

Diplomarbeit

**Der Einfluss von fäkaler Mikrobiota Transplantation
(FMT) auf psychiatrische Symptome bei PatientInnen
mit Colon irritabile**

eingereicht von
Josef Twickler

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Univ. Klinik für Psychiatrie und psychotherapeutische
Medizin**

unter der Anleitung von
Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Sabrina Mörkl
und
Dr.med.univ. Jolana Wagner-Skacel

München, 13.01.2023

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.

München, am 13.01.2023

Josef Twickler eh.

Danksagung

Vielen lieben Dank an meine Betreuerinnen und an meine Familie, meinem Fels in der Brandung.

DANKSAGUNG	3
ABKÜRZUNGEN.....	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	8
ABSTRACT	10
ZUSAMMENFASSUNG	11
1. EINLEITUNG	12
1.1 REIZDARMSYNDROM.....	12
1.1.1 <i>Epidemiologie</i>	13
1.1.2 <i>Ätiologie und Pathogenese</i>	14
1.1.3 <i>Klinik und Verlauf</i>	15
1.2 MIKROBIOM UND IBS.....	17
1.2.1 <i>Aufbau und Erfassung des Darmmikrobioms</i>	17
1.2.2 <i>Mikrobiota-Alterationen bei IBS</i>	18
1.3 PSYCHISCHE SYMPTOME UND KOMORBIDITÄTEN BEI IBS	19
1.4 BEHANDLUNG VON IBS	20
1.4.1 <i>Lifestylemodifikation</i>	20
1.4.2 <i>Pharmakologische Therapie</i>	21
1.4.2.1 <i>Probiotika & Präbiotika</i>	21
1.4.2.2 <i>Antibiotika</i>	22
1.4.2.3 <i>Opioidrezeptor Modulatoren</i>	22
1.4.2.4 <i>Spasmolytika</i>	23
1.4.2.5 <i>Neuromodulatoren</i>	23
1.4.3 <i>Komplementäre Therapieformen</i>	24
1.4.4 <i>Chirurgische Therapie</i>	24
1.4.5 <i>Fäkale Mikrobiotransplantation</i>	24
1.6 HYPOTHESE & FRAGESTELLUNG	25
2. MATERIAL UND METHODEN	25
2.1 PATIENTEN.....	25
2.1.1 <i>Einschlusskriterien</i>	25
2.1.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	25
2.2 FÄKALE MIKROBIOTA TRANSPLANTATION	26
2.2.1 <i>Spenderauswahl</i>	26
2.2.2 <i>Stuhlvorbereitung</i>	27
2.2.3 <i>Stuhlübertragung</i>	28
2.2.4 <i>Sicherheitsaspekte</i>	28
2.3 FRAGEBÖGEN	29
2.3.1 <i>Beck Depressions Inventar (BDI)</i>	29
2.3.2 <i>Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)</i>	31
2.3.3 <i>State-Trait-Angstinventar (STAI)</i>	32
2.3.4 <i>Schmerzfragebogen</i>	33
2.3.5 <i>Operationalisierte psychodynamische Diagnostik (OPD)</i>	33
2.3.6 <i>Fragebogen zu physischen Symptomen (PSI-18)</i>	33
2.3.7 <i>Beck Angst Inventar (BAI)</i>	34
2.3.8 <i>Chronic Pain Grade Questionnaire (CPGQ)</i>	35
2.4 STATISTIK	36
3. ERGEBNISSE	36
4. DISKUSSION.....	40
4.1 AKTUELLE WISSENSCHAFTLICHE LITERATUR.....	40

4.1.1 Tierversuche	40
4.1.2 Klinische Studien.....	42
4.1.3 FMT und weitere psychiatrische Symptome	47
4.1.3 Gender- bzw. Geschlechtsaspekte	48
4.2. LIMITATIONEN & REFLEXION DER ANGEWANDTEN METHODIK	49
4.2.1 Stichprobengröße.....	49
4.2.2 FMT	49
4.2.3 Fragebögen.....	51
4.3 KLINISCHE IMPLIKATIONEN/FAZIT FÜR DIE PRAXIS	52
4.4 DIE ZUKUNFT DER FMT IN DER PSYCHIATRIE	53
5. LITERATURVERZEICHNIS	55

Abkürzungen

16S rRNA	16S ribosomale Ribonukleinsäure
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
AE	unerwünschtes Ereignis
ASD	Autismus-Spektrum-Störung
BAI	Beck Angst Inventar
BDI	Beck Depressions Inventar
BMI	Body-Mass-Index
BSFS	Bristol stool form scale
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i>
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CMV	Zytomegalievirus
CPGO	Chronic Pain Grade Questionnaire
EPI	Eysenck Persönlichkeitsfragebogen
FIS	Fatigue Impact Scale
FMT	Fäkale Mikrobiota Transplantation
FODMAPs	Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM-A	Hamilton Angst Skala
HAV	Hepatitis A Virus
HBc-AK	Hepatitis B Kernantikörper
HBs-Ag	Hepatitis B Oberflächenantigen
HBs-AK	Hepatitis B Oberflächenantikörper
HCV-AK	Hepatitis C Antikörper

HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
i.v.	intravasal
IBS	irritable bowel syndrome, Colon irritabile
IBS-QOL	Irritable bowel syndrome quality of life instrument
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System
Ig	Immunglobulin
HAM-D	Hamilton Depressions Skala
MOCI	Maudsley Obsessive Compulsive Inventory
MRSA	Multiresistenter Staphylococcus aureus
OPD	Operationalisierte psychodynamische Diagnostik
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PSI	Physical Symptoms Inventory
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RDS	Reizdarmsyndrom
RDS-D	Diarrhödominantes Reizdarmsyndrom
RDS-M	Reizdarmsyndrom des Mischtyps
RDS-O	Obstipationsdominantes Reizdarmsyndrom
SCI	Rückenmarksverletzung (spinal cord injury)
SIBO	Dünndarmfehlbesiedelung (small intestinal bacterial overgrowth)
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
STAI	State-Trait-Angstinventar
TPPH	Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prävalenz des Reizdarmsyndroms weltweit nach (1) N/A= keine Angabe. IBS= irritable bowel syndrome. 13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Auswahl an probiotischen Stämmen mit laut Studien positivem Effekt auf Reizdarmpatient*innen (5).....	22
Tabelle 2 Voruntersuchung des Spenders. (CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung, IBS = Reizdarmsyndrom, HAV-IgM = Hepatitis A Virus Immunglobulin M, HBV-Ag = Hepatitis B Virus Antigen, HBc-AK = Hepatitis B Kernantikörper, HCV-AK IgG = Hepatitis C Virus Antikörper Immunglobulin G, HIV = humanes Immundefizienz-Virus, TPPH = Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination, EHEC = enterohämorrhagischer Escherichia coli).....	27
Tabelle 3 Cut-off Werte BDI	30
Tabelle 4 Antwortmöglichkeiten State - STAI	32
Tabelle 5 Antwortmöglichkeiten Trait - STAI	32
Tabelle 6 Antwortmöglichkeiten PSI-18.....	34
Tabelle 7 BAI Antwortmöglichkeiten.....	34
Tabelle 8 Stadieneinteilung und klinische Interpretation CPGQ (74).....	35
Tabelle 9 Überblick Charakteristika Proband*innen: Alter in Jahren, IBS-Subtyp, Körpergröße, Körpergewicht, Geburtsmodus (V = vaginal, S = Sectio, U = unbekannt), Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Bristol stool form scale (BSFS), Stuhlfrequenz. (PNP = Polyneuropathie ,TE = Tonsilektomie NNH = Nasennebenhöhle , NA = nicht verfügbar)	37
Tabelle 10 Proband*innencharakteristika: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD), (BMI = Bodymassindex)	38
Tabelle 11 Mittelwerte der Fragebögen zum Testzeitpunkt 1,2 und 3. Die in Klammern stehenden Werte beschreiben die Standardabweichung (BDI = Beck Depression Inventar, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, STAIG-G = State-Trade-Angstinventar, FB = Fragebogen, OPD-SFK = Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik – Strukturfragebogen, PSI = Physical Symptoms Inventory, BAI = Becks Angst Inventar, CPGQ = Chronic Pain Grade Questionnaire)	38

Tabelle 12 Vergleich der Mittelwerte zum Testzeitpunkt 1 und 3. Die in Klammern stehenden Werte beschreiben die Standardabweichung (BDI = Beck Depression Inventar, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, STAIG-G = State-Traute-Angstinventar, FB = Fragebogen, OPD-SFK = Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik – Strukturfragebogen, PSI = Physical Symptoms Inventory, BAI = Becks Angst Inventar, CPGO = Chronic Pain Grade Questionnaire)

..... 39

Abstract

BACKGROUND: The exact pathogenesis of many psychiatric diseases is still unclear despite the immense progress in research. However, it gets increasingly evident that extended attention should be paid to the gut, the gut-brain axis and consequently the bacterial colonization of the gut (microbiome). The present study addresses the question of whether patients with irritable bowel syndrome (IBS) who have received fecal microbiota transplantation (FMT), i.e. a transfer of stool from healthy donors, also show a change in psychological symptoms.

METHODS: Case descriptions of 12 IBS patients were included. To quantify and objectify psychological and somatic symptoms, the following questionnaires were applied before and after FMT: Beck Depression Inventory (BDI), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI X1/X2), Schomacher Pain Questionnaire, OPD-Structural Questionnaire (OPD-SFK), Physical Symptoms Inventory (PSI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Chronic Pain Grade Questionnaire (CPGO). These tests were administered at three time points - screening, baseline, and the subsequent follow-up three months later.

RESULTS: In the OPD-SFK a significant improvement ($p=0.03$) could be found, but only in the placebo group. The remaining questionnaires could not show a significant change before and after stool transplantation.

DISCUSSION: Larger studies are needed to determine psychological effects of FMT.

Zusammenfassung

EINLEITUNG: Die genaue Pathogenese vieler psychiatrischer Krankheiten ist trotz des immensen Fortschritts in der Forschung noch ungeklärt. Es filtert sich jedoch immer mehr heraus, dass dem Darm, der Darm-Gehirn-Achse und folglich der bakteriellen Besiedelung des Darms (Mikrobiom) erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom, welche eine fäkale Mikrobiota Transplantation (FMT), also eine Übertragung von Stuhl gesunder Spender*innen erhalten haben, auch eine Veränderung psychischer Symptome festgestellt werden kann.

METHODEN: Fallbeschreibungen von 12 Reizdarmpatient*innen wurden in diese Arbeit miteinbezogen. Um psychische und somatische Symptome zu quantifizieren und objektivieren wurden folgende Fragebögen vor und nach FMT angewendet: Beck Depressions Inventar (BDI), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), State-Trait-Angstinventar (STAI X1/X2), Schmerzfragebogen nach Schomacher, OPD-Strukturfragebogen (OPD-SFK), Physical Symptoms Inventory (PSI), Beck-Angst-Inventar (BAI), Chronic Pain Grade Questionnaire (CPGO). Diese Tests wurden zu drei Zeitpunkten durchgeführt - Screening, Baseline und dem anschließenden Follow Up drei Monate später.

ERGEBNISSE: Im OPD-SFK konnte eine signifikante Verbesserung ($p=0.03$), jedoch nur in der Placebogruppe festgestellt werden. Die restlichen Fragebögen konnten vor und nach Stuhltransplantation keine signifikante Veränderung aufzeigen.

DISKUSSION: Größere Studien sind notwendig, um psychische Auswirkungen von FMT zu ermitteln.

1. Einleitung

1.1 Reizdarmsyndrom

Bauchschmerzen, Blähungen, Obstipation oder ein allgemeines Völlegefühl - vermutlich jeder Mensch hat in seinem Leben eines dieser Symptome erfahren. Nehmen diese Symptome jedoch überhand und werden anhaltend lebensbestimmend, kann die Ursache das irritable bowel syndrome (IBS), gängiger auch Reizdarmsyndrom (RDS) genannt, sein. Die Hälfte aller Patienten*innen mit Magen-Darm-Beschwerden leiden unter dieser Erkrankung (2). Somit erlebt ein erheblicher Anteil der weltweiten Bevölkerung Einschränkungen in sowohl psychischer als auch physischer Lebensqualität durch dieses Krankheitsbild (3, 4). Definiert wird das IBS zum einen nach der, momentan in Überarbeitung befindlichen, Reizdarm-S3-Leitlinie (5) durch die Erfüllung folgender drei Kriterien:

- Länger als drei Monate anhaltende Beschwerden, die von Patient*in und Ärzt*in auf den Darm bezogen werden und meist mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
- Relevante Einschränkungen der Lebensqualität
- Es liegen keine für andere Krankheitsbilder charakteristische Veränderungen vor, die für diese Symptome verantwortlich sind.

Zudem gibt es eine Unterteilung in drei Subtypen:

- Diarrhöbetont (RDS-D)
- Obstipationsbetont (RDS-O)
- Mischtyp (RDS-M)

Zum anderen durch die Erfüllung der Rom-IV-Kriterien (6) :

- wiederholte Bauchschmerzen, durchschnittlich einmal pro Woche und mit mindestens zwei der folgenden Kriterien assoziiert
- Zusammenhang mit der Stuhlentleerung
- assoziiert mit der Stuhlfrequenz

- assoziiert mit der Stuhlkonsistenz
- Auftreten der Symptomatik mindestens 6 Monate vor der Diagnose und über die letzten drei Monate anhaltend präsent

1.1.1 Epidemiologie

Einer Metastudie aus dem Jahr 2012 zufolge liegt die weltweite Prävalenz des Reizdarmsyndroms bei 11.2%, wobei ein solcher global errechneter Durchschnittswert laut der Rome Foundation, aufgrund der heterogenen und in ihrer Methodik stark variierenden Studien, nicht angebracht oder zielführend ist, jedoch ein Gefühl dafür gibt, wie weit verbreitete das IBS ist. Europäische Prävalenzwerte reichen z.B. meist von 5-10%. Für einen weltweiten Überblick siehe Abbildung 1 (1, 3, 4).

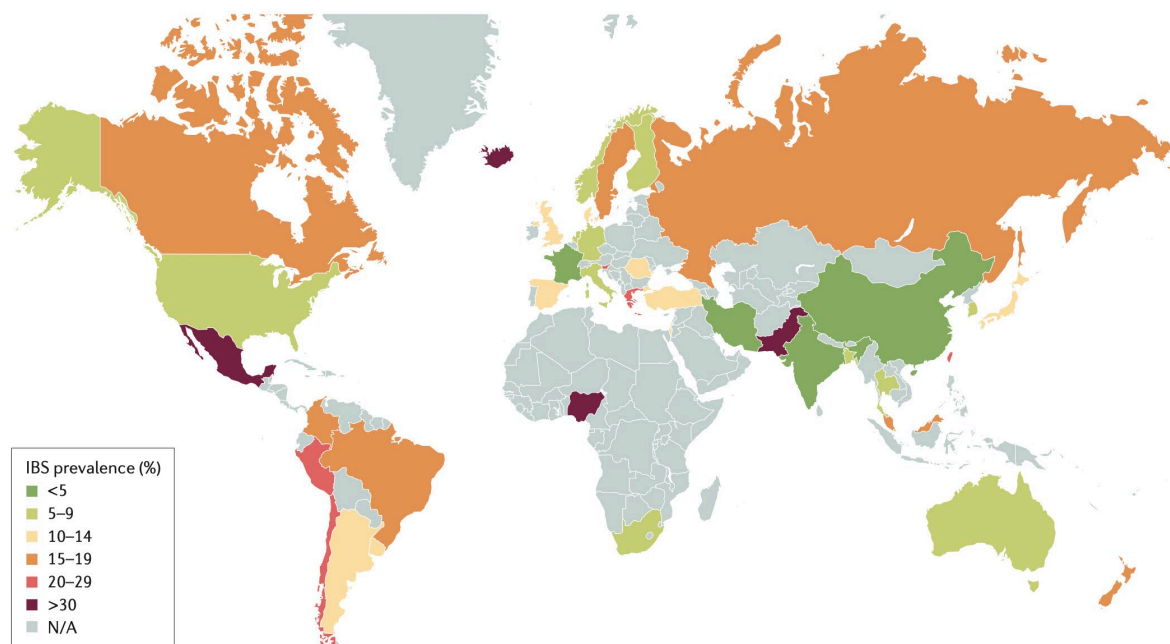


Abbildung 1 Prävalenz des Reizdarmsyndroms weltweit nach (1) N/A= keine Angabe. IBS= irritable bowel syndrome.

Beim RDS variiert die Zahl der Erkrankten jedoch nicht nur regional, sondern sind beispielsweise auch weibliche Patientinnen im Vergleich zu männlichen doppelt so oft betroffen. Ab dem 50. Lebensjahr nimmt die Prävalenz stetig ab (2, 3). Zu unterstreichen ist abschließend jedoch, dass all die vorangegangenen Zahlen mit Vorsicht zu genießen sind, da das IBS im Laufe der Zeit und in unterschiedlichen Kulturkreisen stark variierende Diagnosekriterien unterlag und in seiner Komplexität

die Abgrenzung, vor allem im klinischen Alltag, zu anderen „funktionellen Darmerkrankungen“ erschwert.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache und Entstehung des RDS konnte bis heute noch nicht gesichert werden. Wie bereits angedeutet gibt es jedoch Risikofaktoren bzw. auslösende Ereignisse die Hinweise auf die ungeklärte Pathogenese geben könnten. Psychischer Stress und Ärger verstärken beispielsweise die Symptomatik (siehe 1.3), während somatisch eine abgelaufene Darminfektion, Antibiotikaeinnahme oder auch eine Endometriose sowie die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht begünstigend für eine Manifestation sind und letztere zwei eine Störung der Darmfunktion hormonellen Ursprungs erahnen lassen können (1, 2). Folgend einige Faktoren, die mit der Pathogenese des IBS assoziiert sind (7):

- **Permeabilität des Darmepithels („leaky gut syndrom“)**

Ständig in Kontakt mit körperfremden Molekülen und Bakterien bildet das Darmepithel einen wichtigen Schutz vor dem Eindringen dieser. Im Epithel von IBS-Patienten konnten verbreiterte Interzellulärspalten, gelockerte Tight-Junctions und folglich Einwanderung von Immunzellen nachgewiesen werden. Ein direkter Bezug zur Symptombildung durch diese Vorgänge liegt nahe, da eine erhöhte Permeabilität mit IBS-typischen Beschwerden wie Diarrhöe und abdominalen Schmerzen verbunden ist. Als Ursache für die erhöhte Durchlässigkeit werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert: genetische Veranlagung, epigenetische Vorgänge, Dysbiose und Lebensmittelallergien (8, 9).

- **Immunaktivierung**

Zum einen vermutet man, dass durch den starken Risikofaktor, der infektiösen Gastroenteritis, eine immunologische Reaktion als Bestandteil der Pathogenese nahe liegt. Zum anderen führt die Einwanderung von Mastzellen, T-Lymphozyten und folglich Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen zu einer niedriggradigen Entzündung und der bereits erwähnten erhöhten Permeabilität (1, 10).

- **Dysbiose**

Ein Ungleichgewicht der bakteriellen Besiedelung des Darms wird mit dem RDS und dessen Symptomen assoziiert (11). Diese Thematik wird im Kapitel 1.2 eingehender erläutert.

- **Gallensäure**

Vorrangig IBS-D wird mit der Malabsorption aus dem Darmlumen oder der erhöhten Sekretion von Gallensäure in das Darmlumen verknüpft. Die dortige Ansammlung von Gallensäure führt zu erhöhter Permeabilität des Epithels, aber auch verstärkter intestinalen Motilität und somit Diarrhöe bzw. einem erhöhten Bristol-Stuhlform-Wert (BSFS) (12).

- **Viszerale Hypersensitivität**

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen, dass die viszerale und somatische Schmerzreaktion bei IBS-Patient*innen höher ausfiel als bei Kontrollgruppen. Hierbei wurden diverse Mechanismen wie erhöhte Aktivität durch Schmerzmediatoren, erhöhte Sensibilisierung von Rezeptoren und vermehrte Ansammlung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, welche Hypersensitivität begünstigen, erkannt (1).

- **Gastrointestinale Motilität**

Wie schon in einigen der vorangegangenen Punkten erwähnt liegt beim RDS eine Veränderung der gastrointestinalen Motilität und damit einhergehender Verlängerung (RDS-O) oder Verkürzung (RDS-D) der Transitzeit vor. Ein spezifisches pathologisches Motilitätsmuster konnte jedoch noch nicht festgestellt werden (5).

1.1.3 Klinik und Verlauf

Das klinische Bild des Reizdarmsyndroms ist breit gefächert und variabel. Die Essenz der Hauptsymptomatik kann hingegen kurz und knapp formuliert werden: Anhaltende Stuhlgangsveränderungen und damit assoziierte Schmerzen bzw. Beschwerden im Abdominalbereich. Die Diagnose ist nach den in Kapitel 1.1 beschriebenen Kriterien zu stellen. Weitere bzw. detailliertere Symptome sind zwar nicht zwingend notwendig für eine Diagnose, aber oft typisch und für das Verständnis der Krankheit sowie des Patienten und seiner Lebensqualitätseinschränkung von Bedeutung (1, 2) :

- Druckgefühl im Unterbauch

- Völlegefühl und hörbare Darmgeräusche
- Blähungen/Flatulenz
- Obstipation, Diarrhö
- unberechenbarer Stuhldrang, exzessives Pressen,
- Gefühl der unvollständigen Entleerung
- schafskotartiger Stuhl, Schleimbeimengungen
- ggf. Magenschmerzen, postprandiales Völlegefühl
- ggf. extragastrointestinale Symptome: chronische Müdigkeit, Fibromyalgien, Schlafstörungen, Gelenkschmerzen etc.

Folgende Symptome gelten als Alarmzeichen und sollten vor der Diagnose des IBS weitere diagnostische Verfahren nach sich ziehen, um andere Ursachen auszuschließen (1) :

- ungewollter Gewichtsverlust (>10% in 3 Monaten)
- blutiger Stuhl (ausgenommen Hämorrhoiden oder Analfissur)
- die Nachtruhe störende Symptome
- Fieber im Zusammenhang mit dem RDS
- Colorektaler Tumor, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) oder Zöliakie in der Familiengeschichte
- Neuauftreten der IBS-Symptomatik nach dem 50. Lebensjahr

Beim IBS handelt es sich grundsätzlich um eine chronische Erkrankung mit sehr variablem Verlauf und Formen. Einigen Studien zufolge haben nach sieben Jahren 55% der Patienten weiterhin RDS-Symptome, 21% zeigten eine Symptomminderung, die dann nicht mehr den ROME-I Kriterien entsprachen, und 13% wurden tatsächlich beschwerdefrei. Die Untersuchungsdauer dieser Studien betrug 5, 11 und 13 Jahre (13). Patient*innen die schon länger unter IBS leiden haben eine geringere Chance auf Besserung. Die Prognose ist somit abhängig von der Länge der Krankengeschichte, aber auch von permanentem Lebensstress. Über einen Zeitraum von sechs Monaten zeigten Patient*innen mit permanentem Lebensstress keine Besserung der Symptome, während 44% der Patienten ohne diese Belastung Verbesserung zeigten. Entgegen vielen Befürchtungen ist das RDS

nicht mit höherer Mortalität, der Entstehung von anderen gastrointestinalen oder anderen schweren Krankheiten vergesellschaftet (5).

1.2 Mikrobiom und IBS

Im menschlichen Verdauungssystem befinden, sich mit einer Zahl von über hundert Billionen, mehr Bakterien als die Gesamtzahl der eukaryotischen Zellen eines Menschen. Diese Bakterien machen 200g unseres Körpergewichts aus und lassen sich wiederum in über tausend Stämme untergliedern. Das genetische Material aller im Darm befindlichen Bakterien, Viren, Pilze und Archaea wird als Mikrobiom bezeichnet (14). Zusammen mit weiteren Mikroorganismen wie Archaeen, Viren und Fungi bilden sie die Gesamtheit der sogenannten Mikrobiota und sind für den menschlichen Metabolismus essenziell (15).

1.2.1 Aufbau und Erfassung des Darmmikrobioms

Bakterien werden anhand ihrer Taxonomie eingeteilt. Demnach kann die Domäne der Bacteria zunächst in Phyla und später in weitere untergeordnete Abteilungen, mit spezifischen Eigenschaften versehene „Klassen“, „Ordnungen“, „Familien“, „Gattungen“, und „Spezies“ unterteilt werden. Folgend wird dies am Beispiel des *Bifidobacterium longum (infantis)* dargestellt (16).

Domäne: *Bacteria*

Phylum: *Actinobacteria*

Klasse: *Actinobacteridae*

Ordnung: *Bifidobacteriales*

Familie: *Bifidobacteriaceae*

Gattung: *Bifidobacterium*

Spezies: *Bifidobacterium longum (infantis)*

Um die Mikroorganismen des Gastrointestinaltraktes (GIT) nun zu erfassen und vergleichbar zu machen sowie um Pathologien und neue Therapiemöglichkeiten zu erforschen benötigt es einer entsprechenden Technik. Da 60-70% der bekannten Bakterien nicht auf Nährmedien anwachsen reicht die klassische mikrobiologische Herangehensweise nicht aus (17). Dieser neu entstandenen Aufgabe, dem Erfassen der Gesamtheit der genomischen Information der Mikroorganismen eines

Biotops, widmet sich die Metagenomik. Hierbei stellt die 16S-Sequenzierungsmethode den Goldstandard dar. Dabei werden die, durch Stuhlprobe oder Koloskopie gewonnene Mikrobiotagene, die die 16 Svedberg Unit ribosomale Ribonukleinsäure (16S rRNA) kodieren und in den meisten Bakterien vorkommen, mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt, sequenziert, und auf spezifische Sequenzen untersucht (18). Durch diese detaillierte Erfassung des Mikrobioms können gesunde, also homöostatische, von pathologischen, also dysbiotischen, Kompositionen des Darmmikrobioms differenziert werden (19). Als Grundlage für diese Differenzierung ist das Wissen über die Zusammensetzung des Mikrobioms unabdingbar. Verschiedene Mikrobiome werden üblicherweise anhand von Alpha- und Beta-Diversität beschrieben. Die Alpha-Diversität ist das Maß der verschiedenen Arten von Mikroorganismen, die in einem Individuum bzw. einer entnommenen Probe nachgewiesen werden. Sie beschreibt somit die Artenvielfalt eines Biotops und wird auch als „Punktdiversität“ bezeichnet. Die Beta-Diversität bezeichnet hingegen die Variabilität zwischen den Individuen im gleichen Lebensraum bezüglich ihrer Mikroorganismen. Sie ist also ein Maß für den Unterschied in der Artenvielfalt (20).

1.2.2 Mikrobiota-Alterationen bei IBS

Die Assoziation zwischen Dysbalancen im gastrointestinalen Mikrobiom und IBS führte zu weiteren Forschungen, um zu verstehen, ob diese Alterationen Ursprung oder Folge der Erkrankung sind. Vielzählige Studien mit verschiedenen Methoden (quantitative PCR, 16S rRNA denaturierende Gradienten-Gelelektrophorese, phylogenetischen Microarrays, und 16S rRNA Gensequenzierung) und Probenarten (Stuhlproben, Bürstenabstrich der Duodenalen Mucosa und Kolon/Rektum Biopsien) wurden durchgeführt. Einige dieser Studien zeigten bei IBS-Patient*innen, im Vergleich zu gesunden Probanden, eine verminderte Alpha-Diversität (21-26). Während Kannan Ponnusamy et al. zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen (27). Vervier et al. stellten fest, dass ihre Patient*innen in zwei Cluster unterteilt werden konnten: Erstens IBS-Patient*innen mit pathologischem Mikrobiom und zweitens IBS-Patient*innen mit einem Mikrobiom, welches von dem der gesunden, im selben Haushalt lebenden Kontrollperson, nicht unterscheidbar war (28).

1.3 Psychische Symptome und Komorbiditäten bei IBS

Wie im Kapitel zur Pathogenese (1.1.2) angesprochen verstärken psychischer Stress und Ärger das RDS. Daher ist es nicht verwunderlich, dass eine hohe Anzahl von IBS-Patient*innen an psychologischen Komorbiditäten leiden (29). Diese Häufung wird durch die Überlappung von psychosozialen, psychologischen, genetischen und im frühen Leben auftretenden Risikofaktoren, die die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse beeinflussen, begründet (30). Patient*innen die unter IBS leiden haben, im Vergleich zu gesunden Personen ohne IBS, eine verdreifachte Wahrscheinlichkeit Symptome einer Depression oder Angststörung zu bekommen (31). Symptome einer Depression sind beispielsweise depressive/gedrückte Stimmung, Interessensverlust, Freudlosigkeit, verminderter Antrieb, Gefühl der Wertlosigkeit, übermäßige Schuldgefühle, Konzentrationsstörungen, Suizidgedanken, Schlafstörungen, Müdigkeit, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung während eine Angststörung z.B. durch ausgeprägtes Angsterleben, körperliche Angstsymptome, Reizbarkeit, übermäßige und schwer zu kontrollierende Sorgen, Unruhe, Müdigkeit, Muskelverspannungen und Schlafstörungen gekennzeichnet ist (32). Aber nicht nur die Wahrscheinlichkeit für Symptome ist gesteigert, sondern treten diese auch in erhöhter Schwere auf (33). Ebenso können Unterschiede zwischen den RDS-Subtypen beobachtet werden. Angststörungen beispielsweise haben beim RDS-O, im Vergleich zu den anderen Subtypen, eine erhöhte Prävalenz (31).

Durch den Zusammenhang zwischen Schlafqualität und psychischen Erkrankungen (34) stellt sich ebenso die Frage, inwiefern sich Schlaf bei IBS-Patient*innen auf deren Erkrankung und Symptome auswirkt. Tu et al. stellten anhand einer Metaanalyse fest, dass Schlafprobleme bei RDS-Patient*innen geläufig sind, aber erwähnen gleichzeitig, dass die angewandte, selbstberichtete, subjektive Beurteilung Diskrepanzen gegenüber der objektiven Beurteilung aufweist. Trotzdem kamen sie zur Schlussfolgerung, dass ein konsistenter, positiver Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und GI-Symptomen besteht (35). Wang et al. zeigten in ihrer Metaanalyse mit einer odds ratio von 2,6 ebenfalls eine stark erhöhte Prävalenz für Schlafstörungen bei IBS auf (36).

1.4 Behandlung von IBS

Durch das heterogene Krankheitsbild des IBS bezüglich Genese, Manifestation und Leidensdruck der Patient*innen fallen die Therapiemöglichkeiten ebenso heterogen aus. Um den*der Patient*in somit die richtige Therapie zukommen zu lassen, sollte vorerst zwischen RDS-D, RDS-O und RDS-M differenziert und individuelle Trigger und Risikofaktoren wie z.B. Nahrungsmittel, Medikamente und Schichtarbeit herausgearbeitet werden. Zudem sollte vor jeder Therapie von IBS jegliche (bedrohliche) Differentialdiagnose ausgeschlossen werden (5). Das folgende Kapitel soll einen Einblick in das breite Spektrum der potenziell therapeutischen Herangehensweisen geben.

1.4.1 Lifestylemodifikation

Als niederschwellige, nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit stellen Lifestylemodifikationen einen sinnvollen Bestandteil des Therapieschemas von RDS-Patient*innen dar. Lifestylefaktoren können die Symptome triggern und/oder modulieren, also exazerbieren sowie lindern (5).

1.4.1.1 Ernährung

Grundlegend können keine einheitlichen Ernährungsempfehlungen für alle Patient*innen mit RDS gegeben werden. Je nach Symptomen können jedoch zahlreiche individuelle Ernährungsempfehlungen ausgesprochen werden. Die hohen Erfolgserwartungen der Patient*innen kann die evidenzbasierte Medizin oft nicht erfüllen. Die Karenz bestimmter Lebensmittel führt individuell, explizit nach gesichertem Nachweis von Unverträglichkeiten, zu großen Erfolgen, wobei diese stets unter ernährungstherapeutischer Beratung und Kontrolle stattfinden sollte, um Mangelernährung vorzubeugen (5).

Ballaststoffe können, vorwiegend beim RDS-O, Erfolge erzielen, insbesondere, wenn der*die Patient*in grundsätzlich wenig Ballaststoffe zu sich nimmt. Für einen optimalen Therapieerfolg sollen lösliche Ballaststoffe genutzt werden und mit einer geringen Dosis begonnen werden, welche stufenweise erhöht wird.

Wenn Schmerzen, Blähungen und Diarrhoe im Vordergrund stehen sollte eine Diät mit wenig Fermentierbaren Oligo-, Di- und Monosacchariden und Polyolen (FODMAPs) begonnen werden. Diese kurzkettigen Kohlenhydrate werden im

Dünndarm schlecht absorbiert und spätestens im Dickdarm rasch fermentiert, was zu Blähungen und folglich Bauchschmerzen führt (1, 2, 5).

1.4.1.2 Körperliche Aktivität

Die Bedeutung von körperlicher Betätigung bezüglich physischer und psychischer Gesundheit wird nicht mehr hinterfragt. Ob sportliche Aktivität, wie beispielsweise Yoga, Walking oder Bergsteigen, auch zu Symptomlinderung bei IBS führt, wurde in verschiedenen randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) analysiert. Die Ergebnisse deuten auf eine Besserung der Symptome hin, wobei sich dabei die Lebensqualität stagnierend zeigt. Jedoch wird auch verdeutlicht, dass durch Bias und methodische Probleme keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden können und weitere qualitativ hochwertigere Studien ausständig sind (37, 38). Den S3-Leitlinien zum Reizdarmsyndrom zufolge wird jedenfalls Sport bzw. körperliche Aktivität empfohlen (5).

1.4.1.4 Psyche

Die Korrelation zwischen IBS und psychischen Symptomen wurde bereits im Kapitel 1.3 ausführlich dargestellt. Dieser Zusammenhang eröffnet weitere Therapieansätze. Deshalb sollten bei Reizdarmpatient*innen psychische Einflussfaktoren wie Stressfaktoren in Familie und Beruf, Schlaf, Angst und Depressivität erhoben werden. Hier kann dann beispielsweise individuell mit psychoedukativen Elementen, Selbsthilfestrategien oder Stressmanagementprogrammen gearbeitet werden, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen (5). Therapieerfolge werden auch mit evidenzbasierten psychologischen Ansätzen wie kognitiver Verhaltenstherapie und/oder Bauchhypnose nach Manchesterprotokoll erzielt (39).

1.4.2 Pharmakologische Therapie

1.4.2.1 Probiotika & Präbiotika

Wie im Kapitel 1.2 beschrieben, weist das Darmmikrobiom bei Reizdarmpatient*innen in vielen Fällen eine Dysbalance auf. Diese Erkenntnis kann sich bei betroffenen Patient*innen zunutze gemacht werden, indem oral Probiotika, also Zubereitungen, welche lebensfähige Mikroorganismen, wie zum Beispiel

Milchsäurebakterien, enthalten verabreicht werden. Grundsätzlich ist die Wirksamkeit in mehreren Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten sowie RCTs belegt. Wichtig hierbei ist jedoch ein individuell angepasstes therapeutisches Vorgehen, da die Studienlage kein allgemeines standardisiertes Therapieschema zulässt. Vielmehr muss nach ärztlichem Wissen und Ermessen gehandelt werden und jeder Behandlungsversuch probatorisch konzipiert werden und nur nach überzeugender Linderung der Symptome fortgeführt werden. Tabelle 4 zeigt eine exemplarische Auswahl von Bakterienstämmen, bei denen in RCTs positive Effekte nachgewiesen werden konnten (5).

<i>Bifidobacterium infantis</i> 35 624	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305
<i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN173010	<i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM 17938)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	<i>Bacillus. Coagulans</i> MTCC 5856
<i>Lactobacillus brevis</i> KB290	<i>Escherichia coli.</i> (DSM 17252)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>

Tabelle 1 Auswahl an probiotischen Stämmen mit laut Studien positivem Effekt auf Reizdarmpatient*innen (5)

Präbiotika hingegen sind unverdauliche Nahrungsbestandteile die im Darm das Wachstum bzw. die Aktivität von bereits residenten, gutartigen Bakterien stimulieren sollen. Das am besten untersuchte Präparat ist Inulin, zu welchem durch die unklare Studienlage jedoch keine Therapieempfehlung abgegeben werden kann (40).

1.4.2.2 Antibiotika

Rifaximin, ein nicht absorbierbares Antibiotikum, zeigte bei Patient*innen mit RDS-D und RDS-M in verschiedenen RCTs insbesondere bezüglich der abdominalen Schmerzen und Blähungen eine signifikante, aber geringe Wirkung. Die unerwünschten Nebenwirkungen entsprachen dem Placeboniveau (41, 42).

1.4.2.3 Opioidrezeptor Modulatoren

Opioidrezeptoren spielen eine Rolle bei der gastrointestinalen Motilität, Sekretion und Empfindungen im Gastrointestinaltrakt. Demnach liegt es nahe Modulatoren dieser Rezeptoren zur Behandlung von IBS heranzuziehen. Einer, 2021 veröffentlichten, Metastudie nach hatte zum Beispiel Eluxadolin einen signifikanten positiven Einfluss auf die allgemeinen Reizdarmsymptome. Der Parameter

Lebensqualität konnte jedoch nicht signifikant verbessert werden. Ebenso spricht eine limitierte, widersprüchliche Studienlage für eine zurückhaltende Anwendung (43). Loperamid, ebenso über Opioidrezeptoren wirksam, ist gut wirksam gegen das Symptom „Diarrhö“ und zeigte auch bei RDS eine therapeutische Wirksamkeit (44-46). Daher wird es auch in der S3-Leitlinie zu Reizdarm empfohlen, wobei vor einer möglichen Obstruktion als unerwünschte Arzneimittelwirkung gewarnt wird (40).

1.4.2.4 Spasmolytika

Patient*innen mit RDS und Schmerzen bzw. Bauchkrämpfen werden Spasmolytika empfohlen (40). Eine Cochrane-Metaanalyse, bei der 29 RCTs mit insgesamt 2333 Patient*innen eingeschlossen wurden, und diverse Spasmolytika (Cimetropium, Pinaverium, Trimebutin, Otilinum, Hyoscin, Butylscopolaminiumbromid, Pfefferminzöl) mit Placebos verglich, zeigte auf, dass diese einen positiven Therapieeffekt auf Schmerz hatten, eine globale Verbesserung der RDS-Symptomatik hervorriefen, sowie eine Verbesserung der Einzelsymptomscores herbeiführten (47).

1.4.2.5 Neuromodulatoren

Unter diese Kategorien fallen psychotrope Medikamente wie Antidepressiva, Anxiolytika, Antipsychotika, Hypnotika oder Sedativa, welche sich auf die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse, also unter anderem auf das enterische Nervensystem, das zentrale Nervensystem und dessen spinalen und autonomen Erweiterungen, auswirkt. Insbesondere bei psychischen Komorbiditäten, wie im Kapitel 1.3 beschrieben, können diese in Erwägung gezogen werden. Auch hier muss die sehr individuelle Komponente der Therapie des RDS betont, und je nach Erkrankungstyp und Komorbidität entschieden werden. Zu SSRIs ist die Studienlage bezüglich der Reizdarmsymptome indifferent. Trotzdem können sie bei depressiver Begleitsymptomatik ihre Berechtigung finden. Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin hingegen weisen auch ein Therapiepotenzial bezüglich Schmerzen und globaler Reizdarmsymptomatik (mit Ausnahme von Obstipation wegen anticholinergen Effekten) auf (40). Antipsychotika wie Quetiapin oder Olanzapin haben, durch ihre antihistaminerge, antiinflammatorische und prokinetische Wirkung, insbesondere als Augmentationstherapie eine Berechtigung im Therapieschema von IBS (48). Mirtazapin, mit seiner Wirkung auf diverse 5HT-

Rezeptoren und alpha zwei adrenerge Rezeptoren an Serotoninneuronen, zeigten Wirkung bei RDS-D Patient*innen insbesondere bei solchen mit begleitenden psychologischen Symptomen (49). Prucaloprid, ein 5HT₄-Agonist, kann bei therapierefraktärem RDS-O in Erwägung gezogen werden (50). Viele weitere Neuromodulatoren versprechen potenzielle Therapieerfolge, müssen jedoch noch weiter beforscht werden (48).

1.4.3 Komplementäre Therapieformen

Neben den bisher beschriebenen Therapiemöglichkeiten gibt es noch weitere angewandte, komplementäre Therapieformen beispielsweise aus den Bereichen der Homöopathie oder Phytopharmazie. Die Behandlung mit Akupunktur und Moxibustion zeigen eine Verbesserung der Symptome und Lebensqualität bei Reizdarmpatient*innen (51). Für Pfefferminzöl konnten, vermutlich durch sein spasmolytisches Potenzial, in einer Metaanalyse, in der kurzfristigen Anwendung Therapieerfolge nachgewiesen werden (52). Homöopathische Anwendungen können hingegen nicht empfohlen werden (50).

1.4.4 Chirurgische Therapie

Bei therapierefraktären Patient*innen mit RDS-D oder RDS-M kann die sakrale Neuromodulation in Erwägung gezogen werden, welche eine Wirksamkeit hinsichtlich Lebensqualität und Symptomreduktion zeigt. Untermuert ist dieses Verfahren jedoch nur mit geringer Evidenz und kleinen Studienfallzahlen (40).

1.4.5 Fäkale Mikrobiotransplantation

Als fäkale Mikrobiotransplantation (FMT, auch als Stuhltransplantation, fäkale Bakterientherapie oder intestinale Mikrobiomtransplantation bezeichnet) wird die Übertragung von Stuhlmikroorganismen, vornehmlich Bakterien, aber auch Bakteriophagen, Pilze und Viren einer gesunden Donor*in in den Gastrointestinaltrakt einer Patient*in bezeichnet. Diese therapeutische Maßnahme soll der Wiederherstellung eines normalen intestinalen Mikrobioms bei Patient*innen mit einer dysbioseassoziierten Erkrankung dienen (53). Der genaue Ablauf wird im Kapitel 2.2 Fäkale Mikrobiota Transplantation des Methodik-Teils erläutert.

1.6 Hypothese & Fragestellung

Durch die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse zeigt sich eine klare Verbindung zwischen dem Darm und der Psyche. Da das Mikrobiom für die Funktion des Darms maßgeblich entscheidend ist, liegt es nahe, dass eben dieses auch Auswirkungen auf die Psyche des Menschen hat. Eine Dysbiose könnte folglich für psychische Symptome verantwortlich sein. Durch eine FMT soll ein gesundes Mikrobiom in den/die Patient*in eingebracht und so die Psyche positiv beeinflusst werden. Die Datenlage zu solchen möglichen Veränderungen ist sehr limitiert.

Folglich stellt sich die Frage, ob eine Veränderung des Darmmikrobioms, durch FMT, eine Veränderung der psychischen Symptome herbeiführt.

Die Nullhypothese dieser Arbeit ist:

- 1) Eine FMT verbessert die Werte von BDI, PSQI, STAI, Schmerzfragebogen nach Schomacher, OPD-SFK, PSI, BAI und CPGO bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom nicht signifikant.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden 12 Patient*innen mit, laut ROM III Kriterien, RDS, im Alter zwischen 18 und 80 Jahren sowie unzufriedenstellendem Therapieansprechen hinsichtlich spontaner Defäkation, Schmerzen und Meteorismus auf laufende Standardtherapie, in die Untersuchungen und Therapie eingeschlossen, bei denen eine informierte Einwilligung vorlag.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Um bestimmte Patient*innengruppen zu schützen und auch verfälschte Ergebnisse zu verhindern müssen Kriterien bestimmt werden, bei deren Erfüllung potenzielle Proband*innen aus der Studie ausgeschlossen werden. Ausgeschlossen wurden Proband*innen mit folgenden Attributen:

- Sekundäre gastrointestinale Motilitätsstörung

- große abdominelle Operationen
- Schwangerschaft und stillende Frauen
- Medikamenteneinnahme im Rahmen einer anderen klinischen Studie
- schwere chronische Erkrankungen wie Neoplasien, autoimmune Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen

2.2 Fäkale Mikrobiota Transplantation

2.2.1 Spenderauswahl

Zum Schutz der Empfänger*innen muss ein*e potenzielle Spender*in eine negative Anamnese für schwere intestinale Erkrankungen wie auch rezente GI-Infektionen oder Durchfall, sowie schwere andere Grundkrankheiten wie Malignome und schwere Autoimmunerkrankungen (z.B., Systemischer Lupus erythematodes (SLE), Rheumatoide Arthritis) aufweisen. Die Nierenfunktion musste unauffällig sein. Während der letzten drei Monate vor der fäkalen Bakterientherapie durfte keine antibiotische Therapie eingenommen werden. Chronisch infektiöse Erkrankungen mussten im Vorfeld ausgeschlossen werden. Dies geschah durch serologische Testung auf Hepatitis (Hepatitis A Virus (HAV) Immunglobulin (Ig) G, IgM, Hepatitis B Oberflächenantigen (HBs-Ag), Hepatitis B Oberflächenantikörper (HBs-AK), Hepatitis B Kernantikörper (HBc-AK), Hepatitis C Antikörper (HCV-AK) und HIV sowie auf Lues, Stuhluntersuchungen auf *Clostridium difficile* Toxin A und B, *Norovirus*, Stuhlkultur auf pathogene Bakterien (*enterohämorrhagische escherichia coli* (EHEC), *Salmonellen*, *Shigellen*, *Yersinien* und *C.difficile*) sowie mikroskopische Untersuchungen auf Wurmeier und Parasiten.

Spender*innen wurden durch eine*n Fachärzt*in der Abteilung aufgeklärt und mussten schriftlich ihr Einverständnis erklären. Die gesamten Voruntersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Anamnese	Gesunder Spender*innen - bevorzugt Body Mass Index (BMI) >17 und <35
	Keine akuten, chronischen Erkrankungen (autoimmun, CED, Malignom etc.), keine IBS Symptome
	Keine übertragbaren Erkrankungen

	Keine Antibiotika in den letzten drei Monaten
	Keine infektiöse Gastroenteritis in den letzten drei Monaten
	Kein intravasaler (i.v.) Drogenabusus
	Keine Verwandten ersten Grades mit kolorektalem Karzinom
	Keine großen gastrointestinalen Operationen (z.B. Kolektomie)
Serologische Untersuchungen	HAV-IgM
	HBV-Ag, HBc-AK
	HCV-AK IgG
	HIV Antikörper und Antigen
	Lues TPPH
Stuhlanalyse	Enteropathogene Bakterien (<i>Clostridioides difficile</i> , <i>Salmonellen</i> , <i>Cambylobacter</i> , <i>EHEC</i> , <i>Shigatoxin</i> , <i>Yersinien</i> , <i>Shigellen</i>)
	Wurmeier, Parasiten
	Lambien, Cryptosporidien Antigen
	Norovieren, Rotaviren
	Calprotectin

Tabelle 2 Voruntersuchung des Spenders. (CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung, IBS = Reizdarmsyndrom, HAV-IgM = Hepatitis A Virus Immunglobulin M, HBV-Ag = Hepatitis B Virus Antigen, HBc-AK = Hepatitis B Kernantikörper, HCV-AK IgG = Hepatitis C Virus Antikörper Immunglobulin G, HIV = humanes Immundefizienz-Virus, TPPH = Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination, EHEC = enterohämorrhagischer Escherichia coli)

2.2.2 Stuhlvorbereitung

Spender*innen mieden in den Tagen vor der Stuhlentnahme schwer verdauliche Nahrungsbestandteile wie Obstkerne, Mais, Vollkornprodukte etc. Ebenso tranken sie bei Bedarf circa die Hälfte der Menge einer für eine Coloskopie übliche Darmlavage (z.B. 1 Liter Moviprep® (Wirkstoff: Macrogol)), bis ein weicher bis flüssiger Stuhl erreicht wurde. Der Spender*innenstuhl wurde dann in ein Stuhlsammelgefäß abgegeben, der Stuhl war vom selben Tag, nicht älter als sechs

Stunden und wurde bei 2 – 8°C luftdicht gelagert. Während der Verarbeitung gilt die Schutzstufe zwei, was das Tragen von wasserabweisender Kleidung, Handschuhen, Maske und ggf. Augenschutz bzw. Schutzbrille sowie die Nutzung von leicht zu reinigenden Sicherheitswerkbänken beinhaltet. Der Stuhl wurde anschließend mit ca. 500ml steriler Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) in einem, eigens dafür angeschafften, Haushaltsmixer vermengt und anhand eines Gazetupfer gefiltert. Die Stuhlsuspension wurde mit sterilem NaCl 0,9% auf insgesamt 300-500ml verdünnt und in 20ml Spritzen portioniert. Ein kleiner Anteil der Proben wurde für eine spätere mikrobiologische Analyse eingefroren.

2.2.3 Stuhlübertragung

Vor dem ersten FMT-Termin wurde eine zehntägige antibiotische Therapie mit Rifaximin (3x400mg) sowie eine Darmentleerung durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Koloskopie in routinemäßig durchgeführter Analosedierung. Vom terminalen Ileum bzw. Zökum beginnend, wurden hierbei jeweils 20ml Stuhlsuspension über den Arbeitskanal in das Darmlumen appliziert. Alle zehn Zentimeter wurde dieser Vorgang mit ca. 40ml wiederholt um eine Gesamtmenge von ca. 200ml Fremdstuhlsuspension zu infundieren. Nach 14 Tagen wurde eine Auffrischungs-FMT, ohne vorangehende Antibiose oder Darmentleerung, durchgeführt. Weitere 14 Tage später erfolgte dieses Prozedere erneut.

2.2.4 Sicherheitsaspekte

Die FMT wird seit Jahren als Behandlung bei therapierefraktären, rezidivierenden Darmerkrankungen in verschiedensten angesehenen Zentren durchgeführt. Komplikationen wie z.B. Infektionen sind in seltenen Fällen möglich und wurden in einer Studie bei zwei Proband*innen durch einen resistenten E. coli. festgestellt (54). Grundsätzlich werden jedoch (chronisch) infektiöse Erkrankungen die theoretisch übertragen werden könnten im Vorfeld bei den Stuhlspende*r*innen ausgeschlossen. Als Komplikation wurde bei einem Patienten eine Pneumonie beschrieben (55). In dieser Studie wurde jedoch der Fremdstuhl über eine Nasogastralsonde in den Magen appliziert. Die FMT mit Stuhlübertragung in das Colon wird als ein sehr sicheres Verfahren angesehen (56).

Die bereits an der Grazer Abteilung für Gastroenterologie bei über 30 Patient*innen durchgeführten FMTs bei antibiotikaassoziierter bzw. kryptogener Colitis und Colitis ulcerosa zeigte in keinem Fall schwerwiegende Nebenwirkungen.

Die zusätzlichen Belastungen und Risiken des Patienten durch Sigmoidoskopie sind im vorliegenden Fall aufgrund der fehlenden Darmlavage sowie der nicht notwendigen tiefen Sedierung sehr gering. Die flexible Rektosigmoidoskopie ist ein Routineverfahren in der gastroenterologischen Diagnostik mit einer Komplikationsrate < 1 : 10 000 Eingriffen. Diese Komplikationen sind in erster Linie Perforationen und Blutungen, wobei letztere bei normaler Anatomie des Darmes (keine Stenosen, Anastomosen etc.) und normaler Gerinnung extrem selten sind. Die Applikation von Fremdstuhl in das Colon kann kurzfristig zur verstärktem Meteorismus und Tenesmen, aber auch zu erhöhten Stuhlfrequenzen und Fieber führen. Für den Fall einer akuten, infektiösen Komplikation erfolgt eine antibiotische Therapieerweiterung mit einem, anhand der Spenderstuhlprobe getesteten Antibiotikums.

Der*Die Stuhlsponder*in könnte durch die Vorbereitungslösung als Nebenwirkung das Auftreten einer geringen Diarrhoe, Blähungen und leichte Bauchkrämpfe beobachten. Gesundheitliche Risiken wie signifikante Flüssigkeits- und Elektrolytverluste sind bei diesen ansonsten Gesunden nicht zu erwarten

2.3 Fragebögen

Um psychische Symptome zu objektivieren, wurden paper-pencil Fragebögen verwendet. Betrachtet wurden hierbei unter anderem depressive Symptome, Angstsymptome, Schlaf, Schmerzerlebnis und Persönlichkeitsauffälligkeiten. Die verwendeten, selbst auszufüllenden Fragebögen werden im folgenden Kapitel aufgeführt und beschrieben. Die drei Testzeitpunkte fanden erstens beim Screening, zweitens am Tag der FMT und drittens drei Monate nach der FMT zum Check-Up statt.

2.3.1 Beck Depressions Inventar (BDI)

Das Beck Depressions Inventar (57) dient der Erfassung des Ausmaßes von depressiven Symptomen. Aufgrund fehlender repräsentativer Stichproben kann der Test nicht als Screeningverfahren genutzt werden und dient somit lediglich der

Verlaufskontrolle (58). Der paper-pencil Fragebogen besteht aus 21 Kategorien mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten, von denen der Patient diejenige ankreuzen soll, welche sein Gefühlszustand der letzten sieben Tage am besten widerspiegelt.

Die Kategorien Items des Fragebogens lauten wie folgt:

- (A) Traurige Stimmung
- (B) Pessimismus
- (C) Versagen
- (D) Unzufriedenheit
- (E) Schuldgefühle
- (F) Strafbedürfnis
- (G) Selbsthass
- (H) Selbstanklage
- (I) Selbstmordimpulse
- (J) Weinen
- (K) Reizbarkeit
- (L) Isolierung und sozialer Rückzug
- (M) Entschlussfähigkeit
- (N) Negatives Körperbild
- (O) Arbeitsunfähigkeit
- (P) Schlafstörungen
- (Q) Ermüdbarkeit
- (R) Appetitverlust
- (S) Gewichtsverlust
- (T) Libidoverlust

Die Werte der einzelnen Antworten (0-3) werden addiert und mit den in Tabelle 3 dargestellten Grenzwerten (Cut-off Werten) verglichen (59).

0-13	Keine bzw. Minimale Depression
10-18	Milde Depression
20-29	Mittlere Depression
30-63	Schwere Depression

Tabelle 3 Cut-off Werte BDI

Für die Durchführung gibt es keine Zeitvorgabe, wobei die Durchschnittsdauer bei 5-10 Minuten liegt. Die letzte Antwortmöglichkeit darf korrigiert werden, es darf jedoch keine Antwortmöglichkeit übersprungen werden. Eventuell kann es bei depressiven Patienten aufgrund von Entscheidungsschwierigkeiten und Antriebshemmung, aber auch bei älteren Patienten zu einer Verlängerung der Bearbeitungszeit kommen.

Der BDI liefert vergleichbare Ergebnisse wie die Hamilton Skala (Pearson $r = 0.76$) und bietet eine hohe Retestrelabilität im Abstand von einer Woche (Durchschnitt Pearson $r = 0.76$) (59).

2.3.2 Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (60) wird als Selbst- und Fremdbeurteilungsbogen verwendet um die subjektive und klinische Schlafqualität der vergangenen vier Wochen zu beurteilen. Er umfasst 19 Selbstbeurteilungsfragen, welche in sieben Komponenten unterteilt werden und ca. 5-10min zum Beantworten in Anspruch nehmen. Die Summe ergibt einen Global Sleep Quality Score mit einem Maximalwert von 21. Fünf Fragen können durch Dritte, z.B. einen Lebensgefährten, fremdbeurteilt werden. Da die dadurch erreichte Punktezahl aber nicht in die Auswertung mit einfließt, ist der Fremdbeurteilungsteil optional und in der vorliegenden Studie nicht mit einbezogen. Parameter folgender Art werden erfasst: subjektive Schlafqualität, Einschlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafmittelkonsum, Tagesmüdigkeit und die Häufigkeit der verschiedenen Schlafstörungen (61). Je höher der erreichte Score ist, desto schlechter ist die Schlafqualität. Der empirisch bestimmte Cut-Off Wert, ab dem man von verminderter Schlafqualität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung spricht, liegt bei fünf und erlaubt eine Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Schläfer. Buysse et al. zufolge weist der Test eine akzeptable Retestrelabilität, Validität und Homogenität auf. Die Sensitivität beträgt 89,6%, die Spezifität 86,5% (60). Die Korrelation des PSQI ist laut Grandner et al. besser mit Stimmungsmessungen als mit Messungen über die Schlaffunktion und macht ihn somit zu einem Instrument der Wahl, wenn es darum geht die potentiellen Zusammenhänge zwischen Stimmung und Schlaffunktion zu hinterfragen (62).

2.3.3 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das State-Trait-Angstinventar (63) beinhaltet zwei Skalen zur Erfassung von ängstlichen Symptomen. Zum einen wird die allgemeine Ängstlichkeit (Trait) und zum anderen die aktuelle Zustandsangst (State) abgefragt. Der State-Fragebogen beinhaltet 20 Aussagen, davon jeweils zehn positiv und negativ formuliert, mit denen die aktuelle Stimmungslage dargestellt werden soll (z.B. „*Ich fühle mich angespannt*“). Die Antwortmöglichkeiten in diesem Teil sind in Tabelle 4 zu finden.

1	überhaupt nicht
2	ein wenig
3	ziemlich
4	sehr

Tabelle 4 Antwortmöglichkeiten State - STAI

Der Trait-Fragebogen hingegen spiegelt mit dreizehn positiv und sieben negativ formulierten Aussagen, insgesamt also ebenfalls 20, die Angst als situationsunabhängigen Allgemeinzustand, also als überdauernde und in verschiedenen Situationen auftretende persönliche Eigenschaft, wider (z.B. „*Ich bin ausgeglichen*“). Die Antwortskala stellt sich wie in Tabelle 5 zu sehen dar (64).

1	fast nie
2	manchmal
3	oft
4	fast immer

Tabelle 5 Antwortmöglichkeiten Trait - STAI

Die Werte der Skalen werden, nach der Invertierung der auf Angstfreiheit formulierten Fragen, aufaddiert, wodurch sich zwei Gesamtscores im Bereich zwischen 20 und 80 ergeben - höhere Werte bedeuten hierbei eine stärkere Ausprägung der Angstmerkmale. Der Cut-Off Wert liegt bei 40 (65). Die Interne Reliabilität (Cronbach's Alpha) liegt bei durchschnittlich 0.91. Erwartungsgemäß besitzt der Trait-Teil eine hohe Retest-Reabilität, während der State-Teil mit einer niedrigeren Retest-Reabilität seinen Zweck erfüllt. (66)
Die Bearbeitungsdauer beträgt zwischen 3 und 6 Minuten pro Skala.

2.3.4 Schmerzfragebogen

Der Schmerzfragebogen von Schomacher (67) dient zur Erfassung von subjektiven Schmerzen und deren Qualität. In der Subskala B werden die Teilnehmenden gebeten, die erlebten Schmerzen der vergangenen Woche in einer visuell analogen (VAS) anzugeben. Die gegenwärtigen, als auch die Schmerzen der vergangenen Woche, werden in der Subskala A und C zudem in einer verbalen Skala abgefragt. Die Schmerzqualitäten werden beispielsweise als pochend, blitzartig, scharf, krampfend, bedrohlich, usw., erfasst, während die Stärke von „nicht vorhanden“ über insgesamt 6 Abstufungen bis hin zu „Unerträglich“ angegeben werden können. Die Bearbeitungszeit des Fragebogens ist ca. zwei Minuten.

2.3.5 Operationalisierte psychodynamische Diagnostik (OPD)

Die Kurzversion des OPD-SF (68) dient der Erfassung von Persönlichkeitsstrukturmerkmalen bzw. der Aufdeckung komorbider Persönlichkeitspathologien. Es erfolgt eine Selbsteinschätzung des Strukturniveaus durch den*die Patient*in mittels zwölf Fragen die die drei Subskalen „Selbstwahrnehmung“, „Kontaktgestaltung“ und „Beziehungsmodell“ bedienen. Der Strukturbegriff beschreibt den generellen Grad der Integration der Persönlichkeit und ihrer psychischen Funktionen. Hierzu zählen die Verfügbarkeit dieser Funktionen zur differenzierten und realistischen Selbst- und Objektwahrnehmung, die Fähigkeit fremde und eigene Affekte wahrzunehmen und diese Informationen bewusst einzusetzen sowie auch unerwünschte Strebungen reif bzw. flexible zu regulieren. Personen mit geringer struktureller Integration zeigen typischerweise wenig Selbstreflexion, vermindertes Affekterleben, gestörte Impulskontrolle und neigen vornehmlich zu inter- als intrapsychischer Abwehr. Die strukturellen Eigenschaften werden von „gut integriert“ bis „desintegriert“ skaliert und anschließend zu einem Gesamtscore der strukturellen Integration vereint. Der OPD-SFK stellt damit trotz seiner knappen Form ein Testverfahren mit guten psychometrischen Kennwerten dar (Korrelation mit der längeren 95-Item Form $r = 0,944$). (68, 69) Die Bearbeitungszeit beträgt 5-10 Minuten.

2.3.6 Fragebogen zu physischen Symptomen (PSI-18)

Das Physical Symptoms Inventory (70) dient der Erfassung psychosomatischer Symptome welche mit psychischem Stress assoziiert sind. Der Fragebogen enthält

18 Items wie z.B. Kurzatmigkeit oder Augendruck, erfasst, ob die Symptome die in den letzten vier Wochen vorhanden waren oder nicht und differenziert zudem, ob der Patient aufgrund dieser Beschwerden einen Arzt aufgesucht hat. Die Anzahl der angekreuzten Werte können jeweils addiert werden, also drei verschiedene Skalen von 0-18 ergeben, aber auch zu einem Gesamtscore durch die Summe der Antworten mit einem Wert von zwei oder drei angegeben werden. Der durchschnittliche Gesamtscore liegt bei 5,4 mit einer Stichprobengröße von 1514. Die Bearbeitungszeit beträgt ca. fünf Minuten.

1	Nein, hatte ich nicht
2	Ja, aber nicht beim Arzt gewesen
3	Ja, deswegen beim Arzt gewesen

Tabelle 6 Antwortmöglichkeiten PSI-18

2.3.7 Beck Angst Inventar (BAI)

Das Beck Anxiety Inventory (71) ist ein kurzer Fragebogen zur Selbstbeurteilung und erhebt die Schwere ängstlicher Symptome - somatische sowie kognitive. Entwickelt wurde er vorrangig, um die Ängstlichkeit von der Depression abzugrenzen.

Der BAI besteht aus 21 Fragen bzw. Aussagen, wie beispielsweise „Unfähig, sich zu entspannen“ oder „Unschlüssig sein“, die mit Antwortmöglichkeiten zwischen null und drei - bezogen auf die vergangene Woche – wie in Tabelle 7 beschrieben, beantwortet werden sollen (72).

0	Überhaupt nicht
1	Leicht, aber es hat mich nicht gestört
2	Mäßig - es war gelegentlich nicht angenehm
3	Stark, es störte mich sehr

Tabelle 7 BAI Antwortmöglichkeiten

Die Auswertung geschieht über das Addieren der Werte und ergibt eine mögliche Skala von 0 bis 63, wobei der empfohlene Cut-Off bei neun liegt. Für den Test wird eine Bearbeitungszeit von fünf bis zehn Minuten geschätzt. Gute Konvergenzvalidität mit anderen Angstmessungen wie der Hamilton Anxiety Rating

Scale oder dem STAI sowie eine hohe interne Reliabilität beschreiben den BAI auch psychometrisch als zufriedenstellend (73).

2.3.8 Chronic Pain Grade Questionnaire (CPGQ)

Das CPGQ ist eine multidimensionale Skala zur Erfassung der schwere von chronischen Schmerzen. Die zwei Dimensionen sind Schmerzintensität und schmerzbezogene Einschränkungen im Alltag. Der Test besteht aus sieben Items und erfasst Schmerzen der letzten sechs Monate. Jedes Item kann mit einem Wert von null bis zehn beantwortet werden. Aus den Antworten können rechnerisch drei Subskalen erstellt werden. Zum einen die charakteristische Schmerzintensität, welche von null bis 100 reicht. Zum anderen können Beeinträchtigungspunkte auf einer Skala von null bis sechs errechnet werden. Aus diesen zwei Werten lässt sich schließlich eine Stadieneinteilung, wie in Tabelle 8 aufgezeigt, ableiten (74).

Stadieneinteilung	Definition	Klinische Interpretation
Grad I: Geringe Schmerzintensität	Weniger als 3 Beeinträchtigungspunkte und charakteristische Schmerzintensität <50	Funktionaler chronischer Schmerz
Grad II: Hohe Schmerzintensität	Weniger als 3 Beeinträchtigungspunkte und charakteristische Schmerzintensität >50	- geringe Beeinträchtigung
Grad III: Mäßige Einschränkung	3-4 Beeinträchtigungspunkte unabhängig von der charakteristischen Schmerzintensität	Dysfunktionaler chronischer Schmerz
Grad IV: Hochgradige Einschränkung	5-6 Beeinträchtigungspunkte unabhängig von der charakteristischen Schmerzintensität	- starke Beeinträchtigung

Tabelle 8 Stadieneinteilung und klinische Interpretation CPGQ (74)

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung und Darstellung der gewonnenen Daten erfolgte mit Microsoft Excel (75). Zur Literaturverwaltung wurde EndNote (76) verwendet. Die Tests wurden nach den jeweiligen Standardauswertungen ausgewertet. Die Werte in den verwendeten Tests (bei Screening und Follow Up) wurden dabei in Relation gesetzt. Die folgenden statistischen Verfahren kamen zum Einsatz: deskriptive Statistik (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Normalverteilung) und Students t-Test für gepaarte Stichproben.

3. Ergebnisse

Insgesamt haben zwölf Personen teilgenommen. Sieben Personen wurden der Verumgruppe, fünf Personen der Placebogruppe zugeteilt. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Probanden. In Tabelle 10 werden diese Charakteristika noch im rechnerischen Verhältnis dargestellt. Proband*innen von Verum und Placebogruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, BMI und Geschlecht. Zehn der Proband*innen gaben Lebensmittelunverträglichkeiten an. Die häufigsten waren Laktose, Fruktose und Histamin. Bei den Proband*innen mit Allergien waren Reaktionen auf Pollen, Tierhaare und Hausstaub vorrangig.

Patient*in	Alter [Jahre]	Geschlecht	Subtyp	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Geburtsmodus	Vorerkrankungen	Medikamenteneinnahme	BSFS	Stuhlfrequenz
#1	52	weiblich	RDS-O	166	57	V	Keine	Probiotika, Orthomol immun pro (Multivitamin – und Mineralpräparat + Inulin)	1/2/4	1-2x tgl.
#2	41	männlich	RSD-D	178	62	V	Keine	Keine	2	1x tgl.
#3	63	weiblich	RDS-O	168	70	V	Diabetes mellitus, Reflux, Hashimoto Thyreoditis, PNP, Arthrose der Wirbelsäule	Vitamin D, Atorvastatin	1	Jeden 3. Tag
#4	64	weiblich	RDS-O	161	70	V	Endometriose, Z.n. Hysterektomie	Keine	NA	NA
#5	62	männlich	RDS-O	186	102	V	Chronische Gastritis, Reflux, Z.n. Epilepsie, Z.n. TE, Z.n. Leistenhernien OP, Z.n. Melanomexzision,	Esomeprazol, Trazodonhydrochlorid	4	1x tgl.
#6	57	weiblich	RDS-O	166	63	V	Keine	Trazodonhydrochlorid, Levocetirizin, Salbutamol	NA	Jeden 3. – 4. Tag
#7	52	weiblich	RDS-O	160	60	V	keine	Nebivolol, Linaclotid,	NA	1x wöchentlich
#8	32	weiblich	RDS-D	174	60	S	Hashimoto Thyreoditis, Z.n. NNH OP bei chronischer Sinusitis	Levothyroxin, Duloxetine	2/3	5x tgl.
#9	38	männlich	RDS-O	173	65	V	Keine	Pankreatin, Iberogast, Vitaminpräparate, Magnesium, natürliche SD-Hormone	1	1x tgl.
#10	44	weiblich	RDS-D	156	48	V	Hypertonie, Endometriose	Budesonid/Formoterolfumarat, Amlodipin, Dienogest	6/7	4-10x tgl.
#11	31	männlich	RDS-O	176	63	V	Keine	Mebeverin, Esomeprazol, Amitriptylin, Ondansetron, Loperamid	2-6	3-7x tgl.
#12	56	weiblich	RDS-O	160	48	U	Keine	Vitamin D3, Q10, Vitamin C, Vitaminpräparate, Ribose	1	Jeden 3.-5. Tag

Tabelle 9 Überblick Charakteristika Proband*innen: Alter in Jahren, IBS-Subtyp, Körpergröße, Körpergewicht, Geburtsmodus (V = vaginal, S = Sectio, U = unbekannt), Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Bristol stool form scale (BSFS), Stuhlfrequenz. (PNP = Polyneuropathie, TE = Tonsilektomie, NNH = Nasennebenhöhle, NA = nicht verfügbar)

Variable	Gruppe	MW	SD	p-Wert
Alter [Jahre]	Placebo	51,6	9,4	0,6
	Verum	47,71	13,82	
Körpergewicht [kg]	Placebo	60,6	7,99	0,5
	Verum	66,43	17,14	
Körpergröße [cm]	Placebo	164,2	8,5	0,15
	Verum	171,86	8,3	
BMI [kg/m ²]	Placebo	22,52	3,07	0,89
	Verum	22,23	3,73	
Geschlecht weiblich, in Prozent	Placebo	80		
	Verum	57,14		

Tabelle 10 Proband*innencharakteristika: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD), (BMI = Bodymassindex)

Fragebogen	Gruppe	#1	#2	#3
BDI	Placebo	6,2 (6,57)	4,8 (0,96)	3,8 (2,63)
	Verum	9,43 (7,28)	7,14 (6,31)	7,14 (6,01)
PSQI	Placebo	7,2 (5,56)	6,6	7,8 (5,8)
	Verum	7,14 (1,78)	7,14	7 (1,53)
STAIG-G State	Placebo	30,6 (9,01)	29,6 (8,44)	30,8 (8,79)
	Verum	35 (9,92)	36,14 (8,28)	35,86 (11,32)
STAIG-G Trait	Placebo	29,9 (11,95)	28 (11,77)	30,2 (12,07)
	Verum	36,14 (14,51)	35 (12,12)	36,14 (12,98)
Schmerz-FB Subskala A	Placebo	4,80 (7,56)	6,6 (7,6)	9,4 (8,76)
	Verum	10,86 (7,2)	10,71 (8,14)	11,14 (5,15)
Schmerz-FB Subskala B	Placebo	1,78 (1,98)	2,58 (2,56)	2,88 (2,86)
	Verum	3,04 (1,87)	2,23 (1,86)	2,56 (1,54)
Schmerz-FB Subskala C	Placebo	1,4 (1,34)	1 (1)	1,6 (1,67)
	Verum	1,14 (0,9)	1,29 (1,11)	1,14 (1,21)
OPD-SFK	Placebo	7 (4)	5,20 (5,02)	5,6 (3,71)
	Verum	10,29 (5,79)	9 (4,8)	10 (6,08)
PSI	Placebo	5 (5,15)	5,2 (5,81)	6 (5,61)
	Verum	8,14 (2,85)	8,86 (4,85)	7 (2,52)
BAI	Placebo	8,6 (9,99)	7,4 (9,89)	7,2 (8,58)
	Verum	13,43 (8,68)	12,86 (6,77)	12,57 (9,02)
CPGO Beeinträchtigung	Placebo	1 (2,24)	1,4 (2,62)	1,4 (1,95)
	Verum	0,43 (0,79)	0,71 (1,25)	0,43 (0,79)
CPGO Intensität	Placebo	31,32 (30,6)	28 (25,88)	37,34 (35,86)
	Verum	33,31 (20,71)	33,31 (16,56)	38,1 (12,72)

Tabelle 11 Mittelwerte der Fragebögen zum Testzeitpunkt 1,2 und 3. Die in Klammern stehenden Werte beschreiben die Standardabweichung (BDI = Beck Depression Inventar, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index,

STAIG-G = State-Trade-Angstinventar, FB = Fragebogen, OPD-SFK = Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik – Strukturfragebogen, PSI = Physical Symptoms Inventory, BAI = Becks Angst Inventar, CPGO = Chronic Pain Grade Questionnaire)

Fragebogen	Gruppe	#1	#3	p-Wert
BDI	Placebo	6,2 (6,57)	3,8 (4,15)	0,06
	Verum	9,43 (7,28)	7,14 (6,01)	0,06
PSQI	Placebo	7,2 (5,56)	7,8 (5,8)	0,25
	Verum	7,14 (1,78)	7 (1,53)	0,43
STAIG-G State	Placebo	30,6 (9,01)	30,8 (8,79)	0,45
	Verum	35 (9,92)	35,86 (11,32)	0,37
STAIG-G Trait	Placebo	29,9 (11,95)	30,2 (12,07)	0,37
	Verum	36,14 (14,51)	36,14 (12,98)	0,5
Schmerz-FB Subskala A	Placebo	4,80 (7,56)	9,4 (8,76)	0,16
	Verum	10,86 (7,2)	11,14 (5,15)	0,46
Schmerz-FB Subskala B	Placebo	1,78 (1,98)	2,88 (2,86)	0,1
	Verum	3,04 (1,87)	2,56 (1,54)	0,32
Schmerz-FB Subskala C	Placebo	1,4 (1,34)	1,6 (1,67)	0,35
	Verum	1,14 (0,9)	1,14 (1,21)	0,5
OPD-SFK	Placebo	7 (4)	5,6 (3,71)	0,03
	Verum	10,29 (5,79)	10 (6,08)	0,41
PSI	Placebo	5 (5,15)	6 (5,61)	0,2
	Verum	8,14 (2,85)	7 (2,52)	0,06
BAI	Placebo	8,6 (9,99)	7,2 (8,58)	0,2
	Verum	13,43 (8,68)	12,57 (9,02)	0,25
CPGQ Beeinträchtigung	Placebo	1 (2,24)	1,4 (1,95)	0,35
	Verum	0,43 (0,79)	0,57 (0,98)	0,18
CPGQ Intensität	Placebo	31,32 (30,6)	37,34 (35,86)	0,25
	Verum	33,31 (20,71)	38,1 (12,72)	0,25

Tabelle 12 Vergleich der Mittelwerte zum Testzeitpunkt 1 und 3. Die in Klammern stehenden Werte beschreiben die Standardabweichung (BDI = Beck Depression Inventar, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, STAIG-G = State-Trade-Angstinventar, FB = Fragebogen, OPD-SFK = Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik – Strukturfragebogen, PSI = Physical Symptoms Inventory, BAI = Becks Angst Inventar, CPGO = Chronic Pain Grade Questionnaire)

In Tabelle 11 sind die Mittelwerte und deren Standardabweichung aller verwendeten Fragebögen und Testzeitpunkten dargestellt. Tabelle 12 zeigt auf, dass im Beobachtungszeitraum zwischen dem ersten Testzeitpunkt und dem letzten Testzeitpunkt nur mit einem der verwendeten Fragebögen, dem OPD-SFK, eine signifikante Verbesserung der strukturellen Integration, jedoch in der Placebogruppe, aufgezeigt werden konnte. Hinsichtlich der, mit dem BDI

gemessenen, depressiven Symptomatik ergab sich sowohl in der Placebo-, als auch der Verumgruppe ein Trend ($p=0,06$). Gleiches konnte in der Verumgruppe bei stressassoziierten psychosomatischen Symptomen anhand des PSI-18 festgestellt werden.

4. Diskussion

Zusammenfassend konnte die Analyse der Daten keine Verbesserung von psychiatrischen Symptomen nach Stuhltransplantation bei Reizdarmpatient*innen im Vergleich zur Placebogruppe aufzeigen. Lediglich bei den stressassoziierten psychosomatischen Symptomen (PSI) lässt sich nach der erfolgten Therapie ein positiver Trend ($p=0,06$) erkennen, ebenso hinsichtlich depressiver Stimmungslage; dieser lag jedoch sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe vor. Die signifikante Veränderung im OPD-SFK in der Placebogruppe lässt sich aufgrund der kleinen Stichprobe vermutlich auf einen Zufall zurückführen.

4.1 Aktuelle wissenschaftliche Literatur

Obenstehendes Ergebnis reiht sich in die inkonsistenten Forschungsergebnisse zum Thema der Therapie psychiatrischer Symptome bzw. Krankheiten mit FMT ein. Bezüglich Depression und Angststörung ist dieses Feld am besten beforscht. Im Folgenden sollen die Ergebnisse zur aktuellen Literatur in Kontext gesetzt werden.

4.1.1 Tierversuche

In verschiedenen Tierversuchen konnten psychiatrische Symptome durch FMT mit Stuhl einer erkrankten Donor*in induziert werden. Kelly et al. zeigten beispielsweise auf, dass Ratten, welche das Mikrobiom von depressiven Patient*innen transplantiert bekommen hatten, folglich Anhedonie und ängstliches Verhalten, also depressionsassoziierte Symptome, entwickelten (77). Ebenso zeigten Yang et al., dass keimfreie Mäuse, welche eine FMT von Mäusen mit anhedonischen Phänotyp bekamen folglich stärkere neuropathische Schmerzen entwickelten (78). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass keimfreie Mäuse, welche eine FMT von Schizophreniepatient*innen als Donor*innen erhielten, nach der Behandlung ebenfalls schizophrenieassoziierte Symptome

entwickelten (79, 80). Natürlich wurde in weiteren Tierversuchen, neben der erwähnten Induktion von psychiatrischen Erkrankungen, um die Pathomechanismen besser verstehen zu können, auch eine kurative Herangehensweise beforscht, um beispielsweise bei Tieren psychiatrische Symptome zu verringern. Diese werden im Folgenden dargestellt

Unter der Annahme, dass eine alkoholinduzierte Dysbiose Hirnfunktionsstörungen und neuropsychische Beeinträchtigungen fördern kann, prüften Xu et al., ob die FMT bei Mäusen mit chronischer Alkoholexposition Angstzustände und Depressionen lindern kann. Die Verabreichung progressiv ansteigender Alkoholkonzentrationen führte vorerst zu typischen ängstlichen und depressiven Verhaltensweisen. Anschließend führte die FMT, durch orale Verabreichung von gesunden menschlichen Spendern, zu einer Verbesserung der psychiatrischen Verhaltensweisen (81).

Der Inflammations-Hypothese der Depression folgend, berichteten Zhang et al., dass Mäuse, deren Genom verändert wurde und somit verminderte Inflammationsreaktionen zeigten, im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen eine signifikant höhere Bewegungsaktivität aufwiesen. Anschließend führte die FMT von den genomveränderten Mäusen zu Mäusen, die unter chronischem Stress standen, zu einer Umkehrung der stressbedingten Dysbiose und folglich zur Linderung von Depressions- und Angstsymptomen (82).

Schmidt et al. wollten nach der Beobachtung, dass Rückenmarksverletzungen (SCI) mit einer erhöhten Prävalenz von Angstzuständen, Depressionen und einem hohen Suizidrisiko einhergehen, nachweisen, ob die Dysbiose des Darms hierbei eine Rolle spielen könnte. Nach inkompletter, einseitiger, zervikaler SCI konnte bei den verletzten Ratten im Vergleich zu placebo-operierten, die Entwicklung einer Dysbiose sowie von Angstsymptomen beobachtet werden. Anschließend wurde bei den Ratten, die eine FMT von gesunden Spenderratten erhielten, im Vergleich zu Ratten, die keine FMT erhielten, ein signifikant vermindertes Angstverhalten und verminderte Dysbiose nachgewiesen werden (83).

Chen et al. bewerteten die Wirkung der FMT, die mittels in vitro kultivierter oder von gesunden, menschlichen Spendern gewonnenen Darmmikrobiota, bei Mäusen durchgeführt wurde. Bei den untersuchten Mäusen wurden zuvor Autismusspektrumstörungen (ASD) durch Immunaktivierung der Mutter während der Schwangerschaft induziert. Sie beobachteten eine signifikante Verbesserung

der ASD-assoziierten Verhaltensanomalien, einschließlich angsthäufiger und repetitiver Verhaltensweisen, sowohl nach Transplantationen der Spender-Mikrobiota als auch der kultivierten Mikrobiota. Hingegen verbesserte die FMT mit Spender-Darmmikrobiota die α -Diversität, während dieser Effekt bei den in-vitro gezüchtete Mikrobiota ausblieb (84).

4.1.2 Klinische Studien

Neben den Tierversuchen gibt es inzwischen reichlich klinische Studien, die die FMT im Kontext der Therapie von psychiatrischen Erkrankungen erforschen. Wie auch in der vorliegenden Arbeit wird dies häufig im Zusammenhang der Wiederherstellung einer Eubiose bei IBS-Patient*innen durchgeführt. Zur Therapie des IBS gibt es, laut einer aktuellen Metastudie, widersprüchliche Evidenz, sodass zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieempfehlung abgegeben werden kann (85).

Einige der inkludierten Studien untersuchten, neben der Therapie des IBS durch FMT, auch die psychiatrischen Symptome der Patient*innen und sind unter anderen in der folgenden Auflistung vertreten.

Mazzawi et al. führten die FMT bei 13 IBS-Patienten durch, um die Auswirkungen auf die Darmmikrobiota, IBS-bezogene Symptome und die Lebensqualität zu untersuchen. Hierbei wurden neben Fragebögen zur IBS-Symptomatik zum einen der Eysenck Persönlichkeitsfragebogen (EPI) und zum anderen die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verwendet. Die FMT wurde mit frischem Stuhl, der über eine Gastro-Duodenoskopie in den absteigenden Zwölffingerdarm infundiert wurde, durchgeführt. Die Proband*innen wurden bis zu 28 Wochen nach der Intervention untersucht. Die Tests zeigten nach der FMT eine signifikante Verbesserung der HADS-Scores, der Lebensqualität sowie der IBS-Symptome (86). Die Applikation über die Gastro-Duodenoskopie ist eine Besonderheit und stellt sich hier als erfolgreiche Methodik dar. Die Verwendung der HADS zur Beurteilung von Depressions- und Angstsymptomen bei IBS Patient*innen scheint mit dem STAI sowie BDI zu korrelieren (87) und ist somit nicht ursächlich für das im Vergleich positiv ausfallende Studienergebnis. Auch die von Mazzawi et al. verwendete Menge an Spender*innenstuhl von 30g ist vergleichsweise gering und lässt eigentlich keinen ausgeprägten Therapieerfolg erahnen. Da auch die

Proband*innenselektion sehr ähnlich durchgeführt wurde lässt sich die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse zum jetzigen Wissensstand nicht erörtern.

Kurokawa et al. untersuchten die Veränderung psychiatrischer Symptome bei 17 Patient*innen, die zur Behandlung von Reizdarmsyndrom, funktioneller Diarrhö oder funktioneller Verstopfung durch FMT mittels einer Koloskopie therapiert wurden in einer Open-Label Studie. Zur Bewertung wurde die Hamilton Angst Skala (HAM-A) sowie die Hamilton Depressions Skala (HAM-D) verwendet. Ein HAM-D-Wert kleiner als acht wird als unauffällig angesehen. Zu Beginn der Studie wiesen zwölf Patienten einen HAM-D größer als acht auf. Bei sechs Patient*innen sank der HAM-D-Wert vier Wochen nach der FMT auf unter acht. Fünf Patient*innen wiesen vor der Behandlung einen HAM-A-Wert von über vierzehn auf. Bei drei Proband*innen normalisierte sich dieser Wert. Ebenso verbesserte sich die Subskala für Schlaf des HAM-D. Diese Verbesserung der psychiatrischen Symptome zeigte sich auch in der Untergruppe von Proband*innen, die keine Besserung der gastrointestinale Symptome aufwiesen. Initial ergab die Analyse der Mikrobiota bei Patient*innen mit einem HAM-D kleiner als acht im Vergleich zu gesunden Spender*innen eine signifikant geringere mikrobielle Diversität. Der nach der FMT beobachtete Anstieg der mikrobiellen Diversität korrelierten signifikant mit der Verbesserung der HAM-D Werte (88). Bei dieser Studie sticht der hohe Anteil (70,7%) an Proband*innen hervor, die zu Beginn einen erhöhten HAM-D aufwiesen. Im Vergleich stehen lediglich 25% in der vorliegende Studie über dem Cut-Off Wert von 13 Punkten des BDIs. Dieses Ergebnis könnte also darauf hinweisen, dass die FMT erst ab einer bestimmten Ausprägung psychiatrischer Symptome Wirkung zeigt, wie es auch bei konventioneller medikamentöser Antidepressiver Therapie der Fall ist. Es könnte aber auch durch unterschiedliches Ansprechen der Tests, die nicht direkt vergleichbar sind, hervorgerufen werden. Ebenfalls lässt das offene Studiendesign ohne Kontrollgruppe es nicht zu den Placeboeffekt herauszufiltern.

In der von Mizuno et al. durchgeführten offenen Studie mit zehn Proband*innen, welche unter medikamentenrefraktärem Reizdarmsyndrom litten, erhielten diese eine einmalige FMT mit ca. 100g frischen Stuhl mittels Koloskopie von einem gesunden Spender. Die psychiatrischen Veränderungen wurden anhand der HAM-D und HAM-A Skalen vor der FMT sowie vier und zwölf Wochen nach der

Durchführung gemessen. Eine signifikante Verbesserung des HAM-D Skala wurde vier Wochen nach der FMT festgestellt, welche jedoch nach zwölf Wochen wieder auf dem Ausgangsniveau lag. Der HAM-A konnte keinen signifikanten Unterschied aufzeigen. Bei sechs Proband*innen verbesserten sich die gastrointestinalen Symptome (89).

In einer weiteren Studie wurden 30 therapierefraktäre Reizdarmpatient*innen mit FMT und 50g frischen Stuhl von gesunden Spendern therapiert, um die Auswirkungen auf IBS-Symptome und Depressionen, Angststörung und Lebensqualität zu bewerten. Hierfür wurden ebenfalls IBS-SSS IBS-QOL, HAM-D und HAM-A herangezogen. Diese Skalen zeigten nach vier Wochen sowie drei Monaten signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert auf, welche jedoch nach sechs Monaten nichtmehr nachweisbar waren (90). Auch diese zwei Studien arbeiten unter anderen mit dem HAM-D bzw. HAM-A welche nicht direkt vergleichbar mit den, in der vorliegenden Arbeit angewandten, Skalen sind. Ebenso bleibt auch hier die wichtige Kontrolle anhand einer Placebogruppe aus.

Lahtinen et al. zeigten hingegen in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, dass die FMT keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität oder der Depressions- und Angstsymptome induzierte. Dabei unterzogen sich 49 Patient*innen einer autologen (Placebogruppe) oder allogenen FMT. Anhand von BDI, BAI und IBS-Lebensqualitätsfragebogen (IBS-QOL) wurden Symptome von Angst, Depression und die Lebensqualität untersucht. Ebenso wurden die IBS-Symptome mit dem Fragebogen zur Erhebung der Schwere von IBS-Symptomen (IBS-SSS) bewertet. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität oder bei den Depressions- und Angstsymptomen nachgewiesen werden. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich jedoch zwischen dem Rückgang der IBS-Symptome und der Verbesserung des BDI-Scores in der Gruppe mit allogener FMT (91).

Johnsen et al. untersuchten in ihrer randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten Studie 83 Proband*innen mit IBS-M oder -D die Auswirkung auf Ermüdung sowie Lebensqualität. Dabei wurden die Fatigue Impact Scale (FIS), welche drei Subkategorien (kognitive, physische und soziale Ermüdung) enthält, drei, sechs und zwölf Monaten sowie die IBS-QOL nach sechs und zwölf Monaten

angewendet. In der Verumgruppe konnte nach sechs Monaten eine minimale Verbesserung in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden, welche nach zwölf Monaten jedoch wieder auf das Ausgangsniveau abfiel. Der FIS-Wert zeigte nach drei Monaten gegenüber dem Ausgangswert eine signifikante Verbesserung, welche jedoch bereits nach drei weiteren Monaten ausblieb. Patient*innen der Verumgruppe, die zu Beginn der Studie depressive Symptome angaben, zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine anhaltendere Verbesserung des FIS-Scores über einen Zeitraum von drei bis zwölf Monaten, im Gegensatz zu denen, die keine depressiven Symptome angegeben hatten (92). Hao Lin et al. konnten anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Studie ebenfalls nachweisen, dass es bei 18 IBS-Patient*innen nach oral applizierter FMT, gemessen mit HAM-A, HAM-D und IBS-QOL, drei Monate nach der Therapie zu einem signifikanten Rückgang von Depressions- und Angstsymptomen sowie Verbesserung der Lebensqualität kam. Zudem besserte sich die IBS-Symptomatik (93).

Ein Großteil der vorhandenen Studien konnte eine Verbesserung von psychiatrischen Symptomen nach FMT aufzeigen. Problematisch anzusehen ist hier jedoch oft das Studiendesign. Nur Johnsen et al., Lahtinen et al., Hao Lin et al. sowie die vorliegende Arbeit werden dem Goldstandard, also einer randomisierten und placebokontrollierten Studie gerecht. Die Untersuchungen von Lahtinen et al. und Johnsen et al. weisen ebenso den größten Stichprobenumfang auf und interessanterweise kamen genau diese zwei Studien zu gegensätzlichen Ergebnissen. Erstere konnten keine Verbesserung der psychiatrischen Symptome und Lebensqualität bei RDS-Patient*innen erkennen, während zweitere eine signifikante Besserung feststellen konnten. Leider wurden bei beiden Studien die psychiatrischen Symptome nur im kleinen Umfang, also anhand weniger Fragebögen überprüft. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht dies im größeren Umfang abzufragen, um breitgefächerte Daten für psychiatrische Erkrankungen bzw. Abweichungen zu generieren, welche jedoch wie bei Lahtinen et al. keine signifikante Verbesserung durch FMT aufzeigten. Weder in der vorliegenden Arbeit noch bei der Studie von Johnsen et al. wurden Donor*innen auf psychiatrische Erkrankungen überprüft. Grundsätzlich läge der Gedanke nahe, dass dadurch die Möglichkeit besteht, dass Mikrobiota, welche von psychiatrisch auffälligen

Spender*innen kommen, in die Proband*innen transplantiert werden und somit das Outcome bzw. das Studienergebnis negativ beeinflussen. Da aber Johnsen et al., ohne dieses Qualitätsmerkmal im Spender*innenscreening, zum Ergebnis kommen, dass die FMT zur Verbesserung der psychiatrischen Symptome führt, während Lahtinen et al. mit einem „Superdonor“, also einem Spender, welcher ideale Voraussetzungen wie ausgewogene Ernährung, keine Vorerkrankungen, vaginale Geburt, wenig bis keine Antibiotikatherapien in der Vergangenheit etc. darbietet, zum gegensätzlichen Schluss kommen, scheint dieser Faktor den Therapieerfolg nicht ausschlaggebend zu entscheiden. Trotzdem sollten Donor*innen, wie es auch in großen, anerkannten FMT-Zentren, wie beispielsweise Birmingham der Fall ist (94), auf psychiatrische Erkrankungen untersucht und ggf. aussortiert werden, um ein ggf. dadurch begründetes Ausbleiben eines Therapieerfolges oder sogar eine Verschlechterung der Dysbiose bzw. Erkrankung zu verhindern. Bestenfalls sollten in zukünftigen Studien Spender*innen die gleichen Fragebögen wie die Empfänger*innen ausfüllen um nicht nur psychiatrische Erkrankungen, sondern auch psychiatrische Nuancen bzw. Symptome zu erkennen und deren Auswirkung auf die FMT analysieren zu können.

Wie auch noch im Kapitel 4.2.2 *FMT* diskutiert wird, ist die Menge an transplantiertem Stuhl entscheidend für den Therapieerfolg. Lahtinen et al. verabreichten eine einzige Dosis mit 30g gefrorenem Stuhl. Johnsen hingegen führten die FMT mit 50-80g frischen und gefrorenem Stuhl durch. Anhand dieser Differenz ließe sich vermuten, dass der ausbleibende Therapieerfolg bei Lahtinen et al. durch die geringe Dosis oder auch das Einfrieren begründet sein könnte. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch bei jeder der drei FMTs 70g frischer Stuhl verabreicht und der Erfolg blieb ebenso aus. Eine reine Erhöhung der Dosis bzw. die Verwendung von frischem Stuhl scheint also nicht die entscheidende Maßnahme zu sein.

Grundlegend ist der direkte, übergreifende Vergleich zwischen den aktuellen Studien erschwert, da, wie auch noch weiter unten diskutiert, die Standardisierung des Therapieverfahrens sowie die einheitliche Erfassung psychiatrischer Symptome ausständig ist.

4.1.3 FMT und weitere psychiatrische Symptome

Die Tatsache, dass Kinder mit ASD im Vergleich zu neurotypischen Kindern ein beeinträchtigt Mikrobiom aufweisen, legt nahe, dass auch diese psychiatrischen Erkrankungen ggf. mit der FMT therapiert werden könnten (95). Borody et al. beispielsweise berichteten, dass die orale Verabreichung von gezüchteten Darmbakterien, nach vorausgegangener Antibiotikatherapie, bei fünf Kindern im Alter von drei bis sieben Jahren, die von ASD mit gastrointestinalen Symptomen betroffen waren, zu Verbesserung sowohl der gastrointestinalen Symptome, als auch der ASD-Symptome, wie z.B. Sprachstörungen, repetitive Bewegungen, verminderter Augenkontakt und Schwierigkeiten bei der sozialen Interaktion, führte (96).

Kang et al. untersuchten ebenfalls die Wirkung der FMT auf Kinder mit ASD. Dabei erhielten 18 Proband*innen vorbereitend eine Antibiotikatherapie mit Vancomycin und darauffolgend eine FMT durch orale und/oder rektale Applikation zu erhalten. Die gastrointestinalen Symptome wurden mit der Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) untersucht, während die ASD-Symptome anhand diverser Skalen, wie Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) und Childhood Autism Rating Scale (CARS) objektiviert wurden. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung aller Skalen im zweijährigen Nachbeobachtungszeitraum (97, 98).

Zur Behandlung weiterer psychischer Störungen mit FMT gibt es zum jetzigen Zeitpunkt wenig wissenschaftliche Literatur. Prochazkova et al. beispielsweise stellten in ihrer Arbeit den Fall einer 37-jährigen Frau mit schwerer und langjähriger Anorexia nervosa vor. Die Patientin sprach nicht auf Psychotherapie und Pharmakotherapie an und lehnte eine Ernährungsrehabilitation ab. Zudem war eine Fehlbesiedelung des Dünndarms (SIBO) mit geringer bakterieller Diversität bekannt und die antibiotische Therapien, sowie eine zuckerarme Ernährung zeigten keine suffiziente Wirkung. Nach diesem erfolglosen Therapieverlauf anhand herkömmlicher Behandlungen wurde bei der Patientin zwei FMTs im Abstand von vier Tagen mit Spenderstuhl eines gesunden männlichen Verwandten ersten Grades mittels Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt. Nach drei Wochen wurde eine weitere Dosis des Spenderstuhls in ihr Colon sigmoideum transplantiert. Im Verlauf kam es zwar zu einem dauerhaften Anstieg der bakteriellen Vielfalt im

Darm, die gastrointestinalen, sowie die psychiatrischen Symptome blieben jedoch unverändert (99). Ein weiterer Fall einer 26-jährigen Anorexie-Patientin wurde von De Clerq et al. beschrieben. Da diese trotz hyperkalorischer Diät und dem Wunsch, ein gesundes Körpergewicht zu halten, keinen normwertigen BMI erreichen konnte, wurde eine FMT mit dem Stuhl eines gesunden Spenders, mit einem BMI von 25kg/m² durchgeführt. Im Beobachtungszeitraum von 36 Wochen konnte die Patientin bei stabiler Kalorienzufuhr ihr Körpergewicht um 13,8% und ihren Körperfettanteil um 55% erhöhen. Die Diversität der Darmmikrobiota nahm zu Beginn ebenfalls zu, kehrte jedoch nach 36 Wochen wieder auf das Ursprungsniveau zurück (100).

Hinton stellt in einer Fallstudie die Wirkung der FMT bei einer Patientin, die an einer therapieresistenten bipolaren Störung litt, dar. Sie erhielt innerhalb von elf Monaten neun FMTs, mit ihrem gesunden Ehemann als Spender. Im Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren kam es zur medikamentenfreien Remission der psychiatrischen Symptome (101).

4.1.3 Gender- bzw. Geschlechtsaspekte

Wie in Kapitel 1.1.1 Epidemiologie bereits erwähnt, ist die Prävalenz für das RDS bei Frauen ca. doppelt so hoch wie es bei Männern der Fall ist. Dieses Verhältnis spiegelt sich auch bei den Proband*innen (8 weiblich, 4 männlich) der vorliegenden Arbeit wider. Neben diesem Unterschied stellt sich durch die Forschung immer mehr heraus, dass sich auch das Mikrobiom je nach Geschlecht unterschiedlich ausbildet (102, 103). Dieses Phänomen wird als „*Microgenderome*“ betitelt und wird nach aktuellem Forschungsstand durch Sexualhormone und das Immunsystem beeinflusst (104). Grundsätzlich ist der 2013 von Flak et al. ins Leben gerufene Begriff (105) kritisch zu betrachten, da sich die Unterschiede vornehmlich durch das Geschlecht und nicht durch das sozial-gesellschaftliche Konzept Gender ausbilden. Durch dieses Wissen liegt die Überlegung nahe, dass sich auch Eingriffe in das Mikrobiom je nach biologischem Geschlecht anders auswirken. Franssen et al. zeigten z.B. im Mausmodell, dass weibliche Mäuse, die Mikrobiota vom selben Geschlecht erhielten, ihre normale Körpermasse beibehielten, während weibliche Mäuse, die Mikrobiota vom männlichen Geschlecht transplantiert bekamen, an Gewicht verloren (106). In der vorliegenden Arbeit, als auch in der Studie von El-

Salhy et al. mit 164, von RDS betroffenen, Proband*innen konnten keine Unterschied bei der Reaktion auf FMT zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. El-Salhy et al. applizierten den Teilnehmer*innen das Substrat eines männlichen „Superspenders“. In der IBS-D Subgruppe stellten sie hingegen fest, dass die Ansprechrate der FMT und die Reduktion des IBS-SSS Gesamtwertes bei weiblichen Proband*innen verstärkt ausfiel (107). Durch dieses Wissen, dass das Mikrobiom, und auch die Reaktion auf Veränderungen dessen, zwischen den Geschlechtern unterschiedlich ausfallen können, sollte in zukünftigen FMT Studien die nötigen Daten erfasst werden, um dieses Phänomen weiter analysieren zu können.

4.2. Limitationen & Reflexion der angewandten Methodik

4.2.1 Stichprobengröße

Als Einschränkung der Aussagekraft der vorliegenden Arbeit muss vor allem die geringe Patient*innenzahl, die leider unter der Erwartung geblieben ist, gesehen werden. Von den 25 potentiellen Proband*innen, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, konnten nach Screening und Abbrüchen nur zwölf in die Datenanalyse inkludiert werden. Begründen lässt sich das dadurch, dass sich während des Studienverlaufs die Coronavirus 19 Pandemie manifestierte, was dazu führte, dass Krankenhäuser nur noch bedingt und im nötigsten Fall betreten werden durften. Hierdurch wurde der Studienablauf unterbrochen und ebenso potenzielle Proband*innen aus Angst vor einer innerklinischen Infektion zurückgehalten.

4.2.2 FMT

Die FMT, als neue Therapieform, muss erstens an sich und zweitens im vorliegenden Rahmen der psychiatrischen Therapie kritisch betrachtet werden. In den erwähnten Studien beispielsweise schien die Verbesserung psychiatrischer Symptome nur etwa drei bis sechs Monate anzuhalten, was bei der Behandlung psychiatrischer Störungen durch die ggf. häufigen invasiven Eingriffe eine Einschränkung für die FMT in der klinischen Praxis, der Compliance, sowie ein Gesundheitsrisiko für die Patient*innen darstellen könnte. Während die FMT grundsätzlich als sicheres Therapieverfahren gilt, besteht beispielsweise das

geringe Risiko einer Infektion durch den Donor*innenstuhl, oder einer Perforation bzw. Blutung während der Endoskopie, welches durch solch eine potenzielle häufige Anwendung kumulativ signifikant werden könnte. Die Sorge vor unerwünschten Ereignissen (AE) ist laut der Metaanalyse von Wu et al. nicht berechtigt. In den Verumgruppen gab es keine signifikante Erhöhung der AEs (85). In einer Studie von Zachariah et al. kam es hingegen zur Infektion zweier Proband*innen durch resistente *E.coli* und folglich zu einem Todesfall (54). Vorfälle dieser Art unterstreichen nochmals die Relevanz von einem standardisierten und intensiven Spender*innenscreening um die FMT mit gutem Gewissen anwenden zu können.

Um die Durchführung der FMT zu vereinfachen bzw. zu standardisieren, sicherer zu gestalten und die Akzeptanz zu erhöhen, gibt es neben der ursprünglichen endoskopischen Durchführung bereits Versuche mit alternativen Applikationsarten. Hier erscheint die Verabreichung anhand von Kapseln vielversprechend. Du et al. konnten in einer Metastudie aufzeigen, dass eine mit Kapseln, anstatt einer Koloskopie, durchgeführte FMT bei der Behandlung einer *C. difficile* Infektion eine Effizienz von 82,1% aufwies (108). Wu et al. zeigten hingegen anhand der untersuchten Studien auf, dass die FMT durch Kapseln im Vergleich zu dem Placebo, bei IBS-Patient*innen, keine signifikante Besserung erreichte. Bei der Subgruppe, die die FMT per Koloskopie oder Gastroskopie erhielt, konnte hingegen eine Verbesserung der IBS-Symptomatik festgestellt werden. (85) Ein weiterer Faktor, der die Wirksamkeit der FMT beeinflusst, ist die Tatsache, ob frischer oder gefrorener Stuhl genutzt wird. Bei der Therapie von *C. difficile* war dies ebenfalls ohne Bedeutung, während die FMT mit frischem Spenderstuhl bei der IBS-Therapie bessere Erfolge zeigte. Diese Erkenntnis könnte jedoch durch verschiedene Applikationsarten und die anderen aufgeführten Faktoren beeinflusst sein (85, 109). Ebenfalls Einfluss auf den Erfolg der FMT scheint die Dosis, sowie die Anzahl der Durchführungen, zu haben. In der Studie von El-Salhy et al. zeigte die Dosis von 30g gefrorenem Stuhl eine Erfolgsrate von 75,9%, während diese bei 60g bei 89,1% lag (110). In der vorliegenden Arbeit wurden für jede FMT 200ml Substrat aus 70g frischem Spenderstuhl hergestellt. Eine zu geringe Menge, und auch Anzahl an FMTs, an Spender*innenstuhl kann somit als Ursache für das Studienergebnis ausgeschlossen werden.

Neben der Menge erscheint auch die Qualität der Stuhlprobe von hoher Wichtigkeit für den Therapieerfolg zu sein. Die eben genannte Studie von El-Salhy et al., hatte herausstechend überzeugende Ergebnisse, was durch die Spenderauswahl begründet sein könnte. Es wurde nur ein Spender ausgewählt, der nicht nur die Bedingungen nach dem Internationalen Konsens zur FMT (111) erfüllte, sondern ebenso bestmögliche Eigenschaften bezüglich der Spende hatte. Es handelte sich um einen gesunden, drogenfreien, schlanken, sportlichen, jungen Mann, der vaginal geboren und gestillt wurde, in seinem Leben nur drei Mal Antibiotika erhalten hat, sich abwechslungsreich ernährt und mit Proteinen, Vitaminen, Ballaststoffen und Mineralien supplementiert war und folglich ein sehr diverses und gesundes Mikrobiom aufwies (110). In der vorliegenden Arbeit blieb das Screening auf psychiatrische Symptome bei den Spender*innen leider aus. Folglich könnte sich dieser unbekanntes psychiatrische Status auf die Studienergebnisse ausgewirkt haben. Neben der Verbesserung der Spender*innenauswahl wird auch versucht das zu transplantierende Material zu züchten. Wie oben beschrieben, konnte im Mausmodell von Chen et al. die ASD-Symptomatik mit kultivierten Mikrobiota verbessert werden, wobei dieser Erfolg bei der α -Diversität den anwachsenden Mikrobiota ausblieb, was wohl durch die verminderte Diversität von kultivierten Mikrobiota begründet ist (84).

4.2.3 Fragebögen

Die verwendeten Fragebögen, bzw. Paper-and-Pencil Fragebögen im Allgemeinen, vereinen positive als auch negative Attribute. Zum einen ermöglichen sie das einfache, ressourcenschonende Abfragen und Darstellen zahlreicher Symptome bei einer großen Menge an Proband*innen. Sie eröffnen gar erst die Möglichkeit Studien der vorliegenden Art im großen Ausmaß durchzuführen. Zum anderen sind sie überwiegend nur als Screeningtool oder zur Verlaufskontrolle ausgelegt und von der subjektiven Selbsteinschätzung der Proband*innen abhängig. Diese Selbsteinschätzung kann von diversen Faktoren beeinflusst werden. Beispielsweise kann es sein, dass die getestete Person nicht befähigt ist sich derart introspektiv zu betrachten. Ebenso kann es zu unehrlichen Antworten kommen, wenn der*dem Proband*in die Frage unangenehm bzw. die eigentliche Antwort gesellschaftlich weniger akzeptable erscheint. Des Weiteren können dieselben Fragen von verschiedenen Individuen unterschiedlich interpretiert oder als verwirrend

wahrgenommen werden und folglich zu verzerrten Antworten führen. Zusätzlich neigen Befragte bei numerischen bzw. restriktiven Antwortmöglichkeiten zu Antworttendenzen wie der sogenannten Tendenz zur Mitte, dadurch werden bevorzugt Antworten im mittleren Bereich gewählt (112). Grundsätzlich können Fragebögen eine objektive, klinische, ärztliche Diagnose von psychiatrischen Erkrankungen und deren wirklichen Ausmaß nicht ersetzen. Trotz der Kritikpunkte sind sie aus der klinischen Forschung nicht wegzudenken und die Vorteile überwiegen im Forschungskontext klar den Nachteilen.

4.3 Klinische Implikationen/Fazit für die Praxis

In aktuellen Leitlinien ist die FMT nur zur Behandlung von *Clostridioides difficile* Infektionen empfohlen (113). Grundsätzlich gibt es jedoch ein großes Potenzial für die Therapie weiterer Erkrankungen, sei es das IBS oder psychiatrische Erkrankungen, die mit einem veränderten Mikrobiom einhergehen, wie beispielsweise Depression oder ASD. Aufgrund der Heterogenität dieser Erkrankungen bezüglich der Symptome und auch der Mikrobiota konnte die Forschung jedoch noch keine suffiziente Evidenz vorlegen, um eine konkrete klinische Implikation der FMT, in Bezug auf psychiatrische Symptome, zu untermauern. Trotzdem kann das neu gewonnene Wissen bereits im täglichen Klinikalltag angewandt werden. Die Besiedelung des Gastrointestinaltrakts kann auch durch andere, mildere Faktoren als durch einen invasiven Eingriff wie die FMT beeinflusst werden. Eine mögliche Stellschraube stellt hier die Ernährung oder Supplementation von Probiotika dar. Dieses vereinte Wissen über das Mikrobiom als möglicher Pathomechanismus für psychiatrische Erkrankungen und Ernährung als Möglichkeit zur Mikrobiomveränderung sollte im klinischen Alltag bereits Anklang finden. Sei es in der Ökotrophologie, die für die Ernährung der Patient*innen in der Klinik verantwortlich ist, oder bei Psychiater*innen und Psychotherapeut*innen die beispielsweise in der Patientenaufklärung und Verhaltenstherapie Wert auf diesen Aspekt legen und dadurch ggf. langfristig die Ernährung von Betroffenen und somit indirekt auch das Wachstum der Mikrobiota im Darm beeinflussen können.

4.4 Die Zukunft der FMT in der Psychiatrie

Das Thema FMT ist sogar schon in der Popkultur angekommen. In einer Folge der weltweit bekannten Serie „Southpark“ werden die Mikrobiota eines Starathleten zum Objekt der Begierde all derjenigen, die sich davon einen idealisierten Gesundheitsstatus erhoffen (114). Angelehnt an solch eine stilisierte Zukunftsvorstellung, stellt sich die Frage, welche Merkmale ein ideales Spender*innenmikrobiom ausmachen. Nach welchen Kriterien müssten zukünftig solche sogenannte „Superdonor*innen“ ausgewählt werden, deren Transplantat potenziell bessere Erfolge erzielt? Es ist auch vorstellbar, dass durch die Heterogenität der psychiatrischen Erkrankungen und deren zugehörigen Mikrobiotazusammensetzungen für jedes Krankheitsbild ein eigenes Spender*innenprofil nötig sein wird. Hier besteht Bedarf an differenzierten Untersuchungen bei welchen Mikrobiotaalterationen die FMT Wirkung zeigt und bei welchen nicht. Neben der Qualität muss auch weiterhin ein Augenmerk auf die Sicherheit der Therapie gelegt werden und das Screening derart gestaltet werden, dass die FMT kein Gesundheitsrisiko für die Patient*innen darstellt. Um dieser Gefahr zu entkommen, und zudem eine bessere Reproduzierbarkeit der FMT und der zugehörigen Forschung zu ermöglichen, stellt die Kultivierung der Mikrobiota unter Laborbedingungen eine Möglichkeit dar. Zukünftige Studien werden zeigen, ob diese in-vitro Mikrobiota den der menschlichen Spender*innen ebenbürtig sein können. Ebenfalls unter dem Aspekt der Sicherheit, Reproduzierbarkeit, sowie der Akzeptanz der Therapieform, sollte die Möglichkeit der FMT anhand von Kapseln weiter beforscht werden. Sollte sich die Überlegenheit der endoskopisch durchgeführten FMT hingegen bewahrheiten ist für dieses Applikationsart eine universelle Standardisierung notwendig. Um zum einen die Forschung einheitlich zu gestalten und zum anderen die Therapieerfolge vorhersehbar zu machen, ist eine Vereinheitlichung unter anderen der Dosis, der Anzahl der FMTs, des Applikationsort, der Qualität, des Substratzustand, der vorausgehenden antibiotischen Behandlung, etc. notwendig.

Nicht nur bezüglich der Methodik der FMT bedarf es fortführender Forschung. Die klinische, weiterhin limitierte, Evidenz ist fast ausschließlich auf Depressionen, Angstzustände und ASD beschränkt, während die Forschungslage bei anderen psychiatrischen Erkrankungen noch dürftiger ist. Hier besteht also Handlungsbedarf

für die Frage, ob die FMT auch weitere Erkrankungen im Fachgebiet der Psychiatrie beeinflussen kann. Zudem sollte in zukünftigen Forschungen versucht werden die FMT bei rein psychiatrische Erkrankungen ohne (gastrointestinale) Komorbiditäten, wie z.B. dem Reizdarmsyndrom, anzuwenden.

Ferner sollte ein Augenmerk auf die FMT in Kombination mit anderen bestehenden oder zukunftssträchtigen Therapieformen gelegt werden. Die bisher empfohlenen Lifestyleänderungen sollten beispielsweise nicht durch die FMT ersetzt, sondern ergänzt werden. Es sollte somit erforscht werden, ob eine FMT in Kombination mit einer Diätintervention, wie sich vermuten lässt, zu einem besseren Outcome führt. Eine, an das Mikrobiom des*der Patient*in angepasste Ernährung könnte diese potenzielle Kombinationstherapie weiter stärken. Karakan et al. beispielsweise konnten bei Reizdarmpatient*innen anhand von artifizieller Intelligenz personalisierte Diätsschemata erstellen, welche bessere Erfolge zeigten als eine herkömmliche Diätsempfehlung gegen IBS (115). Im selben Atemzug sollte auch die mögliche Implementierung von next generation probiotics (NGPs), Postbiotika sowie der Nutzung von Bakteriophagen in das Therapieschema von dysbioseassoziierten Erkrankungen erwähnt werden.

Zusammenfassend bedarf es groß angelegter, doppelverblindeter, placebokontrollierter Studien mit standardisierten Vorgehen, um die tatsächlichen klinischen Möglichkeiten dieser Behandlung zu begreifen.

5. Literaturverzeichnis

1. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014.
2. Herold G. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2017 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2017.
3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21.e4.
4. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2017;66(6):1075-82.
5. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol*. 2011;49(2):237-93.
6. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. *Bowel Disorders*. Gastroenterology. 2016.
7. Ghoshal UC. Marshall and Warren Lecture 2019: A paradigm shift in pathophysiological basis of irritable bowel syndrome and its implication on treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020.
8. Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62(8):1160-8.
9. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189.
10. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):535-44.
11. Malinen E, Krogius-Kurikka L, Lyra A, Nikkilä J, Jääskeläinen A, Rinttilä T, et al. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(36):4532-40.
12. Hegyi P, Maléth J, Walters JR, Hofmann AF, Keely SJ. Guts and Gall: Bile Acids in Regulation of Intestinal Epithelial Function in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2018;98(4):1983-2023.
13. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*. 2007;56(12):1770-98.
14. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533.
15. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-9.
16. Ventura M, van Sinderen D, Fitzgerald GF, Zink R. Insights into the taxonomy, genetics and physiology of bifidobacteria. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2004;86(3):205-23.
17. Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y. Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiol Immunol*. 2002;46(8):535-48.
18. Madigan MT, Martinko JM, Stahl DA, Clark DP, Jahn M, Jahn D, et al. *Brock Mikrobiologie kompakt: Extras online*. 13., aktualisierte Aufl. [der engl. Ausg.] ed. Jahn M, Jahn D, Brock TD, editors. Hallbergmoos: Pearson; 2015.
19. Das B, Nair GB. Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. *J Biosci*. 2019;44(5).

20. Beule AG. The Microbiome - The Unscheduled Parameter for Future Therapies. *Laryngorhinootologie*. 2018;97(S 01):S279-s311.
21. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, Quigley EMM, Marchesi JR. A Molecular Analysis of Fecal and Mucosal Bacterial Communities in Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010;55(2):392-7.
22. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):521-30, e248.
23. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997-1006.
24. Ng SC, Lam EF, Lam TT, Chan Y, Law W, Tse PC, et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(10):1624-31.
25. Giamarellou-Bourboulis E, Tang J, Pylaris E, Pistiki A, Barbatzas C, Brown J, et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(9):1076-87.
26. Maharshak N, Ringel Y, Katibian D, Lundqvist A, Sartor RB, Carroll IM, et al. Fecal and Mucosa-Associated Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63(7):1890-9.
27. Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, Lee SY, Lee CH. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *J Med Microbiol*. 2011;60(Pt 6):817-27.
28. Vervier K, Moss S, Kumar N, Adoum A, Barne M, Browne H, et al. Two microbiota subtypes identified in irritable bowel syndrome with distinct responses to the low FODMAP diet. *Gut*. 2022;71(9):1821-30.
29. Lackner JM, Ma CX, Keefer L, Brenner DM, Gudleski GD, Satchidanand N, et al. Type, rather than number, of mental and physical comorbidities increases the severity of symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1147-57.
30. Grover M, Drossman DA. Centrally acting therapies for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):183-206.
31. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):132-43.
32. World Health O. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
33. Zhang QE, Wang F, Qin G, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *Int J Biol Sci*. 2018;14(11):1504-12.
34. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull*. 2016;142(9):969-90.
35. Tu Q, Heitkemper MM, Jarrett ME, Buchanan DT. Sleep disturbances in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(3).
36. Wang B, Duan R, Duan L. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018;24(3):141-50.
37. Nunan D, Cai T, Gardener AD, Ordóñez-Mena JM, Roberts NW, Thomas ET, et al. Physical activity for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6(6):Cd011497.
38. Zhou C, Zhao E, Li Y, Jia Y, Li F. Exercise therapy of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(2):e13461.

39. Nee J, Lembo A. Review Article: Current and future treatment approaches for IBS with diarrhoea (IBS-D) and IBS mixed pattern (IBS-M). *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54 Suppl 1:S63-s74.
40. Layer P, Andresen V, Allescher H, Bischoff SC, Claßen M, Elsenbruch S, et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol.* 2021;59(12):1323-415.
41. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(1):22-32.
42. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044-60.
43. Li X, Li B, Zhang J, Chen T, Wu H, Shi X, et al. Efficacy of opioid receptor modulators in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(4):e24361.
44. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(5):463-8.
45. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome--a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;130:77-80.
46. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci.* 1984;29(3):239-47.
47. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(8):Cd003460.
48. Fadgyas Stanculete M, Dumitrascu DL, Drossman D. Neuromodulators in the Brain-Gut Axis: their Role in the Therapy of the Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2021;30(4):517-25.
49. Khalilian A, Ahmadimoghaddam D, Saki S, Mohammadi Y, Mehrpooya M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy of mirtazapine for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med.* 2021;15(1):3.
50. Kump P, Krause R, Steininger C, Gröchenig HP, Moschen A, Madl C, et al. [Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation "stool transplantation": consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine]. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2014;52:1485-92.
51. Chao GQ, Zhang S. Effectiveness of acupuncture to treat irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1871-7.
52. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(6):505-12.
53. Kump PK, Krause R, Steininger C, Grochenig HP, Moschen A, Madl C, et al. [Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation "stool transplantation": consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine]. *Z Gastroenterol.* 2014;52(12):1485-92.
54. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2043-50.
55. van Beurden YH, de Groot PF, van Nood E, Nieuwdorp M, Keller JJ, Goorhuis A. Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(6):868-79.

56. Park SY, Seo GS. Fecal Microbiota Transplantation: Is It Safe? *Clin Endosc.* 2021;54(2):157-60.
57. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Psychological measurements in psychopharmacology.* 7: Karger Publishers; 1974. p. 151-69.
58. Schaipp C. Validität und diagnostische Brauchbarkeit ausgewählter indirekter und direkter Befragungsmethoden zur Diagnostik von Aggressivität, Neurotizismus bzw. psychischer Stabilität: Utz, Wiss.; 2001.
59. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation [press release]. Netherlands: Elsevier Science 1988.
60. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
61. Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß H-G. *Praxis der Schlafmedizin* 2013.
62. Grandner MA, Kripke DF, Langer RD. Light exposure is related to social and emotional functioning and to quality of life in older women. *Psychiatry Res.* 2006;143(1):35-42.
63. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. *Das state-trait-angstinventar: STAI*: Beltz Weinheim; 1981.
64. Hoyer J, Helbig S, Margraf J. *Diagnostik der Angststörungen*: Hogrefe Verlag; 2005.
65. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg PR, Jacobs G. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2)* 1983.
66. Barnes L, Harp D, Jung W. Reliability Generalization of Scores on the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory. *Educational and Psychological Measurement - EDUC PSYCHOL MEAS.* 2002;62:603-18.
67. Schomacher J. Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. *physioscience.* 2008;4(03):125-33.
68. Ehrenthal JC, Dinger U, Schauenburg H, Horsch L, Gierk B. Entwicklung einer Zwölf-Item-Version des OPD-Strukturfragebogens (OPD-SFK)/ Development of a 12-item version of the OPD-Structure Questionnaire (OPD-SQS). *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie.* 2015;61:262-74.
69. Obbarius A, Obbarius N, Fischer F, Liegl G, Rose M. [Evaluation of Factor Structure and Construct Validity of the 12-Item Short Version of the OPD Structure Questionnaire (OPD-SQS) in Psychosomatic Patients]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2019;69(1):38-48.
70. Spector P, Jex S. Development of Four Self-Report Measures of Job Stressors and Strain: Interpersonal Conflict at Work Scale, Organizational Constraints Scale, Quantitative Workload Inventory, and Physical Symptoms Inventory. *Journal of occupational health psychology.* 1998;3:356-67.
71. Mander J. *Motivationale Phasen bei Angstpatienten in der Psychotherapie: Psychometrische Untersuchungen zum Transtheoretischen Modell bei stationärer Psychotherapie*: Bod Third Party Titles; 2013.
72. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
73. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11(0 11):S467-S72.
74. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain.* 1992;50(2):133-49.
75. Microsoft. *Microsoft Excel für Mac.* 2022.
76. Clarivate. *Endnote X9.* 2013.
77. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research.* 2016;82:109-18.

78. Yang C, Fang X, Zhan G, Huang N, Li S, Bi J, et al. Key role of gut microbiota in anhedonia-like phenotype in rodents with neuropathic pain. *Translational Psychiatry*. 2019;9(1):57.
79. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Science Advances*. 2019;5(2):eaau8317.
80. Zhu F, Guo R, Wang W, Ju Y, Wang Q, Ma Q, et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. *Molecular Psychiatry*. 2020;25(11):2905-18.
81. Xu Z, Liu Z, Dong X, Hu T, Wang L, Li J, et al. Fecal Microbiota Transplantation from Healthy Donors Reduced Alcohol-induced Anxiety and Depression in an Animal Model of Chronic Alcohol Exposure. *Chin J Physiol*. 2018;61(6):360-71.
82. Zhang Y, Huang R, Cheng M, Wang L, Chao J, Li J, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2. *Microbiome*. 2019;7(1):116.
83. Schmidt EKA, Torres-Espin A, Raposo PJF, Madsen KL, Kigerl KA, Popovich PG, et al. Fecal transplant prevents gut dysbiosis and anxiety-like behaviour after spinal cord injury in rats. *PLoS One*. 2020;15(1):e0226128.
84. Chen K, Fu Y, Wang Y, Liao L, Xu H, Zhang A, et al. Therapeutic Effects of the In Vitro Cultured Human Gut Microbiota as Transplants on Altering Gut Microbiota and Improving Symptoms Associated with Autism Spectrum Disorder. *Microbial Ecology*. 2020;80(2):475-86.
85. Wu J, Lv L, Wang C. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:827395.
86. Mazzawi T, Lied GA, Sangnes DA, El-Salhy M, Hov JR, Gilja OH, et al. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *PLoS One*. 2018;13(11):e0194904.
87. Avinir A, Dar S, Taler M, Haj O, Gothelf D, Kopylov U, et al. Keeping it simple: mental health assessment in the Gastroenterology Department – using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for IBD patients in Israel. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2022;15:175628482110664.
88. Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord*. 2018;235:506-12.
89. Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Kishimoto T, Kitazawa M, Kurokawa S, et al. Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*. 2017;96(1):29-38.
90. Huang HL, Chen HT, Luo QL, Xu HM, He J, Li YQ, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. *J Dig Dis*. 2019;20(8):401-8.
91. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1321-31.
92. Johnsen PH, Hilpüsch F, Valle PC, Goll R. The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: Secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2020;51:102562.
93. Lin H, Guo Q, Wen Z, Tan S, Chen J, Lin L, et al. The multiple effects of fecal microbiota transplantation on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) patients with anxiety and depression behaviors. *Microbial Cell Factories*. 2021;20(1):233.

94. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden GL, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut*. 2018;67(11):1920-41.
95. Hu T, Dong Y, He C, Zhao M, He Q. The Gut Microbiota and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders (ASD). *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8396708.
96. Borody T. Probiotic Recolonisation Therapy US Patent 8,460,648B2. 2013.
97. Kang D-W, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*. 2019;9(1):5821.
98. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1):10.
99. Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, Tlaskalova-Hogenova H, Cermakova M, Tomasova P, et al. Microbiota, Microbial Metabolites, and Barrier Function in A Patient with Anorexia Nervosa after Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms*. 2019;7(9).
100. de Clercq NC, Frissen MN, Davids M, Groen AK, Nieuwdorp M. Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight following Clinical Recovery from Anorexia Nervosa. *Psychother Psychosom*. 2019;88(1):58-60.
101. Hinton R. A case report looking at the effects of faecal microbiota transplantation in a patient with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(6):649-50.
102. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154090.
103. Singh P, Manning SD. Impact of age and sex on the composition and abundance of the intestinal microbiota in individuals with and without enteric infections. *Ann Epidemiol*. 2016;26(5):380-5.
104. Kosiewicz MM, Dryden GW, Chhabra A, Alard P. Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4195-206.
105. Flak MB, Neves JF, Blumberg RS. Immunology. Welcome to the microgenderome. *Science*. 2013;339(6123):1044-5.
106. Fransen F, van Beek AA, Borghuis T, Meijer B, Hugenholtz F, van der Gaast-de Jongh C, et al. The Impact of Gut Microbiota on Gender-Specific Differences in Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2017;8.
107. El-Salhy M, Casen C, Valeur J, Hausken T, Hatlebakk JG. Responses to faecal microbiota transplantation in female and male patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2021;27(18):2219-37.
108. Du C, Luo Y, Walsh S, Grinspan A. Oral Fecal Microbiota Transplant Capsules Are Safe and Effective for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(4):300-8.
109. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(2):142-9.
110. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020;69(5):859-67.
111. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019;68(12):2111-21.
112. Baur N. *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung*. Springer VS Wiesbaden; 2014.

113. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569.
114. South-Park-Studios. Southpark. Trey Parker, Matt Stone, Staffel 23 Episode 8: Kot-Diebe, 2019.
115. Karakan T, Gundogdu A, Alagözlü H, Ekmen N, Ozgul S, Tunali V, et al. Artificial intelligence-based personalized diet: A pilot clinical study for irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2138672.