

Diplomarbeit

**Affektive Störungen und Zonulin
als Regulator und Markerprotein der Darmbarriere**

eingereicht von

Lilli-Marie Stefanie Mendel

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

1

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. et scient.med Eva
Reininghaus, MBA**

&

Dr. med.univ. Alexander Maget

Graz, 23.09.2019

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 23.09.2019

Lilli-Marie Stefanie Mendel eh

Danksagungen

In erster Linie gilt mein herzlicher Dank meiner Betreuerin Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. et scient.med Eva Reininghaus und meinem Betreuer Dr. med. univ. Alexander Maget, die mich nicht nur mit fachlicher Expertise, sondern mit sehr viel Herzlichkeit und Zuverlässigkeit stets bestmöglich in diesem Arbeitsprozess unterstützt haben.

Zudem bedanke ich mich bei dem gesamten Forschungsteam der PROVIT-Studie. Es war mir eine lehrreiche und spannende Zeit, in der ich Teil eines solchen Projektes sein durfte.

Außerordentlicher Dank gilt auch meinen Eltern Beatrice und Gustl die mir in meinem Leben schon so viel ermöglicht haben und ohne deren Unterstützung und Liebe ich niemals so weit gekommen wäre.

Meinem Lebenspartner und Freund Max möchte ich aus tiefstem Herzen danken für den Zusammenhalt und den Rückhalt, den er mir gibt, auch in schwierigen Zeiten. Und unseren gemeinsamen Kindern Jaro und Miro gilt vielleicht mein größter Dank, denn sie haben mir in dieser Zeit des Schreibens einfach nur durch ihr Dasein und meine Aufgabe als Mama tagtäglich ermöglicht, alles stehen und liegen zu lassen und helle, warme Sommernachmittage, erfüllt mit dem Lachen meiner beiden Kinder zu erleben.

Zu guter Letzt danke ich meinen Freunden und Geschwistern, denn was wäre das Leben ohne Freundschaft. Besonderer Dank gilt hier Kathi für das Einführen in den Dschungel der Wissenschaft und die gemeinsame Zeit des Schreibens auf der Bibliothek samt wunderbaren Pausen. Auch Nicola, Karo und Anna möchte ich speziell danken für seelische Unterstützung aus nah und fern, Korrekturlesen und statistische Expertise.

Zusammenfassung

Hintergrund: Durch vielfache Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Zonulin als Markerprotein der Darmdurchlässigkeit und zahlreichen Erkrankungen aufgezeigt werden. Im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen ist dieser Zusammenhang noch nicht ausführlich erforscht. Die komplexe, bidirektionale Wirkung der Darm-Gehirn-Achse lässt vermuten, dass Zonulin für psychische Erkrankungen ebenfalls eine Rolle spielen könnte.

Ziel: Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es darzustellen, ob eine Assoziation zwischen Zonulin als Markerprotein der Darmbarriere und affektiven Störungen besteht und ob Zonulin und ebenfalls die affektive Symptomatik durch die Einnahme eines probiotischen Präparates beeinflusst werden können.

Methoden: Die Erhebung der für diese Arbeit notwendigen Daten erfolgte im Rahmen der PROVIT-Studie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin Graz. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, prospektive, monozentrische Studie. Von den zwei Interventionsgruppen erhielt die Verumgruppe ein probiotisches Nahrungsergänzungsmittelpräparat plus VitB7 und die Placebogruppe ein Placebopräparat plus VitB7 über einen Zeitraum von vier Wochen. Die Zonulinkonzentration im Stuhl und die Scores der Stimmungsinventare wurden zu zwei Zeitpunkten (t1, t2) ermittelt und verglichen.

Ergebnisse: Beide Interventionsgruppen zeigten im zeitlichen Verlauf eine signifikante Verbesserung der affektiven Symptomatik. Zwischen den Gruppen ließ sich diesbezüglich allerdings kein signifikanter Unterschied feststellen. Die Zonulinkonzentration zeigte bei beiden Interventionsgruppen keine signifikante Veränderung.

Zusammenfassung: Die angenommenen Hypothesen eines signifikanten Unterschieds zwischen den Gruppen bezogen auf die affektive Symptomatik und die Zonulinkonzentration konnten nicht bestätigt werden. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass einflussnehmende Faktoren auf die Darmdurchlässigkeit und Zonulin, wie medikamentöse Therapien, Ernährung und mit Zonulin assoziierte Erkrankungen für diese Arbeit nicht explizit berücksichtigt wurden.

Abstract

Background: Several studies have shown a connection between zonulin as a marker protein of intestinal permeability and numerous diseases. In the field of psychiatric disorders, this relationship has not been fully explored. The complex bi-directional effect of the gut-brain axis suggests that zonulin may also play a role in mental illness.

Objective: The subject of this thesis is to show if there is an association between zonulin as a marker protein of the intestinal barrier and affective disorders and if zonulin and also the affective symptoms can be influenced by the intake of a probiotic supplement.

Methods: The data required for this work was collected as part of the PROVIT study at the University Clinic for Psychiatry and Psychotherapeutic Medicine Graz. It is a placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective, monocentric study. Of the two intervention groups, the verum group received a probiotic supplement plus VitB7, and the placebo group received a placebo plus VitB7 over a four-week period.

The zonulin concentration in the stool and the scores of the mood questionnaires were determined and compared at two times (t1, t2).

Results: Both intervention groups showed a significant improvement in affective symptoms over time. However, there was no significant difference between the groups in this respect. The zonulin concentration showed no significant change in either intervention group.

Conclusion: The assumed hypotheses of a significant difference between the groups in relation to the affective symptoms and the zonulin concentration could not be confirmed. It should be considered that influencing factors on intestinal permeability and zonulin, such as drug therapies, diet and diseases associated with zonulin, were not explicitly considered for this work.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Zusammenfassung	3
Abstract.....	4
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	11
1 Einführung.....	1
1.1 Affektive Störungen.....	1
1.1.1 Unipolar affektive Störungen	3
1.1.1.1 Epidemiologie	3
1.1.1.2 Ätiopathogenese	3
1.1.1.3 Diagnosekriterien	8
1.1.1.4 Therapie.....	10
1.1.2 Bipolar affektive Störungen.....	13
1.1.2.1 Allgemeine Grundlagen	13
1.1.2.2 Diagnosekriterien	15
1.1.2.3 Therapie.....	15
1.2 Darm Gehirn Achse	16
1.2.1 Die Neuroendokrinologie (HHN-Achse).....	17
1.2.2 Die Neurotransmitter	18
1.2.3 Das enterische Nervensystem und das Vegetative Nervensystem	20
1.2.4 Das Immunsystem	21
1.2.5 Therapeutische Intervention mittels Probiotika und Präbiotika	22
1.3 Die Darmbarriere, Tight Junctions und Zonulin.....	23
1.3.1 Aufbau der Darmbarriere und Tight Junctions.....	23
1.3.2 Zonulin und seine Wirkung.....	26

1.3.3	Signaltransduktion durch Zonulin	27
1.3.4	Freisetzung von Zonulin	27
1.4	Zonulin im Zusammenhang spezifischer Erkrankungen	29
1.4.1	Autoimmunerkrankungen	30
1.4.2	Metabolische Störungen	32
1.4.3	Neurologische Erkrankungen	33
1.4.4	Psychiatrische Erkrankungen	34
1.5	Fragestellung und Hypothesen.....	34
2	Material und Methoden	35
2.1	Die PROVIT-Studie.....	35
2.2	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer	36
2.3	Studienablauf	37
2.4	Prüfpräparate.....	38
2.5	Bestimmung von Zonulin	39
2.6	Klinisch-psychologische und lebensstilbezogene Fragebögen.....	39
2.7	Statistische Auswertung.....	40
3	Ergebnisse.....	41
3.1	Deskriptive Statistik.....	41
3.2	Berechnungen der affektiven Symptomatik.....	42
3.3	Berechnungen der Zonulinkonzentrationen	44
4	Diskussion	46
4.1	Limitationen.....	48
4.2	Schlussfolgerungen und Ausblick	48
5	Literaturverzeichnis	51

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamine, Serotonin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Antidepressivum
ASS	Autismus-Spektrum-Störung
BBDP-Ratten	BioBreeding diabetic-prone- Ratten (Ratten, die zur Forschung genutzt werden und durch eine hohe Inzidenz eines spontan entstehenden Diabetes mellitus gekennzeichnet sind)
BDI II	Beck-Depressionsinventar II
BMI	Body Mass Index = Gewicht/Körpergröße ²
CBASP	Kognitiv-verhaltenstherapeutisch-analytisches Psychotherapie-System
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CFU	Colony forming Unit, Koloniebildende Einheit
CRF	Corticotropin Releasing Factor, Corticotropin freisetzender Faktor
CRP	C-reaktives Protein
CXCR3	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
EGC	Enterische Gliazellen
EGF	Epidermal Growth Factor, Epidermaler Wachstumsfaktor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor, Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
ENS	Enterisches Nervensystem
GABA	Gamma-Aminobuttersäure

GALT	Gut-associated Lymphoid Tissue, Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe
GIT	Gastrointestinaltrakt
GSI	Global Severity Index
HAM-D	Hamilton-Depressionsskala
Hb	Hämoglobin
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
Hp	Haptoglobin
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IFN- γ	Gamma-Interferon
IL	Interleukin
JAM	Junktionales Adhäsionsmolekül
LPS	Lipopolyasaccharide
MS	Multiple Sklerose
MSS	Manie Selbstbeurteilungsskala
MyD88	Myeloid differentiation primary response 88, Primärantwort auf myeloische Differenzierung 88
PAR2	Protease-aktiviertem-Rezeptor 2
PKC	Proteinkinase-C
preHP2	PreHaptoglobin
PRR	Pattern Recognition Receptor, Strukturerkennender Rezeptor
PSDI	Positive Symptom Distress Index
PST	Positive Symptom Total
REM-Schlaf	Rapid Eye Movement-Schlaf, schnelle Augenbewegung
SLC 90 R	Symptom-Checklist-90®-Standard
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes

TJ	Tight Junction, dichte Verbindung, Schlussleiste
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
Vit B7	Biotin
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZO	Zonula Occludens Proteine
Zot	Zonula Occludens Toxin

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1</i> :Einteilung affektiver Störungen [4].	2
<i>Abbildung 2</i> Modell zur multifaktoriellen Ätiopathogenese der Depression: [2].	4
<i>Abbildung 3</i> : Darstellung der Tight Junctions, in Anlehnung an [41].....	25
<i>Abbildung 4</i> : Die Freisetzung und Wirkung von Zonulin, in Anlehnung an [46].	29
<i>Abbildung 5</i> : Interaktionsdiagramm der beiden Interventionsgruppen bezogen auf das Stimmungsinventar BDI-II	44
<i>Abbildung 6</i> : Zonulinkonzentration der beiden Interventionsgruppen zu den Zeitpunkten t1 und t2	45

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Diagnostische Kriterien der Hypomanie und Manie nach der ICD-10.....	15
<i>Tabelle 2:</i> Deskriptive Gruppenbeschreibung, analysiert mit F-Test.....	41
<i>Tabelle 3:</i> Deskriptive Gruppenbeschreibung, analysiert mit X ² -Test.....	42
<i>Tabelle 4:</i> Analysen der Scores für Stimmungsinventare, analysiert mit F-Test.....	43
<i>Tabelle 5:</i> Scores für Stimmungsinventare.....	43
<i>Tabelle 6:</i> Zonulinkonzentration im Stuhl.....	45
<i>Tabelle 7:</i> Analysen der Zonulinkonzentration im Stuhl, analysiert mit F-Test.....	45

1 Einführung

Körperlich somatische Prozesse beeinflussen die Psyche so, wie sich umgekehrt psychische Belange ebenfalls körperlich auswirken. Heute wird von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese der affektiven Störungen ausgegangen. Neben vielfältigen anderen Faktoren scheint die Durchlässigkeit der Darmbarriere möglicherweise ebenfalls ein nicht zu vernachlässigender Faktor zu sein. Das Wissen um die bidirektionale Wechselwirkung der Darm-Gehirn-Achse unterstützt diese Annahme.

Zonulin ist ein menschliches Protein, welches durch seine Wirkung Einfluss auf die Darmbarriere nimmt und als Markerprotein ebendieser dient. Die Studienlage zeigt einen Zusammenhang von Zonulin mit zahlreichen Erkrankungen.

Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, herauszufinden inwiefern eine Assoziation zwischen affektiven Störungen und Zonulin als Regulator und Markerprotein der Darmbarriere besteht.

1.1 Affektive Störungen

Affektive Störungen sind gekennzeichnet durch eine krankhafte Veränderung der Stimmungslage, des Antriebs und der Psychomotorik über einen längeren Zeitraum. Grundsätzlich lassen sich zwei extreme Pole beschreiben; die Depression und die Manie. Früher (ICD 9) erfolgte die Einteilung der affektiven Störungen nach der vermuteten Ätiopathogenese in psychogene (reaktive, neurotische), endogene (anlagebedingte) und somatogene (organisch, körperlich bedingte) Störungen.

Heute werden affektive Störungen angesichts der multifaktoriellen Ursache psychischer Störungen nach klinischen Gesichtspunkten, Schweregrad und Verlauf eingeteilt [1].

Zu den affektiven Störungen gehören manische Episoden, depressive Störungen (sogenannte „major depression“), bipolar affektive Störungen, rezidivierende kurze depressive Störungen (sogenannte „minor depression“), anhaltende affektive Störungen wie Zykllothymia und Dysthymia, depressive Anpassungsstörungen und organisch affektive Störungen.

Etabliert ist eine Unterscheidung zwischen unipolarer Depression und bipolarer affektiver Störung [2].

Unter den affektiven Störungen werden zu 65% rein unipolare Depressionen, zu 30% bipolar affektive Störungen mit depressiven und manischen Episoden und zu 5% rein manische Episoden beobachtet [3].

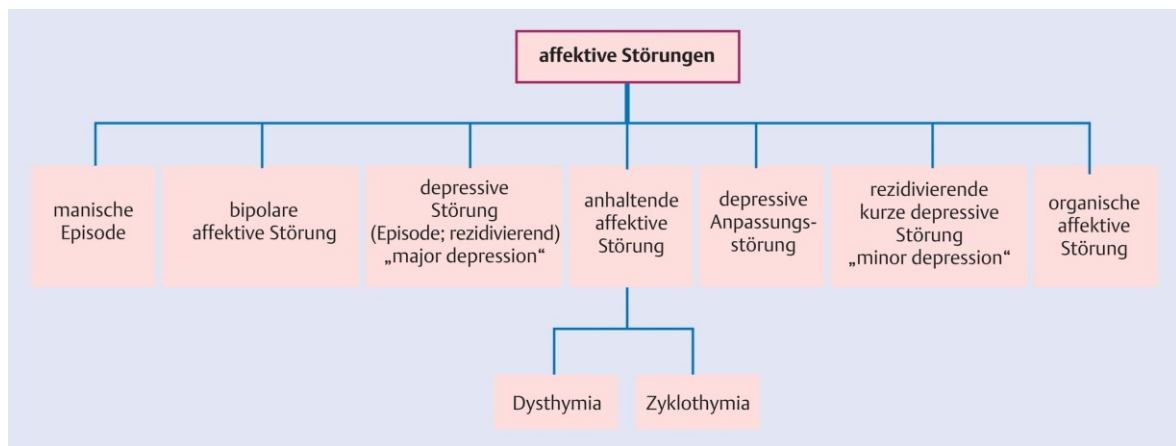


Abbildung 1: Affektive Störungen lassen sich folgenden Subgruppen zuordnen: Manische Episode, bipolar affektive Störung, depressive Störung („major depression“), anhaltende affektive Störung (Dysthymia und Zyklothymia), depressive Anpassungsstörung, rezidivierende kurze depressive Störung („minor depression“) und organisch affektive Störung [4].

1.1.1 Unipolar affektive Störungen

Bei den unipolar affektiven Störungen treten ausschließlich depressive Symptome auf.

Klinisch lassen sich den unipolar affektiven Störungen drei Gruppen zuordnen:

1. Depressive Episode oder rezidivierende depressive Episoden (Major Depression)
2. Dysthymia im Sinne einer anhaltenden, chronisch depressiven Verstimmung (dysthyme Störung)
3. Leichte oder unterschwellige depressive Störungen, die die Diagnosekriterien einer depressiven Episode oder einer Dysthymia nicht erfüllen (Minor Depression)[3]

1.1.1.1 Epidemiologie

Die Depression zählt zu den häufigsten und folgenreichsten psychischen Erkrankungen.

Laut der Global Burden of Disease Study der WHO ist die Depression eine Hauptursache für krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit [5]. Ungefähr 5-10% der deutschen Bevölkerung (ca. 4 Mio. Menschen) werden aufgrund einer depressiven Erkrankung behandelt.

Zwischen 10-20% der Bevölkerung erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Depression, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer.

Menschen die in Großstädten leben, Arbeitslose sowie Patientinnen und Patienten mit körperlichen Erkrankungen weisen deutlich höhere Depressionsraten auf [2].

Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass es sich bei der Depression um eine sogenannte Volkskrankheit handelt. Zumal gerade auch junge, beruflich aktive Menschen betroffen sind, stellen depressive Störungen aus volkswirtschaftlicher Sicht eine große Last für die Gesellschaft dar [6].

1.1.1.2 Ätiopathogenese

Es kann heutzutage aufgrund empirischer Untersuchungen von einem multifaktoriellen Geschehen bei der Entstehung von depressiven Störungen ausgegangen werden.

Genetische, neurobiologische und psychosoziale Aspekte werden dabei als pathogenetisch relevant betrachtet [3].

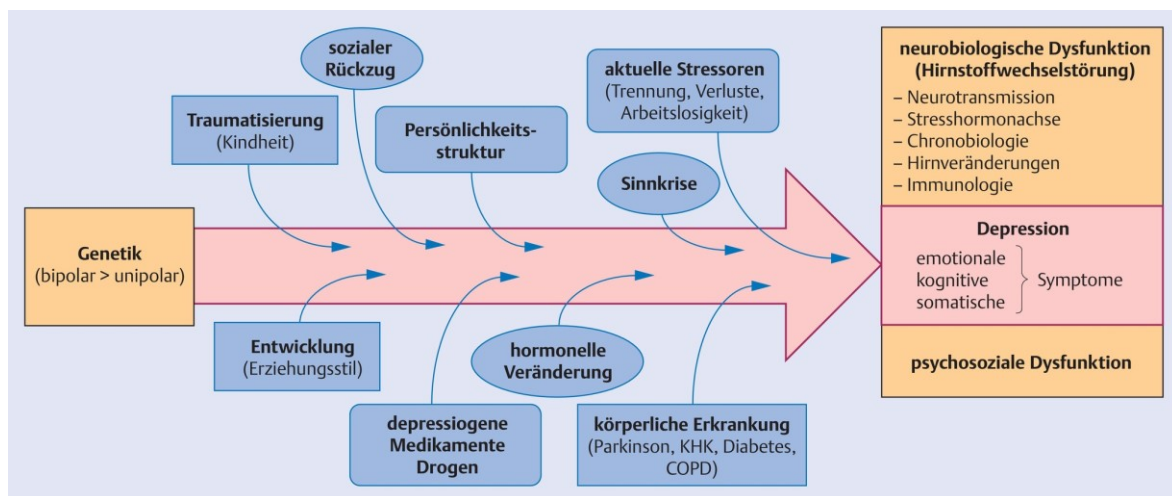


Abbildung 2: Modellvorstellung zur multifaktoriellen Ätiopathogenese der Depression: Genetische Prädispositionen, psychosoziale und neurobiologische Faktoren haben große Relevanz. Die Wirksamkeit von gravierenden Lebensereignissen, körperlichen Erkrankungen oder anderen sogenannten Stressoren, eine Depression auszulösen, hängt stark von der individuellen Disposition ab [2].

Genetische Faktoren

In Studien konnte eine familiäre Häufung belegt werden. Verwandte depressiver Patientinnen und Patienten haben ein 3- 5-fach erhöhtes Risiko, selbst an einer depressiven Störung zu erkranken [7].

Kinder betroffener Eltern erkranken häufig früher und zeigen schwerwiegendere Verläufe, als Kinder nicht betroffener Eltern.

In Zwillingsstudien konnte von Konkordanzraten von 23-50% bei monozygoten und 14-37% bei dizygoten Zwillingen berichtet werden. [8]

Störung der Neurotransmission

Laut der Noradrenalin- bzw. Serotoninmangelhypothese nach Schildkraut (1965) und Coppen (1967) sind bei Patientinnen und Patienten mit unipolaren Depressionen die Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin im Vergleich zu Gesunden vermindert.

Bestärkt wird diese Hypothese durch die Aufklärung des Wirkmechanismus von Antidepressiva, welche in der Regel die Konzentration der Monoamine Noradrenalin bzw. Serotonin im synaptischen Spalt erhöhen [3].

Aufgrund der Tatsache, dass das mesolimbische dopaminerge System für Stimmung, Affekt und Motivation eine zentrale Rolle einnimmt, wird angenommen, dass auch Dopamin keine unwesentliche Rolle in der Pathogenese depressiver Störungen spielt [9]. Insbesondere bei depressiven Patientinnen und Patienten mit psychomotorischer Hemmung konnte ein reduzierter Dopamin-Umsatz vorgewiesen werden, sowie bei Parkinson PatientInnen, die an einem Dopaminmangel leiden, vermehrt depressive Syndrome auftreten [2].

Neben den Monoaminen scheint auch die inhibitorische Neurotransmission durch γ -Aminobuttersäure (GABA) im Gehirn depressiver Patienten gestört zu sein [10].

Da jedoch das Nervensystem höchst kompliziert ist und Neurotransmitter miteinander agieren, können nicht nur isolierte Veränderungen betrachtet werden. Vielmehr geht man heute von dem Konzept der Dysbalance verschiedener Neurotransmitter aus, wobei auch Veränderungen der Dichte und Sensitivität von Rezeptoren wesentlich sind [2].

Störungen des neuroendokrinen Systems

Zu einem hohen Prozentsatz ist bei depressiv Erkrankten ein Hyperkortisolismus zu finden. Mit dem Bestehen einer depressiven Erkrankung geht ein erhöhtes Stressniveau einher und somit eine hochregulierte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse). Insbesondere scheint die Feedbackhemmung der HHN-Achse gestört zu sein. Bei ca. 50% depressiver Patientinnen und Patienten lässt sich die endogene Kortisol-Produktion durch die Gabe von Dexamethason nur unzureichend hemmen (pathologischer Dexamethasonsuppressionstest) [11].

Chronobiologische Faktoren

Schlafstörungen treten bei mehr als 90% depressiv Erkrankter auf [11]. In Schlaflaboren konnte gezeigt werden, dass depressive Patientinnen und Patienten mehr oberflächliche und weniger Tiefschlafphasen aufweisen. Ebenso ist die Zeit, die zum Einschlafen benötigt

wird, verlängert (Einschlaflatenz) und das Intervall zwischen Beginn des Schlafes und einer ersten REM-Phase (Rapid-Eye-Movement) verkürzt sowie die Intensität des REM-Schlafes erhöht. Wichtige Vorgänge des Biorhythmus wie Körpertemperatur, Herzfrequenz, Melatonin- und Kortisolsekretion und Schlaf-Wach-Rhythmus sind aus dem Einklang gebracht [2].

Psychosoziale Aspekte

In der Life-Event-Forschung konnte gezeigt werden, dass depressive Episoden durch kritische Lebensereignisse ausgelöst werden können.

Depressive Patientinnen und Patienten berichten signifikant häufiger von als negativ und belastend empfundenen Ereignissen vor Manifestation der Erkrankung. Bei diesen Ereignissen handelt es sich meistens um Verlusterlebnisse wie z.B. Verlust einer Bezugsperson, Scheidung, Ende der Berufstätigkeit oder Beeinträchtigung durch eine körperliche Erkrankung. Die depressiogene Wirksamkeit ist umso stärker, je weniger Unterstützung der/die Betroffene durch ein gut ausgebautes soziales Netz erhält.

Allerdings ist erwähnenswert, dass nur 20% der Personen, die einen Verlust erleiden, an einer depressiven Störung erkranken. Dies macht deutlich, wie ausschlaggebend die prädisponierenden Faktoren sind [11, 2].

Ebenfalls lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Zunahme der diagnostizierten depressiven Störungen und dem Wandel der Gesellschaft sowie den damit einhergehenden Herausforderungen in Arbeits- und Lebenswelt (Schnellebigkeit, Reizüberflutung, Arbeitsverdichtung etc.) beobachten [2].

Psychodynamisch-psychoanalytische Modelle

Die psychodynamisch-psychoanalytische Perspektive besagt, dass die Vulnerabilität für eine depressive Erkrankung einer in der frühen Kindheit entstandenen, fragilen Selbstwertproblematik unterliegt.

Entscheidend könnte ein andauerndes versagendes Erziehungsmuster sein, welches eine psychische Fehlentwicklung nach sich zieht.

Als Folge der erhöhten Verletzbarkeit des Selbstwertgefühls werden im Übermaß symbiotische Bindungen gesucht [2, 11].

Prämorbid Persönlichkeitsfaktoren

Bestimmte Persönlichkeitseigenschaften werden ebenfalls als Risikofaktor für das Entstehen einer depressiven Erkrankung betrachtet.

So wird von Tellenbach (1983) der *Typus melancholicus* beschrieben, dem Eigenschaften wie z.B. außerordentlicher Fleiß und Ordentlichkeit, Überangepasstheit oder auch Zwanghaftigkeit zuzuschreiben sind [1].

Somatische Faktoren

Es besteht eine klare Assoziation zwischen körperlichen Leiden und Depression. Zahlreiche körperliche Erkrankungen, hormonelle Störungen, medikamentöse Substanzgruppen, Wochenbett und Klimakterium zeigen ein erhöhtes Risiko für eine komorbide Depression [1, 3].

Psychoimmunologische Faktoren

Die Wechselwirkungen psychoneuroimmunologischer Vorgänge sind Inhalt zahlreicher Forschungsprojekte. In Studien konnten mehrfach Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer depressiven Episode und erhöhten inflammatorischen Biomarkern im Serum gezeigt werden, obwohl keine entzündliche Erkrankung nachgewiesen werden konnte.

Ebenso sind sowohl zentralnervöse als auch periphere entzündliche Erkrankungen mit höheren Depressionsraten assoziiert.

Außerdem konnte beobachtet werden, dass Patientinnen und Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen einer Zytokintherapie unterzogen wurden, ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine depressive Störung haben [12].

Die am häufigsten reproduzierbaren Ergebnisse betreffen das Akut-Phase-Protein C-reaktive Protein (CRP), und folgende proinflammatorische Zytokine, Tumornekrosefaktor α (TNF α) und Interleukin 6 (IL6) [13, 14].

1.1.1.3 Diagnosekriterien

Symptome einer depressiven Episode nach ICD 10

Die Diagnose setzt ein Anhalten der Symptome von mindestens 2 Wochen voraus. Eine manische oder hypomanische Episode muss ausgeschlossen werden, ebenso wie der Missbrauch psychotroper Substanzen oder eine organisch psychische Störung als Ursache der Episode.

Es müssen mindestens zwei der drei **Hauptsymptome** bestehen:

- Anhaltende, depressive, gedrückte Stimmung
- Interessen- und Freudlosigkeit
- Reduzierter Antrieb, Aktivitätsverlust, erhöhte Ermüdbarkeit

Ein oder mehr der **Zusatzsymptome** sind zutreffend

- Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Unangemessene Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit
- Verminderte Aufmerksamkeit und Konzentration, Denkstörungen
- Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizid, suizidales Verhalten
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Schlafstörungen jeglicher Art
- Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit Gewichtsveränderung
- Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung als objektiver Befund

Somatisches Syndrom bei der depressiven Störung nach ICD-10

Es müssen mindestens vier der folgenden Symptome eindeutig feststellbar sein, damit das somatische Syndrom diagnostiziert werden kann. Das somatische Syndrom wird bei leichten und mittelschweren Depressionen getrennt diagnostiziert, bei schweren Verlaufsformen wird das Vorhandensein vorausgesetzt.

- Interessenverlust oder Verlust der Freude an Tätigkeiten, die normalerweise als angenehm empfunden wurden
- Mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder ein freudiges Ereignis emotional zu reagieren
- Frühmorgendliches Erwachen, zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit
- Morgentief
- Psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit als objektiver Befund
- Deutlicher Appetitverlust
- Gewichtsverlust, mehr als 5% des Körpergewichts im vergangenen Monat
- Deutlicher Libidoverlust

Schweregradeinteilung

Nach ICD-10 wird der Schweregrad entsprechend der Anzahl der Symptome eingeteilt.

- Leichte depressive Episode: mindestens 2 Hauptsymptome und 2 Zusatzsymptome
- Mittelgradig depressive Episode: mindestens 2 Hauptsymptome und 3-4 Zusatzsymptome
- Schwere depressive Episode: 3 Hauptsymptome und 4 oder mehr Zusatzsymptome

Zusätzlich werden zur Einteilung des Schweregrads Symptome des somatischen Syndroms, sowie psychotische Symptome berücksichtigt.

Die Diagnose einer **rezidivierenden depressiven Störung** wird getroffen, wenn sich im Laufe von 5 Jahren mindestens 2 depressive Episoden manifestieren.

Sie ist von einer **Dysthymia** abzugrenzen, bei welcher es sich um eine chronische, mindestens 2 Jahre andauernde depressive Verstimmtheit handelt, für die die Kriterien einer depressiven Episode nicht erfüllt sind [15, 3].

1.1.1.4 Therapie

Als allgemeine Behandlungsziele der antidepressiven Therapie gelten:

- Die Symptome der depressiven Störung zu vermindern und letztendlich eine vollständige Remission der Symptomatik anzustreben.
- Die Mortalität, insbesondere durch Suizid zu verringern.
- Die berufliche und psychosoziale Integration und Leistungsfähigkeit wiederherzustellen.
- Eine seelische Ausgewogenheit wieder zu erreichen.
- Die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall bzw. eine Wiedererkrankung zu reduzieren.

[16]

Die Therapie der depressiven Störung beinhaltet je nach Schweregrad eine geeignete Psychotherapie, gegebenenfalls in Kombination mit einer medikamentösen Therapie mittels Antidepressiva.

Die Basis der Behandlung bildet das verständnisvolle, stützende ärztliche Gespräch (supportive Psychotherapie) in dem gemeinsam mit der Patientin oder dem Patienten ein Behandlungsplan erstellt werden sollte.

Am Anfang der Therapie sollte ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die Erkrankung und das Therapiekonzept stattfinden (Psychoedukation). Hierbei ist es in der Regel sinnvoll und wünschenswert, Familienmitglieder oder andere Bezugspersonen der/des Betroffenen miteinzubeziehen, selbstverständlich im Einverständnis.

Insbesondere über die Medikation, Wirkweise, eventuelle Nebenwirkungen und ein Hinweis zur Wirksamkeit sollte informiert werden, um die zuverlässige Medikamenteneinnahme zu fördern, welche von großer Bedeutung ist.

Die Behandlungsstrategie einer Depression, vor allem die einer rezidivierenden Depression, lässt sich in drei Phasen aufgliedern:

- Die Akuttherapie
- Die Erhaltungstherapie (6-12Monate)
- Die Langzeit bzw. Rezidivprophylaxe (Jahre bis lebenslang)

Im Rahmen einer Akuttherapie muss zunächst die Notwendigkeit einer ambulanten oder stationären Behandlung evaluiert werden. Die Beurteilung der Suizidalität steht hier im Blickpunkt [2, 16].

Pharmakotherapie

Im Mittelpunkt der pharmakologischen Therapie der Depression stehen heute die Antidepressiva (AD). Sie werden je nach Strukturformel und Wirkungsmechanismen in unterschiedliche Klassen unterteilt.

Die Auswahl eines geeigneten AD richtet sich nach mehreren Faktoren.

Dabei sollten in erster Linie das klinische Erscheinungsbild, eventuelle Vorbehandlungen und das Nebenwirkungsprofil bei vorbestehenden Begleiterkrankungen in Betracht gezogen werden [2].

Bei leichten depressiven Episoden sind AD nicht indiziert. In diesem Fall ist kein Unterschied zwischen Placebo und AD statistisch nachweisbar. Hier wird als Therapieoption eine aktiv abwartende Begleitung mit supportiver Psychotherapie und eventuell dem Phytopharmakon Johanniskraut empfohlen, wenn davon auszugehen ist, dass die Symptome ohne weitere aktive Behandlung abklingen. Nach spätestens zwei Wochen sollte eine Wiedervorstellung geschehen.

Die Indikation bei mittelgradigen und schweren depressiven Episoden ist hingegen klar gegeben. Dabei ist zu einer Kombinationstherapie aus pharmakologisch antidepressiver Therapie und Psychotherapie anzuraten [2].

Psychotherapeutische Therapie

In der Behandlung der Depression spielen neben der pharmakologisch antidepressiven Therapie psychologische Therapieverfahren eine wichtige Rolle.

In den letzten Jahren erwies sich zunehmend eine Kombinationstherapie aus Pharmaka und Psychotherapie als erfolgreich. Primär bei schweren depressiven Episoden ist sie das Vorgehen der Wahl. Die Psychotherapie verbessert dabei nicht nur die Medikamenten-Compliance, sondern hilft auch beim Wiedererlangen der Selbstverantwortung und Eigenaktivität/-initiative, was wiederum unterstützend einer Chronifizierung der Depression entgegenwirkt.

Je nach individuellen Symptomen und Konflikten stehen unterschiedliche Psychotherapieverfahren zur Auswahl:

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

[2]

Insbesondere kognitiv-verhaltenstherapeutische Psychotherapieverfahren und interpersonelle Psychotherapie sind nach evidenzbasierten Kriterien bei unipolaren depressiven Störungen wirksam [3].

Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren

Als weitere Therapiemöglichkeiten eignen sich:

- Die **Elektrokonvulsive Therapie** (EKT). Diese kann bei Therapieresistenz, wahnhaft psychotischen Depressionen und/oder hochgradiger Suizidalität zum Einsatz kommen.
- Die **Schlafentzugstherapie** kann prinzipiell ergänzend zur antidepressiven Therapie fungieren. Sie ist schnell, gut wirksam und leicht, nicht invasiv und kostengünstig umsetzbar.
- Die **Lichttherapie** gilt, neben der Medikation mit SSRI, als Behandlung erster Wahl bei saisonal abhängiger Depression [16, 2]

1.1.2 Bipolar affektive Störungen

1.1.2.1 Allgemeine Grundlagen

Kennzeichnend für eine bipolare affektive Störung ist ihr phasenhafter Verlauf von depressiven und manischen oder hypomanischen Episoden mit symptomfreien oder gegebenenfalls symptomarmen Intervallen, der sogenannten Euthymie [1].

Charakteristisch für Depressionen im Zuge einer bipolar affektiven Störung sind ein rascher, früher Symptombeginn häufig mit atypischen Symptomen wie Hyperphagie und Hypersomnie, psychotischen Symptomen, wie auch starke Stimmungsschwankungen.

Die Manie zeigt sich symptomatisch durch eine inadäquat gehobene Stimmung, Antriebssteigerung, beschleunigtes Denken (Ideenflucht) und Selbstüberschätzung. Die Stimmung ist typischerweise übermütig-euphorisch (seltener auch dysphorig- gereizt) und ist verbunden mit Hyperaktivität, Rededrang und reduziertem Schlafbedürfnis [2].

Von einer Hypomanie spricht man bei weniger stark ausgeprägter Symptomatik und dadurch geringeren Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der/des Betroffenen [1].

Die bipolar affektiven Störungen lassen sich unter Berücksichtigung des DSM-IV und ICD-10 Klassifikationssysteme in vier Gruppen einteilen:

- 1 Bipolar-I-Störung: Depressive und manische Episoden präsentieren sich in einer wiederkehrenden, periodischen Verlaufsform.
- 2 Bipolar-II-Störung: Im Verlauf kommt es zu einem Wechsel von depressiven und hypomanen Episoden. Die Kriterien für eine manische Episode dürfen nicht erfüllt sein.
- 3 Rezidivierende manische bzw. hypomanische Episoden ohne depressive Phasen
- 4 Weitere Störungen des bipolaren Spektrums:
 - a. Gemischte Episode, Kombination oder rascher Wechsel von manischen und depressiven Symptomen
 - b. Zykllothymia, mindestens zwei Jahre andauernde Instabilität der Stimmung mit fluktuierenden Phasen leichter Depression und Hypomanien.

[3]

Als Rapid Cycling wird eine Verlaufsform bezeichnet, bei der es zu mehr als 4 Episoden pro Jahr kommt und welche bei allen Formen des bipolaren Spektrums auftreten kann. Die bipolar affektiven Störungen betreffen >1% der Weltbevölkerung. Die geschätzte Lebenszeitprävalenz beträgt 0,6% für Bipolar-I-Störungen, 0,4% für Bipolar-II-Störungen und 2,4% für das breitere Spektrum der bipolaren Störungen.

Der Beginn ist meistens im frühen Erwachsenenalter, mit einem mittleren Alter von ungefähr 20 Jahren.

In den Häufigkeitsraten finden sich keine Geschlechterunterschiede.

Die bipolar affektiven Störungen gehören zu den Hauptursachen für Erwerbsunfähigkeit im jungen Alter und verzeichnen die höchste Suizidrate unter den affektiven Störungen [17].

Ätiologisch ist im Vergleich zu den unipolar affektiven Störungen eine deutlich stärkere biologische Disposition und eine geringere Wirksamkeit psychosozialer Belastungsfaktoren gegeben.

Der Einfluss genetischer Faktoren konnte in Familien-, Zwillings, und Adoptionsstudien belegt werden. Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge beträgt etwa 80%.

Bei bipolaren Patientinnen und Patienten besteht eine hohe Komorbidität für Alkohol- und Substanzabhängigkeit [3].

1.1.2.2 Diagnosekriterien

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Hypomanie und Manie nach der ICD-10

Hypomanie	Manie
Gehobene, expansive oder gereizte Stimmung an mind. 4 aufeinanderfolgenden Tagen	Gehobene, expansive oder gereizte Stimmung über mind. 1 Woche
Mind. 3 der folgenden Kriterien liegen vor:	Mind. 3 der folgenden Kriterien liegen vor:
<ul style="list-style-type: none">• Gesteigerte Aktivität• Rededrang• Ablenkbarkeit• Vermindertes Schlafbedürfnis	<ul style="list-style-type: none">• Gesteigerte Aktivität• Rededrang• Ideenflucht• Verlust normaler sozialer Hemmungen
<ul style="list-style-type: none">• Gesteigerte Libido• Übertriebene Einkäufe• Gesteigerte Geselligkeit	<ul style="list-style-type: none">• Vermindertes Schlafbedürfnis• Größenideen• Ablenkbarkeit• Rücksichtsloses Verhalten• Gesteigerte Libido
Beeinträchtigung der persönlichen Lebensführung	Schwere Beeinträchtigung der alltäglichen Lebensführung Mit psychotischen Symptomen: Wahn oder Halluzinationen.

Tabelle 1 Diagnostische ICD-10 Kriterien der Hypomanie und Manie zusammengefasst.

Sowohl Hypomanie als auch Manie sind nicht auf psychotropen Substanzmissbrauch oder auf eine organische, psychische Störung zurückzuführen. [3]

1.1.2.3 Therapie

Die Therapie der bipolar affektiven Störungen beinhaltet, ebenso wie die der unipolar affektiven Störungen, idealerweise eine Kombination aus Psychotherapie und Pharmakotherapie. Ziel der Therapie ist die soziale Reintegration, die Rezidivprophylaxe, Linderung von Symptomen und im besten Fall die vollkommene Genesung [2].

Als Basistherapie sollte bei allen Subtypen der bipolar affektiven Störungen ein Stimmungsstabilisierer eingesetzt werden, der idealerweise antimanisch, antidepressiv und

phasenprophylaktisch wirksam ist. Lithium ist hier die etablierte Substanz. Bei einer Bipolar-I-Störung sprechen 70-80% der PatientInnen auf eine Lithiumtherapie an. Die Antikonvulsiva Valproinsäure, Carbamazepin oder Oxcarbazepin und atypische Antipsychotika wie Olanzapin, Ziprasidon, Quetiapin, Risperidon und Aripiprazol kommen hier ebenfalls zum Einsatz.

Nach mehreren Episoden oder einer besonders schweren manischen Episode ist in aller Regel von einer lebenslangen Therapie auszugehen [18, 3].

In der Akuttherapie der Manie kann neben einem Stimmungsstabilisierer, falls nötig, ein Antipsychotikum oder Benzodiazepin hinzugegeben werden.

Bei zusätzlicher psychotischer Symptomatik ist eine Kombinationsbehandlung mit einem atypischen Neuroleptikum angezeigt [3].

Die Behandlung der Depression im Rahmen einer bipolaren Störung erfolgt gleichermaßen mit einem Stimmungsstabilisierer, evtl. zusätzlich mit einem Antidepressivum. Hierbei ist der Umschlag in eine Manie zu beachten („Switch Risiko“) [2].

1.2 Darm Gehirn Achse

In unserem Sprachgebrauch ist die Verbindung zwischen Darm und Gehirn durch alltägliche Aphorismen, wie beispielsweise „das Bauchgefühl“ oder „die Schmetterlinge im Bauch“ verwurzelt.

In den letzten Jahren wurde diese Verbindung zunehmend Objekt der Wissenschaft.

Die ersten forschungsbasierten Anhaltspunkte für das Existieren einer Darm-Gehirn-Achse kamen bereits Anfang des letzten Jahrhunderts von einem Militär-Arzt namens Beaumont der anhand der Überwachung der Darmsekretion über eine Fistel an der Bauchdecke eine Korrelation zwischen der Darmfunktion und der Stimmung eines Patienten beschrieb [19][20].

An die hundert Billionen Mikroorganismen besiedeln das menschliche Verdauungssystem. In ihrer Gesamtheit bezeichnet man die Mikroorganismen des Darms als Mikrobiota und ihr kollektives Genom als Darmmikrobiom.

Diese Darmbewohner, eine Vielzahl an Bakterien, Viren, Protozoen, Pilzen und Archaea, sind wesentlich für den physiologischen Metabolismus [21]. Befindet sich das

Darmmikrobiom in einem gesunden Gleichgewicht, wirkt es sich nicht nur vorteilhaft auf den Verdauungsprozess aus, indem es bspw. für uns Unverdauliches aufspaltet und den Darm mit Energie versorgt, sondern hat ebenfalls einen einflussnehmenden Effekt auf Affekt, Motivation und höhere kognitive Vorgänge. Zusätzlich können die Mikroorganismen im Darm z.B. Gifte abbauen und das menschliche Immunsystem effizient unterstützen. Weiters wird auch die Stressreaktion von den Darmbakterien beeinflusst [22, 23].

Die Darm-Hirn-Achse ist ein bidirektionales Kommunikationssystem, welches den Informationsaustausch zwischen dem Darmmikrobiom und dem Gehirn in beide Richtungen über vielfältige Weisen ermöglicht [24].

Dieser Informationsaustausch findet sowohl über neurologische, endokrinologische als auch immunologische Wege statt, welche auch in der Entstehung affektiver Störungen eine wesentliche Rolle spielen [25].

Die Komponenten, welche die Darm-Gehirn-Achse bilden, werden im Folgenden beschrieben.

1.2.1 Die Neuroendokrinologie (HHN-Achse)

Bei der physiologischen Stressreaktion spielt vor allem die HHN-Achse eine grundlegende Rolle.

Unterschiedliche Arten von Stress führen im Hypothalamus zur Ausschüttung von Corticotropin Releasing Faktor (CRF) und Vasopressin, welche wiederum im Hypophysenvorderlappen zur Synthese und Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) führt.

ACTH aktiviert in der Nebennierenrinde die Synthese und Freisetzung von Kortisol [26].

Zwischen der HHN-Achsen-vermittelten Stressantwort und dem Darmmikrobiom besteht ein direkter Zusammenhang. Etabliert wurde dieser Zusammenhang durch eine Studie, die zeigte, dass keimfreie Mäuse, d.h. Mäuse, die steril gehalten werden und denen jegliches Mikrobiom fehlt, auf dezerten Stress mit einer unverhältnismäßig hohen Freisetzung von Kortisol und ACTH reagieren, verglichen mit der Kontrollgruppe, bestehend aus herkömmlichen Mäusen [27].

Durch die Stressreaktion, erhöhtes CRF und Kortisol wird die intestinale Permeabilität erhöht, wobei CRF und CRF-Rezeptoren (CRF-1, CRF-2) eine zentrale Rolle spielen.

Durch das durchlässigere Darmepithel können pathogene Bakterien, Toxine und Abfallprodukte in den Kreislauf gelangen, was wiederum durch ein aktiviertes Immunsystem auf die HHN-Achse wirkt [25].

Stress führt zur Veränderung des Mikrobioms und in weiterer Konsequenz zur Veränderung der Stimmung über die HHN-Achse. Studien zeigten, dass Ratten, die nach der Geburt von ihren Müttern getrennt wurden, langzeitige Veränderung in der Diversität als auch der Zusammensetzung des Mikrobioms zeigten [23]. Bei der Geburt ist die Stressantwort bzw. die HHN-Achse noch nicht ausgereift, sie entwickelt sich postnatal, parallel zu der Besiedelung des Darms. Doch nicht nur die Programmierung der Stressreaktion in den ersten Lebensjahren sondern über die gesamte Lebensspanne wird durch das Mikrobiom beeinflusst [23].

1.2.2 Die Neurotransmitter

Sowohl im Gehirn als auch im Enterischen Nervensystems des Darms spielt Serotonin (5-Hydroxytryptamine (5-HT)) als Neurotransmitter eine wichtige Rolle.

95% des körpereigenen Serotonins wird im Gastrointestinaltrakt (GIT) von spezialisierten endokrinen Zellen, den enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa sowie von mukösen Mastzellen und Neuronen des enterischen Nervensystems (ENS) gebildet. Während im Gehirn Serotonin bei der Regulation von Stimmung und Kognition impliziert ist, ist es im GIT an der Sekretion und Motilität und der Schmerzwahrnehmung beteiligt [28] [29].

Serotonin Rezeptoren spielen eine ausschlaggebende Rolle bei veränderter Darmmotilität sowie bei Übelkeit und Erbrechen. So wirken 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten sowohl peripher als auch zentral bei bspw. Chemotherapie-induzierter Übelkeit [30].

Serotonin ist ein wichtiger Mediator der physiologischen Darmfunktion. Eine abnorme 5-HT Regulation im menschlichen Darm ist assoziiert mit zahlreichen Störungen des GIT (Reizdarmsyndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie etc.) [30].

Medikamente die modulierend auf die serotonerge Neurotransmission wirken, wie trizyklische Antidepressiva und spezifische Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, zeigen

ebenfalls eine effiziente Wirkung bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms und anderen Störungen des GITs [28].

Es konnte gezeigt werden, dass das Mikrobiom die Synthese von Serotonin im Darm beeinflusst [28, 29].

Diese These lässt sich unterstützen durch die Ergebnisse einer Studie, in der gezeigt werden konnte, dass keimfreie Mäuse erheblich niedrigere 5-HT Konzentrationen im Serum aufwiesen, verglichen mit der Kontrollgruppe aus Mäusen mit konventioneller Darmbesiedelung. Um zu beweisen, dass die mangelhafte 5-HT Konzentration auf ein fehlendes Mikrobiom zurückzuführen ist, wurden keimfreie Mäuse mit dem Mikrobiom der Kontrollgruppe beimpft, was zur Folge hatte, dass sich die 5HT-Serumkonzentrationen normalisierten. Zusätzlich sind verschiedene Bakterienspezies, wie z.B. *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. und *Escherichia coli*, in der Lage, zumindest unter Laborbedingungen, Serotonin zu produzieren [29].

Der vom Gehirn stammende neurotrophe Faktor, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gehört zur Familie der Neurotrophine und beeinflusst viele neurophysiologische Prozesse, wie die Differenzierung und das Überleben von Neuronen, die Ausbildung funktioneller Synapsen und die Neuroplastizität während der Entwicklung und im Erwachsenenalter. BDNF kommt insbesondere in der Amygdala und im Hippocampus vor [23].

Depressive Störungen sind assoziiert mit einer niedrigeren Aktivität von BDNF. Eine Veränderung des Darmmikrobioms geht mit einer Veränderung der BDNF Konzentration einher, so können beispielsweise Bifidobakterien die BDNF Konzentration im Hippocampus erhöhen [25].

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im ZNS und spielt eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation, in der Einleitung und Aufrechterhaltung des Schlafes sowie des Angst- und Schmerzempfindens. Fehlfunktionen in der GABAergen Signalübertragung stehen in Verbindung mit Depressionen und Angststörungen [31].

In-Vivo-Studien, in denen Mäusen das Bakterium *L. rhamnosus* zugeführt wurde, ergaben neben dem Einfluss auf Angst und depressionsähnlichem Verhalten eine veränderte Expression von GABA-Rezeptoren im Gehirn, vor allem in Regionen, die eine Schlüsselfunktion der Stressverarbeitung spielen. Auch ließ sich zeigen, dass bestimmte

Bakterien wie *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*, unter Laborbedingungen fähig sind, Glutamat zu metabolisieren und GABA zu produzieren [23, 25].

1.2.3 Das enterische Nervensystem und das Vegetative Nervensystem

Der Darm ist innerviert von dem enterischen Nervensystem (ENS), einem komplexen Neuronennetzwerk, bestehend aus 200-600 Millionen sensorischen und motorischen Neuronen sowie Interneuronen, das in die gesamte Wand des GIT vom Ösophagus bis zum Rectum eingebettet ist. Das ENS besitzt ein hohes Maß an Autonomie, weshalb es umgangssprachlich auch als „Bauchhirn“ bezeichnet wird. Unabhängig reguliert das ENS grundlegende gastrointestinale Funktionen wie Motilität, muköse Sekretion, Resorption und Durchblutung [26, 28].

Das ENS besteht aus dem in der Submukosa liegenden submukösen oder Meissner'schen Plexus, der hauptsächlich die Sekretion und die Absorption steuert, und dem weiter außen, zwischen longitudinaler und radialer Tunica muscularis befindlichen myenterischen oder Auerbach'schen Plexus, der primär für die Motilität und Peristaltik verantwortlich ist [26, 28].

Das ENS hat mittels Astrozyten ähnlichen Zellen, den enterischen Gliazellen (EGCs) Einfluss auf die Durchlässigkeit des Darmepithels. In morphologischen Charakteristika und Expressionsmarkern sind die EGCs identisch mit den Astrozyten des zentralen Nervensystems (ZNS).

Die EGCs, die intestinalen Epithelzellen und Neurone des ENS tauschen untereinander über nikotinische und cholinerge Wege Signale aus und sind somit beteiligt an dem Maß der Durchlässigkeit der Darmbarriere über die Expression von tight junction Proteinen. Eine Stimulation des Vagusnerves erhöht die EGC Aktivierung, was mit einer geringeren Durchlässigkeit der Darmbarriere assoziiert ist [32, 33].

Neben der weit gehenden autonomen Innervation des GITs durch das ENS besteht über parasympathische und sympathische Verbindungen eine Innervation durch das vegetative Nervensystem. Der Vagusnerv stellt hierbei die wichtigste bidirektionale Verbindung zwischen Darm und Gehirn dar [28].

Hinweise über diese Wichtigkeit liefern Studien, die zeigen, dass Mäuse, die mit *Lactobacillus rhamnosus* behandelt wurden, eine veränderte Expression von GABA-Rezeptoren im Gehirn zeigten, was mit einem reduzierten Angst- und depressionsähnlichem Verhalten und ebenfalls einer herunter regulierten Stressantwort einherging. Diese Effekte traten lediglich bei Vorhandensein eines intakten Vagusnervs ein und nicht bei Mäusen, welche einer Vagotomie unterzogen wurden [25].

1.2.4 Das Immunsystem

Das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe (GALT) macht in seiner Gesamtheit 70-80% aller Immunzellen des menschlichen Körpers aus. Dies macht die große Herausforderung dieses Teils des Immunsystems deutlich, die darin besteht, einen Gleichgewichtszustand zu erhalten zwischen Toleranz gegenüber dem kommensalen, in Symbiose mit dem Körper lebendem Mikrobiom und einer dennoch angemessenen Immunantwort auf das Vorhandensein von pathogenen Organismen [22].

Das GALT befindet sich eingebettet in die Lamina propria des gesamten Verdauungstraktes, wo es in Form von einzelnen Immunzellen, Lymphfollikeln oder Follikelaggregaten, sogenannten Payer-Plaques, vorkommt [22].

In der Balance zwischen Darm und Gehirn spielt das Immunsystem eine wesentliche, vermittelnde Rolle. Die HHN-Achse, sowie das ENS und das vegetative Nervensystem, bzw. der Vagusnerv, interagieren alle mit dem Immunsystem [28].

Psychologische und physiologische Stressreize haben Einfluss auf die Darmbarriere und machen sie durchlässiger. Bei einer erhöhten Permeabilität können gramnegative, pathogene Bakterien, Bakterienbestandteile und Toxine in den Kreislauf gelangen und aktivieren auf diesem Weg das Immunsystem [23].

Es besteht Evidenz, dass depressive Störungen assoziiert sind mit entzündlichen Reaktionen im Körper. Erhöhte Werte von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, TNF- α und das CRP lassen sich bei depressiv erkrankten PatientInnen feststellen [25]. Ebenfalls führen Veränderungen der Darmdurchlässigkeit zu einer Erhöhung des proinflammatorischen Endotoxins Lipopolysaccharid (LPS) in der Blutbahn.

LPS ist ein Bestandteil der äußeren Membran gram-negativer Bakterien und führt zu einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine.

LPS beeinflusst die Gehirnaktivität. Es reduziert die Aktivität der Amygdala, deren Aufgabe es ist, Emotionen zu regulieren.

Einige Studien haben gezeigt, dass LPS schon in geringen Mengen zu Angst- und Depressionssymptomatik führen kann [25].

1.2.5 Therapeutische Intervention mittels Probiotika und Präbiotika

Probiotika sind lebende Mikroorganismen die in ausreichender Verabreichung einen positiven, gesundheitsfördernden Effekt aufweisen [34].

Grundsätzlich kommen wir ab dem Zeitpunkt unserer Geburt tagtäglich mit Milliarden von Bakterien in Berührung und nehmen sie zu einem großen Teil in unseren Verdauungsapparat auf. Diejenigen, die die Magensäure und Verdauungsprozesse überleben, gelangen in den Darm und können sich dort ansiedeln. Ein gesunder Darm ist also physiologischerweise von einer Vielzahl probiotischer Mikroorganismen besiedelt, welche sich als profitabel für unsere Gesundheit erweisen [35].

Probiotische Präparate waren bisher vor allem außerhalb des psychiatrischen Spektrums Objekt der Forschung und es konnte ein positiver Einfluss auf die gastrointestinale Gesundheit, eine entzündungshemmende Wirkung und sogar eine vorübergehende Verbesserung kognitiver Leistung festgestellt werden. Ebenfalls haben Studien einen die Darmdurchlässigkeit herabsetzenden Effekt zeigen können [36].

So werden Probiotika mittlerweile für vielerlei Belange eingesetzt, wie bspw. bei Durchfall- und Darmerkrankungen, nach erfolgter antibiotischer Therapie, bei Krankheitsanfälligkeit zur Stärkung des Immunsystems und sogar zur Allergieprävention [35].

Neuere Forschungsergebnisse haben den Begriff der Psychobiotika geprägt, welche eine modulierende Wirkung auf die Darm-Gehirn-Achse, sowie auf Affekt und Angstsymptomatik zeigen und bei Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen einen positiven Effekt bewirken [34, 37].

Als Psychobiotika werden Subspezies von Probiotika bezeichnet, welche in der Lage sind *in Vitro* neuroaktive Substanzen, wie GABA oder 5HT zu produzieren und im Tiermodell

verhaltensverändernde Wirkung zeigen und so Symptome von Angst und Depression lindern. Außerdem haben sie die Fähigkeit, proinflammatorische Zytokine zu reduzieren und sie haben eine hemmende Wirkung auf die HHN-Achsenaktivität [37].

Die Effektivität des Einsatzes von Probiotika bei depressiven Erkrankungen wird diskutiert und ist nach wie vor wenig erforscht [36].

Präbiotika sind für uns Menschen unverdauliche Ballaststoffe, komplizierte Kohlenhydrate und pflanzliche Polysaccharide, welche von Darmbakterien verstoffwechselt und verdaut werden können und so das Wachstum und die Aktivität bestimmter Bakterienspezies fördern, welche wiederum gesundheitliche Vorteile für den Mensch als Wirt bewirken [34].

Es konnte gezeigt werden, dass Präbiotika das Mikrobiom positiv verändern, niederschwellige Entzündungsvorgänge lindern und metabolische Prozesse unterstützen. In Studien waren bei Mäusen unter präbiotischer Therapie eine verbesserte intestinale Schutzbarriere, sowie reduzierte LPS-, Zytokin-, und Kortisolwerte zu beobachten [34, 36].

1.3 Die Darmbarriere, Tight Junctions und Zonulin

1.3.1 Aufbau der Darmbarriere und Tight Junctions

Die Darmbarriere ist ein komplexes Gebilde, welche das innere Milieu des Körpers vom Darmlumen als Schnittstelle zur Außenwelt trennt. Sie setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen: aus einer inneren und einer äußeren Mukusschicht, der Darmepithelschicht samt Tight Junctions, dem intestinalen Immunsystem und der Unterstützung des Darmmikrobioms. Ein Zusammenspiel all dieser Komponenten ist ausschlaggebend für das Aufrechterhalten einer intakten Darmbarriere.

Die Darmwand baut sich aus mehreren Schichten auf. Die innerste Schicht bildet die Mukosa, die Darmschleimhaut. Die Mukosa besteht aus einer Epithelschicht (Lamina epithelialis mucosae), einer darüber liegenden Bindegewebsschicht (Lamina propria mucosae) und einer dünnen muskulären Schicht (Lamina muscularis mucosae) [38].

Das Darmepithel ist mit 400 qm die größte Schleimhaut und damit die größte Grenzfläche des menschlichen Organismus zur Außenwelt, bestehend aus einer einzigen Lage epithelialer Zellen [39].

Die epithelialen Zellen sind polarisiert mit einer apikalen, dem Lumen zugewandten und einer basolateralen, dem Blut zugewandten Membran und sind verantwortlich für die physische Barriere, die einen kontrollierten Transport zulässt und dennoch die darunter liegenden Schichten schützt. Wenn das Darmepithel gesund ist, ist es undurchlässig für Toxine, Pathogene und Antigene, während eine selektive Durchlässigkeit für Transport und Aufnahme von Nährstoffen, Ionen und Wasser stattfindet [40].

Die selektive Durchlässigkeit erfolgt über parazelluläre und transzelluläre Wege.

Der transzelluläre Weg ist in erster Linie vermittelt durch Transportproteine an der apikalen Membran und beinhaltet den Transport von Nährstoffen, Zuckermolekülen, Aminosäuren und Fettsäuren durch die Zelle hindurch [40].

Über den parazellulären Transportweg können kleine Moleküle durch den Raum zwischen zwei benachbarten Epithelzellen passieren. Dies wird von einem komplexen

Proteingebilde, den sogenannten Tight Junctions (TJ), reguliert [39].

Die TJs sind interzelluläre Verbindungskomplexe bestehend aus den Transmembranproteinen Occludin, Claudin, Adhäsionsmolekülen (JAM), Tricellulin und Angulin. Diese Transmembranproteine interagieren untereinander und zusätzlich mit intrazellulären gerüstbildenden Proteinen, den Zonula Occludens Proteinen (ZOs), welche wiederum mit dem Zytoskelett verankert sind. Die Interaktion der Transmembranproteine benachbarter Zellen und mit den ZOs hält die Integrität und damit einen kontrollierten Transport von Molekülen über den parazellulären Weg aufrecht [41].

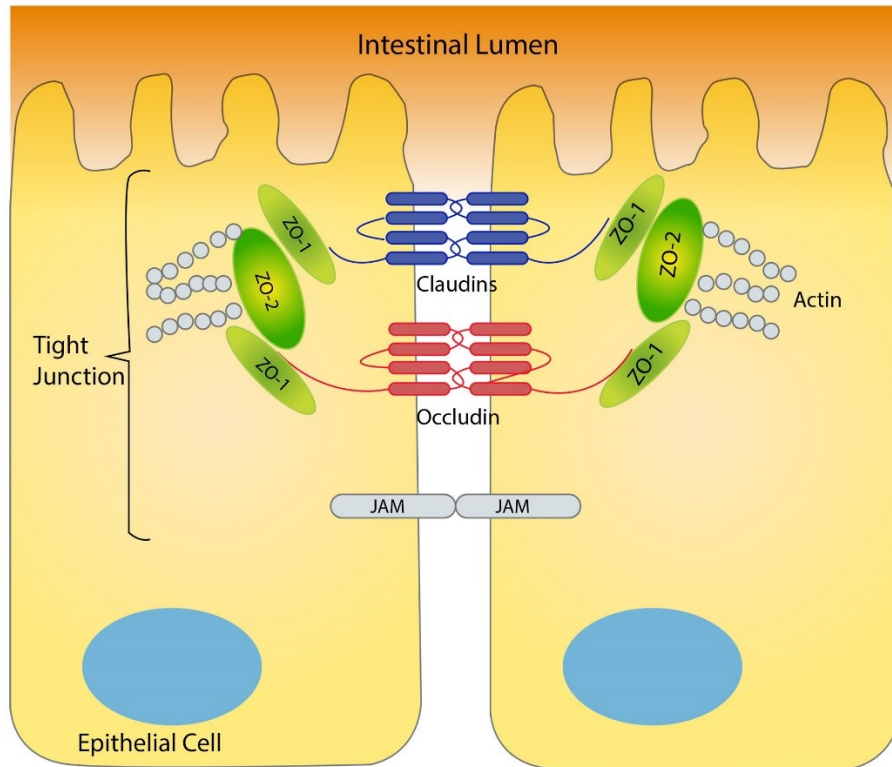


Abbildung 3: Darstellung der Tight Junctions zwischen den Darmepithelzellen, in Anlehnung an [42]. Claudin, Occludin und Jam stellen transmembrane Proteine der TJs dar und sind über gerüstbildende Proteine (ZOs) mit dem Aktin-Zytoskelett verankert. TJs sind für parazelluläre Transportvorgänge zuständig.

Die Regulation der TJs ist höchst komplex. Es besteht nicht nur eine Verbindung mit dem Zytoskelett innerhalb der Zelle, sondern es existiert ebenfalls eine Wechselwirkung zwischen Proteinen der TJs mit dem Endothelium, submukösen Immunzellen sowie auch mit dem luminalen Milieu [43].

Exogene Faktoren wie physiologische, pharmakologische und psychologische Stressoren können die Durchlässigkeit des Darmepithels ebenso erhöhen wie diätologische Belange bspw. fett- und kalorienreiche Ernährung, oder der Konsum von Alkohol [38, 43].

Auch das Immunsystem scheint eine wesentliche modulierende Rolle bei der Regulierung der TJs zu haben. So bedingen proinflammatorische Zytokine eine erhöhte Permeabilität des Darmepithels. TNF- α und IFN- γ , in einer hohen Konzentration in der Darmmukosa vorkommend, führen zu einer Umlagerung der transmembranen Proteine Occludin, Claudin und JAM der TJs [40]. Il-13 führt zu einer vermehrten Expression von Claudin-2, welches in eher undichteren Epithelverbänden exprimiert wird. Beide Wirkmechanismen führen in weitere Folge zu einer erhöhten Permeabilität der TJs [43, 40].

Auch wenn der parazelluläre Transportweg der Epithelschicht des Darmes gestört ist, ist er dennoch nicht passabel für sehr große Moleküle, geschweige denn für ganze Bakterien. Sollte bei einer erhöhten epithelialen Permeabilität dies der Fall sein, so sollten andere Phänomene, wie epitheliale Lücken durch apoptotische Enterozyten oder Transzystose durch eine intakte Zelle in Betracht gezogen werden [43].

Dennoch führt eine erhöhte parazelluläre Permeabilität zum unkontrollierten Übertritt von kleineren, potenziell pathogenen Substanzen wie Nahrungsbestandteile, Toxine, potenzielle Allergene und Bakterienbestandteile, z.B. LPS. Dieses Geschehen wird einerseits durch entzündliche Vorgänge begünstigt und führt wiederum erneut zu einer inflammatorischen Immunantwort [38].

Die Darmbarriere ist ein dynamisches Gebilde, das auf verschiedenste Reize reagiert. Eine erhöhte Permeabilität ist mit zahlreichen Erkrankungen wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Zöliakie, Adipositas, Metabolischem Syndrom, Reizdarmsyndrom und vielen weiteren assoziiert. Dennoch muss eine erhöhte epitheliale Permeabilität nicht unbedingt schädlich sein [43]. So konnte beispielsweise eine erhöhte Permeabilität bei gesunden Verwandten von Patientinnen und Patienten mit Zöliakie oder Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass eine erhöhte intestinale Durchlässigkeit zwar begünstigend, aber nicht ausreichend für die Entwicklung einer Erkrankung ist und somit nur einen von mehreren pathogenetischen Faktoren darstellt [41].

1.3.2 Zonulin und seine Wirkung

Die Erstbeschreibung des menschlichen Proteins Zonulin geschah im Jahr 2000 durch Alessio Fasano und sein Forschungsteam [44].

Während eines Forschungsprojektes an der Entwicklung einer Impfung gegen das Bakterium *Vibrio cholerae* machte Fasano et al. die Entdeckung des *Vibrio cholerae* Zonula occludens Toxins (Zot), ein Enterotoxin, welches in der Lage ist, interzelluläre TJs reversibel zu öffnen. Über einen Proteinkinase C (PKC) abhängigen Mechanismus verursacht Zot einen Umbau der TJs des Darmepithels. Diese Entdeckung führte zu der Identifikation des menschlichen Analogons des Zots, einem Protein namens Zonulin [41]. Durch Analysen menschlicher Sera konnte Zonulin als Pre-Haptoglobin (preHP2) identifiziert werden, ein Molekül, welches bisher als inaktive Vorstufe des Haptoglobins

(Hp) betrachtet wurde. Hp hat die Aufgabe, freies Hämoglobin zu binden und so Hämoglobin induzierte oxidative Gewebeschäden zu vermeiden. Interessanterweise wurde Hp ehemals als klinischer Entzündungsmarker eingesetzt, vergleichbar wie heute CRP als Akut-Phase-Protein [41].

Der Vorstufe preHp2 alias Zonulin wurde bis zu diesem Zeitpunkt keine Funktion zugeordnet.

In *Ex-Vivo*- sowie in *In-Vivo*-Studien konnte eine Erhöhung der Permeabilität des Darmepithels durch Zonulin im Jejunum und Ileum gezeigt werden [45, 46].

1.3.3 Signaltransduktion durch Zonulin

Strukturelle Analysen ließen eine Ähnlichkeit von Zonulin mit dem epidermalen Wachstumsfaktor Epidermal-Growth-Factor (EGF) erkennen. Da man bereits wusste, dass EGF die Fähigkeit besitzt, das Aktin-Zytoskelett umzubauen, wurde angenommen, dass auch Zonulin über EGF-Aktivierung die Durchlässigkeit der interzellulären TJs beeinflusst.

In verschiedenen Untersuchungen konnte verdeutlicht werden, dass Zonulin als preHp2 in der Lage ist, die intestinale Permeabilität über EGF-Rezeptor-Aktivierung zu regulieren. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die EGFR-Aktivierung von dem Protease-aktiviertem-Rezeptor 2 (PAR2) abhängt. PAR2 ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor, der sich sowohl an der apikalen als auch an der basolateralen Seite der Enterozyten befindet und dessen Aktivierung durch Loslösung von ZO-1 und Occludin zu einer erhöhten Durchlässigkeit der interzellulären Verbindung führt [45, 41].

1.3.4 Freisetzung von Zonulin

Als stärkste Impulse für die Freisetzung von Zonulin gelten bisher Bakterien und Gliadin. Viele enterische Pathogene sind in der Lage Enterotoxine zu bilden, welche auf die intestinalen TJs einwirken. Darminfektionen und in weiterer Folge eine beschädigte Darmbarriere wurden bereits mit der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen in Verbindung

gebracht, einschließlich Allergien, Autoimmun- und entzündliche Erkrankungen [45]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass einige Pathogene wie E. coli und Salmonella typhi eine Freisetzung von Zonulin aus dem Intestinum verursachen, wenn sie mit der apikalen Membran der Epithelzellen in Berührung kommen. Dabei ist die Sekretion von Zonulin unabhängig von dem Virulenzfaktor des jeweiligen pathogenen Mikroorganismus [45, 41].

Gliadin, ein Kleberprotein des Weizens, bindet an den Chemokinrezeptor CXCR3 der Epithelzellen und führt dadurch ebenfalls zu einer Freisetzung von Zonulin. CXCR3 sitzen an der apikalen Membran und sind bei Patientinnen und Patienten mit Zöliakie überexprimiert, was die erhöhte Zonulinkonzentration, die man in intestinalen Gewebentnahmen an Zöliakie Erkrankter nach Gliadinexposition feststellen konnte, erklärt.

Die exakte Wirkkaskade, die der Bindung von Gliadin und CXCR3 folgt und zur Ausschüttung von Zonulin führt, konnte bisher nicht umfassend erklärt werden, allerdings konnte gezeigt werden, dass sie von MyD88, einem Adaptermolekül des Toll-like Rezeptor (TLR) vermittelten Wirkmechanismus, abhängig ist [41, 46].

TLR sind eine Klasse transmembraner, Struktur erkennender Rezeptoren (Pattern recognition receptors (PRRs)), welche eine wichtige Rolle in der Erkennung mikrobieller Strukturen und der darauffolgenden Immunantwort spielen.

Gliadin ist zudem in der Lage, Zonulin und proinflammatorische Zytokine aus Makrophagen freizusetzen, ähnlich dem Mechanismus nach bakterieller Exposition [41].

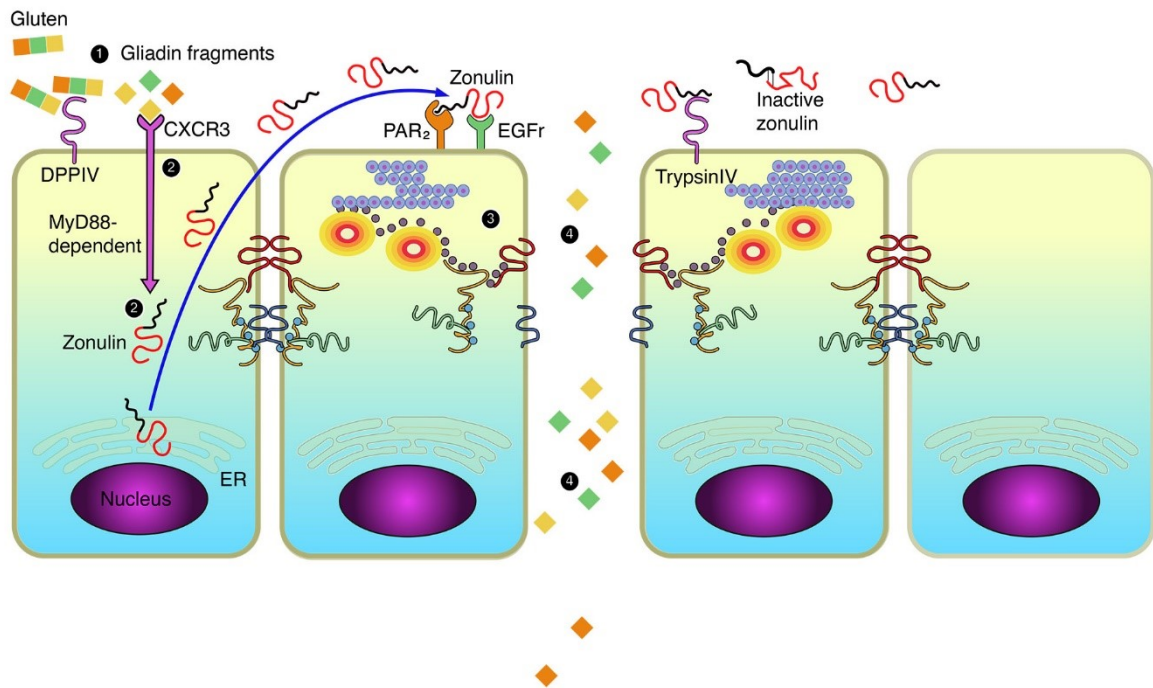


Abbildung 4: Die Freisetzung und Wirkung von Zonulin, In Anlehnung an [47]. Gliadin bindet an den CXCR3 Chemokinrezeptor. Abhängig von dem Adaptermolekül MyD88 kommt es dadurch zur Zonulinfreisetzung. Zonulin aktiviert PAR₂-vermittelt den EGF-Rezeptor, was zu einer Umlagerung von ZO1 und Occludin und in weiterer Folge zu einer erhöhten Durchlässigkeit der TJs führt [47]

1.4 Zonulin im Zusammenhang spezifischer Erkrankungen

Unter physiologischen Voraussetzungen besteht ein sorgfältig kontrollierter Transport von Antigenen durch die Darmbarriere, der in Zusammenarbeit mit dem Immunsystem zu einer Anergie bzw. Toleranz der intestinalen Mukosa führt und keine weitere Immunreaktion zur Folge hat [41, 40].

Eine gesteigerte Sekretion von Zonulin führt zu einem funktionellen Verlust der Darmbarriere und infolgedessen zu einem unkontrollierten Übertritt von Antigenen. Daraufhin wird zunächst das unspezifische Immunsystem und bei weiterem Fortbestehen des Prozesses auch das erworbene Immunsystem aktiviert, welches proinflammatorische Zytokine, einschließlich IFN- γ und TNF- α , produziert. Auf diese Weise entsteht ein Circulus vitiosus, da durch die proinflammatorischen Zytokine die Permeabilität des

Darmepithels wiederum erhöht wird und weiterhin Antigene ungehindert passieren können. Letztendlich mündet dieser Prozess in einer chronischen Entzündung. Zonulin wird in diesem Zusammenhang mit zahlreichen chronisch entzündlichen Erkrankungen assoziiert. Auf einige dieser Erkrankungen wird im Folgenden eingegangen [41].

1.4.1 Autoimmunerkrankungen

Zöliakie

Zöliakie ist eine lebenslang anhaltende, autoimmunologisch vermittelte, chronisch entzündliche Darmerkrankung. Die Erkrankung manifestiert sich bei Menschen mit gewissen genetischen Prädispositionen als Folge einer fehlgerichteten Immunantwort auf die Gliadinfraktion des Getreideproteins Gluten. Es handelt sich bei der Zöliakie um eine komplexe genetische Störung, für welche Assoziationen mit zahlreichen Genen bestehen, wobei der HLA-Status ausschlaggebend zu sein scheint. Bei Zöliakie Patientinnen und Patienten führt die Aufnahme von glutenhaltiger Nahrung zu einer Bildung von Autoantikörpern gegen die Gewebstransglutaminase, was eine Schädigung der Dünndarmzotten und eine Behinderung der Resorption im Dünndarm zur Folge hat. Im Weiteren führt dieser Vorgang potenziell zu systemischen Mangelerscheinungen und entsprechenden Folgeerkrankungen [48, 49].

Gliadin ist eine Untereinheit des unter anderem in Weizen vorkommenden Proteins Gluten. Es konnten über 50 toxische Epitope von Gliadin identifiziert werden, welche unter anderem zytotoxische, immunmodulatorische und die Darmbarriere herabsetzende Wirkung zeigten. Einige von ihnen besitzen die Fähigkeit an den CXCR3-Rezeptor zu binden und Zonulin freizusetzen. Bei an Zöliakie erkrankten Patientinnen und Patienten konnte eine Überexpression der CXCR3-Rezeptoren beobachtet werden [41].

In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Gliadinstimulation sowohl bei Zöliakie Erkrankten als auch bei gesunden Kontrollgruppen zu einer Zonulinausschüttung führte, wobei bei Gesunden Kontrollen die Freisetzung signifikant geringer war und der Zonulinwert innerhalb von 20 Minuten wieder auf den Ausgangswert sank. Bei Patientinnen und Patienten mit Zöliakie äußerte sich die Freisetzung von Zonulin als sehr

viel stärker und länger andauernd und führte zu einer signifikanten Erhöhung der Darmdurchlässigkeit [48].

Die Freisetzung von Zonulin und die darauffolgende erhöhte Darmdurchlässigkeit konnte durch den Zonulin Antagonisten At1001, Larazotide Acetat genannt, blockiert werden [41].

Typ-1-Diabetes

Bei Typ-1-Diabetes (T1D) kommt es durch einen autoimmunologischen Prozess zur Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas, was zu einem absoluten Insulinmangel und dementsprechenden systemischen Folgen führt und lebenslange Insulinpflichtigkeit erfordert [50].

Die Pathogenese konnte noch nicht genau geklärt werden, wobei sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine maßgebende Rolle spielen [41].

Eine erhöhte intestinale Darmdurchlässigkeit konnte bei Patientinnen und Patienten mit T1D festgestellt werden. In Studien mit sogenannten BBDP Ratten (BioBreeding diabetic-prone), welche spontan T1D entwickeln, konnte gezeigt werden, dass die gestörte Funktion der Darmbarriere bereits vor der Manifestation des T1D bestand. Sowohl bei den BBDP Ratten als auch bei T1D Patientinnen und Patienten sowie bei Verwandten ersten Grades konnten erhöhte Zonulinwerte erhoben werden, welche mit einer erhöhten Darmdurchlässigkeit korrelierten [50, 51].

Ebenso konnte bei jungen T1D Erkrankten subklinische Entzündungen beobachtet werden, welche durch erhöhte proinflammatorische Zytokine IL-4, TNF- α und IFN- γ beschrieben wurden, was wiederum einen erhöhenden Effekt auf die Darmdurchlässigkeit zeigt.

Eine erhöhte Darmdurchlässigkeit stellt, wie bereits erläutert, eine Eintrittspforte für Antigene dar. Diese Antigene aktivieren das Immunsystem und können ebenfalls das Lymphgewebe des Pankreas infiltrieren und dort möglicherweise eine Autoimmunreaktion gegen insulinproduzierende β -Zellen auslösen [50].

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Die Bezeichnung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als klassische Autoimmunerkrankungen gilt als obsolet, vielmehr geht man heute von komplexen Barriere-Erkrankungen aus. Genetische sowie auch umweltbedingte Faktoren fallen bei der Pathogenese ins Gewicht [52].

Sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis Ulcerosa konnte eine erhöhte intestinale Durchlässigkeit gezeigt werden. Die erhöhte Darmdurchlässigkeit führt in weiterer Folge zu einer Dysbiose des Darmmikrobioms, welchem eine zentrale Rolle der Krankheitsentstehung der CEDs beigemessen wird [41, 52].

Es konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentration von Zonulin bei Patientinnen und Patienten mit CED signifikant erhöht ist im Vergleich zu gesunden Kontrollen [53].

Durch eine Behandlung mit dem Zonulin Antagonisten AT1001 konnte eine signifikante Abnahme des Schweregrads der Entzündung beobachtet werden [41].

1.4.2 Metabolische Störungen

Adipositas und Typ-2-Diabetes

Adipositas ist assoziiert mit chronisch entzündlichen Vorgängen. Eine erhöhte systemische Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL, TNF- α und CRP konnte sowohl bei adipösen als auch bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) beobachtet werden. Adipositas stellt einen erheblichen Risikofaktor für die Entstehung eines T2D dar, welcher charakterisiert ist durch eine periphere Insulinresistenz. Proinflammatorische Zytokine werden mitverantwortlich gemacht für die Entstehung einer Insulinresistenz. Eine erhöhte intestinale Darmdurchlässigkeit führt zu einem entzündlichen Prozess und könnte auf diese Weise in der Entwicklung einer peripheren Insulinresistenz beitragen [50, 41].

Studien haben ergeben, dass ebenfalls dem Membranbestandteil gramnegativer Bakterien LPS eine wichtige Rolle als mögliches auslösendes Molekül bei metabolischen Störungen zukommt. Fett und kalorienreiche Ernährung führen zu einer vermehrten Besiedelung des

Darmes mit gramnegativen Bakterien, was zu einem erhöhten LPS Plasmaspiegel führt, welcher in weiterer Folge die Produktion proinflammatorischer Zytokine induziert.

Eine fettreiche Diät erhöht, möglicherweise durch die reduzierte Expression von ZO-1 und Occludin, ebenfalls die Darmdurchlässigkeit [50].

In mehreren Studien konnte eine erhöhte Serumkonzentration von Zonulin bei adipösen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden [54, 55]. Ebenfalls konnte dies bei T2D Erkrankten beobachtet werden, wobei ein Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und erhöhtem Serumzonulin durch IL-6 vermutet wird [41].

1.4.3 Neurologische Erkrankungen

Neuroinflammatorische Erkrankungen

Die Blut-Hirn-Schranke ist aus Endothelzellen aufgebaut und hat, wie die Darmbarriere, neben dem kontrollierten Transport von Ionen und Nährstoffen etc. eine Schutzfunktion und hindert potenziell pathogene Substanzen am Übertritt. Die Integrität und die Durchlässigkeit beider Barrieren ist abhängig von TJs. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Durchlässigkeit der Darmbarriere und ebenso die der Blut-Hirn-Schranke *In-Vitro* sowohl von proinflammatorischen Zytokinen als auch von Zonulin innerhalb kürzester Zeit (60 Minuten) erhöht werden kann [56]. Bei Patientinnen und Patienten mit progredienter Multipler Sklerose (MS) konnten zudem erhöhte Zonulinwerte im Serum gemessen werden, während bei Patientinnen und Patienten mit einer schubförmig remittierenden Verlaufsform der MS in Remissionsphase Zonulinwerte gemessen wurden, die denen der Kontrollgruppe glichen [41]. Eine weitere Studie, in der Biomarker der Darmbarriere bei an MS erkrankten Menschen gemessen wurden, konnte bestätigen, dass Zonulinkonzentrationen signifikant erhöht waren, wenn simultan in einer Magnetresonanztomographie eine Störung der Blut-Hirn-Schranke bestätigt werden konnte [57].

Zonulin könnte ein möglicher Mechanismus sein, über den die Darm-Gehirn-Achse Einfluss nimmt auf die Pathogenese neuroinflammatorischer Erkrankungen, wie Multiple Sklerose [56, 57].

1.4.4 Psychiatrische Erkrankungen

Autismus-Spektrum-Störung

Kinder mit einer Autismus-Spektrum-Störung (ASS) weisen eine hohe Komorbidität gastrointestinaler Symptome auf. Pathologische Ursachen wie Entzündungen des GIT, erhöhte Darmdurchlässigkeit oder eine Dysbiose des Darmmikrobioms konnten bei Kindern mit ASS vermehrt aufgezeigt werden. In einer Studie konnten signifikant erhöhte Zonulinwerte im Serum junger Patientinnen und Patienten mit einer ASS im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Zusätzlich konnte eine positive Korrelation zwischen den gemessenen Zonulinwerten und den Ergebnissen des verwendeten Tests (Childhood Autism Rating Scale) zur diagnostischen Beurteilung der ASS detektiert werden. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Zonulin und eine damit einhergehende erhöhte Darmdurchlässigkeit eine Rolle in der Entwicklung von ASS spielen könnten [58].

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Die bisherige Forschung lässt vermuten, dass Zonulin nicht nur bei den bisher erwähnten Erkrankungen, sondern auch im Zusammenhang mit affektiven Störungen eine Rolle spielen könnte.

Inwiefern eine Assoziation besteht zwischen Zonulin und affektiven Erkrankungen und ob die Einnahme eines probiotischen Präparats bezüglich der affektiven Symptomatik einen Effekt zeigt, gilt es zu klären.

Fragestellung 1: Wirkt die Einnahme eines probiotischen Präparates einflussnehmend auf die affektive Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer affektiven Störung?

Hypothese 1: Die Einnahme eines probiotischen Präparates wirkt sich positiv einflussnehmend auf die affektive Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer affektiven Störung aus.

Fragestellung 2: Wirkt die Einnahme eines probiotischen Präparates bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer affektiven Störung einflussnehmend auf die Zonulinkonzentration im Stuhl?

Hypothese 2: Durch die Einnahme eines probiotischen Präparates wird bei Patientinnen und Patienten mit einer affektiven Störung die Zonulinkonzentration im Stuhl reduziert.

2 Material und Methoden

2.1 Die PROVIT-Studie

Die Erhebung der für diese Arbeit notwendigen Daten erfolgte im Rahmen der PROVIT-Studie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin der Medizinischen Universität Graz. Forschungsziel dieser Studie ist die Untersuchung des Einflusses von Probiotika bei Menschen mit einer psychischen Erkrankung (Diagnose aus dem affektiven Formenkreis oder Reaktion auf Belastung) in Bezug auf psychiatrische Symptomatik und Kognition sowie Entzündungsparameter, Veränderungen der Darmphysiologie und Gen-Expression. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, prospektive, monozentrische Studie. Von den zwei Interventionsgruppen erhielt die Verumgruppe ein probiotisches Nahrungsergänzungsmittelpräparat plus VitB7 und die Placebogruppe ein Placebopräparat plus VitB7 über einen Zeitraum von vier Wochen.

Das Institut Allergosan Pharmazeutische Produkte Forschungs- und Vertriebs GmbH stellte die Prüfpräparate bereit und sponsorte ebenfalls teilweise die PROVIT-Studie. Aufgrund des umfangreichen Ausmaßes der anlässlich der PROVIT-Studie erhobenen Daten werden im Folgenden ausschließlich die für diese Arbeit relevanten Parameter näher dargestellt und ein Überblick über den Ablauf der Studie gegeben.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt und gemäß des Prüfungskonzeptes durchgeführt.

2.2 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer erfolgte jeweils während ihres stationären Aufenthaltes an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin Graz.

Die Stichprobe umfasste 82 Patientinnen und Patienten, wovon 21 wiederum ausgeschlossen wurden, da sie nicht zu den Messzeitpunkten erschienen sind, das Prüfpräparat nicht eingenommen wurde oder wegen anderer aufgetretener Ausschlusskriterien. Die Ausschlüsse ausgenommen umfasste die Stichprobe 61 Patientinnen und Patienten, von denen 47 Frauen und 14 Männer waren. Das minimale Alter der in der Stichprobe befindlichen Personen betrug zu dem Zeitpunkt 20,48 Jahre und das maximale Alter 69,53 Jahre.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus dem affektiven Formenkreis oder Reaktion auf Belastung, die für die Dauer der Studienteilnahme von maximal 32 Tagen zur Verfügung standen.

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine akute Selbst- und Fremdgefährdung, fehlende Einwilligungsfähigkeit, Schwangerschaft und Stillzeit, schwere akute Drogenabhängigkeit (i.e.L. Alkohol, Benzodiazepine, Morphine), andere derzeit aktive schwere psychische oder hirnorganische Erkrankungen, Zustand nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder Gehirnoperation, bekannte floride Tumorerkrankung, angeborene oder frühkindlich erworbene Intelligenzminderung, mittelgradige oder schwere Demenz, schwere floride Autoimmunerkrankungen oder aktuelle Immunsuppression, Antibiotikatherapie im vorangegangenen Monat, chronischer Laxantienabusus, akute infektiöse Durchfallerkrankung und regelmäßige Einnahme von Butyrat-haltigen oder probiotischen Nahrungsergänzungsmitteln im letzten Jahr.

Die Einteilung der zwei Interventionsgruppen in eine Verum- und eine Placebogruppe erfolgte randomisiert und doppelblind. Die Verumgruppe (Probiotikagruppe) umfasste 28 Personen, wovon 20 (71,4%) weiblich und 8 (28,6%) männlich waren, mit einem mittleren Alter von 43,0 Jahren, einem mittleren BMI von 26,29 kg/m² und einer Schulbildung in Jahren mit einem Mittelwert von 11,04 Jahren. Die Placebogruppe setzte sich aus 33 Personen zusammen, von denen 27 (81,8%) weiblich und 6 (18,2%) männlich waren, mit einem mittleren Alter von 40,11 Jahren, einem mittleren BMI von 25,74 kg/m² und einer

Bildung in Jahren mit einem Mittelwert von 10,45 Jahren. Bezogen auf die erwähnten Parameter unterschieden sich die zwei Interventionsgruppen nicht signifikant.

2.3 Studienablauf

Nach der Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie, welche eine ausführliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung implizierte, erfolgte innerhalb der ersten drei Tage die Visite t1. Diese beinhaltete eine ärztliche sowie eine psychologische Untersuchung, welche sowohl die kognitive als auch die klinisch psychologische Diagnostik umfasste. Im Weiteren bestand die Visite t1 aus einer Lebensstil- und Ernährungsanamnese, einer internistischen Abklärung sowie einer venösen Blutabnahme und Stuhlabgabe.

Danach nahmen die Patientinnen und Patienten bis zur Beendigung der Studienteilnahme (Visite t2, 4 Wochen nach der Aufnahme) täglich vor dem Frühstück das Präparat mit der jeweiligen Studiennummer versehen ein, welches bereits vor der Einnahme von einer Studienmitarbeiterin/ einem Studienmitarbeiter in Wasser aufgelöst und trinkfertig vorbereitet wurde. Die Einnahme erfolgte direkt vor Ort im Beisein der Studienmitarbeiterin/ des Studienmitarbeiters.

Während der Studienteilnahme wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, die etwaige Einnahme von Medikamenten und sonstigen Nahrungsergänzungsmitteln sowie das Stuhlverhalten zu dokumentieren.

Am 8. Tag erfolgte eine Stuhlabgabe, um eventuelle Auswirkungen durch die veränderte Ernährung in der Klinik ausfindig machen zu können.

Nach 4 Wochen erfolgte die Visite t3 und die damit verbundenen Untersuchungen und Befunderhebungen, welche bereits bei der Visite t1 erhoben wurden und Folgendes beinhaltete: Ärztliche und psychologische Untersuchung (kognitive und klinisch psychologische Diagnostik), Lebensstil- und Ernährungsanamnese, internistische Abklärung, venöse Blutabnahme sowie Stuhlabgabe.

Mit Abschluss der Visite t3 wurde die Studienteilnahme der Patientinnen und Patienten beendet.

Die Studienteilnahme war auch für Patientinnen und Patienten möglich, welche weniger als 28 Tage stationär blieben. In diesem Falle erhielten die Teilnehmerinnen und

Teilnehmer die noch fehlenden Präparate für zu Hause mit und wurden für den 28. Tag zur Abschlussvisite eingeladen.

2.4 Prüfpräparate

Die Verumgruppe erhielt ein im Handel erhältliches Probiotikum. Zusätzlich wurde das Vitamin B7 (Biotin) verwendet.

Das probiotische Prüfpräparat setzte sich wie folgt aus $7,5 \times 10^9$ CFU (Colony Forming Units, Kolonie bildende Einheit) Bakterienstämmen und weiteren Bestandteilen zusammen: Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus plantarum W62, Lactobacillus salivarius W24, Lactobacillus lactis W19, 125mg D- Biotin (Vit B7), 30mg Zinnkraut, 30mg Fischkollagen, 30mg Keratin. Die Matrix setzte sich aus Maisstärke, Maltodextrin, Inulin, Fructooligosaccharide, Pflanzenprotein, Enzyme (Amylasen) zusammen.

Das Placebopräparat enthielt ebenfalls Vitamin B7 und setzte sich wie folgt zusammen: 125mg D- Biotin (Vit B7), 30mg Zinnkraut, 30mg Fischkollagen, 30mg Keratin. Die Matrix setzte sich aus Maisstärke, Maltodextrin, Inulin, Fructooligosaccharide, Pflanzenprotein, Enzyme (Amylasen) zusammen.

Der Hersteller, Institut Allergosan Pharmazeutische Produkte Forschungs- und Vertriebs GmbH, sorgte für identisches Aussehen beider Prüfprodukte. Pro Studienteilnehmerin und Studienteilnehmer wurde jeweils ein Prüfproduktpaket bereitgestellt, welches lediglich mit der betreffenden Nummer der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gekennzeichnet wurde.

Nebenwirkungen sind laut Herstellerangaben keine bekannt.

2.5 Bestimmung von Zonulin

Der Zonulin-Gehalt im Serum wurde zu allen Visiten (t1,t2,t3) erhoben. Die Einheit ist ng/ml. Die Bestimmung erfolgte im Zentrum für Medizinische Forschung (ZMF) Graz.

2.6 Klinisch-psychologische und lebensstilbezogene Fragebögen

Zur Beurteilung der Stimmung wurden folgende, standardisierte Fragebögen herangezogen:

- **Hamilton-Depressionsskala (HAMD)**, ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrads einer Depression. Dabei werden 21 Symptome in Bezug auf ihre Intensität beurteilt [3]. Der letztendliche Summenwert kann zwischen 0 und 62 liegen. Es gilt: Je höher der Summenwert, umso ausgeprägter die depressive Symptomatik.
- **Beck-Depressionsinventar-II (BDI II)**, ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches ebenfalls zur Beurteilung der Schwere depressiver Symptome herangezogen wird. Es beinhaltet 21 Gruppen von Aussagen, in welchen in zunehmender Ausprägung und damit einhergehender Beeinträchtigung depressive Symptome beschrieben sind. Der berechnete Summenwert kann zwischen 0 und 63 liegen, wobei ein höherer Summenwert eine stärkere Ausprägung depressiver Symptome widerspiegelt. Werte unter 11 werden als unauffällig betrachtet [3, 59].
- **Symptom-Checklist-90®-Standard (SCL-90-R)**, dabei handelt es sich um eine Selbstbeurteilungsskala, mithilfe welcher subjektive Einschränkungen durch körperliche und psychische Symptome erfasst werden. Die Antworten der 90 Items werden den 9 folgenden Subskalen zugeordnet: Aggressivität (6 Items, 0- 24Pkt.), Ängstlichkeit (10 Items, 0- 40 Pkt.), Depressivität (13 Items, 0-52 Pkt.), Paranoides Denken (6 Items, 0-24Pkt.), Phobische Angst (7 Items, 0- 28 Pkt.), Psychotizismus (10 Items, 0-40 Pkt.), Somatisierung (12 Items, 0-48 Pkt.), Unsicherheit im Sozialkontakt (9 Items, 0-36 Pkt.) und Zwanghaftigkeit (10 Items, 0- 40Pkt.). Je höher der jeweilige Summenwert, desto ausgeprägter die Symptome. Zusätzlich werden aus den 90 Items 3 globale Kennwerte berechnet:

1. **GSI (Global Severity Index)** spiegelt die grundsätzliche psychische Belastung wider, wobei alle Skalensummenwerte summiert und durch 90 dividiert werden. Werte zwischen 0 und 4 sind möglich. Höhere Werte stehen für eine größere psychische Belastung.
 2. **PST (Positive Symptom Total)** gibt Information über die Anzahl der vorhandenen Symptome, durch die eine Belastung vorliegt. Die Antworten der Items werden summiert und es ergibt sich ein Summenwert zwischen 0 und 90. Je höher der Summenwert, umso mehr Symptome liegen vor.
 3. **PSDI (Positive Symptom Distress Index)** misst die Intensität der Antworten und berechnet sich aus der Summe der 9 Skalenwerte dividiert durch die Anzahl an positiv beantworteten Items (PST). Es ergibt sich ein Wert zwischen 0 und vier Punkten, je höher der Wert, umso höher die Intensität der vorliegenden Symptome [3].
- Die **Manie Selbstbeurteilungsskala (MSS)** beinhaltet 48 Items, welche binominal mit „ja“ (1Pkt) oder „nein“ (0Pkte) zu beantworten sind und mithilfe welcher manische oder hypomane Stimmungsschwankungen erfasst werden. Je höher der errechnete Summenwert, der zwischen 0 und 48 liegen kann, umso ausgeprägter die manischen bzw. hypomanen Stimmungsschwankungen. Ab dem Cut-Off-Wert von 14 Punkten besteht der Verdacht einer klinisch relevanten manischen oder hypomanen Stimmungsschwankung [60].

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe des Computerprogrammes SPSS (Version 25.0) für Windows.

Je nach Normalverteilung wurde zur Berechnung der Gruppenunterschiede von quantitativen Variablen der F-Test oder der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test herangezogen.

Zur Berechnung der Unterschiede von qualitativen Unterschieden wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Ob sich die beiden Interventionsgruppen hinsichtlich der ermittelten Scores der Stimmungsinventare zum Zeitpunkt t1 relevant unterschieden, wurde mittels Varianzanalyse geprüft. Es bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede in den mittleren Summenwerten und Scores der Stimmungsinventare HAM-D, BDI-II, MSS und dem GSI (exakte Werte können Tabelle 2 entnommen werden).

Tabelle 2: Deskriptive Gruppenbeschreibung, analysiert mit F-Test

	Probiotika		Placebo		<i>F</i>	Sig (<i>p</i>)
	MW	<i>SD</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>		
HAMD (sum)	15,07	6,32	14,73	4,59	0,201	0,656
BDI-II (sum)	30,75	8,40	32,60	10,92	0,517	0,475
MSS (sum)	8,37	7,18	7,18	5,67	0,484	0,489
GSI (T-scores)	67,86	5,90	67,20	8,52	0,115	0,736

Abkürzungen: HAMD: Hamilton-Depressionsskala, BDI II: Beck-Depressionsinventar-II, MSS: Manie Selbstbeurteilungsskala, GSI: Global Severity Index

Die Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant in Bezug auf Vorhandensein von Allergien, den Konsum von illegalen Drogen, den Gebrauch von Laxantien und Protonenpumpen-Inhibitoren. Signifikante Unterschiede zeigten sich im Rauchverhalten ($X^2=3,95$; $p=0,047$) und der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ($X^2=5,14$; $p=0,023$). In der Placebogruppe gaben 57,6% ($N=19$) an, Raucherinnen und Raucher zu sein, während sich in der Probiotikagruppe 32,1% ($N=9$) Raucher befanden. Mit 30,3% ($N=10$) zeigten sich in der Placebogruppe signifikant mehr Patientinnen und Patienten bezogen auf den Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln. In der Probiotikagruppe waren es 7,1% ($N=2$) (exakte Werte können Tabelle 3 entnommen werden).

Tabelle 3: Deskriptive Gruppenbeschreibung, analysiert mit X²-Test

	Probiotika		Placebo		X ²	Sig (p)
	N	%	N	%		
N = 61						
Rauchen (ja)	9	32,1	19	57,6	3,946	0,047
Allergien (ja)	11	39,3	14	42,2	0,062	0,804
Laxantiengebrauch (ja)	6	21,4	14	42,2	3,03	0,082
Nahrungsergänzungsmittel (ja)	2	7,1	10	30,3	5,142	0,023
Konsum illegaler Drogen (ja)	1	3,6	4	12,5	1,558	0,212
PPI (ja)	4	14,3	8	24,2	0,95	0,33

Abkürzungen: PPI: Protonenpumpen Inhibitoren; signifikante Ergebnisse sind fett hervorgehoben.

3.2 Berechnungen der affektiven Symptomatik

Hypothese 1 besagte, dass sich die Einnahme eines probiotischen Präparates bei Patientinnen und Patienten mit affektiven Störungen positiv auf die affektive Symptomatik auswirkt.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die Scores der Stimmungsinventare der beiden Interventionsgruppen zu den Zeitpunkten t1 und t2 verglichen, um signifikante Unterschiede zu detektieren. Hierfür wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse für abhängige Stichproben (unabhängige Variablen: Zeitpunkt (t1, t2) und Gruppe (Probiotika, Placebo); abhängige Variable: Scores der Stimmungsinventare) durchgeführt.

Beide Interventionsgruppen zeigten eine signifikante Verbesserung der affektiven Symptomatik in Bezug auf die Zeit in allen Scores der herangezogenen Stimmungsinventare, wie in Tabelle 4 ersichtlich ist.

Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung der affektiven Symptomatik.

Table 4: Analyses der Scores für Stimmungsinventare, analysiert mit F-Test

	Zeit		Gruppe		Zeit * Gruppe	
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
HAMD t1	47,853	0,000	0,482	0,490	0,036	0,850
HAMD t2						
BDI-II t1	114,635	0,000	1,284	0,262	0,196	0,660
BDI-II t2						
MSS t1	4,882	0,031	0,923	0,341	0,029	0,866
MSS t2						
SCL-R GSI t1	64,293	0,000	0,056	0,813	0,882	0,352
SCL-R GSI t2						
SCL-R PST t1	34,866	0,000	0,001	0,978	0,476	0,493
SCL-R PST t2						
SCL-R PSDI t1	58,700	0,000	0,001	0,977	0,233	0,631
SCL-R PSDI t2						

Abkürzungen: HAMD: Hamilton-Depressionsskala, BDI II: Beck-Depressionsinventar-II, MSS: Manie Selbstbeurteilungsskala, SCL-R: Symptom-Checklist-90®-Standard, GSI: Global Severity Index, PST: Positive Symptom Total, PSDI: Positive Symptom Distress Index; signifikante Ergebnisse sind fett hervorgehoben.

Table 5: Scores für Stimmungsinventare

	Probiotika (N=28)	Placebo (N=30)
	<i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i>
HAMD t1	15,07 (6,32)	14,43 (4,41)
HAMD t2	9,11 (5,16)	8,13 (6,16)
BDI-II t1	30,75 (8,40)	32,6 (10,93)
BDI-II t2	15,11 (7,91)	18,2 (11,53)
MSS t1	7,18 (5,67)	8,37 (7,18)
MSS t2	5,43 (4,61)	6,87 (5,78)
SCL-R GSI t1 [T]	67,68 (5,68)	67,20 (8,52)
SCL-R GSI t2 [T]	58,36 (9,79)	59,83 (10,76)
SCL-R PST t1 [T]	66,93 (6,72)	66,23 (8,89)
SCL-R PST t2 [T]	59,68 (11,28)	60,50 (10,80)
SCL-R PSDI t1 [T]	65,71 (5,47)	65,20 (8,48)
SCL-R PSDI t2 [T]	56,07 (9,18)	56,70 (10,68)

Abkürzungen: HAMD: Hamilton-Depressionsskala, BDI II: Beck-Depressionsinventar-II, MSS: Manie Selbstbeurteilungsskala, SCL-R: Symptom-Checklist-90®-Standard, GSI: Global Severity Index, PST: Positive Symptom Total, PSDI: Positive Symptom Distress Index

	Probiotika (N=28)	Placebo (N=30)
T 1	30,75	32,6
T 2	15,11	18,2

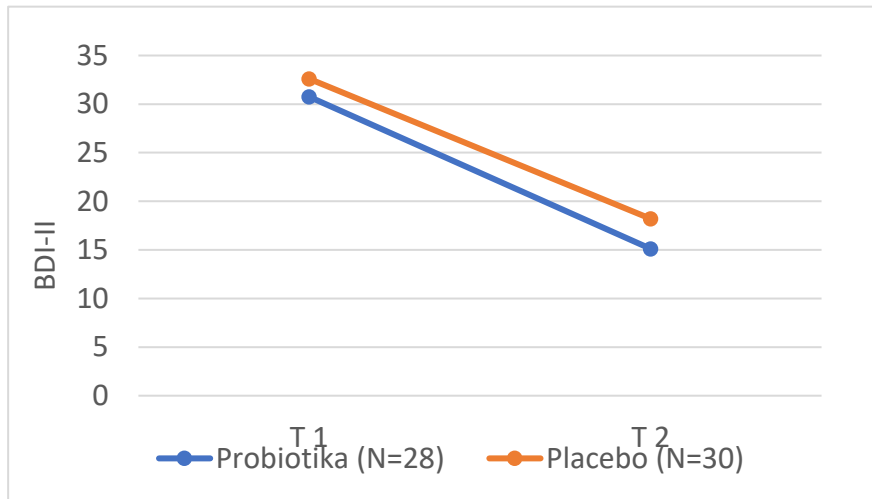


Abbildung 5: Interaktionsdiagramm der beiden Interventionsgruppen bezogen auf das Stimmungsinventar BDI-II

3.3 Berechnungen der Zonulinkonzentrationen

Hypothese 2 besagte, dass sich die Zonulinkonzentration im Serum durch die Einnahme eines probiotischen Präparates bei Patientinnen und Patienten mit affektiven Störungen reduziert.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde die Zonulinkonzentration im Serum der beiden Interventionsgruppen zu den Zeitpunkten t1 und t2 verglichen, um signifikante Veränderungen sichtbar zu machen. Hierfür wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse für abhängige Stichproben (unabhängige Variablen: Zeitpunkt (t1, t2) und Gruppe (Probiotika, Placebo); abhängige Variable: Zonulinkonzentration im Serum) durchgeführt.

In beiden Interventionsgruppen konnten keine signifikanten Veränderungen der Zonulinkonzentration festgestellt werden, weder in Bezug auf die Zeit noch zwischen den beiden Gruppen (exakte Werte können Tabelle 6 & 7 entnommen werden).

Table 6: Zonulin concentration in serum

	Probiotika (N=28) <i>MW (SD)</i>	Placebo (N=31) <i>MW (SD)</i>
Zonulin (ng/ml) t1	46,8 (16,0)	52,0 (10,9)
Zonulin (ng/ml) t2	50,2 (16,0)	52,2 (13,8)

Table 7: Analyses of Zonulin concentration in serum, analyzed with F-Test

	Zeit		Gruppe		Zeit * Gruppe	
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Zonulin	0,560	0,457	1,662	0,202	0,426	0,516

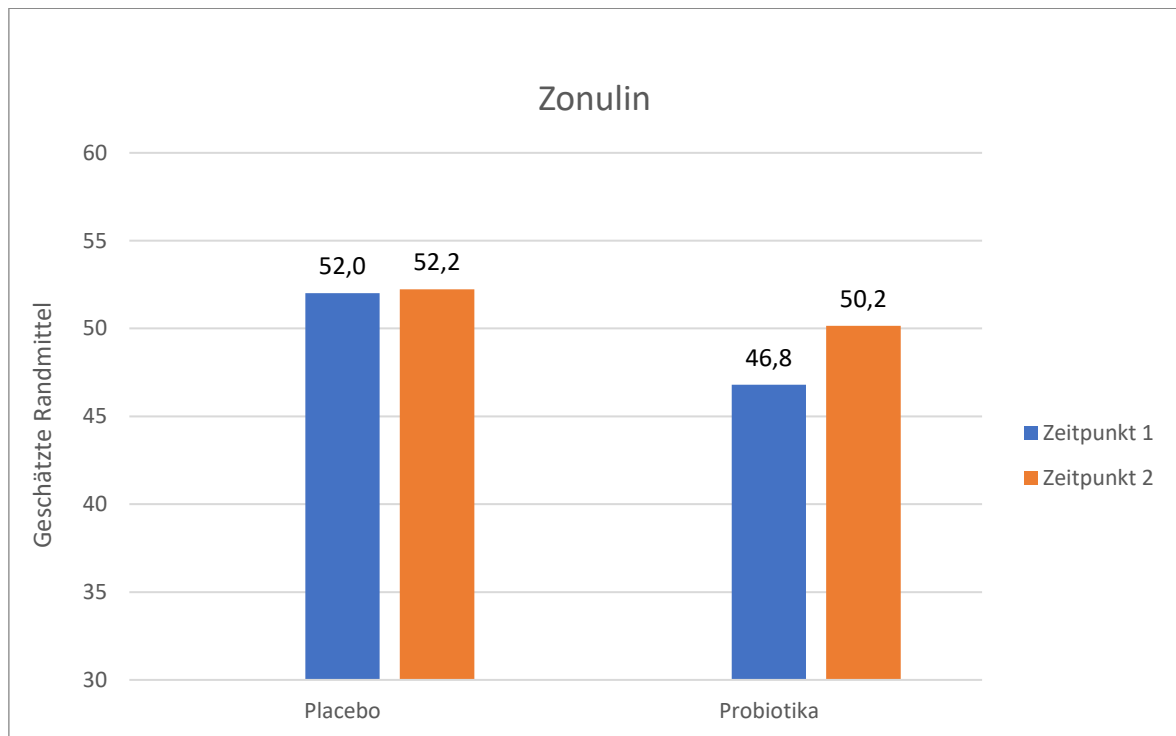


Abbildung 6: Zonulin concentration of the two intervention groups at time points t1 and t2

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen Zonulin als Regulator und Markerprotein der Durchlässigkeit der Darmbarriere und affektiven Störungen gibt, und ob die Einnahme eines probiotischen Nahrungsergänzungsmittels die Zonulinkonzentration und die affektive Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus dem affektiven Formenkreis beeinflusst.

Beide Interventionsgruppen zeigten über den zeitlichen Verlauf eine signifikante Verbesserung der affektiven Symptomatik. Zwischen den Gruppen war diesbezüglich allerdings kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Die Zonulinkonzentration im Serum beider Gruppen änderte sich nicht signifikant, weder bezogen auf die Zeit, noch zwischen den Gruppen. Ein nicht signifikanter, leichter Anstieg von Zonulin war bei beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf festzustellen, wobei dieser bei der Probiotikagruppe etwas stärker ausfiel. Die Zonulinkonzentration reduzierte sich folglich nicht mit abnehmender affektiver Symptomatik.

Die vorliegenden Analysen widersprechen den aufgestellten Hypothesen, kongruieren allerdings mit den Ergebnissen einer Studie, in der Zonulinwerte im Serum von suizidalen, depressiven Patientinnen und Patienten mit denen von nicht suizidalen, depressiven Patientinnen und Patienten und gesunden Kontrollen verglichen wurden. Die suizidalen Patientinnen und Patienten wiesen signifikant niedrigere Zonulinwerte auf [61]. Auch hier konnte keine Korrelation zwischen einer stärker ausgeprägten affektiven Symptomatik und höheren Zonulinwerten gezeigt werden.

Über den bereits erläuterten Mechanismus spiegelt Zonulin den Grad der Darmdurchlässigkeit wider. In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen körperlich anstrengendem Training und einer erhöhten Darmdurchlässigkeit belegt werden. Eine erhöhte intestinale Durchlässigkeit ging in diesen Studien teilweise mit gastrointestinalen Symptomen wie Diarrhoe, abdominellen Schmerzen etc. einher, wobei ein Teil der Probandinnen und Probanden bei erhöhter Darmdurchlässigkeit symptomlos blieb. Die hierbei zugrunde liegenden Mechanismen konnten bis dato nicht geklärt werden [62, 63].

Die in der vorliegenden Arbeit herangezogene Stichprobe setzte sich aus Patientinnen und Patienten zusammen, die während der Studienteilnahme stationär psychiatrisch behandelt wurden. Der Therapieplan beinhaltete neben zahlreichen weiteren Therapien ebenfalls die

individuell angepasste physiotherapeutische Therapie, deren gesundheitsfördernde Effekte außer Frage stehen. Vorstellbar wäre, dass dieses in der Klinik wahrgenommene Ausmaß an körperlicher Betätigung jenes im Durchschnitt von den Patientinnen und Patienten im Alltag durchgeführte Training überschritt, und so einen die Darmdurchlässigkeit erhöhenden Effekt auslöste.

Ebenfalls spielt die Ernährung eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Es gibt durchaus zahlreiche Studien über die Wirksamkeit von Probiotika, die auch bereits den Begriff der Psychobiotika geprägt haben [37, 36]. Allerdings benötigen die probiotischen Mikroorganismen auch entsprechende Bedingungen, um sich im Darm ansiedeln zu können. Das bedeutet, die Ernährung sollte dementsprechend aus ausreichend ballaststoffreicher Kost bestehen, die vom menschlichen Darm nicht verstoffwechselt werden kann und den probiotischen Bakterien als Nahrung dient. Nur unter den entsprechenden Voraussetzungen können sich die gesundheitsfördernden Mikroorganismen ansiedeln, vermehren und uns ihre guten Dienste erweisen [35, 34].

Wenngleich die Krankenhausküchen um eine ausgewogene Ernährung bemüht sind und es sich nicht um Fastfood handelt, wäre es denkbar, dass sich die Kost in der Klinik als nicht förderlich zeigte, damit die probiotischen Effekte zur Gänze eintreten konnten.

Prinz Es besteht Evidenz, dass die Ernährung einen einflussreichen Faktor für psychische Erkrankungen darstellt [64]. In einer Studie konnte eine signifikant geringere Depressionsrate unter Menschen detektiert werden, welche sich von einer traditionell mediterranen oder traditionell japanischen Diät ernährten. Diese Diätformen beinhalten viel frisches Obst und Gemüse, Nüsse, Fisch und Meeresfrüchte, wenig raffinierten Zucker und viele ungesättigte Fette in Form von Ölen. Zusätzlich beinhaltet die traditionell japanische Diät fermentierte Produkte, welche als natürliche Probiotika wirken. Menschen, die sich von einer typischen, sogenannten westlichen Diät ernähren, welche sich aus zum großen Teil industriell gefertigten Produkten, viel Zucker und Kohlenhydraten, fettreichen und tierischen Produkten zusammensetzt, zeigten signifikant höhere Depressionsraten auf [65–67]. Dieser Einfluss der Ernährung auf die psychische Gesundheit steht im direkten Zusammenhang mit der bidirektionalen Wirkung der Darm-Gehirn-Achse.

Affektive Erkrankungen haben eine hohe Komorbidität für zahlreiche Erkrankungen, unter welchen einige eine anhaltende, entzündliche Komponente beinhalten und für welche eine erhöhte Darmdurchlässigkeit ebenfalls eine Rolle spielt. Ob ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für affektive Störungen durch die Belastung der jeweiligen somatischen

Erkrankung besteht oder ob für die Komorbiditäten eine andere körperliche Ursache existiert, ist aufgrund der unabdingbaren Integrität von Körper und Geist nur schwer auszumachen [68].

4.1 Limitationen

Für die vorliegende Arbeit existieren einige Limitationen.

Zum einen wurden für diese Analysen Erkrankungen mit Einfluss auf das Markerprotein Zonulin wie Zöliakie, Diabetes, CED etc. nicht berücksichtigt. Das dürfte sich als Störquelle auf die Ergebnisse ausgewirkt haben.

Ebenfalls wurden Einflüsse durch therapeutische Maßnahmen, insbesondere die pharmazeutische Therapie, nur teilweise berücksichtigt. Eine antibiotische Therapie galt als Ausschlusskriterium. Doch aufgrund der zahlreichen Möglichkeiten einer Therapie mit Psychopharmaka war es nicht möglich, die medikamentöse Wirkung als Einflussgröße zu berücksichtigen. Auch dies dürfte auf die Ergebnisse einen Effekt erzeugt haben.

Zu beachten ist mit Sicherheit auch die relativ kleine Stichprobenzahl mit einer Größe von 61 Patientinnen und Patienten bei einem gleichzeitig großen Krankheitsspektrum.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus dem affektiven Formenkreis oder Reaktion auf Belastung.

Eine weitere Limitation stellt die Ernährung dar, welche sich stationär in der Klinik durchaus schwer beeinflussen lässt. Es wäre eventuell möglich gewesen, zusätzlich zu dem probiotischen Präparat ein präbiotisches hinzuzunehmen, um auf diese Weise die Ansiedlung und Aktivität der probiotischen Mikroorganismen anzuregen.

Denkbar ist ebenfalls, dass sich der Untersuchungszeitraum als zu kurz darstellte, um Veränderungen über einen längeren Zeitraum detektieren zu können.

4.2 Schlussfolgerungen und Ausblick

Wenngleich die aufgestellten Hypothesen in diesen Analysen nicht bestätigt werden konnten, besteht für weitere Forschungsfragen dennoch Potenzial hinsichtlich des

Zusammenhangs psychiatrischer Erkrankungen und der intestinalen Durchlässigkeit und Zonulin als Markerprotein eben dieser.

Es konnte gezeigt werden, dass Zonulin die Fähigkeit besitzt, die Durchlässigkeit der Darmbarriere als auch der Blut-Hirn-Schranke herabzusetzen. Diese Tatsache ist sowohl für den Forschungsbereich neurologischer Erkrankungen als auch für das psychiatrische Forschungsfeld durchaus relevant und von Interesse.

Für weitere Studien wäre es meines Erachtens durchaus sinnvoll, zum einen das Krankheitsspektrum einzuschränken und z.B. nur depressive Patientinnen und Patienten zu testen. Des Weiteren wäre es möglicherweise von Nutzen, Probiotika höher dosiert einzusetzen und zusätzlich Präbiotika anzuwenden, um den probiotischen Mikroorganismen bestmögliche Bedingungen zu schaffen, sich anzusiedeln und zu vermehren. Zusätzlich könnte man, um Ergebnisse hinsichtlich des Zonulins zu präzisieren, Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen, die einflussnehmend auf das Markerprotein Zonulin sind, wie Zöliakie, Diabetes, CED etc. exkludieren.

Es wäre zudem förderlich den Untersuchungszeitraum insgesamt zu erweitern, um Veränderungen über einen größeren zeitlichen Verlauf untersuchen zu können.

Bezüglich der probiotischen Nahrungsergänzungsmittel sehe ich Potenzial in der Möglichkeit sie medizinisch indiziert einzusetzen, wie es z.B. bereits auch nach Antibiotikatherapie oder bei Durchfallerkrankungen gemacht wird. Es handelt sich um eine nützliche, nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit. Allerdings bedarf es auch auf diesem Feld noch sehr viel Forschung und Evidenz. Zu Bedenken ist sicher auch der sehr große, profitorientierte Markt, der - ähnlich wie in der gesamten Pharmaindustrie - hinter der Produktion von probiotischen Nahrungsergänzungsmitteln steht. Es stellt sich mir die Frage, ob für den täglichen Gebrauch probiotische Nahrungsergänzungsmittel notwendig sind oder nicht, und ob eine Umstellung der Ernährung und bspw. der Verzehr von vermehrt fermentierten Produkten nicht ausreichend positiven Effekt auf das Darmmikrobiom, die Darmphysiologie und in weiterer Folge der Darm-Gehirn-Achse zeigt. Hier fehlen allerdings evidenzbasierte Studien, um diese persönliche Meinung zu widerlegen oder zu bestätigen.

Prinzipiell bezogen auf das Zonulin und der damit gemessenen Darmdurchlässigkeit, stellen sich mir ähnliche Fragen. Ich denke, es handelt sich um ein durchaus wichtiges Forschungsfeld, das, wie schon erwähnt, viel Potenzial erahnen lässt. Es wird allerdings bereits von Laboren auf private Kosten der Patientinnen und Patienten gemessen, da die

Kosten dafür nicht von den Krankenkassen übernommen werden. Aufgrund der noch nicht eindeutigen Aussagekraft bzw. Konsequenz dieses gemessenen Wertes für das Individuum, halte ich es für kritikwürdig, dass damit bereits von Laboren Profit gemacht wird, da eine schlüssige Aussage für den/die jeweilige/n Einzelne/n damit nicht zu treffen ist.

Abschließend möchte ich gerne erwähnen, dass die Entwicklung des wachsenden Verständnisses für die Integrität von Körper, Geist und Seele eine Erfreuliche ist. Den Menschen als Einheit aus psychischen, biologischen, sozialen und ökologischen Vorgängen, die sich gegenseitig beeinflussen, wahrzunehmen, kann für die Entwicklung der Medizin nur gewinnbringend sein und im Bereich der Forschung schlummern in dieser Hinsicht mit Sicherheit noch einige Erkenntnisse.

5 Literaturverzeichnis

1. Arolt V, Reimer C, Dilling H. Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie. 7., bearb. Auflage. Berlin: Springer; 2011. (Springer-Lehrbuch). Available from: URL: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10478072>.
2. Möller H-J, Laux G, Deister A, Schulte-Körne G, Braun-Scharm H. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 6., aktualisierte Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2015. (Duale Reihe). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-00000011>.
3. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Kompendium praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Aufl. Wien: Springer; 2013.
4. Möller H-J, Laux G, Deister A. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
5. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):733–9.
6. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L et al. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung : Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). Nervenarzt 2014; 85(1):77–87.
7. Farmer A, Harris T, Redman K, Sadler S, Mahmood A, McGuffin P. Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. Br J Psychiatry 2000; 176:150–5.
8. Schulte-Körne G, Allgaier A-K. Genetik depressiver Störungen. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2008; 36(1):27–43.

9. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(3):327–37.
10. Flügge G. Neurotransmitterhypothesen. In: Gründer G, Benkert O, editors. *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 115–24.
11. Brakemeier E-L, Normann C, Berger M. Atiopathogenese der unipolaren Depression. Neurobiologische und psychosoziale Faktoren. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008; 51(4):379–91.
12. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(5):495–502.
13. Liu Y, Ho RC-M, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2012; 139(3):230–9.
14. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67(5):446–57.
15. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, editors. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien*. 10. Auflage, unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015. Bern: Hogrefe Verlag; 2015.
16. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung, 2. Auflage: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017.

17. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18008.
18. Grunze H, Walden J, Dittmann S, Berger M, Bergmann A, Bräunig P et al. Psychopharmakotherapie bipolarer affektiver Erkrankungen. *Nervenarzt* 2002; 73(1):4–19.
19. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagioli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016; 22(1):361–8.
20. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:715–23.
21. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science* 2006; 312(5778):1355–9.
22. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(8):453–66.
23. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36(5):305–12.
24. Dinan TG, Cryan JF. Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Psychosom Med* 2017; 79(8):920–6.
25. Liu L, Zhu G. Gut-Brain Axis and Mood Disorder. *Front Psychiatry* 2018; 9:223.
26. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S et al. *Physiologie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. (Duale Reihe).
27. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558(Pt 1):263–75.

28. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017; 7:124–36.
29. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161(2):264–76.
30. Manocha M, Khan WI. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3:e13.
31. Cryan JF, Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(1):36–43.
32. Yu Y-B, Li Y-Q. Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *World J Gastroenterol* 2014; 20(32):11273–80.
33. Cheadle GA, Costantini TW, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15(4):387–93.
34. 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.
35. Enders G. *Darm mit Charme: Alles über ein unterschätztes Organ. Aktualisierte Neuauflage.* Berlin: Ullstein; 2017. Available from: URL: <https://d-nb.info/1116098016/04>.
36. M.C. Flux, Christopher A. Lowry. Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience. *Neurobiology of Disease* 2019:104578. Available from: URL: <https://www-1sciencedirect-com-10013b5te05c6.han.medunigraz.at/science/article/pii/S0969996119302463/pdf?md5=f495a77108293a9267ba39b6b847ee29&pid=1-s2.0-S0969996119302463-main.pdf>.

37. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74(10):720–6.
38. Fütterer E. Glutamin als ernährungstherapeutische Maßnahme zur Verbesserung des Leaky Gut-Syndroms: Bachelorarbeit: Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg; 2018. Available from: URL: <http://edoc.sub.uni-hamburg.de/haw/volltexte/2019/4543/>.
39. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M et al. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:189.
40. Stewart AS, Pratt-Phillips S, Gonzalez LM. Alterations in Intestinal Permeability: The Role of the “Leaky Gut” in Health and Disease. *J Equine Vet Sci* 2017; 52:10–22.
41. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4(4):e1251384.
42. Collins FL, Rios-Arce ND, Atkinson S, Bierhalter H, Schoenherr D, Bazil JN et al. Temporal and regional intestinal changes in permeability, tight junction, and cytokine gene expression following ovariectomy-induced estrogen deficiency. *Physiol Rep* 2017; 5(9).
43. Quigley EMM. Leaky gut - concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32(2):74–9.
44. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *The Lancet* 2000; 355(9214):1518–9.
45. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258:25–33.

46. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(39):16799–804.
47. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91(1):151–75.
48. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(4):408–19.
49. Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff S, Bläker H, Daum S et al. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Gastroenterol* 2014; 52(7):711–43.
50. Kort S de, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev* 2011; 12(6):449–58.
51. Sapone A, Magistris L de, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes* 2006; 55(5):1443–9.
52. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(5):72–82.
53. Caviglia GP, Dughera F, Ribaldone DG, Rosso C, Abate ML, Pellicano R et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med* 2019; 110(2):95–100.
54. Zak-Gołąb A, Kocełak P, Aptekorz M, Zientara M, Juszczak L, Martirosian G et al. Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *Int J Endocrinol* 2013; 2013:674106.

55. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS ONE* 2012; 7(5):e37160.
56. Rahman MT, Ghosh C, Hossain M, Linfield D, Rezaee F, Janigro D et al. IFN- γ , IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: Relevance for neuro-inflammatory diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 507(1-4):274–9.
57. Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, Liu W-Q, Metz LM, Yong VW. Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity. *Mult Scler* 2019:1352458519863133.
58. Esnafoglu E, Cırrık S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağlı A et al. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *J Pediatr* 2017; 188:240–4.
59. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Nervenarzt* 2007; 78(6):651–6.
60. Bräunig P, Shugar G, Krüger S. An investigation of the self-report manic inventory as a diagnostic and severity scale for mania. *Compr Psychiatry* 1996; 37(1):52–5.
61. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin Å et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 139(2):185–93.
62. Karhu E, Forsgård RA, Alanko L, Alfthan H, Pussinen P, Hämäläinen E et al. Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117(12):2519–26.

63. JanssenDuijghuijsen LM, Mensink M, Lenaerts K, Fiedorowicz E, van Dartel DAM, Mes JJ et al. The effect of endurance exercise on intestinal integrity in well-trained healthy men. *Physiol Rep* 2016; 4(20).
64. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet Psychiatry* 2015; 2(3):271–4.
65. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(10):1090–8.
66. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med* 2013; 11:208.
67. Nanri A, Kimura Y, Matsushita Y, Ohta M, Sato M, Mishima N et al. Dietary patterns and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(8):832–9.
68. Dregan A, Matcham F, Harber-Aschan L, Rayner L, Brailean A, Davis K et al. Common mental disorders within chronic inflammatory disorders: a primary care database prospective investigation. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(5):688–95.