

Diplomarbeit

**Änderung des Ernährungsverhaltens
vor und nach probiotischer Therapie**

eingereicht von

Julia Corinna Putz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.⁽ⁱⁿ⁾ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Psychiatrie und
psychotherapeutische Medizin**

an der

**Klinischen Abteilung für medizinische Psychologie,
Psychosomatik und Psychotherapie**

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Jolana Wagner Skacel

Sen.Lecturer Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Mag.^a Dr.ⁱⁿ Sonja Lackner

Graz, am 27.03.2025

Eidesstattliche Erklärung

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

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

Graz, am 27.03.2025

Julia Corinna Putz, eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei allen bedanken, die mich während meiner Studienzeit und der Erstellung dieser Diplomarbeit begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuerinnen: Univ. FÄ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Jolana Wagner-Skacel für Ihre wertvolle Unterstützung bei der anfänglichen Orientierung und der Auswahl des Themas meiner Arbeit und Sen.Lecturer Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Mag.^a Dr.ⁱⁿ Sonja Lackner für Ihre unverzichtbare Hilfe bei der Auswertung und Berechnung der Daten. Und ein ganz besonderer Dank gilt Research Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Dr.ⁱⁿ scient.med. Sabrina Leal Garcia, meiner wichtigsten Ansprechpartnerin für diese Diplomarbeit. Mit ihrer Geduld, ihren wichtigen und ideenreichen Anregungen und ihrem unermüdlichen Engagement hat sie mich stets motiviert und entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Für ihre Hilfe möchte ich ihr meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, allen voran meiner liebevollen Mama, die mir während meines gesamten Studiums stets zur Seite stand und mich mit ihrer Fürsorge ermutigt hat. Von Herzen danke ich auch meinem Partner Maxi, der mir immer den Rücken gestärkt hat und in jeder noch so herausfordernden Situation für mich da war.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Darmmikrobiom spielt eine wichtige Rolle für unsere Gesundheit und wird von der Ernährung beeinflusst. Probiotika können das Mikrobiom positiv modulieren und zeigen über die komplexe Verbindung der Darm-Gehirn-Achse vielversprechende Effekte bei Depressionen, Adipositas und gastrointestinalen Erkrankungen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob das Ernährungsverhalten durch die Einnahme von Probiotika verändert werden kann.

Methoden: Im Rahmen dieser randomisierten placebokontrollierten verblindeten Studie nahmen 53 Personen, darunter 23 mit der Diagnose Major Depression, über einen Zeitraum von drei Monaten teil. Während dieser Zeit nahmen die TeilnehmerInnen täglich ein Probiotikum ein. Zur Erfassung möglicher Auswirkungen auf das Ernährungsverhalten füllten sie das Wiener Ernährungsprotokoll zu vier festgelegten Zeitpunkten aus. Zur Auswertung der Ernährungsdaten wurde die nutritional software nut.s® (v1 33.20) verwendet.

Ergebnisse: Mithilfe einer gemischten Varianzanalyse konnten von den insgesamt 18 untersuchten Variablen fünf signifikante Ergebnisse zwischen Placebo- und Verumgruppe beobachtet werden. Entgegen den Hypothesen wies die Probiotikagruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant niedrigere Werte in der Aufnahme von Ballaststoffen, Eisen und Magnesium sowie in Bezug auf die Ernährungsvarietät und -diversität auf.

Zusammenfassung: Die Einnahme von Probiotika führte in dieser Studie nicht zur erwarteten Veränderung des Ernährungsverhaltens. Zukünftige Untersuchungen sollten mögliche Einflussfaktoren wie individuelle Mikrobiom-Zusammensetzungen, Ernährungsgewohnheiten und psychologische Mechanismen genauer betrachten. Eine längere Interventionsdauer und eine detailliertere Erfassung der Nahrungsaufnahme könnten weitere Erkenntnisse liefern.

Abstract

Background: The gut microbiome plays a crucial role in human health and is influenced by diet. Probiotics can positively impact the microbiome and, through the complex gut-brain axis, show promising effects on depression, obesity, and gastrointestinal diseases. This study aims to investigate whether probiotic intake can alter eating behavior.

Methods: In this randomized, placebo-controlled, double-blind study, 53 participants, including 23 diagnosed with major depression, took part over a period of three months. During this time, participants consumed a daily probiotic. They completed the Vienna Nutrition Protocol at four predefined time points to assess potential effects on eating behavior. Nutritional data were analyzed using the nutritional software nut.s® (v1 33.20).

Results: Using a mixed ANOVA, significant differences between the placebo and probiotic groups were observed in five of the 18 variables examined. Contrary to the hypotheses, the probiotic group showed significantly lower values in fiber intake, iron, and magnesium, as well as in dietary variety and diversity, compared to the placebo group.

Conclusion: Probiotic intake did not lead to the expected changes in eating behavior in this study. Future research should consider potential influencing factors such as individual microbiome composition, dietary habits, and psychological mechanisms. A longer intervention period and more detailed dietary assessments could provide further insights.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE) – „Ernährung aktuell“ – Ausgabe 1/2024: Untersuchung des Einflusses von Probiotika auf das Ernährungsverhalten bei Major Depression

Präsentation der vorläufigen Ergebnisse im Rahmen der ÖGE-Tagung am 18. April 2024 im Steiermarkhof Graz

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiii
1. Einleitung	1
1.1 Mikrobiom und Mikrobiota	2
1.1.1 Definition	2
1.1.2 Taxonomie der Bakterien	3
1.1.3 Zusammensetzung der Darmflora	4
1.1.4 Entwicklung der Darmflora	6
1.1.5 Analyse des Mikrobioms	6
1.2 Darm-Gehirn-Achse	7
1.2.1 Die Rolle des autonomen Nervensystems	8
1.2.2 Die Rolle des enterische Nervensystem	8
1.2.3 Die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	9
1.2.4 Die Rolle des Immunsystems	10
1.2.5 Die Rolle des zentralen Nervensystems	11
1.3 Der Einfluss des Mikrobioms	13
1.3.1 Mikrobiom und Metabolismus	13
1.3.2 Mikrobiom und Körpergewicht	14
1.3.3 Mikrobiom und Psyche	16
1.3.4 Mikrobiom und Appetitregulierung	18
1.3.5 Einfluss der Ernährung auf das Mikrobiom	20
1.4 Der Einfluss der Ernährung auf unsere Psyche	22
1.4.1 Unipolare Depression	22
1.4.2 Ernährung: Risiko & Therapie	23
1.4.2.1 Nährstoffe als Basis zur Synthese von Neurotransmittern	25
1.4.2.1.1. Serotonin & Melatonin	25
1.4.2.1.2 Dopamin & Noradrenalin	26
1.4.2.1.3 Glutamat & GABA	26
1.4.2.2 Bedeutung ausgewählter Nährstoffe im Kontext der unipolaren Depression	27
1.4.2.2.1 Makronährstoffe	27
1.4.2.2.2 Alkohol und Depression	29

1.4.2.2.3 Ausgewählte Mikronährstoffe, Vitamine & Antioxidantien	30
1.4.2.2.3.1 Magnesium und Depression	30
1.4.2.2.3.2 Eisen	31
1.4.2.2.3.3 Vitamin D und Depression	32
1.4.2.2.3.4 B-Vitamine (B6, B9, B12) und Neurotransmitterproduktion	32
1.4.2.2.3.5 Antioxidantien und oxidativer Stress im Kontext der Inflammationshypothese.....	34
1.5 Probiotika	35
1.5.1 Definition	35
1.5.2 Vorkommen und Darreichungsform	35
1.5.3 Wirkungsweisen	36
1.5.3.1 Probiotika & gastrointestinale Erkrankungen	36
1.5.3.2 Probiotika und Psyche.....	37
1.5.3.3 Probiotika, Körpergewicht & Appetit	38
1.5.3.4 Mikrobiom, Probiotika & Ernährungsverhalten	39
1.5.3.4.1 Es gibt einen selektiven Einfluss der Ernährung auf die Mikrobiota.	39
1.5.3.4.2 Mikroben können das Wirtsverhalten manipulieren.	39
1.5.3.4.3 Mikroben können Dysphorie auslösen, die das Essverhalten verändert.	40
1.5.3.4.4 Mikroben modulieren die Expression von Wirtsrezeptoren.	40
1.5.3.4.5 Mikroben können den Wirt durch neuronale Mechanismen beeinflussen.....	40
1.5.3.4.6 Mikroben können Wirte durch Hormone beeinflussen.	40
1.5.3.4.7 Die intestinale Mikrobiota kann Fettleibigkeit beeinflussen.	41
1.6 Hypothese.....	41
2. Material und Methoden	42
2.1 Die ProBioHRV-Studie	42
2.1.1 Studiendesign	42
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
2.1.3 Studienablauf.....	43
2.1.4 Probiotikum.....	44
2.1.5 Wiener Ernährungsprotokolle.....	45
2.1.6 Auswertung der Ernährungsdaten	45
2.1.7 Ernährungsdaten	46
2.1.7.1 Definition Varietät	46
2.1.7.2 Definition Diversität	47

2.1.7.3 Dietary Inflammatory Index	47
2.2 Methodik zur statistischen Auswertung	48
2.2.1 Prüfung der Voraussetzungen	48
2.2.1.1 Normalverteilung	48
2.2.1.2 Mauchly-Test & Levene-Test	48
3. Ergebnisse	50
3.1 Deskriptive Datenanalyse der StudienteilnehmerInnen	50
3.2 Ergebnisse der gemischten ANOVA	52
3.2.1 Ballaststoffe (alle StudienteilnehmerInnen)	52
3.2.2 Ballaststoffe (gesunde StudienteilnehmerInnen).....	53
3.2.3 Diversität (depressive StudienteilnehmerInnen).....	55
3.2.4 Varietät (alle StudienteilnehmerInnen)	56
3.2.5 Varietät (gesunde StudienteilnehmerInnen)	57
3.2.6 Varietät (depressive StudienteilnehmerInnen)	58
3.2.7 Eisenaufnahme (gesunde StudienteilnehmerInnen)	59
3.2.8 Magnesiumaufnahme (gesunde TeilnehmerInnen)	60
4. Diskussion	62
4.1 Interpretation der Ergebnisse	62
4.1.1 Ballaststoffe	62
4.1.2 Varietät & Diversität.....	63
4.1.3 Eisen	64
4.1.4 Magnesium	65
4.2 Limitationen.....	65
Quellenverzeichnis	67

Glossar und Abkürzungen

5-HTP	5-Hydroxytryptophan
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AgRP	Agouti-assoziiertes Protein
AN	Anorexia nervosa
ANOVA	Analysis of Variance = Varianzanalyse
ANS	Autonomes Nervensystem
BH4	Tetrahydrobiopterin
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DII	Dietary Inflammatory Index
DM	Diabetes mellitus
ENS	Enterisches Nervensystem
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
H. pylori	Helicobacter pylori
HAMD	Hamilton Depression Scale
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
IL-1 β	Interleukin-1-beta
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
MADRS	Montgomery-Åsberg-Depressionsskala
MD	Major Depression
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor
NTS	Nucleus tractus solitarius
OBS	Oxidative Balance Score
PSS	Perceived Stress Scale

PRRs	Pattern Recognition Receptors
PUL	Polysaccharide Utilization Loci
PYY	Peptid YY
SCFA	Short Chain Fatty Acids = Kurzkettige Fettsäuren
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Taxonomische Hierarchie des Lebens</i>	3
<i>Abbildung 2: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Ballaststoffaufnahme zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle StudienteilnehmerInnen</i>	53
<i>Abbildung 3: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Ballaststoffaufnahme zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle gesunden StudienteilnehmerInnen</i>	54
<i>Abbildung 4: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Diversität zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle depressiven StudienteilnehmerInnen</i>	55
<i>Abbildung 5: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Varietät zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle StudienteilnehmerInnen</i>	56
<i>Abbildung 6: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Varietät zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle gesunden StudienteilnehmerInnen</i>	58
<i>Abbildung 7: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Varietät zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle depressiven StudienteilnehmerInnen</i>	59
<i>Abbildung 8: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Eisenaufnahme zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle gesunden StudienteilnehmerInnen.</i>	60
<i>Abbildung 9: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Ballaststoffaufnahme zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle gesunden StudienteilnehmerInnen</i>	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Molekularbiologisch ermittelte Zusammensetzung einer physiologischen Darmmikrobiota _____ 3

Tabelle 2: anthropometrische Daten inklusive BDI, HAMD und PSS-Score _____ 51

1. Einleitung

Unser Verdauungstrakt beheimatet Billionen von Mikroorganismen – eine Zahl, die die Anzahl aller Menschen, die je gelebt haben, bei weitem übertrifft (1). Diese gewaltige mikrobielle Vielfalt lenkt das Interesse der Forschung zunehmend auf das Darmmikrobiom. Es wurde nachgewiesen, dass eine typisch westliche Ernährungsweise – geprägt von wenig Ballaststoffen sowie einem hohen Konsum industriell verarbeiteter Lebensmittel, Zucker, Fette und tierischer Proteine – oft mit einer verminderten Vielfalt der Darmflora einhergeht. Im Gegensatz dazu bewirkt eine ballaststoffreiche Ernährung, wie sie in der mediterranen Kost zu finden ist, die Diversität und antiinflammatorischen Stabilität im Darm, was sich insgesamt positiv auf die Gesundheit auswirkt. So weist das Mikrobiom von adipösen Personen eine andere Zusammensetzung auf als das von gesunden, normalgewichtigen Personen. Auch Erkrankungen wie Allergien, Diabetes mellitus 2 (DM-Typ 2), Demenz und Depressionen werden mit dem Mikrobiom in Verbindung gebracht. Ob dabei Veränderungen des Mikrobioms eine Erkrankung auslösen oder ob sie eine Folge von ihr sind, ist bisher noch nicht geklärt (2). Um den Einfluss der Darmbakterien auf unsere physische und psychische Gesundheit besser zu verstehen, wird der Effekt von Probiotika untersucht. Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die nachweislich positive Auswirkungen bei Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom und der antibiotikaassoziierten Diarrhoe zeigen. Sogar depressiv kranke Menschen profitieren durch die antidepressive Wirkung von der Einnahme lebender Bakterien.

Ein nächster Forschungsschritt besteht darin, zu untersuchen, ob Probiotika das Ernährungsverhalten, über die durch den Nervus vagus vermittelte Darm-Gehirn-Achse, beeinflussen. Daraus ergibt sich die zentrale Fragestellung dieser wissenschaftlichen Arbeit: Nicht nur die Ernährung hat Auswirkungen auf das Mikrobiom im Darm, sondern auch die Bakterien selbst könnten aktiv in die Regulierung unseres Ernährungsverhaltens eingreifen. So könnten in Zukunft nicht nur depressive Menschen von der Einnahme lebender Darmbakterien durch eine Veränderung des Ernährungsverhaltens profitieren, sondern viele andere Krankheitsbilder begleitend mit Probiotika behandelt werden und vor allem in der

Prävention bei Zivilisationserkrankungen wie DM-Typ 2, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen zum Einsatz kommen (3).

1.1 Mikrobiom und Mikrobiota

In den letzten Jahren hat sich die Forschung zur Zusammensetzung der mikrobiellen Besiedelung des menschlichen Körpers stark weiterentwickelt. Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse umfassen nicht nur die einzigartige Konstitution verschiedener Gemeinschaften von Mikroorganismen, die auf und im Körper leben, sondern auch deren genetisches Material und ihre Wechselwirkungen mit der Umwelt. Das größte mikrobielle Ökosystem des Menschen befindet sich im Magen-Darm-Trakt und enthält zehnmals bis hundertmal mehr Zellen als der gesamte menschliche Körper. Dies entspricht einer Biomasse von etwa 1,5 kg (4).

1.1.2 Definition

Der Begriff Mikrobiota bezeichnet eine mikrobielle Gemeinschaft, die einen bestimmten Lebensraum bewohnt. Mikrobiota befinden sich nicht nur im menschlichen Magen-Darm-Trakt, sondern auch im Urogenitaltrakt, in der Mundhöhle und auf unserer Haut. Jedes Bakterium enthält genetisches Material. Die Gesamtheit aller Gene der Mikrobiota bezeichnet man strenggenommen als Mikrobiom. Die Begriffe Mikrobiom und Mikrobiota werden dabei häufig synonym verwendet (5, 6).

Als Metagenom wird das gesamte genetische Potenzial des menschlichen Mikrobioms bezeichnet. Dabei bezieht man sich auf die gesamte genomische DNA oder RNA-Transkripte aller Organismen innerhalb einer mikrobiellen Gemeinschaft (7).

Das Mikrobiom eines Individuums zeichnet sich durch eine Einzigartigkeit aus, die mit der Einmaligkeit eines menschlichen Fingerabdrucks vergleichbar ist. Gleichzeitig existiert eine Vielzahl gemeinsamer mikrobieller Gene, die als "core microbiome" definiert werden (8).

1.1.3 Taxonomie der Bakterien

Der Begriff "Taxonomie" wird definiert als die Wissenschaft der Klassifikation, Identifizierung und Nomenklatur von Lebewesen. Im Jahre 1977 veröffentlichten die Biologen Carl Woese und George Fox eine Arbeit, in der sie, basierend auf einer phylogenetischen Analyse mittels ribosomaler RNA-Sequenzierung, alle Lebewesen in drei Domänen, damals noch Königreiche genannt, unterteilten. Diese Einteilung besteht bis heute und umfasst die drei Bereiche der Bakterien, Archaeen und Eukaryoten. Jede dieser Domäne kann in Reiche, Stämme, Klassen, Ordnungen, Familien, Gattungen, Arten und Unterarten gegliedert werden (Abbildung 1) (9, 10). Als Beispiel wird die Art *Streptococcus pneumoniae* wie folgt klassifiziert:

- Stamm: *Firmicutes*
- Klasse: *Bacilli*
- Ordnung: *Lactobacillales*
- Familie: *Streptococcaceae*
- Gattung: *Streptococcus*
- Art: *Streptococcus pneumoniae*

In der Biologie wird zur Benennung von Bakterien häufig das Linné-System verwendet, wie an dem Beispiel des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* erkennbar ist (12). Dieses besteht aus einer Hierarchie von Gruppierungen und Benennungskonventionen. Die Benennungskonvention, die so genannte binomische Nomenklatur, gibt jeder Art einen zweiteiligen Namen. Das erste Wort entspricht dabei dem Namen der Gattung (*Streptococcus*), während das zweite Wort die Art des Bakteriums beschreibt (*pneumoniae*) (13).

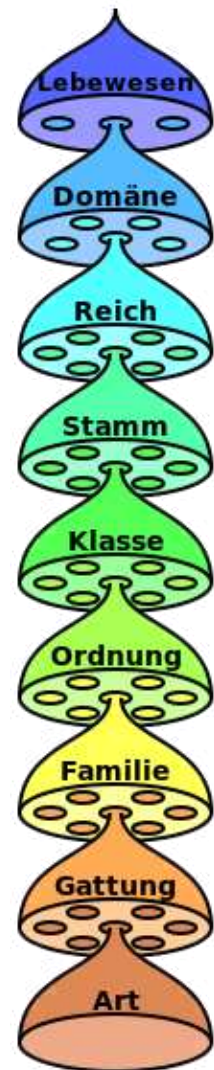


Abbildung 1:
Taxonomische
Hierarchie des
Lebens

Quelle:
Wikimedia
Commons,
Autor: Pengo,
Lizenz: CC BY-
SA 3.0 (11)

1.1.4 Zusammensetzung der Darmflora

Der menschliche Magen-Darm-Trakt ist die Heimat von mehreren Billionen Lebewesen, darunter finden sich nicht nur Bakterien (Prokaryoten), sondern auch Archaeen, Eukaryoten und Viren (14, 15). Die Bakterien, die den größten Anteil der mikrobiellen Darmflora ausmachen, werden primär den vier Stämmen *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* und *Actinobacteria* zugeordnet (16). Der Dickdarm enthält die höchste Anzahl an Bakterienzellen (10^3 - 10^8 Zellen/g Fäkalien) und beherbergt hauptsächlich anaerobe Bakterien wie *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Clostridien* und *Ruminococcus*. Im Gegensatz dazu weist der Dünndarm eine geringere Bakterienzahl (10^3 - 10^8 Zellen/g) auf und ist vor allem von fakultativ anaeroben Bakterien wie *Enterococcus* und *Lactobacilli* besiedelt (17-19). Zur Veranschaulichung der verschiedenen Stämme und den zugehörigen Bakterienarten dient die nachstehende Tabelle. Diese stellt nur einen kleinen Ausschnitt der tatsächlich lebenden Bakterienarten als Teil der Darmflora dar. Mittlerweile geht man von über 1000 verschiedenen Bakterienarten aus (4).

Molekularbiologisch ermittelte Zusammensetzung einer physiologischen Darmmikrobiota (17):

Phylum	Beispiele	Anteil am gesamten Darmmikrobiom
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridium</i> -Arten <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Ruminococcus</i> -Arten <i>Enterococcus</i> -Arten <i>Lactobacillus</i> -Arten	Etwa 40 %
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobakterium</i> -Arten	Etwa 20 %
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i> -Arten <i>Prevotella</i> -Arten	Etwa 20 %
<i>Proteobacteria</i>	Bakterien aus der Familie der <i>Enterobacteriaceae</i> wie <i>Klebsiella</i> -Arten <i>Proteus</i> -Arten <i>Morganella</i> -Arten <i>Citrobacter</i> -Arten <i>E.coli</i> <i>Enterobacter</i> -Arten <i>Pseudomonas</i> -Arten	Etwa 0,1-0,2 %

Tabelle 1: Molekularbiologisch ermittelte Zusammensetzung einer physiologischen Darmmikrobiota

Die individuelle Zusammensetzung der Darmflora unterliegt einem ständigen Veränderungsprozess, so variiert sie je nach Alter, Geschlecht und verschiedenen Umweltfaktoren, wie z.B. dem Geburtsmodus, dem Stillen, der Medikamenteneinnahme, der Hygiene, der Exposition gegenüber Toxinen, der geografischen Herkunft, Krankheiten sowie der Ernährung (20-24).

1.1.5 Entwicklung der Darmflora

"Nichts ist beständig, außer der Wandel." – Buddha

Das Darmmilieu entwickelt sich über die Lebenszeit hinweg vom kaum bewohnten Verdauungstrakt im Mutterleib zu einem komplexen und dynamischen mikrobiellen Ökosystem im Erwachsenenalter (4, 25). In der pränatalen Phase ist der sich entwickelnde Organismus zunächst mütterlichen Metaboliten aus dem Darm und intrauterinen Mikroben ausgesetzt und wird dann im Verlauf der Geburt weiter kultiviert (26). Bei natürlich geborenen Kindern ähnelt die Besiedelung des Darms dem vaginalen Mikrobiom der Mutter. Kinder, die per Kaiserschnitt geboren werden, weisen zunächst eine Darmflora auf, die der mütterlichen Hautflora ähnelt. Es konnte festgestellt werden, dass ein Kaiserschnitt zu einem Ungleichgewicht der kindlichen Darmmikrobiota und zu einer Abnahme der Diversität führt (27-29). Hierbei ist erwähnenswert, dass in der Epidemiologie ein Zusammenhang zwischen Kaiserschnitt und Autoimmunkrankheiten, Asthma, Fettleibigkeit und Allergien hergestellt wurde (30). Hinsichtlich der Entwicklung des Mikrobioms des Magen-Darm-Trakts spielt auch die Ernährung bei Säuglingen eine entscheidende Rolle. Gestillte Kinder zeigen eine vermehrte Besiedlung mit milchsäureproduzierenden Bakterien wie *Bifidobacteria*, im Gegensatz zu Kindern, die durch Flaschennahrung ernährt werden (31, 32). Ab dem zweiten Lebensjahr stabilisiert sich die Zusammensetzung des Darmmikrobioms und entwickelt sich zu einem adulten Mikrobiom (33, 34). Im höheren Alter erfährt die Darmflora jedoch erneut signifikante Veränderungen. Eine im Jahre 2012 durchgeführte Studie ergab, dass die Mikrobiota älterer und gebrechlicher PatientInnen mit einer allgemeinen Abnahme der mikrobiellen Vielfalt korreliert, einschließlich einer Zunahme von *Bacteroides* und einer Abnahme von *Firmicutes* (35, 36).

1.1.6 Analyse des Mikrobioms

Um das Darmmikrobiom zu analysieren, werden häufig Stuhlproben verwendet. Dabei lassen sich die meisten mikroskopisch beobachtbaren Mikroorganismen im Stuhl nicht kultivieren. Verschiedene Verfahren ermöglichen jedoch eine genauere Erforschung dieser Mikroorganismen. Eine zentrale Methode ist die 16S rRNA-Gen-Sequenzierung, bei der bakterielle Populationen anhand des 16S rRNA-Gens, das

in fast allen Bakterien vorhanden ist, identifiziert und quantifiziert werden. Darüber hinaus bietet die metagenomische Shotgun-Sequenzierung einen umfassenderen Ansatz, indem das gesamte genetische Material einer Probe analysiert wird. Dies ermöglicht auch die Untersuchung von Viren, Pilzen und anderen Mikroorganismen. Zusätzlich wird die Methode der Transkriptomik verwendet. Diese untersucht das gesamte Transkriptom, also alle RNA-Moleküle einer Mikrobengemeinschaft, um aktive Gene und deren Expressionslevel zu bestimmen. Dadurch kann ermittelt werden, welche Gene unter bestimmten Bedingungen aktiv sind. Um Einblicke in die biologische Aktivität des Mikrobioms zu gewinnen, untersucht man im Rahmen der Metabolomik die von Mikroben produzierten Metabolite. Diese liefern Informationen über die Funktionalität des Mikrobioms und dessen Wechselwirkung mit dem Wirt. Abschließend kann die Proteomanalyse zur Untersuchung der Proteinmenge in einer Probe eingesetzt werden, um Hinweise auf die proteomische Zusammensetzung und die funktionellen Proteine zu erhalten, die von Mikroorganismen produziert werden (37, 38).

1.2 Darm-Gehirn-Achse

Die Darm-Gehirn-Achse ist eine bidirektionale Verbindung, die eine Schlüsselrolle bei der Regulation von physiologischen und homöostatischen Prozessen wie Nahrungsaufnahme, Appetit, Immunregulation und Schlaf spielt. Die Aufgabe der Darm-Gehirn-Achse besteht neben der Regulation des Gastrointestinaltrakts auch darin, emotionale und kognitive Zentren des Gehirns mit peripheren Darmfunktionen und Mechanismen wie Immunaktivierung, Darmdurchlässigkeit, Darmreflex sowie enteroendokrinen Signalen zu verbinden. Das Kommunikationsnetz dieser Verbindung umfasst das zentrale Nervensystem (ZNS), das autonome Nervensystem (ANS), das enterische Nervensystem (ENS), die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) und das Immunsystem. Die Darm-Gehirn-Achse inkludiert auch den Einfluss des Darmmikrobioms. In der aktuellen Literatur findet man daher häufig den Begriff der Microbiota-gut-brain-axis (Microbiota-Darm-Gehirn-Achse). Die Kommunikation zwischen den einzelnen Systemen basiert auf neuro-immuno-endokrinologischen Mechanismen (20, 39, 40).

1.2.1 Die Rolle des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem, bestehend aus dem Sympathikus und Parasympathikus, ist dafür zuständig unwillkürliche Prozesse wie Herzschlag, Blutdruck, Schweißproduktion, Atmung und Verdauung im menschlichen Körper zu steuern. Als fundamentales Verbindungsstück zwischen Darm und Gehirn sendet das ANS afferente Signale, die vom Darmlumen ausgehen und über enterische, spinale und vagale Bahnen übertragen werden, an das ZNS, sowie efferente Signale vom ZNS an die Darmwand (40, 41). Der Sympathikus bereitet den Körper auf „Kampf oder Flucht“ vor, erhöht entsprechend der Herzfrequenz, erweitert die Bronchien und hemmt Verdauungsprozesse. Bei der Aktivierung von sympathischen Nervenfasern kommt es zur Freisetzung von Noradrenalin, welches zur Verringerung der Motilität und Durchblutung der Verdauungsorgane führt. Der Parasympathikus als Nervus vagus fördert dagegen „Ruhe und Verdauung“ und verlangsamt folglich die Herzfrequenz und stimuliert durch die Ausschüttung von Acetylcholin die Sekretion von Verdauungsenzymen und die Motilität des Darms (42). Vice Versa erhält das Gehirn über das ANS auch Informationen aus dem Darm. So können bakterielle Metabolite wie kurzkettige Fettsäuren sympathische Nervenfasern, die Serotonin Ausschüttung der Darmschleimhaut stimulieren und Gedächtnis- und Lernprozesse beeinflussen (43).

1.2.2 Die Rolle des enterische Nervensystem

Das enterische Nervensystem, oftmals auch als „zweites Gehirn“ oder „Bauchhirn“ bezeichnet, ist ein in der Darmwand eingebettetes Nervengeflecht bestehend aus dem myenterischen Plexus und dem submukösen Plexus. Strenggenommen wird das enterische Nervensystem dem autonomen Nervensystem zugeordnet. Der myenterische Plexus, auch Auerbach-Plexus genannt, ist primär für die Peristaltik des Gastrointestinaltrakts zuständig. Der submuköse Plexus, auch Meissner Plexus bezeichnet, spielt eine bedeutende Rolle bei der Sekretion von Verdauungsenzymen und Schleim, der Durchblutung der Darmwand sowie der Absorption von Nährstoffen und der Steuerung der lokalen Immunantwort (42, 44, 45).

Das ENS empfängt und leitet Reize auf verschiedene Arten weiter: durch enteroendokrine Zellen im Darmepithel, Gliazellen, autonome Neuronen des Zentralnervensystems, systemisch über hormonelle Signale sowie durch Metabolite der Darmmikrobiota. Die hochspezialisierten enteroendokrine Epithelzellen im Darm spielen dabei eine besondere Rolle. Chemische Botenstoffe wie Cholecystokinin und Peptid YY (PYY), die von diesen Zellen freigesetzt werden, senden Signale an die Neuronen des enterischen Nervensystems. Diese Moleküle übermitteln parakrine Reize an die Nervenzellen des submukösen Plexus und kommunizieren über den Vagusnerv mit dem Zentralnervensystem. Der Austausch zwischen ENS und ZNS erfolgt auch durch Stoffwechselprodukte von Darmbakterien wie kurzkettige Fettsäuren, Tryptophan (als Vorstufe von Serotonin) und Metabolite der Gallensäuren. Diese Botenstoffe können Entzündungen modulieren und die Permeabilität der Darmwand beeinflussen (42, 45-48).

1.2.3 Die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Als Teil des limbischen Systems, welches vor allem für das Gedächtnis und emotionale Reaktionen zuständig ist, gilt die HHN-Achse. Als zentrale Stress-Efferenz-Achse koordiniert diese adaptiven Reaktionen des Organismus auf Stressoren jeglicher Art. Ein erhöhtes systemisches Aufkommen von proinflammatorischen Zytokinen oder auch Umweltstress aktiviert dieses System. Dabei kommt es zur Sekretion des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) aus dem Hypothalamus, welches die Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Hypophyse stimuliert, was wiederum zur Freisetzung von Cortisol aus den Nebennieren führt. Cortisol ist ein wichtiges Stresshormon, das sich auf viele menschliche Organe, einschließlich des Gehirns, auswirkt. So beeinflusst Cortisol im Darm die Durchblutung, Nährstoffaufnahme, Magensekretion und Entzündungsprozesse. Im Gehirn kann das Hormon die Synthese und Freisetzung von Neurotransmittern beeinflussen, insbesondere von Substanzen wie Serotonin und Dopamin, die Stimmung und Emotionen beeinflussen (42, 49).

1.2.4 Die Rolle des Immunsystems

Mit 70-80 % beherbergt unser Darm, genauer gesagt das darmassoziierte lymphatische Gewebe, die dichteste Konzentration an Immunzellen im menschlichen Körper. Diese stehen im ständigen Austausch mit Billionen von Mikroben, die unseren Gastrointestinaltrakt bewohnen. Diese Interaktion zwischen Bakterien und Darm findet entweder durch physischen Kontakt oder durch die Sekretion von Botenstoffen und Metaboliten statt. Da lediglich ein einschichtiges Zylinderepithel unseren Körper von den Mikroorganismen im Darm trennt, steht das Immunsystem vor der Herausforderung, zwischen körpereigenen und körperfremden Bakterien zu unterscheiden. Eine schützende viskose Schleimschicht aus den Becherzellen des Epithels als Puffer grenzt die Darmmikroben vom Epithel der Enterozyten ab und macht so einen Austausch möglich. Die Erkennung von eigenen und fremden Antigenen wird so erleichtert und das Immunsystem ist in der Lage potenziell schädliche Krankheitserreger zu erkennen (46, 50).

Das Epithel der Darmzellen dient nicht nur als physische Barriere und Produktion von schützendem Schleim. Auf ihrer Oberfläche finden sich auch Rezeptoren des angeborenen Immunsystems, die durch die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen immunologisch wirksam sind. Das darmassoziierte lymphatische Gewebe als Teil der Darmwand reagiert bei Aktivierung mit einer spezifischen Immunantwort durch Rekrutierung von Lymphozyten. Chemosensorische Zellen des Darms sind entscheidend für die Abwehr von Helminthen, während Panethzellen antimikrobielle Substanzen freisetzen können (46).

Immunzellen können die zahlreichen und vielfältigen Bakterien durch Peptidoglykane, Polysaccharide und andere Antigene identifizieren und so Veränderungen des homöostatischen Gleichgewichts im Gastrointestinaltrakt erkennen. Darüber hinaus spielen epitheliale Pattern Recognition Receptors (PRRs) – Proteine des angeborenen Immunsystems – eine entscheidende Rolle bei der Erkennung von Pathogenen, sogenannten Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs), die in Bakterien, Pilzen und Viren vorkommen. Die am besten untersuchten PRRs sind Toll-Like Rezeptoren die Pathogene erkennen und eine

Aktivierung der Immunantwort einleiten können (46, 51). Auch Stoffwechselprodukte von kommensalen Bakterien haben immunmodulatorische Eigenschaften. Dazu gehören Neuromodulatoren, Gallensäuren und kurzkettige Fettsäuren. Zunehmend gibt es Hinweise, dass Interaktionen zwischen Wirt und Mikroorganismen dazu führen können, dass Zytokine, Chemokine, Neurotransmitter, Stoffwechselprodukte und hormonähnliche Substanzen im Darm ausgeschüttet werden. Diese können dann in das Blut- und Lymphsystem eindringen oder neuronale Botschaften beeinflussen, die von den vagalen und spinalen afferenten Neuronen übertragen werden. Auf diese Art und Weise kommuniziert der Darm kontinuierlich mit dem Gehirn und beeinflusst möglicherweise den Gesundheitszustand sowie Gehirnfunktion und Verhalten (46).

1.2.5 Die Rolle des zentralen Nervensystems

Die Rolle des zentralen Nervensystems schließt den Kreis der bisher erläuterten Systeme und physiologischen Prozesse. Psychologischer Stress kann vom ZNS ausgehend die HHN-Achse und den Sympathikus aktivieren, welches die Ausschüttung von Cortisol und Noradrenalin zur Folge hat und sowohl die Verdauung als auch das ZNS maßgeblich beeinflusst. Noradrenalin beispielsweise hat sich, neben seinen vielen Funktionen im Gehirn wie auch im Darm, auch als Katalysator für die Vermehrung von Darmpathogenen erwiesen. Als wichtigster Empfänger dieser bedeutenden Verbindung der Darm-Gehirn-Achse, erhält das Gehirn dagegen, genauer gesagt der Nucleus tractus solitarius (NTS), Informationen von intestinalen mechanorezeptiven und chemorezeptiven vagalen afferenten Neuronen aus dem Darm. Diese Signale werden vom NTS auch an den Hypothalamus weitergeleitet (52-56)

Das ZNS ist auch bei der Regulierung des Appetits über den hypothalamischen Nucleus arcuatus (ARC) beteiligt. Der ARC besteht aus zwei Populationen von Neuronen mit gegensätzlichen Effekten. Orexigene Neuronen sezernieren Neuropeptid Y und agouti-assoziiertes Protein (AgRP), die den Appetit anregen. Anorexigene Neuronen produzieren Alpha-Melanozyten-stimulierende Hormone, welche aus Pro-Opiomelanocortin abgeleitet werden, sowie kokain- und amphetaminreguliertes Peptide, die den Appetit hemmen. Der ARC wird von fenestrierten Kapillaren versorgt, durch die die Darmhormone Ghrelin

(appetitanregend) und Leptin (appetit hemmend) direkt auf die Neuronen des ARC wirken. Dabei übermitteln der ARC Signale auf mehrere extra-hypothalamische und intra-hypothalamische Regionen, einschließlich des paraventriculären hypothalamischen Kerns und kann ausgehenden von seinen efferenten Bahnen den Energieverbrauch im Körper registrieren und regulieren. Die genaue Auswirkung dieser Gegenseitigkeit von Gehirn und Darm im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme wird mit dem Einfluss des Mikrobioms deutlicher. So verringert die Verabreichung von kurzkettigen Fettsäuren – short chain fatty acids (SCFA) – die Energieaufnahme bei Mäusen und Menschen, sowohl direkt durch Beeinflussung zentraler Neuronen als auch indirekt durch periphere Kreisläufe, die den Hypothalamus innervieren. Die sogenannten SCFA als Stoffwechselprodukte von lebenden Darmbakterien, die bereits im Kapitel der Rolle des enterischen und autonomen Nervensystems erwähnt wurden, werden in ihrer Wirkungsweise im 1.2.2 und 1.2.4 näher beleuchtet (53-56).

Psychologischer Stress, der vom ZNS ausgeht, spielt auch eine zentrale Rolle bei der Entstehung des „Leaky Gut Syndroms“, auch als Epithelbarriere-Defekt oder „durchlässiger Darm“ umschrieben. Über folgenden zwei pathophysiologischen Mechanismen kann dieser Defekt entstehen: Zum einen durch direkte Modulation der epithelialen Durchlässigkeit und zum anderen durch Veränderungen der Eigenschaften der intestinalen Mukosaschicht. Beide Prozesse führen zu einer erhöhten Translokation von Darmmikroben oder mikrobenassoziierten Molekülen. Tierversuche legen nahe, dass die Permeabilität des Jejunums und des Kolons als Reaktion auf akuten sowie chronischen Stress zunimmt. Durch diese erhöhte Durchlässigkeit wird die Translokation von Bakterien, wie *Escherichia coli*, und deren Produkte, wie Lipopolysaccharid (LPS) erleichtert und ein proinflammatorisches Milieu im Darm begünstigt. Erhöhte intestinale Durchlässigkeit und die resultierende Anfälligkeit von Entzündungen werden durch die Therapie mit Antidepressiva umgekehrt. Dies bestätigten Tierversuche mit Mäusen, bei denen depressives Verhalten durch mütterliche Trennung beobachtet wurde (57, 58). Hier wird deutlich, wie das Gehirn die Immunaktivität im Darm steuert, sowohl auf systemischer als auch auf epithelialer Ebene. Durch intestinale Becherzellen moduliert das ANS die Schleimsekretion und reguliert die Menge und Qualität der intestinalen Schleimschicht. Die Katecholamin Signalisierung in

Stressreaktion führt nicht nur zu einer Überempfindlichkeit der epithelialen Zellen, sondern auch zur veränderten Qualität und Zusammensetzung des Schleims. Die Schleimschicht verliert so Ihre schützende Wirkung (53-56).

In einem Mausmodell wurden Veränderungen in der Mikrobiota Zusammensetzung durch eine Hirnverletzung beobachtet, welche auf eine veränderte Schleimproduktion und Becherzellengröße zurückgeführt werden konnte, die durch erhöhte sympathische nervale Signalisierung vermittelt wird. Eine erhöhte Darmpermeabilität im Sinne des „Leaky gut-Syndroms“ wird mit vielen Krankheiten in Verbindung gebracht, wobei noch nicht abschließend geklärt ist, ob diese ursächlich oder als Folge der Erkrankungen auftreten. Dazu zählen chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), das Reizdarmsyndrom, Adipositas, Zöliakie, Non alcoholic Steatohepatitis (NASH), Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) und Type 1 DM (53-56).

1.3 Der Einfluss des Mikrobioms

1.3.1 Mikrobiom und Metabolismus

Den menschlichen Körper und die Mikrobiota verbindet eine symbiotische Beziehung. Während der Magen-Darm-Trakt lebenden Mikroben eine Heimat und reichlich Nahrung zur Verfügung stellt, bietet das Mikrobiom kontinuierliche Stoffwechselaktivität, Nahrungsaufnahme und Immunregulation und stellt sich so in die Mitverantwortung unserer Gesundheit (55).

Die intestinale Mikrobiota beeinflusst eine Reihe wichtiger Stoffwechselwege. Dabei spielen Bakterien eine wesentliche Rolle bei der Energiegewinnung und Extraktion von Nährstoffen aus der Nahrung, sowie der Synthese von Vitaminen z.B. Vitamin B12 und dem Metabolismus von Gallensäuren und Ballaststoffen durch Prozesse wie Fermentation, Hydrolyse und Dekonjugation (59-61). Bei der Fermentation und Hydrolyse von Ballaststoffen, die durch die Nahrungsaufnahme in das Colon gelangen und vom menschlichen Körper nicht verdaut werden können, entstehen durch die Hilfe von Mikroben SCFA wie Acetat, Propionat und Butyrat. Zum einen stellen diese eine bedeutende Energiequelle für die Enterozyten dar. Zum anderen unterstützen kurzkettige Fettsäuren die Aufrechterhaltung der Gesundheit des

Darms durch ihre antiinflammatorische Wirkung, die Fähigkeit der Modulation des Immunsystems und der Stabilisierung der Darmwand. SCFA beeinflussen auch die Verstoffwechslung von Glucose, Lipiden und Cholesterin und erhöhen die Insulinsensitivität. So können sie zur Verringerung des Risikos von metabolischen Erkrankungen wie Adipositas und DM-Typ 2 beitragen. Tatsächlich bestätigen viele Studien einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten SCFA-Produktion im Darm und Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom, Leberzirrhose, DM-Typ 1 und Atherosklerose. Zu den Bakterien, die aus Ballaststoffen kurzkettige Fettsäuren herstellen können, gehören: *Acteroides*, *Firmicutes*, darunter *Faecalibacterium*, *Roseburia* und *Eubacterien*, *Akkermansia*, *Laktobacillen* und *Bifidobacteria* (55, 62, 63).

Als eine der dominierenden Phyla des Mikrobioms nehmen *Bacteriota* einen beachtlichen Teil der Mikrobiota ein. Sie können sich an verschiedene pH-Werte anpassen und besitzen die Fähigkeit, Proteine und Kohlenhydrate zu verdauen. Ein Beispiel dafür ist *Bacteroides thetaiotaomicron* – ein Bakterium, das an der Aufspaltung komplexer Polysaccharide beteiligt ist (64-67). Die Anpassungsfähigkeit von *B. thetaiotaomicron* trägt zur Erhaltung der intestinalen Homöostase bei, indem es dem Mikrobiom ermöglicht, besser auf diätische Veränderungen zu reagieren, ohne die intestinale Zusammensetzung der Mikroben zu verändern (68). Durch ihre hohe genetische Vielfalt besitzt das Bakterium zahlreiche PUL (polysaccharide utilization loci). PUL sind Gencluster, die für bestimmte Proteine und Enzyme kodieren, welche für die Metabolisierung unterschiedlicher Polysacchariden zuständig sind. Die Expression dieser PUL wird je nach Verfügbarkeit spezifischer Kohlenhydrate angepasst. Die entsprechenden PUL werden demnach hochreguliert, wenn bestimmte Polysaccharide in der Nahrung sind, um die notwendigen Enzyme für deren Abbau zu produzieren. Demgemäß kann das Mikrobiom trotz Änderung des Ernährungsverhaltens weitgehend unverändert bleiben (55, 62, 63).

1.3.2 Mikrobiom und Körpergewicht

Interessanterweise scheint das Mikrobiom auch einen Einfluss auf das Körpergewicht zu haben. Der erste Hinweis darauf zeigte sich im Jahre 2004 durch Experimente mit keimfreien Mäusen. Dabei transplantierte man Darmmikroben von

konventionellen aufgezogenen Mäusen in keimfreie Mäuse, welche aufgrund dessen einen erhöhten Fettgehalt aufwiesen und eine erhöhte Insulinresistenz zeigten, trotz reduzierter Nahrungsaufnahme. Daraus folgerte man, dass Darmmikroben die Akkumulation von Fettgewebe im Wirt beeinflussen können (69).

Um die Pathophysiologie von Adipositas besser zu verstehen und die Rolle des Mikrobioms dabei genauer zu begreifen erforschte man die Zusammensetzung der Mikrobiota von übergewichtigen Menschen im Vergleich zu schlanken Personen. Die meisten Studien zeigen dabei, dass sich das Mikrobiom zwischen normalgewichtigen und adipösen Menschen signifikant unterscheidet (69). Die Diversität der Mikroben scheint bei übergewichtigen Personen geringer zu sein als bei gesunden ProbandInnen. In Hinsicht auf die spezifischen Bakterienarten sind die Ergebnisse jedoch variabel. Es konnte beispielsweise festgestellt werden, dass der Anteil an dem Phylum *Bacteroidetes* während einer Gewichtsreduktion abnehmen, zunehmen oder auch gleichbleiben kann. Oft wird daher das *Firmicutes/Bacteroides*-Verhältnis verwendet, um die Änderungen des Mikrobioms im Zusammenhang mit dem Körpergewicht bzw. der Erkrankung Adipositas zu veranschaulichen. Adipöse Mäuse zeigten beispielsweise eine 50%ige Abnahme von *Bacteroidetes* und eine proportionale Zunahme von Firmicutes im Vergleich zu ihren schlanken Artgenossen (70). Eine weitere Studie bestätigte, dass bei fettleibigen Mäusen das Verhältnis von *Firmicutes* und *Bacteroidetes* anstieg und auch die Kapazität zur metabolischen Energiegewinnung höher war (71). Auch bei Menschen zeigten sich ähnliche Phänomene. Eine Studie mit fettleibigen Kindern bezeugte einen erhöhten Anteil von Firmicutes, während der Anteil von *Bacteroidetes* verringert war (72). Eine Untersuchung mit der ukrainischen Population fand heraus, dass das *Firmicutes/Bacteroidetes* Verhältnis mit steigenden BMI zunimmt (73). Diametral dazu bestätigten andere Studien gegensätzliche Resultate. Zhang et al. konnten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von *Bacteroidetes* zwischen adipösen und normalgewichtigen Menschen feststellen (74). Eine Analyse von 1655 gesunden und 898 fettleibigen Erwachsenen zeigte, dass das Verhältnis von *Firmicutes/Bacteroidetes* bei adipösen Personen relativ gering war (69).

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit spezifischen Bakterien wie der Familie *Christensenellaceae* und den Gattungen *Methanobacteriales*, *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* und *Akkermansia*, und deren Verbindung zu Adipositas. Die Bakterienfamilie *Christensenellaceae* wird mit Gewichtsverlust assoziiert, da sich ihre relative Häufigkeit umgekehrt proportional zum BMI des Wirts verhielt (75).

Akkermansia muciniphila als Schlüsselbakterium der Gewichtsabnahme verbesserte die metabolischen Parameter wie Insulinsensitivität bei übergewichtigen Menschen. *Lactobacilli* weisen in Verbindung mit dem Körpergewicht artspezifische Unterschiede auf. Die Anzahl von *Lactobacilli reuteri* und *gasseri* korrelieren dabei positiv und *L. paracasei* negativ mit der Erkrankung Adipositas (76). Auch eine verringerte Häufigkeit von *Bifidobacteria* im Darm wird mit Übergewicht assoziiert (77). Daneben korrelieren *Methanobacteriales smithii* und *Bifidobacterium animalis* mit einem gesunden Normalgewicht (69, 78).

Darüber hinaus ist eine weitere differenzierte Betrachtung dieser Thematik durch die Unterteilung der subkutanen Adipositas und der viszeralen Adipositas möglich (69). Spannenderweise gilt eine relative Häufigkeit von Firmicutes als positiver Marker für braune Adipozyten im subkutanen Fettgewebe, jedoch nicht für viszerales Fettgewebe (79). Braune Adipozyten tragen aufgrund ihrer mitochondrialen Aktivität dazu bei, einen relativ gesunden Adipositas-Phänotyp aufrechtzuerhalten. Dies legt nahe, dass der höhere Anteil an Firmicutes für die subkutane Adipositas von Vorteil sein könnte (69).

Diese Ergebnisse geben Hinweise auf die Komplexität der Zusammenhänge zwischen Mikrobiom und Körpergewicht und zeigen den weiteren Forschungsbedarf auf (69).

1.3.3 Mikrobiom und Psyche

Als einer der ersten Akademiker, der Mikroben mit der menschlichen Psyche in Verbindung brachte, war der umstrittene Psychiater Henry Cotton Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts. Er mutmaßte, dass die Mikroorganismen auf den Zähnen die Ursache für die psychiatrischen Erkrankungen seiner PatientInnen seien. Sein therapeutisches Vorgehen, die Zähne zu entfernen fruchtete jedoch nicht (80). Zur selben Zeit veröffentlichte das *British Journal of Psychiatry* über die

erfolgreiche Behandlung von Melancholie mit *Lactobacilli* (81). Allen voran war der bekannte Nobelpreisträger Ilya Ilyich Mechnikov von 1908 ein Verfechter der Idee, dass Bakterien förderlich sein können. Er war der Überzeugung, dass das Trinken von fermentierter Milch bei „Autointoxikation“ – ein breit gefasster Begriff, der negative Folgen wie Müdigkeit und Melancholie umfasst (82) – positive Wirkungen zeigen (83). Erst ein Jahrhundert später griff man diese Ideen wieder auf.

Heute ist die bedeutende Rolle des Darmmikrobioms für die psychische Gesundheit wissenschaftlich belegt (84). Immer mehr Forschungsarbeiten zur Pathophysiologie der Depression richten ihren Fokus auf das Mikrobiom (85). Diese Studien weisen erfolgreich eine signifikante Korrelation zwischen der Darmmikrobiota und dem psychischen Wohlbefinden nach (84). Demzufolge kann eine Dysbalance des Mikrobioms, eine sogenannte Dysbiose die Psyche beeinflussen und zu depressiven Symptomen führen. Ähnlich wie bei Übergewicht konnte festgestellt werden, dass sich die Zusammensetzung des Mikrobioms zwischen depressiven und gesunden Kontrollpersonen unterscheidet (86, 87). Nicht nur bei depressiven Menschen scheint die Mikrogen Zusammensetzung im Darm von denen, die gesund sind, abzuweichen, sondern auch bei Kindern und Erwachsenen, die an einer Bipolaren Störung, einer Autismus-Spektrum-Störung, Anorexia nervosa (AN) oder einem Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) leiden (85). Bei der Erkrankung ADHS besteht darüber hinaus auch ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptome, dem Ernährungsverhalten und der Verdauungsfunktion (88, 89). So leiden viele dieser PatientInnen an Magen-Darm-Beschwerden (90), die wiederum mit einer veränderten Darmflora korrelieren (85). Postnatale Risikofaktoren wie Nichtstillen, Antibiotikaeinnahme und die Ernährung des Neugeborenen werden auch mit ADHS in Verbindung gebracht. Diese Faktoren haben ebenfalls einen Einfluss auf die Darmmikrobiota (91). Bei Anorexie-PatientInnen konnte, als eines von zahlreichen Forschungsergebnissen, in mindestens vier unabhängigen Studien beobachtet werden, dass der Anteil an *Methanobrevibacter smithii* viel höher war als in der gesunden Kontrollgruppe (92-95). Zudem führt man in einer Studie mikrobielle Stuhltransplantation von gesunden Menschen zu Anorexie PatientInnen durch und beobachtete eine Gewichtszunahme durch die erhöhte Produktion von SCFA und die vorteilhafte Zusammensetzung des Darmmikrobioms (96). Hinsichtlich der bipolaren Störung

konnte gezeigt werden, dass jene PatientInnen chronische Entzündungen aufweisen, die sich in Störungen von Plasmazytokinen, Rezeptoren von Zytokinen und Chemokinen, Akut-Phase-Reaktanten und T-Zell Aktivierung äußern (97). Dabei können Entzündungen als Ursache oder Folge von Veränderungen in der mikrobiellen Gemeinschaft des Magen-Darm-Trakts auftreten. Diese Änderungen traten sowohl bei Personen auf, die an einer Manie, als auch an einer Depression litten. Die Menge an Bakterien der *Escherichia coli* und *Bifidum adolescentis* waren bei Personen mit manischen Episoden höher, während PatientInnen mit depressiven Symptomen erhöhte Werte von *Bacteroides stercoris* aufwiesen (85, 98).

1.3.4 Mikrobiom und Appetitregulierung

Wie bereits im Kapitel 1.2.5 erläutert, spielt das ZNS bei der Appetitregulierung eine bedeutende Rolle. Jedoch haben nicht nur die Neuronen und Botenstoffe im hypothalamischen ARC eine Wirkung auf unser Hungergefühl, sondern auch die Bakterien selbst halten hierbei eine wichtige regulatorische Funktion inne. Zu den Hauptakteuren, die mit dem Mikrobiom hinsichtlich der Regulierung des Appetits in Verbindung stehen, gehören die Hormone Leptin, Ghrelin und Insulin wie auch Mikroben assoziierte Metabolite wie die SCFA (99).

Das Hormon Leptin wird primär aus weißem Fettgewebe, aber auch Magen und Darm sekretiert. Es hemmt den Appetit, indem es die Bluthirnschranke überwindet und auf den Hypothalamus (100-108). Aus Untersuchungen mit Nagetieren konnte festgestellt werden, dass eine hohe Diversität und Abundanz des Mikrobioms mit der Leptin-Signalisierung in Zusammenhang steht. Bei Menschen korreliert eine geringere Bakterienvielfalt unabhängig vom Körpergewicht mit einer höheren Leptin Konzentration im Blut (99, 109).

Gegensätzlich zu Leptin stammt Ghrelin überwiegend aus dem Magen. Das Hungerhormon kann über vagale afferente Neuronen durch die Bindung an den zugehörigen Rezeptor Hungersignale an das Gehirn senden. Der hormonelle Botenstoff passiert die Bluthirnschranke und entfaltet seine vollständige Funktion im Hypothalamus. Dies führt zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einem niedrigen Energieverbrauch (110-113). Aktuelle Studien legen nahe, dass das

Mikrobiom im Darm die Modulation von Signalwegen des Hormons Ghrelin beeinflusst und so auch eine Rolle bei der Regulierung des Appetits spielt (99, 114, 115). Darüber hinaus deuten Forschungsergebnisse darauf hin, dass sich der Ghrelinspiegel im Blut je nach Zusammensetzung der Mikrobiota im Darm ändern (116). Eine weitere interessante Korrelation wurde nach der Behandlung zur Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) beobachtet (117). Nach der antibiotischen Therapie änderte sich nicht nur die Zusammensetzung des Mikrobioms, sondern es trat auch eine signifikante Abnahme des Ghrelin-Spiegels auf. Interessanterweise lässt sich hier eine Verbindung zum Einfluss des Mikrobioms auf die Psyche herstellen. Durch die antibiotische Therapie bei einer *H. pylori*-Infektion kommt es nämlich kurzfristig zu einem Anstieg der Prävalenz depressiver Erkrankungen (99, 118, 119). Weiters zeigen Forschungen von Perry et al., dass eine veränderte Mikrobiota, die mehr SCFA wie Acetat produziert, den parasympathischen Nervus vagus aktiviert. Dies führt wiederum zu einem erhöhten Nahrungsmittelkonsum, einer gesteigerten Ghrelin-Ausschüttung, einer vermehrten Insulinsekretion sowie zu Übergewicht und dessen Folgen (115). Evolutionär betrachtet war dies als Anpassung für Lebewesen gedacht, die auf Nahrungssuche waren. Wenn Menschen heutzutage jedoch regelmäßig kalorisch dichte Nahrung zu sich nehmen, fördert dies Adipositas und die damit einhergehenden Konsequenzen (119).

Insulin fungiert neben der Regulation der Glukoseverteilung und der Energiehomöostase im Körper auch als Sättigungssignal (120). Das Hormon kann, ähnlich wie Leptin und Ghrelin, die Bluthirnschranke überwinden, auf die Neuronen im Hypothalamus Einfluss nehmen und den Appetit kontrollieren (121, 122). Forschungsergebnisse zeigen, dass Menschen mit einer geringen Diversität des Darmmikrobioms eine höhere Insulinresistenz aufweisen (109), während Menschen mit einer niedrigen Abundanz eine höhere Insulinsensitivität zeigen (123, 124). Dementsprechend wird die Erkrankung DM-Typ 2 auch mit dem Darmmikrobiom in Verbindung gebracht (99,125).

Auf unser Appetitempfinden haben neben Leptin, Ghrelin und Insulin auch kurzkettige Fettsäuren einen Einfluss. SCFA liefern nicht nur Energie, sondern fungieren auch weitgehend als Signalmoleküle und spielen eine Schlüsselrolle bei

der Appetitregulierung. In Tierversuchen konnten negative (*Ruminococcaceae* und *Lactobacillus*) wie auch positive Beziehungen zwischen den SCFA, Milchsäure produzierenden Darmmikrobiota und der Nahrungsaufnahme beobachtet werden (126). Die SCFA binden an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren für freie Fettsäuren in verschiedenen Geweben und entfalten so ihre metabolischen und appetitbezogenen Funktionen (127). So können kurzkettige Fettsäuren die Ghrelin-bezogene Signalübertragung aktivieren und die Insulinsekretion hemmen. Weiters können sie durch die Hemmung der Rezeptoren für freie Fettsäuren 2, welche die Freisetzung von Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), PYY, Insulin und Leptin zu Folge hat, den Appetit hemmen. PYY und GLP-1, zwei anorexigene Hormone (128-132), können die Bluthirnschranke überwinden und wirken als direkte Neuropeptide in der Hypophyse (131, 133).

1.3.5 Einfluss der Ernährung auf das Mikrobiom

„Der Mensch ist, was er isst“ – Feuerbach Ludwig

Auch die Ernährung hat in Bezug auf die Entwicklung und Zusammensetzung des Mikrobioms einen wichtigen Stellenwert. Untersuchungen mit Mäusen weisen darauf hin, dass das Darmmikrobiom sehr dynamisch ist und schnell auf Veränderungen der Ernährung reagiert. Selbst ein einziger Tag mit einer fettreichen Diät zeigte bei Mäusen signifikante Auswirkungen auf die Komposition der Mikrobiota (134). Auch beim Menschen drängt sich der Verdacht auf, dass die Mikrobiota durch die Ernährungsgewohnheiten beeinflusst werden (135-137). Daraus kann man auch ableiten, dass einzelne Mikroben in unserem Darm in hohem Maße von der Nährstoffzusammensetzung der Nahrung abhängig sind. So vermehren sich beispielsweise *Prevotella* am besten durch die Anwesenheit von Kohlenhydraten. *Bifidobacteria* verschaffen sich durch Ballaststoffe einen Wettbewerbsvorteil gegenüber anderen Mikroorganismen im Darm (138). Andere Butyrat produzierende Mikroorganismen, z. B. *Roseburia spp.*, gedeihen besser, wenn sie Polysaccharid-Wachstumssubstrate in der Nahrung erhalten. Ferner konnten spezialisierte Mikroben von Menschen aus Japan isoliert werden, die Algen verdauen (139). Afrikanische Kinder, die mit Sorghum, einer bestimmten Hirseart aufgewachsen sind, haben einzigartige Mikroben, die Zellulose verdauen (140).

Dies bietet nur einen kleinen Einblick in die Vielzahl von Beispielen, die zeigen, wie Mikroben auf unterschiedliche Ernährungsverhalten reagieren (141).

Der Einfluss der Ernährung auf das Mikrobiom zeigt sich auch bei Menschen mit Adipositas, die häufig in Verbindung mit einer ungesunden Ernährungsweise steht, wie bereits im Kapitel 1.3.2 erläutert wurde. Übergewichtige fettleibige Personen, die unter dem metabolischen Syndrom und Diabetes litten, zeigten in Studien eine Zunahme der *Firmicutes* und eine geringe bakterielle Vielfalt auf, was im Allgemeinen mit einem schlechten Gesundheitszustand verbunden ist (142). Ferner zeigen Untersuchungen einen deutlichen Rückgang der Anzahl der Gesamtbakterien und der nützlichen *Bifidobacteria* und *Eubakterien*-Arten durch eine westliche Ernährung (143-145). Diese Ernährungsweise ist durch einen hohen Gehalt an Fett, Zucker und tierischen Eiweißen sowie einen niedrigen Gehalt an Ballaststoffen charakterisiert. Das Essverhalten im westlichen Stil steht ebenfalls in Zusammenhang mit der Bildung von krebsfördernden Nitrosaminen (146, 147). Diametral dazu kann die mediterrane Ernährung dazu beitragen, die Fettleibigkeit, das Lipidprofil und Entzündungen zu verbessern. Diese Veränderungen werden möglicherweise durch eine ernährungsbedingte Zunahme von *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* und *Prevotella* und eine Abnahme von *Clostridium* vermittelt (148-153). Die mediterrane Ernährung ist eine sehr ballaststoffreiche Ernährungsweise mit hohem Anteil an Omega-3-Fettsäuren, Polyphenolen, Antioxidantien, niedrig glykämischen Kohlenhydraten sowie einem relativ hohen Anteil an pflanzlichem statt tierischem Eiweiß. Insbesondere Olivenöl, verschiedene Obst- und Gemüsesorten, Getreide, Hülsenfrüchte und Nüsse, ein mäßiger Verzehr von Fisch, Geflügel und Rotwein sowie ein geringerer Verzehr von Milchprodukten, rotem Fleisch, verarbeitetem Fleisch und Süßigkeiten kennzeichnen die traditionelle Mittelmeerdiät (154). Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der Einhaltung der mediterranen Ernährung und erhöhten Werten von SCFA, *Prevotella* Bakterien und anderen *Firmicutes* im Stuhl. Gleichzeitig wurde eine geringe Einhaltung der mediterranen Ernährung mit einer erhöhten Trimethylaminoxid-Konzentration im Urin in Verbindung gebracht, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist (155).

Ferner konnte beobachtet werden, dass bestimmte Bestandteile der Nahrung wie beispielsweise künstliche Süßstoffe die Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms verändern und zu Glukoseintoleranz führen können (156).

1.4 Der Einfluss der Ernährung auf unsere Psyche

Der Einfluss der Ernährung auf unser Wohlbefinden und unsere Gesundheit ist gut erforscht und spielt eine zentrale Rolle bei der Prävention und Behandlung chronischer Zivilisationserkrankungen wie DM-Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Adipositas und Krebs. Auch in der Psychiatrie gewinnt die Ernährungsmedizin an Bedeutung und findet zunehmend Anklang. In den letzten Jahren hat sich die Forschung im Bereich der „Nutritional Psychiatry“ – der ernährungsbezogenen Psychiatrie – stark weiterentwickelt. Dieser Forschungszweig untersucht umfassend den Zusammenhang zwischen Ernährungsverhalten und psychischen Erkrankungen wie beispielsweise Depressionen und rückt die Bedeutung der Ernährung für die mentale Gesundheit in den Fokus (157-160).

1.4.1 Unipolare Depression

Etwa 6,5 % der erwachsenen Menschen in Österreich erkranken zu einem bestimmten Zeitpunkt in ihrem Leben an einer depressiven Erkrankung. Davon sind Frauen mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als Männer. Zu den Hauptsymptomen der unipolaren Depression, auch Major Depression (MD), zählen: Gedrückte Stimmung (Ausprägung als Gefühl der Gefühllosigkeit möglich); Freud- oder Interessenverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren; verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen. Darüber hinaus können Zusatzsymptome wie Schlafstörungen jeder Art, wiederkehrende Gedanken an Tod oder Suizid oder suizidales Verhalten, vermindertes Denk- oder Konzentrationsvermögen etc., wie auch psychotische Symptome wie depressiver Stupor, Halluzinationen und Wahnideen hinzukommen. Ätiologisch wird angenommen, dass die Erkrankung durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren entsteht. Dazu gehören genetische Prädisposition, neurobiologische Aspekte wie die Neurotransmittermangelhypothese, neuroendokrinologische Faktoren sowie die zirkadiane Rhythmik. Zusätzlich spielen kognitive, psychodynamische und

psychosoziale Aspekte eine wesentliche Rolle. Weitere Faktoren, die möglicherweise ursächlich in Zusammenhang mit der unipolaren Depression stehen, umfassen das Mikrobiom, Umweltfaktoren, Ernährung, Lebensstil, oxidativen Zellstress sowie chronische Entzündungen im Sinne der Inflammationshypothese (161-166).

1.4.2 Ernährung: Risiko & Therapie

Eine wichtige randomisierte klinische Studie, die den Zusammenhang zwischen der mediterranen Ernährung und affektiven Störungen wie Depressionen untersuchte, ist die sogenannte „SMILES-Studie“ aus dem Jahre 2017. Das Akronym steht dabei für: "Supporting the Modification of lifestyle In Lowered Emotional States", zu Deutsch "Unterstützung der Lebensstilmodifikation bei gesenkter Gefühlslage". In dieser Studie wurde die depressive Symptomatik mithilfe der Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS) durch Fremdbeurteilung erhoben. Dabei berieten DiätologInnen in der Interventions-Gruppe die StudienteilnehmerInnen hinsichtlich einer mediterranen Ernährungsweise für insgesamt sieben Sitzungen von je einer Stunde im Zeitraum von 12 Wochen. In der Kontrollgruppe fanden im gleichen zeitlichen Ausmaß Besuche durch geschultes Personal statt, bei denen neutrale Themen besprochen oder Aktivitäten wie Karten- und Brettspiele angeboten wurden, um eine freundliche Beziehung zu den TeilnehmerInnen aufzubauen. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Ernährungsqualität und dem MADRS-Ergebnis. Je mehr sich die ProbandInnen an die empfohlene Ernährung hielten, desto besser schnitten sie im Vergleich zur Kontrollgruppe im MADRS ab (167).

Eine Studie aus dem Jahre 2018, welche im American Journal for Gastroenterology publiziert wurde, untersuchte den Konsum von ultraverarbeiteten Lebensmitteln und das Auftreten von depressiven Symptomen. Die Stichprobe umfasste etwa 27.000 TeilnehmerInnen und umfasste einen zeitlichen Rahmen von über fünf Jahren. Dabei wurde eine Assoziation zwischen dem Konsum ultra-verarbeiteter Lebensmittel und dem Risiko neu aufgetretener depressiver Symptome festgestellt (168).

Lassale et al. veröffentlichten 2019 eine Metaanalyse, die 20 Langzeitstudien und 21 Querschnittstudien umfasste. Dabei konnte ein Zusammenhang festgestellt werden, dass die Einhaltung einer gesunden Ernährung, insbesondere der traditionellen mediterranen Diät, mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten von Depressionen assoziiert ist. Darüber hinaus erwies sich die Reduktion einer proinflammatorischen Ernährung im Sinne des Dietary Inflammatory Index (DII) ebenso als Schutz vor Depressionen. Dabei dient der DII als Werkzeug zur Bewertung des proinflammatorischen bzw. antioxidativen Potenzials einer Ernährungsweise (siehe Kapitel 2.1.7.3) (169).

Eine im Jahre 2019 publizierte Meta-Analyse wurde durchgeführt, um die Auswirkungen von Ernährungsinterventionen auf Symptome von Depressionen und Angststörungen zu untersuchen. Große elektronische Datenbanken wurden bis März 2018 nach randomisierten kontrollierten Studien durchsucht, die Veränderungen der Symptome von Depressionen und/oder Angststörungen in klinischen und nicht-klinischen Populationen berichteten. Dabei wurden 16 geeignete randomisierte kontrollierte Studien mit Daten von über 45 000 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer einbezogen. Die Ernährungsinterventionen reduzierten die Depressionssymptome dabei signifikant ($g = 0.162$, 95 %-KI = 0.055 bis 0.269, $p = 0.003$). Interessanterweise zeigten Studien mit weiblichen Probanden größere Vorteile von Ernährungsinterventionen bei Symptomen von Depressionen. Diese Interventionen waren in jeglichem Format zulässig, einschließlich diätischer Beratung, Gruppendiätkurse und standardisierter Diätvorgaben. Zudem waren alle „Arten“ von Diäten zulässig, auch solche, die primär darauf abzielen, den Konsum ungesunder Lebensmittel zu reduzieren, die Nährstoffaufnahme zu verbessern und/oder solche, die durch Kalorienrestriktion eine Gewichtsabnahme bewirken sollen. Ausgeschlossen wurden Studien, die den Fokus lediglich auf ein bestimmtes Lebensmittel legten, wie beispielsweise „mehr Fisch essen“ (170).

Die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) und das Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders (CANMAT) aktualisierten 2022 die klinischen Leitlinien für Nahrungsergänzungsmittel sogenannte Nutraceuticals und pflanzenbasierte Arzneimittel sogenannte Phytoceuticals für KlinikerInnen und

Kliniker bei der Entscheidungsfindung über den Einsatz solcher Substanzen bei schwerwiegenden psychiatrischen Störungen. Unter den Nutraceuticals mit Evidenzgrad A zeigten Omega-3-Fettsäuren (+++), Vitamin D (+), Probiotika (++), Zink (++), Methylfolat (+) und S-Adenosylmethionin (+) positive Wirkungen als Zusatztherapien bei unipolarer Depression. Phytoceuticals mit Evidenzgrad A umfassen Johanniskraut (+++), Safran (++), Curcumin (++), und Lavendel (+) bei unipolarer Depression (171).

1.4.2.1 Nährstoffe als Basis zur Synthese von Neurotransmittern

Wie bereits im Kapitel 1.4.1 unipolare Depression erläutert, spielen neurobiologische Aspekte eine bedeutende Rolle bei der Krankheitsentstehung der unipolaren Depression. Zu den wichtigsten Neurotransmittern des Erkrankungsbildes gehören Serotonin, Melatonin, Dopamin, Noradrenalin, Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat. Im Kontext der Neurotransmittermangelhypothese wird angenommen, dass ein Mangel an Neurotransmittern, bedingt durch eine unzureichende Menge bzw. Produktion, negative Auswirkungen auf die Stimmung, das Verhalten und den Schlafrhythmus hat. Dieser Mangel wird als ein Bestandteil des ätiologischen Puzzles der unipolaren Depression betrachtet. Weiters wird diese These durch die pharmakologische Wirkung von Antidepressiva gestützt, wobei selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) wie Citalopram zum Einsatz kommen, die dafür sorgen, dass Serotonin im synaptischen Spalt verbleibt und länger wirken kann. Es wäre also biologisch sinnvoll, eine ausreichende Versorgung mit Makro- und Mikronährstoffen sicherzustellen, da diese die Grundlage für die Synthese von Neurotransmittern bildet (161-164, 166).

1.4.2.1.1. Serotonin & Melatonin

Serotonin beeinflusst nicht nur den Schlaf-Wach-Rhythmus, sondern auch die Schmerzempfindung, das Gedächtnis sowie die Stimmung. Der Neurotransmitter fördert zudem die Darmmotorik durch den Einfluss auf das enterische Nervensystem (siehe Kapitel 1.2.1; 1.2.2; 1.2.3). Die Vorstufe von Serotonin ist die essenzielle Aminosäure L-Tryptophan. Mikronährstoffe wie Vitamin B6, B3, B1, Vitamin D, Folsäure, Eisen, Kalzium und Magnesium fungieren als Cofaktoren, die

die Umwandlung von L-Tryptophan aus der Nahrung im Magen und dessen anschließenden Metabolismus mit dem geschwindigkeitsbestimmenden Schlüsselenzym der Tryptophan-Hydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) unterstützen. Dieser Prozess wird weiter durch die Beteiligung von Zink, Vitamin B6, Magnesium und Vitamin C gefördert, die die Synthese von 5-HTP katalysieren. Im weiteren Verlauf kann 5-HTP zu Serotonin umgewandelt werden, ein Prozess, der ebenfalls die Cofaktoren Folsäure, Vitamin B12, Magnesium und Zink umfasst. Serotonin wiederum kann unter der Wirkung dieser Mikronährstoffe durch Acetylierung und anschließender Methylierung weiter zu Melatonin metabolisiert werden. In Bezug auf depressive Krankheiten ist Melatonin durch den wesentlichen Einfluss auf die zirkadiane Rhythmik äußerst relevant (161, 164, 166, 172).

1.4.2.1.2 Dopamin & Noradrenalin

Der Neurotransmitter Dopamin, auch bekannt als „Glückshormon“ spielt eine Schlüsselrolle bei Motivation und Belohnung. Eine Dysregulation dieses Hormons kann zu depressiven Symptomen führen. Auch der Neurotransmitter Noradrenalin als Katecholamin zeigt sich insbesondere bei der Antriebslosigkeit der depressiv kranken Menschen von großer Bedeutung. Aus diesem Grund sind auch selektive Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRIs) als wirksame Therapieoption zugelassen. Zur Herstellung von Dopamin und Noradrenalin im menschlichen Körper wird zunächst die essenzielle Aminosäure L-Phenylalanin durch den Cofaktor Tetrahydrobiopterin (BH4) zu L-Tyrosin umgewandelt. Im nächsten Schritt wird L-Tyrosin zu L-Dopa hydrolysiert. Dabei dient Eisen als Cofaktor. Weiters werden Vitamin B2, Vitamin B3 und Vitamin B9 zur Regeneration von BH4 benötigt. Anschließend wird L-Dopa zu Dopamin mithilfe der Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase und dem Cofaktor Vitamin B6 zu Dopamin verstoffwechselt. Schlussendlich wird Dopamin durch Hydroxylierung und der Anwesenheit von Vitamin C und Kupfer zu Noradrenalin umgewandelt (161, 164, 166).

1.4.2.1.3 Glutamat & GABA

Auch die Neurotransmitter Glutamat und GABA scheinen bei der Erkrankung der Depression einen wesentlichen Einfluss zu haben. Die beiden fungieren als

Gegenspieler, wobei Glutamat eine exzitatorische und GABA eine inhibitorische Wirkung im ZNS innehält. Bei PatientInnen mit unipolarer Depression oder bipolaren Störungen können Fehlfunktionen in der Erregungs- und Hemmungsübertragung sowie der neuronalen Plastizität zu abnormalen funktionellen Verknüpfungen in großen Hirnnetzwerken führen. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt, werden aber mit stressbedingten exzitatorischen Effekten, erhöhten Spiegeln von Glukokortikoiden, entzündungsfördernden Zytokinen sowie weiteren Umweltfaktoren in Verbindung gebracht. Zahlreiche Studien mit Ketamin, einem nicht-kompetitiven Antagonisten des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptors, einem Untertyp der Glutamatrezeptoren, belegen die therapeutische Relevanz von Glutamat bei der Behandlung depressiver Patienten. Darüber hinaus liefern neueste Untersuchungen Hinweise darauf, dass auch Benzodiazepine, die die GABAerge Neurotransmission verstärken, eine antidepressive Wirkung entfalten können. Dies unterstreicht die Bedeutung der exzitatorischen (Glutamat) und inhibitorischen (GABA) Signalwege für die Pathophysiologie und mögliche therapeutische Ansätze bei Depressionen (173, 174).

Zur Synthese von Glutamat ist zunächst eine ausreichende Zufuhr an Proteinquellen erforderlich. Durch die Wirkung von Magensäure sowie der Cofaktoren Zink, Vitamin B1 und Vitamin B6 wird Glutamin gebildet, welches anschließend unter Beteiligung der Glutaminase und Magnesium zu Glutamat metabolisiert wird. Die weitere Umwandlung von Glutamat zu GABA erfolgt über die Glutamat-Decarboxylase. Dieser Prozess erfordert essenzielle Cofaktoren wie Magnesium, Vitamin B6, Vitamin C und Zink, die für die enzymatische Aktivität und die effiziente Neurotransmittersynthese notwendig sind (161, 164, 166).

1.4.2.2 Bedeutung ausgewählter Nährstoffe im Kontext der unipolaren Depression

1.4.2.2.1 Makronährstoffe

Die Ernährungsweise depressiver Menschen unterscheidet sich meist deutlich von einer empfohlenen ausgewogenen, nährstoffreichen Ernährung, die reich an

Vollkornprodukten, Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten, ungesättigten Fettsäuren und hochwertigen Proteinquellen ist. Die deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt eine Makronährstoffverteilung von ≥ 50 % Kohlenhydraten, 15–20 % Proteinen und 30 % Fetten. Bei den Kohlenhydraten sollten vor allem Oligo- und Polysaccharide sowie Ballaststoffe im Vordergrund stehen. Zusätzlicher Einfach- und Zweifachzucker sollten nicht mehr als 10 % der gesamten Kohlenhydratzufuhr ausmachen, was ungefähr 50 g pro Tag entspricht (175). Depressiv Erkrankte haben häufig eine westliche Ernährungsweise, die vermehrt raffinierte Kohlenhydrate und Zucker enthält, die zu starken Blutzuckerschwankungen und einer gesteigerten Entzündungsreaktion, im Sinne der ätiologischen Inflammationshypothese der unipolaren Depression, führen (176). Eine Ernährung mit hohem glykämischen Index kann zudem die HHN-Achse überstimulieren und Stressreaktionen verstärken (177). Zahlreiche Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen hohem Zuckerkonsum und dem Risiko an einer Depression zu erkranken (178, 179). Eine Langzeitstudie des University College London mit über 23 000 StudienteilnehmerInnen zeigte, dass ein hoher Zuckerkonsum – mehr als 67 g täglich – zu einer Erhöhung des Depressionsrisikos um 23 % führt (180, 181).

Die westliche Ernährungsweise ist darüber hinaus auch durch eine erniedrigte Ballaststoffzufuhr gekennzeichnet. Ballaststoffe fördern die Darmgesundheit, indem sie das Wachstum gesundheitsförderlicher Mikrobiota unterstützen und die Produktion von SCFA anregen, welche neuroprotektiv und antiinflammatorisch wirken (siehe Kapitel 1.3.1). Ein hoher Ballaststoffkonsum kann zudem den Blutzuckerspiegel stabilisieren, was mit einer geringeren Depressionsneigung in Verbindung steht (164, 166, 176).

Die DGE empfiehlt, bezüglich der täglichen Proteinzufuhr mehrheitlich zu pflanzlichem Eiweiß zu greifen. Dabei ist es sinnvoll, diese miteinander zu kombinieren, sodass alle essenziellen Aminosäuren abgedeckt werden können. Depressive Menschen weisen häufig ein unausgewogenes Makronährstoffverhältnis auf, bei dem ein erhöhter Kohlenhydratkonsum zulasten der Proteinzufuhr geht (176, 181, 182). Wie bereits in Kapitel 1.4.1.1.1 erläutert, ist es von gesundheitlicher Bedeutung, genügend hochwertige Proteinquellen zu

konsumieren, um wichtige Neurotransmitter wie Serotonin und Dopamin ausreichend herstellen zu können. So könnte ein Mangel diese Synthese beeinträchtigen und infolgedessen das Risiko, an einer Depression zu erkranken, erhöhen (164, 166). Ebenso wird empfohlen, dass der übermäßige Verzehr von tierischem Protein wie Fleisch, wie bei der westlichen Ernährungsweise, vermieden werden sollte. Eine Studie aus dem Iran mit knapp 500 Frauen zeigte ein signifikant höheres Risiko an einer Depression zu erkranken, bei hoher Aufnahme von tierischem Protein. Dieser Zusammenhang konnte bei pflanzlichem Protein nicht beobachtet werden (176, 183).

Die Ernährung depressiver Menschen weist häufig einen erhöhten Anteil an Transfetten, gesättigten Fettsäuren und Omega-6-Fettsäuren auf. Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer hohen Transfettaufnahme und einem erhöhten Depressionsrisiko. Zudem wurde in Tierversuchen beobachtet, dass eine übermäßige Aufnahme gesättigter Fettsäuren depressionsähnliches Verhalten bei Mäusen auslösen kann. Eine vermehrte Aufnahme von Omega-6-Fettsäuren kann entzündungsfördernd wirken und somit die Entwicklung depressiver Symptome begünstigen. Im Gegensatz dazu besitzen Omega-3-Fettsäuren entzündungshemmende und neuroprotektive Eigenschaften, die mit einem antidepressiven Effekt assoziiert werden. Sie sind auch an der Synthese, Freisetzung und synaptischen Verfügbarkeit der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin beteiligt. Zudem unterstützen sie den Aufbau der Zellmembranen und modulieren das Darmmikrobiom. Aus diesen Gründen wird auch die Therapie mit Omega-3-Fettsäuren für die Behandlung der unipolaren Depression in den Leitlinien der WFSBP empfohlen (siehe 1.4.1.1). Die DGE empfiehlt eine ausreichende Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren und eine Reduktion von Omega-6-Fettsäuren. Bei depressiven Personen ist dieses Verhältnis häufig zugunsten der Omega-3-Fettsäuren verschoben (176, 184-188, 189).

1.4.2.2 Alkohol und Depression

Ein hoher Alkoholkonsum beeinflusst die Neurotransmitter-Balance erheblich, insbesondere die Systeme von GABA, Glutamat, Dopamin und Serotonin, was depressive Symptome verstärken kann. Neben seiner sedierenden Wirkung über GABAA-Rezeptoren wirkt Alkohol auch proinflammatorisch, stört den Schlafzyklus

und beeinträchtigt die Darmmikrobiota, wodurch die Darm-Hirn-Achse negativ beeinflusst wird. Epidemiologische Studien zeigen, dass eine Alkoholkonsumstörung das Risiko für depressive und Angststörungen mindestens verdoppelt. Alkohol moduliert sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Neurotransmitter, hemmt die glutamaterge Signalübertragung über NMDA-Rezeptoren und verändert die Freisetzung von Katecholaminen wie Dopamin, Serotonin und Noradrenalin (190-194).

Beobachtungsstudien, die traditionelle Regressionsmethoden anwenden, haben J- oder U-förmige Zusammenhänge zwischen Alkoholkonsum und dem Risiko für Depressionen festgestellt. Interessanterweise zeigen dabei Personen mit leichtem bis moderatem Alkoholkonsum das geringste Risiko, während sowohl Abstinenz als auch ein über den Richtlinien liegender oder riskanter Alkoholkonsum mit einem höheren Depressionsrisiko verbunden sind (195).

1.4.2.2.3 Ausgewählte Mikronährstoffe, Vitamine & Antioxidantien

1.4.2.2.3.1 Magnesium und Depression

Magnesium ist eines der wichtigsten Elemente im menschlichen Körper und an etwa 300 biochemischen Prozessen beteiligt, die für die Funktion des Herz-Kreislauf-, Verdauungs-, endokrinen und osteoartikulären Systems von Bedeutung sind. Es spielt darüber hinaus eine entscheidende Rolle im ZNS und beeinflusst mehrere Neurotransmissionswege, die mit der Entstehung von Depressionen in Verbindung stehen. Wie bereits im Kapitel 1.4.1.1.1 erläutert, fungiert Magnesium bei der Synthese von Serotonin, Melatonin, GABA und Glutamin als wichtiger Cofaktor. Ein Mangel kann zudem die Sekretion des CRH beeinflussen, was wiederum zu einer Erhöhung des ACTHs führt. Darüber hinaus ist Magnesium ein NMDA-Rezeptor-Antagonist, und eine Unterversorgung kann zu einer funktionellen Überaktivität dieser Rezeptoren führen. Eine unzureichende Magnesiumaufnahme kann sich in Persönlichkeitsveränderungen, Apathie, Depression, Unruhe, Verwirrung und Angstzuständen äußern. Tierstudien zeigen, dass eine magnesiumarme Ernährung depressives Verhalten begünstigt, welches durch die Gabe von Antidepressiva aufgehoben werden kann. Zahlreiche präklinische und klinische Studien bestätigen

das stimmungsaufhellende Potenzial von Magnesiumverbindungen, wobei eine Supplementierung gut verträglich ist und die Wirksamkeit konventioneller Antidepressiva verbessern könnte. Ein Magnesiummangel kann durch schlechte Ernährung im Sinne der westlichen Ernährung, gastrointestinale und renale Erkrankungen, Alkoholismus, bestimmte Medikamente und Stress verursacht werden. Es ist davon auszugehen, dass ca. 60 % der Menschen weltweit einen Magnesiummangel aufweisen. Neben der Depression stehen auch andere Zivilerkrankungen wie DM-Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, etc. mit einem Magnesiummangel in Verbindung (196-199).

1.4.2.2.3.2 Eisen

Eisen ist ein essenzielles Spurenelement mit zentraler Bedeutung für zahlreiche physiologische Prozesse. Es spielt eine Schlüsselrolle im Sauerstofftransport, indem es als Bestandteil von Hämoglobin und Myoglobin die Sauerstoffbindung im Blut und in den Muskeln ermöglicht. Darüber hinaus ist Eisen an der zellulären Energiegewinnung durch die Atmungskette beteiligt und fungiert als Cofaktor für zahlreiche Enzyme, darunter Cytochrome in der Leber sowie Enzyme der Fettsäuresynthese und der DNA-Replikation. Zudem ist Eisen essenziell für die Funktion des Immunsystems, die Myelinisierung neuronaler Strukturen und damit für kognitive Prozesse. Neben der Funktion als Kofaktor für die Dopamin- und Serotoninsynthese kann Eisen sogar zu Veränderungen im glutamatergen System führen. Zu den häufigsten Symptomen eines Eisenmangels gehören Müdigkeit, Leistungsabfall, Mundwinkelrhagaden, Nagel- und Haarveränderungen, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie depressive Verstimmungen. Häufige Ursachen sind Blutverluste, unzureichende Zufuhr über die Ernährung, ein erhöhter Bedarf in Schwangerschaft oder Leistungssport sowie Störungen der Eisenverwertung bei chronischen Erkrankungen. Die Eisenmangelanämie ist die weltweit häufigste Mangelkrankung mit einer Prävalenz von 5 bis 10 % in Europa. Menschen mit depressiven Erkrankungen weisen eine signifikant verringerte tägliche Eisenaufnahme auf (199-203).

1.4.2.2.3.3 Vitamin D und Depression

Ein Mangel an Vitamin D3 tritt bei vielen depressiven PatientInnen auf und steht in engem Zusammenhang mit neurobiologischen Prozessen, die die psychische Gesundheit beeinflussen. Vitamin D spielt neben seiner bekannten Funktion bei der Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels und der Förderung der Knochenmineralisierung auch bei der Serotoninsynthese und der Wiederaufnahme von Neurotransmittern eine entscheidende Rolle. Dadurch wirkt es direkt auf stimmungsregulierende Prozesse. Darüber hinaus fungiert es als epigenetischer Regulator und steuert die Expression von über 1000 Genen, darunter solche, die mit Zellwachstum, -differenzierung und Apoptose assoziiert sind. Basierend darauf belegen zahlreiche Studien ein geringeres Risiko für unterschiedliche Krebsarten bei ausreichend hohem Vitamin-D3-Spiegel. Seine entzündungshemmenden und immunmodulierenden Eigenschaften sind ebenfalls von Bedeutung, da chronische Entzündungen als mögliche Mitverursacher von Depressionen diskutiert werden. Studien zeigen, dass niedrige Serumspiegel von Vitamin D3 mit einem erhöhten Depressionsrisiko korrelieren und dass eine gezielte Supplementierung depressive Symptome bei Menschen mit sehr niedrigen Vitamin-D-Werten lindern kann. Neben seiner neurobiologischen Wirkung trägt Vitamin D auch zur Optimierung der Muskelkoordination und kognitiven Funktionen bei. Weiters weisen Untersuchungen darauf hin, dass ein hoher Vitamin-D3-Spiegel das Risiko für Diabetes signifikant senken kann, sich positiv auf die Regulation des Blutdrucks auswirkt und das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erheblich reduziert (199, 204-209).

1.4.2.2.3.4 B-Vitamine (B6, B9, B12) und Neurotransmitterproduktion

Vitamin B12, auch Cobalamin, umfasst eine Gruppe wasserlöslicher Verbindungen mit gleicher biologischer Wirkung und ist von großer Bedeutung für unzählige Stoffwechselprozesse. Es spielt eine bedeutende Rolle im Aminosäuren- und Fettsäurestoffwechsel, insbesondere bei der Umwandlung von Homocystein und Methylmalonyl-CoA, sowie in der DNA-Synthese und Hämatopoese. Auch bei der Synthese von Myelinscheiden und Neurotransmittern ist Cobalamin maßgeblich beteiligt. Eine unzureichende Versorgung mit Vitamin B12 und Vitamin B9 kann mit

kognitiven Beeinträchtigungen, erhöhter Stressempfindlichkeit und depressiven Symptomen assoziiert sein. Studien zeigen, dass eine erhöhte Zufuhr von Vitamin B12 und B6 depressive Symptome über die Zeit reduzieren kann und eine ergänzende Supplementation in Kombination mit einer antidepressiven Therapie eine signifikante Verbesserung bewirkt. Vitamin B12 kommt in relevanten Mengen ausschließlich in tierischen Lebensmitteln vor, während pflanzliche Quellen wie Sauerkraut, Meeresalgen oder Shiitake-Pilze zwar Vitamin-B12-Verbindungen enthalten, diese jedoch für den menschlichen Organismus nicht bioverfügbar sind. Daher ist speziell bei Menschen, die sich vegan oder mit nur geringen Mengen tierischer Produkte ernähren, eine Supplementation erforderlich. Ein erhöhter Homocysteinspiegel, der durch einen Mangel an Vitamin B12, B9 oder B6 bedingt sein kann, ist mit kardiovaskulären Erkrankungen, einer gesteigerten Thrombosegefahr sowie neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, einschließlich Depressionen und Schlaganfällen, assoziiert. Die gezielte Zufuhr dieser Vitamine kann helfen, den Homocysteinspiegel zu senken und damit gesundheitlichen Risiken entgegenzuwirken (210-216).

Vitamin B9, auch als Folsäure bekannt, ist essenziell für Zellteilungs- und Wachstumsprozesse und hält wichtige Funktionen bei der DNA- und RNA-Synthese, dem Aminosäurestoffwechsel sowie der Hämatopoese inne. Ein Mangel an Folsäure kann Reizbarkeit, Anämie und Verhaltensstörungen hervorrufen. Weiters ist bekannt, dass Folsäure die Wirksamkeit von Antidepressiva erhöht und somit zur Verbesserung depressiver Symptome beiträgt. Im Körper wird Folsäure zu S-Adenosylmethionin metabolisiert, das zusammen mit Folsäure an der Synthese der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin beteiligt ist. Niedrige Folsäurespiegel sind mit reduzierten Konzentrationen dieser Neurotransmitter assoziiert, was neurochemische Veränderungen begünstigt und das Risiko für Depressionen erhöht. Studien zeigen, dass eine geringe Folsäurezufuhr mit einem höheren Risiko für Depressionen verbunden ist, während eine hohe Aufnahme insbesondere in asiatischen Populationen mit einer geringeren Inzidenz von Major Depression korreliert. Zudem wurde beobachtet, dass die Wirksamkeit von Antidepressiva bei Personen mit niedrigen Folsäurespiegeln reduziert ist (217-219).

Vitamin B6 gilt als entscheidender Cofaktor zahlreicher Enzyme und ist maßgeblich am Aminosäure- und Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt sowie an der Synthese von Häm, Histamin, Niacin und verschiedenen Neurotransmittern, darunter Serotonin, Dopamin, Noradrenalin und GABA. Durch die Funktion und Regulation der Serotonin- und GABA-Synthese kann Vitamin B6 zur Linderung von Stress, Angstzuständen und depressiven Symptomen beitragen. Ein Mangel kann zu Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Unruhe und Reizbarkeit führen. Studien zeigen, dass die durchschnittliche Aufnahme von Vitamin B6 bei ängstlichen und depressiven Personen signifikant niedriger ist als bei gesunden Menschen. Eine randomisierte kontrollierte Phase-IV-Studie ergab zudem, dass die kombinierte Supplementation von Magnesium und Vitamin B6 zu einer erhöhten körperlichen Aktivität sowie einer signifikanten Reduktion von Stress bei Personen mit starkem Stress und niedrigen Magnesiumwerten führte (220-222).

1.4.2.2.3.5 Antioxidantien und oxidativer Stress im Kontext der Inflammationshypothese

Als ein Puzzlestück der komplexen Ätiologie der Depression werden neben der Neurotransmittermangelhypothese auch chronische Entzündungen mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht. In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2023 konnte festgestellt werden, dass depressive Menschen höhere Zytokinspiegel aufweisen. Signifikante Unterschiede zeigten sich dabei bei den Entzündungsmediatoren Interleukin 1 beta (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), Interleukin-10 (IL-10) und dem C-reaktiven Protein (CRP). Entzündungsgeschehnisse im menschlichen Körper nehmen unter anderem einen wesentlichen Einfluss auf die Neurotransmittersynthese ein. So wird Tryptophan, die Vorstufe von Serotonin, bei entzündlichen Prozessen vermehrt zu Quinolinsäure – ein Produkt des Kynurerinstoffwechsels – umgewandelt, anstatt in ausreichendem Maße zur Serotoninsynthese beizutragen. Dabei wird Quinolinsäure aufgrund seiner neurotoxischen Wirkung nicht nur mit Depressionen, sondern auch mit Alzheimer, Morbus Parkinson und Amyotrophe laterale Sklerose (ALS) in Verbindung gebracht (223-225).

Ferner zeigen aktuelle wissenschaftliche Untersuchungen, dass depressiv Kranke eine geringere Exposition gegenüber antioxidativen Substanzen aufweisen. Zur

Bewertung des systemischen oxidativen Stresstatus der StudienteilnehmerInnen wurde dabei der Oxidative Balance Score (OBS) herangezogen. Ähnlich dem Dietary Inflammatory Index (DII) stellt der OBS proinflammatorische und antioxidative Einflussfaktoren auf einer numerischen Skala gegenüber, um das Gleichgewicht zwischen oxidativem Stress und antioxidativem Schutz abzubilden. Eine andere Metaanalyse, wobei der DII herangezogen wurde, zeigt sehr ähnliche Ergebnisse: Sie legt nahe, dass eine proinflammatorische Ernährung, gemessen an einem höheren DII-Score, mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert ist. Die Resultate unterstreichen die Relevanz einer antioxidativen Ernährung und Lebensweise sowohl in der Prävention als auch in der potenziellen therapeutischen Unterstützung bei Depressionen (164, 224).

1.5 Probiotika

1.5.1 Definition

Als Probiotika werden Produkte definiert, die lebende, nicht-pathogene Mikroorganismen enthalten und positive gesundheitliche Effekte bewirken. Durch orale Einnahme in aktiver Form und ausreichender Menge gelangen sie in den Darm und entfalten ihre Wirkung. Zu den am häufigsten als Probiotika verwendeten bakteriellen Stämmen gehören *Laktobazillen* und *Bifidobacteria* (226, 227).

1.5.2 Vorkommen und Darreichungsform

Es gibt viele unterschiedliche Darreichungsformen von Probiotika. Die Bandbreite an probiotischen Produkten erstreckt sich von probiotischen Lebensmitteln wie Joghurt, Topfen, Käse über fermentierte Nahrungsmittel wie Sauerkraut und Miso, bis hin zu Nahrungsergänzungsmitteln in Tablettenform. In der Forschung werden gefriergetrocknete Darreichungsformen in Tabletten bevorzugt, da sie leichter standardisierbar und kontrollierbar sind. Dabei unterscheidet man zwischen Probiotika, die aus einzelnen Bakterienstämmen bestehen, und Kombinationspräparaten aus mehreren Bakterienstämmen, bekannt als Multispezies-Probiotika (228).

1.5.3 Wirkungsweisen

In den folgenden Unterpunkten wird ein Überblick über die unterschiedlich untersuchten Wirkungsweisen von Probiotika gegeben. Aufgrund der umfassenden Forschung und der positiven Ergebnisse bezüglich der Wirkung von Probiotika bei gastrointestinalen Erkrankungen wird diese Thematik der Vollständigkeit halber und zum besseren Verständnis ebenfalls behandelt. Diese etablierten Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der Magen-Darm-Gesundheit bilden die Basis für weiterführende Untersuchungen zu den potenziellen Auswirkungen von Probiotika auf viele andere Bereiche, einschließlich ihrer Rolle bei der Regulation von Psyche, Körpergewicht.

1.5.3.1 Probiotika & gastrointestinale Erkrankungen

Probiotika gelten als vielversprechende therapeutische Option für einige gastroenterologischen Krankheiten. Zu den wichtigsten Wirkmechanismen diesbezüglich gehören:

- Veränderung der Darmmikrobiota
- Stärkung der Darmepithelbarriere
- kompetitiver Ausschluss von pathogenen Mikroorganismen
- Blockierung der Adhäsion von pathogenen Bakterien an das Darmepithel
- Verstärkung der Immunreaktion des Darms
- Modulation der Funktion des Immunsystems durch Unterdrückung der proinflammatorischen Zytokine im Darm
- Unterdrückung des Wachstums von pathogenen Bakterien durch direkte Bindung an gramnegative Bakterien
- Förderung der intestinalen Absorption von Elektrolyten

Studien zeigten die Wirksamkeit von Probiotika bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms, welches durch gastroenterologische Symptome wie Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz und Veränderungen des Stuhlgangs gekennzeichnet ist. Die Beschwerden konnten dabei durch Einnahme von Probiotika bei Erwachsenen wie auch Kindern verbessert werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass nicht nur das Risiko der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe

durch Einnahme von Probiotika reduziert werden kann, sondern auch die Symptome der infektiösen bakteriellen Diarrhoe gelindert werden können. Überdies gibt es Hinweise auf eine Erhöhung der Remissionsraten bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Colitis ulcerosa bei Erwachsenen. Ferner verringern Probiotika das Auftreten von nekrotisierender Enterokolitis und die Sterblichkeit von Frühgeborenen. (228-231).

1.5.3.2 Probiotika und Psyche

Wie bereits im Kapitel 1.3.3 erläutert wurde, hat das Mikrobiom des Magen-Darm-Trakts Einfluss auf die menschliche Psyche wie auch auf psychiatrische Erkrankungen. Dabei untersuchte man bislang nicht nur das Mikrobiom psychisch kranker Patientinnen und Patienten im Vergleich zu gesunden Menschen, sondern auch die Auswirkungen von Probiotika als therapeutische Option zur Reduktion von Symptomen. Mehrere aktuelle randomisierte kontrollierte Studien legen nahe, dass Probiotika depressive Symptome bei TeilnehmerInnen sowohl mit als auch ohne klinische Diagnose einer Depression wirksam lindern können (233-236). Die bereits zitierte Metaanalyse untermauert dies durch die Empfehlung von Probiotika mit Evidenzgrad A in der aktualisierten Leitlinie als Add-on-Therapie bei der unipolaren Depression durch die WFSBP und CANMAT (171).

Ferner zeigen drei randomisierte kontrollierte Studien, hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankung Schizophrenie, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (237). Bei Angststörungen ist die Datenlage bislang inkonsistent, wobei die meisten Studien zeigen, dass bestimmte *Lactobacillus*-Stämme Angstzustände reduzieren können (141). Auch bei der Erkrankung ADHS konnte ein positiver Effekt von Probiotika untersucht werden. Durch die perinatale probiotische Behandlung konnte eine signifikante Reduktion des Risikos der Erkrankung festgestellt werden (85, 238).

Die Forschung zu Probiotika als Therapieoption bei AN steht noch in den Kinderschuhen. Aktuell ist eine randomisierte kontrollierte Studie geplant, in der die Auswirkungen von Probiotika im Vergleich zu Placebo bei 60 stationären Jugendlichen (13-19 Jahre) mit AN verglichen werden sollen. Diese Studie soll Aufschluss darüber geben, wie Probiotika die Gewichtszunahme, die Pathologie der

Esstörungen und neuropsychologische Symptome bei Jugendlichen über einen Zeitraum von 12 Monaten beeinflussen können (239).

1.5.3.3 Probiotika, Körpergewicht & Appetit

Die Rolle des Mikrobioms wurde hinsichtlich der Thematik des Körpergewichts, Übergewichts und Appetits bereits in den Kapiteln 1.3.2 und 1.3.4 dargelegt. Doch kann auch die externe Manipulation des Mikrobioms durch die Einnahme von Probiotika einen signifikanten Einfluss auf diese physiologischen und pathophysiologischen Systeme haben? Bei Erwachsenen führten verschiedene Stämme von *Lactobacilla* und *Bifidobakteria*, allein oder in Kombination, sowie *Pediococcus pentosaceus* zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts, des BMIs, des Taillenumfangs und des Körperfetts (240-246). Speziell *L. gasseri* BNR17 reduziert die Gewichtszunahme im Vergleich zu den Kontrollen. Das Bakterium *L. gasseri* L66-5 fördert die Gewichtszunahme und *L. rhamnosus* GGMCC scheint das einzige Probiotikum zu sein, welches eine positive Wirkung auf den Gewichtsverlust beim Menschen hat. *L. rhamnosus* CGMCC unterstützt zwar die Gewichtszunahme, senkte aber auch den Leptinspiegel, was auf eine Sensibilisierung hinweist, wodurch die Gewichtszunahme möglicherweise gesünder und weniger problematisch wird (247). Eine weitere Studie stellte fest, dass die probiotische Mischung, einschließlich *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *Pediococcus pentosaceus*, *B. lactis* und *B. breve*, nicht nur den BMI signifikant reduziert, sondern auch den intrahepatischen Fettanteil bei PatientInnen mit nicht-alkoholischer Fettleber (NASH) nach 12-wöchiger Verabreichung verringert (69, 246).

Interessanterweise zeigte ein Bericht von Sánchez et al. geschlechtsspezifische Wirkungen von Probiotika bei übergewichtigen ProbandInnen. Die Verabreichung von *L. rhamnosus* CGMCC und einer kalorienreduzierten Ernährung führte bei fettleibigen Frauen zu einem signifikant höheren Gewichtsverlust als bei Männern. Dieses Ergebnis könnte sich durch einen größeren Einfluss auf das Sättigungsgefühl, die Essgewohnheiten und die Stimmung bei Frauen im Vergleich zu Männern erklären (56).

Die Wahrnehmung von Appetit und Sättigung ist eng mit dem Körpergewicht verknüpft. Dies spiegelt sich auch in der Wirkung von Probiotika wider. Bereits im Jahre 2004 zeigte eine Untersuchung, dass *Bifidobacteria* möglicherweise das

Hungerhormon Ghrelin reduzieren und folglich die Nahrungsaufnahme und der Appetit vermindert werden. Zudem erhöhten sich anorexigenen Hormone wie GLP-1 und PYY durch die Verabreichung von Probiotika (248).

1.5.3.4 Mikrobiom, Probiotika & Ernährungsverhalten

Der Kern dieser Arbeit besteht nun darin zu untersuchen, ob das Ernährungsverhalten (die zugeführten Makro- und Mikronährstoffe durch die Nahrung) durch lebende Mikroorganismen in unserem Darm beeinflusst werden kann. Insgesamt gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit dieser Thematik befassen. Alcock et al. setzte sich in einem Review aus dem Jahre 2014 genau mit dieser Fragestellung auseinander. Demzufolge gibt es zahlreiche Hinweise auf mögliche Mechanismen der Manipulation des Ernährungsverhaltens durch das Mikrobiom, basierend auf folgenden wissenschaftlich untersuchten Erkenntnissen (141):

1.5.3.4.1 Es gibt einen selektiven Einfluss der Ernährung auf die Mikrobiota.

Die Zusammensetzung der Darmmikrobiota wird durch die Ernährung des Wirts signifikant beeinflusst. Bestimmte Nahrungsmittel können spezifische Mikrobenpopulationen fördern, die wiederum das Verhalten des Wirts beeinflussen können (siehe Kapitel 1.3.5).

1.5.3.4.2 Mikroben können das Wirtsverhalten manipulieren.

Ein Weg zur Beeinflussung des Essverhaltens des Wirts besteht darin, die Präferenzen des Wirts durch Veränderung der Rezeptorexpression zu verändern. Studien zeigen, dass keimfreie Mäuse im Vergleich zu Mäusen mit normalem Mikrobiom veränderte Geschmacksrezeptoren für Fett auf ihrer Zunge aufweisen (249). In einem anderen Experiment bevorzugten keimfreie Mäuse mehr Süßigkeiten und hatten im Vergleich zu normalen Mäusen eine größere Anzahl von Rezeptoren für süßen Geschmack im Magen-Darm-Trakt (250). Darüber hinaus erhöhte *L. acidophilus* NCFM, das oral als Probiotikum verabreicht wurde, die intestinale Expression von Cannabinoid- und Opioidrezeptoren im Darm von Mäusen und Ratten und hatte ähnliche Auswirkungen in menschlichen Epithelzellkulturen (251). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Mikroben die

Nahrungspräferenzen durch eine Veränderung der Rezeptorexpression oder -transduktion beeinflussen könnten. Veränderungen in der Expression und Aktivität von Geschmacksrezeptoren wurden nach einer Magenbypass-Operation berichtet, einem Verfahren, das auch die Darmmikrobiota verändert und das Sättigungsgefühl und die Nahrungspräferenzen verändert (siehe Kapitel 1.3.4 und 1.4.3.3) (141).

Darüber hinaus gibt es sogar Indizien für einen Zusammenhang zwischen dem Verlangen nach Schokolade und der Zusammensetzung der Darmmikrobiota. Personen, die „schokoladenhungrig“ sind, haben andere mikrobielle Metaboliten in ihrem Urin als „schokoladenindifferente“ Menschen, obwohl sie sich gleich ernähren (141, 252).

1.5.3.4.3 Mikroben können Dysphorie auslösen, die das Essverhalten verändert.

Mikroben können Zustände der Dysphorie auslösen, die das Essverhalten verändern. Dies könnte darauf abzielen, den Wirt dazu zu bringen, bestimmte Nahrungsmittel zu konsumieren, die für die Mikroben vorteilhaft sind (siehe Kapitel 1.3.3 und 1.4.3.2)

1.5.3.4.4 Mikroben modulieren die Expression von Wirtsrezeptoren.

Mikroben können die Expression von Rezeptoren im Wirt modulieren, welches die Geschmackswahrnehmung und somit die Nahrungspräferenzen beeinflusst (siehe Kapitel 1.2 und 1.4.3.4.2).

1.5.3.4.5 Mikroben können den Wirt durch neuronale Mechanismen beeinflussen.

Mikroben können neuronale Mechanismen nutzen, um das Verhalten des Wirts zu beeinflussen. Dies könnte über die Produktion von Neurotransmittern oder anderen signalgebenden Molekülen geschehen (siehe Kapitel 1.2)

1.5.3.4.6 Mikroben können Wirte durch Hormone beeinflussen.

Mikroben können hormonelle Signalwege modulieren, um das Essverhalten des Wirts zu steuern (siehe Kapitel 1.2)

1.5.3.4.7 Die intestinale Mikrobiota kann Fettleibigkeit beeinflussen.

Es gibt starke Hinweise darauf, dass die Zusammensetzung der Darmmikrobiota einen Einfluss auf die Entstehung von Fettleibigkeit hat (siehe Kapitel 1.3.2 und 1.4.3.3)

1.6 Hypothese

Durch diese wissenschaftlichen Annahmen könnte man nun im nächsten Schritt herausfinden, ob und wie sich das Ernährungsverhalten bei Menschen unter der Einnahme von Probiotika verändert. Folglich könnten Probiotika in naher Zukunft Menschen mit ernährungsassoziierten Erkrankungen wie Adipositas, DM-Typ 2, Depressionen und anderen als zusätzliche therapeutische Option zu einem gesünderen Leben verhelfen (141).

Die **Nullhypothese** lautet wie folgt: Eine dreimonatige Probiotikaeinnahme hat keinen Einfluss auf die Zufuhr von Mikro- und Makronährstoffen durch die Nahrung bei depressiven PatientInnen und gesunden Kontrollen.

Alternativhypothese: Eine dreimonatige Probiotikaeinnahme hat einen Einfluss auf die Zufuhr von Mikro- und Makronährstoffen durch die Nahrung bei depressiven PatientInnen und gesunden Kontrolle.

2. Material und Methoden

2.1 Die ProBioHRV-Studie

Im Jahre 2021 wurde an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in Graz eine Pilotstudie mit der Fragestellung „Probiotika und die Darm-Gehirn-Achse: Interagieren Probiotika mit dem Vagusnerv?“ durchgeführt. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität geprüft und genehmigt (EK-Nummer: 33-227 ex 20/21). Als Hauptzielgröße der ProBioHRV-Studie untersuchte man die Effekte von Probiotika auf die Vagusnerv-Funktion mithilfe der Messung der Herzratenvariabilität sowohl bei gesunden als auch bei depressiven PatientInnen. Als eine der Nebenzielgrößen wurde das Ernährungsverhalten der TeilnehmerInnen protokolliert, welche als Grundlage für diese wissenschaftliche Arbeit dient.

2.1.1 Studiendesign

Die ProBioHRV-Studie wurde als prospektive, monozentrische und randomisierte Untersuchung konzipiert und durchgeführt. Zur Rekrutierung lud man PatientInnen der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin in Graz, welche die Einschlusskriterien erfüllten, ein, an der Studie teilzunehmen. Gesunde Kontrollpersonen wurden mithilfe von Probando (probando.io) sowie über Social Media und öffentliche Aushänge akquiriert. Insgesamt umfasste die Studie 86 TeilnehmerInnen. Darunter befanden sich 43 mit diagnostizierter Depression und 43 gesunde Personen. Die StudienteilnehmerInnen wurden mittels computergestützter 4er-Blockrandomisierung entweder der Probiotika oder der Placebogruppe zugeteilt.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen der ProBioHRV-Studie wurden folgende Einschlusskriterien berücksichtigt:

- Einwilligung nach Aufklärung
- Diagnose einer Depression nach ICD-10
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

Die Ausschlusskriterien der ProBioHRV-Studie waren: Suizidalität, mangelnde Einwilligung oder Einwilligungsfähigkeit, vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit, ausgeprägte Abhängigkeit von Alkohol oder psychotropen Substanzen (Benzodiazepine, Morphine), andere schwere psychische oder organische Erkrankungen (Epilepsie, Gehirntumore, Traumata, schwere rezente Operationen), Tumorerkrankungen, Demenz (Mini Mental Score <20), schwere Autoimmunerkrankungen oder Immunsuppression (Lupus erythematosus, HIV, multiple Sklerose), antibiotische Therapie im letzten Monat, Laxantienabusus, akute Infektionen, Diarrhoe und gastrointestinale Operationen (außer Appendektomie). Die Teilnehmenden sollten keine Probiotika in den letzten 6 Monaten eingenommen haben. Des Weiteren sollten sie keine zusätzlichen Probiotika während des Studienzeitraums konsumieren. Zudem stellt die Einnahme von Antibiotika und prebiotischen Supplementen ein Ausschlusskriterium dar. Die angegebenen Nahrungsergänzungsmittel wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

2.1.3 Studienablauf

Es fanden insgesamt vier Studienvisiten statt. Bei den klinischen Visiten erfolgte eine Blutabnahme, psychologische und kognitive Tests, diverse Fragebögen, darunter ein 24h Ernährungsprotokoll, Speichel- und Stuhlproben, ein klinisches Interview und eine 24h Herzratenvariabilitätsmessung. Zu den diversen Fragebögen gehört der Beck-Depressions-Inventar (BDI), welcher einem standardisierten Instrument zur Selbsteinschätzung des Schweregrads depressiver Symptome entspricht. Auch die Hamilton Skala (HAMD) und der Perceived Stress Scale (PSS) wurden durchgeführt, wobei der HAMD eine klinische Skala ist, welche die Fremdbeurteilung der Schwere einer Depression durch Fachpersonal ermöglicht. Zur Erhebung der subjektiv wahrgenommenen Stressbelastung wurde der PSS verwendet. Die Testzeitpunkte wurden wie folgt festgelegt:

- Testzeitpunkt 1: Baseline (vor Intervention)
- Testzeitpunkt 2: nach einer Woche
- Testzeitpunkt 3: nach 4 Wochen

- Testzeitpunkt 4: Follow-up nach 3 Monaten

Die Ernährungsprotokolle wurden den StudienteilnehmerInnen zu den jeweiligen Studienvisiten bzw. Testzeitpunkten zum selbstständigen Dokumentieren mitgegeben. Die ProbandInnen wurden dazu angehalten, diese zeitnah auszufüllen und bei der nächsten Studienvisite mitzunehmen. Stationäre Teilnehmende konnten das 24h Ernährungsprotokoll unmittelbar nach Fertigstellung bei den zuständigen StudienmitarbeiterInnen auf der Station abgeben.

2.1.4 Probiotikum

Das Multistrain-Probiotikum und das Placebopräparat, das im Rahmen der Studie eingesetzt wurde, stellte das Institut „Allergosan“ zur Verfügung. Das Probiotikum trägt den Namen OMNi-BiOTiC® und ist ein handelsübliches Nahrungsergänzungsmittel, das folgende bakterielle Stämme enthält:

- *Bifidobacterium bifidum* W23
- *Bifidobacterium lactis* W51
- *Bifidobacterium lactis* W52
- *Lactobacillus acidophilus* W52
- *Lactobacillus casei* W56
- *Lactobacillus paracasei* W20
- *Lactobacillus plantarum* W62
- *Lactobacillus salivarius* W24
- *Lactococcus lactis* W19

Die Mindestmenge von 3 g des Präparates enthält 7,5 Billionen Mikroorganismen pro Portion. Das Placebo hatte dieselbe Konsistenz, Farbe und denselben Geschmack wie das probiotische Produkt. StudienteilnehmerInnen erhielten jeweils eine OMNi-BiOTiC®-SR nach dem Auflösen in Wasser und einer Aktivierungszeit von 10 Minuten. Bei stationären PatientInnen wurde das Studienpräparat täglich um 7.00 h von StudienmitarbeiterInnen vorbereitet und den TeilnehmerInnen vor dem Frühstück verabreicht, und zwar täglich bis zur Entlassung. Dabei war das gesamte

Studienteam verblindet. Nach der Entlassung erfolgte die weitere Einnahme zu Hause durch die Teilnehmenden selbst.

2.1.5 Wiener Ernährungsprotokolle

Zur Dokumentation der Ernährungsgewohnheiten der StudienteilnehmerInnen über 3 Monate zu 4 verschiedenen Testzeitpunkten und jeweils 24 Stunden wurde das Wiener Ernährungsprotokoll verwendet.

Das Wiener Ernährungsprotokoll wurde als benutzerfreundliches, papiergestütztes und vorstrukturiertes Tool konzipiert, das speziell für österreichische Erwachsene entwickelt wurde und flexibel über einen individuell wählbaren Zeitraum genutzt werden kann (253).

Es erfasst die Nahrungsaufnahme in vordefinierten Kategorien und ermöglicht den ProbandInnen, ihre tägliche Ernährung leicht zu dokumentieren. Im Gegensatz zu generischen Ernährungsprotokollen, die für unterschiedliche Bevölkerungsgruppen konzipiert sein können, ist das Wiener Ernährungsprotokoll speziell auf die Ernährungsgewohnheiten und -bedürfnisse österreichischer Erwachsener zugeschnitten (253). Die Tatsache, dass das Protokoll einfach zu verstehen und auszufüllen ist, erleichtert den TeilnehmerInnen die Protokollierung ihrer Ernährung. Diese Benutzerfreundlichkeit kann dazu beitragen, die Compliance zu verbessern und genaue Daten über die Ernährungsgewohnheiten der TeilnehmerInnen zu gewährleisten.

2.1.6 Auswertung der Ernährungsdaten

Zur Auswertung der Ernährungsdaten des Wiener Ernährungsprotokolls wurde das Programm nutritional software nut.s® (v1 33.20) herangezogen (dato Datenwerkzeuge 2024). Mithilfe der Software ist es möglich, die Nährwerte aus unterschiedlichen Lebensmitteln und Rezepten zu berechnen und ferner den Ernährungsstatus einer Person zu evaluieren. Dabei ist hinzuzufügen, dass Nahrungsergänzungsmittel, die von den StudienteilnehmerInnen in den Protokollen angegeben wurden, bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden (254, 255).

2.1.7 Ernährungsdaten

Nach der Auswertung der Protokolle mithilfe der Software nut.s[®] wurden spezifische Nährstoffe festgelegt, die genauer im Rahmen der Studie untersucht wurden. Mit dem Ziel, die Auswirkungen der Probiotikaeinnahme auf das Ernährungsverhalten zu untersuchen, wurden folgende Nährstoffe ausgewählt, um statistisch analysiert zu werden:

- Kohlenhydrate [g]
- Proteine [g]
- Fette gesamt [g]
- Energie [Kilokalorien]
- Omega-3-Fettsäuren [mg]
- Omega-6-Fettsäuren [mg]
- gesättigte Fettsäuren [mg]
- Varietät
- Diversität
- Vitamin B6 [mg]
- Vitamin B12 [µg]
- Vitamin D [mg]
- Folsäure [µg]
- Eisen [mg]
- Magnesium [mg]
- Folsäure [mg]
- Ballaststoffe [g]
- Dietary Inflammatory Index

2.1.7.1 Definition Varietät

Die Varietät ist ein Spezifikum der Software nut.s[®] und bezeichnet die Auswahl an Lebensmitteln aus verschiedenen Lebensmittelgruppen. Je höher die Varietät ist, also die Vielfalt der Ernährung eines Menschen, desto breiter ist die Palette an Vitaminen, Mineralstoffen und anderen wichtigen Nährstoffen, die durch die

Nahrung aufgenommen werden können. So kann eine hohe Varietät das Risiko von Mangelerscheinungen reduzieren und darüber hinaus die Darmgesundheit gefördert werden (254, 163).

2.1.7.2 Definition Diversität

Der Begriff Diversität bezieht sich basierend auf der Software *nut.s*[®] auf die Anzahl der einzelnen Lebensmittel im Ernährungsverhalten einer Person. Ähnlich wie bei der Varietät steigen mit der Anzahl der jeweiligen Nahrungsmittel die gesundheitlichen Vorteile einer Diät (254, 163).

2.1.7.3 Dietary Inflammatory Index

Der DII ist ein Messinstrument, das verwendet wird, um den proinflammatorischen oder antioxidativen Charakter einer Ernährung zu quantifizieren. Für die Entwicklung des DII führte man eine Durchsicht von etwa 6500 peer-reviewten Primärforschungsartikeln bis Dezember 2010 durch, die den Einfluss der Ernährung auf Entzündungen untersuchten. Anschließend erfolgte eine Überprüfung der qualifizierten Artikel hinsichtlich der Auswirkungen jedes ernährungsbezogenen Parameters auf die sechs entzündlichen Biomarker (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, Tumornekrosefaktor (TNF) α und CRP), wobei festgestellt wurde, ob sie eine Erhöhung, eine Verringerung oder keine Auswirkung auf diese hatten. Dabei wurden 45 antioxidative und proinflammatorische Parameter identifiziert, welche in die Auswertung des Index einfließen. Der DII-Wert für die maximale entzündungsfördernde Ernährung betrug +7,98, der DII-Wert der maximal anti-entzündlichen Ernährung -8,87 und der Median +0,23 (256).

Zu den 45 Parametern der Berechnung zählen: Alkohol [g], Kohlenhydrate [g], Koffein [g], Vitamin B6 [mg], Vitamin B12 [μ g], Energie [kcal], Cholesterol [mg], Fette [g], Ballaststoffe [g], Folsäure [μ g], einfach gesättigte Fettsäuren [g], Magnesium [mg], Eisen [mg], Vitamin E [mg], Vitamin C [mg], Niacin [mg], Omega-3-Fettsäuren [g], Omega-6-Fettsäuren [g], Protein [g], mehrfach gesättigte Fettsäuren [g], Riboflavin [mg], gesättigte Fettsäuren, Selen [μ g], Thiamin [mg], Trans-Fette [g], Vitamin A [μ g], Beta-Carotin [μ g], Zink [mg], Flavan-3-ol [mg], Flavonole [mg], Vitamin D [μ g], Flavonone [mg], Anthocyanidin [mg], Isoflavone [mg], Pfeffer [g],

Thymian [mg], Oregano [mg], Rosmarin [mg], Eugenol [mg], Knoblauch [g], Ingwer [g], Zwiebel [g], Safran [g], Curcuma [mg] und grüner Tee/schwarzer Tee [g] (256)

2.2 Methodik zur statistischen Auswertung

Zur Anwendung der statistischen Verfahren und Berechnungen kam das Programm IBM SPSS Statistics 29 (Version 29.0.0.0) zum Einsatz. Es wurde eine deskriptive Datenanalyse realisiert, und zur Analyse der Veränderung des Ernährungsverhaltens der StudienteilnehmerInnen diente eine gemischte Varianzanalyse (ANOVA). Dabei berücksichtigte man die Innersubjektfaktoren, entsprechend den vier Messzeitpunkten, und die beiden Gruppen (Placebo vs. Probiotikum) als Zwischensubjektfaktor. Im Idealfall zeigt sich eine Interaktion zwischen diesen beiden Faktoren, die auf eine unterschiedliche Entwicklung der Gruppen über die Zeit hinweist. Darüber hinaus wurden Post-Hoc-Analysen unter Anwendung der Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

2.2.1 Prüfung der Voraussetzungen

2.2.1.1 Normalverteilung

Die Normalverteilung der insgesamt 18 Variablen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0.05$ festgelegt, wobei $p > 0.05$ auf eine Normalverteilung der Daten hinweist. Waren mehr als 25 % der Ergebnisse pro Variable signifikant, galt dies als Verletzung der Normalverteilung. Der Grenzwert von 20-25 % entspricht dabei einer statistischen Faustregel, die in der Praxis oft verwendet wird. Die Normalverteilung wurde sowohl über alle StudienteilnehmerInnen als auch über die einzelnen Gruppen der depressiven PatientInnen und gesunden Teilnehmenden berechnet. Variablen, die die Voraussetzungen einer Normalverteilung nicht erfüllten, wurden mithilfe des natürlichen Logarithmus transformiert (257).

2.2.1.2 Mauchly-Test & Levene-Test

Als eine der Voraussetzungen für die gemischte ANOVA gilt der Mauchly-Test, der die Daten auf Sphärität überprüft. Bei einer Signifikanz von $p < 0.05$ des Mauchly-Tests erfüllen die Daten nicht die entsprechende Bedingung und müssen durch Anpassung der Freiheitsgrade korrigiert werden.

Um die Varianzhomogenität der Daten zu bestimmen, wird als Voraussetzung für die gemischte ANOVA der Levene-Test durchgeführt. Bei einem p -Wert von > 0.05 wird die gleichmäßige Varianzhomogenität der Daten angenommen.

Bei den Ergebnissen, die im Folgenden präsentiert und beschrieben werden, ist, wenn nicht explizit angegeben, ein p -Wert von > 0.05 des Mauchly-Tests und Levene-Tests anzunehmen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse der StudienteilnehmerInnen

Die StudienteilnehmerInnen wurden in zwei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe umfasste Personen mit diagnostizierter Major Depression, während die zweite aus gesunden Kontrollpersonen bestand. Insgesamt wurden 148 Personen auf ihre Teilnahmefähigkeit an der Studie überprüft. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie unter Berücksichtigung der Entfernung zum Studienzentrum wurden 62 Personen ausgeschlossen, da sie entweder nicht die Voraussetzungen erfüllten oder zu weit entfernt wohnten. Letztlich nahmen 86 Personen an der Studie teil. Diese wurden nach dem Zufallsprinzip entweder der Placebo- oder der Probiotikagruppe zugewiesen und erschienen mindestens einmal zur Untersuchung. Um das Ernährungsverhalten, eine Nebenzielgröße der Studie, zu untersuchen, konnten aufgrund der unvollständigen Datensätze zu den verschiedenen Messzeitpunkten lediglich 53 TeilnehmerInnen in die Berechnung der Varianzanalyse mit Messwiederholungen miteinbezogen werden. Da nach dem Prinzip einer sogenannten Listwise Deletion (Complete Case Analysis) vorgegangen wurde, mussten die ProbandInnen mit fehlenden oder unvollständigen Protokollen ausgeschlossen werden.

Die folgende Tabelle stellt die erfassten anthropometrischen Basiswerte der 53 TeilnehmerInnen sowie die Ausgangsergebnisse der BDI, HAMD, und PSS vor Beginn der Intervention dar. Sie ermöglicht einen Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich dieser Parameter.

	Probiotikagruppe			Placebogruppe		
	Depressiv on (n=11)	Gesunde Kontrolle (n= 14)	p-Wert	Depression (n =12)	Gesunde Kontrolle (n=16)	p-Wert
Geschlecht (weiblich)	9	7	0.220	9	14	0.722
Raucherstatus	3	3	1.0	3	1	0.391
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
Alter (Jahren)	31.27 (10.59)	38.14 (12.52)	0.151	41.08 (16.38)	35.81 (14.50)	0.386
Gewicht [kg]	76.00 (19.84)	67.56 (14.81)	0.255	71.94 (22.76)	65.65 (10.11)	0.386
Größe [m]	170.18 (7.51)	171.43 (8.53)	0.702	169.67 (11.60)	169.44 (7.01)	0.952
BMI [kg/m²]	26.28 (6.97)	22.80 (3.23)	0.148	24.94 (7.50)	22.87 (3.37)	0.387
BDI (t1)	19.73 (13.99)	5.23 (4.95)	0.007	22.42 (11.77)	3.62 (3.30)	<0.001
HAMD (t1)	19.91 (11.91)	2.15 (1.34)	<0.001	18.33 (10.25)	1.56 (1.31)	<0.001
PSS-Score (t1)	8.25 (1.74)	7.11 (1.42)	0.094	7.90 (2.12)	6.64 (1.76)	0.108

Tabelle 2: anthropometrische Daten inklusive BDI, HAMD und PSS-Score

Die 53 StudienteilnehmerInnen unterteilten sich in 28 TeilnehmerInnen, die der Placebogruppe angehörten und 25 ProbandInnen, die der Probiotikagruppe zugehörig waren. Unter den Teilnehmenden befanden sich 30 gesunde und 23 depressive Menschen. Das durchschnittliche Alter betrug 36,68 Jahre. Die Gruppe bestand aus 39 Frauen (73,6 %) und 14 Männern (26,4 %). Die Probiotika- und die Placebogruppe unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Körpergröße,

Gewicht oder Raucherstatus. Auch innerhalb der jeweiligen Interventionsgruppen ergaben sich hinsichtlich dieser Parameter keine signifikanten Abweichungen. Zum ersten Messzeitpunkt konnten erwartungsgemäß signifikante Unterschiede in den Ergebnissen der psychologischen Testverfahren BDI und HAMD zwischen der Gruppe mit Depression und der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Allerdings ließen sich zwischen den Probiotika- und Placebogruppen sowohl innerhalb der Depressionsgruppe als auch innerhalb der Kontrollgruppe keine signifikanten Differenzen in diesen Parametern nachweisen.

3.2 Ergebnisse der gemischten ANOVA

Für folgende untersuchten Variablen konnten keine signifikanten Unterschiede ($p > 0.05$) über alle StudienteilnehmerInnen wie auch Subgruppen der gesunden und depressiven TeilnehmerInnen beobachtet werden: Kohlenhydrate [g], Proteine [g], Fette gesamt [g], Energie [Kilokalorien], Omega-3-Fettsäuren [mg], Omega-6-Fettsäuren [mg], gesättigte Fettsäuren [mg], Vitamin B6 [mg], Vitamin B12 [μ g], Vitamin D [mg], Folsäure [μ g] Folsäure [mg] und DII. Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse der gemischten ANOVA ($p < 0.05$) präsentiert.

3.2.1 Ballaststoffe (alle StudienteilnehmerInnen)

Über alle ProbandInnen der Studie konnte bezüglich der Ballaststoffaufnahme keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe [$F(3, 153) = 0.394, p = 0.757, \eta^2 = 0.008$] festgestellt werden. Ein signifikanter Effekt der Zeit [$F(3, 153) = 3.488, p = 0.017, \eta^2 = 0.064$] wurde jedoch beobachtet. Die paarweisen Vergleiche mit der Bonferroni-Korrektur zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 ($M = 0.21, p = 0.027$) sowie zwischen 1 und 3 ($MD = 0.20, p = 0.038$). Ferner konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Probiotika vs. Placebo) über alle StudienteilnehmerInnen beobachtet werden [$F(1, 51) = 2.291, p = 0.01, \eta^2 = 0.052$].

Dabei ist zu erwähnen, dass die beiden Gruppen zum Zeitpunkt 1 – vor der Intervention – keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.407$) aufwiesen. So kann festgehalten werden, dass die Gruppen vor der Intervention vergleichbar waren und im Rahmen der Intervention Gruppenunterschiede beobachtet werden konnten.

Dafür wurde die Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk Test (Placebo $p = 0.002$; Verum $p = 0.142$) überprüft. Nachdem die Daten der Placebogruppe nicht normalverteilt sind, wurde ein Mann-Whitney-U-Test ($U = 303.000$, $Z = -0.837$, $p = 0.407$) durchgeführt. Aufgrund dieses Ergebnisses ist die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zum Zeitpunkt 1 anzunehmen.

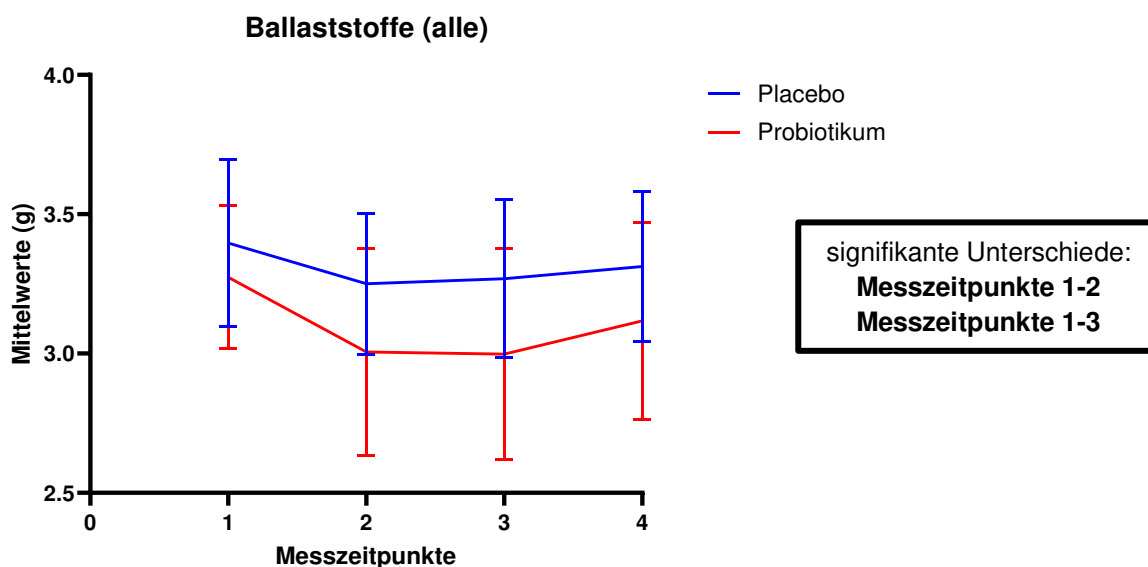


Abbildung 2: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Ballaststoffaufnahme zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle StudienteilnehmerInnen

Der Graph zeigt den Verlauf und Unterschied der Ballaststoffaufnahme aller StudienteilnehmerInnen zwischen den Gruppen über die vier Messzeitpunkte hinweg. Da die Daten nicht normalverteilt waren, bezieht sich die y-Achse auf die transformierten Werte mithilfe des natürlichen Logarithmus.

3.2.2 Ballaststoffe (gesunde StudienteilnehmerInnen)

Über alle gesunden Teilnehmenden der Studie konnte weder eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe [$F(3, 84) = 0.320$, $p = 0.811$, $\eta^2 = 0.011$] noch ein signifikanter Einfluss der Zeit [$F(3, 84) = 1.650$, $p = 0.184$, $\eta^2 = 0.056$] in Bezug auf die Ballaststoffaufnahme ermittelt werden. Dementsprechend zeigten die paarweisen Vergleiche mit der Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten innerhalb oder zwischen den

Gruppen ($p > 0.05$). Lediglich wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Probiotikum vs. Placebo) über alle gesunden StudienteilnehmerInnen hinsichtlich der Ballaststoffaufnahme beobachtet [$F(1, 28) = 5.058, p = 0.033, \eta^2 = 0.153$].

Ebenso wurde auch hier die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen vor der Intervention überprüft. Dabei ergab der Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($U = 303.000, Z = -0.837, p = 0.407$). Daher können die beiden Gruppen vor der Intervention als vergleichbar betrachtet werden.

Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass hinsichtlich der Ballaststoffaufnahme sowohl über alle StudienteilnehmerInnen hinweg als auch speziell in der Gruppe der gesunden Teilnehmenden signifikante Unterschiede nachgewiesen werden konnten, jedoch nicht in der Gruppe der depressiven Teilnehmenden.

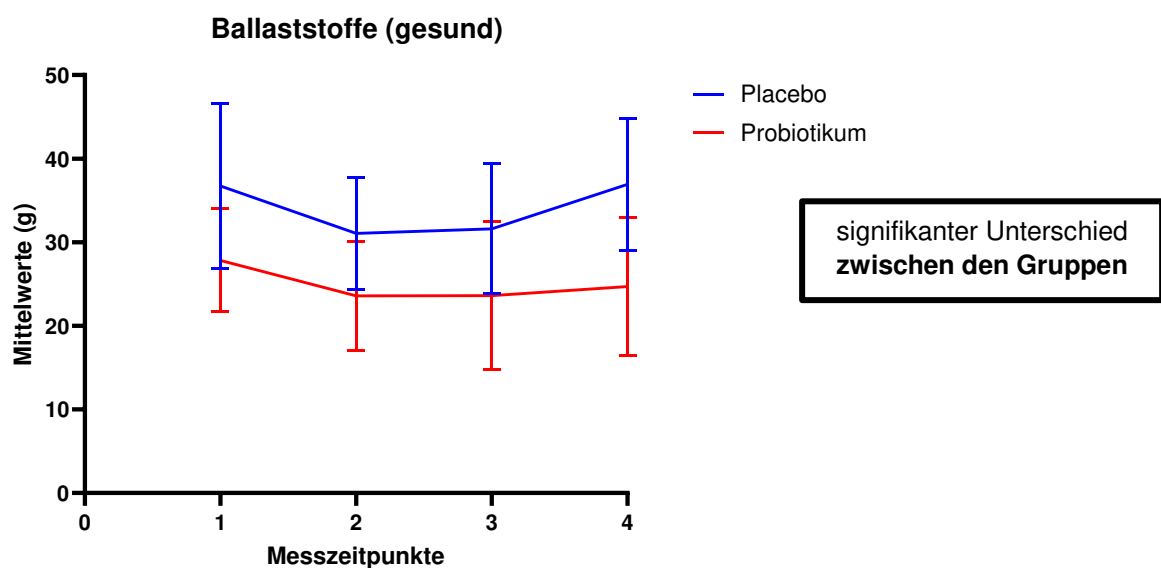


Abbildung 3: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Ballaststoffaufnahme zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle gesunden StudienteilnehmerInnen

Der Graph zeigt den Verlauf und die Unterschiede in der Ballaststoffaufnahme zwischen den Gruppen gesunder ProbandInnen über die vier Messzeitpunkte hinweg.

3.2.3 Diversität (depressive StudienteilnehmerInnen)

Über alle depressiven StudienteilnehmerInnen konnte hinsichtlich der Diversität der Ernährung eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe [$F(3, 63) = 3.005$, $p = 0.037$, $\eta^2 = 0.125$] festgestellt werden. Die paarweisen Vergleiche mit der Bonferroni-Korrektur zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Probiotika vs. Placebo) am dritten Messzeitpunkt ($M = 2.712$, $p = 0.043$).

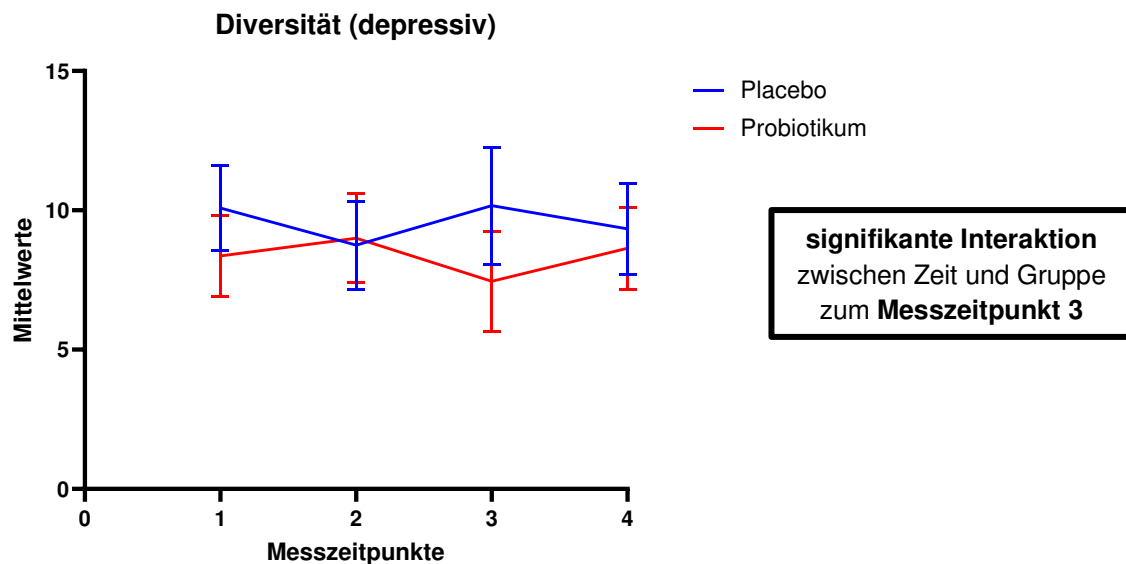


Abbildung 4: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Diversität zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle depressiven StudienteilnehmerInnen

In der dargestellten Graphik zeigt sich der Verlauf der Diversität über die vier Messzeitpunkte hinweg, getrennt nach Placebo- und Probiotika-Gruppe. Die Kreuzung der Linien weist auf eine potenzielle Interaktion zwischen Zeit und Gruppe hin, was auch durch die berichteten Ergebnisse der gemischte ANOVA unterstützt wird.

Ferner ist hierbei anzumerken, dass hinsichtlich der Diversität der Ernährung lediglich ein Effekt über alle depressive StudienteilnehmerInnen beobachtet werden konnte.

3.2.4 Varietät (alle StudienteilnehmerInnen)

Über alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie ist hinsichtlich der Varietät der Ernährung keine signifikante Interaktion zwischen Zeitpunkt und Gruppe zu beobachten [$F(3, 153) = 1.65, p = 0.93, \eta^2 = 0.003$]. Allerdings lässt sich ein signifikanter Einfluss der Zeit [$F(3, 153) = 6.6, p = 0.001, \eta^2 = 0.115$] und ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Probiotikum vs. Placebo) [$F(1, 51) = 5.688, p = 0.021, \eta^2 = 0.1$] ableiten. Die paarweisen Vergleiche mit der Bonferroni-Korrektur zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen über alle StudienteilnehmerInnen (Probiotika vs. Placebo) zu allen Zeitpunkten:

- Messzeitpunkt 1: $M = 0.196, p = 0.041$
- Messzeitpunkt 2: $M = 0.208, p = 0.042$
- Messzeitpunkt 3: $M = 0.247, p = 0.045$
- Messzeitpunkt 4: $M = 0.200, p = 0.049$

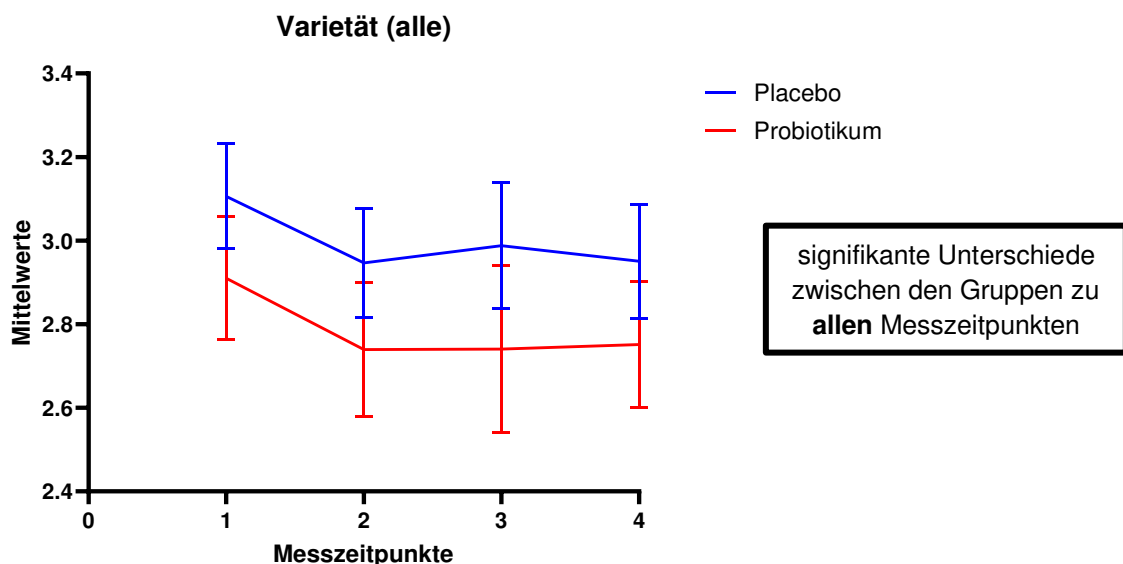


Abbildung 5: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Varietät zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle StudienteilnehmerInnen

Wiederrum zeigt das Diagramm den Verlauf der Mittelwerte der Varietät über alle StudienteilnehmerInnen. Beide Linien zeigen einen ähnlichen Verlauf, wobei die Gruppe der Probiotika niedrigere Werte aufweist. Da die Daten nicht normalverteilt waren, bezieht sich die y-Achse auf die transformierten Werte mithilfe des natürlichen Logarithmus.

3.2.5 Varietät (gesunde StudienteilnehmerInnen)

Über alle gesunden Probandinnen und Probanden zeigt sich hinsichtlich der Varietät keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe [$F(3, 84) = 1.611$, $p = 0.193$, $\eta^2 = 0.054$]. Jedoch lässt sich ein signifikanter Effekt der Zeit [$F(3, 84) = 4.873$, $p = 0.004$, $\eta^2 = 0.148$] und ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Probiotikum vs. Placebo) [$F(1, 28) = 4,582$, $p = 0.41$, $\eta^2 = 0.141$] beschreiben. Die paarweisen Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an den Messzeitpunkten 2 ($M = 5.884$, $p = 0.008$) und 4 ($M = 5.438$, $p = 0.013$).

Darüber hinaus wurde die Vergleichbarkeit der Gruppen zum Zeitpunkt 1 analysiert. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk Test herangezogen, der mit $p = 0.222$ (Verum) und $p = 0.647$ (Placebo) keine Signifikanz zeigte. Durch den Levene-Test konnte die Varianzhomogenität der Daten angenommen werden [$F(1, 28) = 0.554$, $p = 0.463$]. Der T-Test für unabhängige Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($t(28) = -1.182$, $p = 0.247$). So konnte zum Zeitpunkt 1 kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

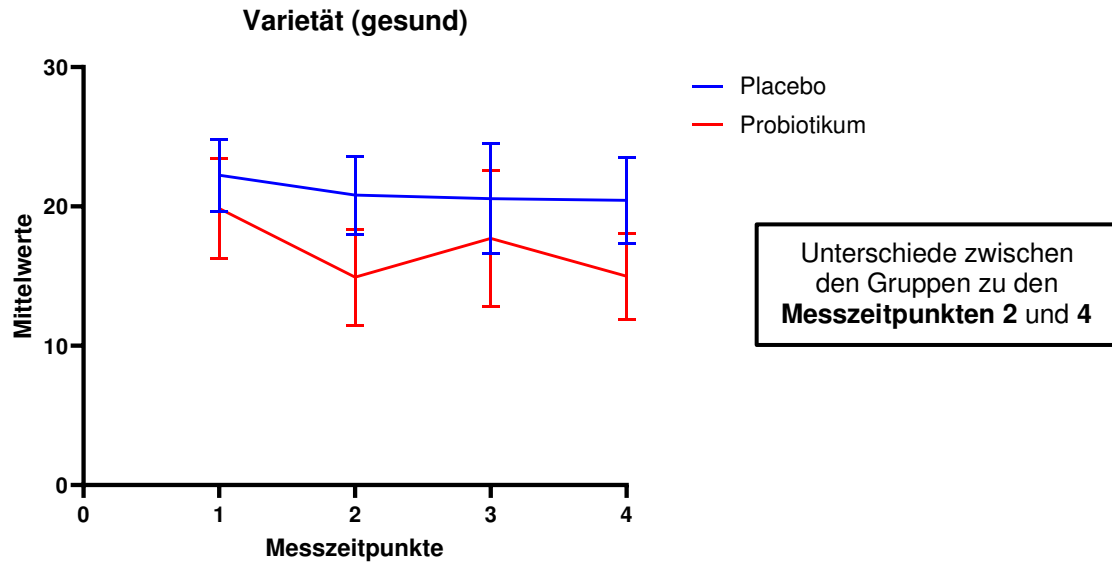


Abbildung 6: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Varietät zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle gesunden StudienteilnehmerInnen

Der Graph zeigt die Mittelwerte der Varietät über alle gesunden TeilnehmerInnen über die 4 Messzeitpunkte, wobei die Placebogruppe höhere Werte aufweist als die Probiotikagruppe. Die Werte der Probiotikagruppe weisen zudem gegensätzlich zur Kontrollgruppe vermehrte Schwankungen zwischen den Messzeitpunkten 2, 3 und 4 auf.

3.2.6 Varietät (depressive StudienteilnehmerInnen)

Die depressiven PatientInnen zeigen bezüglich der Varietät eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe [$F(3, 63) = 2.856, p = 0.044, \eta^2 = 0.120$]. Die paarweisen Vergleiche mit der Bonferroni-Korrektur zeigten, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen an den einzelnen Messzeitpunkten nicht signifikant waren ($p > 0.05$).

Die folgende Graphik zeigt den Verlauf der Varietät der depressiven StudienteilnehmerInnen über die Messzeitpunkte.

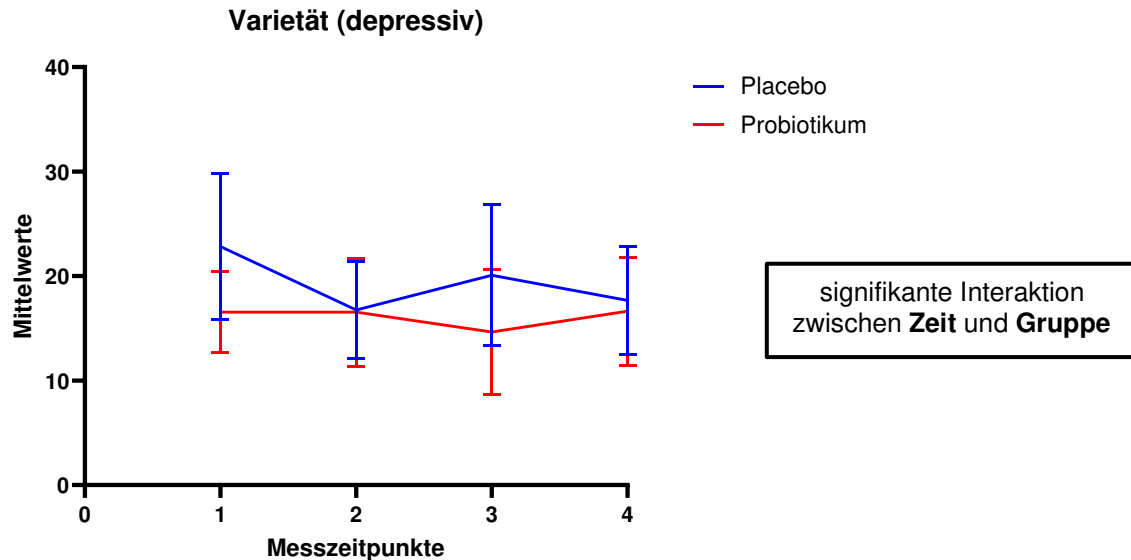


Abbildung 7: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Varietät zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle depressiven StudienteilnehmerInnen

Interessanterweise konnte bei der Varietät der Ernährung als einzige untersuchte Variable über alle wie auch über beide Subgruppen der gesunden und depressiven TeilnehmerInnen signifikante Veränderungen festgestellt werden.

3.2.7 Eisenaufnahme (gesunde StudienteilnehmerInnen)

Die gesunden Probandinnen und Probanden zeigen bezüglich der Aufnahme von Eisen in ihrer Ernährung keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe [$F(3, 84) = 0.559, p = 0.644, \eta^2 = 0.002$]. Es wurde auch kein signifikanter Effekt über die Zeit [$F(3, 84) = 1.962, p = 0.126, \eta^2 = 0.065$] beobachtet. Es lässt sich allerdings eine signifikante Interaktion zwischen den Gruppen (Probiotikum vs. Placebo) [$F(1, 28) = 6, p = 0.021, \eta^2 = 0.176$] beschreiben. Die paarweisen Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur zeigten, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen an Messzeitpunkt 4 signifikant waren ($M = 0.364, p = 0.016$).

Zur Analyse der Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich der Eisenaufnahme zum Zeitpunkt 1 wurde die Verteilung der Daten mittels des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Der Test zeigte für beide Gruppen eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (Placebo: $p = 0.015$ und Verum: $p = < 0.002$). Aufgrund der Verteilungsmerkmale der Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen zu analysieren. Die Ergebnisse

zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Eisenaufnahme zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $U = 78.000$, $Z = -1.413$, $p = 0.164$). Damit konnten zum Zeitpunkt 1 keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

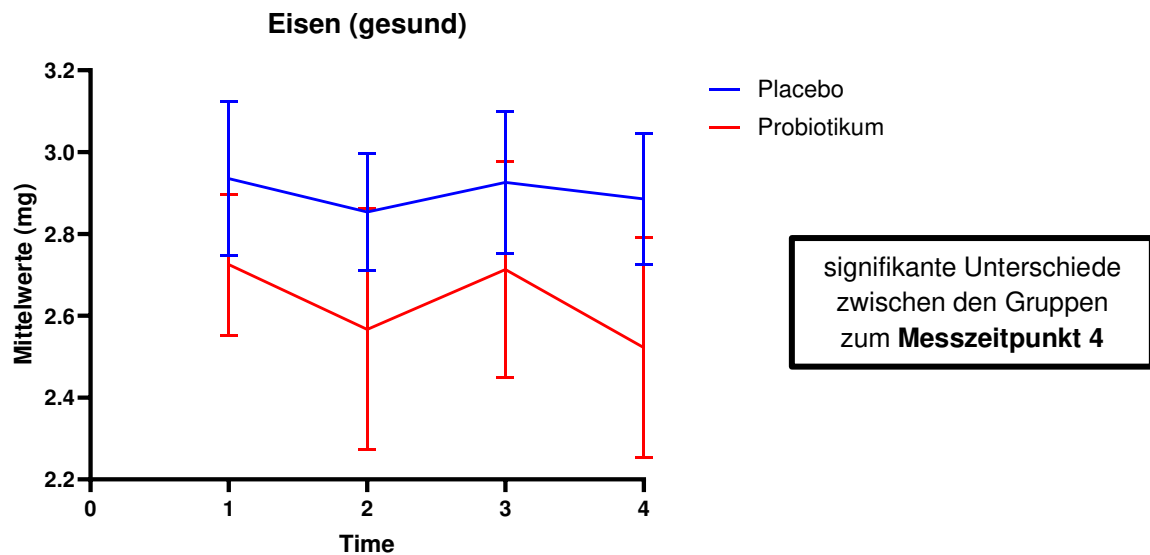


Abbildung 8: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Eisenaufnahme zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle gesunden StudienteilnehmerInnen.

Das Diagramm zeigt die Mittelwerte der Aufnahme von Eisen in der Ernährung der gesunden Teilnehmenden über die vier Messzeitpunkte. Da die Daten nicht normalverteilt waren, bezieht sich die y-Achse auf die transformierten Werte mithilfe des natürlichen Logarithmus.

3.2.8 Magnesiumaufnahme (gesunde TeilnehmerInnen)

Über die gesunden TeilnehmerInnen zeigte sich in Bezug auf die Magnesiumaufnahme durch die Ernährung keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe [$F(2.199, 61.559) = 0.47$, $p = 0.964$, $\eta^2 = 0.002$]. Es wurde auch kein signifikanter Einfluss der Zeit [$F(2.199, 61.559) = 2.155$, $p = 0.120$, $\eta^2 = 0.071$] beobachtet. Da der Mauchly-Test bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung mit $p = 0.010$ signifikant war, wurde aufgrund von Epsilon kleiner gleich 0,75 zur Korrektur der Greenhouse-Geisser-Test herangezogen. Lediglich zwischen den Gruppen konnten signifikante Effekte [$F(1, 28) = 5.805$, $p = 0.044$, $\eta^2 = 0.137$]

beschrieben werden. Die paarweisen Vergleiche mit Bonferroni-Korrektur zeigten, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen an Messzeitpunkt 2 signifikant waren ($M = 116.90$, $p = 0.048$).

Die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich der Magnesiumaufnahme zum Zeitpunkt 1 wurde untersucht. Der Shapiro-Wilk-Test ergab für eine der beiden Gruppen eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (Placebo: $p = 0.502$, Verum: $p = 0.035$). Aufgrund der nicht-normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Analyse der Unterschiede herangezogen. Die Auswertung zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($U = 69.000$, $Z = -1.788$, $p = 0.077$). Somit konnten zum Zeitpunkt 1 keine relevanten Differenzen zwischen den Gruppen festgestellt werden.

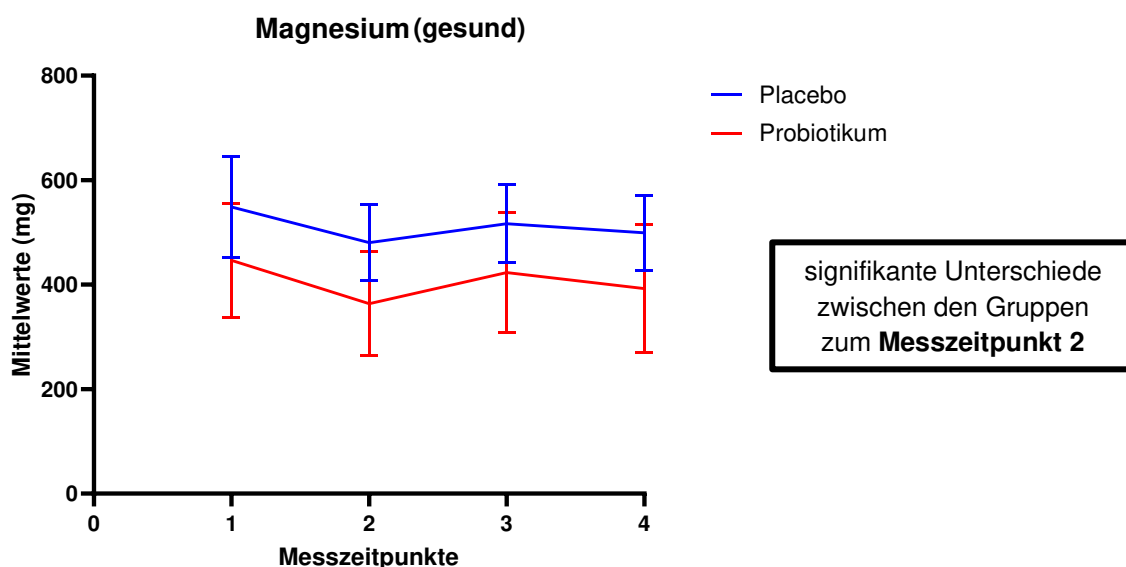


Abbildung 9: Darstellung der Unterschiede bezüglich der Ballaststoffaufnahme zu den 4 Messzeitpunkten zwischen Probiotika- und Placebogruppe über alle gesunden StudienteilnehmerInnen

Die Grafik zeigt die Mittelwerte der Magnesiumaufnahme der gesunden Probandinnen und Probanden über die vier Messzeitpunkte.

Interessanterweise konnten bei den Mikronährstoffen Eisen und Magnesium signifikante Veränderungen im Laufe der Zeit lediglich bei allen gesunden StudienteilnehmerInnen beobachtet werden.

4. Diskussion

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war es, zu untersuchen, ob eine tägliche Probiotikaeinnahme über drei Monate zu einer Änderung des Ernährungsverhaltens der StudienteilnehmerInnen führt. Die Untersuchung der insgesamt 18 ausgewählten Ernährungsparameter zeigt, dass die Mehrheit der gemessenen Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder über die Zeit hinweg aufweisen. Nur bei wenigen Variablen wie Diversität, Varietät, Magnesium, Eisen und Ballaststoffaufnahme konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Entgegen der Hypothese schnitten die TeilnehmerInnen der Placebogruppe in diesen Parametern besser ab als die Verumgruppe. Da die Gruppen vor der Intervention vergleichbar waren, ist davon auszugehen, dass diese Unterschiede erst im Verlauf der Intervention entstanden sind. So legen diese Ergebnisse nahe, dass die Intervention einen messbaren Einfluss hatte, wenngleich in einer unerwarteten Richtung. Dennoch leisten diese Ergebnisse einen wertvollen Beitrag zur Forschung, indem sie wichtige Hinweise auf die komplexe Wechselwirkung zwischen Probiotika, Mikrobiota und Ernährungsverhalten liefern.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Ballaststoffe

Über alle StudienteilnehmerInnen wie auch über alle gesunden ProbandInnen konnten signifikante Veränderungen hinsichtlich des Konsums von Ballaststoffen beobachtet werden. Die Ballaststoffaufnahme veränderte sich signifikant über die Zeit, wobei signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten 1 (vor der Intervention) und 2 (nach einer Woche) und 1 und 3 (nach vier Wochen) festgestellt wurden. Die Darstellungen der Mittelwerte im Verlauf der Zeit (siehe Abbildung 2 und 3) zwischen den beiden Gruppen deuten darauf hin, dass die Verumgruppe einen niedrigeren Ballaststoffkonsum aufweist als die Placebogruppe. Ein möglicher Erklärungsansatz für die reduzierte Ballaststoffaufnahme in der Probiotikagruppe liegt in einem verstärkten Sättigungsgefühl, das durch die Einnahme von Probiotika hervorgerufen wird. Wie bereits in Kapitel 1.5.3.3 erläutert, haben verschiedene Stämme von *Lactobacilli* und *Bifidobacteria* signifikante Auswirkungen auf Körpergewicht, BMI, Taillenumfang und Körperfett (240-246). In diesem Zusammenhang lässt sich vermuten, dass *Lactobacilli* und *Bifidobacteria* das

Sättigungsgefühl verstärken. Diese Wirkung wurde bereits in einem Review von 24 Studien bestätigt, welches einen Effekt von Probiotika auf appetitregulierende Hormone bei übergewichtigen Menschen zeigte (264). Zudem ist bekannt, dass Ballaststoffe durch die Wirkung von SCFA zu einem gesteigerten Sättigungsgefühl beitragen (siehe auch Kapitel 1.3.4 Mikrobiom und Appetitregulierung). Folglich könnte die Probiotikagruppe der StudienteilnehmerInnen ein verstärktes Sättigungsgefühl entwickelt haben, was – bewusst oder unbewusst – zu einer Reduktion des Ballaststoffkonsums führte. Darüber hinaus lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Probiotikaeinnahme die Verdauungseffizienz und Nährstoffaufnahme verbessert hat, sodass auf ballaststoffreiche Nahrungsmittel eher verzichtet wurde. Ballaststoffe haben aufgrund ihrer Wirkung von kurzkettigen Fettsäuren eine entzündungshemmende und stabilisierende Wirkung auf die Darmbarriere (55, 62, 63). Probiotika zeigen ähnliche Effekte, indem sie die Darmepithelbarriere stärken und die Funktion des Immunsystems durch die Hemmung proinflammatorischer Zytokine im Darm modulieren (228). Zudem fördern Probiotika die Aufnahme intestinaler Elektrolyte und unterstützen die Verdauung durch Fermentation von Ballaststoffen, was als Hinweis einer verbesserten Verdauungsfunktion gewertet wird (228). In Kombination mit der Wirkung von Probiotika auf die Appetitregulation könnte die Einnahme lebender Mikroorganismen daher die Abnahme der Ballaststoffaufnahme begünstigt haben. Zukünftige Studien könnten zur weiteren Forschung hinsichtlich der Sättigung zusätzlich das subjektive Sättigungsgefühl erheben.

4.1.2 Varietät & Diversität

Über alle StudienteilnehmerInnen sowie in den Untergruppen gesunder und depressiver ProbandInnen konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Varietät der Ernährung festgestellt werden. Insbesondere zeigten sich signifikante Veränderungen über alle StudienteilnehmerInnen hinweg zwischen den Gruppen zu allen Messzeitpunkten sowie bei den gesunden ProbandInnen zu den Messzeitpunkten 2 und 4, also nach einer Woche und nach drei Monaten. Bei den depressiven TeilnehmerInnen konnte sogar eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe beobachtet werden. Auch hinsichtlich der Diversität wurden signifikante Ergebnisse erzielt, wobei bei den depressiven StudienteilnehmerInnen ebenfalls eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe festgestellt wurde.

Die Mittelwerte der Varietät und Diversität über die vier Messzeitpunkte und alle Gruppen hinweg deuten darauf hin, dass die Probiotikagruppe insgesamt eine geringere Varietät und Diversität aufwies als die Placebogruppe (siehe Abbildung 4-7). Eine mögliche Erklärung für die reduzierte Varietät und Diversität der Ernährung der Probiotikagruppe könnte in der Veränderung der Darmflora aufgrund der Einnahme von lebenden Mikroorganismen liegen (228). Es ist denkbar, dass diese modifizierte Mikrobiota weniger auf eine vielfältige externe Nährstoffzufuhr angewiesen ist, was möglicherweise zu einer Reduktion der Nahrungsvielfalt geführt hat. Eine alternative Erklärung könnte sein, dass sich durch die Einnahme von Probiotika Nahrungsmittelpräferenzen oder Verträglichkeiten verändert haben (siehe Kapitel 1.5.3.4).

4.1.3 Eisen

Interessanterweise wurden signifikante Unterschiede beim Mikronährstoff Eisen ausschließlich bei den gesunden TeilnehmerInnen der Studie am Testzeitpunkt 4 – nach drei Monaten – zwischen der Probiotika- und Placebogruppe festgestellt. Wiederrum zeigte sich die Probiotikagruppe mit niedrigeren Mittelwerten der Eisenaufnahme zu den unterschiedlichen Zeitpunkten im Vergleich zur Placebogruppe (siehe Abbildung 8). Ein Grund für den reduzierten Konsum von eisenhaltigen Lebensmitteln der gesunden ProbandInnen der Probiotikagruppe könnte die effizientere Eisenabsorption sein. Beispielsweise fördert *L. acidophilus* nicht nur die Absorption von Eisen, sondern steigert auch signifikant die Ferritinwerte in Darmepithelzellen (258). Ebenso haben Untersuchungen gezeigt, dass *L. plantarum* die Bioverfügbarkeit von Eisen deutlich verbessert. Durch die Senkung des pH-Werts im Darm – ein Effekt, der unter anderem auf die Produktion von Milchsäure durch *Lactobacilli* zurückzuführen ist – wird die Aufnahme von Mineralstoffen, einschließlich Eisen, durch die erleichterte Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+} , optimiert (266-268). Dadurch erfolgt eine vermehrte Eisenresorption bereits in den oberen Abschnitten des Dünndarms, sodass weniger ungenutztes Eisen in die tieferen Darmregionen gelangt, wo es mit eisenabhängigen, potenziell pathologischen Mikroben wie *Salmonella* und *Staphylococcus* interagieren könnte. Diese Mikroorganismen benötigen Eisen, um zu wachsen und synthetisieren Siderophore, die ihnen einen Selektionsvorteil gegenüber vorteilhaften *Bifidobacteria* und *Lactobacilli* verschaffen, wenn viel unresorbiertes Eisen

vorhanden ist (261). Folglich könnte die verbesserte Eisenaufnahme durch Probiotika dazu führen, dass der Körper seinen Eisenbedarf bereits mit geringeren Mengen an eisenhaltigen Lebensmitteln deckt. Darüber hinaus kann die Vermehrung von potenziell pathogenen Keimen durch überschüssiges Eisen im Dickdarm vermindert werden.

4.1.4 Magnesium

Auch bei dem Mikronährstoff Magnesium wurden nur über alle gesunden TeilnehmerInnen der Studie zum Zeitpunkt 2, also nach einer Woche Probiotikaeinnahme, signifikante Unterschiede zwischen der Placebo- und Probiotikagruppe beobachtet. Ein Erklärungsansatz, warum die Teilnehmenden der Probiotikagruppe weniger magnesiumreich gegessen haben, könnte – ähnlich wie bei dem Mikronährstoff Eisen – die effizientere Nährstoffaufnahme durch die Erniedrigung des pH-Werts im Darm durch die Anwesenheit von vorteilhaften *Lactobacilli* und *Bifidobacteria* sein (266-268). Darüber hinaus könnte wiederum die allgemeine Verdauungsfunktion durch die antiinflammatorischen und stabilisierenden Effekte der *Bifidobacteria* und *Lactobacilli* auf die Darmbarriere verbessert und so die Adsorption von Magnesium optimiert und im Zuge dessen die der Konsum magnesiumhaltiger Lebensmittel beeinflusst worden sein (229).

4.2 Limitationen

Bei der Interpretation der Studienergebnisse müssen einige Limitationen und mögliche Fehlerquellen berücksichtigt werden, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen könnten. Die Auswahl von nur vier Testzeitpunkten, einschließlich der Baseline, könnte nicht ausreichend repräsentativ sein, um Veränderungen des Ernährungsverhaltens über einen Zeitraum von drei Monaten zu untersuchen. Zusätzliche Messzeitpunkte könnten ein detaillierteres und aussagekräftigeres Bild der Intervention liefern. Ein hoher Umfang an Testzeitpunkten kann jedoch andererseits die Compliance der Teilnehmenden beeinträchtigen. Dies hätte voraussichtlich zu einer weiteren Reduktion der Stichprobengröße geführt, da der zeitliche und organisatorische Aufwand für die Probandinnen erheblich angestiegen wäre, insbesondere für PatientInnen mit Major Depression. Eine weitere Herausforderung stellt das selbständige Ausfüllen der Ernährungsprotokolle durch

die StudienteilnehmerInnen dar. Dabei bleibt die Frage offen, wie genau und sorgfältig diese ausgefüllt wurden. Es ist möglich, dass einige ProbandInnen Schwierigkeiten hatten, ihre tatsächliche Nahrungsaufnahme präzise und vollständig anzugeben. Gründe dafür könnten Scham oder schlechtes Gewissen in Bezug auf bestimmte Lebensmittel sein. Besonders bei den depressiven TeilnehmerInnen könnten zusätzliche Faktoren wie Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwächen, negative Gedanken oder Selbstzweifel die Qualität der erfassten Daten beeinträchtigt haben. Ferner sollten entgegen eines tatsächlichen Probiotikaeffekts auch weitere psychologische Faktoren durch das Studiensetting in Betracht gezogen werden. So könnten soziale Erwünschtheitseffekte die Angaben beeinflusst haben. Einige StudienteilnehmerInnen könnten dazu geneigt gewesen sein, ihre Ernährung „gesünder“ darzustellen, als sie tatsächlich war, um den vermeintlichen Erwartungen der Forschenden zu entsprechen. Darüber hinaus könnte es zu einem Hawthorne-Effekt gekommen sein, bei dem sich die TeilnehmerInnen aufgrund des Bewusstseins über ihre Studienteilnahme und die damit verbundene Beobachtung nicht mehr natürlich verhalten, sondern ihr Verhalten – und im Rahmen dieser Studie – ihre Ernährungsweise unbewusst angepasst haben (262).

Abschließend ist noch die fehlende Erhebung von Nahrungsergänzungsmitteln als mögliche Fehlerquelle zu sehen. Aufgrund der unzureichenden Dokumentation durch viele TeilnehmerInnen, insbesondere fehlende Angaben zu Marke, Inhaltsstoffen oder genauer Dosierung der eingenommenen Nahrungsergänzungsmittel, konnten diese in der Erfassung nicht berücksichtigt werden. Dies könnte zu einem systematischen Bias geführt haben, da eine Gruppe der TeilnehmerInnen möglicherweise im Verlauf der Zeit stärker motiviert gewesen sein könnte, Nahrungsergänzungsmittel einzunehmen als die andere. Da nicht erfasst wurde, wer welche Nahrungsergänzungsmittel eingenommen hat, könnte auch die Variabilität der Nährstoffaufnahme innerhalb der Gruppen unterschätzt worden sein. Dies könnte auch dazu geführt haben, dass signifikante Unterschiede maskiert und nicht erkannt werden konnten.

Quellenverzeichnis

1. Haub C. How many people have ever lived on earth? *Population Today*. 1995;23(2):4-5.
2. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73. Published 2017 Apr 8. doi:10.1186/s12967-017-1175-y
3. Putz JC, Wagner-Skacel J, Lackner S, Mörkl S. Untersuchung des Einflusses von Probiotika auf das Ernährungsverhalten bei Major Depression. *Ernährung aktuell*. 2024; Ausgabe 1.
4. Stallmach A, Vehreschild MJGT, editors. *Mikrobiom: Wissensstand und Perspektiven*. De Gruyter; 2016. doi:10.1515/9783110454352
5. Umek W. Das urogenitale Mikrobiom und seine Bedeutung für den weiblichen Harntrakt. *J Urol Urogynäkol AT*. 2019;26:20-22. doi:10.1007/s41972-019-0063-5
6. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol*. 2009;587(Pt 17):4153-4158. doi:10.1113/jphysiol.2009.174136
7. Streit WR, Schmitz RA. Metagenomics—the key to the uncultured microbes. *Curr Opin Microbiol*. 2004;7(5):492-498.
8. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786-5805. doi:10.3390/nu6125786
9. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(11):5088-5090. doi:10.1073/pnas.74.11.5088
10. Baron S, ed. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
11. Pengo. Biologische Klassifikation [Internet]. Wikimedia Commons; 2006. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Biological_classification_de.svg
12. Maheshwari DK. *A Textbook of Microbiology*: S. Chand & Company Limited; 1999.
13. Vaccari DA, Strom PF, Alleman JE. *Environmental Biology for Engineers and Scientists*. John Wiley & Sons, Inc; 2006. doi:10.1002/0471741795
14. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-563. doi:10.1038/nature12820

15. Yang L, Li A, Wang Y, Zhang Y. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):35. doi:10.1038/s41392-022-01304-4
16. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta.* 2015;451(Pt A):97-102. doi:10.1016/j.cca.2015.01.003
17. Symbiopharm GmbH. Die Diversität des Darmmikrobioms [Internet]. Aufgerufen am 01.07.2024. <https://www.symbiopharm.de/fachkreise/mikrobiom-aktuell/die-diversitaet-des-darmmikrobioms>
18. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591
19. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Petito V, et al. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut Pathog.* 2013;5:23. doi:10.1186/1757-4749-5-23
20. Mörtl S, Wagner-Skacel J, Lahousen T, et al. The role of nutrition and the gut-brain axis in psychiatry: a review of the literature. *Neuropsychobiology.* 2018; Advance online publication. doi:10.1159/000492834
21. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
22. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449(7164):804-810. doi:10.1038/nature06244
23. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326(5960):1694-1697. doi:10.1126/science.1177486
24. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-230. doi:10.1038/nature11550
25. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens.* 2014;3(3):769-790. doi:10.3390/pathogens3030769
26. Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, Ferraz LFC, Darrieux M, Parisotto TM. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes.* 2018;14(8):501-509. doi:10.1089/chi.2018.0040
27. Akagawa S, Tsuji S, Onuma C, et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):132-139. doi:10.1159/000496427

28. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun.* 2019;10(1):4997. doi:10.1038/s41467-019-13014-7
29. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
30. Stokholm J, Thorsen J, Blaser MJ, et al. Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2020;12(569):eaax9929. doi:10.1126/scitranslmed.aax9929
31. Stallmach A, Vehreschild MJGT, editors. *Mikrobiom: Wissensstand und Perspektiven.* De Gruyter; 2016:50 ff.
32. Chong HY, Tan LT, Law JW, et al. Exploring the potential of human milk and formula milk on infants' gut and health. *Nutrients.* 2022;14(17):3554. doi:10.3390/nu14173554
33. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177. doi:10.1371/journal.pbio.0050177
34. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl 1):4578-4585. doi:10.1073/pnas.1000081107
35. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488(7410):178-184. doi:10.1038/nature11319
36. Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, et al. Development of gut microbiota in the first 1000 days after birth and potential interventions. *Nutrients.* 2023;15(16):3647. doi:10.3390/nu15163647
37. Bharti R, Grimm DG. Current challenges and best-practice protocols for microbiome analysis. *Brief Bioinform.* 2021;22(1):178-193. doi:10.1093/bib/bbz155
38. Shalon D, Culver RN, Grembi JA, et al. Profiling the human intestinal environment under physiological conditions. *Nature.* 2023;617(7961):581-591. doi:10.1038/s41586-023-05989-7
39. Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis. *Annu Rev Med.* 2022;73:439-453. doi:10.1146/annurev-med-042320-014032
40. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203-209.

41. Fan S, Guo W, Xiao D, et al. Microbiota-gut-brain axis drives overeating disorders. *Cell Metab.* 2023;35(11):2011-2027.e7. doi:10.1016/j.cmet.2023.09.005
42. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. 10th fully revised edition. Stuttgart, Germany: Thieme; 2023. doi:10.1055/b000000639
43. Buey B, Forcén A, Grasa L, Layunta E, Mesonero JE, Latorre E. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids: Novel Regulators of Intestinal Serotonin Transporter. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1085. Published 2023 Apr 26. doi:10.3390/life13051085
44. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. Published 2020 Jan 31. doi:10.3389/fendo.2020.00025
45. Dicks LMT. Our Mental Health Is Determined by an Intrinsic Interplay between the Central Nervous System, Enteric Nerves, and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):38. Published 2023 Dec 19. doi:10.3390/ijms25010038
46. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
47. Jones MP, Dillely JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(2):91-103. doi:10.1111/j.1365-2982.2005.00730.x
48. Savulescu-Fiedler I, Gurghean AL, Siliste RN. The complex involvement of the digestive tract in human defense behavior - structural and functional arguments. *J Med Life.* 2022;15(9):1081-1089. doi:10.25122/jml-2022-0096
49. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1130689. Published 2023 Jun 19. doi:10.3389/fendo.2023.1130689
50. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(8):453-466. Published 2011 Jul 13. doi:10.1038/nrn3071
51. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805-820. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022
52. Mittal R, Debs LH, Patel AP, et al. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2359-2372. doi:10.1002/jcp.25518
53. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24420. doi:10.1002/jcla.24420

54. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-148. Published 2018 Apr 12. doi:10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
55. Montagnani M, Bottalico L, Potenza MA, et al. The Crosstalk between Gut Microbiota and Nervous System: A Bidirectional Interaction between Microorganisms and Metabolome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10322. Published 2023 Jun 19. doi:10.3390/ijms241210322
56. Liu L, Huh JR, Shah K. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *EBioMedicine*. 2022;77:103908. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103908
57. La Torre D, Van Oudenhove L, Vanuytsel T, Verbeke K. Psychosocial stress-induced intestinal permeability in healthy humans: What is the evidence?. *Neurobiol Stress*. 2023;27:100579. Published 2023 Oct 6. doi:10.1016/j.ynstr.2023.100579
58. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392. Published 2015 Oct 14. doi:10.3389/fncel.2015.00392
59. Ballini A, Dipalma G, Isacco CG, et al. Oral Microbiota and Immune System Crosstalk: A Translational Research. *Biology (Basel)*. 2020;9(6):131. Published 2020 Jun 16. doi:10.3390/biology9060131
60. Ghosh S, Pramanik S. Structural diversity, functional aspects and future therapeutic applications of human gut microbiome. *Arch Microbiol*. 2021;203(9):5281-5308. doi:10.1007/s00203-021-02516-y
61. Isacco CG, Ballini A, De Vito D, et al. Rebalancing the Oral Microbiota as an Efficient Tool in Endocrine, Metabolic and Immune Disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(5):777-784. doi:10.2174/1871530320666200729142504
62. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021;80(1):37-49. doi:10.1017/S0029665120006916
63. Glowacki RWP, Pudlo NA, Tuncil Y, et al. A Ribose-Scavenging System Confers Colonization Fitness on the Human Gut Symbiont *Bacteroides thetaiotaomicron* in a Diet-Specific Manner. *Cell Host Microbe*. 2020;27(1):79-92.e9. doi:10.1016/j.chom.2019.11.009
64. Wegierska AE, Charitos IA, Topi S, Potenza MA, Montagnani M, Santacroce L. The Connection Between Physical Exercise and Gut Microbiota: Implications for Competitive Sports Athletes. *Sports Med*. 2022;52(10):2355-2369. doi:10.1007/s40279-022-01696-x

65. Santacroce L, Man A, Charitos IA, Haxhirexha K, Topi S. Current knowledge about the connection between health status and gut microbiota from birth to elderly. A narrative review. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(6):135-148. doi:10.52586/4930
66. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(2):121-131. doi:10.1038/nrmicro1817
67. Shortt C, Hasselwander O, Meynier A, et al. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):25-49. doi:10.1007/s00394-017-1546-4
68. Riesbeck S, Petruschke H, Rolle-Kampczyk U, et al. Adaptation and Resistance: How *Bacteroides thetaiotaomicron* Copes with the Bisphenol A Substitute Bisphenol F. *Microorganisms*. 2022;10(8):1610. Published 2022 Aug 9. doi:10.3390/microorganisms10081610
69. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3837-3850. doi:10.3748/wjg.v27.i25.3837
70. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102
71. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi:10.1038/nature05414
72. Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, Ferraz LFC, Darrieux M, Parisotto TM. Childhood obesity and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota: A Systematic Review. *Child Obes*. 2018;14:501–509.
73. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):120. Published 2017 May 22. doi:10.1186/s12866-017-1027-1
74. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2365-2370. doi:10.1073/pnas.0812600106
75. Waters JL, Ley RE. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biol*. 2019;17(1):83. Published 2019 Oct 28. doi:10.1186/s12915-019-0699-4
76. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP, Rosado EL, Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1607-1614. doi:10.1038/ijo.2017.161

77. Waldram A, Holmes E, Wang Y, et al. Top-down systems biology modeling of host metabotype-microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res.* 2009;8(5):2361-2375. doi:10.1021/pr8009885
78. Million M, Maraninchi M, Henry M, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii* [retracted in: *Int J Obes (Lond)*. 2024 Oct;48(10):1516. doi: 10.1038/s41366-024-01595-3.]. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):817-825. doi:10.1038/ijo.2011.153
79. Moreno-Navarrete JM, Serino M, Blasco-Baque V, et al. Gut Microbiota Interacts with Markers of Adipose Tissue Browning, Insulin Action and Plasma Acetate in Morbid Obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(3):10.1002/mnfr.201700721. doi:10.1002/mnfr.201700721
80. Gulati G, Mulryan D. [Review of the book *The Psychobiotic Revolution: Mood, Food and the New Science of the Gut-Brain Connection*, eds. Anderson SC, Cryan JF, Dinan T; National Geographic; 2017]. *Irish J Psychol Med.* 2018;38(3):n.p. doi:10.1017/ipm.2018.26
81. The Treatment of Melancholia. *Hospital (Lond 1886)*. 1901;30(780):376.
82. Bested AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I - autointoxication revisited. *Gut Pathog.* 2013;5(1):5. Published 2013 Mar 18. doi:10.1186/1757-4749-5-5
83. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(1):37-52. doi:10.1093/ijnp/pyy067
84. Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think. *Cureus.* 2020;12(8):e9966. Published 2020 Aug 23. doi:10.7759/cureus.9966
85. Zimmermann-Rösner A, Prehn-Kristensen A. The Microbiome in Child and Adolescent Psychiatry. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie.* 2024;52(4):213-226. doi:10.1024/1422-4917/a000965
86. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:541. Published 2020 Jun 10. doi:10.3389/fpsy.2020.00541
87. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;48:186-194. doi:10.1016/j.bbi.2015.03.016
88. Andreo-Martínez P, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Meca J, Veas A, Martínez-González AE. A Meta-analysis of Gut Microbiota in Children with Autism. *J Autism Dev Disord.* 2022;52(3):1374-1387. doi:10.1007/s10803-021-05002

89. Song W, Zhang M, Teng L, Wang Y, Zhu L. Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Microbiol.* 2022;71(4):10.1099/jmm.0.001510. doi:10.1099/jmm.0.001510
90. Kedem S, Yust-Katz S, Carter D, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and gastrointestinal morbidity in a large cohort of young adults. *World J Gastroenterol.* 2020;26(42):6626-6637. doi:10.3748/wjg.v26.i42.6626
91. Yap CX, Henders AK, Alvares GA, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations [published correction appears in *Cell*. 2024 Jan 18;187(2):495-510. doi: 10.1016/j.cell.2023.12.001.]. *Cell.* 2021;184(24):5916-5931.e17. doi:10.1016/j.cell.2021.10.015
92. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One.* 2009;4(9):e7125. Published 2009 Sep 23. doi:10.1371/journal.pone.0007125
93. Borgo F, Riva A, Benetti A, et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179739. Published 2017 Jun 21. doi:10.1371/journal.pone.0179739
94. Mack I, Cuntz U, Grämer C, et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Sci Rep.* 2016;6:26752. Published 2016 May 27. doi:10.1038/srep26752
95. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli* [retracted in: *Int J Obes (Lond)*. 2024 Sep;48(9):1356. doi: 10.1038/s41366-024-01557-9.]. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1460-1466. doi:10.1038/ijo.2013.20
96. de Clercq NC, Frissen MN, Davids M, Groen AK, Nieuwdorp M. Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight following Clinical Recovery from Anorexia Nervosa. *Psychother Psychosom.* 2019;88(1):58-60. doi:10.1159/000495044
97. Jones GH, Vecera CM, Pinjari OF, Machado-Vieira R. Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):45. Published 2021 Jun 11. doi:10.1186/s12929-021-00742-6
98. Huang TT, Lai JB, Du YL, Xu Y, Ruan LM, Hu SH. Current Understanding of Gut Microbiota in Mood Disorders: An Update of Human Studies. *Front Genet.* 2019;10:98. Published 2019 Feb 19. doi:10.3389/fgene.2019.00098
99. Han H, Yi B, Zhong R, et al. From gut microbiota to host appetite: gut microbiota-derived metabolites as key regulators. *Microbiome.* 2021;9(1):162. Published 2021 Jul 20. doi:10.1186/s40168-021-01093-y

100. Kilpeläinen TO, Carli JF, Skowronski AA, et al. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nat Commun.* 2016;7:10494. Published 2016 Feb 1. doi:10.1038/ncomms10494
101. Park S, Aintablian A, Coupe B, Bouret SG. The endoplasmic reticulum stress-autophagy pathway controls hypothalamic development and energy balance regulation in leptin-deficient neonates. *Nat Commun.* 2020;11(1):1914. Published 2020 Apr 20. doi:10.1038/s41467-020-15624-y
102. Rasmussen BA, Breen DM, Duca FA, et al. Jejunal leptin-PI3K signaling lowers glucose production [published correction appears in *Cell Metab.* 2014 Mar 4;19(3):548]. *Cell Metab.* 2014;19(1):155-161. doi:10.1016/j.cmet.2013.11.014
103. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut.* 2000;47(2):178-183. doi:10.1136/gut.47.2.178
104. Banks WA. The blood-brain barrier as an endocrine tissue. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(8):444-455. doi:10.1038/s41574-019-0213-7
105. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005;434(7032):514-520. doi:10.1038/nature03398
106. Yang Y, van der Klaauw AA, Zhu L, et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):1718. Published 2019 Apr 12. doi:10.1038/s41467-019-08737-6
107. Xu J, Bartolome CL, Low CS, et al. Genetic identification of leptin neural circuits in energy and glucose homeostases. *Nature.* 2018;556(7702):505-509. doi:10.1038/s41586-018-0049-7
108. Cedernaes J, Huang W, Ramsey KM, et al. Transcriptional Basis for Rhythmic Control of Hunger and Metabolism within the AgRP Neuron. *Cell Metab.* 2019;29(5):1078-1091.e5. doi:10.1016/j.cmet.2019.01.023
109. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-546. doi:10.1038/nature12506
110. Panaro BL, Tough IR, Engelstoft MS, et al. The melanocortin-4 receptor is expressed in enteroendocrine L cells and regulates the release of peptide YY and glucagon-like peptide 1 in vivo. *Cell Metab.* 2014;20(6):1018-1029. doi:10.1016/j.cmet.2014.10.004
111. Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment. *Trends Mol Med.* 2019;25(2):136-148. doi:10.1016/j.molmed.2018.12.002

112. Suarez AN, Liu CM, Cortella AM, Noble EE, Kanoski SE. Ghrelin and Orexin Interact to Increase Meal Size Through a Descending Hippocampus to Hindbrain Signaling Pathway. *Biol Psychiatry*. 2020;87(11):1001-1011. doi:10.1016/j.biopsych.2019.10.012
113. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, et al. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1983-1993. doi:10.1172/JCI25811
114. Schalla MA, Stengel A. Effects of microbiome changes on endocrine ghrelin signaling - A systematic review. *Peptides*. 2020;133:170388. doi:10.1016/j.peptides.2020.170388
115. Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534(7606):213-217. doi:10.1038/nature18309
116. Torres-Fuentes C, Golubeva AV, Zhdanov AV, et al. Short-chain fatty acids and microbiota metabolites attenuate ghrelin receptor signaling. *FASEB J*. 2019;33(12):13546-13559. doi:10.1096/fj.201901433R
117. Martín-Núñez GM, Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy Affect the Gut Microbiota and Ghrelin Levels. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:712908. Published 2021 Aug 12. doi:10.3389/fmed.2021.712908
118. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*. 2012;151(2):119-128. doi:10.1093/jb/mvr134
119. Gajewska A, Strzelecki D, Gawlik-Kotelnicka O. Ghrelin as a Biomarker of "Immunometabolic Depression" and Its Connection with Dysbiosis. *Nutrients*. 2023;15(18):3960. Published 2023 Sep 13. doi:10.3390/nu15183960
120. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214. doi:10.1126/science.1241214
121. Schéle E, Grahnmemo L, Anesten F, Hallén A, Bäckhed F, Jansson JO. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system. *Endocrinology*. 2013;154(10):3643-3651. doi:10.1210/en.2012-2151
122. White PJ, Newgard CB. Branched-chain amino acids in disease. *Science*. 2019;363(6427):582-583. doi:10.1126/science.aav0558
123. Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med*. 2015;21(12):1497-1501. doi:10.1038/nm.3994

124. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun.* 2018;9(1):2872. Published 2018 Jul 20. doi:10.1038/s41467-018-05336-9
125. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:102590. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051
126. Yang H, Yang M, Fang S, et al. Evaluating the profound effect of gut microbiome on host appetite in pigs. *BMC Microbiol.* 2018;18(1):215. Published 2018 Dec 14. doi:10.1186/s12866-018-1364-8
127. Liu JL, Segovia I, Yuan XL, Gao ZH. Controversial Roles of Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) on Pancreatic β -Cell Growth and Insulin Secretion. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):910. Published 2020 Jan 30. doi:10.3390/ijms21030910
128. Iwasaki Y, Sendo M, Dezaki K, et al. GLP-1 release and vagal afferent activation mediate the beneficial metabolic and chronotherapeutic effects of D-allulose. *Nat Commun.* 2018;9(1):113. Published 2018 Jan 9. doi:10.1038/s41467-017-02488-y
129. Song Y, Koehler JA, Baggio LL, Powers AC, Sandoval DA, Drucker DJ. Gut-Proglucagon-Derived Peptides Are Essential for Regulating Glucose Homeostasis in Mice. *Cell Metab.* 2019;30(5):976-986.e3. doi:10.1016/j.cmet.2019.08.009
130. Gero D, Steinert RE, Hosa H, Cummings DE, Bueter M. Appetite, Glycemia, and Entero-Insular Hormone Responses Differ Between Oral, Gastric-Remnant, and Duodenal Administration of a Mixed-Meal Test After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Diabetes Care.* 2018;41(6):1295-1298. doi:10.2337/dc17-2515
131. Lu VB, Rievaj J, O'Flaherty EA, et al. Adenosine triphosphate is co-secreted with glucagon-like peptide-1 to modulate intestinal enterocytes and afferent neurons. *Nat Commun.* 2019;10(1):1029. Published 2019 Mar 4. doi:10.1038/s41467-019-09045-9
132. Rangwala SM, D'Aquino K, Zhang YM, et al. A Long-Acting PYY₃₋₃₆ Analog Mediates Robust Anorectic Efficacy with Minimal Emesis in Nonhuman Primates. *Cell Metab.* 2019;29(4):837-843.e5. doi:10.1016/j.cmet.2019.01.017
133. Lerche S, Brock B, Rungby J, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits blood-brain glucose transfer in humans. *Diabetes.* 2008;57(2):325-331. doi:10.2337/db07-1162
134. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;1(6):6ra14. doi:10.1126/scitranslmed.3000322

135. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-108. doi:10.1126/science.1208344
136. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691-14696. doi:10.1073/pnas.1005963107
137. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-563. doi:10.1038/nature12820
138. González-Rodríguez I, Ruiz L, Gueimonde M, Margolles A, Sánchez B. Factors involved in the colonization and survival of bifidobacteria in the gastrointestinal tract. *FEMS Microbiol Lett*. 2013;340(1):1-10. doi:10.1111/1574-6968.12056
139. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. 2010;464(7290):908-912. doi:10.1038/nature08937
140. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691-14696. doi:10.1073/pnas.1005963107
141. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays*. 2014;36(10):940-949. doi:10.1002/bies.201400071
142. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008;3(4):213-223. doi:10.1016/j.chom.2008.02.015
143. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-108. doi:10.1126/science.1344
144. Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL. Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. *J Nutr*. 1975;105(7):878-884. doi:10.1093/jn/105.7.878
145. Drasar BS, Crowther JS, Goddard P, et al. The relation between diet and the gut microflora in man. *Proc Nutr Soc*. 1973;32(2):49-52. doi:10.1079/pns19730014
146. Mitsuoka T. Einfluss der Ernährung auf die Darmflora [The effect of nutrition on intestinal flora]. *Nahrung*. 1984;28(6-7):619-625. doi:10.1002/food.19840280616
147. Park JE, Seo JE, Lee JY, Kwon H. Distribution of Seven N-Nitrosamines in Food [published correction appears in Toxicol Res. 2018 Oct;34(4):371. doi:

10.5487/TR.2018.34.4.371.J. *Toxicol Res.* 2015;31(3):279-288.
doi:10.5487/TR.2015.31.3.279

148. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(2):216-223. doi:10.1038/ijo.2012.33

149. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1323-1334. doi:10.3945/ajcn.111.027847

150. Bialonska D, Ramnani P, Kasimsetty SG, Muntha KR, Gibson GR, Ferreira D. The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota. *Int J Food Microbiol*. 2010;140(2-3):175-182. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.038

151. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-3057. doi:10.2337/db10-0253

152. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Murri M, et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *J Lipid Res*. 2012;53(5):973-978. doi:10.1194/jlr.P020909

153. Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002-2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):73-81. doi:10.1002/dmrr.2672

154. Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(3):360-368. doi:10.6133/apjcn.2014.23.3.16

155. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812-1821. doi:10.1136/gutjnl-2015-309957

156. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181-186. doi:10.1038/nature13793

157. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health*. 1997;6(1):49-62. doi:10.1089/jwh.1997.6.49

158. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1113-1124. doi:10.1079/PHN2002394

159. Campbell TC, Parpia B, Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. *Am J Cardiol.* 1998;82(10B):18T-21T. doi:10.1016/s0002-9149(98)00718-8
160. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial) [published correction appears in *BMC Med.* 2018 Dec 28;16(1):236. doi: 10.1186/s12916-018-1220-6.]. *BMC Med.* 2017;15(1):23. Published 2017 Jan 30. doi:10.1186/s12916-017-0791-y
161. Schneider. Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Springer; 2017.
162. Berger M. Psychische Erkrankungen. 6th ed. Elsevier, Urban & Fischer Verlag; 2018.
163. Mörkl S. Können wir eine Depression auch mit Ernährung beeinflussen? *Erährungs Umschau.* 2024;71(1):M28-M34. doi:10.4455/eu.2024.003
164. Biesalski HK, Grimm P. Ernährungsmedizin. 5th ed. Thieme; 2017.
165. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Depressionsbericht Österreich. Sozialministerium; Aufgerufen am 01.07.2024. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Psychische-Gesundheit/Depressionsbericht-%C3%96sterreich.html>
166. Mörkl S, Várnagy A. Ernährung für die Psyche: Das Kochbuch. Riva Verlag; 2023.
167. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, Castle D, Dash S, Mihalopoulos C, Chatterton ML, Brazionis L, Dean OM, Hodge AM, Berk M. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med.* 2017 Jan 30;15(1):23.
168. Adjibade M, Julia C, Allès B, Touvier M, Lemogne C, Srour B, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, Kesse-Guyot E. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Med.* 2019 Apr 15;17(1):78.
169. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies [published correction appears in *Mol Psychiatry.* 2019 Jul;24(7):1094. doi: 10.1038/s41380-018-0299-7.] [published correction appears in *Mol Psychiatry.* 2021 Jul;26(7):3657. doi: 10.1038/s41380-021-01056-7.]. *Mol Psychiatry.* 2019;24(7):965-986. doi:10.1038/s41380-018-0237-8
170. Firth J, Marx W, Dash S, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [published correction appears in *Psychosom Med.* 2020 Jun;82(5):536. doi:

10.1097/PSY.0000000000000807.] [published correction appears in *Psychosom Med.* 2021 Feb-Mar 01;83(2):196. doi: 10.1097/PSY.0000000000000914.]. *Psychosom Med.* 2019;81(3):265-280. doi:10.1097/PSY.0000000000000673

171. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry.* 2022;23(6):424-455. doi:10.1080/15622975.2021.2013041

172. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron.* 2019;102(1):75-90. doi:10.1016/j.neuron.2019.03.013

173. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry.* 2017;81(10):886-897. doi:10.1016/j.biopsych.2016.05.005

174. Cabral LQT, Ximenez JA, Moreno KGT, Fernandes R. Probiotics have minimal effects on appetite-related hormones in overweight or obese individuals: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2021 Apr;40(4):1776-1787. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.028. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33143930.

175. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE). DGE-Leitlinie Kohlenhydrate [PDF]. Deutsche Gesellschaft für Ernährung; aufgerufen am 01.07.2024. https://www.dge.de/fileadmin/dok/wissenschaft/leitlinien/kohlenhydrate/DGE-Leitlinie-KH-ohne-Anhang_Tabellen.pdf

176. Ortega MA, Fraile-Martínez Ó, García-Montero C, et al. Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder. *Nutrients.* 2022;14(15):3099. Published 2022 Jul 28. doi:10.3390/nu14153099

177. Lemmens SG, Born JM, Martens EA, Martens MJ, Westerterp-Plantenga MS. Influence of consumption of a high-protein vs. high-carbohydrate meal on the physiological cortisol and psychological mood response in men and women. *PLoS One.* 2011;6(2):e16826. Published 2011 Feb 3. doi:10.1371/journal.pone.0016826

178. Castro A, Gili M, Visser M, et al. Soft Drinks and Symptoms of Depression and Anxiety in Overweight Subjects: A Longitudinal Analysis of an European Cohort. *Nutrients.* 2023;15(18):3865. Published 2023 Sep 5. doi:10.3390/nu15183865

179. Zhang L, Sun H, Liu Z, Yang J, Liu Y. Association between dietary sugar intake and depression in US adults: a cross-sectional study using data from the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2018. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):110. Published 2024 Feb 8. doi:10.1186/s12888-024-05531-7

180. Knüppel A, Shipley MJ, Llewellyn CH, Brunner EJ. Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression: prospective findings from the Whitehall II study. *Sci Rep*. 2017;7(1):6287. Published 2017 Jul 27. doi:10.1038/s41598-017-05649-7
181. Li Y, Lv MR, Wei YJ, et al. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017;253:373-382. doi:10.1016/j.psychres.2017.04.020
182. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. DGE Ernährungskreis [Internet]. Aufgerufen am 01.07.2024. <https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/gut-essen-und-trinken/dge-ernaehrungskreis/>
183. Sheikhi A, Siassi F, Djazayeri A, Guilani B, Azadbakht L. Plant and animal protein intake and its association with depression, anxiety, and stress among Iranian women. *BMC Public Health*. 2023;23(1):161. Published 2023 Jan 24. doi:10.1186/s12889-023-15100-4
184. Liao Y, Xie B, Zhang H, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis [published correction appears in *Transl Psychiatry*. 2021 Sep 7;11(1):465. doi: 10.1038/s41398-021-01582-6.]. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):190. Published 2019 Aug 5. doi:10.1038/s41398-019-0515-5
185. Borsini A, Nicolaou A, Camacho-Muñoz D, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. *Mol Psychiatry*. 2021;26(11):6773-6788. doi:10.1038/s41380-021-01160-8
186. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, et al. People with schizophrenia and depression have a low omega-3 index. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016;110:42-47. doi:10.1016/j.plefa.2016.05.007
187. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci*. 2019;22(7):474-487. doi:10.1080/1028415X.2017.1411320
188. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Fett – essenzielle Fettsäuren [Internet]. Aufgerufen am 01.07.2024. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/fett-essenzielle-fettsaeuren/>
189. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:313570. doi:10.1155/2014/313570
190. Nunes EV. Alcohol and the Etiology of Depression. *Am J Psychiatry*. 2023;180(3):179-181. doi:10.1176/appi.ajp.20230004

191. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:313570. doi:10.1155/2014/313570
192. Abi-Dargham A, Krystal JH, Anjilvel S, et al. Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and [123I]iomazenil. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1550-1555. doi:10.1176/ajp.155.11.1550
193. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature*. 1997;389(6649):385-389. doi:10.1038/38738
194. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):332-340. doi:10.1176/ajp.152.3.332
195. Visontay R, Sunderland M, Slade T, Wilson J, Mewton L. Are there non-linear relationships between alcohol consumption and long-term health?: a systematic review of observational studies employing approaches to improve causal inference. *BMC Med Res Methodol*. 2022;22(1):16. Published 2022 Jan 14. doi:10.1186/s12874-021-01486-5
196. Serefko A, Szopa A, Poleszak E. Magnesium and depression. *Magnes Res*. 2016;29(3):112-119. doi:10.1684/mrh.2016.0407
197. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136. Published 2021 Mar 30. doi:10.3390/nu13041136
198. Zielińska M, Łuszczki E, Dereń K. Dietary Nutrient Deficiencies and Risk of Depression (Review Article 2018-2023). *Nutrients*. 2023;15(11):2433. Published 2023 May 23. doi:10.3390/nu15112433
199. Mathias D. Fit von 1 bis Hundert: Ernährung und Bewegung; aktuelles medizinisches Wissen zur Gesundheit. 2nd ed. Springer; 2012. doi:10.1007/978-3-642-25114-6
200. Li Z, Wang W, Xin X, Song X, Zhang D. Association of total zinc, iron, copper and selenium intakes with depression in the US adults. *J Affect Disord*. 2018;228:68-74. doi:10.1016/j.jad.2017.12.004
201. Li Z, Li B, Song X, Zhang D. Dietary zinc and iron intake and risk of depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017;251:41-47. doi:10.1016/j.psychres.2017.02.006
202. Eisenmangel Wissen. Wofür braucht der Körper Eisen? [Internet]. Aufgerufen am 01.07.2024. <https://eisenmangel-wissen.de/wofuer-braucht-der-koerper-eisen/>
203. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. S1-Leitlinie: Eisenmangelanämie [PDF]. Aufgerufen am 01.07.2024. https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-021l_S1_Eisenmangelanaemie_2021-11.pdf

204. Ceolin G, Mano GPR, Hames NS, et al. Vitamin D, Depressive Symptoms, and Covid-19 Pandemic. *Front Neurosci.* 2021;15:670879. Published 2021 May 13. doi:10.3389/fnins.2021.670879
205. Office of Dietary Supplements. Vitamin D: Health Professional Fact Sheet [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2023. Aufgerufen am 10.02.2025. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
206. Rassow et al.: *Duale Reihe Biochemie*. 5. Auflage Thieme 2022, ISBN: 978-3-132-20013-5.
207. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. FAQ: Vitamin D [Internet]. 2022. Aufgerufen am 10.02.2025. <https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/faq/vitamin-d/#c3086>
208. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and Depression: A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian J Psychol Med.* 2020;42(1):11-21. Published 2020 Jan 6. doi:10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19
209. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J.* 2015;29(6):2207-2222. doi:10.1096/fj.14-268342
210. Office of Dietary Supplements. Vitamin B12: Health Professional Fact Sheet [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; Aufgerufen am 11.02.2025. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
211. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. FAQ: Vitamin B12 [Internet]. Aufgerufen am 11.02.2025. <https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/faq/vitamin-b12/>
212. Skarupski KA, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans DA, Morris MC. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(2):330-335. doi:10.3945/ajcn.2010.29413
213. Pourghassem Gargari B, Saboktakin M, Mahboob S, Pourafkari N. Nutritional status in patients with major depressive disorders: a pilot study in tabriz, iran. *Health Promot Perspect.* 2012;2(2):145-152. Published 2012 Dec 28. doi:10.5681/hpp.2012.017
214. Syed EU, Wasay M, Awan S. Vitamin B12 supplementation in treating major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Open Neurol J.* 2013;7:44-48. Published 2013 Nov 15. doi:10.2174/1874205X01307010044
215. Sangle P, Sandhu O, Aftab Z, Anthony AT, Khan S. Vitamin B12 Supplementation: Preventing Onset and Improving Prognosis of Depression. *Cureus.* 2020;12(10):e11169. Published 2020 Oct 26. doi:10.7759/cureus.11169
216. Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, Haidara MA, Jovanovic M, Isenovic ER. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem.* 2019;26(16):2948-2961. doi:10.2174/0929867325666180313105949

217. Ekinci GN, Sanlier N. The relationship between nutrition and depression in the life process: A mini-review. *Exp Gerontol.* 2023;172:112072. doi:10.1016/j.exger.2022.112072
218. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. FAQ: Folat [Internet]. Aufgerufen am 11.02.2025. <https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/faq/folat/>
219. Office of Dietary Supplements. Folate: Health Professional Fact Sheet [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; Aufgerufen am 11.02.2025. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>
220. Office of Dietary Supplements. Vitamin B6: Health Professional Fact Sheet [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; Aufgerufen am 11.02.2025. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>
221. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. FAQ: Vitamin B6 [Internet]. Aufgerufen am 11.02.2025. . <https://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/faq/vitamin-b6/>
222. Durrani D, Idrees R, Idrees H, Ellahi A. Vitamin B6: A new approach to lowering anxiety, and depression?. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;82:104663. Published 2022 Sep 15. doi:10.1016/j.amsu.2022.104663
223. Zhang Y, Wang J, Ye Y, et al. Peripheral cytokine levels across psychiatric disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2023;125:110740. doi:10.1016/j.pnpbp.2023.110740
224. Hestad K, Alexander J, Rootwelt H, Aaseth JO. The Role of Tryptophan Dysmetabolism and Quinolinic Acid in Depressive and Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules.* 2022;12(7):998. Published 2022 Jul 18. doi:10.3390/biom12070998.
225. Cabral LQT, Ximenez JA, Moreno KGT, Fernandes R. Probiotics have minimal effects on appetite-related hormones in overweight or obese individuals: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1776-1787. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.028
226. Abschlussbericht der Arbeitsgruppe "Probiotische Mikroorganismenkulturen in Lebensmitteln" am BgVV [Internet]. October 1999. Aufgerufen am 03.06.2024. <https://www.bgvv.at/>
227. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160-174. doi:10.1159/000342079
228. Fuller R. Probiotics: The scientific basis. Springer Netherlands; 2012.
229. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-178.
230. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive

disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr (Burbank)*. 2016;32(3):315-320. doi:10.1016/j.nut.2015.09.003

231. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32-48. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.027BDI

232. S3-Leitlinie: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms. Version 2.3. Published Mar 31, 2021. Aufgerufen am 03.06.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-016>

233. Goh KK, Liu YW, Kuo PH, Chung YE, Lu ML, Chen CH. Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry Res*. 2019;282:112568. doi:10.1016/j.psychres.2019.112568

234. Amirani E, Milajerdi A, Mirzaei H, et al. The effects of probiotic supplementation on mental health, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2020;49:102361. doi:10.1016/j.ctim.2020.102361

235. Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S, et al. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*. 2020;11:421. Published 2020 May 22. doi:10.3389/fneur.2020.00421

236. Dehghani F, Abdollahi S, Shidfar F, Clark CCT, Soltani S. Probiotics supplementation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci*. 2023;26(10):942-952. doi:10.1080/1028415X.2022.2110664

237. Ng QX, Soh AYS, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A Systematic Review of the Effect of Probiotic Supplementation on Schizophrenia Symptoms. *Neuropsychobiology*. 2019;78(1):1-6. doi:10.1159/000498862

238. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry [published correction appears in *Curr Nutr Rep*. 2020 Sep;9(3):183. doi: 10.1007/s13668-020-00319-z.]. *Curr Nutr Rep*. 2020;9(3):171-182. doi:10.1007/s13668-020-00313-5

239. Gröbner EM, Zeiler M, Fischmeister FPS, et al. The effects of probiotics administration on the gut microbiome in adolescents with anorexia nervosa-A study protocol for a longitudinal, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Eat Disord Rev*. 2022;30(1):61-74. doi:10.1002/erv.2876

240. Jung S, Lee YJ, Kim M, et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in overweight subjects. *J Funct Foods*. 2015;19(Pt A):744-752. doi:10.1016/j.jff.2015.10.006

241. Gomes A.C., de Sousa R.G.M., Botelho P.B., Gomes T.L.N., Prada P.O., Mota J.F. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity*. 2017;25:30–38.
242. Higashikawa F, Noda M, Awaya T, et al. Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(5):582-587. doi:10.1038/ejcn.2016.17.
243. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food*. 2018;21(5):454-461. doi:10.1089/jmf.2017.3937
244. Minami J, Iwabuchi N, Tanaka M, et al. Effects of *Bifidobacterium breve* B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2018;37(3):67-75. Doi:10.12938/bmfh.18-001
245. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(9):1863-1868. doi:10.1038/s41366-018-0220-0
246. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. Published 2019 Nov 7. doi:10.3390/nu11112690
247. Rouxinol-Dias AL, Pinto AR, Janeiro C, et al. Probiotics for the control of obesity - Its effect on weight change. *Porto Biomed J*. 2016;1(1):12-24. doi:10.1016/j.pbj.2016.03.005
248. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr*. 2004;92(3):521-526. doi:10.1079/bjn20041225
249. Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS One*. 2012;7(6):e39748. doi:10.1371/journal.pone.0039748
250. Swartz TD, Duca FA, de Wouters T, Sakar Y, Covasa M. Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. *Br J Nutr*. 2012;107(5):621-630. doi:10.1017/S0007114511003412
251. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13(1):35-37. doi:10.1038/nm1521

252. Rezzi S, Ramadan Z, Martin FP, et al. Human metabolic phenotypes link directly to specific dietary preferences in healthy individuals. *J Proteome Res*. 2007;6(11):4469-4477. doi:10.1021/pr070431h
253. Putz P, Kogler B, Bersenkowitsch I. Reliability and validity of assessing energy and nutrient intake with the Vienna food record: a cross-over randomised study. *Nutr J*. 2019;18:7. doi:10.1186/s12937-019-0431-9
254. dato Denkwerkzeuge (2024). nut.s science (v1 33.25) [Software]. dato Denkwerkzeuge. <https://www.nutritional-software.at/>
255. Wiener Ernährungsprotokoll. [Internet]. Aufgerufen am 25.02.2025. <https://www.wiener-ernaehrungsprotokoll.at/>
256. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-1696. doi:10.1017/S1368980013002115
257. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *J Stat Model Anal*. 2011;2(1):25-33.
258. Khodaii Z, Najaf Zadeh M, Kamali J, Mehrabani Natanzi M. Enhanced iron absorption from lactic acid fermented bread (an in vivo/ex vivo study). *Gene Reports*. 2019;15:100389. doi:10.1016/j.genrep.2019.100389
259. Scheers N, Rossander-Hulthen L, Torsdottir I, Sandberg AS. Increased iron bioavailability from lactic-fermented vegetables is likely an effect of promoting the formation of ferric iron (Fe(3+)). *Eur J Nutr*. 2016;55(1):373-382. doi:10.1007/s00394-015-0857-6
260. Rusu IG, Suharoschi R, Vodnar DC, et al. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients*. 2020;12(7):1993. Published 2020 Jul 4. doi:10.3390/nu12071993
261. Khasheii B, Mahmoodi P, Mohammadzadeh A. Siderophores: Importance in bacterial pathogenesis and applications in medicine and industry. *Microbiol Res*. 2021;250:126790. doi:10.1016/j.micres.2021.126790
262. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ*. 2015;351:h4672. Published 2015 Sep 4. doi:10.1136/bmj.h4672