein Stimmungstagebuch für depressive Probanden und Probandinnen und die Anpassung der Fragebögen wären einige Bereiche, die in Zukunft verbessert werden könnten. Auch sind Studien mit größeren Stichproben und längeren Beobachtungszeiträumen notwendig, um die langfristigen Auswirkungen von Probiotika auf das Bindungsverhalten und depressive Symptome zu untersuchen. Diese könnten verschiedene Lebensabschnitte und diverse Bindungserfahrungen der Probanden und Probandinnen berücksichtigen, sowie auch auf den Einfluss von Placeboeffekten und die Rolle der Zuwendungsmedizin eingehen. Nützliche **Studien-Designs** könnten **RCTs** sein, die verschiedene Diagnosegruppen vergleichen und über längere Zeiträume hinweg durchgeführt werden. Auch **Längsschnittstudien** könnten die langfristigen Effekte von Probiotika auf das Bindungsverhalten und depressive Symptome über mehrere Jahre hinweg verfolgen. Dies würde helfen, den optimalen Effektzeitpunkt,

die angemessene Therapiedauer und die Nachhaltigkeit der Behandlungswirkungen zu beurteilen. Auch **vergleichende Studien** könnten die Wirkung von Probiotika in verschiedenen Diagnosegruppen, wie beispielsweise der bereits genannten generalisierten Angststörung untersuchen, um festzustellen, ob bestimmte Gruppen besonders von einer probiotischen Behandlung profitieren.

Abschließend ist zu betonen, dass die zugrundeliegende Pilotstudie, indem sie die potenziellen Effekte von Probiotika auf die Bindungsangst demonstriert, Auswirkungen auf zukünftige Forschung haben könnte. Sie könnte Hinweise darauf liefern, welche Aspekte der Studiendesigns verbessert werden sollten und zukünftige Forschung auf diesem Gebiet lenken.

Literaturverzeichnis

1. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health*. 2013;34(1):119-38.
2. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016;193:203-7.
3. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y, et al. Association of Depression With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Adults in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1921043.
4. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr*. 2014;19(4):293-304.
5. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020;126:134-40.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
7. Collaborators GBDMD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50.
8. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):27-53.
9. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? *Innovations in clinical neuroscience*. 2012;9(5-6):41.
10. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
11. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145-55.
12. Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S, Li Y, Lv W, Chen W, et al. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress

Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol.* 2020;11:421.

13. Yoon S, Kim YK. The Role of the Oxytocin System in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:103-20.
14. Arletti R, Bertolini A. Oxytocin acts as an antidepressant in two animal models of depression. *Life Sci.* 1987;41(14):1725-30.
15. Matsushita H, Tomizawa K, Okimoto N, Nishiki T, Ohmori I, Matsui H. Oxytocin mediates the antidepressant effects of mating behavior in male mice. *Neurosci Res.* 2010;68(2):151-3.
16. Matsushita H, Matsuzaki M, Han XJ, Nishiki TI, Ohmori I, Michiue H, et al. Antidepressant-like effect of sildenafil through oxytocin-dependent cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation. *Neuroscience.* 2012;200:13-8.
17. Matsushita H, Sasaki Y, Yunoki A, Matsuji A, Latt HM, Onishi K, et al. Antidepressant-like effect of male mating behavior through oxytocin-induced CREB signaling. *Neurosci Res.* 2022;181:74-8.
18. Waldherr M, Neumann ID. Centrally released oxytocin mediates mating-induced anxiolysis in male rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(42):16681-4.
19. Chaviaras S, Mak P, Ralph D, Krishnan L, Broadbear JH. Assessing the antidepressant-like effects of carbetocin, an oxytocin agonist, using a modification of the forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;210(1):35-43.
20. Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, Pitchot W, Marechal P, Pequeux C, et al. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(4):407-10.
21. Ozsoy S, Esel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 2009;169(3):249-52.
22. Poutahidis T, Kearney SM, Levkovich T, Qi P, Varian BJ, Lakritz JR, et al. Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin. *PLoS One.* 2013;8(10):e78898.
23. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell.* 2016;165(7):1762-75.
24. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. *Kompendium Praktische Psychiatrie. 2. Auflage* ed. Wien: Springer Verlag; 2013.

25. Falkai P, Laux G, Möller H-J. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7 ed. Stuttgart: Thieme; 2021.
26. Hapke U, Cohrdes C, Nubel J. Depressive symptoms in a European comparison - Results from the European Health Interview Survey (EHIS) 2. *J Health Monit*. 2019;4(4):57-65.
27. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. NVL Unipolare Depression (2022) - Grundlagen [Internet] 07.2023 [zitiert 22.03.2024:[Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3/kapitel-1>].
28. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet] 03.2023 [zitiert 12.03.2024:[Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>].
29. Van de Velde S, Bracke P, Levecque K. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med*. 2010;71(2):305-13.
30. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108(3):163-74.
31. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293-9.
32. Song Q, Yuan T, Hu Y, Liu X, Fei J, Zhao X, et al. The Effect of Peer Victimization During Adolescence on Depression and Gender Differences: A Systematic Review and Meta-analysis. *Trauma Violence Abuse*. 2024;25(4):2862-76.
33. Shanmugasegaram S, Russell KL, Kovacs AH, Stewart DE, Grace SL. Gender and sex differences in prevalence of major depression in coronary artery disease patients: a meta-analysis. *Maturitas*. 2012;73(4):305-11.
34. Martin LA, Neighbors HW, Griffith DM. The experience of symptoms of depression in men vs women: analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1100-6.
35. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 2022;61(2):287-305.
36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

- Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
37. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
 38. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, (Hrsg). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V(F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Verlag Hans Huber; 2015.
 39. World Health Organization. ICD-11 Browser - Mood disorders [Internet] 01.2024 [[zitiert 10.03.2024]:[Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#76398729>].
 40. Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):271-7.
 41. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. NVL Unipolare Depression (2022) - Diagnostik [Internet] 07.2023 [zitiert 24.03.2024:[Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3/kapitel-2#abb2>].
 42. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
 43. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
 44. Hamilton M, White JM. Factors related to the outcome of depression treated with E.C.T. *J Ment Sci*. 1960;106:1031-41.
 45. Hofmann M, Kohler B, Leichsenring F, Kruse J. Depression as a risk factor for mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(11):e79809.
 46. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(4):443-51.
 47. Downing LJ, Caprio TV, Lyness JM. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's - delirium, dementia, and depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(6):365.
 48. Kilicaslan I, Thet MS, Karahacioglu B, Sevim M, Ulger Z, Aslaner MA, et al. Delirium, dementia, and depression (3D) assessment of older patients in the emergency department: 5-year survival analysis. *Turk J Med Sci*. 2022;52(2):380-96.

49. O'Sullivan R, Inouye SK, Meagher D. Delirium and depression: inter-relationship and clinical overlap in elderly people. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(4):303-11.
50. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
51. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):109-14.
52. Brakemeier EL, Normann C, Berger M. [The etiopathogenesis of unipolar depression. Neurobiological and psychosocial factors]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2008;51(4):379-91.
53. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(1):3-12.
54. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
55. Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol*. 2019;10:1696.
56. Liu CH, Zhang GZ, Li B, Li M, Woelfer M, Walter M, et al. Role of inflammation in depression relapse. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):90.
57. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020;87:901-9.
58. Massart R, Mongeau R, Lanfumey L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1601):2485-94.
59. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4-6.
60. Ross SB, Renyi AL. Inhibition of the uptake of tritiated 5-hydroxytryptamine in brain tissue. *Eur J Pharmacol*. 1969;7(3):270-7.
61. Cowen PJ, Browning M. What has serotonin to do with depression? *World Psychiatry*. 2015;14(2):158-60.
62. Yates JR. Determinants of Addiction Neurobiological, Behavioral, Cognitive, and Sociocultural Factors. First ed: Elsevier; Academic Press; 26. Dezember 2022.
63. Lindseth G, Helland B, Caspers J. The effects of dietary tryptophan on affective disorders. *Arch Psychiatr Nurs*. 2015;29(2):102-7.

64. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet*. 1997;349(9056):915-9.
65. Kiemes A, Davies C, Kempton MJ, Lukow PB, Bennallick C, Stone JM, et al. GABA, Glutamate and Neural Activity: A Systematic Review With Meta-Analysis of Multimodal (1)H-MRS-fMRI Studies. *Front Psychiatry*. 2021;12:644315.
66. Pal MM. Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:722323.
67. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. NVL Unipolare Depression (2022) - Therapieoptionen und Therapieprinzipien [Internet] 07.2023 [zitiert 15.04.2024]:[Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3/kapitel-4#k4-5>].
68. Yin Y, Ju T, Zeng D, Duan F, Zhu Y, Liu J, et al. "Inflamed" depression: A review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression. *Pharmacol Res*. 2024;207:107322.
69. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023;28(8):3243-56.
70. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86.
71. Bower JE, Kuhlman KR. Psychoneuroimmunology: An Introduction to Immune-to-Brain Communication and Its Implications for Clinical Psychology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2023;19:331-59.
72. Majd M, Saunders EFH, Engeland CG. Inflammation and the dimensions of depression: A review. *Front Neuroendocrinol*. 2020;56:100800.
73. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimaki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206-15.
74. Dahl J, Ormstad H, Aass HC, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;45:77-86.
75. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of

- detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):702-21.
76. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:16-25.
77. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992;267(9):1244-52.
78. Dinan TG, Cryan JF. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Psychosom Med*. 2017;79(8):920-6.
79. Scott D, Happell B. The high prevalence of poor physical health and unhealthy lifestyle behaviours in individuals with severe mental illness. *Issues Ment Health Nurs*. 2011;32(9):589-97.
80. Teasdale SB, Ward PB, Samaras K, Firth J, Stubbs B, Tripodi E, et al. Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;214(5):251-9.
81. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. NVL Unipolare Depression (2022) - Behandlung bei akuter depressiver Episode [Internet] 07.2023 [zitiert 14.04.2024:[Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3/kapitel-5>].
82. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry*. 2020;19(1):92-107.
83. Amiri S, Mahmood N, Javaid SF, Khan MA. The Effect of Lifestyle Interventions on Anxiety, Depression and Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(22).
84. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):40-5.
85. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
86. Blackburn TP. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(3):e00472.

87. Lundberg J, Cars T, Loov SA, Soderling J, Sundstrom J, Tiihonen J, et al. Association of Treatment-Resistant Depression With Patient Outcomes and Health Care Resource Utilization in a Population-Wide Study. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(2):167-75.
88. Kasper S, Erfurth A, Sachs G, Aichhorn W, Bartova W, Bengesser S, et al. Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement: Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie; März 2021 [
89. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2022(23(6)):424-55.
90. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011;2:94.
91. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterology & Motility*. 2013;25(9):713-9.
92. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-75.
93. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36-59.
94. Grochowska M, Wojnar M, Radkowski M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2018;78(2):69-81.
95. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050-5.
96. Sarkar A, Harty S, Lehto SM, Moeller AH, Dinan TG, Dunbar RIM, et al. The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience. *Trends Cogn Sci*. 2018;22(7):611-36.
97. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barcelo-Soler A, Ikuse D, Hirata A, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;266:1-13.

98. Amin N, Liu J, Bonnechere B, MahmoudianDehkordi S, Arnold M, Batra R, et al. Interplay of Metabolome and Gut Microbiome in Individuals With Major Depressive Disorder vs Control Individuals. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(6):597-609.
99. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623-32.
100. Zhang Q, Chen B, Zhang J, Dong J, Ma J, Zhang Y, et al. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: results from a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):477.
101. Liu L, Zhu G. Gut-Brain Axis and Mood Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9:223.
102. Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, Weng P, Bohorquez DV. Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. *Annu Rev Neurosci*. 2020;43:337-53.
103. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264-76.
104. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;144(1):36-49.
105. Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp Pract* (1995). 1999;34(7):31-2, 5-8, 41-2 passim.
106. Furness JB. The enteric nervous system: normal functions and enteric neuropathies. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20 Suppl 1:32-8.
107. Costa M, Brookes SJ, Steele PA, Gibbins I, Burcher E, Kandiah CJ. Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. *Neuroscience*. 1996;75(3):949-67.
108. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2007;132(1):397-414.
109. Powley TL. Vagal input to the enteric nervous system. *Gut*. 2000;47 Suppl 4(Suppl 4):iv30-2; discussion iv6.
110. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569-73.
111. Castro-Sanchez P, Martin-Villa JM. Gut immune system and oral tolerance. *Br J Nutr*. 2013;109 Suppl 2:S3-11.

112. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-12.
113. SM OM, Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome and childhood diseases: Focus on brain-gut axis. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(4):296-313.
114. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014;34(46):15490-6.
115. Wang YN, Meng XC, Dong YF, Zhao XH, Qian JM, Wang HY, et al. Effects of probiotics and prebiotics on intestinal microbiota in mice with acute colitis based on 16S rRNA gene sequencing. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(15):1833-42.
116. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
117. Kennedy RJ, Kirk SJ, Gardiner KR. Mucosal barrier function and the commensal flora. *Gut*. 2002;50(3):441-2.
118. Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(5):711-24.
119. Shi J, Wang Y, Cheng L, Wang J, Raghavan V. Gut microbiome modulation by probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics: a novel strategy in food allergy prevention and treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(17):5984-6000.
120. Soemarie YB, Milanda T, Barliana MI. Fermented Foods as Probiotics: A Review. *J Adv Pharm Technol Res*. 2021;12(4):335-9.
121. Bischoff SC. *Probiotika, Präbiotika und Synbiotika*. 1 ed: Thieme; 2009.
122. Reiter A, Bengesser SA, Hauschild AC, Birkl-Toglhofner AM, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder-Preliminary Results of the PROVIT Study. *Nutrients*. 2020;12(9).
123. Klein G, Pack A, Bonaparte C, Reuter G. Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol*. 1998;41(2):103-25.
124. Stiles ME, Holzapfel WH. Lactic acid bacteria of foods and their current taxonomy. *Int J Food Microbiol*. 1997;36(1):1-29.

125. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics--A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 2004;96(3):219-33.
126. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD006095.
127. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(2):300-10.
128. Bron PA, van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat Rev Microbiol.* 2011;10(1):66-78.
129. Rizzello V, Bonaccorsi I, Dongarra ML, Fink LN, Ferlazzo G. Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:473097.
130. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of Probiotic Administration on Serum C-Reactive Protein Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Nutrients.* 2017;9(1).
131. Noshadi N, Heidari M, Naemi Kermanshahi M, Zarezadeh M, Sanaie S, Ebrahimi-Mameghani M. Effects of Probiotics Supplementation on CRP, IL-6, and Length of ICU Stay in Traumatic Brain Injuries and Multiple Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:4674000.
132. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164-74.
133. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1260-7.
134. Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients.* 2021;13(3).

135. Sanaie S, Ebrahimi-Mameghani M, Hamishehkar H, Mojtahedzadeh M, Mahmoodpoor A. Effect of a multispecies probiotic on inflammatory markers in critically ill patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci*. 2014;19(9):827-33.
136. Den H, Dong X, Chen M, Zou Z. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(4):4010-39.
137. Rose EC, Odle J, Blikslager AT, Ziegler AL. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13).
138. Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, Platzer M, Queissner R, Birner A, et al. Probiotic Treatment in Individuals with Euthymic Bipolar Disorder: A Pilot-Study on Clinical Changes and Compliance. *Neuropsychobiology*. 2020;79(1):71-9.
139. Tanida M, Yamano T, Maeda K, Okumura N, Fukushima Y, Nagai K. Effects of intraduodenal injection of *Lactobacillus johnsonii* La1 on renal sympathetic nerve activity and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Neurosci Lett*. 2005;389(2):109-14.
140. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1132-9.
141. Romao da Silva LF, de Oliveira Y, de Souza EL, de Luna Freire MO, Braga VA, Magnani M, et al. Effects of probiotic therapy on cardio-metabolic parameters and autonomic modulation in hypertensive women: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Food Funct*. 2020;11(8):7152-63.
142. Morkl S, Lackner S, Meinitzer A, Mangge H, Lehofer M, Halwachs B, et al. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *Eur J Nutr*. 2018;57(8):2985-97.
143. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019;38(2):522-8.
144. Akkash G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2016;32(3):315-20.

145. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:13-23.
146. Bowlby J. Attachment theory and its therapeutic implications. *Adolesc Psychiatry.* 1978;6:5-33.
147. Bowlby J. *Attachment and Loss: Vol.1 Attachment.* 2nd ed. New York: NY: Basic Books; 1982.
148. Ainsworth MD, Bell SM. Attachment, exploration, and separation: illustrated by the behavior of one-year-olds in a strange situation. *Child Dev.* 1970;41(1):49-67.
149. Bowlby J. The bowlby-ainsworth attachment theory. *Behavioral and brain sciences.* 1979;2(4):637-8.
150. Marganska A, Gallagher M, Miranda R. Adult attachment, emotion dysregulation, and symptoms of depression and generalized anxiety disorder. *Am J Orthopsychiatry.* 2013;83(1):131-41.
151. Ben-Israel Y, Shadach E, Levy S, Sperber A, Aizenberg D, Niv Y, et al. Possible Involvement of Avoidant Attachment Style in the Relations Between Adult IBS and Reported Separation Anxiety in Childhood. *Stress Health.* 2016;32(5):463-71.
152. Bowlby R. Fifty years of attachment theory. *Fifty years of attachment theory:* Routledge; 2018. p. 11-26.
153. Bartholomew K, Horowitz LM. Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. *J Pers Soc Psychol.* 1991;61(2):226-44.
154. Cooke JE, Kochendorfer LB, Stuart-Parrigon KL, Koehn AJ, Kerns KA. Parent-child attachment and children's experience and regulation of emotion: A meta-analytic review. *Emotion.* 2019;19(6):1103-26.
155. Doyle C, Cicchetti D. From the Cradle to the Grave: The Effect of Adverse Caregiving Environments on Attachment and Relationships Throughout the Lifespan. *Clin Psychol (New York).* 2017;24(2):203-17.
156. Mikulincer M, Shaver PR. *Attachment in adulthood: Structure, dynamics, and change:* Guilford Publications; 2010.
157. Zhang X, Li J, Xie F, Chen X, Xu W, Hudson NW. The relationship between adult attachment and mental health: A meta-analysis. *J Pers Soc Psychol.* 2022;123(5):1089-137.
158. Kidd T, Poole L, Ronaldson A, Leigh E, Jahangiri M, Steptoe A. Attachment anxiety predicts depression and anxiety symptoms following coronary artery bypass graft surgery. *Br J Health Psychol.* 2016;21(4):796-811.

159. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M, Forbes D, Felmingham KL, Silove D, et al. Separation from parents during childhood trauma predicts adult attachment security and post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* 2017;47(11):2028-35.
160. Mikulincer M, Shaver PR. An attachment perspective on psychopathology. *World Psychiatry.* 2012;11(1):11-5.
161. Konrath SH, Chopik WJ, Hsing CK, O'Brien E. Changes in adult attachment styles in American college students over time: a meta-analysis. *Pers Soc Psychol Rev.* 2014;18(4):326-48.
162. Fraley RC, Roisman GI, Booth-LaForce C, Owen MT, Holland AS. Interpersonal and genetic origins of adult attachment styles: a longitudinal study from infancy to early adulthood. *J Pers Soc Psychol.* 2013;104(5):817-38.
163. Zhang F, Labouvie-Vief G. Stability and fluctuation in adult attachment style over a 6-year period. *Attach Hum Dev.* 2004;6(4):419-37.
164. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):666-73.
165. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry.* 2014;19(2):146-8.
166. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20(9):509-18.
167. Aatsinki AK, Lahti L, Uusitupa HM, Munukka E, Keskitalo A, Nolvi S, et al. Gut microbiota composition is associated with temperament traits in infants. *Brain Behav Immun.* 2019;80:849-58.
168. Leclercq S, Mian FM, Stanisz AM, Bindels LB, Cambier E, Ben-Amram H, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nat Commun.* 2017;8:15062.
169. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3047-52.
170. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron.* 2019;101(2):246-59 e6.

171. Bifulco A, Kwon J, Jacobs C, Moran PM, Bunn A, Beer N. Adult attachment style as mediator between childhood neglect/abuse and adult depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006;41(10):796-805.
172. Bifulco A, Moran PM, Ball C, Bernazzani O. Adult attachment style. I: Its relationship to clinical depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(2):50-9.
173. Mikulincer M, P RS. Enhancing the "Broaden and Build" Cycle of Attachment Security in Adulthood: From the Laboratory to Relational Contexts and Societal Systems. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6).
174. MacDonald K, MacDonald TM, Brune M, Lamb K, Wilson MP, Golshan S, et al. Oxytocin and psychotherapy: a pilot study of its physiological, behavioral and subjective effects in males with depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(12):2831-43.
175. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science.* 2008;322(5903):900-4.
176. Hara Y, Ago Y, Higuchi M, Hasebe S, Nakazawa T, Hashimoto H, et al. Oxytocin attenuates deficits in social interaction but not recognition memory in a prenatal valproic acid-induced mouse model of autism. *Horm Behav.* 2017;96:130-6.
177. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305-12.
178. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(9):524-38.
179. Campbell A. Oxytocin and human social behavior. *Pers Soc Psychol Rev.* 2010;14(3):281-95.
180. Kemp AH, Quintana DS, Kuhnert R-L, Griffiths K, Hickie IB, Guastella AJ. Oxytocin increases heart rate variability in humans at rest: implications for social approach-related motivation and capacity for social engagement. *PloS one.* 2012;7(8):e44014.
181. Boeckxstaens G. The clinical importance of the anti-inflammatory vagovagal reflex. *Handbook of clinical neurology.* 117: Elsevier; 2013. p. 119-34.
182. Matsuura T, Motojima Y, Kawasaki M, Ohnishi H, Sakai A, Ueta Y. [Relationship Between Oxytocin and Pain Modulation and Inflammation]. *J UOEH.* 2016;38(4):325-34.
183. Cardoso C, Ellenbogen MA, Orlando MA, Bacon SL, Joober R. Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: a dose-response study. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(3):399-407.

184. Iwasaki Y, Maejima Y, Suyama S, Yoshida M, Arai T, Katsurada K, et al. Peripheral oxytocin activates vagal afferent neurons to suppress feeding in normal and leptin-resistant mice: a route for ameliorating hyperphagia and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308(5):R360-9.
185. Eriksson M, Bjorkstrand E, Smedh U, Alster P, Matthiesen AS, Uvnas-Moberg K. Role of vagal nerve activity during suckling. Effects on plasma levels of oxytocin, prolactin, VIP, somatostatin, insulin, glucagon, glucose and of milk secretion in lactating rats. *Acta Physiol Scand*. 1994;151(4):453-9.
186. Erdman SE, Poutahidis T. Microbes and Oxytocin: Benefits for Host Physiology and Behavior. *Int Rev Neurobiol*. 2016;131:91-126.
187. Ibrahim YM, Kearny SM, Levkovich T, Springer A, Mirabal S, Poutahidis T, et al. Maternal Gut Microbes Control Offspring Sex and Survival. *Journal of Probiotics & Health*. 2014;2:120.
188. Kong Q, Wang B, Tian P, Li X, Zhao J, Zhang H, et al. Daily intake of *Lactobacillus* alleviates autistic-like behaviors by ameliorating the 5-hydroxytryptamine metabolic disorder in VPA-treated rats during weaning and sexual maturation. *Food Funct*. 2021;12(6):2591-604.
189. Varian BJ, Poutahidis T, DiBenedictis BT, Levkovich T, Ibrahim Y, Didyk E, et al. Microbial lysate upregulates host oxytocin. *Brain Behav Immun*. 2017;61:36-49.
190. Surzenko N, Pjetri E, Munson CA, Friday WB, Hauser J, Mitchell ES. Prenatal exposure to the probiotic *Lactococcus lactis* decreases anxiety-like behavior and modulates cortical cytoarchitecture in a sex specific manner. *PLoS One*. 2020;15(7):e0223395.
191. Narmaki E, Borazjani M, Ataie-Jafari A, Hariri N, Doost AH, Qorbani M, et al. The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2022;25(5):963-75.
192. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 1995;118 (Pt 1):279-306.
193. Windle RJ, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology*. 1997;138(7):2829-34.
194. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*. 2005;25(49):11489-93.

195. de Oliveira DC, Chagas MH, Garcia LV, Crippa JA, Zuardi AW. Oxytocin interference in the effects induced by inhalation of 7.5% CO₂ in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(4):378-85.
196. Neumann ID, Slattery DA. Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biol Psychiatry*. 2016;79(3):213-21.
197. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*. 2003;54(12):1389-98.
198. Mickelson KD, Kessler RC, Shaver PR. Adult attachment in a nationally representative sample. *J Pers Soc Psychol*. 1997;73(5):1092-106.
199. Pedersen CA, Vadlamudi SV, Boccia ML, Amico JA. Maternal behavior deficits in nulliparous oxytocin knockout mice. *Genes Brain Behav*. 2006;5(3):274-81.
200. Cyranowski JM, Hofkens TL, Frank E, Seltman H, Cai HM, Amico JA. Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women. *Psychosom Med*. 2008;70(9):967-75.
201. Parker KJ, Kenna HA, Zeitzer JM, Keller J, Blasey CM, Amico JA, et al. Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression. *Psychiatry Res*. 2010;178(2):359-62.
202. Costa B, Pini S, Gabelloni P, Abelli M, Lari L, Cardini A, et al. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(10):1506-14.
203. Morkl S, Narrath M, Schlotmann D, Sallmutter M-T, Pilz R, Lackner HK, et al. Multi-Strain Probiotic Omnibiotic-SR enhances vagal nerve function - results of a randomized controlled trial in patients with depression and healthy controls. *Gut Microbes* (submitted). 2024.
204. Kong XJ, Liu J, Liu K, Koh M, Sherman H, Liu S, et al. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2021;13(5).
205. Sherman HT, Liu K, Kwong K, Chan ST, Li AC, Kong XJ. Carbon monoxide (CO) correlates with symptom severity, autoimmunity, and responses to probiotics treatment in a cohort of children with autism spectrum disorder (ASD): a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):536.
206. Institut Allergosan. OMNi-BiOTiC® STRESS Repair Information [Internet] 2024 [Available from: <https://www.omni-biotic.com/de-at/produkt/omni-biotic-stress-repair/>].

207. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
208. Teixeira RCR, Ferreira JHBP, Howat-Rodrigues ABC. Collins and Read Revised Adult Attachment Scale (RAAS) validity evidences. *Psico*. 2019;50(2):295-67.
209. Schmidt S, Strauss B, Höger D, Brähler E. Die Adult Attachment Scale – teststatistische Prüfung und Validierung einer deutschen Version. *PPmP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie*, 54(09/10), 375-382. 2004.
210. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588-97.
211. Novus Biologicals, Bio-Techne. Product Information & ELISA Manual Oxytocin ELISA Kit (Colorimetric) NBP2-80261 2024 [zitiert am 20.10.2024]. Available from: https://resources.novusbio.com/manual/NBP2-80261-Manual.pdf?_ga=2.119996488.1562916071.1733230699-1437865534.1733158198.
212. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011;105(5):755-64.
213. Bozdoğan FBK, Kabaran S, Tazeoğlu A. Effect of Probiotic Supplementation on Maternal Depression, Anxiety and Attachment in Gestational Diabetes by Improving Mediterranean Diet Quality: A Randomized Controlled Trial. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2024.
214. Cloitre M, Stovall-McClough C, Zorbas P, Charuvastra A. Attachment organization, emotion regulation, and expectations of support in a clinical sample of women with childhood abuse histories. *J Trauma Stress*. 2008;21(3):282-9.
215. Ciechanowski P, Sullivan M, Jensen M, Romano J, Summers H. The relationship of attachment style to depression, catastrophizing and health care utilization in patients with chronic pain. *Pain*. 2003;104(3):627-37.
216. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763-81.
217. Morkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Curr Nutr Rep*. 2020;9(3):171-82.

218. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170(4):1179-88.
219. Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut*. 2007;56(11):1522-8.
220. Bozdoğan FBK, Kabaran S, Tazeoğlu A. Effect of Probiotic Supplementation on Maternal Depression, Anxiety and Attachment in Gestational Diabetes by Improving Mediterranean Diet Quality: A Randomized Controlled Trial. *CEOG*. 2024;51(11).
221. Jiang HY, Zhang X, Yu ZH, Zhang Z, Deng M, Zhao JH, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 2018;104:130-6.
222. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-94.
223. Butler MI, Bastiaanssen TFS, Long-Smith C, Morkl S, Berding K, Ritz NL, et al. The gut microbiome in social anxiety disorder: evidence of altered composition and function. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):95.
224. Butler MI, Morkl S, Sandhu KV, Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Sante Mentale : que Devrions-Nous dire a nos Patients? *Can J Psychiatry*. 2019;64(11):747-60.
225. Eskandarzadeh S, Effatpanah M, Khosravi-Darani K, Askari R, Hosseini AF, Reisian M, et al. Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci*. 2021;24(2):102-8.
226. Del Giudice M. Sex differences in romantic attachment: a meta-analysis. *Pers Soc Psychol Bull*. 2011;37(2):193-214.
227. Fraley RC, Gillath O, Deboeck PR. Do life events lead to enduring changes in adult attachment styles? A naturalistic longitudinal investigation. *J Pers Soc Psychol*. 2021;120(6):1567-606.
228. Asselmann E, Klimstra TA, Denissen JJA. Unraveling Resilience: Personality Predicts Exposure and Reaction to Stressful Life Events. *Personality Science*. 2021;2(1):e6055.

229. Petrowski K, Berth H, Beiling P, Renner V, Probst T. Patient's and the Therapist's Attachment Representations, Attachment to Therapists, and Self-Esteem-Change Through Psychotherapy. *Front Psychol.* 2021;12:711296.
230. Levy KN, Kivity Y, Johnson BN, Gooch CV. Adult attachment as a predictor and moderator of psychotherapy outcome: A meta-analysis. *J Clin Psychol.* 2018;74(11):1996-2013.
231. Chopik WJ, Edelstein RS, Grimm KJ. Longitudinal changes in attachment orientation over a 59-year period. *J Pers Soc Psychol.* 2019;116(4):598-611.
232. Cowan CSM, Hoban AE, Ventura-Silva AP, Dinan TG, Clarke G, Cryan JF. Gutsy Moves: The Amygdala as a Critical Node in Microbiota to Brain Signaling. *Bioessays.* 2018;40(1).
233. O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience.* 2014;277:885-901.
234. Dangoor I, Stanic D, Reshef L, Pesic V, Gophna U. Specific Changes in the Mammalian Gut Microbiome as a Biomarker for Oxytocin-Induced Behavioral Changes. *Microorganisms.* 2021;9(9).
235. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):227.
236. Lin J, Zhang Y, Wang K, Wang J, Kou S, Chen K, et al. The effect and safety of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2023;62(7):2709-21.
237. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2016;8(8).
238. Coconnier-Polter MH, Lievin-Le Moal V, Servin AL. A *Lactobacillus acidophilus* strain of human gastrointestinal microbiota origin elicits killing of enterovirulent *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium by triggering lethal bacterial membrane damage. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(10):6115-20.
239. Vemuri R, Shinde T, Shastri MD, Perera AP, Tristram S, Martoni CJ, et al. A human origin strain *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 exhibits superior in vitro probiotic efficacy in comparison to plant or dairy origin probiotics. *Int J Med Sci.* 2018;15(9):840-8.

240. Marteau P, Guyonnet D, Lafaye de Micheaux P, Gelu S. A randomized, double-blind, controlled study and pooled analysis of two identical trials of fermented milk containing probiotic *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 in healthy women reporting minor digestive symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(4):331-e252.
241. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27(1):24-31.
242. Baranyi A, Meinitzer A, Breitenecker RJ, Amouzadeh-Ghadikolai O, Stauber R, Rothenhausler HB. Quinolinic Acid Responses during Interferon-alpha-Induced Depressive Symptomatology in Patients with Chronic Hepatitis C Infection - A Novel Aspect for Depression and Inflammatory Hypothesis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137022.
243. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2018;228:13-9.
244. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients With Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(8):842-7.
245. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):227-39.
246. McGovern AS, Hamlin AS, Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome. *Aust N Z J Psychiatry.* 2019;53(12):1151-66.
247. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48.
248. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: Adjunctive vs. Stand-Alone Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(4).
249. Ait Chait Y, Mottawea W, Tompkins TA, Hammami R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. *Sci Rep.* 2020;10(1):17878.
250. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Front Neurosci.* 2019;13:1361.
251. Ionescu DF, Niciu MJ, Richards EM, Zarate CA, Jr. Pharmacologic treatment of dimensional anxious depression: a review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2014;16(3).

252. Munkholm K, Paludan-Muller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(6):e024886.
253. Li G, Li Y, Lam AIF, Tang W, Seedat S, Barbui C, et al. Understanding the protective effect of social support on depression symptomatology from a longitudinal network perspective. *BMJ Ment Health*. 2023;26(1).
254. Acoba EF. Social support and mental health: the mediating role of perceived stress. *Front Psychol*. 2024;15:1330720.
255. Probst T, Budimir S, Pieh C. Depression in and after COVID-19 lockdown in Austria and the role of stress and loneliness in lockdown: A longitudinal study. *J Affect Disord*. 2020;277:962-3.
256. Kim CS, Shin GE, Cheong Y, Shin JH, Shin DM, Chun WY. Experiencing social exclusion changes gut microbiota composition. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):254.
257. Ravitz P, Maunder R, Hunter J, Sthankiya B, Lancee W. Adult attachment measures: a 25-year review. *J Psychosom Res*. 2010;69(4):419-32.
258. Hesse E. The Adult Attachment Interview: Protocol, method of analysis, and empirical studies. *Handbook of attachment: Theory, research, and clinical applications*, 2nd ed. New York, NY, US: The Guilford Press; 2008. p. 552-98.
259. Ehrental JC, Dinger U, Lamla A, Funken B, Schauenburg H. [Evaluation of the German version of the attachment questionnaire "Experiences in Close Relationships--Revised" (ECR-RD)]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2009;59(6):215-23.
260. Fraley RC, Waller NG, Brennan KA. An item response theory analysis of self-report measures of adult attachment. *J Pers Soc Psychol*. 2000;78(2):350-65.
261. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom*. 2003;72(2):61-70.
262. Lopez-Arjona M, Botia M, Martinez-Subiela S, Ceron JJ. Oxytocin measurements in saliva: an analytical perspective. *BMC Vet Res*. 2023;19(1):96.
263. Noble RE. Depression in women. *Metabolism*. 2005;54(5 Suppl 1):49-52.
264. Islam RM, Bell RJ, Berk M, Handelsman DJ, McNeil JJ, Wolfe R, et al. Associations between low sex hormone concentrations and depression in older women: An observational study. *Maturitas*. 2023;176:107822.
265. Bekku N, Yoshimura H. Animal model of menopausal depressive-like state in female mice: prolongation of immobility time in the forced swimming test following ovariectomy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;183(3):300-7.

266. Platt JM, Bates L, Jager J, McLaughlin KA, Keyes KM. Is the US Gender Gap in Depression Changing Over Time? A Meta-Regression. *Am J Epidemiol*. 2021;190(7):1190-206.
267. Streb J, Ruppel E, Moller-Leimkuhler AM, Busselmann M, Franke I, Dudeck M. Gender-Specific Differences in Depressive Behavior Among Forensic Psychiatric Patients. *Front Psychol*. 2021;12:639191.
268. Lopes CM, de Jesus Monteiro CS, Duarte AP, Dos Santos JL. Probiotics and Prebiotics for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(21).
269. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716-29.
270. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605-16.
271. Spacova I, Binda S, Ter Haar JA, Henoud S, Legrain-Raspaud S, Dekker J, et al. Comparing technology and regulatory landscape of probiotics as food, dietary supplements and live biotherapeutics. *Front Microbiol*. 2023;14:1272754.
272. Carlo AD, Barnett BS, Unutzer J. Harnessing Collaborative Care to Meet Mental Health Demands in the Era of COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(4):355-6.
273. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol*. 2022;13:999001.
274. Reid G, Kort R, Alvarez S, Bourdet-Sicard R, Benoit V, Cunningham M, et al. Expanding the reach of probiotics through social enterprises. *Benef Microbes*. 2018;9(5):707-15.
275. Sobko T, Liang S, Cheng WHG, Tun HM. Impact of outdoor nature-related activities on gut microbiota, fecal serotonin, and perceived stress in preschool children: the Play&Grow randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):21993.
276. Khine WWT, Voong ML, Ng TKS, Feng L, Rane GA, Kumar AP, et al. Mental awareness improved mild cognitive impairment and modulated gut microbiome. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(23):24371-93.
277. Tache Y, Larauche M, Yuan PQ, Million M. Brain and Gut CRF Signaling: Biological Actions and Role in the Gastrointestinal Tract. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(1):51-71.

278. Yao Y, Guo D, Lu TS, Liu FL, Huang SH, Diao MQ, et al. Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2024;335:115886.
279. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol.* 2015;29(1):57-68.