

Diplomarbeit

**Probiotika, Vagusnerv und Depression
Haben Probiotika Einfluss auf die Herzratenvariabilität
und depressive Symptomatik?**

eingereicht von

Martin Narrath

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr.⁽ⁱⁿ⁾ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin

unter der Anleitung von Betreuerinnen

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Sabrina Mörkl

Sen. Lecturer Dr.scient.med. BSc MSc Bianca Steuber

Graz, am 07.08.2024

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 07.08.2024

Martin Narrath eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein erster und größter Dank gilt meiner Hauptbetreuerin, Frau Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Sabrina Mörkl. Sie hat mich nicht nur bei der Erstellung dieser Diplomarbeit umfassend unterstützt, sondern auch während der 3½ Jahre unserer Zusammenarbeit an der ProBioHRV-Studie mit ihrem umfangreichen Fachwissen und inspirierenden Perspektiven bereichert. Selbst in Zeiten, in denen ich aufgrund studienbedingter oder gesundheitlicher Gründe meinen Verpflichtungen nicht nachkommen konnte, war sie stets geduldig und verständnisvoll und fand immer Zeit für mich. Dafür bin ich ihr unendlich dankbar.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitwirkenden der ProBioHRV-Studie bedanken, die mich sowohl mit wertvollen Informationen als auch mit Motivation und Inspiration bereichert haben. Sie haben mich auf einen Weg geführt, der mir für meinen zukünftigen Lebensweg als der richtige erscheint. Dafür werde ich Ihnen stets dankbar sein.

Meinen geschätzten Freunden, die ich während meines Studiums sowie meiner Schulzeit kennengelernt habe, danke ich herzlich für ihre Unterstützung, ihre Kollegialität und die wertvollen gemeinsamen Erlebnisse. Besonders in Erinnerung geblieben sind mir die endlos scheinenden Tage und Nächte, die wir gemeinsam in Graz und Wien verbracht haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern Monika und Franz, meinem Bruder Andreas, meinen Großeltern Josef und Margaretha sowie bei meiner gesamten Familie bedanken. Ohne euch wäre das Leben nur halb so schön, wenn überhaupt. Ich hoffe, dass die Harmonie in unserem Kreis stets erhalten bleibt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse ist ein hochkomplexes System, das über zahlreiche Wege Regulationsfunktionen im Körper erfüllt und die geistige Gesundheit beeinflusst. Die Aktivität des Nervus Vagus, eines zentralen Bestandteils dieses Systems, kann durch Herzratenvariabilitätsanalysen gemessen werden. Diese Diplomarbeit untersucht die Auswirkungen der Probiotikaeinnahme auf die Vagusnervaktivität und die depressive Symptomatik sowohl bei diagnostizierten Patient*innen als auch bei gesunden Kontrollpersonen.

Methoden: Im Rahmen dieser Studie wurden 86 Personen, darunter 43 mit der Diagnose Major Depression, untersucht. Die Teilnehmer*innen nahmen drei Monate lang zweimal täglich ein Probiotikum ein. Dabei wurden die Auswirkungen auf die Herzratenvariabilität, körperliche und psychiatrische Parameter (gemessen mit dem Beck Depression Inventory, der Hamilton Depression Scale, dem Pittsburgh Sleep Quality Index und der Perceived Stress Scale) sowie die Zusammensetzung des Mikrobioms analysiert.

Ergebnisse: In den Herzratenvariabilitätsanalysen wurden signifikante Veränderungen mehrerer Parameter festgestellt, wobei sich signifikante Probiotika-abhängige Ergebnisse insbesondere bei den Vormittags-Werten zeigten. In den psychiatrischen Fragebögen konnte in der Probiotikainterventionsgruppe eine Verbesserung des gesamten PSQI-Scores, der Schlaflatenz und eine Reduktion der Schlafmittelnutzung beobachtet werden. Bezüglich des Mikrobioms zeigten sich nach drei Monaten keine signifikanten Änderungen der Alpha- und Beta-Diversität. Es wurde jedoch ein signifikanter relativer Anstieg der Anzahl von *Lactococcus lactis* unter probiotischer Intervention festgestellt.

Zusammenfassung: HRV-Untersuchungen könnten bei depressiven Patient*innen als Verlaufskontrolle für eine Probiotikatherapie eingesetzt werden. Da der Vagusnerv die Herzratenvariabilität stark beeinflusst, könnten spezifische Probiotika entwickelt werden, um die Aktivität dieses Nervs und somit den Behandlungserfolg zu verbessern. Zukünftige Studien sollten das Studiendesign erweitern, einschließlich einer besseren Aufklärung der Teilnehmer*innen, erweiterter Dokumentation, längerer Interventionsdauer und optimierter Fragebögen.

Abstract

Background: The microbiota-gut-brain axis is a highly complex system that performs regulatory functions in the body through various pathways and influences mental health. The activity of the vagus nerve, a component of this system, can be measured through heart rate variability analyses. This thesis examines the effects of probiotic intake on vagus nerve activity and depressive symptoms in diagnosed patients as well as in healthy control subjects.

Methods: In this study, 86 people were examined, 43 of whom were diagnosed with major depression. The participants consumed a probiotic twice daily for three months. The effects on heart rate variability, as well as physical and psychiatric parameters (measured with the Beck depression inventory, the Hamilton depression scale, the Pittsburgh sleep quality index and the perceived stress scale), and the composition of the microbiome were analysed.

Results: In heart rate variability analyses, significant changes in several parameters were found. Significant probiotic-dependent results accumulated in isolated analyses of the morning values. Regarding the psychiatric questionnaires, an improvement in the total PSQI score, sleep latency, and a reduction in the use of sleep medication were observed in the probiotic intervention group. There were after three months no significant changes in the alpha and beta diversity of the microbiome. However, a significant relative increase in the *Lactococcus lactis* population was observed under probiotic intervention.

Conclusion: HRV examinations could be used as a follow-up control for probiotic therapy in depressive patients. Since the vagus nerve strongly influences heart rate variability, specific probiotics could be developed to enhance the parasympathetic activity of this nerve and improve treatment outcomes. Future studies should expand the study design to include better participant education, extended documentation, longer intervention duration, and optimized questionnaires.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Präsentation der Diplomarbeit an der Abteilung für forensische Psychiatrie des Landeskrankenhaus II Standort Süd, Graz am 17.07.2024

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

Inhaltsverzeichnis

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Depression	1
1.1.1 Definition, Epidemiologie und Einteilung.....	1
1.1.2 Diagnostik und Klinik	4
1.2 Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse	11
1.2.1 Grundlagen und Bedeutung	11
1.2.2 Kommunikationswege	14
1.2.2.1 Nervus Vagus	14
1.2.2.2 Neurotransmitter am Beispiel Serotonin	16
1.2.3 Probiotika	17
1.3 Herzratenvariabilität	19
1.3.1 Definition und Grundlagen	19
1.3.2 Nutzen.....	21
1.3.3 Messtechnik und erhobene Werte	22
1.4 Aktueller Stand der Evidenz und Forschungsbedarf	25
2 HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNG	28
3 MATERIAL UND METHODEN	29
3.1 Die Pilotstudie (ProBioHRV)	29
3.2 ProBioHRV - Studiendesign und Ablauf	29
3.3 Studienteilnehmer*innen	30
3.4 Probiotische Intervention	31
3.5 Fragebögen	33
3.5.1 Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)	33
3.5.2 Beck Depression Inventory (BDI).....	34
3.5.3 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD).....	34
3.5.4 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	35
3.5.5 Perceived Stress Scale (PSS).....	35
3.6 Analyse des Mikrobioms	35
3.7 Elektrophysiologische Analyse	36
3.8 Statistische Analyse und Darstellung	37
4 ERGEBNISSE – RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN	38
4.1 Deskriptive Statistik	38
4.2 Ergebnisse der Mikrobiomuntersuchungen	40
4.3 Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen (HRV)	42
4.3.1 24-Stunden-Messungen	42
4.3.2 Vormittag- und Nachmittag-Messungen	43
4.3.3 Nachtruhe-Messungen	49
4.4 Ergebnisse der Fragebögen	50
4.4.1 Depressionsfragebögen-Scores.....	50

4.4.2	PSS-Score	51
4.4.3	PSQI-Score	51
5	DISKUSSION	55
5.1	Teilhypothese 1: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf das Mikrobiom.....	55
5.2	Teilhypothese 2: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf die Herzratenvariabilität	58
5.3	Teilhypothese 3: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf depressive Symptome	61
5.3.1	Probiotika und Depression	61
5.3.2	Probiotika, Schlaf und Stress.....	65
5.4	Genderaspekt	68
5.5	Limitationen	70
5.5.1	Limitationen der Mikrobiomuntersuchungen.....	70
5.5.2	Limitationen der Herzratenvariabilitätsanalyse.....	72
5.5.3	Limitationen der Beurteilung depressiver Symptomatik.....	74
5.6	Klinische Implikationen und Ausblick	78
5.7	Zusammenfassung	82
6	LITERATURVERZEICHNIS	84

Glossar und Abkürzungen

5-HTP	5-Hydroxytryptophan
ANOVA.....	Varianzanalyse
BDI.....	Beck Depression Inventory
CVA.....	Kardiovaskuläre Anpassung
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revision 5
EKG.....	Elektrokardiogramm
HAMD.....	Hamilton Depression Rating Scale
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRV.....	Herzratenvariabilität
HS.....	Hauptsymptom
ICD-10.....	International Statistical Classification of Diseases and Related Mental Health Problems - Revision 10
ICD-11	International Statistical Classification of Diseases and Related Mental Health Problems - Revision 11
lnHF-Power	Natürlicher Logarithmus der absoluten Leistung des HF-Bands
logRSA	Dekadischer Logarithmus der respiratorischen Sinusarrhythmie
M.I.N.I.....	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MD.....	Major Depression
pNN50	Anzahl der aufeinanderfolgenden RR-Intervallpaare, die sich um mehr als 50 Millisekunden unterscheiden, geteilt durch die Gesamtanzahl der RR-Intervalle
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSS	Perceived Stress Scale
QIIME	Quantitative Insights Into Microbial Ecology
REM	Rapid-Eye-Movements
RMSSD	Quadratwurzel der mittleren quadrierten Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SDNN.....	Standardabweichung aller RR-Intervalle
WFSBP.....	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
ZS	Zusatzsymptom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Termine der ProBioHRV-Studie mit jeweils erhobenen Daten (Blutuntersuchungen, Stuhlprobenabgabe, Ausfüllen der Fragebögen, 24-Stunden- Elektrokardiogramm-Untersuchungen (24-Stunden-EKG))	30
Abbildung 2: CONSORT-Flow-Diagramm der ProBioHRV-Studie.....	38
Abbildung 3: Beta-Diversität - Unterschied zwischen Depressions- und gesunder Kontrollgruppe am Baseline-Termin.....	41
Abbildung 4: Relative Menge an <i>Lactococcus lactis</i> über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen.....	41
Abbildung 5: Mittlere Herzrate über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen.....	42
Abbildung 6: Morgendliche Herzrate über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen	43
Abbildung 7: Morgendlicher RMSSD über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen	44
Abbildung 8: Verteilung des morgendlichen RMSSD bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin	45
Abbildung 9: Morgendliche lnHF-Power über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen	46
Abbildung 10: Verteilung der morgendlichen lnHF-Power bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin	46
Abbildung 11: Morgendliche logRSA über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen	47
Abbildung 12: Verteilung des morgendlichen logRSA bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin	47
Abbildung 13: Morgendlicher SDNN über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen.....	48
Abbildung 14: Verteilung des morgendlichen SDNN der Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin	48
Abbildung 15: BDI-Score über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen	50
Abbildung 16: Verteilung des BDI-Score bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe zum letzten Termin.....	50
Abbildung 17: PSQI-Score über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen	52
Abbildung 18: Verteilung des PSQI-Score bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin.....	52
Abbildung 19: PSQI-Schlaflatenz-Score über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen	53
Abbildung 20: Nutzung von Schlafmedikation über die Zeit aller Teilnehmer*innen	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Depressive Episode im Vergleich zwischen ICD-10 und ICD-11	7
Tabelle 2: Übersicht über Herzratenvariabilitätsparameter	24
Tabelle 3: OMNi-BiOTiC®-SR, Inhaltsstoffe pro Sachet (drei Gramm)	32
Tabelle 4: Daten der Teilnehmer*innen (Vergleich innerhalb der Probiotika- und Placebogruppe) am ersten Termin (Anthropometrie, Blutdruck (RR, Riva Rocci), Puls, Beck Depression Index (BDI), Hamilton Depression Scale (HAMD), Perceived Stress Scale (PSS)).....	39

1 Einleitung

In den folgenden Kapitel werden die Themen Depression, Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse und Herzratenvariabilität prägnant dargestellt, um die Grundlage für den Unterpunkt „Aktueller Forschungsstand“ zu schaffen. Jeder Abschnitt wurde mit einem Fokus auf die relevanten Themen der in dieser Diplomarbeit untersuchten Studie ausgerichtet.

1.1 Depression

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Einteilung

Die Depression ist eine psychische Störung der Stimmung, die durch emotionale Niedergeschlagenheit, Motivationsdefizit und generellen Verlust an Freude gekennzeichnet ist. Begleitend treten andere kognitive, verhaltensbezogene oder neurovegetative Symptomen auf, die die Funktionsfähigkeit der betroffenen Person erheblich einschränken. Eine depressive Störung sollte nicht diagnostiziert werden, wenn die Person jemals eine manische, gemischte oder hypomane Episode erlebt hat, da dies auf eine bipolare Störung hinweist (1,2).

Im Jahr 2023 waren weltweit 3,8 % der Bevölkerung von Depression betroffen, was einer Schätzung von etwa 280 Millionen Menschen entspricht (3).

Allein die Prävalenz, zu Lebzeiten an einer Depression zu erkranken, betrug im Jahr 2019 bei Erwachsenen in Österreich 6,5 % (4).

Depression ist kein Phänomen des 21. Jahrhunderts, sondern existiert bereits seit langer Zeit. Antike Schriften damaliger Philosophen zeugen bereits vom Begriff der Melancholie (griechisch für „Schwarzgalligkeit“), beschrieben als ein Gemütszustand, der von Trauer und Mutlosigkeit gekennzeichnet ist. Auch heute wird der Begriff Melancholie in verschiedenen diagnostischen Fragebögen verwendet. Das Thema pathologischer Schweremut hat seitdem in jeder Epoche Bedeutung erlangt und ist im 21. Jahrhundert besonders relevant (5).

Die im Volksmund als „Depression“ bekannte Krankheit wird im medizinischen Kontext präziser definiert. Die dabei am häufigsten verwendeten Diagnosen sind jeweils in der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10

und ICD-11) als Depressive Episode und im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) als Major Depressive Disorder bekannt (6-8).

Neben diesen beiden Diagnosen existieren viele weitere Unterarten und Ausprägungsformen depressiver Symptomatik, die jeweils eigene Diagnosebezeichnungen haben. All diese Krankheitsbilder gehören zu den affektiven Störungen, was die Überbezeichnung für Krankheiten ist, bei denen pathologische Veränderungen der Emotionen und Stimmung im Vordergrund stehen (5,6).

Um den Lesefluss aufrechtzuerhalten, wird in dieser Arbeit der Begriff „Depression“ verwendet. Ohne spezifischere Bezeichnungen bezieht sich dieser Begriff stets auf eine der zuvor genannten affektiven Störungen gemäß ICD-10, ICD-11 oder DSM-V.

In den nächsten Absätzen sind nach den Diagnosebezeichnungen, sofern vorhanden, sowohl die ICD-10- als auch die ICD-11-Codierungen angegeben. Die ICD-11 ist zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Textes die aktuelle Version der ICD. Da jedoch alle Teilnehmer*innen der dieser Diplomarbeit zugrunde liegenden Studie nach dem alten ICD-10-System diagnostiziert wurden, wird in den folgenden Kapiteln auf die ICD-10 Bezug genommen. Das Gleiche gilt bezüglich des DSM-V (im Jahr 2013 veröffentlicht) und der DSM-V-Text-Revision (im Jahr 2022 veröffentlicht) (2,6,8,9).

Bei den **affektiven Störungen (im ICD-10 von F30 bis F39 codiert | im ICD-11 von 6A60 bis 6A80.5 exklusive der sekundären affektiven Störungen)** werden unipolare und bipolare Störungen unterschieden. Bei unipolaren Störungen liegt jeweils eine isolierte Hebung (Manie) oder Senkung (Depression) der Stimmung vor (2,6).

Bei **bipolaren Störungen (ICD-10 F31.- | ICD-11 6A6-)** hingegen präsentieren sich beide Varianten der Affektlabilität abwechselnd oder gleichzeitig gemischt in variabel langen, teils rapiden aufeinanderfolgenden Episoden. Die Diagnosen innerhalb dieser Gruppe unterscheiden sich sowohl hinsichtlich des Schweregrades der depressiven oder manischen Episoden als auch in Bezug auf das Vorhandensein oder Fehlen psychotischer Symptome (2,6).

Die **manische Episode (F30.-)** ist eine Form der unipolaren affektiven Störungen und zeichnet sich durch eine für die betroffene Person unnatürlich gehobene Stimmungslage aus, die von Symptomen wie Größenwahn und Risikobereitschaft begleitet werden kann. Zusätzlich wird zwischen Hypomanie, einer abgeschwächten Form der manischen

Episode, sowie Manie mit und ohne psychotische Symptome unterschieden. Während die manische Episode in der ICD-10 noch als eigenständige Diagnose aufgeführt war, ist sie in der ICD-11 in die Diagnose **Bipolar type I disorder (6A60)** integriert (2,5,6,10).

Die **depressive Episode (ICD-10 F32.- | ICD-11 6A70)** und ihre spezifischen Unterdiagnosen stellen den Gegenpol zur manischen Episode innerhalb der unipolaren affektiven Störungen dar. Charakteristisch dafür sind Symptome wie Motivations- und Antriebsverlust sowie eine traurige Stimmung. Unterschieden wird hier, ähnlich wie bei den bipolaren affektiven Störungen, anhand des Schweregrads der vorliegenden Symptomatik und dem Vorhandensein oder Fehlen psychotischer Symptome (2,6,10).

Treten depressive Episoden mehrfach ohne dazwischenliegende manische Phasen auf, spricht man von einer **rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10 F33.- | ICD-11 6A71)**. Handelt es sich um mehrere Episoden untypischen Affekts, die zu schwach ausgeprägt sind, um als akut eigenständige Diagnosen zu gelten, aber über sehr lange Zeit (bis zu mehreren Jahren) andauern, werden Diagnosen aus der Gruppe der **anhaltenden affektiven Störungen (ICD-10 F34.-)** in Betracht gezogen. Krankheiten wie Zykllothymia und Dysthymia zählen zu dieser Kategorie. In der ICD-11 werden solche Diagnosen als einzelne Krankheitsbilder angegeben (beispielsweise **zykllothymische Störung (ICD-11 6A62)**) (2,6).

In jeder der genannten Kategorien gibt es auch Sonderformen der jeweiligen Erkrankungen. Bei der atypischen Depression dominiert eine Umkehrung der typischen vegetativen Symptome der depressiven Episode, in Kombination mit einem übermäßig sensiblen und auf Ablehnung empfindlichen Charakter. Die larvierte Depression hingegen präsentiert sich zunächst als eine rein körperliche Erkrankung, da vergleichsweise starke somatische Begleitsymptome die eigentlichen psychischen Indizien verdecken (6,10).

1.1.2 Diagnostik und Klinik

Die Einteilung der depressiven Episode nach ICD-10 erfolgt basierend auf der Konstellation der vorliegenden Symptomatik. Dabei wird zwischen Hauptsymptomen und Zusatzsymptomen unterschieden:

Hauptsymptome:

1. Eine depressive Verstimmung, die sich im Kontrast zum „gesunden“ Gefühlsleben durch eine undynamische Traurigkeit auszeichnet und oft von Ängstlichkeit begleitet wird. Patient*innen erleben meist einen schlechteren Gefühlszustand am frühen Morgen.
2. Ein allgemeiner Verlust des Interesses an verschiedenen Dingen, der nicht nur die alltägliche Routine, sondern auch vorher freudebringende Aktivitäten umfasst und bis zur Anhedonie (kompletter Freudverlust) reichen kann.
3. Ein Mangel an Motivation und eine beschleunigte Ermüdung bei Aktivitäten, sowohl den Alltag als auch Hobbys betreffend. Patient*innen ziehen sich häufig aus sozialen Situationen zurück oder zeigen ein geringes Interesse für andere Menschen (1,5,11).

Zusatzsymptome:

1. Konzentrations- und Aufmerksamkeitsmangel; in Relation dazu auch erschwerte Entscheidungsfindung
2. Niedriges Selbstvertrauen, zum Beispiel in die eigenen Fähigkeiten in Schule, Arbeit, Hobbys oder Alltag
3. Empfindung von Wertlosigkeit und Schuldgefühle gegenüber anderen Personen
4. Pessimistische Zukunftsaussicht bis hin zum kompletten Hoffnungsverlust
5. Probleme beim Schlafen (sowohl Ein- und Durchschlafprobleme als auch Schwierigkeiten beim morgendlichen Aufstehen)
6. Appetitveränderung, meistens Mangel, seltener auch Steigerung
7. Steigerung oder Einschränkung der Psychomotorik; beschrieben werden unter anderem Unruhe, Reaktionszeitveränderungen, Mimikreduktion oder Kommunikationskargheit
8. Gedanken oder Handlungen in Bezug auf Suizid, einschließlich Plänen, fehlgeschlagenen Versuchen oder verherrlichenden Gedanken (1,5,11)

Die Einteilung in leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode erfolgt anhand der Anzahl und Aufteilung der zuletzt genannten Symptome:

- **Leichte depressive Episode (ICD-10 F32.0):** Zwei oder mehr Hauptsymptome (HS) und ein oder mehr Zusatzsymptome (ZS)
- **Mittelgradige depressive Episode (ICD-10 F32.1):** Zwei oder mehr HS mit drei oder mehr ZS
- **Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (ICD-10 F32.2):** Alle drei HS mit fünf oder mehr ZS.
- **Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (ICD-10 F32.3):** Gleiche Kriterien wie die vorher genannte Diagnose mit dem Zusatzkriterium, dass psychotische Symptome, oftmals wahnbezogene Krankheitsbilder, auftreten. Typische wahnbezogene Symptome bei Depression können Verarmungswahn, Schuldwahn oder hypochondrischer Wahn sein (4,6,7,11).

Die Diagnostik der **Major Depressive Disorder** (auch Major Depression (MD) genannt) im DSM-V ähnelt der Diagnostik der depressiven Episode im ICD-10. Beide erfordern eine Symptompersistenz von mindestens zwei Wochen, wobei die meisten Symptome fast jeden Tag auftreten müssen, um berücksichtigt zu werden (6,8).

Zu den **depressiven Symptomen** zählen:

1. Depressive Verstimmung.
2. Verlust an Interesse oder Freude.
3. Nicht selbst herbeigeführte Gewichtszunahme oder -abnahme, oder Verlust beziehungsweise Zunahme an Appetit.
4. Insomnie oder Hypersomnie.
5. Psychomotorische Agitation oder Verlangsamung, die von anderen beobachtet werden kann.
6. Energiemangel oder beschleunigter Energieverlust.
7. Gefühl der Wertlosigkeit und/oder exzessive oder unangebrachte Schuldgefühle.
8. Konzentrationsprobleme (subjektiv oder von anderen beobachtet).
9. Gedanken an Tod oder Suizid (einschließlich Suizidplanung und -versuche) (8).

Die Diagnose MD wird gestellt, wenn fünf oder mehr depressive Symptome, einschließlich depressiver Stimmung und/oder Verlust an Interesse oder Freude, vorliegen und alle der folgenden **Zusatzkriterien** erfüllt sind:

1. Die depressive Episode ist nicht durch andere psychische Störungen (beispielsweise Schizophrenie), organische Erkrankungen oder Substanzmissbrauch erklärbar.
2. Es sind bisher keine manischen oder hypomanischen Episoden aufgetreten.
3. Es herrscht ein klinisch signifikanter Leidensdruck und/oder erhebliche funktionelle Einschränkungen im alltäglichen Leben (8).

Unterschiede in der Diagnostik der depressiven Episode nach ICD-11 im Vergleich zur ICD-10 umfassen die Aufteilung der Symptomatik in qualitative Cluster, das Einbeziehen der empfundenen Funktionsbeeinträchtigung in die Einteilung der Schweregrade und die flexiblere Codierung, falls es neben der depressiven Symptomatik auch beispielsweise Angstzustände gibt oder die Depression saisonal auftritt. Des Weiteren wurde ein Toleranzbereich der Normalität eingeführt. Das bedeutet, dass ein gewisser Grad an depressiver Symptomatik als normal (beziehungsweise als nicht pathologisch) gewertet werden kann, solange die Umstände, aus denen die Symptomatik stammt, angemessen sind (zum Beispiel als Trauerreaktion nach Tod eines Angehörigen) (2).

Nachfolgend ist eine Tabelle, die die Diagnostik der depressiven Episode gemäß ICD-10 und ICD-11 zusammenfassend gegenüberstellt:

Tabelle 1: Depressive Episode im Vergleich zwischen ICD-10 und ICD-11

Depressive Episode	ICD-10	ICD-11
Einteilung	Leicht, Mittelgradig, Schwer ohne/mit psychotischen Symptomen Einteilung anhand Anzahl der Hauptsymptome (HS) und Zusatzsymptome (ZS)	Leicht, Mittelgradig ohne/mit psychotischen Symptomen, Schwer ohne/mit psychotischen Symptomen Einteilung anhand Anzahl der Symptome, Schweregrad der Symptomatik und Schweregrad der Funktionsbeeinträchtigung Zusätzliche zu codierende Faktoren möglich wie Remission, Panikattacken, Angst, Melancholie, Persistieren oder Saisonalität
Symptomatik	Symptome aufgeteilt in HS und ZS	Aufteilung der Symptome nach Qualität in Cluster: affektiv, kognitiv-verhaltensbezogen, neurovegetativ
Diagnosestellung	Für Diagnose mindestens zwei HS und ein ZS notwendig Mindestens kontinuierlich über zwei Wochen hinweg	Für Diagnose mindestens fünf Symptome, davon mindestens ein Symptom aus dem affektiven Cluster notwendig Mindestens kontinuierlich über zwei Wochen hinweg
Zusatzinfos		Normalitätsgrenze

(Nach (2,5,6,11))

Bezüglich der psychischen Symptome gibt es eine signifikante Individualität zwischen verschiedenen Patient*innen. So ist bei manchen Patient*innen die hemmende Symptomatik (zum Beispiel psychomotorische Hemmung) sehr ausgeprägt (gehemmte Depression), während bei anderen eher der Angst verursachende Faktor im Vordergrund steht, wobei der Mangel an Ruhe und erratisches Verhalten besonders auffällig sind (agitiert-ängstliche Depression).

Weitere Unterformen der Depression sind die psychotische Depression (primär wahnartige Symptome), nihilistische Depression (Große Überzeugung der Sinnlosigkeit) oder die anankastische Depression (Zwang-Symptomatik). Des Weiteren gibt es auch Formen der Depression, die in bestimmten Stadien oder Situationen des Lebens auftreten, wie die postpartale Depression (bei Müttern nach der Geburt) oder die Altersdepression (1,5,10).

Neben psychischen Symptomen treten bei manifester Depression auch physische Störungen auf. Ein Beispiel hierfür wäre der Energiemangel (beziehungsweise die

beschleunigte Ermüdung bei körperlichen Aktivitäten) oder Schlafstörungen. Häufig leiden Patient*innen unter chronischen Schmerzen (meistens Cephalaea), Obstipation oder Verlust des sexuellen Appetits. Die larvierte Depression ist eine Unterform der depressiven Episode, die von körperlichen Symptomen geprägt ist und somit die psychischen Symptome derart überlagert, dass die Krankheit oftmals unerkannt bleibt. Die Verbindung zwischen Körper und Geist ist Gegenstand vieler verschiedener Forschungsprojekte. Meta-Analysen der letzten Jahre zeigen, dass Meditation und regelmäßiger Sport bei depressiven Patient*innen mit chronischen Schmerzen oder Schlafproblemen sowohl die somatischen Symptome als auch die depressive Symptomatik lindern können (5,12,13).

Zur Diagnostik einer depressiven Episode gehören neben der Abklärung der psychischen Symptomatik auch medizinische Untersuchungen wie ein körperlicher Status, ein neurologischer Status, Blutuntersuchungen, Liquoruntersuchungen, Elektrokardiogramm (EKG), Elektroenzephalographie und bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie oder Computertomographie. Welche Verfahren zum Einsatz kommen, ist je nach Fall unterschiedlich; die zuvor erhobene Anamnese bestimmt meist die weitere Vorgehensweise. Im Zuge der Anamnese erfasst man unter anderem die Dauermedikation und Vorerkrankungen, die zur Ätiologie der Depression beitragen können (1,5,10).

Die psychische Symptomatik wird routinemäßig im klinischen Alltag durch symptomspezifische Beispielfragen abgefragt. Aspekte wie Dauer, Amplitude und Frequenz der depressiven Symptome spielen hierbei eine prominente Rolle. Ein Beispiel hierfür ist die Frage: „*Fühlten Sie sich in den vergangenen zwei Wochen traurig oder niedergeschlagen?*“, die dazu dient, das nach ICD-10 als HS gewertete Merkmal der gesenkten Stimmung zu bestimmen. Falls eine Objektivierung der psychischen Symptomatik im Gespräch erschwert ist, kommen Fragebögen zum Einsatz. Beispiele hierfür sind das Beck Depression Inventory, die Hamilton Depression Scale und der World-Health-Organization-5-Fragebogen. Diese Bögen arbeiten mit einem Punktesystem, bei dem Patient*innen je nach Antwort unterschiedlich viele Punkte akkumulieren. Je nach Test unterscheidet sich die Anzahl der verdienten Punkte und die Schwelle, ab welcher eine Diagnosestellung empfohlen ist. Man unterscheidet bei diesen Tests zwischen Selbstbeurteilungs- und Fremdbeurteilungsfragebögen. Das Beck Depression Inventory ist beispielweise ein Selbstbeurteilungsfragebogen (1,5,11).

Wie bereits erwähnt, wird durch die Anamnese die Vorgeschichte der zu behandelnden Person erfragt. Dauermedikation spielt hierbei eine wichtige Rolle, da bei einigen Medikamenten Depression als mögliche Nebenwirkung entweder bekannt ist oder vermutet wird. So wird zum Beispiel bei Langzeiteinnahme von Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol eine höhere Rate an MD beobachtet. Zudem zeigt sich in den ersten zwei Jahren der Einnahme von Hormonpräparaten zur Verhütung bei Frauen wird eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Erstdiagnosen oder eine Verschlechterung von Depression (1,14,15).

Da die Genese der Depression einem multifaktoriellen Modell entspricht, können sowohl Erkrankungen aus dem somatischem Formenkreis als auch psychiatrische Erkrankungen daran beteiligt sein. Somatische Aspekte, welche zur Ätiologie beitragen, sind höchst variabel: Hormonhaushalt, Genetik, Neurotransmitter-Imbalancen oder Ernährung beispielsweise spielen allesamt eine Rolle. Erhöhte Kortisonspiegel, vorkommend bei Nebennierenerkrankungen wie zum Beispiel Morbus Cushing, werden bei einer großen Anzahl an depressiven Patient*innen beobachtet. Ein niedriger Testosteronspiegel wird ebenfalls mit depressiver Symptomatik assoziiert. Omega-3-Fettsäuren werden als Nahrungsergänzungsmittel bei Personen mit Depression zur Ergänzung der regulären antidepressiven Therapie eingesetzt (1,5,16).

Psychische Vorerkrankungen haben neben der Begünstigung einer depressiven Episode auch bei deren Auslösung Relevanz. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell ist ein Konzept, dass von der Hypothese ausgeht, dass jeder Mensch unterschiedliche Belastungsfaktoren hat, die psychische Krankheiten begünstigen können. Diese Belastungsfaktoren können somatische Erkrankungen sein, aber auch andere psychische Erkrankungen, Persönlichkeitszüge, die soziale Umgebung des Menschen oder regionale beziehungsweise globale Faktoren wie die Wirtschaftslage. Diese Vulnerabilität-beeinflussenden Faktoren können vorhersagen, ob eine Person aufgrund eines Auslösers, wie dem Ende einer langjährigen Partnerschaft, an Depression erkrankt (1,5).

Erkrankungen, die häufig mit Depression einhergehen, sind Angststörungen, Demenz, Schizophrenie, Suchterkrankungen oder Essstörungen. Die gleichzeitige Präsenz solcher Krankheiten erschwert die Diagnostik und Abgrenzung einer depressiven Episode (5). Akuter und chronischer Stress sind Symptome, die häufig bei depressiven Patient*innen vorhanden sind. Stress kann sich substantiell auf die Entstehung einer Depression

auswirken, sei es im Sinne von traumatischen Erfahrungen in der frühen Kindheit oder wegen chronischer Belastung im sozialen Umfeld (5).

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass nicht jede Art von Stress gleichermaßen schädlich für Körper und Geist ist. Wenn das richtige Verhältnis zwischen Anforderungen und eigener Kompetenz bei einer Aufgabe besteht, führt dies zu positivem Stress (in manchen Arbeiten als Eustress bezeichnet). Sobald eine Person mit Situationen überfordert wird, führt dies zu negativem Stress (Distress). Jedoch sollten aufgrund der ungenauen Definitionen und der Uneinigkeit über feste Definitionskriterien die Begriffe Eustress und Distress nicht mehr verwendet und stattdessen einfach durch den Begriff Stress ersetzt werden (17).

Eine funktionelle Einheit, die bei der Entstehung und Verarbeitung von Stress eine wichtige Rolle spielt, ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) (18).

Es wurde bereits dargestellt, dass dauerhaft erhöhte Kortisonspiegel mit Depression assoziiert sind (1).

Die HHN-Achse moduliert die Stressantwort über Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Factor aus dem Hypothalamus, was zur Stimulation der Produktion von adrenocorticotropem Hormon im Hypophysenvorderlappen führt. Letzteres Hormon sorgt für erhöhte Kortisonspiegel über die Nebennierenrinde. Am Anfang dieses Vorgangs steht die Amygdala, ein Teil des Gehirns, der für Emotionsregulation zuständig ist.

Langzeitige Hyperaktivität dieser Achse kann also ein großer Risikofaktor für die Entstehung von depressiven Störungen sein (18).

Die depressive Episode weist auch geschlechterspezifische Unterschiede auf, auf die in mehreren Fachbüchern und Studien hingewiesen wird. So wird beschrieben, dass Personen des männlichen Geschlechts häufiger zu Aggressionen, kompensatorischem Sportverhalten und Alkoholkonsum neigen, was oft dazu führt, dass deren Depression nicht erkannt wird. Des Weiteren gilt das weibliche Geschlecht allgemein als prädisponierender Faktor für die Entstehung von Depression (1,5).

1.2 Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse

1.2.1 Grundlagen und Bedeutung

Der Begriff Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse beschreibt den Mechanismus der Kommunikation zwischen Darm und Gehirn. Das System funktioniert in beide Richtungen (bidirektional): Beide Systeme senden Signale, nehmen Signale des jeweils anderen wahr und reagieren darauf mit eigenen Signalen. Die zentrale Funktion dieses Netzwerks ist die Regulation. Es koordiniert Aspekte wie Verdauung, Affekt, Verhalten und das Immunsystem (19,20).

Verbindungen zwischen Gehirn und Darm wurden bereits im 19. Jahrhundert erforscht. Die Beobachtungen des Armeechirurgen William Beaumont von Gastrointestinalfisteln bei lebenden Menschen zeigten, dass der Affekt einer Person in Verbindung mit deren Magensaftsekretion steht (21).

Die Hauptkomponenten der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse sind:

1. **Zentrales Nervensystem:** Besteht aus Gehirn und Rückenmark.
2. **Enterisches Nervensystem:** Das neuronale Netz des Darms, welches die epitheliale Barriere und die Motorik des Magen-Darm-Trakts mitreguliert.
3. **Immunsystem:** Zum Beispiel das lymphatische Gewebe des Darms.
4. **Darmmikrobiom:** Die rund 100 Billionen Mikroorganismen, die den Darm des Menschen physiologischerweise besiedeln. Ihre Zusammensetzung kann durch Probiotika beeinflusst werden.
5. **Kommunikationswege:** Die „Straßen“ zwischen diesen Komponenten, beispielsweise der Nervus Vagus oder Signalstoffe wie Hormone (19-23).

Das enterische Nervensystem, ein Netzwerk aus 100 Millionen Neuronen, wird manchmal als „zweites Gehirn“ bezeichnet, da es vollständige Reflexbögen besitzt und daher eigenständig auf lokale Reize wie den Darminhalt reagieren und die Verdauungsorgane regulieren kann. Es wird in zwei Plexus unterteilt: den Plexus myentericus (Auerbach) und den Plexus submucosus (Meißner), die zwischen den Gewebsschichten des Magen-Darm-Trakts, der Leber und der Gallenblase liegen (23,24).

Beide Plexus werden grundsätzlich von sympathischen und parasympathischen Fasern versorgt, wodurch sie mit dem vegetativen Nervensystem verbunden sind. Das vegetative

Nervensystem steht in der Steuerungshierarchie über dem enterischen Nervensystem und beeinflusst es somit stets zu einem gewissen Teil mit. Ein Beispiel dafür ist der vasovagale Reflex, ein Reflexbogen, der durch Afferenzen und Efferenzen des Nervus Vagus, einem Teil des Parasympathikus, vermittelt wird und bei Nahrungsaufnahme eine muskuläre Dehnung des Magens bewirkt (23).

Der Einfluss des zentralen Nervensystems auf das enterische Nervensystem wird besonders bei psychogenen Problemen wie Reizdarmsyndrom oder Durchfall bei Angst ersichtlich. Zusammen mit dem vegetativen System erfolgt die Kommunikation über Hormone und Neurotransmitter sowie über Prozesse des Immunsystems (23,25).

Das Immunsystem des Magen-Darm-Trakts hat multiple Funktionen, mit denen es den Körper vor Infektionen schützt und die Immuntoleranz, beispielsweise gegenüber Nahrungsantigenen, optimiert. Man unterscheidet zwischen nicht-immunologischen und immunologischen Funktionen. Zu den nicht-immunologischen Funktionen gehören der Magensaft, der aufgrund seines sauren Milieus eintretende Erreger zersetzt, und das Epithel des Magen-Darm-Trakts, das sowohl eine physische als auch funktionelle Barriere zwischen dem Darminhalt und dem Körperkreislauf bildet (Darmbarriere). Das Mikrobiom (auch physiologische Keimflora genannt) zählt ebenfalls zu den nicht-immunologischen Werkzeugen des Körpers. Immunologischen Funktionen beziehen sich auf Prozesse, die durch das spezifische Immunsystem ablaufen. Im Kontext des Magen-Darm-Trakts sind dies beispielsweise von den Speicheldrüsen gebildete Antikörper. Das darmassoziierte lymphatische Gewebe ist das Lymphgewebe des Magen-Darm-Trakts, das neben Erregerabwehr auch die Immuntoleranz gegenüber Nahrungsmitteln und dem beheimateten Mikrobiom moduliert. Ein typisches Beispiel für eine Erkrankung des darmbezogenen Immunsystems ist die häufig vorkommende Zöliakie (Glutenintoleranz) (23,25,26).

Das „leaky gut syndrome“ ist die Bezeichnung für eine gestörte Barrierefunktion des Darms, verursacht durch Schädigung des Darmepithels oder Dysfunktion der tight junctions (Zellverbindungen der Darmepithelzellen). Bakterien, Toxine und andere Schadstoffe können dadurch die Darmschleimhaut durchdringen und direkt ins Blut was zu systemischen Entzündungen, verringerter Sekretion von Verdauungsenzymen (und damit zu verstärkten Nahrungsmittelunverträglichkeiten) sowie zu Absorptionsstörungen von Nährstoffen in der verdauten Nahrung führt. Die Ursachen sind vielfältig und reichen von

systemischen entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis bis hin zu psychischen Krankheitsbildern wie Depression und Autismus (27).

Corticotropin-Releasing-Factor und die dazugehörigen Rezeptoren CRF-1 und CRF-2 sind an der Entwicklung eines „leaky gut“ beteiligt. Folglich steht eine Hyperaktivität der HHN-Achse in Verbindung mit diesem Syndrom (28).

Potenzielle Folgeerscheinungen umfassen chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom, Fettleibigkeit, Diabetes mellitus vom Autoimmun-Typ und chronische Leber- und Herzerkrankungen. Störungen des Mikrobioms sind mit erhöhter Darmbarrieredurchlässigkeit assoziiert. Neue Studien schlagen vor, dass sowohl die Einnahme von Probiotika als auch Modifikationen der Ernährung positive Auswirkungen auf die Darmbarriere haben können (27,28).

Das Mikrobiom stellt die spezifische Kolonisation des Darms mit Mikroorganismen dar. Diese Besiedelung umfasst etwa 100 Billionen Mikroorganismen und ergibt eine Biomasse von rund anderthalb Kilogramm, was in etwa der Masse des menschlichen Gehirns entspricht. Während vor der Geburt der Darm noch steril ist, wird er bereits kurz danach von verschiedenen Stämmen an Bakterien kolonisiert. Die Konfiguration der Besiedelung ist je nach Mensch individuell. Im Laufe der Jahre entwickelt sich der Darm dazu, im Erwachsenenalter ein typisches Profil an Mikroorganismen aufzuweisen. Zwei Phylotypen, *Bacteroides* und *Bacillota* (früher als *Firmicutes* bezeichnet), machen den Großteil der Masse aus. Kleinere Anteile werden von *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* und *Verrucomicrobia* gebildet (23,29).

Die Bakterienstämme im Darm variieren je nach ihrer Lage. Räumlich teilt man das Mikrobiom in ein parietales (entlang der Wände des Darms) und ein lumbales (in der durchlaufenden Nahrung und im Stuhl) Mikrobiom auf (30).

Temporäre Faktoren wie Infektionen, Stresszustände, Ernährung oder die Einnahme von Probiotika beeinflussen diese Zusammensetzung; nach Wiederherstellung des körperlichen oder psychischen Gleichgewichts normalisiert sich diese Veränderung jedoch. Das spezifische Immunsystem des Darms ist darauf programmiert, die physiologische Darmflora zu tolerieren (23).

In den letzten Jahren ist das Mikrobiom Gegenstand vieler Forschungsprojekte geworden; eine substantielle Anzahl davon beschäftigt sich mit dem Einfluss des Mikrobioms auf die Psyche. Diverse wissenschaftliche Arbeiten haben die Assoziation des Mikrobioms mit beispielsweise chronischem Stress und affektiven Störungen untersucht (19,20,22,29).

1.2.2 Kommunikationswege

Die Mechanismen, über die die Organe der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse miteinander kommunizieren, sind vielfältig und interagieren an verschiedenen Schnittstellen.

Im Wesentlichen lassen sich die Kommunikationswege wie folgt kategorisieren:

1. **Neurale Kommunikation und Neurotransmitter:** Die Signalübertragung erfolgt über das Nervensystem, wobei der Nervus Vagus das zentrale Element der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse darstellt.
2. **Hormonsystem:** Der Darm produziert verschiedene Signalstoffe, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Gehirn ihre Wirkung entfalten. Im Gegenzug erhält der Darm Antworten, beispielsweise aus der HHN-Achse.
3. **Immunologische Signale:** Unter anderem sind Entzündungsmediatoren, Zytokine und Autoimmunreaktionen an der Regulation verschiedener Prozesse beteiligt.
4. **Metabolismus:** Der Stoffwechsel hat mit der Produktion von Produkten wie kurzkettigen Fettsäuren ebenfalls Einfluss auf das Gehirn (23,31).

1.2.2.1 Nervus Vagus

Der Nervus Vagus, auch Vagusnerv genannt, ist der zehnte Hirnnerv. Wie alle anderen Hirnnerven ist er paarig angelegt. Er verläuft vom Hirnstamm bis zum Gastrointestinaltrakt und legt damit die längste Strecke unter den Hirnnerven zurück. Auf dem Weg nach unten gibt er verschiedene Äste ab, die in folgender Reihenfolge Körperteile versorgen: Kehlkopf, Bronchien, Lunge, Herz und den Magen-Darm-Trakt einschließlich Leber und Pankreas. Das parasympathische Nervensystem wird hauptsächlich durch den Nervus Vagus gebildet. Bei Stimulation senkt der Vagusnerv die Herzfrequenz, sorgt für eine optimierte Verdauung und entspannt Körper und Geist. Darüber hinaus spielt er eine entscheidende Rolle in lebenswichtigen Reflexbögen, die Reaktionen wie Husten oder Schlucken auslösen (23,24,31).

Eine einseitige Schädigung des Vagusnervs kann einfache Symptome wie eine Gaumensegellähmung verursachen, aber bei beidseitiger Lähmung auch lebensbedrohliche Probleme wie Reflexausfälle (beispielsweise Verschlucken), Atemnot und eine Dysregulation des vegetativen Nervensystems bedingen. Es gibt jedoch auch gezielte

therapeutische Einschränkungen der Vagusfunktion. Im Rahmen einer Vagotomie wird der Nervus Vagus operativ durchtrennt, um eine verminderte Säuresekretion des Magens zu bewirken. Dies ist bei nicht abheilenden Ulcera des Magens oder Zwölffingerdarms indiziert (24).

Im Gegensatz dazu hat die Therapie namens Vagusnervstimulation das Ziel, den Tonus des Nervs zu erhöhen. Möglichkeiten dazu reichen von invasiven Eingriffen, wie der Implantation eines Pulsgenerators, bis zu nicht-invasiven Verfahren, wie der transkutanen aurikularen Vagusnervstimulation (am Ohr) (32).

Ein Fallbericht aus dem Jahr 2024 berichtet von einer 17-Jährigen mit therapieresistenter Depression, die 7,5 Monate lang mit transkutaner aurikularer Vagusnervstimulation behandelt wurde. Am Ende des Zeitraums konnte bei der Patientin eine signifikante Verbesserung der Depressions-Scores in Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren festgestellt werden (33).

Eine signifikante Verbesserung depressiver Symptome durch Vagusnervstimulation wurde auch bei Erwachsenen nachgewiesen (34).

Der Vagusnerv besteht zu 80 % aus sensorischen afferenten Fasern, die Signale zum Gehirn leiten, und zu 20 % aus motorischen efferenten Fasern, die Signale vom Gehirn wegführen. Obwohl sich verschiedene Autoren über das genaue Ausmaß seiner Innervation des Magen-Darm-Trakts uneinig sind, ist klar, dass der Vagusnerv zumindest teilweise mit der Dickdarmschleimhaut und somit dem Mikrobiom in Kontakt steht (31,32).

Die afferenten Nervenfasern im Unterbauch und Beckenbereich werden überwiegend durch das sympathische Nervensystem vermittelt (24).

Die sensorischen afferenten Nervenfasern reichen nur maximal bis zum Epithel der Schleimhaut. Sie kommunizieren deshalb nur indirekt mit dem Mikrobiom. Diese Informationsübertragung ist bei den vagalen afferenten Nervenfasern polymodal konfiguriert; sie reagieren also auf mechanosensitive Reize, chemische Reize und auf Signale durch Neurotransmitter und Hormone wie Serotonin, Cholecystokinin oder Glucagon-like-peptide-1. Diese Signalstoffe werden von neuroendokrinen Zellen exprimiert, die sich im Epithel des Magen-Darm-Trakts befinden und die Stoffe in Anwesenheit von Kohlenhydraten, Proteinen oder Fetten ausschütten (31).

Neuropoden sind spezialisierte Zellen, die als Verbindung zwischen dem Mikrobiom und dem Nervensystem dienen. Sie nehmen Reize auf und leiten diese synaptisch an die afferenten Nervenfasern weiter (35).

Der Vagusnerv moduliert weiterhin über Acetylcholin antiinflammatorische Effekte und eine Reduzierung der Darmwandpermeabilität (31).

Anatomisch bedingt gelangen einige der afferenten, sensorischen Impulse über die gleichen Bahnen wie somatische Afferenzen in den somatosensiblen Kortex. Dies hat zur Folge, dass bestimmte sensorische Reize des Darms fälschlicherweise als somatische Schmerzen interpretiert werden, obwohl ihre Ursache in den viszeralen Bereichen liegt (24).

Dieses Phänomen ist als „übertragener Schmerz“ bekannt. Umgekehrt ist es jedoch auch möglich, durch somatosensible Reizsetzung auf der Haut viszeromotorische Reaktionen auszulösen. Dieses Prinzip wird beispielsweise in der Akupunktur verwendet, die als Alternative zur konventionellen Vagusnervstimulation genutzt werden kann (36).

Die efferenten Fasern des Nervus Vagus bewirken folgende Effekte: Bronchokonstriktion, Reduktion der Herzleistung, Steigerung der viszeralen Motorik, Drüsensekretion und Tonusminderung der Sphinkter (24).

1.2.2.2 Neurotransmitter am Beispiel Serotonin

Serotonin ist ein wichtiger Neurotransmitter im Kontext der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse (37).

95 % des Serotonins im menschlichen Körper wird im Darm von enterochromaffinen Zellen des Darmepithels und von Neuronen des enterischen Nervensystems gebildet. Die Wirkung dieses Signalstoffs umfasst außerhalb des zentralen Nervensystems Motilität, Schmerzwahrnehmung und die Steuerung der gastrointestinalen Sekretion. Im Gehirn ist Serotonin an Emotionen und Denkprozessen wie Lernen beteiligt (29,38).

In Zusammenhang mit gastrointestinalen Krankheiten spielt Serotonin eine Rolle bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Depression und Epilepsie (31,39).

Intraintestinale Mikroorganismen beeinflussen die Serotoninproduktion im Körper. Beispielsweise zeigte eine Studie an Mäusen, dass ein fehlendes Mikrobiom zu niedrigen Serotoninkonzentrationen führt. Nach der Transplantation eines Mikrobioms wurde die normale Serotoninproduktion wiederhergestellt (40).

Weitere Studien zeigen auch Senkungen der Serum- und Fäzeskonzentration von Gamma-Aminobuttersäure, Acetylcholin und deren Vorstufen wie Tryptophan und Cholin in keimfreien Mäusen. Weitere Neurotransmitter, die vom Mikrobiom gebildet werden, umfassen Glutamat, Dopamin, Tyramin, Phenylethylamin und Tryptamin (38).

1.2.3 Probiotika

Probiotika bestehen aus lebenden Bakterienkulturen, die als Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden, um das Bakterienprofil des Mikrobioms zu verändern und damit gesundheitliche Vorteile zu erzielen (41).

In der Antike prägte der griechische Arzt Hippokrates den Ausdruck: „*Der Tod sitzt im Darm*“. Zwei Jahrtausende später erforschte Ilja Metschnikow Bakterienstämme, die für die Fermentation von Milchprodukten wie Joghurt verwendet werden. Er zog aus seiner Arbeit den Schluss, dass die Präsenz von Laktobazillen im Mikrobiom vorteilhaft für den Stoffwechsel des Magen-Darm-Trakts sein könnte. Metchnikov prägte den Begriff „Probiotika“ für Produkte, die das Wachstum bestimmter Mikroorganismen im Körper fördern (42).

Die ersten kommerziell verfügbaren Probiotika enthielten nur einzelne homogene Bakterienstämme, wie *Saccharomyces* oder *Lactobacillus*. Moderne Probiotika hingegen umfassen ein Spektrum verschiedener Stämme und enthalten größere Kolonien an Mikroorganismen, die bis zu mehr als zehn Milliarden Bakterien umfassen können (30).

Bei Einnahme von Probiotika wird die Zusammensetzung des luminalen Mikrobioms verändert, was durch Stuhlkulturen kontrolliert werden kann. Da das Mikrobiom dynamisch ist und sich durch verschiedene Umstände ändern kann, ist die Präsenz der neu eingeführten Bakterien bei den meisten Patient*innen nur vorübergehend. In vielen Fällen verschwinden die neuen Kolonien nach Beendigung der probiotischen Therapie innerhalb kurzer Zeit (30).

Der Begriff Probiotika ist von einigen anderen Fachausdrücken zu unterscheiden: Präbiotika sind fermentierbare Substanzen, die spezifische Veränderungen des Mikrobioms bewirken und zusätzliche gesundheitliche Vorteile bieten. Synbiotika sind Kombinationen aus Probiotika und Präbiotika. Postbiotika sind Stoffwechselprodukte der Bakterien, die nach deren Tod und Lyse freigesetzt werden und ebenfalls gesundheitliche Effekte haben (41).

Die Einnahme von Probiotika als Bestandteil von Synbiotika wird empfohlen, da die präbiotischen Bestandteile die Bakterienstämme vor dem sauren Milieu des Magens und der Galle schützen. Dies ermöglicht es den Probiotika, ihre volle Wirkung im Darm zu entfalten und sich dort anzusiedeln (43).

Das Institut AllergoSan empfiehlt, ihr synbiotisches Produkt „OMNi-BiOTiC“ mindestens einen Monat lang einzunehmen (44).

Mögliche positive Effekte einer probiotischen Behandlung umfassen die Immunmodulation, die Veränderung der Darmwandpermeabilität und Darmbarriere sowie die Regulation der psychischen Gesundheit und Emotionen (30,45).

Probiotika könnten auch zum Bewältigen von Infektionen mit multiresistenten Erregern einen Beitrag leisten. Vorübergehende Kolonisationen des Mikrobioms mit multiresistenten Bakterienstämmen, bei denen Antibiotika nicht mehr ausreichend wirken, können zur Persistenz des Gens innerhalb der mikrobiotischen Besiedelung führen.

Manche dieser Fälle konnten mit Stuhltransplantationen gelöst werden. Präventive Probiotika-Gabe senkte in einer Studie die Wahrscheinlichkeit einer solchen Persistenz. In einer Studie im Maus-Modell konnten Vancomycin-resistente Enterococcen im Mikrobiom durch Gabe von Probiotika reduziert werden (30,46).

Außerdem wird Probiotika eine Verbesserung der Hautgesundheit nachgesagt. Über die Darm-Gehirn-Haut-Achse sollen eine optimierte Nährstoffabsorption zu einer Reduzierung von systemischen und Gehirn-bezogenen Entzündungsreaktionen und Stärkung der Hautbarriere führen. Hautprobleme wie atopische Dermatitis, alternde Haut oder Narbenheilung sollen hiermit angezielt werden können (47).

Die Absorption und Metabolisierung anderer eingenommener Medikamente wird ebenfalls vom Mikrobiom beeinflusst. Beispielsweise produzieren *Escherichia coli* B-Glucuronidasen, welche das in der Leber verstoffwechselte Irinotecan (ein Chemotherapeutikum) von der inaktiven, toxischen Form wieder in die aktive umwandeln kann (30).

1.3 Herzratenvariabilität

1.3.1 Definition und Grundlagen

Die Herzratenvariabilität (HRV) ist ein Messwert, der die Schwankungen der Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden normalen Herzschlägen beschreibt. Sie kann verwendet werden, um eine grobe Einschätzung der körperlichen und psychischen Anpassungsfähigkeit der behandelten Person zu geben (48).

Das Phänomen einer physiologischen Unregelmäßigkeit der Herzfrequenz wurde bereits im 3. Jahrhundert in Asien beschrieben. Dem chinesischen Arzt Wang Shu-he wird zugeschrieben, dass er die HRV (beziehungsweise ein damit verwandtes Konzept) mit folgendem Satz beschrieben hat: *„Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen eines Spechtes oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.“* In jüngerer Zeit erlangte die HRV Bedeutung durch die Einführung der Kardiotokographie in der Geburtshilfe. Obwohl die Terminologie der untersuchten Parameter noch von HRV-typischen Begriffen abweicht, beschreiben die dort erhobenen Werte im Wesentlichen die Variabilität der Herzfrequenz (49).

Die meisten Systeme unseres Körpers sind von Grund auf nicht linear. Ein lineares System verhält sich von Anfang bis Ende gleich, vergleichbar mit einem Eimer, der mit einer konstanten Flussrate befüllt wird. Mithilfe einer einfachen Funktion und dem Wissen über den Wert der betreffenden Variablen kann genau berechnet werden, wie viel Flüssigkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt im Eimer ist. Im menschlichen Körper hingegen gibt es kaum fest definierte Variablen. Die Herzfrequenz hängt von der Impulsbildung der Herzmuskelzellen ab, welche wiederum vom Leistungsbedarf des Körpers und verschiedenen Signalstoffen beeinflusst wird, die ihrerseits von vielen anderen Systemen gesteuert werden (23,48).

Diese Abhängigkeiten, die bei vielen Systemen bidirektional funktionieren, sind im menschlichen Körper derart zahlreich, dass man bei der HRV von einem komplexen System spricht. Dies sind nichtlineare Systeme, deren Teile auch untereinander nichtlinear interagieren. Der Vorteil liegt überraschenderweise in erhöhter Stabilität: Solche Systeme produzieren nicht wie der Eimer mit Wasser einfach vorhersagbare Werte für jeden Zeitpunkt der Befüllung, sondern ein Spektrum möglicher Werte. Im Sinne dieser Metapher für den Eimer Wasser könnte sich die Füllrate jederzeit spontan um eine variierende Menge ändern. Dieses standardmäßig vorkommende Chaos ist dafür

verantwortlich, dass Abweichungen von den Normwerten, die bei einem Organismus wie dem menschlichen Körper früher oder später auftreten, abgefangen werden, da sie im bereits präexistierenden Chaos keine allzu große Auswirkung haben (23,48,49).

Eine gewisse Unregelmäßigkeit der Herzfrequenz ist ein Indikator für die gesunde Anpassungsfähigkeit des Körpers. In belastenden Situationen, sei es physischer oder psychischer Natur, beeinflusst das vegetative Nervensystem das Herz, indem es die Auswurfleistung erhöht. Während der Sympathikus die Herzfrequenz direkt durch Mechanismen wie Calciumkanäle und Noradrenalinfreisetzung erhöht, senkt der Parasympathikus die Herzfrequenz durch Acetylcholinausschüttung und Erhöhung des Vagotonus (Vagusnervaktivität). In akuten Belastungssituationen beobachtet man mit der gesteigerten Herzfrequenz auch eine physiologische Erhöhung der HRV. Bei Personen mit chronischem Stress wird hingegen eine niedrige HRV beschrieben, was auf eine eingeschränkte vegetative Anpassungsfähigkeit des Herzens hinweist. Dies kann Auswirkungen auf den gesamten Körper, einschließlich der Psyche, haben. Solche Personen können schwierige Lebenssituationen schlechter oder gar nicht durch Kompensationsverhalten bewältigen. Wie der Körper auf diese Umstände reagiert und den Stress bewertet, ist Ausdruck der Stresstoleranz der Person (23,49).

Neben akuten und chronischen Belastungssituationen gibt es weitere Faktoren, welche die HRV beeinflussen:

1. Die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA): Eine atmungsbedingte Herzratenfluktuation, die hauptsächlich durch den Nervus Vagus vermittelt wird (50).
2. Die Blutspiegel von Adrenalin, Noradrenalin und Angiotensin.
3. Der zirkadianische Rhythmus.
4. Rapid-Eye-Movements (REM) im Schlaf
5. Medikamente wie Beta-Blocker, Antiarrhythmika, Scopolamin.
6. Interventionen wie Thrombolyse.
7. Regelmäßige Bewegung und Sport.
8. Ausübung von Entspannungstechniken wie Meditation (51,52).

1.3.2 Nutzen

Die Bedeutung der Kenntnis über die HRV einer Person liegt unter anderem darin, das Auftreten verschiedener Gesundheitsprobleme vorhersagen und damit prophylaktische Maßnahmen ergreifen zu können. Beispielsweise kann eine Einschränkung der HRV bereits vor dem klinischen Auftreten einer diabetischen Neuropathie erkennbar sein (51). Insbesondere in der Kardiologie wird die HRV als prognostischer Marker verwendet. Bei Personen, die kurz zuvor einen akuten Myokardinfarkt erlitten haben, kann die HRV zur Vorhersage der Mortalität und des Arrhythmierisikos genutzt werden. Bei der Abschätzung von beinahe-tödlichen und tödlichen kardialen Arrhythmien gilt die HRV als der am besten geeignete Messwert (52,53).

Ein Thema, das in letzter Zeit verstärktes Interesse geweckt hat, ist die selbstbewertete Gesundheit. Dabei handelt es sich um eine einzelne Frage, die zum Beispiel bei Umfragen, in der Forschung oder im klinischen Umfeld gestellt wird. Personen werden gebeten, ihre eigene Gesundheit von „Exzellente“ bis „Sehr schlecht“ zu bewerten. Der HRV wird eine stärkere Assoziation mit der selbstbewerteten Gesundheit zugeschrieben als anderen zuvor untersuchten Biomarkern wie Entzündungswerten, Blutzucker und Blutfetten (54,55).

Des Weiteren wurden eine erniedrigte HRV und eine erhöhte Herzfrequenz bei Patient*innen mit depressiven Episoden und MD nachgewiesen. Studien belegen, dass Depression das Risiko erhöht, Herzerkrankungen wie koronare Herzkrankheit oder Myokardinfarkt zu entwickeln. Zudem ist bekannt, dass sich die Mortalität bei Patient*innen mit bereits bestehender Herzkrankheit, die zusätzlich depressiv sind, verdoppelt (56-59).

Sollten sich Studienergebnisse weiter erhärten, ist es nicht unwahrscheinlich, dass die HRV in Zukunft ein standardmäßig erhobener Messwert im Rahmen der Depressionsdiagnostik und der Kontrolle des Therapieerfolgs wird. Letzteres könnte sich jedoch nur selektiv als nützlich erweisen, wie eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2010 zeigt (53,60).

HRV-Biofeedback ist eine Methode des kardiorespiratorischen Trainings, bei der die RSA durch Atemkontrolle in Relation zum Herzschlag optimiert wird. Ziel dieser Übung ist es, die RSA zu maximieren, zu regulieren und mit dem Herzschlag zu synchronisieren.

Während der Intervention werden die HRV und die Atemzüge gemessen und der behandelten Person in Echtzeit mithilfe eines grafischen Programms visualisiert. Anhand

dieser Informationen versucht die Person, ihre Atmung aktiv anzupassen, um das gewünschte Ergebnis zu erreichen (61).

Diese Trainingsmethode kann bei verschiedenen Krankheiten angewendet werden. Als Wirkmechanismen vermutet man die Optimierung des Barorezeptorreflexes und die Stimulation des vagalen afferenten Systems. Neben Asthma, Reizdarmsyndrom und sportlicher Leistung spricht auch die Psyche auf diese Therapie an. Der größte Nutzen liegt in der Behandlung von Depressionen beziehungsweise depressiver Symptomatik. Des Weiteren wird unter anderem eine Verbesserung von Zorn, Angst, Schlaf und allgemeiner Lebensqualität beschrieben. Grundsätzlich wird HRV-Biofeedback zumindest als ergänzende Therapie zur Behandlung von Depressionen empfohlen (61-63).

Eine weit verbreitete psychotherapeutisch angewendete Technik ist die progressive Muskelrelaxation. Es wurde beobachtet, dass bei gesunden Personen die HRV durch etwa zwei Monate regelmäßiges Muskelrelaxationstraining signifikant erhöht werden kann (64). Wie bereits beschrieben, verändert sich die HRV als Reaktion auf akute und chronische Stresszustände. Studien an Menschen und Tieren belegen, dass solche Untersuchungen als Indikatoren für chronischen Stress und zu dessen Quantifizierung geeignet sein können (65,66).

1.3.3 Messtechnik und erhobene Werte

Die HRV wird mittels Pulsmessung erfasst, wobei verschiedene Methoden zur Verfügung stehen. Eine davon sind einfache EKG-Geräte, die mit Klebeelektroden angebracht werden. Moderne Smartwatches bieten ebenfalls eine eingebaute HRV-Funktion zur Selbstkontrolle an. Für Studien sollten jedoch qualitativ hochwertige und aktuelle EKG-Geräte verwendet werden (51,67).

Des Weiteren werden Auswertungsprogramme verwendet, die automatisch alle benötigten Messwerte aus den Rohdaten ableiten. Ein Beispiel für ein solches Programm ist Kubios HRV (HRV Premium Version 3.5.0, Kubios Oy, Kuopio, Finnland, 2020) (68).

Die Messdauer richtet sich primär nach den Vorgaben der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Nordamerikanischen Gesellschaft für Elektrophysiologie. Es wird zwischen Kurzzeit-Untersuchungen (meist fünf Minuten) und Langzeit-Untersuchungen (24 Stunden) unterschieden. Bei Letzteren sollte darauf geachtet werden, dass die Bedingungen, unter denen sich die Patient*innen befinden, so homogen wie möglich sind (51).

Wie bereits beschrieben, werden bei der HRV-Untersuchung die variierenden Zeitabstände zwischen aufeinanderfolgenden regelmäßigen Herzschlägen gemessen. Diese werden als „RR-Intervalle“ bezeichnet. Die daraus berechneten Werte werden in statistische und geometrische Messwerte unterschieden. Ein Beispiel für einen statistischen Messwert ist die Standardabweichung aller RR-Intervalle. Geometrische Werte wie der „HRV triangular index“ werden grafisch dargestellt, zum Beispiel in einem Histogramm (51,68).

Weiterführend werden die Unterschiede der Herzschlagfolgen in verschiedene Frequenzbereiche eingeteilt. Man unterscheidet zwischen HF (high frequencies), LF (low frequencies) und VLF (very low frequencies). Diese werden in Hertz (Schwingungen pro Sekunde) gemessen und anhand der Spektralanalyse aufgeteilt. Dadurch gibt es keine klare Abgrenzung zwischen den Frequenzbereichen, die Übergänge kontinuierlich sind. Aus den zeitlichen Abständen zwischen den Herzschlägen kann die „Power“ (Leistung) für jedes einzelne Frequenzband hergeleitet werden. Die Summe der Power aller Frequenzbänder ergibt die Gesamt-Power (51).

Das Hochfrequenzband (HF) korreliert mit dem atmungsgesteuerten efferenten Input des Nervus Vagus zum Sinusknoten des Herzens, während das Niederfrequenzband (LF) durch die barorezeptorvermittelte Blutdruckkontrolle beeinflusst wird. Das Verhältnis zwischen LF und HF gibt Aufschluss über das Gleichgewicht der sympathischen und parasympathischen Komponenten des autonomen Nervensystems (69).

Folgend ist eine zusammenfassende Tabelle zur Übersicht über die wichtigsten HRV-Parameter.

Tabelle 2: Übersicht über Herzratenvariabilitätsparameter

Ausgewählte Parameter der Herzratenvariabilitätsanalyse		
Parameter	[Einheit]	Beschreibung
SDNN	[ms]	Standardabweichung aller RR-Intervalle
SDANN	[ms]	Standardabweichung der Mittelwerte der RR-Intervalle in allen 5-Minuten-Segmenten der gesamten Aufnahme
RMSSD	[ms]	Quadratwurzel der mittleren quadrierten Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen
SDNN index	[ms]	Mittelwert der Standardabweichungen der RR-Intervalle in 5-Minuten-Segmenten
SDSD	[ms]	Standardabweichung der Unterschiede zwischen benachbarten RR-Intervallen
NN50	[-]	Anzahl der aufeinanderfolgenden RR-Intervallpaare, die sich um mehr als 50 Millisekunden unterscheiden
pNN50	[%]	NN50 geteilt durch die Gesamtanzahl der RR-Intervalle
HRV triangular index	[-]	Das Integral des RR-Intervall-Histogramms geteilt durch die Höhe des Histogramms
TINN	[ms]	Basisbreite des RR-Intervall-Histogramms
\overline{RR}	[ms]	Der Mittelwert der RR-Intervalle
\overline{HR}	[1/min]	Die durchschnittliche Herzfrequenz
STD HR	[1/min]	Standardabweichung der momentanen Herzfrequenzwerte
DC	[ms]	Herzfrequenz-Dezelerationskapazität
AC	[ms]	Herzfrequenz-Akzelerationskapazität
Frequency	[Hz]	Frequenzen der ULF-, VLF-, LF- und HF-Bänder ULF: $\leq 0,003$ VLF: 0,003-0,04 LF: 0,04-0,15 HF: 0,15-0,4
Absolute power	[ms^2]	Absolute Leistungen der VLF-, LF- und HF-Bänder
Absolute power (ln)	[ln]	Natürlicher Logarithmus der absoluten Leistungen der VLF-, LF- und HF-Bänder; zum Beispiel lnHF-Power
Relative power	[%]	Relative Leistungen der VLF-, LF- und HF-Bänder
LF/HF(-Ratio)	[-]	Verhältnis zwischen den Leistungen der LF- und HF-Bänder
RESP	[Hz]	Atemfrequenz (von EKG- und RR-Daten hergeleitet)
Zusätzliche Parameter zur Analyse der kardiovaskulären Anpassung (CVA)		
RSA	[ms]	Respiratorische Sinusarrhythmie
logRSA	[log]	Dekadischer Logarithmus der respiratorische Sinusarrhythmie

(Nach (51,68,70,71))

1.4 Aktueller Stand der Evidenz und Forschungsbedarf

Seit dem Beginn des 21. Jahrhunderts hat die Forschung zu Probiotika erheblich zugenommen. Dies zeigt sich auch wirtschaftlich: Der globale Marktwert für Probiotika wurde im Jahr 2021 auf 47,6 Milliarden US-Dollar geschätzt, während der europäische Markt für Probiotika ein Jahr später auf 9,4 Milliarden Euro geschätzt wurde. Bezüglich des europäischen Marktes entspricht dies im Vergleich zum Jahr 2018 einem Wachstum von neun Prozent (72).

Mit diesem wirtschaftlichen Wachstum ist es nicht überraschend, dass verschiedene Ansätze zur Anwendung von Probiotika erkundet werden. Es gibt Untersuchungen zur Wirkung probiotischer Interventionen auf das metabolische Syndrom, kardiale Dysfunktion, chronischen Stress und Entzündungen (73-76).

Ein Anliegen vieler Personen mit Depression ist natürlich auch, zusätzliche Wege jenseits psychotherapeutischer Verfahren und Psychopharmaka zu finden, um ihre depressive Symptomatik zu lindern. Aus diesem Grund gibt es zahlreiche Studien, die den Zusammenhang zwischen Probiotikaeinnahme und Depression untersuchen.

Beispielsweise wurde im Rahmen einer tripel-randomisierten klinischen Studie im Jahr 2019 eine Senkung der Sensitivität für Traurigkeit bei mild bis mittelgradig ausgeprägter Depression durch die Einnahme von Probiotika, hauptsächlich mit *Lactobacillus*- und *Bifidobacterium*-Stämmen, beschrieben (77).

Neuere Forschungsarbeiten liefern Erkenntnisse sowohl zur Prävention verschiedener psychischer Erkrankungen wie Angststörungen, Schizophrenie und bipolaren affektiven Störungen als auch zur Sicherheit der Einnahme von Probiotika (78,79).

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2023 kommt zu dem Schluss, dass Mittel, die die Zusammensetzung des Darmmikrobioms verändern, ein ergänzender Ansatz zur Behandlung milder und mittelgradiger Depressionen sein könnten. Die Autoren betonten zudem, dass ein Geschlechteraspekt berücksichtigt werden sollte, da bei Frauen andere Bakterienstämme im Mikrobiom vorherrschen als bei Männern, was das Ansprechen auf probiotische Interventionen beeinflussen kann (80).

Aus einer anderen Perspektive betrachtet, gewinnt die HRV im Forschungsbereich ebenfalls an Beliebtheit. HRV kann als Biomarker verwendet werden, um sowohl die

Wechselwirkungen zwischen dem Gehirn und dem Herz-Kreislauf-System als auch die autonome Regulation des Herzmuskels zu bewerten (50).

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 weist darauf hin, dass die HRV bei Personen mit diagnostizierter MD niedriger ist als bei gesunden Kontrollpersonen (57).

Es wurde ebenfalls berichtet, dass die HRV als Indikator zur Beurteilung des Schweregrads depressiver Symptome sowie zur Vorhersage des Risikos zukünftiger depressiver Episoden verwendet werden könnte (81,82).

Eine im Jahr 2023 durchgeführte randomisierte Studie untersuchte die Auswirkungen einer HRV-Biofeedback-Therapie auf kognitive Fähigkeiten und emotionale Zustände bei Patient*innen mit leichten traumatischen Hirnverletzungen. Die HRV-Biofeedback-Therapie wurde als eine vielversprechende Methode zur ergänzenden Behandlung von leichten traumatischen Hirnverletzungen identifiziert, welche sowohl die neuropsychologischen Funktionen als auch das autonome Nervensystem positiv beeinflussen kann. Nach einer zehnwöchigen, wöchentlich einstündigen HRV-Biofeedback-Therapie zusätzlich zur standardmäßigen medizinischen Versorgung zeigten die Patient*innen der Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen in exekutiven Funktionen, Informationsverarbeitung, verbalem Gedächtnis, emotionalen neuropsychologischen Funktionen und der HRV (83).

Angesichts der genannten Forschungsergebnisse, die eine mögliche Assoziation von Depression sowohl mit Probiotika als auch mit der HRV nahelegen, wäre es sinnvoll zu erforschen, ob eine Verbindung zwischen allen drei Faktoren existiert. Der Nervus Vagus stellt dabei einen idealen Ansatzpunkt dar, um diese Verbindung zu untersuchen, da er im Rahmen der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse mit allen drei Komponenten interagiert.

Bisher gibt es nur wenige Studien am Menschen, die die Auswirkungen der Einnahme von Probiotika auf das Darmmikrobiom und die Aktivität des Vagusnervs untersuchen. Im Jahr 2017 wurde eine Studie mit belgischen Kindern durchgeführt, bei der Kurzzeit-HRV-Messungen (fünf Minuten) verwendet und gleichzeitig ihr Mikrobiom analysiert wurden (84).

Ebenfalls gab es ein Forschungsprojekt in Japan im Jahr 2022, das ebenfalls Kurzzeit-HRV-Messungen und Stuhlanalysen durchführte, diesmal an der allgemeinen japanischen Bevölkerung (85).

Eine Pilotstudie mit Veteranen, die an posttraumatischer Belastungsstörung litten, zeigte, dass die Einnahme von Probiotika die durchschnittliche Herzfrequenz senkte (86)

In einer weiteren Studie wurde die Reaktion von 40 Frauen mit arterieller Hypertonie auf eine probiotische Intervention untersucht. Die Einnahme des verabreichten Multistamm-Probiotikums, das unter anderem *Lactobacillus*- und *Bifidobacterium*-Stämmen enthielt, führte zu einer Reduktion der LF-Oszillationen und des LF/HF-Ratios (87).

Da die Verbindung zwischen Darmmikrobiom und Vagusnerv bisher hauptsächlich in Tiermodellen mit Mäusen und Ratten untersucht wurde und die wenigen humanen Studien den zusätzlichen Aspekt der Diagnose Depression nicht einbezogen haben, ist es von wissenschaftlicher Bedeutung, diese mögliche Assoziation zu erforschen. Insbesondere die Durchführung von Langzeit-HRV-Messungen könnte gegenüber den Kurzzeit-HRV-Messungen der vorherigen Studien vorteilhaft sein, da sie mehr Analysemöglichkeiten (zum Beispiel Aufteilung der Tag- und Nachtphasen) bietet und zusätzliche HRV-Parameter berechnet werden können (51).

Wie bereits beschrieben, umfasst die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse zahlreiche Komponenten, die entweder intrinsisch miteinander verbunden sind oder gleichzeitig an mehreren Körpersystemen beteiligt sind, wie Neurotransmitter, Zytokine und der Nervus Vagus. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine kritische Betrachtung sowohl älterer Studien als auch aktueller Forschungsprojekte auf eine mögliche Assoziation zwischen der Einnahme von Probiotika, der Aktivität des Vagusnervs und Depression hinweist. Die HRV-Analyse könnte entscheidend für den Nachweis dieser potenziellen Assoziation sein. Daher werden diese Verbindung und die genannten Themen in dieser Diplomarbeit umfassend untersucht.

2 Hypothesen und Fragestellung

Eine Vielzahl von Studien sowie der aktuelle Wissensstand über die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse deuten darauf hin, dass das Mikrobiom, der Nervus Vagus und die Psyche miteinander verbunden sein könnten. Im Rahmen einer Pilotstudie wird in dieser Diplomarbeit eine Studienpopulation analysiert, die aus Personen mit und ohne diagnostizierte MD besteht und über einen Zeitraum von drei Monaten ein probiotisches Nahrungsergänzungsmittel eingenommen hat (siehe Kapitel 3).

Im Rahmen der Arbeit werden die folgende Fragestellung und die dazugehörigen Hypothesen dargestellt:

Fragestellung: Kann durch die dreimonatige Einnahme von Probiotika die Herzratenvariabilität verbessert und die depressive Symptomatik unserer Studienteilnehmer*innen reduziert werden?

Null-Teilhypothese 1: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme keinen Effekt auf das Mikrobiom

Alternative Teilhypothese 1: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf das Mikrobiom

Null-Teilhypothese 2: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme keinen Effekt auf die Herzratenvariabilität

Alternative Teilhypothese 2: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf die Herzratenvariabilität

Null-Teilhypothese 3: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme keinen Effekt auf depressive Symptome

Alternative Teilhypothese 3: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf depressive Symptome

3 Material und Methoden

3.1 Die Pilotstudie (ProBioHRV)

Die ProBioHRV-Studie wurde an der Universitätsklinik Graz in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Physiologie und Pathophysiologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

Ziel der Studie war es, die Veränderungen der HRV, der Laborparameter von Blut und Speichel, der Zusammensetzung des Mikrobioms und der psychischen Aspekte bei depressiven Patient*innen und gesunden Proband*innen nach einer dreimonatigen Einnahme eines probiotischen Nahrungsergänzungsmittels (OMNi-BiOTiC®-SR) zu untersuchen. Diese Arbeit konzentriert sich insbesondere auf die HRV und die Befunde aus den Fragebögen der Gruppe der depressiven Patient*innen. Die Untersuchung dieser Aspekte bildet den Schwerpunkt der Ergebnisse und Diskussion.

3.2 ProBioHRV - Studiendesign und Ablauf

Die ProBioHRV-Studie war eine monozentrische, randomisierte, placebokontrollierte, interventionelle klinische Studie. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigte die Studie (Ethikvotum-Nummer: 33-227 ex 20/21) und sie ist bei clinicaltrials.gov registriert (NCT-04772664). Patient*innen mit der Diagnose MD gemäß DSM-V, entsprechend der depressiven Episode im ICD-10, sowie gesunde Kontrollpersonen wurden zufällig auf zwei Interventionsgruppen (Probiotika oder Placebo) verteilt. Die Erhebung klinischer Werte, Blutabnahmen, die Abgabe von Speichel- und Stuhlproben, 24-Stunden-EKG-Aufnahmen und das Ausfüllen diverser Fragebögen erfolgten zu vier Zeitpunkten: bei der Aufnahmeuntersuchung sowie bei Kontrollterminen nach einer Woche, vier Wochen und drei Monaten.

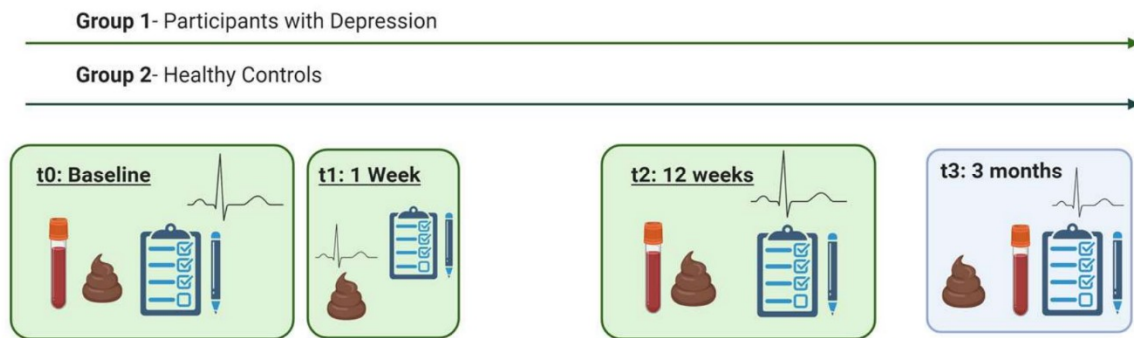


Abbildung 1: Termine der ProBioHRV-Studie mit jeweils erhobenen Daten (Blutuntersuchungen, Stuhlprobenabgabe, Ausfüllen der Fragebögen, 24-Stunden-Elektrokardiogramm-Untersuchungen (24-Stunden-EKG))

3.3 Studienteilnehmer*innen

Die Rekrutierung der Teilnehmer*innen erfolgte sowohl in der Klinik für Psychiatrie, Psychologie und Psychosomatik der Universitätsklinik Graz als auch über den Online-Rekrutierungsdienst Probando (www.probando.io) und verschiedene soziale Medienplattformen (Facebook, Instagram, Studo). Vor der Studienteilnahme erhielten alle Teilnehmer*innen eine detaillierte schriftliche und mündliche Aufklärung über das Studiendesign und den Ablauf. Nach dieser Aufklärung unterzeichneten die Teilnehmer*innen eine schriftliche Einverständniserklärung.

Zu den Einschlusskriterien gehörten:

- Ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Für depressive Patient*innen: Eine psychiatrisch bestätigte Diagnose einer MD gemäß den ICD-10-Kriterien, verifiziert durch den Fragebogen M.I.N.I vor der Aufnahme in die Studie.

Die Ausschlusskriterien umfassten:

- Verweigerung der Teilnahme oder der Einverständniserklärung
- Akute Suizidalität
- Bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- Derzeitige Schwangerschaft oder Stillphase
- Akute hochgradige Abhängigkeit von Suchtmitteln wie Alkohol, Benzodiazepinen oder Morphinen
- Schweres Schädel-Hirn-Trauma oder frühere Gehirnoperationen
- Bekannte aktive Tumorerkrankungen

- Psychische Entwicklungsstörungen
- Mittel- oder Hochgradige Demenz (definiert als ein Mini-Mental-Status-Test-Ergebnis von 20 oder weniger Punkten)
- Andere aktive organopsychische Erkrankungen, wie Epilepsie
- Schwere Autoimmunerkrankungen oder aktive Immunsuppression
- Einnahme von Antibiotika bis zu einem Monat vor Inklusion in die Studie
- Chronischer Gebrauch von Abführmitteln
- Akute Durchfallerkrankungen oder Vorgeschichte mit Operationen des Gastrointestinaltrakts
- Regelmäßige Einnahme von Probiotika im vergangenen Jahr

Teilnehmer*innen war es während des dreimonatigen Studienzeitraums nicht gestattet, andere Nahrungsergänzungsmittel, Probiotika oder Präbiotika einzunehmen. Falls sie diese bereits einnahmen, mussten sie bis spätestens zwei Monate vor der Aufnahme in die Studie abgesetzt werden. Die Einnahme von Antibiotika während der Studienteilnahme führte zum Ausschluss (Drop-out) des jeweiligen Teilnehmers oder der jeweiligen Teilnehmerin. Alle Teilnehmer*innen waren angehalten, ihre derzeitigen Ernährungs-, Essens- und Bewegungsgewohnheiten während der dreimonatigen Studiendauer beizubehalten. Patient*innen mit MD setzten ihre bereits verschriebene Medikation (einschließlich Psychopharmaka und anderer Medikamente) fort, sofern diese vorhanden war.

3.4 Probiotische Intervention

Über den dreimonatigen Zeitraum hinweg nahmen die Teilnehmer*innen zweimal täglich drei Gramm (zwei Sachets/Säckchen) des Produkts OMNi-BiOTiC®-SR (Institut AllergoSan, Graz, Österreich) ein.

Die Inhaltsstoffe und Bakterienstämme des Probiotikums sind in folgender Tabelle angeführt.

Tabelle 3: OMNi-BiOTiC®-SR, Inhaltsstoffe pro Sachet (drei Gramm)

OMNi-BiOTiC®-SR - pro Sachet (drei Gramm)	
Inhaltsstoffe	Maisstärke, Maltodextrin, Inulin, Kaliumchlorid, pflanzliches Eiweiß (Reis), Bakterienstämme (siehe unten), Magnesiumsulfat, Fructooligosaccharide, Enzyme (Amylasen), Mangansulfat
Bakterienstämme (mindestens 7,5 Milliarden Keime pro Portion (drei Gramm))	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W51 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Lactobacillus paracasei</i> W20 <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22 <i>Lactobacillus salivarius</i> W24 <i>Lactobacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus plantarum</i> W62 <i>Lactococcus lactis</i> W19
Frei von tierischem Eiweiß, Gluten, Hefe und Lactose	

(Nach (88))

Es sei darauf hingewiesen, dass OMNi-BiOTiC®-SR ein Synbiotikum (Kombination aus Prä- und Probiotikum, siehe Kapitel 1.2.3) ist. Die Bakterienstämme für die ProBioHRV-Studie wurden aufgrund der zuvor erforschten entzündungshemmenden und antidepressiven Eigenschaften des Produkts ausgewählt (26,89).

Vagusnervaktivierung wurde hauptsächlich bei der Einnahme von Probiotika beobachtet, die vorwiegend *Lactobacillus*- und *Bifidobacteriastämme* enthalten. Diese Untersuchungen wurden an Tieren durchgeführt (90-93).

Vor der Einnahme muss OMNi-BiOTiC®-SR in Wasser aufgelöst und zehn Minuten ruhen gelassen werden, um die Bakterienkulturen zu aktivieren. Laut AllergoSan können auch andere Getränke oder Nahrungsmittel wie Milch, Joghurt, Tee, Frischkäse oder Haferbrei verwendet werden. Das verwendete Medium darf nicht heißer als 40 Grad Celsius sein, keinen äußerst sauren pH-Wert (wie bei Essig oder Zitrusfruchtsäften) aufweisen und keine Kohlensäure enthalten (44).

Im Zuge der Studie verlangten wir dennoch von den Teilnehmer*innen, Wasser zu verwenden, um unvorhergesehene Interaktionen zwischen dem Probiotikum und dem

Auflösungsmedium zu vermeiden. Das Probiotikum war zweimal täglich einzunehmen, einmal morgens vor dem Frühstück und einmal abends vor dem Zubettgehen.

Die Teilnehmer*innen der Placebogruppe erhielten Schachteln mit Sachets, die äußerlich identisch zum echten Produkt waren. Der Inhalt wies dieselbe Konsistenz, Farbe und denselben Geschmack wie das Synbiotikum hatten. Die Inhaltsstoffe waren ebenfalls gleich, mit Ausnahme der fehlenden Bakterienstämme (siehe Tabelle 1).

Alle an der Studie Beteiligten, einschließlich der Teilnehmer*innen, waren verblindet.

3.5 Fragebögen

In diesem Abschnitt wird eine Auswahl der in der ProBioHRV-Studie erfassten psychologischen Fragebögen vorgestellt, die für die vorliegende Diplomarbeit von Relevanz sind.

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

Das Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) ist ein relativ kurzer, strukturierter psychiatrischer Fragebogen, der sowohl in Europa als auch in den Vereinigten Staaten entwickelt wurde. Sein Nutzen besteht darin, psychiatrische Störungen gemäß den DSM-IV- oder ICD-10-Klassifikationen in Studiensituationen zu erfassen. Trotz der kurzen Bearbeitungsdauer von etwa 15 Minuten zeichnet sich das M.I.N.I. durch eine hohe Genauigkeit aus. Es existieren auch spezialisierte Varianten des Fragebogens, wie das M.I.N.I.-Kid für Kinder und das M.I.N.I.-Plus, das zusätzliche Störungen sowie erweiterte Fragen und Kriterien für bereits im Standardtest enthaltene Krankheiten umfasst (94).

Im Rahmen der ProBioHRV-Studie wurde das M.I.N.I. eingesetzt, um beim Aufnahmegespräch die Diagnose einer MD bei potenziellen Teilnehmer*innen zu bestätigen oder auszuschließen.

3.5.2 Beck Depression Inventory (BDI)

Das Beck Depression Inventory (BDI) ist ein psychologischer Fragebogen, der zur Messung der Schwere von Depressionssymptomen verwendet wird. Der BDI besteht aus 21 Kategorien von Symptomen und Gemütszuständen, die typisch für Depressionen sind. Für jede dieser Kategorien gibt es vier Antwortmöglichkeiten mit den Werten null bis drei, wobei null „nicht zutreffend“ und drei „genau zutreffend“ bedeutet. Die abgefragten Bereiche umfassen Stimmung, Pessimismus, eine Einschätzung des eigenen Versagens, Unzufriedenheit mit sich selbst, Schuldgefühle, Bestrafung, Selbsthass, Vorwürfe an sich selbst, suizidale Gedanken, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Unentschlossenheit, Veränderung der Wahrnehmung des eigenen Äußeren, Antriebslosigkeit, Schlaflosigkeit, Ermüdbarkeit, Veränderungen des Appetits, Gewichtsabnahme, übermäßige Beschäftigung mit körperlichen Beschwerden und Libidoverlust. Die abschließende Bewertung des Endergebnisses wird wie folgt abgestuft: Bis zu 13 Punkte bedeuten „keine oder milde Depression“, 14-19 und 20-28 Punkte jeweils „milde“ und „mittelgradige Depression“, und ab 29 Punkten aufwärts lautet das Ergebnis „schwere Depression“. Der Zeitaufwand für die Durchführung des BDI beträgt etwa zehn Minuten (95).

3.5.3 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)

Die Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) ist ein psychologischer Fragebogen, der ähnlich dem BDI zur systematischen Erfassung und Quantifizierung von Depressionssymptomen dient. Sie umfasst 17 bis 21 Fragen, die auf einer Skala von null bis vier bewertet werden, wobei null „nicht vorhanden“ und vier „schwerwiegend“ bedeutet. Die Fragen decken verschiedene Bereiche ab, einschließlich Stimmung, Schuldgefühle, Schlafstörungen und körperliche Symptome. Die Ergebnisse werden anhand eines festgelegten Punktesystems interpretiert: Punktzahlen unter sieben gelten als unauffällig, acht bis 16 deuten auf milde bis moderate Depressionen hin, 17 bis 23 auf moderate bis schwere Depressionen und über 24 auf schwere Depressionen. Der HAMD wird häufig verwendet, um Veränderungen im Krankheitsverlauf zu verfolgen und die Wirksamkeit von Behandlungen zu bewerten. Die Durchführung des Tests dauert in der Regel etwa 15 Minuten und erfolgt durch geschultes medizinisches Personal (96).

3.5.4 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ist ein selbstbeurteilter Fragebogen zur Erfassung der Schlafqualität und der Schwere von Schlafstörungen bei Erwachsenen. Zudem wird der PSQI verwendet, um den Verlauf schlafbezogener Probleme und die Wirksamkeit von Interventionen zu überwachen. Der Fragebogen umfasst 19 Fragen, die sieben Hauptkomponenten der Schlafqualität bewerten: subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Gebrauch von Schlafmedikamenten und Tagesmüdigkeit. Jede Frage wird auf einer Skala von null bis drei bewertet, wobei drei den größten Grad der Beeinträchtigung angibt. Die Gesamtpunktzahl reicht von null bis 21, wobei Werte über fünf auf eine beeinträchtigte Schlafqualität hindeuten. Die Beantwortung des PSQI dauert im Durchschnitt etwa zehn Minuten (97).

3.5.5 Perceived Stress Scale (PSS)

Die Perceived Stress Scale (PSS) ist ein selbstbeurteiltes, wissenschaftlich validiertes psychometrisches Instrument zur Messung des subjektiv empfundenen Stresses. Die PSS dient zur Identifizierung von Personen mit hohem Stressniveau und findet sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Praxis Anwendung. Der Test besteht aus zehn Fragen, die den empfundenen Stress der letzten vier Wochen bewerten. Die Skala basiert auf einer Likert-Skala von null (nie) bis vier (sehr oft). Die Bearbeitung der PSS dauert in der Regel etwa fünf bis zehn Minuten (98,99).

3.6 Analyse des Mikrobioms

Das Mikrobiom wurde in dieser Studie durch Stuhlanalysen untersucht. Die Patient*innen mussten zu jedem der vier Termine eine Stuhlprobe abgeben. Zur Erleichterung der Probenentnahme erhielten die Teilnehmer*innen spezielle Stuhlröhrchen, mit denen sie eine Probe von einem Gramm sammeln konnten. Die Proben wurden unmittelbar nach der Abgabe in einer Tiefkühltruhe bei minus 80 Grad Celsius eingefroren, um die Integrität bis zur Analyse zu gewährleisten. Die Stuhlproben wurden mittels Polymerase-Ketten-Reaktion analysiert. Diese Methode ermöglichte eine umfassende Untersuchung des Mikrobioms. Die erhobenen Daten umfassen beispielsweise das Profil der vorhandenen Bakterienstämme und deren Veränderung im Verlauf der Studie.

3.7 Elektrophysiologische Analyse

Die HRV wurde mit dem mobilen EKG-Gerät "Bittium Faros 180" (<https://site.biosign.de/shop/Bittium-Faros-180-waterproof-9404302-p511683313>) der Firma BioSign gemessen. Die Elektroden des Geräts wurden am Brustkorb positioniert: vorne im rechten fünften Interkostalraum und seitlich links zwischen der elften und zwölften Rippe. Diese Platzierung ermöglicht eine präzise Erfassung der Herzaktivität durch die Aufzeichnung eines Ein-Kanal-EKGs.

Das Gerät ist leicht und komfortabel zu tragen, was es den Teilnehmer*innen ermöglichte, sowohl sportliche Aktivitäten als auch alltägliche Unternehmungen während der Messungen fortzuführen. Diese Eigenschaft ist besonders wertvoll, da sie die Erfassung der HRV unter realistischen Alltagsbedingungen ermöglichte und somit ein umfassendes Bild der kardiovaskulären Gesundheit und vegetativen Kompensationsfähigkeit der Teilnehmer*innen lieferte. Allerdings wurde darauf hingewiesen, dass die Geräte zwar IP-67-wasserdicht sind, aber im Benutzerhandbuch auch vermerkt ist, dass im laufenden Betrieb die relative Luftfeuchtigkeit der Umgebung 90 % nicht überschreiten sollte. Die Luft sollte zudem nicht kondensierend sein, weshalb wir aus erweiterten Sicherheitsmaßnahmen beschlossen, den Teilnehmer*innen anzuraten, das EKG-Gerät beim Duschen, Baden und Schwimmen vorübergehend abzulegen (100).

Die HRV-Analyse erfolgte nach den empfohlenen Parametern gemäß der Leitlinie der „Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology“ (51).

Die 24-stündigen Aufzeichnungen des Ein-Kanal-EKGs ermöglichten die Berechnung der in dieser Diplomarbeit verwendeten Parameter: SDNN, RMSSD, pNN50 und lnHF-Power (siehe Tabelle 2). Außerdem wurde die durchschnittliche Herzrate bei der Auswertung berücksichtigt.

Die Teilnehmer*innen wurden zudem angewiesen, ihre Schlafdauer (Einschlaf- und Aufstehzeit) sowie leistungstechnisch auffällige Tätigkeiten (beispielsweise schwerste körperliche Arbeit oder Sport) während des 24-Stunden-Aufnahmezeitraums zu dokumentieren.

Die rohen Daten wurden gemäß den Task-Force-Guidelines digital gefiltert, insbesondere hinsichtlich der RR-Intervall-Zeitreihe, Artefakte und R-Spitzen (51).

Zur Untersuchung der kardiovaskulären Anpassung (CVA) wurde die RSA aus der RR-Intervall-Zeitreihe nach der Methode von Moser et al. isoliert (52).

Falls die Normalverteilung nicht ausreichend genau war, wurde eine logarithmische Transformation der RSA (logRSA, siehe Tabelle 2) durchgeführt (71).

Die Analyse der CVA erfolgte separat für die gesamten 24 Stunden, die Wachphase und die Schlafphase.

3.8 Statistische Analyse und Darstellung

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. In der Datenvisualisierung kamen „Quantitative Insights Into Microbial Ecology“ (QIIME) und „GraphPad Prism 6“ (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) zum Einsatz.

Die Daten werden, sofern nicht anders angegeben, als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung, nicht normalverteilte Daten als Median berichtet.

Ein allgemeines lineares Modell diente zur Bewertung der Effekte der probiotischen Supplementierung (Probiotikum: ja vs. nein) und des Diagnosetyps (Diagnose: MD vs. gesunde Kontrollgruppe) auf verschiedene Domänen über die Zeitpunkte der Kontrolltermine hinweg. Wiederholt gemessene Daten wurden als Innersubjekt-Faktor betrachtet (Veränderungen innerhalb derselben Person über die Zeit; vier Zeitpunkte).

Die Homogenität der Varianzen und Sphärizität wurde mit dem Mauchly-Test überprüft, wobei bei Verstößen die Freiheitsgrade mit Greenhouse-Geisser-Schätzungen angepasst wurden. Je nach Normalitätsannahmen wurden Variablen zwischen zwei Gruppen mit t-Tests, U-Tests, Chi-Quadrat-Tests und Post-hoc-Tests verglichen.

Alle Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von $p < .05$.

4 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Vor der Präsentation der Ergebnisse ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Diplomarbeit die Ergebnisse der zugrunde liegenden Studie noch unveröffentlicht sind.

4.1 Deskriptive Statistik

Wie in Kapitel 3.2 erläutert, gab es zwei Gruppen: Die erste Gruppe bestand aus Personen mit diagnostizierter MD, während die zweite Gruppe aus gesunden Kontrollpersonen bestand. Insgesamt wurden 148 Personen auf ihre Eignung für die Studie geprüft. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Nähe zum Kontrollort wurden 62 Personen ausgeschlossen, da sie entweder die Kriterien nicht erfüllten oder zu weit entfernt wohnten. Schließlich wurden 86 Personen in die Studie aufgenommen. Diese wurden zufällig der Placebo- oder Kontrollgruppe zugeteilt und erschienen mindestens zum ersten Termin. Von den 86 Personen nahmen 77 an allen vier geplanten Terminen der Studie teil. Das folgende CONSORT-Flow-Diagramm zeigt die Terminadhärenz der Teilnehmer*innen.

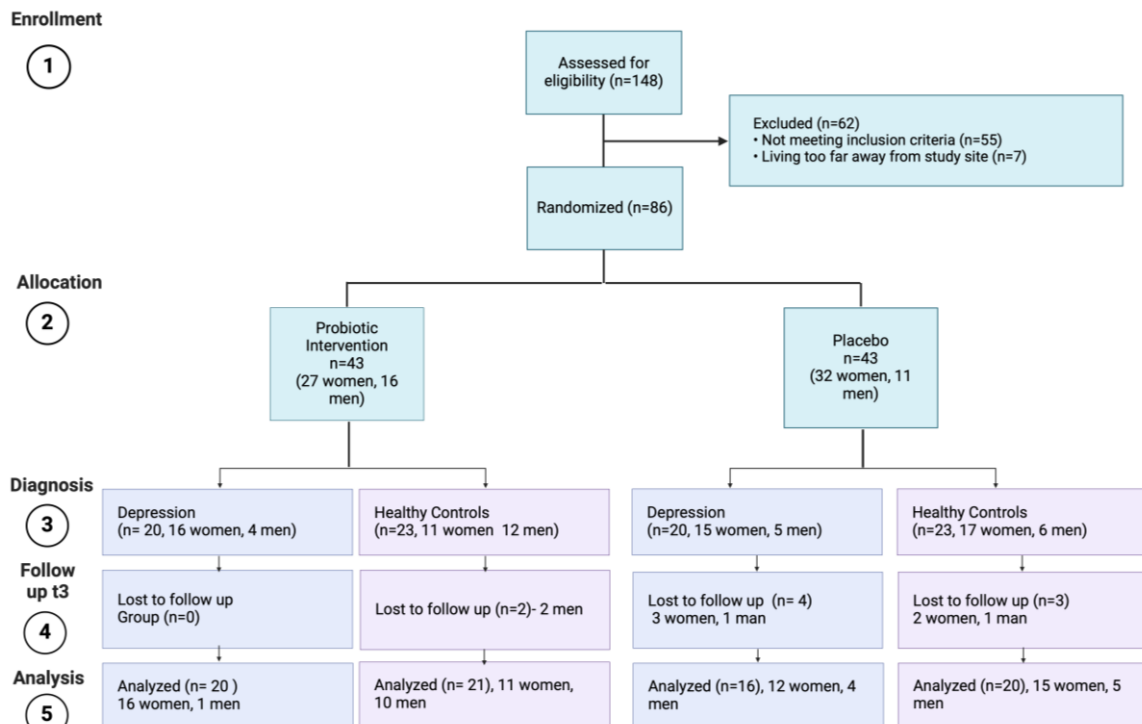


Abbildung 2: CONSORT-Flow-Diagramm der ProBioHRV-Studie

Die folgende Tabelle präsentiert die erhobenen anthropometrischen Basisdaten sowie die Ergebnisse des BDI, HAMD und PSS vom ersten Termin. Sie vergleicht die Teilnehmer*innen der Probiotika- und der Placebogruppe.

Tabelle 4: Daten der Teilnehmer*innen (Vergleich innerhalb der Probiotika- und Placebogruppe) am ersten Termin (Anthropometrie, Blutdruck (RR, Riva Rocci), Puls, Beck Depression Index (BDI), Hamilton Depression Scale (HAMD), Perceived Stress Scale (PSS))

	Probiotikagruppe			Placebogruppe		
	Depression (n = 20)	Gesunde Kontrolle (n = 23)	p-Wert	Depression (n = 20)	Gesunde Kontrolle (n = 23)	p-Wert
Geschlecht (weiblich)	16	11	* .029	15	17	.935
Raucher- *innen	6	4	.329	8	2	* .015

	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
Alter (Jahre)	32.65 (8.83)	35.30 (10.10)	.407	37.5 (14.73)	37.13 (14.68)	.884
Gewicht [kg]	75.00 (18.12)	68.32 (14.22)	.183	72.35 (20.51)	67.98 (10.97)	.383
Größe [m]	1.69 (0.84)	1.71 (0.92)	.578	1.69 (0.96)	1.70 (0.90)	.828
BMI [kg/m²]	26.00 (5.95)	23.14 (3.26)	.108	24.99 (6.66)	23.36 (3.33)	.441
RR sys [mmHg]	120.70 (15.93)	124.86 (13.25)	.354	122.25 (15.34)	128.74 (11.87)	.126
RR dia [mmHg]	78.20 (11.43)	81.39 (8.11)	.293	78.80 (10.29)	82.56 (9.71)	.225
Puls [l/min]	77.20 (12.24)	69.13 (10.87)	* .027	75.85 (10.40)	70.26 (9.40)	* .067
BDI (t0)	17.16 (11.68)	3.95 (4.39)	** < .001	21.89 (10.62)	3.87 (3.44)	** < .001
HAMD (t0)	18.10 (10.91)	2.05 (1.40)	** < .001	18.42 (9.44)	1.70 (1.55)	** < .001
PSS (t0)	31.45 (7.31)	21.62 (5.53)	** < .001	34.94 (6.14)	20.45 (5.37)	** < .001

An der Studie nahmen insgesamt mehr Frauen als Männer teil. Das Durchschnittsalter lag zwischen 32 und 38 Jahren.

In Bezug auf die Gesamtzahl der Teilnehmer*innen waren signifikant mehr Raucher in der Depressionsgruppe als in der Kontrollgruppe ($X^2_{(1, n=86)} = 5.78, p = .016$). Ansonsten gab

es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht oder Rauchen zwischen der Probiotika- und der Placebogruppe. Innerhalb der Probiotikagruppe gab es signifikant mehr Frauen in der Depressionskohorte ($X^2_{(1, 43)} = 4.74, p = .029$), während es innerhalb der Placebogruppe signifikant mehr Raucher*innen gab ($X^2_{(1, 43)} = 5.87, p = .015$). Bezüglich der anderen anthropometrischen Faktoren gab es innerhalb der Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede.

Am ersten Termin wurden erwartungsgemäß signifikante Unterschiede in den Depressions- und Stressfragebögen zwischen der Depressionsgruppe und der gesunden Kontrollgruppe festgestellt ($p < .001$) (siehe Tabelle 4). Zwischen den Teilnehmer*innen der Probiotika- und der Placebogruppe ergaben sich hinsichtlich dieser Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede, weder innerhalb der Depressionsgruppe noch innerhalb der gesunden Kontrollgruppe.

4.2 Ergebnisse der Mikrobiomuntersuchungen

Insgesamt standen 313 Stuhlproben zur Verfügung: 143 Proben von Patient*innen mit Depression und 170 Proben von gesunden Kontrollpersonen. Davon stammten 157 Proben von Teilnehmer*innen, die Probiotika erhielten, und 156 Proben von Teilnehmer*innen, die ein Placebo erhielten. Von 66 der 86 Teilnehmer*innen (76,74 %) lagen Proben zu allen vier Zeitpunkten vor.

Die Alpha-Diversität hat sich weder durch die Einnahme von Probiotika noch über die Zeit hinweg signifikant verändert. Zum Baseline-Termin gab es signifikante Zwischen-Subjekt-Effekte in der Depressionsgruppe hinsichtlich der Chao-1-Diversität ($F_{(1, 62)} = 6.09, p = .017$), der Anzahl der beobachteten Arten ($F_{(1, 62)} = 7.865, p = .007$), des Simpson-Index ($F_{(1, 62)} = 5.12, p = .027$) und des Shannon-Index ($F_{(1, 62)} = 9.555, p = .003$). Depressive Patient*innen wiesen eine geringere Alpha-Diversität auf.

Bezüglich der Beta-Diversität zeigten sich beim ersten Termin signifikante Unterschiede zwischen der Placebo- und der Depressionsgruppe ($p < .001$).

Bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe waren mehr *Blautia*-Stämme im Mikrobiom vorhanden, während bei den gesunden Kontrollpersonen mehr *Prevotella*-, *Faecalibacterium*-, *Coprococcus*-, *Clostridia*- und *Oscillospirales*-Stämme vorkamen.

Über alle drei Folgetermine hinweg veränderte sich die Beta-Diversität weder in der Probiotikainterventionsgruppe noch in der Placebogruppe signifikant. Einzig beim Stamm *Lactococcus lactis* konnte ein signifikantes Wachstum im Mikrobiom aller Teilnehmer*innen festgestellt werden ($p < .001$). Trotz fehlender Signifikanz war am letzten Termin ein Anstieg von *Akkermansia muciniphila* im Mikrobiom der Depressionsgruppe zu beobachten.

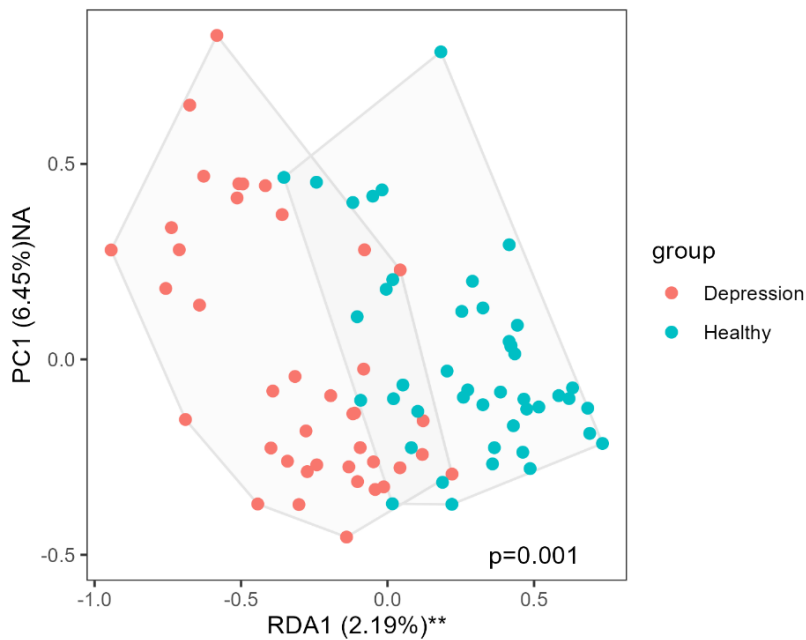


Abbildung 3: Beta-Diversität - Unterschied zwischen Depressions- und gesunder Kontrollgruppe am Baseline-Termin

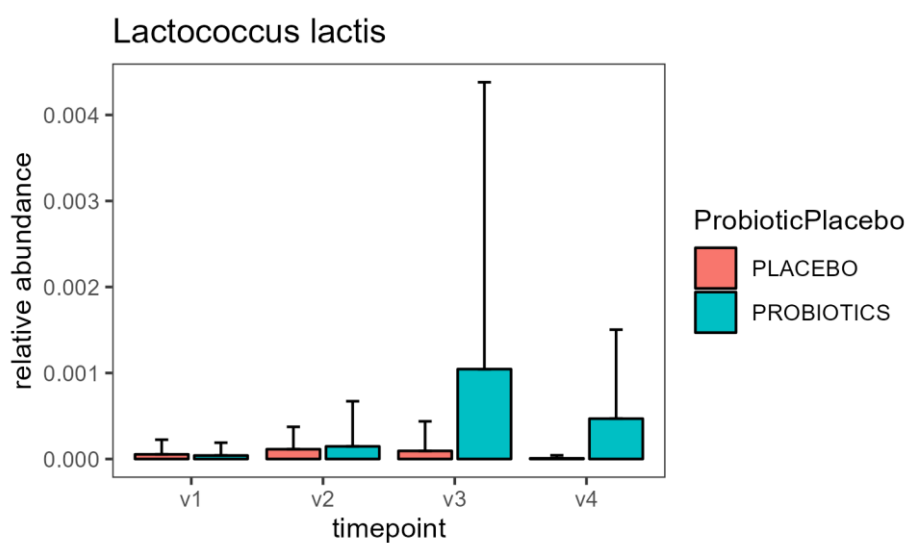


Abbildung 4: Relative Menge an *Lactococcus lactis* über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

4.3 Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen (HRV)

Für die Analyse der HRV wurden typische Parameter verwendet, die einen allgemeinen Eindruck der HRV vermitteln (Herzrate und SDNN), sowie Parameter, die die Vagusaktivität anzeigen, wie RMSSD, pNN50, lnHF-Power und logRSA.

In diesem Abschnitt und in Kapitel 4.4 werden, um den Lesefluss zu optimieren, kontextabhängig folgende Begriffe verwendet:

- „Zeit“ bezieht sich auf den Verlauf der Studie. Wenn Ergebnisse diesen Begriff betreffen, bedeutet dies, dass sich etwas vom ersten Termin zu einem der folgenden geändert hat.
- „Probiotika“ steht für Ergebnisse, die von der Probiotika-Intervention beeinflusst wurden.
- „Diagnose“ bezieht sich auf die Gruppe der Teilnehmer*innen mit bestätigter Diagnose MD.

4.3.1 24-Stunden-Messungen

Die Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen der **Herzrate** zeigte eine signifikante Interaktion von Zeit*Probiotika ($F_{(3, 198)} = 3.24, p = .027$) sowie Zeit*Diagnose ($F_{(3, 195)} = 4.35, p = .021$). Post-hoc-Tests zeigten, dass depressive Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant höhere Herzfrequenz zu allen Zeitpunkten hatten ($p < .05$). Bezüglich Zwischen-Subjekt-Effekten zeigten die depressiven Patient*innen eine höhere Herzrate im Vergleich zu Teilnehmer*innen der gesunden Kontrollgruppe ($F_{(1, 66)} = 18.05, p < .001$).

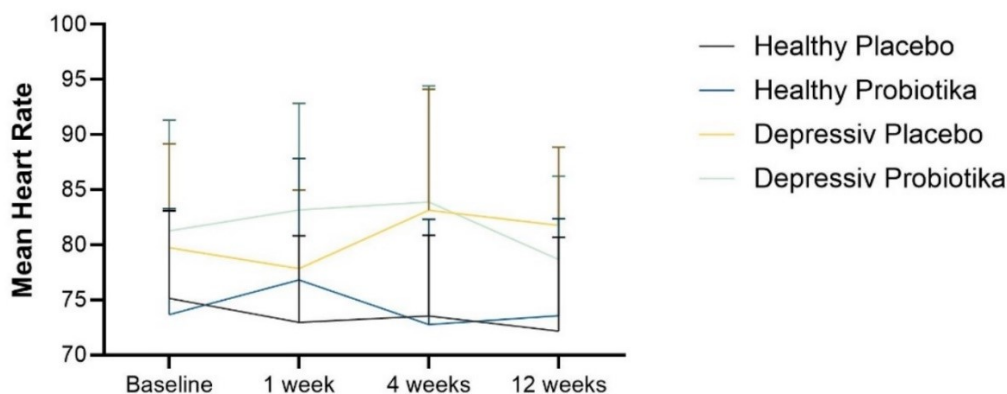


Abbildung 5: Mittlere Herzrate über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

Bezüglich **pNN50**, **RMSSD** und **SDNN** über 24 Stunden gab es signifikante Unterschiede der Depressionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (jeweils ($F_{(1, 65)} = 6.87, p = .011$), ($F_{(1, 66)} = 9.94, p = .002$) und ($F_{(1, 66)} = 14.26, p < .001$)), wobei Patient*innen mit Depression signifikant niedrigere Werte als gesunde Kontrollpersonen zeigten. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschied zwischen der Probiotika- und Placebogruppe oder Veränderungen über die Zeitpunkte hinweg. Zudem gab es keine signifikanten Unterschiede oder Veränderungen des **lnHF-Power**. Hinsichtlich des 24-Stunden-Werts von **logRSA** zeigte die ANOVA mit wiederholten Messungen eine signifikante Interaktion von Zeit*Diagnose ($F_{(3, 198)} = 2.79, p = .042$).

4.3.2 Vormittag- und Nachmittag-Messungen

In der ANOVA mit Messwiederholungen zeigte die **Herzfrequenz** am Morgen eine signifikante Interaktion von Zeit*Probiotika ($F_{(3, 192)} = 3.99, p = .009$) sowie eine Interaktion zwischen Zeit*Probiotika*Diagnose ($F_{(3, 192)} = 6.06, p < .001$). Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Teilnehmer*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1,64)} = 9.72, p = .003$), wobei die Patient*innen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen eine signifikant höhere Herzfrequenz zeigten. Bei den Nachmittagswerten zeigte die Herzfrequenz keine signifikanten Interaktionen über die Zeit, der signifikante Unterschied zwischen der Depressions- und Kontrollgruppe blieb jedoch bestehen ($F_{(1,64)} = 11.723, p = .001$).

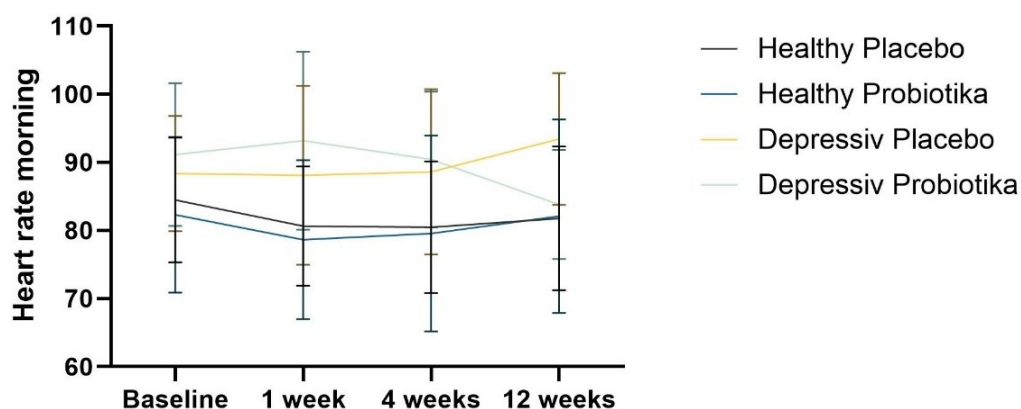


Abbildung 6: Morgentliche Herzrate über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

Für **pNN50** am Morgen zeigte die ANOVA einen Trend zur Interaktion von Zeit*Probiotika*Diagnose ($F_{(3, 192)} = 2.63, p = .052$). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen Teilnehmer*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen bezüglich pNN50 am Morgen ($F_{(1, 64)} = 7.18, p = .009$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte. Für die Nachmittagswerte blieb nur der signifikante Unterschied zwischen der Depressions- und Kontrollgruppe bestehen ($F_{(1, 64)} = 6.60, p = .012$).

RMSSD am Morgen zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt von Zeit*Probiotika*Diagnose ($F_{(3, 192)} = 4.18, p = .007$). Depressive Patient*innen der Probiotikagruppe wiesen signifikant höhere RMSSD-Werte am Morgen auf als diejenigen, die Placebo einnahmen ($U = 241.00, Z = 3.03, p = .002$).

Bezüglich Zwischen-Subjekt-Effekten zeigten die depressiven Patient*innen niedrigere RMSSD-Werte im Vergleich zu Teilnehmer*innen der gesunden Kontrollgruppe ($F_{(1, 64)} = 9.92, p = .004$). Für den Nachmittag blieb nur der signifikante Unterschied zwischen der Depressions- und Kontrollgruppe bestehen ($F_{(1, 66)} = 7.80, p = .007$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte.

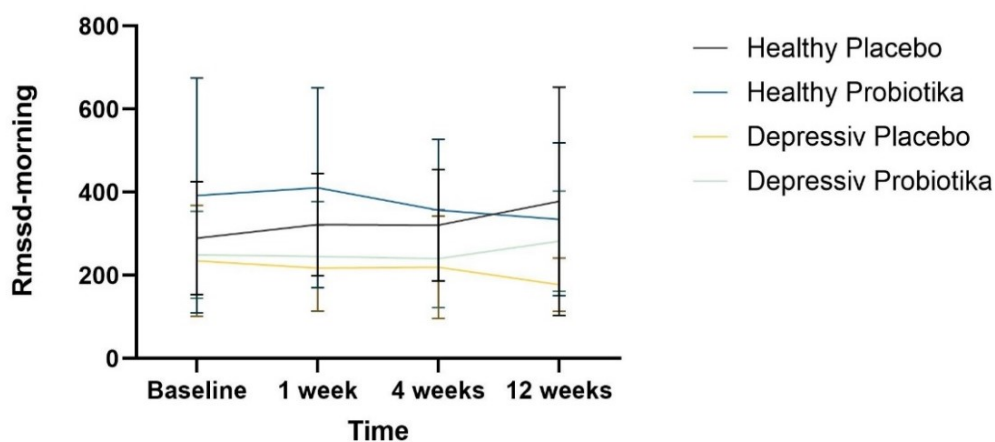


Abbildung 7: Morgendlicher RMSSD über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

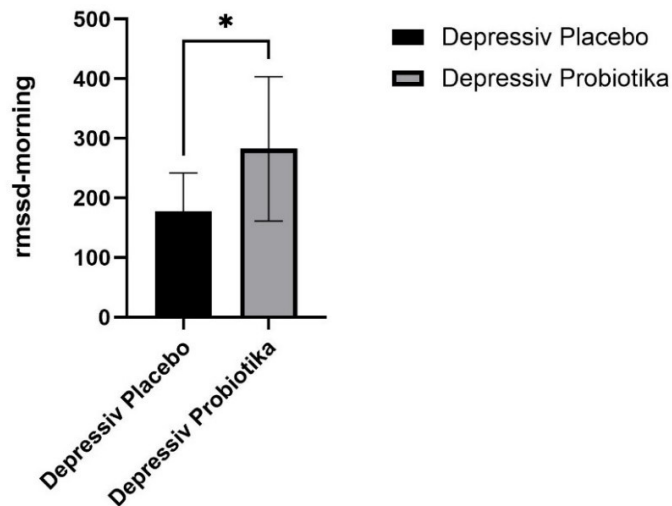


Abbildung 8: Verteilung des morgendlichen RMSSD bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin

In der ANOVA mit Messwiederholungen zeigte der **lnHF-Power** am Morgen eine signifikante Interaktion von Zeit*Probiotika*Diagnose ($F_{(2,73, 192)} = 2.99, p = .037$). Die Ergebnisse eines Post-hoc-Tests wiesen darauf hin, dass am letzten Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Patient*innen, die Placebo erhielten ($M = 4.18, SD = 0.87$), und den Patient*innen, die Probiotika einnahmen ($M = 5.16, SD = 0.79$) ($t_{(33)} = -3.48, p = .001$), bestand. Die Probiotikagruppe wies hierbei signifikant höhere lnHF-Power-Werte ($M = -0.98, SD = 0.28$) auf als die Placebogruppe. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen Patient*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 64)} = 6.80, p = .011$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte.

Für die Nachmittagswerte blieb nur der signifikante Unterschied zwischen der Depressions- und Kontrollgruppe bestehen ($F_{(1, 66)} = 6.39, p = .014$).

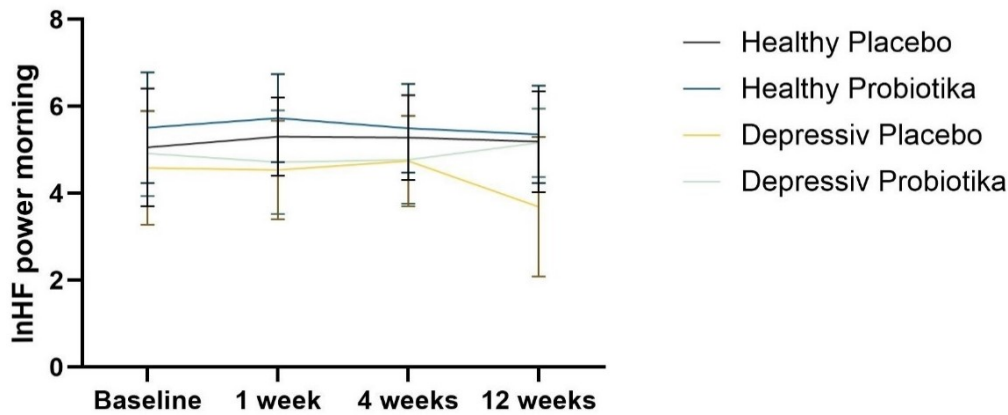


Abbildung 9: Morgentliche InHF-Power über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

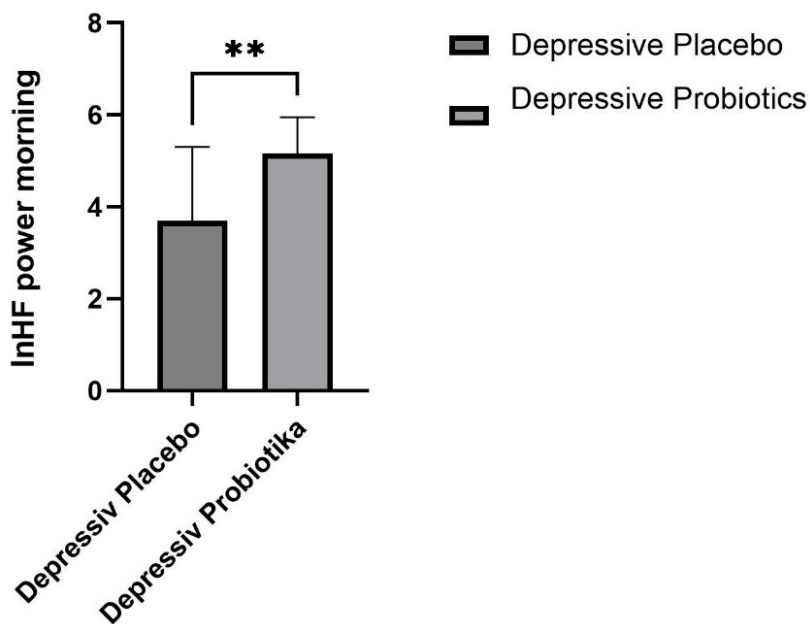


Abbildung 10: Verteilung der morgentlichen InHF-Power bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin

Bezüglich **logRSA** am Morgen gab es einen signifikanten Interaktionseffekt von Zeit*Probiotika*Diagnose ($F_{(3, 192)} = 3.74, p = .012$). Nach drei Monaten hatten depressive Patient*innen, die Probiotika einnahmen ($M = 1.15, SD = 0.17$), signifikant höhere logRSA-Werte als jene, die Placebo bekamen ($M = 0.92, SD = 0.17$) ($t_{(33)} = -3.88, p < .001$). Zusätzlich wurde ein signifikanter Unterschied im Zwischen-Subjekt-Effekt für logRSA zwischen depressiven Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen festgestellt ($F_{(1, 64)} = 8.80, p = .004$).

Für den Nachmittag blieb nur der signifikante Unterschied zwischen der Depressions- und Kontrollgruppe bestehen ($F_{(1, 66)} = 8.86, p = .004$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte.

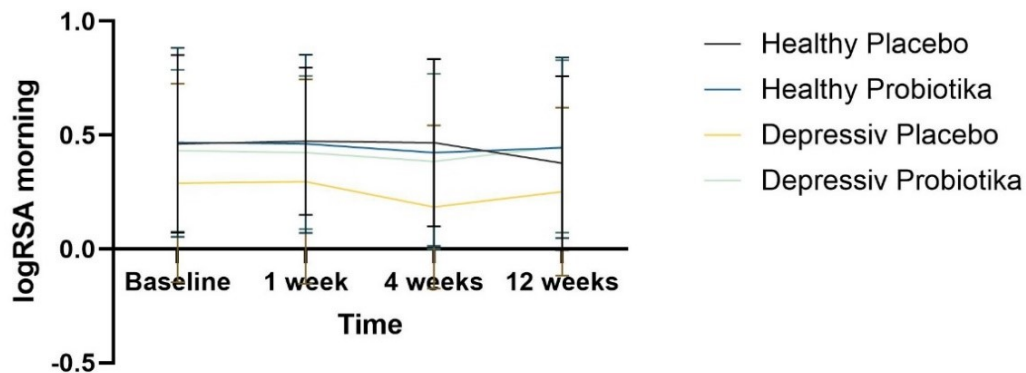


Abbildung 11: Morgendliche logRSA über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

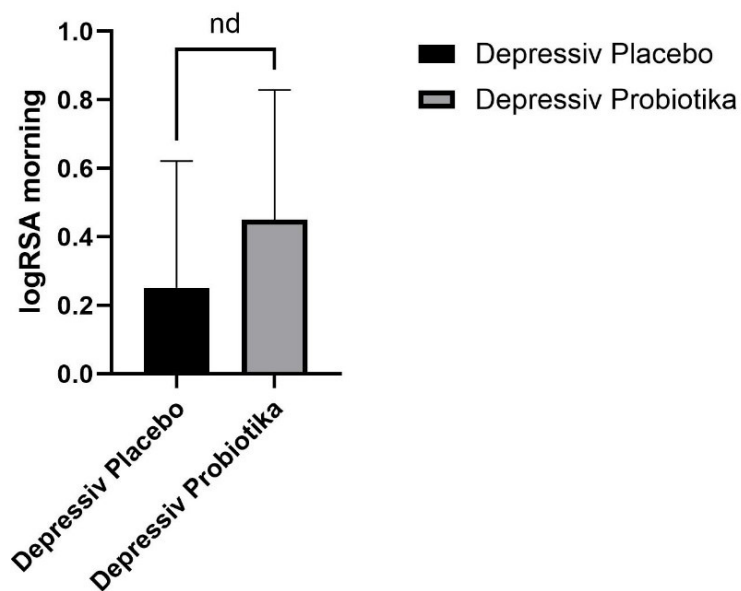


Abbildung 12: Verteilung des morgendlichen logRSA bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin

Für SDNN am Morgen zeigte die ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt von Zeit*Probiotika*Diagnose ($F_{(3, 192)} = 3.54, p = .016$). Nach drei Monaten wiesen depressive Patient*innen, die Probiotika einnahmen ($M = 52.66, SD = 13.92$), einen signifikant höheren SDNN auf als jene, die Placebo bekamen ($M = 39.39, SD = 9.89$) ($t_{(33)} = -3.142, p = .004$). Zudem bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Depressionspatient*innen und Teilnehmer*innen der Kontrollgruppe ($F_{(1, 64)} = 11.61, p = .001$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte. Für die Nachmittagswerte blieb nur der signifikante Unterschied zwischen der Depressions- und Kontrollgruppe bestehen ($F_{(1, 66)} = 11.30, p = .001$).

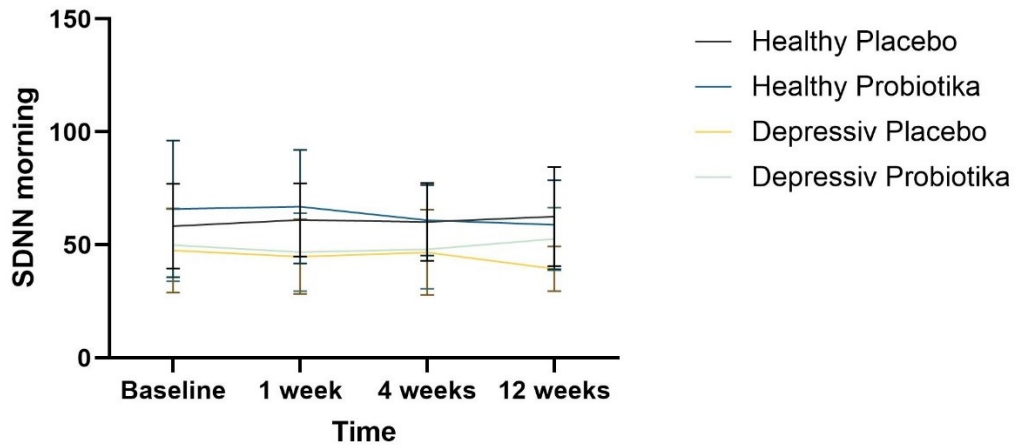


Abbildung 13: Morgendlicher SDNN über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

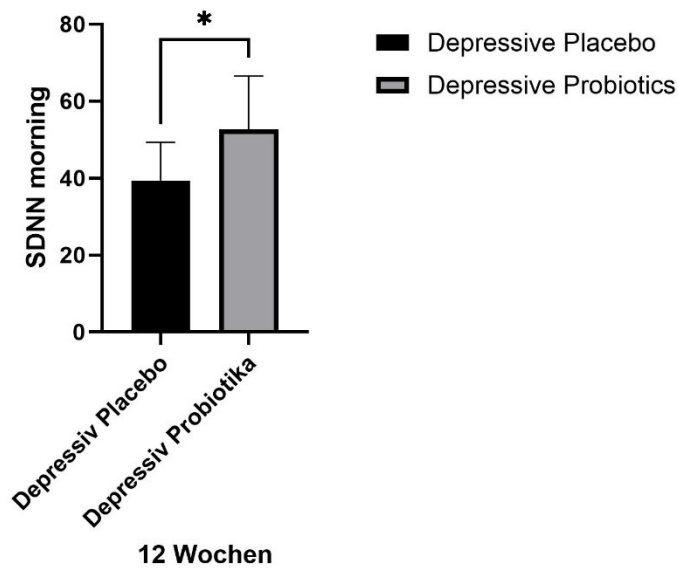


Abbildung 14: Verteilung des morgendlichen SDNN der Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin

4.3.3 Nachtruhe-Messungen

Bezüglich der **Herzfrequenz** gab es einen signifikanten Zwischen-Subjekt-Effekt bei den depressiven Patient*innen.

Diese wiesen während des erholsamen Schlafs eine höhere Herzfrequenz auf als die Teilnehmer*innen der gesunden Kontrollgruppe ($F_{(1, 68)} = 16.48, p = .001$). Ein ähnlicher Unterschied wurde auch bei unruhigem Schlaf beobachtet ($F_{(1, 68)} = 13.40, p = .001$).

In Bezug auf **pNN50** wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen im erholsamen Schlaf ($F_{(1, 68)} = 8.30, p = .006$) und im unruhigen Schlaf ($F_{(1, 68)} = 8.20, p = .006$) gefunden. Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte.

In Bezug auf **RMSSD** im erholsamen Schlaf gab es eine signifikante Interaktion von Zeit*Diagnose ($F_{(3, 204)} = 3.08, p = .029$). Patient*innen mit Depression hatten signifikant niedrigere RMSSD-Werte über die Zeit ($p < .05$), außer zum letzten Zeitpunkt nach drei Monaten ($U = 872, p = .068$). Des Weiteren gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Patient*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 68)} = 6.75, p = .011$), während im unruhigen Schlaf nur ein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen und Kontrollpersonen bestand ($F_{(1, 68)} = 9.16, p = .003$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte.

Auch beim **InHF-Power** gab es jeweils im erholsamen und im unruhigen Schlaf nur einen signifikanten Unterschied zwischen depressiven Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 68)} = 6.92, p = .011$) und ($F_{(1, 68)} = 7.79, p = .007$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte.

In Bezug auf **logRSA** konnten ebenfalls signifikante Unterschiede im unruhigen Schlaf ($F_{(1, 68)} = 8.20, p = .006$) und im erholsamen Schlaf ($F_{(1, 68)} = 8.03, p = .006$) zwischen depressiven Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden. Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte.

Für **SDNN** im erholsamen Schlaf gab es eine signifikante Interaktion von Zeit*Diagnose ($F_{(3, 204)} = 2.78, p = .049$) und einen signifikanten Unterschied zwischen depressiven Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 68)} = 7.17, p = .009$). Beim unruhigen Schlaf gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der Depressions- und gesunden Kontrollgruppe ($F_{(1, 68)} = 12.34, p < .001$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Werte.

4.4 Ergebnisse der Fragebögen

4.4.1 Depressionsfragebögen-Scores

Bezüglich des **BDI-Scores** gab es einen signifikanten Effekt über die Zeit, was darauf hinweist, dass sich die Studienteilnehmer*innen im Verlauf der Studie signifikant in Bezug auf depressive Symptome verbesserten ($F_{(2,52, 180)} = 14.95, p < .001$), unabhängig davon, ob sie der Probiotika- oder Placebogruppe angehörten. Wie erwartet unterschieden sich Patient*innen mit Depression signifikant von den gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 60)} = 58.75, p < .001$). Depressive Patient*innen hatten niedrigere Scores.

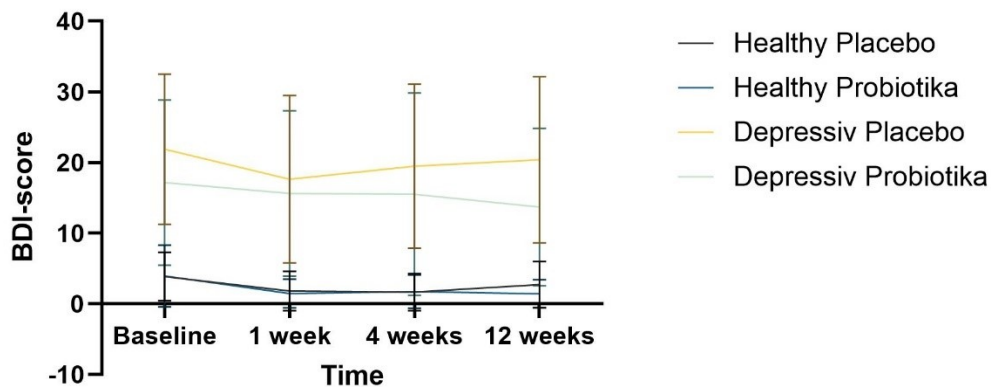


Abbildung 15: BDI-Score über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

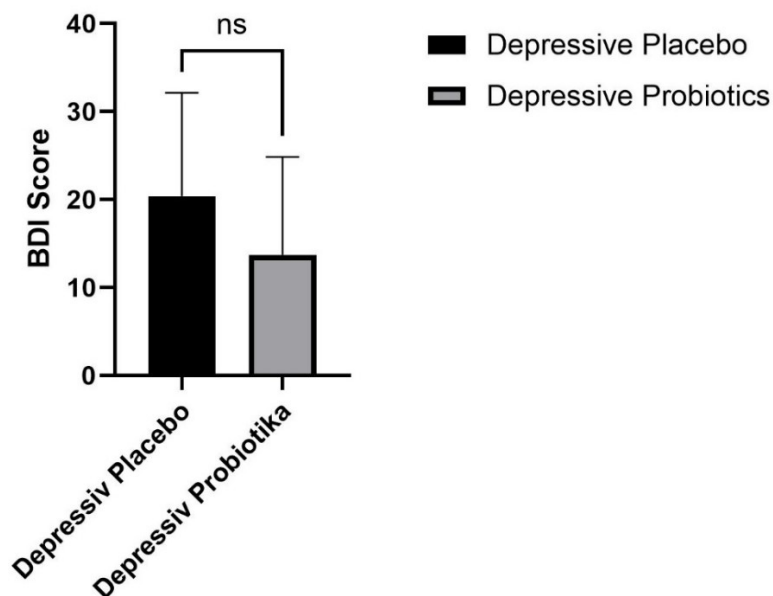


Abbildung 16: Verteilung des BDI-Score bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe zum letzten Termin

Auch beim **HAMD-Score** gab es einen signifikanten Zeiteffekt ($F_{(2.52, 180)} = 14.95, p < .001$), unabhängig davon, ob die Teilnehmer*innen zur Probiotika- oder Placebogruppe gehörten, sowie eine signifikante Interaktion von Zeit*Diagnose ($F_{(3, 195)} = 7.74, p < .001$). Hierbei besserten sich die Ergebnisse.

4.4.2 *PSS-Score*

Wie erwartet gab es einen signifikanten Unterschied in den **PSS-Werten** zwischen Patient*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen, wobei depressive Patient*innen mehr Stress hatten ($F_{(1, 52)} = 46.72, p < .001$). Es gab einen signifikanten Effekt über die Zeit ($F_{(2.61, 156)} = 5.48, p = .002$) und einen Interaktionseffekt von Zeit*Diagnose ($F_{(2.61, 156)} = 3.92, p = .014$). Die Probiotika- und Placebogruppe nahmen ähnlich an Stress ab, während es bei den Patient*innen mit Depression eine größere Stressreduktion im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gab.

4.4.3 *PSQI-Score*

Bezüglich des **PSQI-Gesamt-Scores** gibt es einen signifikanten Interaktionseffekt von Zeit*Probiotikum ($F_{(2.55, 171)} = 2.89, p = .046$) und einen signifikanten Interaktionseffekt von Zeit*Probiotikum*Diagnose ($F_{(2.55, 171)} = 7.85, p = .046$).

Teilnehmer*innen, die Probiotika einnahmen, hatten nach drei Monaten niedrigere PSQI-Gesamt-Scores als diejenigen, die Placebo erhielten. Dies erreichte aber nicht Signifikanz ($U = 832, p = .083$). Es gab eine signifikante Abnahme der PSQI-Gesamt-Scores vom ersten Termin ($M = 8.44, SD = 4.16$) zum letzten Termin ($M = 7.31, SD = 4.45$) ($t_{(31)} = 2.07, p = .047$ (zweischwänzig), 95 % CI [0.02, 2.23]) in der Probiotikagruppe der depressiven Patient*innen (Cohens $d = .366$, 95 % CI [0.005, 0.721]).

Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Zwischen-Subjekt-Effekts zwischen depressiven Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen, wobei Patient*innen mit Depression signifikant schlechtere PSQI-Gesamt-Scores hatten ($F_{(1, 57)} = 32.76, p < .001$).

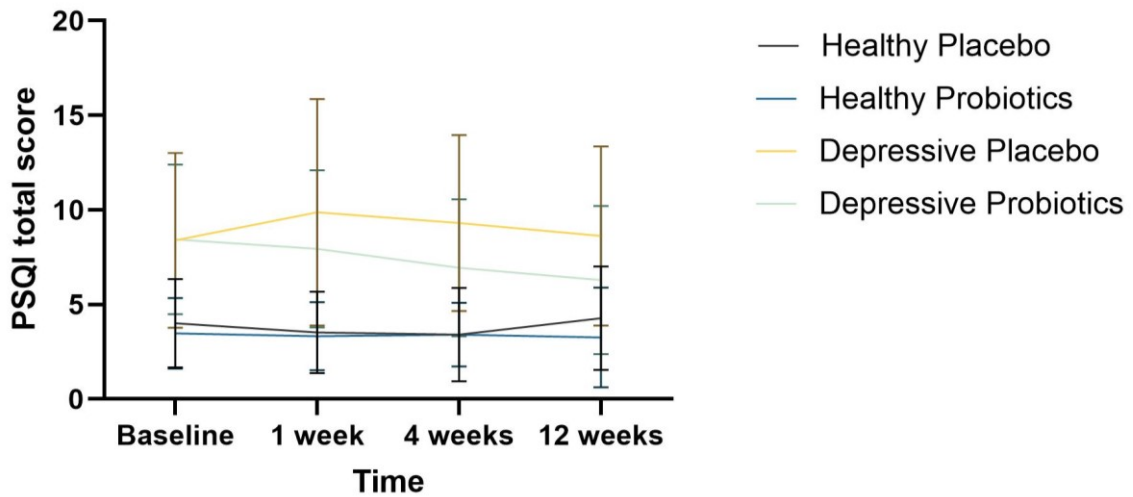


Abbildung 17: PSQI-Score über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

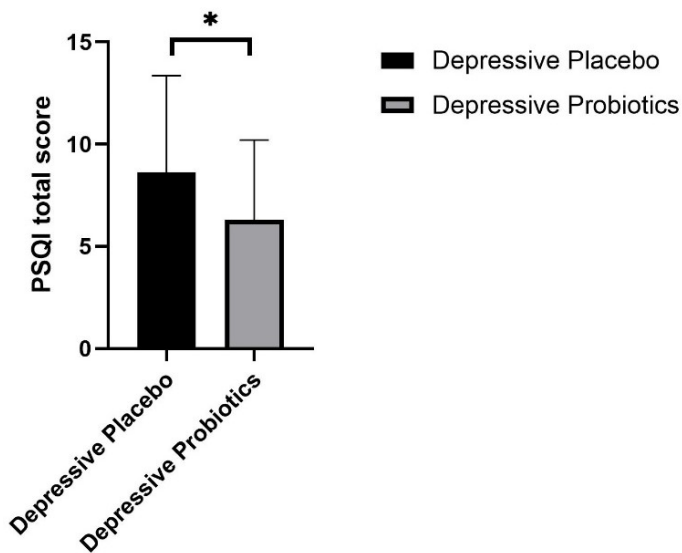


Abbildung 18: Verteilung des PSQI-Score bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe beim letzten Termin

Wie erwartet gab es einen signifikanten Unterschied in der **subjektiven Schlafqualität** zwischen der Depressions- und gesunden Kontrollgruppe ($F_{(1, 54)} = 16.66, p < .001$), wobei depressive Patient*innen schlechtere Ergebnisse erzielten, jedoch hat sich die subjektive Schlafqualität nicht über die Zeit oder durch Probiotikaeinnahme verändert

Die **Schlaflatenz** zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt von Zeit*Probiotikum ($F_{(1, 171)} = 2.95, p = .034$), der anzeigt, dass Teilnehmer*innen der Probiotikagruppe über die Zeit signifikant weniger Zeit zum Einschlafen benötigten. Es gab auch einen signifikanten Unterschied zwischen Patient*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 57)} = 9.13, p = .004$), wobei depressive Patient*innen mehr Punkte erzielten.

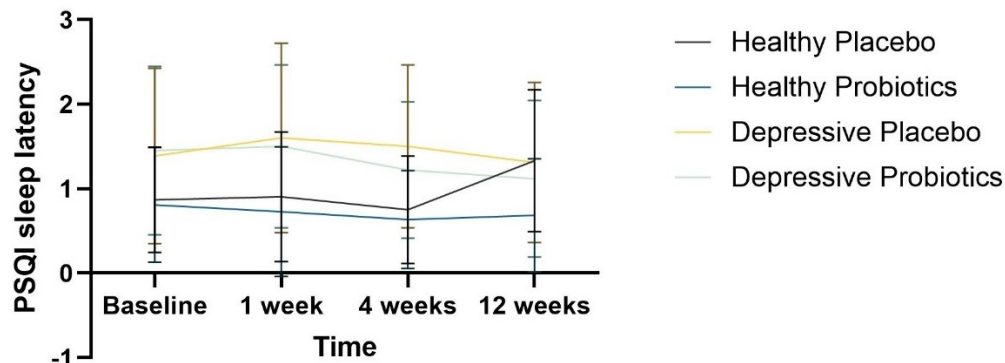


Abbildung 19: PSQI-Schlaflatenz-Score über die Zeit bei allen Teilnehmer*innen

Die **Schlafdauer** änderte sich bei allen Teilnehmer*innen signifikant über die Zeit ($F_{(3, 171)} = 2.94, p = .035$), es gab aber keinen Interaktionseffekt mit Probiotikaeinnahme. Jedoch war ein Interaktionseffekt von Zeit*Diagnose vorhanden, wobei Patient*innen mit Depression über die Zeit tendenziell eine geringere Schlafdauer hatten ($F_{(3, 171)} = 2.76, p = .044$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Schlafdauer zwischen Patient*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen.

Die **Schlafeffizienz** veränderte sich nicht signifikant über die Zeit und wurde nicht durch die Probiotikaeinnahme beeinflusst. Sie unterschied sich auch nicht in Bezug zur Diagnose.

Bezüglich **Schlafstörungen** gab es keine Effekte über die Zeit oder durch die Probiotikaeinnahme, jedoch unterschieden sich Patient*innen mit Depression signifikant von den gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 59)} = 10.77, p = .002$), wobei depressive Patient*innen mehr Schlafstörungen hatten.

Bezüglich der Einnahme von **Schlafmitteln** gab es eine signifikante dreifache Interaktion von Zeit*Probiotikum*Diagnose ($F_{(3, 123)} = 3.39, p = .034$). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen Patient*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 57)} = 24.54, p < .001$), wobei depressive Patient*innen mehr Schlafmedikamente einnahmen.

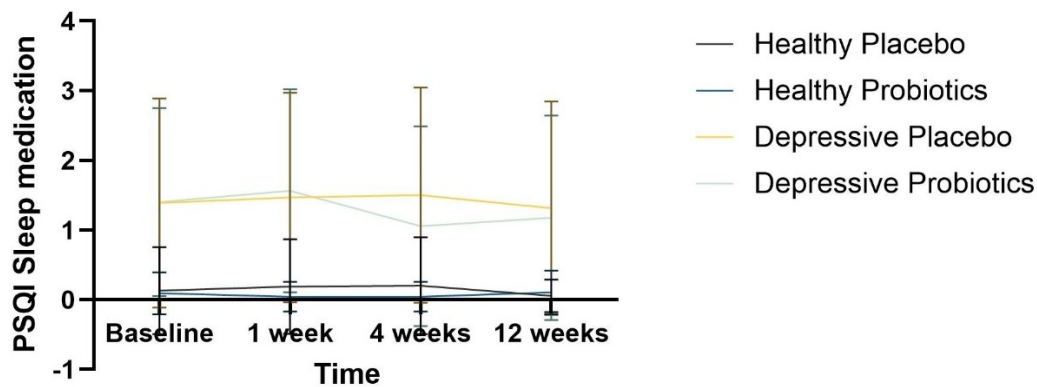


Abbildung 20: Nutzung von Schlafmedikation über die Zeit aller Teilnehmer*innen

Bezüglich **Tagesfunktionsstörungen** gab es keine Effekte über die Zeit oder von Probiotikaeinnahme, dafür aber signifikante Unterschiede zwischen Patient*innen mit Depression und gesunden Kontrollpersonen ($F_{(1, 57)} = 52.84, p < .001$), wobei depressive Patient*innen mehr Tagesfunktionsstörungen angaben.

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde untersucht, ob eine dreimonatige Einnahme von Probiotika Einfluss auf die Vagusaktivität und die depressive Symptomatik hat. Zu Beginn der Arbeit wurden die Teilhypothesen formuliert, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von Probiotika, der HRV und der Ausprägung depressiver Symptome besteht. Diese Hypothesen basieren auf den Mechanismen der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse, in deren Kontext die genannten Aspekte hauptsächlich über den Nervus Vagus miteinander verbunden sind.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse aus dem Kapitel 4 beschrieben, interpretiert und zur Diskussion der entsprechenden Teilhypothesen herangezogen.

5.1 Teilhypothese 1: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf das Mikrobiom

Obwohl es erwartungsgemäß interindividuelle Unterschiede in der Bakterienbesiedelung des Mikrobioms der Teilnehmer*innen gab, zeigte sich weder durch die probiotische Intervention noch durch die Gabe von Placebos eine Veränderung der Alpha-Diversität des Mikrobioms der Studienteilnehmer*innen.

Die Alpha-Diversität ist einer der beiden Begriffe, die zur Beschreibung von Veränderungen im Mikrobiom verwendet werden. Dieser Begriff stammt aus der Ökologie und bezieht sich im auf die Anzahl der verschiedenen Arten, die in einem definierten Raum gefunden werden können (Artenvielfalt). Im Zusammenhang mit dem Mikrobiom bezieht sich die Alpha-Diversität spezifisch auf den Darm, da der gesamte Magen-Darm-Trakt nicht berücksichtigt wird. Dies liegt daran, dass allein die Mundhöhle mehr als 1000 Arten von Bakterien beherbergt (101).

Die Beta-Diversität ist ein Maß für die Unterschiedlichkeit der in der Alpha-Diversität genannten einzelnen Arten. Sie ermöglicht es, die Häufigkeit eines bestimmten Bakterienstamms im Mikrobiom zu bestimmen und das Verhältnis dieses Stamms zu anderen Stämmen zu analysieren (101).

Im Rahmen der Mikrobiomanalysen wurde auch die Beta-Diversität aus den Stuhlproben der Studienteilnehmer*innen untersucht. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Mikrobiomen der Depressions- und der Placebogruppe festgestellt ($p < .001$). Es zeigte sich jedoch auch bei der Beta-Diversität über die Zeit hinweg kein signifikanter Unterschied. Dies bedeutet, dass die probiotische Intervention weder die Vielfalt noch die Anzahl der einzelnen Bakterienstämme signifikant beeinflusst hat. Jedoch gab es drei Aspekte, die zusätzlich noch angemerkt werden müssen. Erstens, obwohl sich die Alpha- und Beta-Diversität nicht signifikant veränderten, hat sich in den Mikrobiomen der Teilnehmer*innen der Probiotikagruppe die Anzahl der Bakterien *Lactococcus lactis* um einen, im Vergleich zu den anderen vorkommenden Bakterien, unproportional hohen Faktor mit Signifikanz vermehrt ($p < .001$). Zweitens, nach dreimonatiger Probiotikaintervention hat sich der Stamm *Akkermansia muciniphila* nur bei Teilnehmer*innen der Depressionsgruppe vermehrt. Drittens, die Stämme, die innerhalb der Depressionsgruppe in größerer Anzahl vorkommen, waren *Blautia*-Stämme, während andere Stämme, die in geringerer Anzahl im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vorkamen, unter anderem *Clostridia*-, *Prevotella*-, *Coprococcus*- und *Faecalibacterium*-Stämme waren.

Die Vermehrung von *Lactococcus lactis* war erwartet, da dieser Stamm auch im Probiotikum der Studie enthalten ist (siehe Tabelle 3). *Lactococcus lactis* ist ein Bakterium, das bereits seit Jahrzehnten in der Herstellung von fermentierten Produkten wie Käse, Joghurt und Sauerkraut verwendet wird. Es handelt sich um ein grampositives, kugelförmiges und anaerobes Bakterium mit vielen verschiedenen Unterarten. Im menschlichen Körper entfaltet diese Spezies anti-allergische und immunstimulierende Wirkungen (102,103).

Ein möglicher Grund für die starke Vermehrung dieses Stammes im Mikrobiom der Teilnehmer*innen könnte seine höhere Resistenz gegenüber den Flüssigkeiten der gastrointestinalen Organe (Magen, Pankreas, Leber) im Vergleich zu den anderen Stämmen des verabreichten Probiotikums sein. Eine Studie aus dem Jahr 2024 zeigt, dass *Lactococcus lactis* in Laboruntersuchungen unter simulierten Bedingungen, die dem Weg der Bakterien von Mund zu Darm ähneln, eine höhere Überlebensrate im Vergleich zu anderen häufig verabreichten Bakterienstämmen aufweist (104).

Blautia ist eine Bakterienart, die natürlicherweise im Magen-Darm-Trakt des Menschen vorkommt. Sie gehört zur Familie der *Lachnospiraceae*, und dieser Gattung werden einige probiotische Wirkungen in Bezug auf Inflammation und metabolische Krankheiten zugeschrieben. Die klinische Relevanz dieser Bakteriengattung ist jedoch noch nicht hinreichend belegt, um die gezielte Förderung ihres Wachstums durch Probiotika empfehlen zu können (105).

Der Anstieg von *Akkermansia muciniphila* bei den depressiven Patient*innen wird im Abschnitt 5.3 erörtert

Zusammengefasst kann die Teilhypothese, dass Probiotika nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf das Mikrobiom haben, nur teilweise bestätigt werden. Während im Rahmen der Mikrobiomanalysen der dieser Diplomarbeit zugrunde liegenden Studie keine signifikanten Veränderungen der Diversität des Mikrobioms durch das Probiotikum festgestellt wurden, kam es dennoch zu einem signifikanten Anstieg eines Bakterienstamms (*Lactococcus lactis*), der explizit im Probiotikum der Studie enthalten war.

5.2 Teilhypothese 2: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf die Herzratenvariabilität

Die HRV-Analyse offenbarte bereits bei der initialen Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen der depressiven Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe. Patienten mit Depressionen zeigten eine signifikant erhöhte Herzfrequenz ($p < .001$) sowie signifikant reduzierte pNN50-, RMSSD- und SDNN-Werte über einen Zeitraum von 24 Stunden (jeweils $p = .011$, $p = .002$ und $p < .001$). Diese Befunde sind konsistent mit den Ergebnissen früherer Studien (57).

Die Untersuchung umfasste auch die Analyse separater Daten des 24-Stunden-EKGs. Dabei wurden die Messwerte des Vormittags, des Nachmittags und der Nachtruhe individuell ausgewertet.

Die Analysen am Vormittag zeigten eine signifikante Interaktion zwischen der Zeit und der Probiotika-Einnahme hinsichtlich der Herzfrequenz ($p = .009$). Zudem ergaben sich signifikante Interaktionen zwischen der Zeit, der Probiotika-Einnahme und der Diagnose Depression in Bezug auf die Herzfrequenz ($p < .001$), RMSSD ($p = .007$) und lnHF-Power ($p = .037$). Bei den Nachmittagsanalysen blieb der signifikante Unterschied nur zwischen der depressiven und der gesunden Kontrollgruppe bestehen. Die Ursache für die signifikanten Unterschiede am Vormittag im Vergleich zum Nachmittag ist höchstwahrscheinlich dem circadianen Rhythmus der Teilnehmer*innen zuzuschreiben.

Der circadiane Rhythmus, der vom Hypothalamus gesteuert wird, fungiert als innere biologische Uhr. Neben dem Herzen reguliert er verschiedene Körperfunktionen, darunter die Körpertemperatur, die Hormonproduktion (wie die von Melatonin, was den Schlaf-Wach-Zyklus beeinflusst), den Stoffwechsel (einschließlich Appetit und Verdauung) sowie die kognitive Leistung (Aufmerksamkeit). Äußere Einflüsse wie Licht und Mahlzeiten können diesen Rhythmus modifizieren (23).

Die Herzfrequenz und HRV-Parameter folgen teilweise einem circadianen Rhythmus, was bedeutet, dass sie sich im Verlauf des Schlaf-Wach-Rhythmus verändern. Studien haben gezeigt, dass die Herzfrequenz am frühen Morgen ihren Höchstwert erreicht und bis zum Nachmittag abnimmt. HRV-Parameter wie SDNN und RMSSD sinken nach dem Aufstehen zunächst für einige Stunden, bevor sie am Nachmittag wieder ansteigen und dann einige Stunden später bis zum Beginn der Nachtruhe erneut abfallen (106).

Die erhöhten Werte am Vormittag, die im Rahmen eines normalen circadianen Rhythmus beobachtet werden, könnten erklären, warum signifikante Unterschiede in den HRV-Parametern bei einer probiotischen Intervention zu diesen Zeiten festgestellt werden. Höhere Werte bieten ein größeres Potenzial für Varianz und damit die Möglichkeit, messbare Effekte zu identifizieren. Ein weiterer Faktor, der zu signifikanten Veränderungen am Vormittag im Vergleich zum Nachmittag geführt haben könnte, ist die Homogenität des Verhaltens der Studienteilnehmer*innen während der morgendlichen und vormittäglichen Stunden. Während am Nachmittag die meisten Studienteilnehmer*innen wahrscheinlich unterschiedlichen Freizeitaktivitäten nachgingen, könnte es sein, dass sie vormittags, trotz variierender Arbeitssituationen und Pendelstrecken, ein ähnlicheres Verhalten zeigten. Dies würde zu homogeneren Daten bezüglich der vagalen Aktivität am Vormittag führen und ein größeres Potenzial zur Beobachtung signifikanter Veränderungen bieten.

Am Vormittag zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Probiotika in der Depressionsgruppe hinsichtlich des logRSA ($p = .012$). Darüber hinaus wurde sowohl vormittags als auch nachmittags ein signifikanter Unterschied im logRSA zwischen der Probiotika- und der Placebogruppe beobachtet ($p = .004$; $p = .004$).

Die RSA ist einer der wichtigsten Einflussfaktoren der HRV. Sie wird passiv durch das autonome Nervensystem reguliert und kann aktiv durch HRV-Biofeedback-Training moduliert werden (61).

Die RSA kann als Indikator für die allgemeine vagale Aktivität des Herzens dienen (52). Demnach konnte in der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied der vagalen Aktivität, gemessen über die logarithmisch transformierte RSA, am Vormittag über die Zeit bei depressiven Patient*innen festgestellt werden. Die Ergebnisse anderer HRV-Parameter sowie der Herzfrequenz stützen diese Beobachtung.

Während der Nachtruhe konnten keine signifikanten Unterschiede im Zusammenhang mit der Probiotikaeinnahme festgestellt werden. Es wurden jedoch bei mehreren Parametern signifikante Unterschiede zwischen der Depressions- und der gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei erholsamem Schlaf zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen depressiven Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen in Bezug auf die Herzfrequenz ($p = .001$), pNN50 ($p = .006$), RMSSD ($p = .011$), SDNN ($p = .049$), lnHF-Power ($p = .011$) und logRSA ($p = .006$). Im unruhigen Schlaf zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie im

ruhigen Schlaf, mit signifikanten Unterschieden bei denselben Parametern ($p = .001$; $p = .006$; $p = .003$; $p < .001$; $p = .007$; $p = .006$). Diese Befunde verdeutlichen, dass es signifikante Unterschiede in der HRV und somit auch in der vagalen Aktivität zwischen depressiven Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen gibt. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Befunden früherer Studien (57,58,107).

Zusammenfassend lässt sich die Teilhypothese bestätigen, dass eine dreimonatige Einnahme von Probiotika einen Einfluss auf die HRV hat.

5.3 Teilhypothese 3: Probiotika haben nach dreimonatiger Einnahme einen Effekt auf depressive Symptome

Der Einfluss von Probiotika auf psychologische und psychiatrische Parameter stellte eine zentrale Forschungsfrage dieser Diplomarbeit dar. Ein wesentlicher Teil der Ergebnisse basiert auf der Auswertung von Fragebögen. Es wurden das BDI, die HAMD, der PSQI und die PSS zur Bewertung der psychologischen Parameter der Studienteilnehmer*innen verwendet.

5.3.1 Probiotika und Depression

Die Hypothese, dass Probiotika einen Einfluss auf die Ausprägung depressiver Symptome haben könnten, basiert auf der Annahme, dass das Mikrobiom auf vielfältige Weise über die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse die Psyche beeinflussen kann. Zu diesen Mechanismen zählen die Produktion von Neurotransmittern wie Serotonin, die Reduktion inflammatorischer Prozesse im Körper und die Modulation der Aktivität des Nervus Vagus (siehe Kapitel 1.2).

Die aktuelle Evidenzlage deutet darauf hin, dass Probiotika als ergänzende Behandlung bei Depressionen nützlich sein könnten. Die Leitlinien der „World Federation of Societies of Biological Psychiatry“ (WFSBP) empfehlen Probiotika als Add-On-Therapie zur Behandlung von Depressionen (108).

Ein signifikant positiver Effekt des eingesetzten Probiotikums auf depressive Symptome konnte in unserer Studie jedoch nur teilweise, durch die Verbesserung der Schlafqualität, nachgewiesen werden.

Die Ätiologie der Depression kann nicht auf einen einzelnen Faktor zurückgeführt werden. Verschiedene Theorien und Ansätze versuchen zu erklären, warum Menschen an Depression erkranken. Ein bedeutender Faktor ist die Genetik: Bei direkten Verwandten ersten Grades oder bei eineiigen Zwillingen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko, dass die andere Person ebenfalls an Depression erkrankt, wenn eine Person bereits diagnostiziert wurde (5,7).

Ähnliche Umstände lassen sich beim Mikrobiom beobachten. Studien legen nahe, dass genetische Faktoren die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflussen. Untersuchungen an Zwillingen und Mäusen haben gezeigt, dass die Vererbung zwischen fünf Prozent und 45 % der interindividuellen Unterschiede im Mikrobiom erklären kann (109).

Ein Manuskript aus dem Jahr 2016, das detailliert beschreibt, wie eine qualitativ hochwertige Mikrobiom-Studie geplant und durchgeführt werden kann, betont die Notwendigkeit, Variationen zwischen verschiedenen Populationen zu berücksichtigen. Neben der Ernährung werden genetische Unterschiede der Individuen als wesentliche Faktoren hervorgehoben (110).

Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Veränderungen des Mikrobioms der Teilnehmer*innen und die Auswirkungen auf deren depressive Symptomatik in der ProBioHRV-Studie möglicherweise variieren würden, wenn die Studie in einer anderen Region mit einem anderen genetischen Hintergrund der Population durchgeführt würde.

Es wird vermutet, dass die Dysregulation verschiedener Neurotransmitter wie Serotonin oder Acetylcholin zur Entstehung von Depressionen beiträgt. Die Serotonin-Hypothese, die postuliert, dass ein erniedrigter Serotonin-Spiegel mit Depressionen assoziiert ist, wurde bereits in den 1960er Jahren vorgeschlagen und spielte eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung von Medikamenten, deren Wirkmechanismen noch heute in modernen Therapeutika genutzt werden (5,7,111).

Die Serotonin-Hypothese wird jedoch auch stark kritisiert. Ein Umbrella-Review aus dem Jahr 2023 berichtet beispielsweise, dass keine Assoziationen zwischen dem Serotoninspiegel und Depressionen bestehen (111).

Der größte Teil des Serotonins im menschlichen Körper wird im Darm von enterochromaffinen Zellen gebildet. Deshalb wird vermutet, dass eine Erhöhung der Serotoninproduktion durch Probiotika neben den peripheren Wirkungen des Neurotransmitters (zum Beispiel Modulation der Motilität) auch einen Effekt auf die zentralen Serotonin-vermittelten Wirkmechanismen haben kann (29,38).

Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, da es nicht durch diese Barriere gelangt. Im Gegensatz dazu sind Vorstufen von Serotonin, wie Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und ins Gehirn zu gelangen, da sie dort für die Synthese von Serotonin benötigt werden (20,112,113).

5-HTP kann zur Therapie von Depressionen oral verabreicht werden. Es besteht die Möglichkeit, dass eine Erhöhung der Serotoninproduktion im Darm durch Produktion von

5-HTP und dessen Übertragung über das Blut ins Gehirn zur Besserung von depressiver Symptomatik führen kann (114).

Zusätzlich wird der Vagusnerv im Darm durch Serotonin und Tryptophan über Neuropoden aktiviert. Eine gesteigerte Vagusnervaktivität zeigt antidepressive Wirkung, was darauf hinweist, dass die durch Serotonin und Tryptophan vermittelte Vagusnervstimulation im Darm möglicherweise zur Linderung depressiver Symptome beitragen könnte (34,35,115).

Da der antidepressive Effekt der Vagusnervstimulation nach drei bis sechs Monaten eintreten sollte, könnte es sein, dass eine signifikante Linderung der depressiven Symptome bei den Patient*innen der ProBioHRV-Studie erst nach einer längeren Einnahme der Probiotika beobachtet worden wäre (7).

Der Anstieg von *Akkermansia muciniphila* im Mikrobiom der depressiven Patient*innen könnte teilweise die beobachtete Verbesserung der Depressions-Scores erklären. Ein Review aus dem Jahr 2023 zeigt, basierend auf mehreren Studien, die überwiegend an Tieren durchgeführt wurden, dass *Akkermansia muciniphila* mit einer erhöhten Konzentration des „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) im Gehirn assoziiert ist. Es wird angenommen, dass eine niedrige BDNF-Konzentration zur Pathogenese von Depressionen beitragen kann, während eine erhöhte BDNF-Konzentration einen wesentlichen therapeutischen Effekt antidepressiver Medikation darstellt (116). Da die BDNF-Konzentration jedoch im Rahmen der ProBioHRV-Studie nicht untersucht wurde, kann hierzu im Rahmen dieser Diplomarbeit keine weitere Aussage getroffen werden.

Zusätzlich könnte *Akkermansia muciniphila* zur Linderung depressiver Symptome beitragen, indem sie die Darmbarriere stärken und so eine antiinflammatorische Wirkung entfalten. Studien haben gezeigt, dass Patient*innen mit Depression erhöhte Entzündungswerte aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass *Akkermansia muciniphila* möglicherweise zur Linderung von Depressionen beitragen können, indem sie über den Mechanismus der Entzündungsreduktion wirken (116,117).

Eine Depression, die abhängig von der Jahreszeit ist, wird als saisonale Depression bezeichnet. Diese Form der Depression tritt häufig in den kälteren Jahreszeiten auf (5). Dieser Umstand hat potentielle Auswirkungen auf die Bewertung der Ergebnisse. Die ProBioHRV-Studie schloss die ersten Teilnehmer*innen im Spätsommer 2021 ein. Der

Großteil der Proband*innen wurde in den darauffolgenden Monaten im Herbst 2021 rekrutiert, was bei einer Interventionszeit von drei Monaten einen saisonalen Effekt möglich macht (letzter Kontrolltermin zwischen Dezember und Februar 2022). Dieser Effekt könnte eventuelle durch Probiotika-bedingte Verbesserungen der Depressions-Scores maskiert haben.

Etwa zwei Fünftel der Teilnehmer*innen (36 von 86) der ProBioHRV-Studie nahmen Antidepressiva ein. Unter diesen waren SSRIs erwartungsgemäß die am häufigsten verschriebenen Medikamente (18 von 86).

Eine aktuelle Meta-Analyse aus dem Jahr 2021 zeigte, dass Probiotika als adjuvante Therapie zusätzlich zur Gabe von Antidepressiva dazu beitragen können, depressive Symptome zu lindern, jedoch keine signifikanten Verbesserungen als Monotherapie bewirken. Fast alle untersuchten Studien verwendeten *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* als probiotisch wirkende Bakterienstämme, ähnlich wie beim Probiotikum der ProBioHRV-Studie, und die eingesetzten Antidepressiva waren hauptsächlich SSRIs, mit Ausnahme einer Studie, die zusätzlich SNRIs verwendete (118).

Ein Review aus dem Jahr 2023 bestätigte ebenfalls, dass eine adjuvante probiotische Therapie in Kombination mit SSRI positive Effekte auf die Reduktion depressiver Symptomatik haben könnte. Darüber hinaus wurde argumentiert, dass die Einnahme von Probiotika die Verträglichkeit von antipsychotischen Medikamenten verbessern könnte (119).

Von den Teilnehmer*innen der ProBioHRV-Studie nahmen sieben Patient*innen antipsychotische Medikamente ein. Bei den Kontrollterminen wurde zwar keine ausdrückliche Verbesserung oder Verschlechterung der Verträglichkeit ihrer Medikation beobachtet, jedoch schließt dies nicht aus, dass ein solcher Effekt bei längerer Einnahme möglich wäre. Möglicherweise nehmen die Patient*innen diesen Effekt nicht wahr, da sie die Antipsychotika bereits länger einnehmen und ihr Körper sich bereits an die Medikation adaptiert hat.

5.3.2 Probiotika, Schlaf und Stress

Ein weiterer Fragebogen, der im Rahmen der Forschungsarbeit verwendet wurde, ist der PSQI. Mit diesem Instrument wurde die Schlafqualität der Teilnehmer*innen erhoben. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im PSQI-Gesamt-Score zwischen der Depressionsgruppe und der gesunden Kontrollgruppe, wobei die Depressionsgruppe schlechter abschnitt und höhere Punktzahlen erzielte ($p < .001$). Dies entspricht den Erwartungen, da schlechter Schlaf ein bekanntes Begleitsymptom bei Personen mit Depression ist (5).

Es wurde eine Verbesserung des PSQI-Gesamt-Scores über die Zeit bei den Teilnehmer*innen festgestellt, die Probiotika einnahmen ($p = .048$), insbesondere bei Patient*innen der Depressionsgruppe ($p = .046$). Diese Ergebnisse legen nahe, dass Probiotika den Schlaf, insbesondere bei depressiven Patient*innen, verbessern könnten.

Zwei Faktoren, die mit dem PSQI erfasst werden, zeigten signifikante Effekte in der Probiotikainterventionsgruppe:

Bei der Schlaflatenz konnte ein signifikanter Unterschied über die Zeit bei der Probiotikaeinnahme dokumentiert werden ($p = .034$), noch deutlicher bei Personen der Depressionsgruppe ($p = .004$). Die Schlaflatenz beschreibt, wie schnell eine Person einschlft. Je weniger Punkte in der Schlaflatenz-Subkategorie erreicht werden, desto kürzer ist die Einschlafzeit der betreffenden Person. Dies wird im PSQI als Indikator für guten Schlaf gewertet. Zudem zeigte sich eine Interaktion zwischen Zeit, Probiotikaintervention und Depression in Bezug auf die Einnahme von Schlafmedikamenten ($p = .034$) (97).

Diese beiden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einnahme von Probiotika den Einschlafprozess speziell positiv beeinflussen könnte.

In einer Studie, die das Mikrobiom von Personen mit bipolarer Störung untersuchte, wurde ein geringerer Anteil von *Faecalibacterium* im Stuhl der bipolaren Patient*innen festgestellt. Die Proportion von *Faecalibacterium* im Vergleich zu anderen Stämmen korrelierte unter anderem mit dem Gesamt-Score des PSQI, der Schlaflatenz, der Nutzung von Schlafmedikamenten und der Lethargie (Tagesmüdigkeit). Es zeigte sich, dass die Scores in diesen Bereichen höher waren, je weniger *Faecalibacterium* vorhanden war (120).

In der Mikrobiomauswertung der depressiven Teilnehmer*innen der ProBioHRV-Studie wurde ebenfalls ein geringerer Anteil von *Faecalibacterium* im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Es wurde jedoch keine signifikante Veränderung des Mikrobioms im Verlauf der Zeit beobachtet, weder bei der Probiotikaintervention noch bei der Einnahme von Placebos. Hingegen wurde ein signifikanter Anstieg von *Lactococcus lactis* im Mikrobiom aller Teilnehmer*innen, die Probiotika einnahmen, festgestellt. Eine placebokontrollierte Studie aus dem Jahr 2021, die an japanischen Männern durchgeführt wurde, zeigte eine signifikante subjektive Verbesserung der Schlafqualität in der Interventionsgruppe. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe mussten ein Probiotikum mit *Lactococcus lactis*-Stämmen einnehmen. Die Teilnehmer waren anamnestisch gestresste Personen. Obwohl keine signifikante Änderung in der Mikrobiomzusammensetzung beobachtet werden konnte, trat die Verbesserung der Schlafqualität nur bei den Teilnehmern der Interventionsgruppe auf. In der Diskussion erläuterten die Autoren, dass dieser Effekt auf eine Veränderung der Aktivität der HHN-Achse zurückzuführen sein könnte (102).

Der Umstand, dass trotz fehlender signifikanter Mikrobiomveränderung über die Zeit eine subjektiv signifikante Verbesserung der Schlafqualität, insbesondere der Schlaflatenz und der Nutzung von Schlafmedikamenten, bei den Teilnehmer*innen der Interventionsgruppe beobachtet wurde, lässt in Anbetracht der zuvor beschriebenen Studie vermuten, dass entweder die Mikrobiomuntersuchungen ungenau waren (beziehungsweise die relevanten Veränderungen von der Untersuchungsmethode nicht erfasst wurden) oder dass ein anderer Prozess der Verbesserung der Schlafqualität zugrunde liegt.

Ein Review aus dem Jahr 2023 beschreibt, dass eine regelmäßige Abendroutine vor dem Zubettgehen die Schlafqualität verbessern kann (121).

Eine durch die Einnahme des Probiotikums definierte Abendroutine könnte sich positiv auf den Einschlafprozess der Studienteilnehmer*innen ausgewirkt haben.

Ein weiterer Aspekt, den zukünftige Studien berücksichtigen könnten, ist die Aktivität der HHN-Achse sowie die Cortisol-Konzentration, beispielsweise im Blut oder Speichel. Chronischer Stress wird als Risikofaktor für die Entwicklung von Depressionen und als bekannte Ursache für Schlafstörungen angesehen (1).

Die Ergebnisse der PSS in der ProBioHRV-Studie zeigten einen signifikanten Effekt über die Zeit ($p = .002$) sowie einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Zeit und

Depression ($p = .014$). Zwischen der Probiotikagruppe und der Placebogruppe wurden hierbei keine Unterschiede festgestellt.

Zusammenfassend lässt sich die Teilhypothese, dass Probiotika nach dreimonatiger Einnahme Einfluss auf depressive Symptome haben, nur teilweise aufgrund der Verbesserung der Schlafqualität belegen.

5.4 Genderaspekt

Im Rahmen der ProBioHRV-Studie wurden mehr Frauen als Männer beobachtet. Dies lag hauptsächlich daran, dass sich vermehrt Frauen für das Forschungsprojekt interessierten und sich zur Teilnahme meldeten, was bereits in den Aufnahmegesprächen deutlich wurde. Ein weiterer Grund für die höhere Teilnahmequote von Frauen ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass Frauen an Depression erkranken (1).

Ein Grund hierfür ist die Schwankung von Sexualhormonen wie Östrogen. Das Auftreten einer postpartalen Depression (Depression bis zu vier Wochen nach der Geburt eines Kindes) steht beispielsweise im Zusammenhang mit Veränderungen der Hormonspiegel. Eine weitere Ursache für die höhere Prävalenz von Depressionen bei Frauen ist ihre erhöhte Ausgesetztheit und verstärkte Reaktion gegenüber Alltagsbelastungen (5,7,10). Es wurde darauf geachtet, dass ein diverses Kollektiv an Teilnehmer*innen bereitgestellt wird, da Probiotika nicht ausschließlich für Frauen geeignet sind, sondern auch Männer davon profitieren können. Während die Wirkung zwischen Männern und Frauen unterschiedlich ausfallen könnte, weist eine Studie aus dem Jahr 2023 darauf hin, dass die antiinflammatorische Wirkung von Probiotika sowohl bei Frauen als auch bei Männern auftritt (122).

Das biologische Geschlecht beeinflusst die Zusammensetzung des Mikrobioms, was hauptsächlich in Tierstudien beobachtet wurde. Beim Menschen konnten die geschlechtsspezifischen Unterschiede des Mikrobioms jedoch aufgrund multipler Einfluss- und Störfaktoren bisher nicht eindeutig bestimmt werden. Diese Unterschiede sind oft gering und nicht so ausgeprägt wie die Variationen, die durch unterschiedliche Ernährungsmodelle oder medikamentöse Therapien verursacht werden (123).

Beispielsweise zeigte eine Studie an der ukrainischen Bevölkerung im Jahr 2021, dass im Darm der Frauen um ein Drittel mehr *Firmicutes* als *Bacteroides* vorhanden waren. Bei Männern hingegen war die Population beider Bakterienstämme quantitativ gleich (124). Angesichts der begrenzten Forschungslage sollte in zukünftigen Studien der Unterschied des Mikrobioms zwischen Männern und Frauen genauer analysiert und erforscht werden, da dies wissenschaftlichen Mehrwert bietet und potenziell zu wertvollen Erkenntnissen führen könnte (123).

Geschlechtsspezifische Analysen wurden im Rahmen der ProBioHRV-Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

Die HRV variiert je nach biologischem Geschlecht. Bei gesunden Frauen wurde beispielsweise eine niedrigere SDNN, höhere lnHF-Power und niedrigere LF-Power im Vergleich zu Männern beobachtet. Die erhöhte lnHF-Power deutet auch auf eine gesteigerte Vagusaktivität bei Frauen hin (125).

Eine Studie aus dem Jahr 2019 hat diese Unterschiede untersucht und festgestellt, dass es zwischen Frauen und Männern zwar grundsätzlich verschiedene Werte bei den HRV-Parametern gibt, aber auch die durch Depression bedingten Veränderungen dieser Parameter je nach biologischem Geschlecht unterschiedlich stark ausfallen. Dies wurde in Tests festgestellt, bei denen Patient*innen das autonome Nervensystem manuell beeinflussten, beispielsweise durch das Valsalva-Manöver. Deshalb sollten in zukünftigen Studien auch die geschlechtsspezifischen Unterschiede der HRV-Werte berücksichtigt und weiter erforscht werden (126).

Durch unser Studiendesign konnte eine ausreichende Studienpopulation zur Beantwortung der Forschungsfragen rekrutiert und das Projekt in einem realistischen Zeitrahmen abgeschlossen werden.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die männlichen Studienteilnehmer meist Angehörige oder enge Freunde der weiblichen Studienteilnehmer*innen waren. Dies könnte zu einer gewissen Verzerrung in Faktoren wie den Depressions-Scores oder der HRV führen, da diese Personen wahrscheinlich sozioökonomisch ähnlich sind und möglicherweise ähnliche Freizeitbeschäftigungen haben.

5.5 Limitationen

5.5.1 Limitationen der Mikrobiomuntersuchungen

Die ProBioHRV-Studie weist einige Limitationen hinsichtlich der Mikrobiomuntersuchungen auf. In erster Linie stellt die Compliance der Teilnehmer*innen den wichtigsten limitierenden Faktor dieser Studie dar.

Der Begriff Compliance kann je nach Kontext unterschiedlich ins Deutsche übersetzt werden. Beispiele hierfür sind Therapietreue, Gehorsamkeit oder Regeltreue.

Dementsprechend variiert die Definition ebenfalls je nach Kontext.

Mit der medizinischen Compliance ist die Motivation und Kompetenz der behandelten Person gemeint, einen Therapieplan oder andere Anweisungen von Mediziner*innen zu befolgen. Heutzutage wird im klinischen Umfeld anstelle von „Compliance“ der Begriff „Adhärenz“ verwendet. Dies ist der Fall, da im Begriff „Compliance“ ein gewisses Element des Befehlens enthalten ist, während „Adhärenz“ eine eher bidirektionale Arzt-Patient*innen-Beziehung bezeichnet (10).

In dieser Diplomarbeit wird jedoch der Begriff Compliance weiterhin verwendet, da die Teilnehmer*innen bei Forschungsarbeiten nicht bei den Wissenschaftler*innen in Therapie sind, sondern sich freiwillig an der Studie beteiligen. Die Teilnehmer*innen nehmen eine zentrale Rolle ein, die auch das gewissenhafte Einhalten der vereinbarten Regeln und das Befolgen der Anweisungen zu den Untersuchungstechniken (z. B. das Ausfüllen der Fragebögen und das Tragen des 24-Stunden-EKGs) umfasst. Wie bei der Therapie der Depression sinkt auch bei vielen anderen Interventionsarten die Compliance mancher Patient*innen mit zunehmender Dauer der Behandlung (5,10).

Um zu kontrollieren, ob die Studienteilnehmer*innen das Probiotikum oder das Placebo wie vereinbart täglich morgens und abends eingenommen haben, wurden sie gebeten, bei den Kontrollterminen die verbleibenden Sachets in den Originalverpackungen mitzubringen. Hätten die Studienteilnehmer*innen die Einnahme korrekt durchgeführt, müssten bei jedem Kontrolltermin gleich viele Sachets übrig sein. Im Verlauf der Studie stellte sich jedoch schnell heraus, dass die Teilnehmer*innen dieser Anweisung kaum folgten, weshalb die Dokumentation der übrigen Sachets frühzeitig eingestellt wurde.

Lediglich beim letzten Termin gaben alle Teilnehmer*innen an, keine bis acht Sachets zuhause übrig zu haben.

Angesichts der dreimonatigen Dauer der Intervention und des Fehlens dramatischer akuter Gesundheitsverbesserungen in kürzerer Zeit erscheint es plausibel, dass mehrere Teilnehmer*innen das Probiotikum oder Placebo nicht so regelmäßig wie gefordert eingenommen haben.

Dies könnte zu einer potenziellen Negativ-Verzerrung der Ergebnisse führen, wodurch der Effekt einer probiotischen Intervention als weniger bedeutend erscheinen könnte, als er bei korrekter Einnahme des Produkts wäre.

Einige Patient*innen gaben nach Abschluss der Studie zu, dass der Gedanke daran, dass ihr Produkt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ein Placebo sein könnte, ihnen die Freude an der Einnahme genommen und ihre Motivation bereits nach zwei bis drei Wochen stark nachgelassen hat.

Die korrekte Durchführung der Einnahme könnte ebenfalls ein Problem dargestellt haben. Die Hersteller des Probiotikums wiesen ausdrücklich darauf hin, dass das synbiotische Pulver in einer geeigneten Flüssigkeit aufgelöst werden soll und man danach zehn Minuten Aktivierungszeit abwarten muss. Dadurch wird die probiotische Komponente des Mittels „aufgeweckt“ und die Bakterien können sich aktiv im Darm vermehren. Sollte ein*e Teilnehmer*in dies nicht ordnungsgemäß durchgeführt haben, kann kein realistischer Effekt des Probiotikums erwartet werden (44).

Die Zeitspanne und die Größe des Teilnehmer*innenkontingentes sind grundsätzlich limitierende Faktoren, beeinflussen jedoch diese Teilhypothese nicht maßgeblich. Drei Monate sind ausreichend, um eine messbare Veränderung der Alpha- und Beta-Diversität der Mikrobiome der Teilnehmer*innen zu beobachten, und 86 Personen stellen eine angemessene Stichprobengröße für ein Studienprojekt dieses Umfangs dar (44).

Um die Compliance der Studienteilnehmer*innen zu erhöhen, könnten zukünftige Studien ein „Online-Check-In-System“ für die Probiotikaeinnahme entwickeln. Die Teilnehmer*innen könnten kurz nach der Einnahme eine Markierung setzen, um zu dokumentieren, dass sie das Probiotikum an diesem Tag zu einer bestimmten Uhrzeit eingenommen haben. Ein automatisiertes Programm könnte die verbleibenden Sachets berechnen und bei Kontrollterminen mit geringem Aufwand die Compliance überprüfen. Obwohl die Möglichkeit besteht, dass auch bei vergessener Einnahme ein Check-In

eingetragen wird, würde ein mit einer Online-Datenbank synchronisiertes System wenig Spielraum für gefälschte Zeitangaben bieten. Dieses Programm könnte zusätzlich mit einem automatischen Benachrichtigungssystem kombiniert werden, das den Teilnehmer*innen zweimal täglich kurze Nachrichten auf ihre Smartphones oder E-Mail-Accounts sendet, um sie an die Einnahme zu erinnern.

5.5.2 Limitationen der Herzratenvariabilitätsanalyse

Zu den Limitationen der Untersuchungsmethoden der HRV zählen die Compliance der Teilnehmer*innen sowie die Anwendung und Genauigkeit der Messgeräte (Bittium Faros) und des Auswertungsprogramms (Kubios HRV).

Es ist anzumerken, dass Bittium Faros 180 validierte Geräte zur Aufzeichnung der HRV sind und dem Goldstandard entsprechen. Sie werden in Studien zum Vergleich neuartiger EKG-Geräte verwendet und sind in der Klinik bei kardiologischen Patient*innen von Nutzen (127-129).

Wie bereits bei den Limitationen der Mikrobiomuntersuchung erklärt, ist die Compliance eine tragende Säule von Forschungsarbeiten. Sowohl Studienteilnehmer*innen als auch Mitarbeiter der Studie müssen die vereinbarten Arbeitsschritte korrekt durchführen, um eine qualitativ hochwertige Messung mit den kleinen EKG-Geräten zu gewährleisten. Es ist möglich, dass bereits bei der Anlage des Geräts an der zu untersuchenden Person Ungenauigkeiten bei der Position der Elektroden entstehen. Des Weiteren kam es mehrmals vor, dass vergessen wurde, das Gerät nach der Anlage einzuschalten, sodass die Messung zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden musste. Die Teilnehmer*innen wurden außerdem gebeten, am Tag der Messung einen möglichst normalen Alltag (ohne extreme körperliche Belastung) zu verfolgen. Bei Nachbesprechungen an Folgeterminen stellte sich jedoch manchmal heraus, dass an diesen Tagen „aus Interesse“ schwerste körperliche Tätigkeiten verrichtet oder intensiver Sport betrieben wurde.

Aus erweiterten Sicherheitsgründen wurde den Patient*innen angewiesen, die EKG-Geräte, obwohl wasserdicht, zur Sicherheit während der Körperhygiene von den Elektroden abzunehmen und nicht zu tragen. Eine Unterbrechung der Daten für etwa 15 Minuten sollte nicht ins Gewicht fallen, insbesondere da die Daten manuell korrigiert werden können. Jedoch haben manche Teilnehmer*innen danach aufgrund von Kommunikationsproblemen das Gerät nicht wieder angelegt, wodurch die Messung

manchmal bereits am frühen Abend endete. Andere Personen haben die Elektroden entfernt und selbst wieder angeklebt. Obwohl sich (unseres Wissens nach) hierbei keine Fehler (zum Beispiel durch Ankleben an der falschen Position) vonseiten der Studienteilnehmer*innen ergeben haben, besteht dennoch Potenzial für Fehler. Es kam jedoch dazu, dass zwei der sechs verfügbaren Geräte kaputt gingen. Dies geschah, weil ein*e Mitarbeiter*in unwissentlich ein Kuvert mit einer gelieferten Stuhlprobe einfro, ohne zu wissen, dass die liefernde Person eines der EKG-Geräte darin eingepackt hatte. Das Gerät konnte nach dem verlängerten Aufenthalt im Tiefkühlschrank nicht mehr gestartet werden. Ein weiteres Gerät erlitt anscheinend einen Kurzschluss aufgrund von Kondensationswasser im Inneren. Nach Rücksprache mit der Person, die das Gerät zuletzt in Verwendung hatte, stellte sich heraus, dass vermutlich exzessive Schweißbildung beim Sport in der Sommerzeit dazu geführt hatte, dass sich trotz der Wasserdichtheit Feuchtigkeit im Inneren des Geräts bildete.

Hinsichtlich des Auswertungsprogramms ist anzumerken, dass es einen automatischen Filtermodus besitzt, der mittels eines Algorithmus HRV-Spikes aus den gesamten Daten einer 24-Stunden-Untersuchung herauskorrigiert. Die Entscheidung für diese automatische Option wurde bewusst getroffen, um die Replizierbarkeit der Ergebnisse dieser Studie zu erhöhen und die Analyse zukünftiger Studienprojekte mit derselben Methode durchführen zu können.

Es ist anzumerken, dass im Verlauf der Auswertung einige technische Probleme auftraten. Insbesondere konnten sehr große Dateien (über 36 Stunden lang) vom Programm anfangs nicht geöffnet werden, was ein erhebliches Hindernis darstellte. Da Patient*innen das EKG-Gerät häufig Freitag nachmittags am Empfang der Klinik zur Abgabe hinterließen, kam es oft vor, dass sie das Gerät nicht ausschalteten, wodurch es weiterhin Messungen anfertigte (ohne brauchbare Werte, da keine Elektroden mehr befestigt waren). Diese Fehlerdaten konnten zwar manuell entfernt werden, jedoch war dies zunächst nicht möglich, wenn das Programm die Datei aufgrund ihrer Größe nicht öffnen konnte. Nach einigen Monaten wurde eine Lösung für dieses Problem gefunden: Der Arbeitsspeicher der Computer in der Klinik, an denen die Untersuchungen zuerst ausgewertet wurden, war mit vier Gigabyte zu gering, um dem Programm genügend Ressourcen bereitzustellen. Ein PC mit denselben Komponenten, jedoch mit 16 Gigabyte Arbeitsspeicher, war ausreichend, um die großen Dateien zu verarbeiten. Zukünftige Studien sollten diese technische Voraussetzung berücksichtigen.

5.5.3 Limitationen der Beurteilung depressiver Symptomatik

Im Hinblick auf die multifaktorielle Genese und die facettenreiche Therapie der Depression sind nun einige Limitationen bei der Beurteilung des BDI, HAMD, PSQI und PSS im Kontext dieser Diplomarbeit zu nennen.

Obwohl es Studien gibt, die untersuchen, ob Probiotika eine sinnvolle adjuvante Therapie zu verschiedenen medikamentösen Behandlungen (SSRI, SNRI, Ketamin und weitere) zur Verbesserung der depressiven Symptomatik sein können, gibt es keine Studien, die unterschiedliche Dosierungen der antidepressiven Medikation miteinander vergleichen (118).

Die Patient*innen der ProBioHRV-Studie erhielten insgesamt zu unterschiedliche antidepressive Therapien, um Rückschlüsse auf die Abhängigkeit der Dosierungen ihrer Medikation von eventuellen Probiotika-bedingten positiven Effekten ziehen zu können.

Es ist jedoch zu beachten, dass die Zeitspanne von drei Monaten, in der die Studienteilnehmer*innen das Probiotikum einnahmen, möglicherweise zu kurz gewesen sein könnte, um verlässliche Aussagen zur Veränderung ihrer depressiven Symptomatik zu treffen. Bei antidepressiven Medikamenten kann es manchmal bis zu acht Wochen dauern, bis ein Effekt bei der behandelten Person subjektiv spürbar wird (1,7).

Es ist durchaus plausibel, dass eine probiotische Intervention, die als ergänzende Therapiemöglichkeit und nicht als Haupttherapie gedacht ist, mehr Zeit benötigt, um spürbare Verbesserungen der depressiven Symptomatik bei den Patient*innen zu erzielen.

Das Ergebnis, dass sich der BDI-Score und der HAMD-Score bei den Studienteilnehmer*innen unabhängig von MD oder Probiotika-Intervention signifikant über die Zeit verbessert haben ($p < 0,001$), könnte durch verschiedene Faktoren erklärt werden. Ein möglicher Faktor ist der saisonale Aspekt. Viele der Studienteilnehmer*innen wurden kurz nach Beginn des Forschungsprojekts im Winter des betreffenden Jahres in die Studie aufgenommen, wobei der letzte Termin im Frühling stattfand. Es ist möglich, dass die Depressions-Scores durch saisonale depressive Effekte beeinflusst wurden (5).

Schon im Jahr 1998 zeigte eine Studie, dass die Gabe von Vitamin D3 die Stimmung gesunder Personen in den Wintermonaten signifikant verbessert (130).

Eine kürzlich durchgeführte Studie aus dem Jahr 2023, die die Menge an Vitamin D im Serum von chinesischen Patient*innen mit erstmalig diagnostizierter Depression untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass die Vitamin-D-Konzentration bei den depressiven Patient*innen niedriger ist als bei gesunden Personen und dass diese niedrigere Konzentration mit dem Schweregrad der depressiven Symptome im Frühling korreliert (131).

Zwölf der 86 Teilnehmer*innen der ProBioHRV-Studie nahmen bereits beim ersten Termin regelmäßig Vitamin D3 ein, entweder als Tropfen oder als Pille. Da dies nur etwa ein Siebtel aller Teilnehmer*innen ausmacht, ist es dennoch plausibel, dass saisonale Variationen des Affekts bei den restlichen Teilnehmer*innen eine Verzerrung der Ergebnisse verursacht haben könnten.

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Vitamin D einen Einfluss auf das Mikrobiom von Personen hat. So wurde beispielsweise beobachtet, dass die Serumkonzentration von Vitamin D mit einer signifikanten Veränderung der *Firmicutes*-Anzahl im Mikrobiom von untersuchten Studienteilnehmer*innen assoziiert ist (132).

Bei den Teilnehmer*innen der ProBioHRV-Studie wurde jedoch keine signifikante Veränderung in der Besiedelung mit *Firmicutes* festgestellt.

Die ProBioHRV-Studie wurde außerdem nicht lange nach der COVID-19-Pandemie durchgeführt. Die COVID-19-Pandemie hatte nachweislich erhebliche Auswirkungen auf die Psyche der österreichischen Bevölkerung. Messungen des Auftretens von Depression in Österreich zeigten, dass die Depressionsrate von vier Prozent im Jahr 2014 auf 20 % während des ersten Lockdowns im späten Winter/frühen Frühling des Jahres 2020 anstieg. Ein nachfolgender Review, der Personen einige Monate nach dem Lockdown im Sommer des Jahres 2020 befragte, stellte fest, dass sich die Depressionsrate während und nach dem Lockdown nicht stark veränderte, jedoch der Schweregrad der depressiven Symptomatik zunahm. Einsamkeit wurde ebenfalls als einer der einflussreichsten Faktoren für die Entwicklung von Depressionen angegeben (133-135).

Die psychische Belastung während der Pandemie war auch von sozioökonomischen Faktoren abhängig. Besonders jüngere Erwachsene unter 35 Jahren und Personen mit einem Haushaltseinkommen von weniger als netto 2000 Euro pro Monat waren während der COVID-19-Pandemie überdurchschnittlich gestresst (136).

Da zum Zeitpunkt des Beginns der ProBioHRV-Studie die COVID-19-Pandemie noch relativ rezent war, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass bereits wenige verstrichene

Monate einen positiven Effekt auf die Psyche aller Studienteilnehmer*innen gehabt haben könnten, sei es durch gelockerte Lockdown-Maßnahmen oder die zeitliche Distanz zum Geschehen.

Selbst das Ausfüllen der Fragebögen muss kritisch betrachtet werden. Der BDI ist ein selbstbeurteilender Test, bei dem man die Fragen eigenständig beantwortet. Es ist möglich, dass je nach Tagesverfassung der ausfüllenden Person eine gewisse Ungenauigkeit bezüglich des Schweregrads jedes depressiven Symptoms entsteht. Falls es der Person an dem Kontrolltermin gerade nicht gut geht, könnte das Ergebnis dieses Fragebogens verzerrt sein. Ein fremdbeurteilter Test wie der HAMD ist in dieser Hinsicht etwas besser geeignet, da er von ausgebildetem medizinischen Personal ausgefüllt werden muss.

Der Mangel an einer geregelten Tagesroutine könnte zu verstärkten Angst- und Depressionssymptomen führen. Eine strukturierte Routine, die dabei hilft, Aufgaben mit reduziertem kognitiven Aufwand zu bewältigen, kann den Betroffenen ein Gefühl von Selbstwirksamkeit und Kontrolle vermitteln, wodurch einige depressive Symptome gelindert werden können (137).

Allein ein Gefühl der Gewissenhaftigkeit, das durch die regelmäßige Einnahme des Probiotikums hervorgerufen wurde, könnte zu einer Verbesserung der Depressionsscores aller Teilnehmer*innen beigetragen haben. Dieser Effekt steht in Zusammenhang mit dem letzten und einem der wichtigsten Faktoren der Limitationen in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen.

Der Placebo-Effekt ist ein medizinisches Phänomen, das bei der Planung von Studien eine entscheidende Rolle spielt. Es bezieht sich auf jegliche Veränderungen (oder Verbesserungen) von subjektivem Unwohlsein, die durch eine Intervention hervorgerufen werden, welche keinen physischen Wirkmechanismus besitzt. Dieser Effekt kann durch Kapseln ohne Wirkstoff, aber auch durch andere Personen, wie Glaubensheiler*innen im religiösen Bereich, ausgelöst werden. Der Placebo-Effekt ist zudem in der traditionellen Schulmedizin von großer Bedeutung, insbesondere bei der Behandlung von Schmerzen (138).

Ein besseres Therapieansprechen wurde beispielsweise bei Personen beobachtet, die glauben, dass die ihnen verabreichte Medikation teurer sei als die andere zur Wahl stehende (139).

Auch die Arzt-Patient*innen-Beziehung kann ein Beispiel für den Placebo-Effekt darstellen. Bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom wurde beobachtet, dass der Therapieerfolg bei 62 % der Patient*innen eintritt, wenn der behandelnde Therapeut vor einer Akupunktureinheit 45 Minuten mit ihnen redet und erfolgserwartende Aussichten bespricht. Wenn der Therapeut jedoch nur fünf Minuten vor der Einheit mit den Personen sprach und eine distanzierte Art simulierte, betrug die Rate des Therapieerfolgs nur noch 44 % (140).

Der Placebo-Effekt wird auch bei Patient*innen mit Depression beobachtet. Diese Personen sprechen gut darauf an, weshalb es wichtig ist, bei placebokontrollierten Studien dieses Phänomen bei den Personen in der Placebogruppe genau zu berücksichtigen (141). Bereits im Jahr 1994 wurde das Pillen-Placebo als mögliche Therapie für Patient*innen mit Depression beschrieben, die kosteneinsparend und leicht verfügbar sein könnte. Die Therapieerfolgsrate für mittelgradige und schwere Depressionen bei der Verabreichung von Antidepressiva wurde in jener Studie mit 60 % bis 70 % angegeben. Die Placebo-Erfolgsrate war zwar geringer, lag aber immer noch bei 35 %. Bei Personen mit leichter Depression erhöhte sich die Therapieerfolgsrate durch Placebo auf 70 %, was der Erfolgsrate einer medikamentösen Therapie entsprach (142).

Aktuellere Studien deuten ebenfalls darauf hin, dass bei einem Teil der depressiven Patient*innen Placebo die bessere Wahl unter den möglichen Therapieoptionen sein könnte. Nach Placebo-Therapien wurden zudem weniger Rückfälle beobachtet als nach traditioneller antidepressiver Medikationstherapie (143,144).

5.6 Klinische Implikationen und Ausblick

Die klinischen Implikationen der Mikrobiom-Ergebnisse betreffen größtenteils die Einnahme von Probiotika. Die ausbleibende signifikante Veränderung der Alpha- und Beta-Diversität spricht gegen die Empfehlung von Probiotika, wenn das Ziel darin besteht, diese Parameter zu verändern. Der signifikant vermehrte Bestand einer einzelnen Bakterienart (*Lactococcus lactis*) allein reicht nicht aus, um die regelmäßige Einnahme eines Probiotikums standardmäßig zu rechtfertigen.

Es gibt jedoch einige Evidenz dafür, dass ein probiotisch modifiziertes Mikrobiom positive Effekte auf inflammatorische Prozesse, die Darmbarriere und die Verdauung hat. Darüber hinaus werden regelmäßig neue Studien veröffentlicht, die den Effekt verschiedener Bakterienstämme auf spezifische Krankheiten, wie kolorektales Karzinom, untersuchen (26,28,30,145).

Ein alternativer Ansatz zur Modifikation des Mikrobioms ist die Umstellung der Ernährungsweise. Es gibt Belege dafür, dass die Ernährung einer der wichtigsten, wenn nicht der wichtigste Faktor für die Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms ist (146,147).

Es könnte sinnvoll sein, Patient*innen zu empfehlen, vermehrt fermentierte Lebensmittel zu konsumieren. Abhängig vom gewünschten Bakterienstamm-Profil im Mikrobiom könnten dabei fermentierte Nahrungsmittel wie Joghurt, Kefir, Sauerkraut oder Kimchi vorgeschlagen werden.

Eine Studie aus dem Jahr 2020 zeigte, dass Ernährung (wie der vermehrte Verzehr spezifischer Lebensmittel) einen Effekt auf die Zusammensetzung des Mikrobioms hat. In dieser Studie konsumierten die Teilnehmer*innen zwölf Wochen lang unpasteurisierte Milch während eines Bauernhofaufenthalts. Diese Ernährungsumstellung war mit einem vermehrten Wachstum von *Lactobacillus*-Stämmen im Mikrobiom der Teilnehmer*innen assoziiert (148).

Um dies klinisch rechtfertigen zu können, müssten jedoch zunächst weitere Studien durchgeführt werden, die einzelne Lebensmittel auf ihr Bakterienprofil analysieren und in placebokontrollierten Studien deren Effekt auf das Mikrobiom der Teilnehmer*innen untersuchen. Sollten dabei signifikante Ergebnisse erzielt werden, wäre dies ein zugänglicher und niedrigschwelliger Weg, Patient*innen eine probiotische Modulation

ihres Mikrobioms zu verordnen. Dies würde auch Möglichkeiten für Produkthersteller eröffnen, etwa Milchprodukte (jenseits von Joghurt) oder fermentiertes Gemüse mit spezifischen aktiven Bakterienkulturen anzubieten. Produkte, die bisher noch nicht weitgehend verfügbar sind, könnten dadurch vermehrt angeboten werden.

Nahrungsmittel wie Brem (fermentierte Reismahlzeit aus Indonesien), Khalpi (fermentierter Gurkensnack aus Nepal) oder Rusip (fermentierter Fisch aus Indonesien) bieten eine Vielzahl von Bakterienstämmen, die im Probiotikum nicht enthalten waren (45).

Ein Aspekt der probiotischen Wirkung von fermentierten Lebensmitteln, der noch weiter erforscht werden sollte, ist der Unterschied zwischen den Auswirkungen von menschlichen und tierischen Bakterienstämmen. Die Herkunft der Bakterienstämme kann verschiedene Effekte auf die Effizienz der Vermehrung, die Stärke der Wirkung und die Rate unerwünschter Nebenwirkungen haben.

Die derzeitige Evidenz deutet darauf hin, dass Stämme humaner Herkunft aufgrund ihrer besseren Anpassung an den menschlichen Gastrointestinaltrakt eine höhere Effizienz in ihrer Wirkung entfalten. Beispielsweise zeigt der Stamm *Lactobacillus acidophilus* (humane Herkunft) eine höhere Überlebensrate im Magensaft, eine erhöhte Adhäsionsrate an die Darmwände und eine stärkere immunmodulatorische Wirkung im Vergleich zu Stämmen pflanzlicher oder tierischer Herkunft (149).

Die Anreicherung bereits probiotisch wirkender Lebensmittel mit humanen Bakterienstämmen könnte eine vielversprechende Möglichkeit darstellen, die einfache Verzehrbarekeit fermentierter Lebensmittel mit dem ergänzenden Nutzen eines Probiotikums zu kombinieren.

Die signifikanten Unterschiede der HRV-Parameter zwischen der Depressionsgruppe und der gesunden Kontrollgruppe weisen darauf hin, dass HRV-Analysen als Indikator für das Vorhandensein spezifischer depressiver Symptomatik genutzt werden können. HRV könnte zur Untersuchung bei Verdacht auf Depression und zur Verlaufskontrolle depressiver Symptome herangezogen werden. Darüber hinaus könnte HRV zur Bewertung der Schlafqualität bei depressiven Patient*innen eingesetzt werden, da signifikante Unterschiede zwischen depressiven Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen festgestellt wurden.

Die signifikanten Veränderungen der HRV-Parameter über die Zeit, insbesondere bei den Vormittagsuntersuchungen, deuten darauf hin, dass die Einnahme von Probiotika einen Einfluss auf HRV-Parameter, die Herzfrequenz und die kardiale vagale Aktivität hat. Obwohl weitere Forschung notwendig ist, könnte HRV-Analysen als Verlaufskontrolle bei probiotischen Therapien oder Kuren in Betracht gezogen werden.

Die Einnahme von Probiotika scheint das Einschlafen zu erleichtern (Verbesserung der Schlaflatenz und Verringerung des Gebrauchs von Schlafmedikamenten). In welchem Ausmaß dies zutrifft, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, bevor Probiotika als Ergänzung zu Schlafmedikationen verordnet werden sollten. Es könnte jedoch versucht werden, nach einer Nutzen-Risiko-Abschätzung Probiotika off-label zu verabreichen, da das Nebenwirkungsprofil relativ schmal ist und diese in erster Linie bei Patient*innen in kritisch-krankem Zustand oder mit Immundefiziten auftreten (150).

Es wäre vorteilhaft, wenn weitere Studien diese Zusammenhänge unter erweiterten Rahmenbedingungen (wie optimalen Compliance-Bedingungen) untersuchen würden. Es ist wichtig, weiterhin placebokontrollierte Studien mit depressiven Personen durchzuführen, jedoch sollte in zukünftigen Forschungsprojekten eine homogenere Kohorte hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung und der Therapieeinstellung gebildet werden, um den potenziellen Effekt von Probiotika auf depressive Symptomatik besser isolieren zu können. Patient*innen mit leicht- bis mittelgradiger Depression, die erst seit wenigen Jahren erkrankt sind, sollten gut für solche Studien geeignet sein. Außerdem sollten die Studien über einen längeren Zeitraum von etwa sechs Monaten durchgeführt werden, um potenzielle Veränderungen des Mikrobioms und der mentalen Gesundheit zuverlässig beurteilen zu können. Um saisonale Verzerrungen der Depressions-Scores zu vermeiden, sollte das Forschungsprojekt zwischen Frühling und Herbst stattfinden.

Die Verwendung fremdbeurteilter Fragebögen oder die Psychoedukation über subjektive Fragebögen könnte bei der primären Erörterung der depressiven Symptomatik vorteilhaft sein. Dies hat auch klinische Implikationen: Es sollte überdacht werden, ob selbstbeurteilte Fragebögen weiterhin als ausreichend genaues Instrument zur Beurteilung des Verlaufs psychischer Symptome dienen. Eine Möglichkeit, den Einfluss der Tagesverfassung auszugleichen, bestünde darin, den Teilnehmer*innen zu empfehlen, ein Stimmungstagebuch zu führen. Sollte ein auffälliger Ausreißer in der Tagesverfassung

genau an einem Kontrolltermin beobachtet werden, könnten die Fragebögen an einem späteren Termin wiederholt oder aus der Analyse selektiv ausgeschlossen werden. Auf Grundlage der Probiotika-abhängigen HRV-Analysen und verbesserten Schlaf-Scores könnte man versuchen, Probiotika oder probiotische Therapiemaßnahmen zu entwickeln, die gezielt die Aktivität des Nervus Vagus beeinflussen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Diplomarbeit könnte zunächst die Population von *Lactococcus lactis* in Studienteilnehmer*innen erhöht und analysiert werden, ob die Veränderungen der Schlafqualität und HRV-Parameter ausschließlich von diesem Stamm abhängen. Es besteht die Möglichkeit, dass dieser Stamm spezifische Auswirkungen auf den Vagusnerv hat. Da eine erhöhte Vagusnervaktivität (gemessen beispielsweise an der lnHF-Power) einen angst-reduzierenden Effekt zu haben scheint, könnten zu diesem Zweck spezifische Probiotika entwickelt werden (151).

Zusätzlich könnten Postbiotika zur gezielten Modulation der HRV erforscht werden. Wie in Kapitel 1.2.3 erwähnt, beziehen sich Postbiotika auf bakteriell erzeugte Produkte, wie Enzyme, Zellwandfragmente oder kurzkettige Fettsäuren. Diese werden durch Zentrifugation von Bakterienkulturen nach ausreichender Produktion der gewünschten Bestandteile isoliert. Postbiotika haben laut der aktuellen Evidenzlage ebenfalls immunmodulatorische und antiinflammatorische Wirkungen, ähnlich wie Probiotika. Ihre Herstellung ist gleichmäßiger und ihre Anwendung sicherer und regelmäßiger als die von Probiotika. Es gibt bereits Hinweise darauf, dass Postbiotika positive Effekte bei Allergien haben könnten. Obwohl weitere Studien notwendig sind, um Postbiotika verordnen zu können, sollten sie unbedingt weiter erforscht werden (152).

5.7 Zusammenfassung

Die Einnahme von Probiotika, das Mikrobiom, der Nervus Vagus, die HRV und die Psyche sind über die Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse miteinander verbunden.

Veränderungen in einer dieser Komponenten wirken sich auf die anderen aus. Der Nervus Vagus spielt als Hauptmediator dieser Achse eine zentrale Rolle und übermittelt als wichtigster Nerv der Mikrobiota-Darm-Gehirn-Achse wechselseitig Informationen zwischen dem Körper und dem Gehirn.

Die in dieser Diplomarbeit beschriebene Interventionsstudie untersuchte die Auswirkungen einer dreimonatigen Probiotikatherapie auf das Mikrobiom, die HRV und die depressive Symptomatik. Die Studienteilnehmer*innen wurden randomisiert in eine Probiotika- und eine Placebogruppe eingeteilt, wobei die Hälfte der Teilnehmer*innen aus gesunden Kontrollpersonen und die andere Hälfte aus Personen mit diagnostizierter MD bestand. Es konnten signifikante Veränderungen bei HRV-Parameter, im Mikrobiom (insbesondere die Vermehrung von *Lactococcus lactis*) und in der Schlafqualität der Studienteilnehmer*innen als Effekt der Probiotikaeinnahme nachgewiesen werden.

Bezüglich der Diversität des Mikrobioms und der Depressions-Scores konnten keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit von der Probiotikaeinnahme festgestellt werden. Angesichts der chronischen, multifaktoriellen und komplexen Natur der Depression ist es verständlich, dass in nur drei Monaten Therapie durch eine singuläre unterstützende Intervention keine objektivierbaren Veränderungen in der Stimmung messbar sind. Die Betrachtung der Probiotikatherapie als einzelner, bessernder Faktor für depressive Symptomatik ist zudem aufgrund der facettenreichen und multifaktoriellen Therapigestaltung depressiver Erkrankungen schwierig.

Angesichts der oben genannten Limitationen sollten zukünftige Forschungsprojekte ihr Studiendesign erweitern. Eine umfangreiche Aufklärung der Teilnehmer*innen, eine erweiterte Dokumentation wie ein Online-Check-In-System und ein Stimmungstagebuch, die Verlängerung der Interventionsdauer und die Optimierung der Fragebögen wären einige der wichtigsten Faktoren, die zur Verbesserung zukünftiger Studien beitragen könnten.

Bei Patient*innen mit Depression könnten HRV-Untersuchungen als Verlaufskontrolle für eine Probiotikatherapie eingesetzt werden. Da der Vagusnerv einer der Hauptmediatoren der HRV ist, könnte erwogen werden, spezifische Probiotika zu entwickeln, die gezielt die Funktion dieses Nervs verbessern, um den Behandlungserfolg nachhaltig zu steigern.

6 Literaturverzeichnis

1. Schneider F. H. Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 2. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2017
2. World Health Organization. ICD-11 Browser - Mood disorders [Internet]. 01.2024 [zitiert 01.07.2024]. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#76398729>
3. World Health Organisation. Depressive disorder (depression) [Internet]. 2024 [zitiert 19.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>
4. Österreichisches Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Depressionsbericht Österreich [Internet]. 03.10.2019 [zitiert 19.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Psychische-Gesundheit/Depressionsbericht-%C3%96sterreich.html>
5. Möller H-J, u.a. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 5. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2017
6. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2018 deutschsprachig [Internet]. 22.09.2017 [zitiert 19.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/block-f30-f39.htm>
7. Coryell W. MSD Manual - Depressive Störungen [Internet]. 10.2023 [zitiert 19.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.msmanuals.com/de/profi/psychiatrische-erkrankungen/affektive-st%C3%B6rungen/depressive-st%C3%B6rungen#Symptome-und-Beschwerden_v1028029_de
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022
10. Rothenhäusler H.B. TKL. Kompendium Praktische Psychiatrie. 2. Auflage. Wien: Springer Verlag; 2013
11. Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. NVL Unipolare Depression (2022) - Diagnostik [Internet]. 07.2023 [zitiert 22.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3/kapitel-2#abb2>
12. Brupbacher G, Gerger H, Zander-Schellenberg T, Straus D, Porschke H, Gerber M, et al. The effects of exercise on sleep in unipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. Sleep Med Rev. 2021;59:101452.
13. Schmidt H, Pilat C. Effects of meditation on pain intensity, physical function, quality of life and depression in adults with low back pain - A systematic review with meta-analysis. Complement Ther Med. 2023;72:102924.
14. Johansson T, Vinther Larsen S, Bui M, Ek WE, Karlsson T, Johansson A. Population-based cohort study of oral contraceptive use and risk of depression. Epidemiol Psychiatr Sci. 2023;32:e39.
15. Murthy JJ, Hughes S, Travis C, Chalia A, Khan S, Ang-Rabanes M, et al. Chronic Use of Proton Pump Inhibitors: A Potential Link to Amino Acid Deficiency and the Development of Depression. Cureus. 2023;15(12):e51067.
16. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramanieapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. Transl Psychiatry. 2019;9(1):190.

17. Bienertova-Vasku J, Lenart P, Scherlinger M. Eustress and Distress: Neither Good Nor Bad, but Rather the Same? *Bioessays*. 2020;42(7):e1900238.
18. Tafet GE, Nemeroff CB. The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2016;28(2):77-88.
19. Liu L, Zhu G. Gut-Brain Axis and Mood Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9:223.
20. Dinan TG, Cryan JF. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Psychosom Med*. 2017;79(8):920-6.
21. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:715-23.
22. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun*. 2010;24(1):9-16.
23. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2019
24. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktionen*. 7. Auflage. München, Deutschland: Elsevier Verlag; 2017
25. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020
26. Reiter A, Bengesser SA, Hauschild A-C, Birkl-Töglhofer A-M, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. *Nutrients*. 2020;12(9):2575.
27. IMD-Labor-Berlin. Serummarker zum Nachweis einer gestörten Darmbarriere [Internet]. 2024 [zitiert 27.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/leaky-gut>
28. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules*. 2023;28(2).
29. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;7:124-36.
30. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:454.
31. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018;12:49.
32. Jung B, Yang C, Lee SH. Vagus Nerves Stimulation: Clinical Implication and Practical Issue as a Neuropsychiatric Treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2024;22(1):13-22.
33. Koenig J, Vöckel J. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation in Adolescent Treatment Resistant Depression—A Case Report. *The Journal of Pediatrics*. 2024;271.
34. Cimpianu CL, Strube W, Falkai P, Palm U, Hasan A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(1):145-58.
35. Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, Weng P, Bohórquez DV. Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. *Annual Review of Neuroscience*. 2020;43(Volume 43, 2020):337-53.
36. da Silva MA, Dorsher PT. Neuroanatomic and clinical correspondences: acupuncture and vagus nerve stimulation. *J Altern Complement Med*. 2014;20(4):233-40.
37. Hacke W. *Neurologie*. 14. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag; 2016
38. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021;13(6).

39. Coates MD, Tekin I, Vrana KE, Mawe GM. Review article: the many potential roles of intestinal serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) signalling in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(6):569-80.
40. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264-76.
41. Kothari V, Kumar P, Ray S. *Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics.* Singapur: Springer Nature Singapore; 2023
42. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics History. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015:S116-s9.
43. Institut Allergosan. Probiotika [Internet]. [zitiert 27.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.allergosan.com/at/probiotika/>
44. Institut Allergosan. FAQs - OMNi-BiOTiC [Internet]. [zitiert 28.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.omni-biotic.com/de-at/faqs/>
45. Soemarie YB, Milanda T, Barliana MI. Fermented Foods as Probiotics: A Review. *J Adv Pharm Technol Res.* 2021;12(4):335-9.
46. Crouzet L, Derrien M, Cherbuy C, Plancade S, Foulon M, Chalin B, et al. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-3689 reduces vancomycin-resistant *Enterococcus* persistence and promotes *Bacteroidetes* resilience in the gut following antibiotic challenge. *Sci Rep.* 2018;8(1):5098.
47. Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *J Dermatol Sci.* 2009;54(1):1-5.
48. Ernst G. *Heart Rate Variability.* London: Springer Verlag; 2014
49. Buchenau P, Nelting M, Hrsg. *Burnout: Von Betroffenen lernen!* Wiesbaden: Springer Gabler Verlag; 2015
50. Schwerdtfeger AR, Schwarz G, Pfurtscheller K, Thayer JF, Jarczok MN, Pfurtscheller G. Heart rate variability (HRV): From brain death to resonance breathing at 6 breaths per minute. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(3):676-93.
51. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal.* 1996;17(3):354-81.
52. Moser M, Lehofer M, Sedminek A, Lux M, Zapotoczky HG, Kenner T, et al. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation.* 1994;90(2):1078-82.
53. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry.* 2010;67(11):1067-74.
54. Bombak AE. Self-rated health and public health: a critical perspective. *Front Public Health.* 2013;1:15.
55. Jarczok MN, Kleber ME, Koenig J, Loerbroks A, Herr RM, Hoffmann K, et al. Investigating the associations of self-rated health: heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross sectional occupational sample. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117196.
56. Bassett D. A literature review of heart rate variability in depressive and bipolar disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2016;50(6):511-9.
57. Koch C, Wilhelm M, Salzmann S, Rief W, Euteneuer F. A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological Medicine.* 2019;49(12):1948-57.
58. Sgoifo A, Carnevali L, Pico Alfonso MdA, Amore M. Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress.* 2015;18(3):343-52.

59. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2000;48(4-5):493-500.
60. Ramesh A, Nayak T, Beestrum M, Quer G, Pandit JA. Heart Rate Variability in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:2217-39.
61. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol.* 2014;5:756.
62. Lehrer P, Kaur K, Sharma A, Shah K, Huseby R, Bhavsar J, et al. Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance: A Systematic Review and Meta Analysis. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2020;45(3):109-29.
63. Pizzoli SFM, Marzorati C, Gatti D, Monzani D, Mazzocco K, Pravettoni G. A meta-analysis on heart rate variability biofeedback and depressive symptoms. *Sci Rep.* 2021;11(1):6650.
64. Groß D, Kohlmann CW. Increasing Heart Rate Variability through Progressive Muscle Relaxation and Breathing: A 77-Day Pilot Study with Daily Ambulatory Assessment. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21).
65. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* 2018;15(3):235-45.
66. Kovács L, Kézér FL, Jurkovich V, Kulcsár-Huszenicza M, Tózsér J. Heart Rate Variability as an Indicator of Chronic Stress Caused by Lameness in Dairy Cows. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134792.
67. Garmin Ltd. Informationen zum HFV-Status deines Garmin-Geräts [Internet]. 2024 [zitiert 25.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.garmin.com/de-AT/garmin-technology/health-science/hrv-status/>
68. Tarvainen MP, Lipponen JA, Niskanen J-P, Ranta-Aho PO. Kubios HRV Software User's Guide [Internet]. [zitiert 25.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.kubios.com/downloads/Kubios_HRV_Users_Guide.pdf
69. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng.* 1993;21(3):245-311.
70. Lewis GF, Furman SA, McCool MF, Porges SW. Statistical strategies to quantify respiratory sinus arrhythmia: are commonly used metrics equivalent? *Biol Psychol.* 2012;89(2):349-64.
71. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology.* 2017;8.
72. Wieggers C, van Beek EHT, Larsen OFA. Clinical research with probiotics as an indicator of global valorization since the year 2000. *Front Microbiol.* 2023;14:1323920.
73. Tunapong W, Apaijai N, Yasom S, Tanajak P, Wanchai K, Chunchai T, et al. Chronic treatment with prebiotics, probiotics and synbiotics attenuated cardiac dysfunction by improving cardiac mitochondrial dysfunction in male obese insulin-resistant rats. *Eur J Nutr.* 2018;57(6):2091-104.
74. Potter K, Gayle EJ, Deb S. Effect of gut microbiome on serotonin metabolism: a personalized treatment approach. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024;397(5):2589-602.
75. Tian P, Zou R, Song L, Zhang X, Jiang B, Wang G, et al. Ingestion of *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* strain CCFM687 regulated emotional behavior and the central BDNF pathway in chronic stress-induced depressive mice through reshaping the gut microbiota. *Food Funct.* 2019;10(11):7588-98.

76. Zheng Y, Zhang L, Bonfili L, de Vivo L, Eleuteri AM, Bellesi M. Probiotics Supplementation Attenuates Inflammation and Oxidative Stress Induced by Chronic Sleep Restriction. *Nutrients*. 2023;15(6).
77. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2019;253:317-26.
78. Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*. 2023;15(14).
79. Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression. *Nutrients*. 2023;15(8).
80. Zhang Q, Chen B, Zhang J, Dong J, Ma J, Zhang Y, et al. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: results from a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):477.
81. Hartmann R, Schmidt FM, Sander C, Hegerl U. Heart Rate Variability as Indicator of Clinical State in Depression. *Front Psychiatry*. 2018;9:735.
82. Moretta T, Messerotti Benvenuti S. Early indicators of vulnerability to depression: The role of rumination and heart rate variability. *J Affect Disord*. 2022;312:217-24.
83. Lu HC, Gevirtz R, Yang CC, Hauson AO. Heart Rate Variability Biofeedback for Mild Traumatic Brain Injury: A Randomized-Controlled Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2023;48(4):405-21.
84. Michels N, Van de Wiele T, De Henauw S. Chronic Psychosocial Stress and Gut Health in Children: Associations With Calprotectin and Fecal Short-Chain Fatty Acids. *Psychosomatic Medicine*. 2017;79(8):927-35.
85. Tsubokawa M, Nishimura M, Mikami T, Ishida M, Hisada T, Tamada Y. Association of Gut Microbial Genera with Heart Rate Variability in the General Japanese Population: The Iwaki Cross-Sectional Research Study. *Metabolites*. 2022;12(8):730.
86. Brenner LA, Stearns-Yoder KA, Hoffberg AS, Penzenik ME, Starosta AJ, Hernández TD, et al. Growing literature but limited evidence: A systematic review regarding prebiotic and probiotic interventions for those with traumatic brain injury and/or posttraumatic stress disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2017;65:57-67.
87. Romão da Silva LdF, de Oliveira Y, de Souza EL, de Luna Freire MO, Braga VdA, Magnani M, et al. Effects of probiotic therapy on cardio-metabolic parameters and autonomic modulation in hypertensive women: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Food & Function*. 2020;11(8):7152-63.
88. Institut Allergosan. OMNi-BiOTiC® STRESS Repair Information [Internet]. 2024 [zitiert 29.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.omni-biotic.com/de-at/produkt/omni-biotic-stress-repair/>
89. Reininghaus Eva Z, Wetzlmair L-C, Fellendorf Frederike T, Platzer M, Queissner R, Birner A, et al. Probiotic Treatment in Individuals with Euthymic Bipolar Disorder: A Pilot-Study on Clinical Changes and Compliance. *Neuropsychobiology*. 2018;79(1):71-9.
90. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(12).
91. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(38):16050-5.

92. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-75.
93. Tanida M, Yamano T, Maeda K, Okumura N, Fukushima Y, Nagai K. Effects of intraduodenal injection of *Lactobacillus johnsonii* La1 on renal sympathetic nerve activity and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Neuroscience Letters*. 2005;389(2):109-14.
94. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
95. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory. San Antonio, TX1987.
96. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
97. 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.
98. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-96.
99. Harris KM, Gaffey AE, Schwartz JE, Krantz DS, Burg MM. The Perceived Stress Scale as a Measure of Stress: Decomposing Score Variance in Longitudinal Behavioral Medicine Studies. *Ann Behav Med*. 2023;57(10):846-54.
100. Bittium Biosignals Ltd. Bittium Faros Handbuch [Internet]. 05.2023 [zitiert 05.07.2024]. Verfügbar unter: <https://mindfield.de/wp-content/uploads/2023/05/Faros-Manual-German.pdf>
101. Beule AG. The Microbiome - The Unscheduled Parameter for Future Therapies. *Laryngorhinootologie*. 2018;97(S 01):S279-s311.
102. Matsuura N, Motoshima H, Uchida K, Yamanaka Y. Effects of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* YRC3780 daily intake on the HPA axis response to acute psychological stress in healthy Japanese men. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(4):574-80.
103. Song AA, In LLA, Lim SHE, Rahim RA. A review on *Lactococcus lactis*: from food to factory. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):55.
104. De Chiara I, Marasco R, Della Gala M, Fusco A, Donnarumma G, Muscariello L. Probiotic Properties of *Lactococcus lactis* Strains Isolated from Natural Whey Starter Cultures. *Foods*. 2024;13(6).
105. Liu X, Mao B, Gu J, Wu J, Cui S, Wang G, et al. *Blautia*-a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-21.
106. Vandewalle G, Middleton B, Rajaratnam SM, Stone BM, Thorleifsdottir B, Arendt J, et al. Robust circadian rhythm in heart rate and its variability: influence of exogenous melatonin and photoperiod. *J Sleep Res*. 2007;16(2):148-55.
107. Leistedt SJJ, Linkowski P, Lanquart JP, Mietus JE, Davis RB, Goldberger AL, et al. Decreased neuroautonomic complexity in men during an acute major depressive episode: analysis of heart rate dynamics. *Translational Psychiatry*. 2011;1(7):e27-e.
108. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2022;23(6):424-55.
109. Bubier JA, Chesler EJ, Weinstock GM. Host genetic control of gut microbiome composition. *Mamm Genome*. 2021;32(4):263-81.

110. Goodrich JK, Di Rienzi SC, Poole AC, Koren O, Walters WA, Caporaso JG, et al. Conducting a microbiome study. *Cell*. 2014;158(2):250-62.
111. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023;28(8):3243-56.
112. Bektaş A, Erdal H, Ulusoy M, Uzbay IT. Does Serotonin in the intestines make you happy? *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(10):721-3.
113. Pardridge WM. The role of blood-brain barrier transport of tryptophan and other neutral amino acids in the regulation of substrate-limited pathways of brain amino acid metabolism. *J Neural Transm Suppl*. 1979(15):43-54.
114. Sharma A, Castellani RJ, Smith MA, Muresanu DF, Dey PK, Sharma HS. 5-Hydroxytryptophan: A precursor of serotonin influences regional blood-brain barrier breakdown, cerebral blood flow, brain edema formation, and neuropathology. *Int Rev Neurobiol*. 2019;146:1-44.
115. Ansari F, Neshat M, Pourjafar H, Jafari SM, Samakkhah SA, Mirzakhani E. The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Front Nutr*. 2023;10:1173660.
116. Lei W, Cheng Y, Gao J, Liu X, Shao L, Kong Q, et al. *Akkermansia muciniphila* in neuropsychiatric disorders: friend or foe? *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1224155.
117. Segers A, de Vos WM. Mode of action of *Akkermansia muciniphila* in the intestinal dialogue: role of extracellular proteins, metabolites and cell envelope components. *Microbiome Res Rep*. 2023;2(1):6.
118. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: Adjunctive vs. Stand-Alone Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(4).
119. Forth E, Buehner B, Storer A, Sgarbossa C, Milev R, Chinna Meyyappan A. Systematic review of probiotics as an adjuvant treatment for psychiatric disorders. *Front Behav Neurosci*. 2023;17:1111349.
120. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, Assari S, Flowers SA, Kelly MB, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr Res*. 2017;87:23-9.
121. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;77:59-69.
122. Kim CS, Jung MH, Choi EY, Shin DM. Probiotic supplementation has sex-dependent effects on immune responses in association with the gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Res Pract*. 2023;17(5):883-98.
123. Kim YS, Unno T, Kim BY, Park MS. Sex Differences in Gut Microbiota. *World J Mens Health*. 2020;38(1):48-60.
124. Koliada A, Moseiko V, Romanenko M, Lushchak O, Kryzhanovska N, Guryanov V, et al. Sex differences in the phylum-level human gut microbiota composition. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):131.
125. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;64:288-310.
126. Kuang D, Cui L, Kuang S, Yang R, Chen X, Zhang L, et al. Effect of gender-related depression on heart rate variability during an autonomic nervous test. *Psychiatry Res*. 2019;272:258-64.
127. Funston R, Gibbs A, Diven J, Francey J, Easlea H, Murray S, et al. Comparative study of a single lead ECG in a wearable device. *J Electrocardiol*. 2022;74:88-93.

128. Pieringer F, Suleiman MN, Kaemmerer-Suleiman AS, Dewald O, Freiburger A, Huntgeburth M, et al. Continuous Long-Term Assessment of Heart Rate Variability in Adults with Cyanotic Congenital Heart Disease after Surgical Repair. *J Clin Med*. 2024;13(7).
129. Maqsood R, Schofield S, Bennett AN, Khattab A, Bull AMJ, Fear NT, et al. Validity of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Derived from Femoral Arterial Pulse Waveform in a British Military Cohort. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2024.
130. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;135(4):319-23.
131. Yao L, Zhang N, Ma S, Xie XH, Xu S, Xiang D, et al. The relationship between vitamin D levels in seasonal variations and Chinese patients with first-episode drug-naïve depression. *J Psychosom Res*. 2023;164:111079.
132. Bellerba F, Muzio V, Gnagnarella P, Facciotti F, Chiocca S, Bossi P, et al. The Association between Vitamin D and Gut Microbiota: A Systematic Review of Human Studies. *Nutrients*. 2021;13(10).
133. Probst T, Budimir S, Pieh C. Depression in and after COVID-19 lockdown in Austria and the role of stress and loneliness in lockdown: A longitudinal study. *J Affect Disord*. 2020;277:962-3.
134. Pieh C, Budimir S, Probst T. The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria. *J Psychosom Res*. 2020;136:110186.
135. Palgi Y, Shrira A, Ring L, Bodner E, Avidor S, Bergman Y, et al. The loneliness pandemic: Loneliness and other concomitants of depression, anxiety and their comorbidity during the COVID-19 outbreak. *J Affect Disord*. 2020;275:109-11.
136. Humer E, Schaffler Y, Jesser A, Probst T, Pieh C. Mental health in the Austrian general population during COVID-19: Cross-sectional study on the association with sociodemographic factors. *Front Psychiatry*. 2022;13:943303.
137. O'Connor R, Benavente JY, Kwasny MJ, Eldeirawi K, Hasnain-Wynia R, Federman AD, et al. Daily Routine: Associations With Health Status and Urgent Health Care Utilization Among Older Adults. *Gerontologist*. 2019;59(5):947-55.
138. Tavel ME. The placebo effect: the good, the bad, and the ugly. *Am J Med*. 2014;127(6):484-8.
139. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *Jama*. 2008;299(9):1016-7.
140. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Bmj*. 2008;336(7651):999-1003.
141. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *Jama*. 2002;287(14):1840-7.
142. Brown WA. Placebo as a treatment for depression. *Neuropsychopharmacology*. 1994;10(4):265-9; discussion 71-88.
143. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry*. 2015;14(3):294-300.
144. Kirsch I. Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Front Psychiatry*. 2019;10:407.
145. Sałański P, Kowalczyk M, Bardowski JK, Szczepankowska AK. Health-Promoting Nature of *Lactococcus lactis* IBB109 and *Lactococcus lactis* IBB417 Strains Exhibiting Proliferation Inhibition and Stimulation of Interleukin-18 Expression in Colorectal Cancer Cells. *Front Microbiol*. 2022;13:822912.

146. Berding K, Bastiaanssen TFS, Moloney GM, Boscaini S, Strain CR, Anesi A, et al. Feed your microbes to deal with stress: a psychobiotic diet impacts microbial stability and perceived stress in a healthy adult population. *Mol Psychiatry*. 2023;28(2):601-10.
147. Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, et al. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr*. 2021;12(4):1239-85.
148. Butler MI, Bastiaanssen TFS, Long-Smith C, Berding K, Morkl S, Cusack AM, et al. Recipe for a Healthy Gut: Intake of Unpasteurised Milk Is Associated with Increased Lactobacillus Abundance in the Human Gut Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(5).
149. Vemuri R, Shinde T, Shastri MD, Perera AP, Tristram S, Martoni CJ, et al. A human origin strain Lactobacillus acidophilus DDS-1 exhibits superior in vitro probiotic efficacy in comparison to plant or dairy origin probiotics. *Int J Med Sci*. 2018;15(9):840-8.
150. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):227-39.
151. Magnon V, Dutheil F, Vallet GT. Benefits from one session of deep and slow breathing on vagal tone and anxiety in young and older adults. *Sci Rep*. 2021;11(1):19267.
152. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*. 2020;12(8).