

Diplomarbeit

**Assoziationen zwischen Antidepressiva und
Darmmikrobiom**

**Evaluierung des Darmmikrobioms von Patientinnen und Patienten mit
Major Depression**

eingereicht von

Matthias Seidl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik 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

&

Priv. Doz. Dr. Dr. Sabrina Mörkl

Graz, 28.03.2020

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 28.03.2020

Matthias Seidl, eh

Für meine Eltern und Bianca

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. et scient. med Eva Reininghaus, MBA und Frau Priv. Doz. Dr. Dr. Sabrina Mörkl, die meine Diplomarbeit betreut und begutachtet haben. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten. Sowie bei meinen Tanten und Onkeln die mir über den Verlauf meines Studiums ebenfalls stets mit Rat und Tat beiseite standen.

Abschließend gilt der wohl größte Dank meiner wundervollen Freundin Bianca, für die tatkräftige Unterstützung und Geduld, nicht nur während dieser Diplomarbeit, sondern über den gesamten Verlauf meiner akademischen Ausbildung.

Zusammenfassung

Hintergrund: Durch zahlreiche Studien konnte gezeigt werden, dass das Darmmikrobiom mit stimmungsbezogenen Verhaltensweisen, inklusive Major Depression assoziiert wird. Dennoch ist noch nicht vollständig geklärt, welche Rolle das Darmmikrobiom in der Depression spielt. Antidepressiva sind ein wesentlicher Bestandteil der Therapie der Depression und es gibt bereits erste Hinweise, dass die Verabreichung dieser, das Darmmikrobiom beeinflussen. Aus diesem Grund werden in dieser vorliegenden Arbeit die Assoziationen zwischen Antidepressiva und Darmmikrobiom untersucht.

Methoden: Die Erhebung der für diese Arbeit benötigten Daten erfolgte im Rahmen der PROVIT-Studie. Um die Assoziation zwischen Antidepressiva und Darmmikrobiom zu evaluieren, wurden die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit Depression in drei Gruppen eingeteilt: Personen, die Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), andere Antidepressiva (andere AD) oder keine Medikation (no Med) einnahmen. Die Evaluierung und Diagnose des Depressionsschweregrades erfolgte mittels der Hamilton Depressionsskala und dem Back-Depressions-Inventar II. Variable Sequenzregionen des 16s rRNA Gens von Bakterien wurden als Markergen verwendet und in der genomischen DNA der gesammelten Stuhlproben mittels Illumina sequenziert. Die anschließende bioinformatische Analyse lieferte Ergebnisse zur Alpha Diversität des Darmmikrobioms. Um statistisch relevante Stämme innerhalb der Gruppen zu detektieren, wurde eine linear discriminant effect size (LEfSe) Analyse durchgeführt.

Ergebnisse: Die Evaluierung der Alpha Diversität des Darmmikrobioms ergab keinen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Korrelationsanalysen zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen des Depressionsschweregrades und der Alpha Diversität zeigten eine direkte Korrelation zwischen dem HAMD-Score und dem Chao 1 Index sowie dem HAMD-Score und observed species innerhalb der no Med Gruppe. Die LEfSe Analyse zeigte einen Anstieg verschiedener Mikrobiota innerhalb der "no Med Gruppe" im Vergleich zur "SSRI Gruppe" und der "Andere AD Gruppe".

Zusammenfassung: Die Therapie mit Antidepressiva konnte mit einer veränderten bakteriellen Besiedelung des Darms hinsichtlich der Abundanz von Bakterien auf mehreren phylogenetischen Levels assoziiert werden. Zusammenfassend heben diese Daten hervor, wie wichtig die weitere Erforschung von Psychopharmaka, insbesondere Antidepressiva, und deren Einfluss auf die Darm-Hirn-Achse ist.

Abstract

Background: Numerous studies have shown that the gut microbiome is associated with mood-related behavior, including major depression. However, it is still not completely clear what role the gut microbiome plays in depression. Antidepressants are an integral part of the therapy for depression, and there are already first indications that the administration of antidepressants affects the gut microbiome. For this reason, the associations between antidepressants and the intestinal microbiome are examined in this thesis.

Methods: The data required for this work was collected as part of the PROVIT study. In order to evaluate the association between antidepressants and intestinal microbiome, the study participants were divided into three groups: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), other antidepressants (other AD) and no medication (no med).

Depression severity was evaluated and diagnosed using the Hamilton Depression Scale and Beck Depression Inventory II. Variable sequence regions of the 16s RNA gene from bacteria were used as marker genes and sequenced in the genomic DNA of the collected stool samples using Illumina. The subsequent bioinformatic analysis provided results on the alpha diversity of the gut microbiome. In order to detect statistically relevant strains within the groups, a linear discriminant effect size (LEfSe) analysis was performed.

Results: The evaluation of the alpha diversity of the gut microbiome showed no difference between the individual groups. Correlation analyses to investigate relationships between the severity of depression and alpha diversity showed a direct correlation between the HAMD score and the Chao 1 index as well as the HAMD score and observed species within the no Med group. The LEfSe analysis showed an increase in different microbiota within the no Med group compared to the SSRI group and the other AD group.

Conclusion: The treatment with antidepressants was associated with changes in the abundance of bacteria on phylogenetical level. Taken together, the data highlights the need of further investigations of antidepressants and their influence on the brain-gut axis.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	IV
ZUSAMMENFASSUNG	V
ABSTRACT	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XII
1 EINFÜHRUNG	13
2 MAJOR DEPRESSION	14
2.1 DEFINITION	14
2.2 KLASSIFIKATION	15
2.3 EPIDEMIOLOGIE	17
2.4 ÄTIOPATHOGENESE	17
2.4.1 <i>Genetische Faktoren</i>	18
2.4.2 <i>Störung der Neurotransmission</i>	19
2.4.3 <i>Neuroendokrinologische Störung</i>	20
2.4.4 <i>Chronobiologische Faktoren</i>	20
2.4.5 <i>Psychosoziale Belastungsfaktoren</i>	20
2.4.6 <i>Persönlichkeitsfaktoren</i>	21
2.4.7 <i>Somatische Faktoren</i>	21
2.5 SYMPTOMATIK UND KLINISCHES BILD	22
2.6 DIAGNOSTIK UND DIFFERENTIALDIAGNOSTIK	24
2.7 THERAPIE	25
3 DAS ZUSAMMENSPIEL VON DARM UND GEHIRN	27
3.1 BAKTERIEN UND PHYLOGENETIK	27
3.2 ALPHA DIVERSITÄT	28
3.3 DARMMIKROBIOM	29
3.4 DARM-HIRN-ACHSE	30
3.4.1 <i>Zentrales Nervensystem und Neurotransmitter</i>	31
3.4.2 <i>Vegetatives und Enterisches Nervensystem</i>	33
3.4.3 <i>Neuroendokrines System</i>	33
3.4.4 <i>Immunsystem</i>	34
3.5 DARMMIKROBIOM UND MAJOR DEPRESSION	36
3.6 DARMMIKROBIOM UND ANTIDEPRESSIVA	37
4 HYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	39
5 MATERIAL UND METHODEN	40
5.1 DIE PROVIT–STUDIE	40
5.1.1 <i>Studiendesign</i>	40
5.2 ANTHROPOMETRISCHE ANALYSE	41
5.3 KLINISCH-PSYCHOLOGISCHE FRAGEBÖGEN	42
5.3.1 <i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	42
5.3.2 <i>Hamilton Depression Inventory (HAMD)</i>	43
5.4 MIKROBIOM ANALYSEN	44
5.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG UND VISUALISIERUNG	44

6	ERGEBNISSE – RESULTATE	46
6.1	DESKRIPTIVE GRUPPENBESCHREIBUNG	46
6.2	ERGEBNISSE DER DEPRESSIONSANAMNESE	48
6.3	ALPHA DIVERSITÄT	48
6.4	KORRELATION ZWISCHEN DEPRESSIONSCORE UND ALPHA DIVERSITÄT	52
6.5	LINEAR DISCRIMINANT EFFECT SIZE (LEFSE)	55
7	DISKUSSION	59
7.1	HYPOTHESE: ES GIBT EINEN SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN PERSONEN DER GRUPPEN "SSRI", "ANDERE AD" ODER KEINE MEDIKAMENTE ("NO MED") IN BEZUG AUF DIE ALPHA DIVERSITÄT.	59
7.2	HYPOTHESE: DIE EINNAHME VON ANTIDEPRESSIVA KORRELIERT SIGNIFIKANT MIT DER BAKTERIELLEN BESIEDELUNG VON PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT DER DIAGNOSE MD	61
7.3	HYPOTHESE: DEPRESSIONSSCORES ZEIGEN EINE INDIREKTE KORRELATION MIT DER ALPHA DIVERSITÄT	64
7.4	KLINISCHE IMPLIKATIONEN	65
7.5	CONCLUSIO UND AUSBLICK	65
8	LITERATURVERZEICHNIS	67

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
AD	Antidepressiva
ADA2	Adenosine Deaminase 2
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CREB1	cAMP response element-binding protein
CRF	Corticotropin-Releasing-Faktor
DADA2	deficiency of the enzyme ADA2
DIPS	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen)
E.coli	Escherichia coli
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
ENS	Enterisches Nervensystem
FMT	Fäkaler Mikrobiomtransfer
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GALT	gut associated lymphoid tissue (darmassoziierten lymphatischen Gewebe)
GF	germ-free (Darmmikrobiomfrei)
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
LDA	Linear discriminant analysis
LEfSe	Linear discriminant analysis Effect Size
MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitoren

MD	Major Depression
MUG	Medizinische Universität Graz
MyP	Plexus myentericus
NaSSA	Noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum
no Med	Ohne Medikation
PPI	Protonenpumpeninhibitor
QIIME	Quantitative Insights Into Microbial Ecology
rDNA	Ribosomale DNA
REM	Rapid Eye Movement
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktive Sauerstoffspezies)
SCFA	short chain fatty acid (kurzkettige Fettsäuren)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SILVA	ribosomale RNA-Datenbank
SKID 1	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SMP	Plexus submucosus
SPF	Speziell pathogenfrei
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TLR	Toll Like Rezeptor
TZA	Trizyklische Antidepressiva
US	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZMF	Zentrum für medizinische Forschung
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: KLASSIFIKATION AFFEKTIVER STÖRUNGEN. DIE AFFEKTIVEN STÖRUNGEN WERDEN UNTERTEILT IN MANISCHE EPISODE, BIPOLARE STÖRUNG, DEPRESSIVE STÖRUNG, ANHALTEND AFFEKTIVE STÖRUNG (DYS- UND ZYKLOTHYMIA), DEPRESSIVE ANPASSUNGSSTÖRUNG, REZIDIVIERENDE KURZE DEPRESSIVE STÖRUNG UND ORGANISCH AFFEKTIVE STÖRUNG. (10) -----	15
ABBILDUNG 2: HÄUFIGKEIT DER VERLAUFSFORMEN AFFEKTIVER STÖRUNGEN. -----	16
ABBILDUNG 3: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES MODELLS DER MULTIFRAKTIONELLEN ÄTIOPATHOGENESE. NEBEN GENETISCHEN FAKTOREN SPIELEN AUCH PERSÖNLICHKEITSSTRUKTUREN, PSYCHOSOZIALE BELASTUNGSFAKTOREN, HORMONELLE VERÄNDERUNGEN, DEPRESSIOGENE MEDIKAMENTE UND SOMATISCHE FAKTOREN EINE ROLLE BEI DER ENTSTEHUNG VON DEPRESSIONEN. (8) -----	18
ABBILDUNG 4: PHYLOGENETISCHER BAUM DES LEBENS UND KLASSIFIKATION DER BAKTERIEN NACH WOESE UND FOX (35). ----	27
ABBILDUNG 5: TAXONOMIE AM BEISPIEL LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS.-----	28
ABBILDUNG 6: BIDIREKTIONALES KOMMUNIKATIONSSYSTEM DER DARMS-HIRN-ACHSE-----	31
ABBILDUNG 7: EVALUIERUNG DER ALPHA DIVERSITÄT IN DER SSRI UND NO MED GRUPPE. DER ARTENREICHTUM WURDE MITTELS CHAO-1 INDIKATOR (A), ANZAHL DER OBSERVED SPECIES (B), SHANNON-INDEX (C), SIMPSON-INDEX (D) UND REZIPROKEN SIMPSON-INDEX (E) EVALUIERT.-----	49
ABBILDUNG 8: EVALUIERUNG DER ALPHA DIVERSITÄT IN DER ANDERE AD UND NO MED GRUPPE. DER ARTENREICHTUM WURDE MITTELS CHAO-1 INDIKATOR (A), ANZAHL DER OBSERVED SPECIES (B), SHANNON-INDEX (C), SIMPSON-INDEX (D) UND REZIPROKEN SIMPSON-INDEX (E) EVALUIERT.-----	50
ABBILDUNG 9: KORRELATIONSANALYSE IN DER SSRI GRUPPE. KORRELATION ZWISCHEN BDI-SCORE UND ALPHA DIVERSITÄTSINDICES (A) UND KORRELATION ZWISCHEN HAMD-SCORE UND ALPHA DIVERSITÄTSINDICES (B). -----	52
ABBILDUNG 10. KORRELATIONSANALYSE IN DER ANDERE AD GRUPPE. KORRELATION ZWISCHEN BDI-SCORE UND ALPHA DIVERSITÄTSINDICES (A) UND KORRELATION ZWISCHEN HAMD-SCORE UND ALPHA DIVERSITÄTSINDICES (B). -----	53
ABBILDUNG 11 KORRELATIONSANALYSE IN DER NO MED GRUPPE. KORRELATION ZWISCHEN BDI-SCORE UND ALPHA DIVERSITÄTSINDICES (A), KORRELATION ZWISCHEN HAMD-SCORE UND CHAO 1 INDEX SOWIE OBSERVED SPECIES (B) UND KORRELATION ZWISCHEN HAMD-SCORE UND SIMPSON INDEX SOWIE REZIPROKEN SIMPSON INDEX SOWIE HAMD-SCORE UND SHANNON INDEX (C).-----	54
ABBILDUNG 12: KLADOGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER LEFSE ANALYSE SSRI VS. NO MED. DER DURCHMESSER JEDES KREISES IST PROPORTIONAL ZUR ABUNDANZ DER TAXA. -----	55
ABBILDUNG 13: KLADOGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER LEFSE ANALYSE ANDER AD VS. NO MED. DER DURCHMESSER JEDES KREISES IST PROPORTIONAL ZUR ABUNDANZ DER TAXA. -----	57

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DIE DREI SYMPTOMGRUPPEN DER UNIPOLAREN AFFEKTIVEN STÖRUNGEN UND IHRE CHARAKTERISTIKA -----	22
TABELLE 2: GRENZWERTE DES BECK DEPRESSION INVENTORY UND DEREN INTERPRETATION -----	42
TABELLE 3 GRENZWERTE DES HAMILTON DEPRESSION INVENTORY UND DEREN INTERPRETATION-----	43
TABELLE 4: ANTHROPOMETRISCHE GRUPPENCHARAKTERISTIKA-----	47
TABELLE 5: QUALITATIVE GRUPPENCHARAKTERISTIKA -----	47
TABELLE 6: GEMITTELTE SUMMENWERTE DER DEPRESSIONSSKALEN BDI UND HAMD. -----	48
TABELLE 7: VERGLEICH DER ALPHA DIVERSITÄT DER SSRI GRUPPE MIT DER NO MED GRUPPE. MW ± SD DER ERMITTELTEN ALPHA DIVERSITÄTSINDICES CHAO-1, OBSERVED SPECIES, SHANNON-INDEX, SIMPSON-INDEX UND REZIPROKER SIMPSON- INDEX. -----	49
TABELLE 8: PEARSONS KORRELATIONSKOEFFIZIENT ZWISCHEN ALPHA DIVERSITÄT UND DEPRESSIONSSKALEN IN DER SSRI GRUPPE -----	52
TABELLE 9: PEARSONS KORRELATIONSKOEFFIZIENT ZWISCHEN ALPHA DIVERSITÄT UND DEPRESSIONSSKALEN IN DER ANDERE AD GRUPPE-----	53
TABELLE 10: PEARSONS KORRELATIONSKOEFFIZIENT ZWISCHEN ALPHA DIVERSITÄT UND DEPRESSIONSSKALEN IN DER NO-MED GRUPPE-----	55
TABELLE 11: ERGEBNISSE DER LEfSe ANALYSE DER SSRI GRUPPE IM VERGLEICH ZUR NO MED GRUPPE INKLUSIVER TAXONOMISCHER HIERARCHIE. ↑ ZEIGT EIN SIGNIFIKANT HÖHERES VORKOMMEN DER GEFUNDENEN MIKROBIOTA (IN FETT) IN DER NO MED GRUPPE AN. -----	56
TABELLE 12: ERGEBNISSE DER LEfSe ANALYSE DER ANDERE AD GRUPPE IM VERGLEICH ZUR NO MED GRUPPE INKLUSIVER TAXONOMISCHER HIERARCHIE. ↑ ZEIGT DEN SIGNIFIKANTEN ANSTIEG DER GEFUNDENEN MIKROBIOTA (IN FETT) IN DER NO MED GRUPPE AN. -----	58

1 Einführung

Das humane Mikrobiom setzt sich aus einer Vielzahl von Bakterien und Pilzen zusammen, wobei der Großteil dieser Mikroorganismen sich im Gastrointestinaltrakt befinden. Diese Gesamtheit der Mikroorganismen, welche den Darm besiedeln, wird allgemein als Darmflora und auch als Darmmikrobiom bezeichnet. Das Darmmikrobiom beinhaltet wesentlich mehr genetisches Material als unsere Körperzellen und hat Einfluss auf eine Vielfalt von physiologischen Mechanismen, wie unter anderem die Produktion von Neurotransmittern sowie die Interaktion mit Hirnfunktionen über die Darm-Hirn-Achse (1, 2).

Die Darm-Hirn-Achse ist Gegenstand intensiver Forschung, da diese Achse vermutlich an der Stressverarbeitung maßgeblich beteiligt ist (3). Stress und andere psychosomatische Faktoren begünstigen Veränderungen der Besiedelung unseres Darms, aber auch umgekehrt kann die Darmbesiedelung unser Denken beeinflussen (3-5). Der Darm beinhaltet etwa 80% aller menschlichen Immunzellen und ist mit 100 Millionen Nervenzellen ausgestattet, sodass er über den Vagusnerv Botschaften zwischen Darm und Gehirn übermittelt (1, 6, 7). Viele Studien konnten einen Zusammenhang zwischen den Bakterien, die im Darm leben, den so genannten Mikrobiota, und der Gehirnfunktion zeigen. Studien bei psychisch kranken Menschen wurden bislang aber noch kaum durchgeführt.

In meiner Diplomarbeit behandle ich die Korrelation zwischen Antidepressiva und deren Einfluss auf das Mikrobiom. Dazu wurden Stuhlproben von 51 Personen mit einer unipolaren affektiven Erkrankung, die sich zum Zeitpunkt der Studie in einer depressiven Stimmungslage befanden, analysiert und Unterschiede zwischen SSRIs, anderen Antidepressiva und Personen ohne antidepressive Therapie untersucht.

2 Major Depression

2.1 Definition

Ursprünglich wurde der Begriff *Depression* (lat. *deprimere* = herunter-, niederdrücken) verwendet, um eine allgemeine Minderung und Beeinträchtigung psychischer Funktionen zu beschreiben (8, 9). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts skizzierte Kraepelin das Krankheitsbild des „manisch-depressiven Irreseins“, wobei *depressiv* für die Darstellung melancholischer Zustände, welche mit ängstlichen Verstimmungen sowie mit erschwertem Denken und Handeln einhergehen, angewandt wurde (8).

In den folgenden Jahren gab es weitere Definitionsversuche, bis sich im Jahr 1977, durch die von der WHO eingeführte neunte Revision der *International statistical classification of diseases and related health problems* (ICD-9), der Begriff *affektive Psychosen* durchsetzte (9). Dieser Terminus wurde als Sammelbegriff für die monopolare Depression, die manisch-depressive Krankheit sowie die monopolare Manie verwendet (9). Nach Lehrmeinung der Basler Schule wurde die Depression nach den drei hypothetischen Ursachen *seelisch*, *anlagenbedingt* und *körperlich* in psychogene, endogene und somatogene Depression eingeteilt (9).

Da diese frühere traditionelle Klassifikation nicht ausreichend wissenschaftlich belegt werden konnte, basiert die derzeitige Definition in der zehnten Revision der ICD (ICD-10) auf Einteilungsmerkmalen wie Polarität, Dauer, Symptomatik und Verlauf (9). Durch die Herausgabe der ICD-10 im Jahr 1992 bzw. der *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM-IV) wurde der deskriptive Begriff der *depressiven Episode* bzw. *Major Depression* für den angloamerikanischen Raum eingeführt (8, 9).

2.2 Klassifikation

Nach heutigem Stand der Wissenschaft sind psychische Störungen durch multifraktionale Ursachen bedingt, wobei die Klassifikation auf verschiedenen klinischen Kriterien, wie beispielsweise Verlauf oder Dauer, beruht (8). Dadurch hat sich die Differenzierung zwischen unipolarer Depression und bipolarer affektiver Störung etabliert, welche beide den affektiven Störungen zugeordnet werden (8). In Abbildung 1 ist eine Übersicht aller Störungen ersichtlich, welche den affektiven Störungen untergeordnet sind.

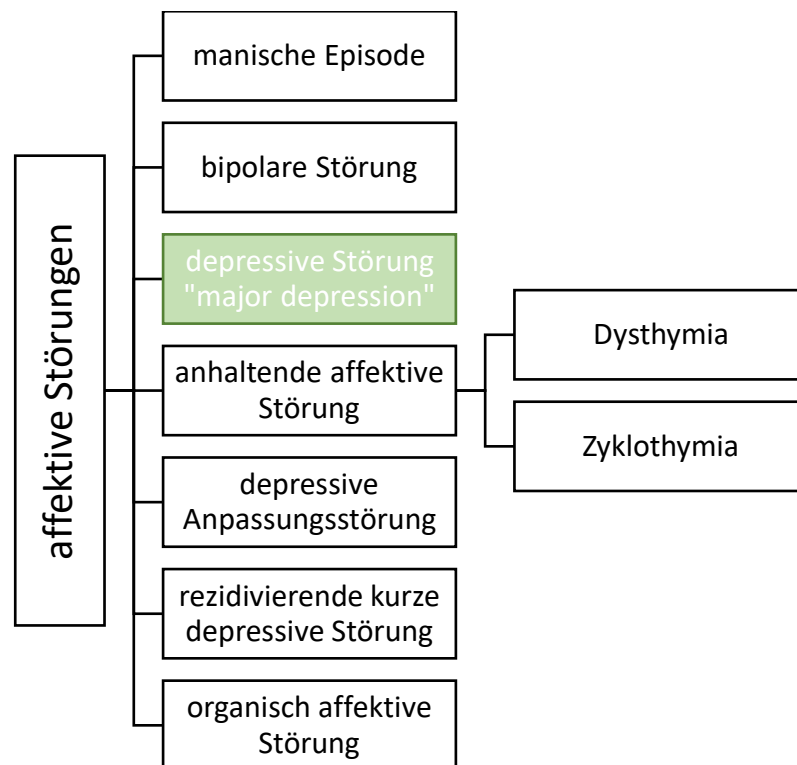


Abbildung 1: Klassifikation affektiver Störungen. Die affektiven Störungen werden unterteilt in manische Episode, bipolare Störung, depressive Störung, anhaltend affektive Störung (Dys- und Zyklothymia), depressive Anpassungsstörung, rezidivierende kurze depressive Störung und organisch affektive Störung. (10)

Die Häufigkeit der unterschiedlichen Formen der affektiven Störungen variiert erheblich (Abbildung 2). So sind 65 % der affektiven Störungen unipolare depressive Störungen, 30 % bipolare Störungen und etwa 5 % rein manische Episoden (9).

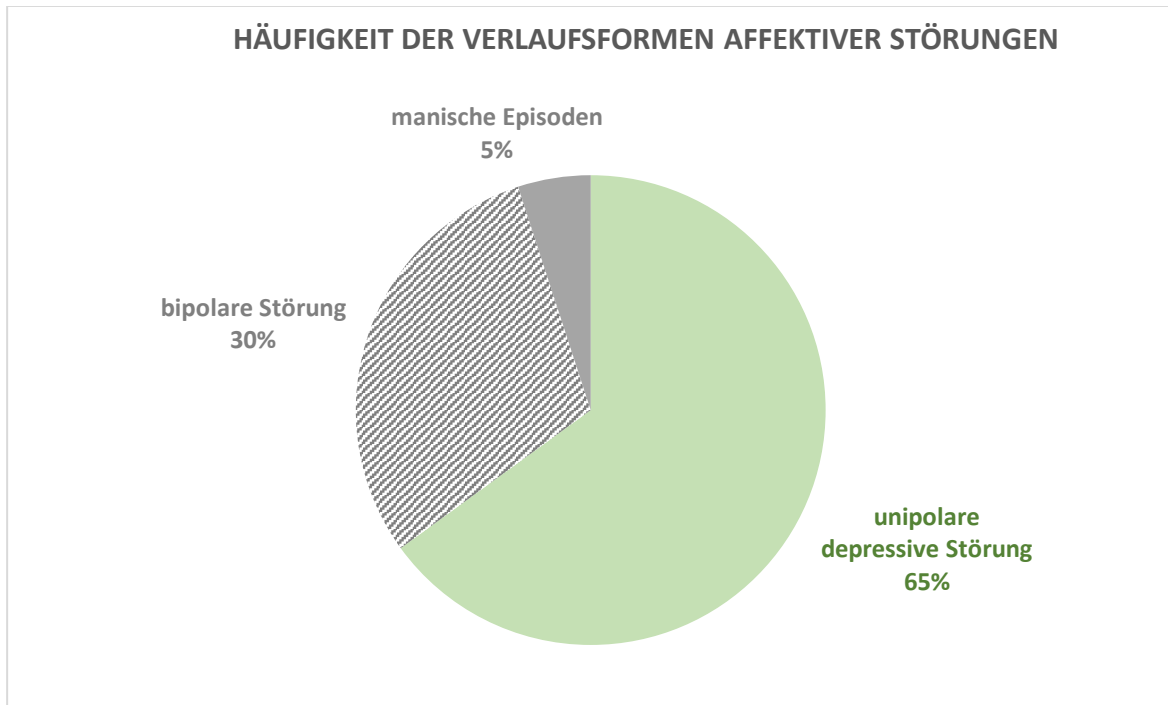


Abbildung 2: Häufigkeit der Verlaufsformen affektiver Störungen.

Nach der ICD-10 wird bei der depressiven Episode zwischen leichten, mittelgradigen oder schweren depressiven Episoden unterschieden. Betroffene Personen weisen typische Symptome wie gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit sowie Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit auf (11).

Die gedrückte Stimmung kann sich täglich ändern und entspricht meistens nicht den jeweiligen Lebensumständen (11). Die Ermüdbarkeit nach nur geringen Anstrengungen ist auf den Energieverlust, welche die Patientinnen und Patienten verspüren, zurückzuführen. Außerdem treten zusätzlich noch folgende Symptome häufig auf (11):

- Verringerung der Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertes Selbstwertgefühl und -vertrauen
- Unbegründete Selbstvorwürfe und Schuldgefühle
- Negative Zukunftsperspektive

- Suizidgedanken, Selbstverletzung oder suizidale Handlungen
- Schlafstörungen
- Appetitverlust

Für alle drei Schweregrade der Depression gilt, dass diese mindestens eine Dauer von zwei Wochen aufweisen muss, um einer depressiven Episode zugeordnet werden zu können (11).

2.3 Epidemiologie

Die Depression ist ein weltweites steigendes Gesundheitsproblem, welches zu schwerwiegenden individuellen Leiden führt. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit über 300 Millionen Menschen von Depressionen betroffen, davon 33 Millionen in Europa (12). Somit wird weltweit jede vierte Person im Laufe des Lebens mit der Diagnose Major Depression (MD) konfrontiert, wobei die WHO davon ausgeht, dass die MD bis zum Jahr 2030 der Hauptgrund für krankheitsbedingte Beeinträchtigungen sein wird. Dies liegt vor allem daran, dass die MD einen schwerwiegenden Einfluss auf soziale, persönliche und ökonomische Lebensbereiche betroffener Personen hat (13-15).

Im schlimmsten Fall führt die MD zu Suizid, was wiederum die zweithäufigste Todesursache der 15-29 Jährigen in Österreich ist (16). Laut dem österreichischen Gesundheitsbericht aus dem Jahr 2016 weisen 5,7 % der Bevölkerung eine ärztlich diagnostizierte Depression auf. Zusätzliche 1,9 % der österreichischen Bevölkerung waren laut eigenen Angaben von einer Depression betroffen. Für alle Altersgruppen gilt, dass bei der weiblichen Bevölkerung doppelt so häufig eine Depression ärztlich diagnostiziert wird, als bei der männlichen (17).

2.4 Ätiopathogenese

Derzeit geht die wissenschaftliche Forschung davon aus, dass die Depression multifraktionell bedingt ist. So spielen genetische, neurobiologische und psychosoziale Einflussfaktoren eine bedeutsame Rolle bei der Pathogenese der Depression (8, 9).

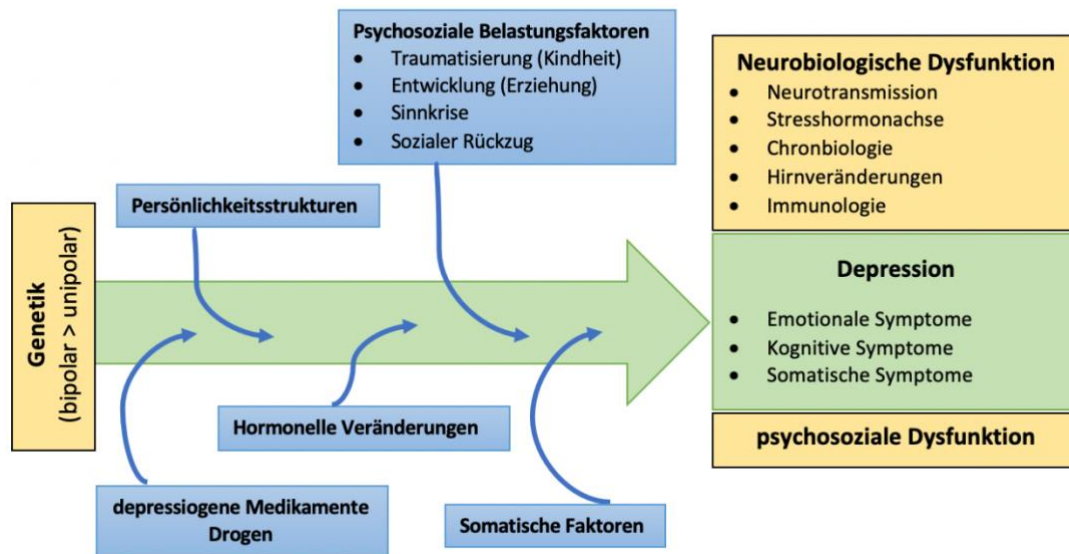


Abbildung 3: Graphische Darstellung des Modells der multifraktionellen Ätiopathogenese. Neben genetischen Faktoren spielen auch Persönlichkeitsstrukturen, psychosoziale Belastungsfaktoren, hormonelle Veränderungen, depressiogene Medikamente und somatische Faktoren eine Rolle bei der Entstehung von Depressionen. (8)

2.4.1 Genetische Faktoren

Evaluierungen von Zwillings- bzw. Adoptionsstudien zeigten, dass die Konkordanzraten eineiiger Zwillinge durchschnittlich bei 50 % liegen (9). Die genetische Disposition an einer unipolaren Depression zu erkranken, wenn ein Elternteil betroffen ist, liegt bei 10 % (8).

In einer von *Wray et al.* durchgeführten genomweiten Association Study wurden 44 unabhängige Gen-Loci identifiziert, welche eine Rolle bei der Entstehung von depressiven Erkrankungen spielen (10). So werden beispielsweise das cAMP response element binding protein 1 (CREB1), das Val-Allel des Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) oder das Val-Allel der Kathecholamin-O-Methyltransferase (COMT) mit MD assoziiert (8). Des Weiteren basiert die polygene Ätiopathogenese häufig auf epigenetischen Mechanismen, wie Methylierung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Histonmodifikationen (8).

2.4.2 Störung der Neurotransmission

Nach der Noradrenalin- bzw. Serotoninmangelhypothese von J.J. Schildkraut und A. Coppen, sind bei der MD sowohl Noradrenalin als auch Serotonin im synaptischen Spalt verringert (9, 18, 19). Die Aufklärung der Wirkungsweise von Antidepressiva, welche die Neurotransmission unterstützen und folglich zu einer Erhöhung der Konzentration von Noradrenalin und Serotonin führen, verstärken diese These (9). Die Steigerung der Neurotransmitter-Konzentration im ZNS durch Antidepressiva erfolgt einerseits durch die Inhibierung des Abbaus der beiden Amine und andererseits durch die Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin bzw. Serotonin (8).

Der derzeitige Forschungsstand geht jedoch von einer Ungleichheit verschiedener Neurotransmittersysteme aus, der sogenannten Imbalance-Hypothese (8). Im Fokus dieser Hypothese steht unter anderem die neurobiochemische Wirkung von Antidepressiva auf die Sensibilität und Dichte von Rezeptoren (8, 20). Folglich rücken auch Veränderungen von rezeptorgekoppelten Signaltransduktionsmechanismen und deren Einfluss auf die Genexpression in den Vordergrund der Forschung (8). Hierbei werden „Second-Messenger-Systeme“, wie beispielsweise das Phosphatidyl-Inositol-System oder die Proteinkinase C, welche Transkriptionsfaktoren aktivieren und so die Genexpression beeinflussen können, erforscht (8). Weiters werden auch Veränderungen bei anderen Neurotransmittersystemen, wie dem glutamatergen oder dem dopaminergen System, beobachtet (8). So beruht die glutamaterge Depressionshypothese auf dem Zusammenhang zwischen einer stressinduzierten Erhöhung des Glutamats und der Entstehung von Depressionen (8, 21, 22).

Eine Verringerung des Dopamin-Umsatzes spiegelt sich vor allem bei Depressiven wider, welche psychomotorische Hemmungen aufweisen (8). Die Hypothese, dass Dopamin eine wichtige Rolle bei der MD spielt, wird durch Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson bestätigt (8). Die von Morbus Parkinson betroffenen Personen leiden an einem chronischen Dopaminmangel und gleichzeitig liegt die Prävalenz dieser Patientengruppe an einer MD zu erkranken bei 17% (23).

2.4.3 Neuroendokrinologische Störung

Eine Vielzahl der Patientinnen und Patienten, welche an einer unipolaren Depression leiden, weisen auch eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse auf, wie beispielsweise in der Form eines Hyperkortisolismus (8, 24). Bei etwa der Hälfte der betroffenen Personen, lässt sich diese sogenannte „Stresshormon-Hypothese“ nachweisen, indem die endogene Sekretion von Cortisol nicht durch die Verabreichung von Dexamethason hemmbar ist (8, 9). Weiters gibt es depressiv Erkrankte welche an einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse leiden (9).

2.4.4 Chronobiologische Faktoren

Klinische Untersuchungen zeigten, dass einige Depressionen von einer saisonalen Rhythmik geprägt sind (8). Vor allem bei Patientinnen und Patienten mit einer saisonalen Depression lässt sich eine Veränderung des REM-Schlaf-Musters beobachten (9). Die betroffenen Personen leiden an zirkadianen Rhythmusstörungen, welche durch Morgenpessimismus oder unruhigem Schlaf gekennzeichnet sind (8, 9). Dabei werden eine Vorverlagerung und Verlängerung der ersten REM-Phase im Vergleich zum physiologischen Rhythmus beobachtet (9). Als Therapiemaßnahme kann ein verordneter Schlafentzug zu einem regulierten Schlaf-Wach-Rhythmus führen (9).

2.4.5 Psychosoziale Belastungsfaktoren

Als psychosoziale Belastungsfaktoren werden kritische Lebensereignisse, wie Verlust des Lebenspartners, körperliche Erkrankungen, Arbeitsplatzverlust oder auch Missbrauch, definiert (9). Diese Ereignisse können in der Folge als psychoaktive Auslöser für eine Depression fungieren (8).

2.4.6 Persönlichkeitsfaktoren

Nach H. Tellenbach weisen depressive Personen die Wesensart des *Typus melancholicus* auf (9, 25). Charakteristische Eigenschaften dieses Typus wären beispielsweise Fleiß, Gewissenhaftigkeit oder Pflichtbewusstsein (9). Zusätzlich ergaben Evaluierungen von Persönlichkeitsfragebögen, dass Depressive häufig einen zwanghaften und asthenischen Charakter besitzen (8).

2.4.7 Somatische Faktoren

Eine Vielzahl von Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Parkinson, Epilepsie, Schlaganfall, Pankreaskarzinom, Humane Immundefizienz Virus Infektion (HIV-Infektionen) oder Morbus Cushing, werden mit der MD assoziiert (9). Zusätzlich werden Medikamente, wie Antihypertensiva, Glukokortikoide oder Interferonpräparate mit der Entstehung von Depressionen in Verbindung gebracht (9).

2.5 Symptomatik und klinisches Bild

Nach Rothenhäusler und Täschner ist das klinische Bild der unipolaren Depression durch vielzählige Symptome gekennzeichnet, welche in drei Symptomgruppen – psychische, psychomotorische und somatische Symptomatik- eingeteilt werden (9). In Tabelle 1 sind die häufigsten Einzelmerkmale der MD kategorische zusammengefasst.

Tabelle 1: Die drei Symptomgruppen der unipolaren affektiven Störungen und ihre Charakteristika

Psychische Symptomatik	Psychomotorische Symptomatik	Somatische Symptomatik
<ul style="list-style-type: none"> • Traurigkeit • Desinteresse • Konzentrationsprobleme • Mutlosigkeit • Grübelneigung • Entscheidungsunfähigkeit • Angstzustände • Gereiztheit • Schuldgefühle • innere Unruhe • Apathie • melancholische Wahnideen • Hilflosigkeit • Lustlosigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Antriebsarmut • Wortkargheit • Hypomimie • Bewegungsarmut • Stupor • rastlose Unruhe • gesteigerte motorische Aktivität 	<p><u>Biorhythmusstörungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Morgenpessimum • Schwere Träume • Unruhiger Schlaf • Frühes Erwachen <p><u>Vegetative Störungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mundtrockenheit • trockene, blasse Haut • Ohrgeräusche • Lichtempfindlichkeit • Verminderte Libido • Menstruationsstörungen <p><u>Vitalsymptome</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit • Verlust an Lebensfrische • Kraftlosigkeit • Druck / Schmerz in der Herzgegend • Magendruck

Je nachdem welche Symptomatik in den Vordergrund tritt, wird die MD in folgende syndromatologische Unterformen differenziert (9):

1. Wahnhafte Depression
2. Melancholische Depression
3. Lavierte Depression
4. Gehemmte Depression
5. Agitiert-ängstliche Depression
6. Atypische Depression
7. Anankastische Depression
8. Nihilistische Depression

Die *wahnhafte Depression* ist durch psychotische Phänomene, wie beispielsweise Versündigungs-, Bestrafungs- oder Beziehungswahn charakterisiert. Neben hypochondrischem Wahn können auch akustische Halluzinationen auftreten (8, 9).

Bei der *melancholischen Depression* werden vor allem Biorhythmusstörungen sowie Hoffnungslosigkeit, Lustlosigkeit oder auch Freudlosigkeit ohne äußeren Einfluss beobachtet (9).

Bei der *lavierten Depression* stehen diffuse, multiple körperliche Beschwerden so sehr im Vordergrund, dass die ursächliche Erkrankung – die Depression per se - häufig sehr spät diagnostiziert wird, da die psychischen Symptome scheinbar fehlen (8, 9).

Die *gehemmte Depression* wird mit psychomotorischen Hemmungen, wie Teilnahmslosigkeit beschrieben und resultiert im Extremfall in einem depressiven Stupor (8, 9).

Die *agitiert-ängstliche Depression* ist durch Angstzustände und innere Unruhe gekennzeichnet (9). Personen mit einer *atypischen Depression* reagieren häufig überempfindlich auf persönlich empfundene Zurückweisungen und leiden an vegetativen Störungen, wie erhöhtem Appetit oder gesteigertem Schlafbedürfnis.

Die *anankastische Depression* geht vor allem mit Zwangsstörungen einher und bei der *nihilistischen Depression* sind die erkrankten Personen überzeugt tot zu sein oder nur zum Schein zu existieren (9).

Generell können Depressionen akut oder schleichend beginnen, wobei die erste depressive Episode oft so schwach ausfällt, dass sie nicht diagnostiziert wird. Wird eine MD nicht behandelt, dauert diese in der Regel 6-12 Monate, jedoch wurden auch depressive Phasen von wenigen Wochen bis einigen Jahren beobachtet (9). Unipolare Depressionen verlaufen häufig episodisch. So können zwischen depressiven Episoden Monate oder Jahre ohne Krankheit liegen. Nach einer akuten depressiven Episode tritt bei etwa mehr als der Hälfte der Patienten eine komplette Remission ein. Gleichzeitig wird im Langzeitverlauf eine Wahrscheinlichkeit von 50-80 % einer erneuten Erkrankung beobachtet (9).

2.6 Diagnostik und Differentialdiagnostik

Die Evaluierung von Studien ergab, dass jede zehnte Patientin bzw. jeder zehnte Patient, der bei einer Allgemeinmedizinerin bzw. bei einem Allgemeinmediziner in Behandlung ist, an einer Depression erkrankt ist. Gleichzeitig wird jedoch bei weniger als der Hälfte der depressiv Erkrankten eine Depression von einer Hausärztin bzw. von einem Hausarzt diagnostiziert (9). Die rechtzeitige Diagnose und Versorgung sind jedoch von enormer Wichtigkeit, da in etwa 70 % der Menschen, welche Suizid begehen, an einer Depression leiden (9). So wird dem Einsatz von Screening Methoden, wie beispielsweise dem WHO-5-Fragebogen, immer mehr Bedeutung zugeschrieben (8).

Schlussendlich erfolgt die Diagnose anhand diagnostischer Kriterien nach den ICD-10 und DSM-5 Leitlinien (8). Dabei spielen vor allem strukturierte klinische Interviews eine zentrale Rolle, welche ein wichtiges Hilfsmittel für eine schnelle und umfassende Diagnostik darstellen (26). Bei diesen diagnostischen Interviews werden Faktoren wie Biografie, Lebensumstände, aktuelle Symptomatik, Familienanamnese und Medikamentenstatus berücksichtigt (27). Die Reliabilität, Objektivität und Validität dieser Diagnosemethode werden durch Interviewleitfäden, wie dem *Diagnostischen Interview bei psychischen Störungen DIPS* oder dem *Strukturiertem klinischen Interview-1 SKID 1* gewährleistet (28, 29). Um zwischen den verschiedenen Schweregraden einer Depression zu unterscheiden, werden standardisierte Beurteilungsskalen wie die Hamilton-Depressionsskala herangezogen (8).

Ein weiterer zentraler Bestandteil der klinischen Diagnostik sind testpsychologische Untersuchungen, welche als Informationsquelle für den Leistungs- und Persönlichkeitsbereich der Erkrankten genutzt werden (30). Im Allgemeinen wird zwischen Leistungstests

und psychomotorische Persönlichkeitsverfahren differenziert. So zählen Intelligenztests oder Eignungstests zu der Gruppe der Leistungstests, wobei die Beurteilung kognitiver Funktionen im Mittelpunkt steht (30). Psychomotorische Persönlichkeitsverfahren setzen sich aus Persönlichkeitsstruktur- sowie Interessentests zusammen und fokussieren somit die Erfassung von Persönlichkeitsmerkmalen und Verhaltensweisen (30).

Neben der Anamnese und des psychopathologischen Befundes, werden auch internistische und neurologische Untersuchungen, wie EEG oder EKG, durchgeführt. Weiters werden im Rahmen eines Blutbildes verschiedenste Laborparameter (Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte, Blutzucker etc.) bestimmt (8). Diese fortführenden Untersuchungen sind essentiell bei der Abklärung von Differentialdiagnosen. Zunächst erfolgt ein Ausschluss organischer Ursachen (9). Diese sogenannten somatogenen Depressionen werden in symptomatische und organische Depressionen unterteilt (8). Symptomatische Depressionen treten als Folge von körperlichen Erkrankungen auf, wohingegen organische Depressionen auf strukturelle Veränderungen des Gehirns rückführbar sind (8). Außerdem müssen depressiogene Effekte von Suchtmitteln, wie Alkohol oder Kokain, bedacht werden (9).

Zusätzlich gilt es zahlreiche psychiatrische Differentialdiagnosen in Erwägung zu ziehen. So kann beispielsweise bei der Altersdepression mit ausgeprägten kognitiven Störungen eine Abgrenzung zur Demenz schwierig sein (8). Weiters müssen bipolare Störungen, schizophrene Psychosen, Somatisierungsstörungen, Anpassungs- und Belastungsstörungen ausgeschlossen werden (8).

Eine nach ICD-10 bzw. DSM-5 diagnostizierte Depression wird in weiterer Folge nach Dauer, Verlauf und Schweregrad unterteilt, wobei auch die auftretende Symptomatik berücksichtigt wird (9).

2.7 Therapie

Heutzutage liegen der Behandlung der Depression multidimensionale Strategien zu Grunde. Die Basis der Depressionstherapie sind jedoch das ärztliche Gespräch und eine stützende Arzt-Patienten-Beziehung, wobei vor allem Mut und Hoffnung vermittelt werden (8, 9).

Beim Großteil aller Patientinnen und Patienten ist jedoch eine Pharmakotherapie mit Antidepressiva unumgänglich, wobei sich die Medikamentenwahl hauptsächlich an dem aktuellen klinischen Erscheinungsbild orientiert. So werden beispielsweise Patientinnen und Patienten welche an einer agitiert-ängstlichen Depression leiden oder depressiv Erkrankte mit erhöhtem Suizidrisiko häufiger mit einem sedierenden Antidepressivum behandelt (9). Oftmals haben Depressive bereits Erfahrung mit bestimmten Wirkstoffen aus vergangenen Therapien von früheren depressiven Episoden, welche bei der Behandlung berücksichtigt werden. Weitere Kriterien, welche bei der Entscheidungsfindung der richtigen Medikation eine wesentliche Rolle spielen, sind die Kompatibilität der gewählten Antidepressiva mit der diagnostizierten Depressionsform, das Nebenwirkungsprofil der Antidepressiva, sowie eventuelle internistische oder neurologische Komedikationen (9).

Die Compliance der Patientinnen und Patienten ist von elementarer Wichtigkeit bei der antidepressiven Pharmakotherapie. Deswegen ist die Aufklärung über die ein- bis zweiwöchige Wirklatenz der Antidepressiva, sowie der Hinweis, dass Antidepressiva weder eine physische noch psychische Abhängigkeit bedingen, essentiell (8, 9). Stellt sich nach vier bis sechs Wochen keine adäquate Verbesserung ein, wird ein anderes Antidepressivum verabreicht. Hierbei wird das ursprüngliche Medikament langsam abgesetzt, während gleichzeitig das neue Antidepressivum einschleichend verabreicht wird. Wird nach weiteren vier bis sechs Wochen kein ausreichender Therapieerfolg festgestellt, liegt eine Therapieresistenz vor (9). In diesem Fall haben sich neben psychotherapeutischen Verfahren, Kombinationstherapien, Augmentationstherapien oder Elektrokrampftherapien als Behandlungsmöglichkeiten etabliert. Zusätzlich können biologische Therapieformen, wie Schlafentzugsbehandlung oder Lichttherapie in Erwägung gezogen werden (8, 9). Bei der Kombinationstherapie werden zwei Antidepressiva verschiedener Wirkstoffklassen kombiniert, um so durch komplementäre Wirkmechanismen eine erhöhte Wirkung zu erzielen (8). Im Gegensatz dazu wird bei der Augmentationstherapie die stimmungsaufhellende Wirkung der Antidepressiva verstärkt, indem ein Wirkstoff, der nicht zu den Antidepressiva gehört (z.B. Lithium), zusätzlich verabreicht wird (8). Nach erfolgreicher Akuttherapie und erfolgter Remission, erfolgt eine sechs bis neun monatige Erhaltungstherapie, um einen Rückfall der unipolaren Depression zu verhindern und um eine Genesung zu erzielen. Bei vielen Patientinnen und Patienten, welche an einer MD leiden, ist eine mehrjährige bis lebenslange prophylaktische Langzeittherapie notwendig (8, 9). Diese ist häufig eine Kombination aus Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie (9).

3 Das Zusammenspiel von Darm und Gehirn

3.1 Bakterien und Phylogenetik

Bakterien zählen zu den Prokaryonten, da ihre DNA in Nukleoiden im Cytoplasma und nicht in einem Zellkern gespeichert wird (31). Über den Verlauf unseres Lebens wird unsere Haut, Mundhöhle und unser Darm von einer Vielzahl an Mikroben besiedelt (32). Diese Mikroben sind meist kommensal oder mutualistisch und helfen bei der Verdauung, unterstützen das Immunsystem und spielen eine Rolle bei Gesundheit sowie bei Krankheit (33, 34).

Woese und Fox publizierten 1977 einen wissenschaftlichen Artikel, worin sie allen lebenden Systemen drei Urdomänen zuteilten (35). Diese Zuteilung, die heute immer noch Bestand hält, beschreibt die Domänen der Bakterien, Archaeen und Eukaryoten. Jede dieser Domänen ist in Reiche, Stämme, Klassen, Ordnungen, Familien, Gattungen, Spezies und Subspezies unterteilt (35).

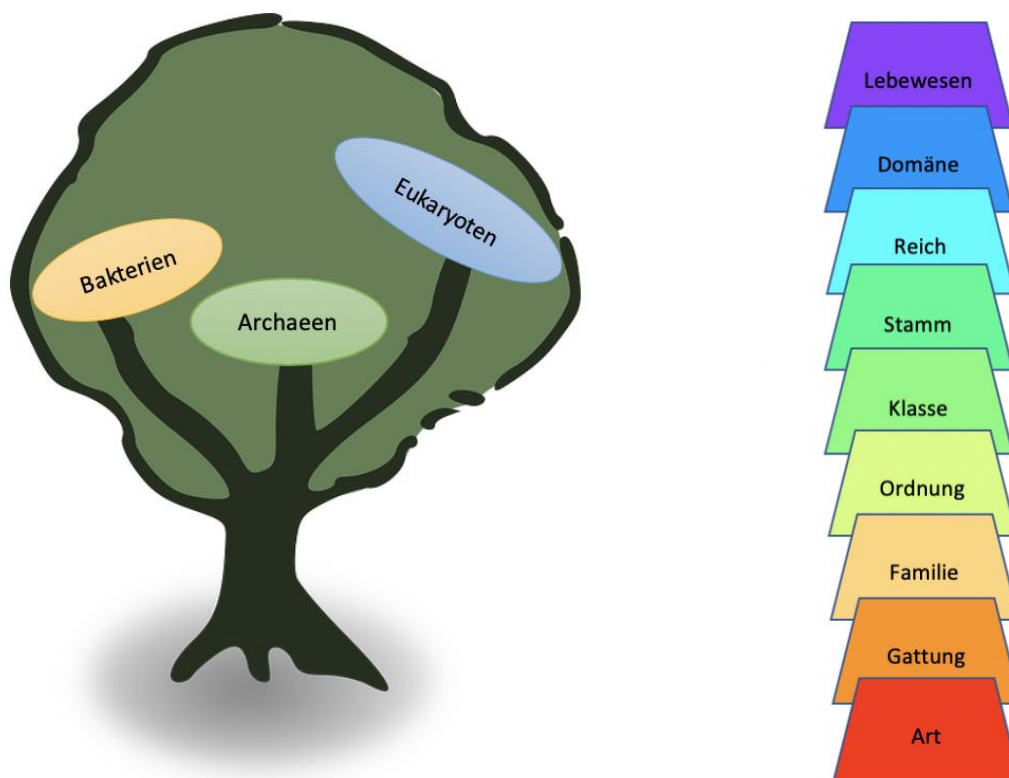


Abbildung 4: Phylogenetischer Baum des Lebens und Klassifikation der Bakterien nach Woese und Fox (35).

Zur Benennung und Klassifizierung von Bakterien kommt weitläufig das Linnean System zur Verwendung, welches hierarchisch unterteilt wird (36). Am niedrigsten ist die Spezies, wobei ähnliche Spezies dann in Gattungen zusammengefasst werden. Die binomische Nomenklatur sieht für jede Spezies einen Doppelnamen vor. Das erste Wort beschreibt die Gattung, das zweite die Spezies, wie zum Beispiel *Lactobacillus acidophilus* (37). Die gesamte taxonomische Hierarchie ist an Hand dieses Beispiels in Abbildung 5 dargestellt.

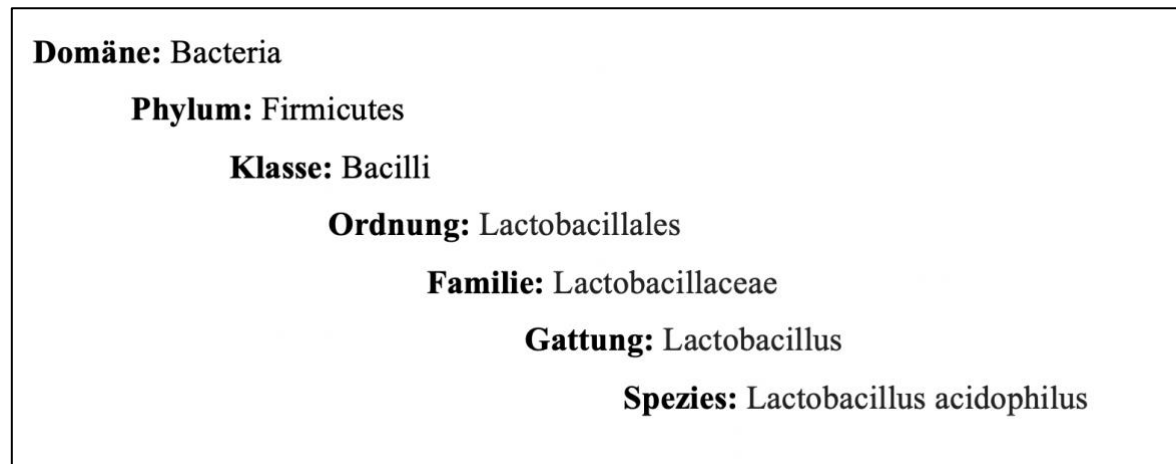


Abbildung 5: Taxonomie am Beispiel *Lactobacillus acidophilus*.

3.2 Alpha Diversität

Im Jahr 1960 wurde der Begriff Alpha Diversität zum ersten Mal von Robert Whittaker verwendet (38). Schafft ein bestimmtes Habitat, wie der Darm zum Beispiel, günstige Verhältnisse für viele verschiedene Mikroben ist die Alpha Diversität hoch. Während die Abundanz der Spezies keine wichtige Rolle spielt, betont die Mengenbestimmung der Alpha Diversität sowohl die Reichhaltigkeit an Spezies als auch deren Verteilung (39).

Die Alpha Diversität kann zwar von einer einzelnen Probe berechnet werden, Vergleiche können aber nur zwischen Proben annähernd gleicher Größe angestellt werden. Grund dafür ist der Anstieg der Diversität mit der Größe der Probe (40). Unterschiede der Alpha Diversität können mittels rarefaction plots dargestellt werden. Diese geben Auskunft darüber, ob weitere Sequenzen die Zahl der operational taxonomic units (OTU's) beeinflussen würden. Wenn nun zum Beispiel die rarefaction curve flach ist, würden man eher keine weiteren OTU's mehr erwarten. Die Artenvielfalt wird entweder über die gezählte Anzahl der vermerkten Spezies berechnet oder mittels richness estimators, wie

beispielsweise dem Chao-1, geschätzt (41). Es gibt auch andere Diversitätsindices wie den Shannon-Index und den Simpson-Index (42). Jeder dieser Indizes hat sowohl Vor- als auch Nachteile. So ist zum Beispiel der Shannon-Index hoch sensitiv für die Artenvielfalt wohingegen der Simpson-Index die Verteilung besser darstellt (42).

3.3 Darmmikrobiom

Der menschliche Körper beherbergt mindestens zehnmal so viele mikrobielle Gemeinschaften, wie körpereigene Zellen. Die überwiegende Mehrheit dieser Mikroorganismen befindet sich im Magendarmtrakt, insbesondere im distalen Anteil des Darms (2, 43). So setzt sich das menschliche Darmmikrobiom aus 10^{13} bis 10^{14} Mikroorganismen zusammen, wobei dieses kollektive Genom mindestens 100-mal so viele Gene besitzt wie das menschliche Genom per se (2).

Die Zusammensetzung des Darmmikrobioms wird durch Faktoren, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Geographie, Ernährung, und Erkrankungen beeinflusst. Zusätzlich spielen auch Umwelteinflüsse, wie die Art der Geburt, Stillen, Hygiene oder Medikation, eine wesentliche Rolle (44-47). Durch diese Vielzahl an Einflussfaktoren weist das Darmmikrobiom eine stark ausgeprägte Diversität sowie eine hohe zwischenmenschliche Variabilität auf. So zeigte das *Human Microbiome Project*, dass der Darm neben der Mundhöhle, die höchste Diversität von allen menschlichen Habitaten aufweist (45, 48).

In einer auf der 16S rDNA Analyse basierende Studie zur Evaluierung der Diversität des Darmmikrobioms wurden 395 verschiedene bakterielle Phylotypen identifiziert (49). Eckburg et al. zeigten in dieser Studie, dass der Großteil der vorkommenden Bakterien aus den Stämmen der *Firmicutes* (grampositiv) oder der *Bacteroidetes* (gramnegativ) stammten. Bei den *Firmicutes* konnte die *Clostridia* als die dominante Klasse identifiziert werden, wohingegen die *Bacteroidetes* ein vielfältiges und relativ gleichmäßig verteiltes Spektrum (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Rikenellaceae*) aufweisen (49). Einerseits wurden diese Ergebnisse durch andere molekulare Analysen der Darmflora bestätigt (50, 51), andererseits identifizierte Gill et al. die Stämme *Firmicutes* und *Actinobakterien* als die am häufigsten vorkommenden Bakterienstämme (2).

Trotz der Vielfältigkeit des Darmmikrobioms, konnte mittels Metagenomanalyse gezeigt werden, dass die Darmflora sogenannte Enterotypen ausbildet (52). Diese Enterotypen sind stabile Cluster von unterschiedlich kombinierten Bakterienstämmen. In der Studie von Arumugam et al. wurde das menschliche Darmmikrobiom von 39 Individuen aus 6 verschiedenen Ländern analysiert und die erhaltenen Daten konnten anschließend in 3 Enterotypen eingestuft werden (52). Enterotyp 1 setzt sich hauptsächlich aus *Bacteroidetes* zusammen. Enterotyp 2 besteht vor allem aus *Prevotella* und Enterotyp 3 beinhaltet zum Großteil *Ruminococcus* (52). Jedoch ist die Einteilung des menschlichen Darmmikrobioms in Enterotypen aufgrund der Komplexität und der Dynamik der Darmflora ein kontrovers diskutiertes Konzept (53).

3.4 Darm-Hirn-Achse

Erste Erkenntnisse über einen Zusammenhang zwischen Darm und Hirn gelangen William Beaumont, einem amerikanischen US Army Chirurgen, im 19. Jahrhundert. Über eine, von ihm angelegte, Darmfistel bei einem Patienten mit einer Schusswunde beobachtete Beaumont Verbindungen der Verdauung mit Krankheit und Psyche (54, 55). Nach intensivierten Forschungen wissen wir heute einiges mehr über die Konsequenzen eines gestörten Darm Hirn Netzwerks. Diese Konsequenzen beinhalten exazerbierte Darm Entzündungen (55-57), modifizierte Stressreaktionen (3, 4, 58-60) sowie Veränderungen im Verhalten (4, 61-64).

Das macht die Darm Hirn Achse zu einem attraktiven Ziel für die Entwicklung von neuen Therapieoptionen für eine stets wachsende Zahl an Störungen in Verbindung mit der psychischen Gesundheit, kognitiven Funktionen (4, 65, 66), Übergewicht (67) und Störungen des Verdauungstrakts, wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (68) und dem Reizdarmsyndrom (6, 69). Unter anderem soll die Verabreichung von lebenden Bakterien den Weg für die Entwicklung zukünftiger Therapiemöglichkeiten ebnen (70).

Nach heutigem Forschungsstand ist die Darm-Hirn-Achse ein bidirektionales Kommunikationssystem, wodurch ein Informationsaustausch zwischen Darm und Hirn in beide Richtungen ermöglicht wird (5).

Dieses Kommunikationssystem ist noch nicht völlig aufgeklärt, jedoch sind bereits unterschiedliche Wege bekannt (5, 71):

- Zentrales Nervensystem und Neurotransmitter
- Vegetatives und Enterisches Nervensystem
- Neuroendokrines System
- Immunsystem

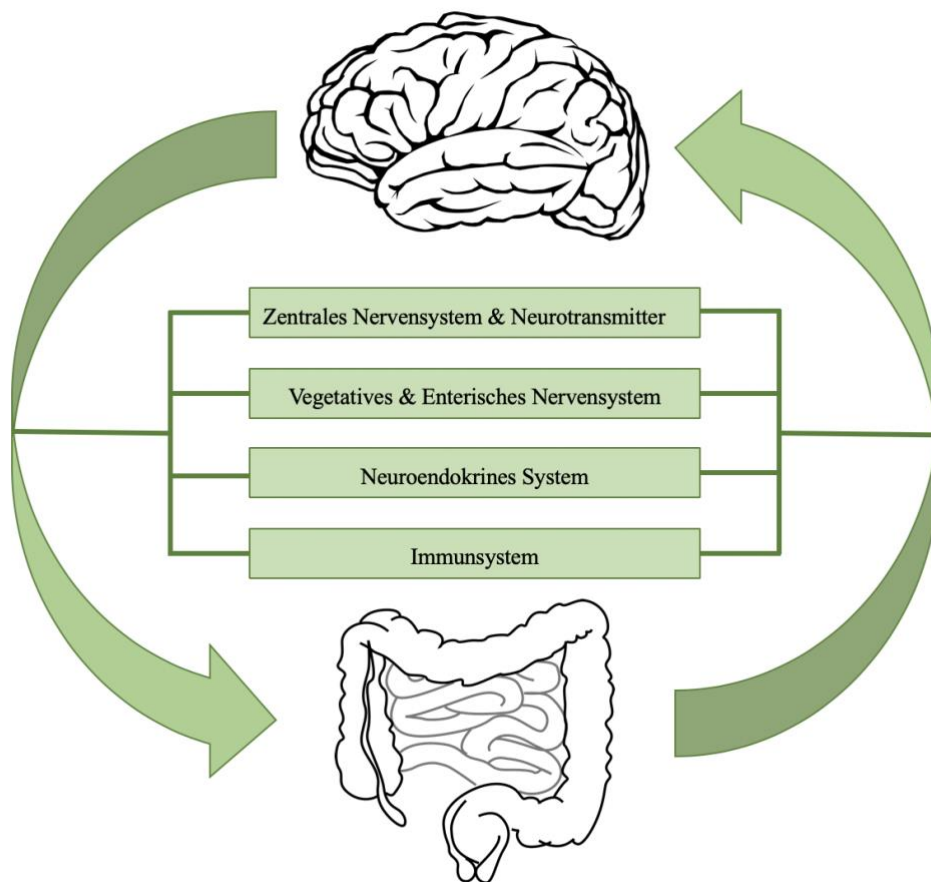


Abbildung 6: Bidirektionales Kommunikationssystem der Darm-Hirn-Achse

3.4.1 Zentrales Nervensystem und Neurotransmitter

Einige Neurotransmitter, wie Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Serotonin oder Gamma-Aminobuttersäure (GABA), spielen bei der Kommunikation zwischen Darm und Hirn eine besonders wichtige Rolle (5).

Bei BDNF handelt es sich um ein vom Hirn stammendes Neurotrophin, welches vor allem im Hippocampus und der Amygdala auftritt (62). BDNF ist in zahlreichen neurophysiologischen Prozessen involviert. So ist BDNF ein wichtiger Faktor bei der Differenzierung von Neuronen, bei der Formung von funktionellen Synapsen und bei der Neuroplastizität während der Entwicklung und im Erwachsenenalter (62, 72). Bei MD wird eine niedrigere Aktivität von BDNF beobachtet (1) und Deltheil et al. zeigten, dass BDNF im Hippocampus mit steigender Konzentration antidepressiv wirkt (73). Außerdem gehen Veränderungen im Darmmikrobiom mit einer veränderten BDNF Konzentration einher, wobei beispielsweise Bifidobakterien die BDNF-Konzentration im Hippocampus erhöhen können (1, 74).

Neben BDNF ist auch Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) essentiell bei der Kommunikation zwischen Darm und Hirn. Über 90 % des körpereigenen Serotonins werden entweder von enterochromaffinen Zellen der Darmmukosa und somit im Gastrointestinaltrakt oder von Neuronen und mukosalen Mastzellen des enterischen Nervensystems gebildet (3, 75). 5-HT spielt eine tragende Rolle bei der Peristaltik, sowie bei Übelkeit und Erbrechen (76) und eine Störung des Serotoninhaushaltes wird mit Reizdarmsyndrom, Zöliakie und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in Verbindung gebracht (76). So weisen SSRIs einen positiven Therapieerfolg bei der Behandlung von Reizdarmsyndrom und anderen gastrointestinalen Störungen auf (3). Yano et al. zeigten, dass die Produktion von 5-HT durch das Darmmikrobiom beeinflusst wird (75). So wiesen keimfreie Mäuse einen signifikant erniedrigten Serotoninspiegel auf, als Mäuse mit einem natürlichen Darmmikrobiom. Weiters konnte die 5-HT Serumkonzentration der keimfreien Mäuse, durch Bakterienbesiedlung des gastrointestinalen Traktes erhöht werden (75). Außerdem zeigten *in vitro* Experimente, dass Bakterienarten wie *Streptococcus spp.* und *E. coli* Serotonin produzieren (75).

Weiters kommt dem inhibitorischen Neurotransmitter GABA eine wichtige Funktion in der Darm-Hirn-Achse zu. So ist er durch seine antihypertensive Wirkung in der Blutdruckregulation involviert und ist bei der Schmerz- sowie Angstwahrnehmung von enormer Bedeutung. Gleichzeitig werden Störungen der gabaergen Signaltransduktion mit MD und Angststörungen assoziiert (77). *In vitro* Experimente zeigten, dass *Bifidobakterien* (78), *E. coli* sowie *Lactobacillus* (79) aus Glutamat GABA synthetisieren und somit einen therapeutischen Ansatz liefern.

3.4.2 Vegetatives und Enterisches Nervensystem

Der gastrointestinale Trakt wird fast zur Gänze vom enterischen Nervensystem (ENS), dem sogenannten *abdominal brain*, durchzogen (3, 80). Das ENS ist ein komplexes peripheres Nervengeflecht in der Darmwand und besteht aus sensorischen Neuronen, Motoneuronen sowie Interneuronen (3). Das ENS ist ein eigenständiges Nervensystem und beeinflusst den Verdauungsprozess immens. So reguliert das ENS selbständig gastrointestinale Funktionen, wie zum Beispiel die Darmmotilität, den Blutfluss, die muköse Sekretion und auch immunologische Funktionen (3, 81). Es besteht aus zwei Hauptkomponenten, dem Plexus myentericus (MyP) und dem Plexus submucosus (SMP) (80). Der MyP befindet sich zwischen der radialen und longitudinalen Muskelschicht der Tunica muscularis und reguliert primär die Motilität und Peristaltik (80) (82). Der SMP ist in der Submucosa lokalisiert und ist für den Ionentransport durch Sekretion und Absorption verantwortlich (80, 82). Zusätzlich beeinflussen die enterischen Gliazellen des ENS über die nikotinische und cholinerge Signaltransduktion die Permeabilität der Darmbarriere, indem sie die Expression von tight junction Proteinen erhöhen (83, 84).

Das intestinale neurale System wird auch durch extrinsische Faktoren, wie den Vagus, dem Parasympathikus und Sympathikus reguliert (1, 7). Der Vagusnerv ist die primäre Verbindung zwischen Gehirn und dem proximalen Gastrointestinaltrakt, wohingegen die sakralen parasympathischen Nervenverbindungen das Gehirn mit dem distalen Drittel des Dickdarms in Verbindung bringen (1) (7). *In vivo* Studien zeigten, dass die Behandlung von Mäusen mit *Lactobacillus rhamnosus* zu Veränderungen in der GABA-Rezeptor Expression führt und anschließend in einer Reduzierung des ängstlich depressiven Verhaltens resultiert. Diese neurobiochemischen und verhaltensspezifischen Änderungen traten jedoch nicht bei Mäusen auf, bei welchen eine Vagotomie durchgeführt wurde (85).

3.4.3 Neuroendokrines System

Während akuter Stress zu einer Ausschüttung von Kortison führt, sorgt chronischer Stress für ein Ungleichgewicht der HHN (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren) Achse. Diese zwei verschiedenen Arten von Stress haben auch eine unterschiedliche Wirkung auf das Darmmikrobiom (86).

Durch den langzeitstabilen Zustand des Darmmikrobioms ist der Einfluss von akutem Stress eher limitiert. Chronischer Stress hingegen kann zu einer Störung dieses Gleichgewichtes und weiterführend zu Veränderungen der Stimmung über die HHN-Achse führen (1, 86).

Corticotrophin-Releasing-Factor (CRF) und CRF Rezeptoren (CRF1, CRF2) können, stressinduziert, eine große Rolle in der Veränderung der intestinalen Permeabilität spielen (87). Diese erhöhte Darmdurchlässigkeit kann wiederum mit der Entwicklung einer viszeralen Hypersensitivität einhergehen (87).

Eine Studie von Crumeyrolle et al., bei der darmmikrobiomfreie (GF) Ratten und spezielle pathogenfreie (SPF) Ratten verwendet wurden, zeigte, dass der Mangel an intestinalen Mikrobiota zu einer Vermehrung des ängstlichen Verhaltens führte (88). Bravo et al. zeigten, dass *Lactobacillus rhamnosus* zu einer verminderten, stressinduzierten, Ausschüttung von Kortison führen kann (85). Eine weitere Studie zeigt, dass *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* die Regulation der HHN-Achse umkehren kann (85).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Stress die HHN-Achse aktiviert und somit zu einer Erhöhung von Kortison und schlussendlich zu vermehrter Ängstlichkeit und einer Veränderung des Darmmikrobioms führt (1).

3.4.4 Immunsystem

Im Darm, genauer dem darmassoziierten lymphatischen Gewebe (GALT), befinden sich 70-80% der Immunzellen des menschlichen Körpers. Dadurch entsteht die große Herausforderung für das Immunsystem zwischen körpereigenen und körperfremden Bakterien zu unterscheiden (6). Lediglich ein einschichtiges Zylinderepithel trennt unseren Körper von einem der größten mikrobiellen Lebensräume (6).

Da die Immunzellen der Darmschleimhaut gegenüber dem, in Symbiose mit dem Körper stehenden, Darmmikrobiom eine gewisse Toleranz aufweisen, Pathogenen jedoch eine angemessene Immunantwort zukommen lassen, lässt sich daraus schließen, dass die Immunzellen dazu in der Lage sind das Darmmikrobiom zu erkennen (6).

Auf der anderen Seite ist die Entwicklung des Immunsystems auch abhängig von der Anwesenheit des Mikrobioms (57, 89). GF Mäuse weisen annähernd keine Aktivität des Immunsystems auf, dies kann sich durch die Verabreichung bestimmter Mikrobiota jedoch

ändern (90). So können segmentierte filamentöse Bakterien die volle Funktion von B- und T-Lymphozyten wiederherstellen (71, 91, 92). Eine Schlüsselrolle in der Kommunikation zwischen Bakterien und ihrem Wirt sind die Toll Like Rezeptoren (TLR's) (93). TLR's sind Teil des angeborenen Immunsystems welches wiederum auch den Neuronen zugeteilt ist (94). Zwischen Neuronen und bakteriellen sowie viralen Bestandteilen gibt es daher ebenfalls eine Art der Kommunikation (95).

Das Gleichgewicht des Darmmikrobioms hat somit Einfluss auf die Regulation der Immunantwort. Dieser Mechanismus kann auch zu Veränderungen von Emotion und Verhalten beitragen (3, 96-98).

3.5 Darmmikrobiom und Major Depression

Die Hypothese, dass eine Dysfunktion des Darmmikrobioms eine tragende Rolle in der MD spielt, wird in der Forschung immer stärker vertreten. Dennoch gibt es bis jetzt nur eine geringe Anzahl an Humanstudien, welche den Zusammenhang zwischen Darmfunktion und psychischer Gesundheit näher evaluieren (99). In Studien über das Immunsystem im Kontext mit der Darmbarriere, konnte gezeigt werden, dass es eine Assoziation zwischen depressiven Störungen und dem Darmmikrobiom gibt (100-102).

Sanada et al. fassten in ihrer Metanalyse 10 Beobachtungsstudien (103-112), welche den Zusammenhang zwischen MD und Darmmikrobiom untersuchten, zusammen (113). Die Studien identifizierten fünf verschiedene Phyla (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* und *Fusobacteriia*), jedoch waren die Ergebnisse in jedem Taxon inkonsistent (113). Auf der Ebene der Bakterienfamilien, zeigten je zwei Studien, dass *Veillonellaceae* (110, 111), *Prevotellaceae* (108, 111) sowie *Sutterellaceae* (103, 110) in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit MD im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert waren, wohingegen *Actionmycetaceae* (103, 110) häufiger in der MD Gruppe vorkamen. Auf dem Level der Gattung wurde festgestellt, dass bei depressiv Erkrankten die Anzahl an *Coprococcus* (106, 109, 110), *Faecalibacterium* (106, 109-111), *Ruminococcus* (109, 111), *Bifidobacterium* (105, 109) und *Escherichia* (109, 111) verringert war und das Vorkommen von *Paraprevotella* (108, 109, 111) erhöht war.

Um das Alpha Diversitätsprofil zu analysieren wurden insbesondere der Shannon (109-111) und der Simpson (110-112) Index herangezogen. Prinzipiell deuten die Ergebnisse diverser Studien darauf hin, dass Patientinnen und Patienten mit MD eine geringere mikrobielle Diversität aufweisen als gesunde Kontrollpersonen, wobei die einzelnen Diversitätsindices nicht immer konsistente Resultate aufweisen (113).

Zusammenfassend zeigen die Studien, dass das Darmmikrobiom von depressiv erkrankten Personen verändert ist, jedoch sind die Ergebnisse der erwähnten Studien nicht konsistent (113). Dies betont die Notwendigkeit von weiteren Studien, welche den Zusammenhang zwischen MD und Darmmikrobiom untersuchen.

3.6 Darmmikrobiom und Antidepressiva

Ein wichtiger Bestandteil der Therapie von MD sind Antidepressiva, welche allgemein in vier Hauptklassen eingeteilt werden können: Trizyklische Antidepressiva (TZA), SSRI, Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) und andere Arten von Antidepressiva, wie beispielsweise tetrazyklische Antidepressiva (Noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum; NaSSA) (114-116).

Die Einteilung basiert auf den unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der Medikamente. So verhindern SSRIs die Wiederaufnahme von Serotonin (117), TZAs hemmen die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin (118) und MAOIs erhöhen die Verfügbarkeit von Noradrenalin und Serotonin, indem sie deren Abbau im synaptischen Spalt unterbinden (119).

Der Einfluss von TZAs auf das Darmmikrobiom wurde bis dato nur *in vitro* und *in vivo* untersucht (114, 115). So zeigten Mandal et al., dass das Antidepressivum *Amitriptylin Hydrochlorid* eine starke antimikrobielle Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien aufweist (120). Csiszar und Molnar wiesen die inhibierende Wirkung von TZAs auf das Wachstum von *Escherichia coli* (*E.coli*) und *Yersinia enterocolitica* nach (121). Zusätzlich besitzen TZAs cytotoxische Wirkung gegen *Leishmania donovani*, *Leishmania major* (122) und *Plasmodium falciparum* (123).

Weiters gibt es einige *in vivo* und *in vitro* Studien über die Wirkung von SSRIs auf das Darmmikrobiom (114, 115, 124). Die antimikrobielle Wirkung von SSRIs, wie beispielsweise Fluoxetin, ist besonders gegen grampositive Bakterien (*Staphylococcus*, *Enterococcus*) ausgeprägt (114, 125, 126). Aktuelle Studien mit Tiermodellen bestätigen die antimikrobielle Wirkung von SSRIs. So zeigten Cussotto et al., dass gesunde Ratten, welche mit einer geringeren als der empfohlenen Dosis Fluoxetin oder Escitalopram behandelt wurden, ein verändertes Darmmikrobiom besitzen (127). Lyte et al. verabreichten gesunden Mäusen eine empfohlene Dosis Fluoxetin und konnten eine signifikante und zeitabhängige Veränderung der Diversität, insbesondere eine Verringerung von *Lactobacillus*, beobachten (128). Lukic et al. zeigten in ihrer Mausstudie, dass Duloxetin die relative Abundanz von *Ruminococcus* und *Adlercreutzia* reduziert. Die gleichzeitige Behandlung der Mäuse mit *Ruminococcus flavefaciens* (*R.flavefaciens*) und Duloxetin verminderte die antidepressive Wirkung des SSRI (129).

Die Anzahl an Beobachtungsstudien in depressiv Erkrankten über die Wirkung von SSRIs auf das Darmmikrobiom sind limitiert (114, 115, 124). In einer weit angelegten Studie, in welcher der Einfluss von 38 unterschiedlichen Krankheiten und 58 Medikamenten auf das Darmmikrobiom untersucht wurde, konnte eine negative Korrelation zwischen SSRIs und der Abundanz von *Turicibacteraceae* festgestellt werden (130).

In einer Studie von 76 gerontologischen Patientinnen und Patienten mit Multimedikation wurde eine positive Korrelation verschiedener Taxa mit Antidepressiva beobachtet (131).

Bharwani et al. zeigten, dass die Behandlung mit SSRIs das Darmmikrobiom von Patientinnen und Patienten mit MD in Abhängigkeit des Ansprechens auf die Therapie verändert. So wies die Responder Gruppe eine größere Alpha Diversität auf als die Non-Responder Gruppe (132).

Aufgrund der Tatsache, dass diese Studien entweder nicht das direkte Ziel hatten den Zusammenhang zwischen SSRIs und Darmmikrobiom zu untersuchen oder der Stichprobenumfang sehr gering war, sind die möglichen Schlussfolgerungen limitiert. Somit sind weitere Studien für die genaue Untersuchung von Antidepressiva und deren Einfluss auf das menschliche Darmmikrobiom von großer Wichtigkeit.

4 Hypothese und Fragestellung

Die bisherige Forschung deutet darauf hin, dass die Behandlung mit Antidepressiva einen Einfluss auf das Darmmikrobiom von Patientinnen und Patienten mit MD haben könnte. Inwiefern ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Antidepressiva und einem verändertem Darmmikrobiom besteht und wie stark dieser gegebenenfalls ausgeprägt ist, gilt es noch zu klären. Wir formulierten deshalb folgende Hypothesen:

Fragestellung 1: Wirkt sich die Einnahme von Antidepressiva auf die Alpha Diversität bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MD aus?

Hypothese 1: Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen Personen der Gruppen "SSRI", "andere AD" oder keine Medikamente ("no Med") in Bezug auf die Alpha Diversität.

Fragestellung 2: Korreliert der Depressionsscore der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mit der Alpha Diversität des Darmmikrobioms?

Hypothese 2: Depressionsscores zeigen eine indirekte Korrelation mit der Alpha Diversität.

Fragestellung 3: Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva und der bakteriellen Besiedelung des Darms (Abundanz von Bakterien auf phylogenetischen Levels) bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MD?

Hypothese 3: Die Einnahme von Antidepressiva korreliert signifikant mit der bakteriellen Besiedelung bei Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MD.

5 Material und Methoden

5.1 Die PROVIT– Studie

Die dieser Diplomarbeit zugrundeliegenden Daten wurden im Rahmen der PROVIT-Studie an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin der Medizinischen Universität Graz erhoben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK 29-235 ex 16/17). Das primäre Ziel dieser placebokontrollierten randomisierten Studie war die Untersuchung des Einflusses von Probiotika bei Patientinnen und Patienten mit psychischen Störungen auf die Darmphysiologie, auf das Verdauungswohlbefinden und auf den klinisch-psychologischen Befund. Eines der Nebenziele der PROVIT-Studie, welches der Forschungsfrage dieser Diplomarbeit entspricht, ist die explorative Analyse von Veränderungen des Darmmikrobioms, gemessen in Parametern wie Alpha Diversität und Unterschiede in der bakteriellen Besiedelung des gastrointestinalen Trakts.

5.1.1 Studiendesign

Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer an der PROVIT-Studie erfolgte während des stationären Aufenthalts an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin der Medizinischen Universität Graz. Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche den folgenden Kriterien entsprochen haben:

- Schriftliche Einwilligung nach vorangegangener schriftlicher und mündlicher Aufklärung
- Diagnose aus affektivem Formenkreis oder Reaktion auf Belastungen
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Voraussichtliche Verfügbarkeit während der Studienteilnahme

Zu den Ausschlusskriterien zählten eine akute Selbst- oder Fremdgefährdung, Schwangerschaft oder Stillzeit, schwere aktive Drogenabhängigkeit, status post schweres Schädel-Hirn Trauma oder Gehirnoperation, bekannte floride Tumorerkrankung,

angeborene oder frühkindlich erworbene Intelligenzminderung, mittelgradige bis schwere Demenz, schwere floride Autoimmunerkrankungen oder aktuelle Immunsuppression, Antibiotikatherapie im letzten Monat, chronischer Laxantienabusus, akute infektiöse Durchfallerkrankung, regelmäßig Einnahme von Butyrat-haltigen oder probiotischen Nahrungsergänzungsmittel im letzten Jahr.

Die Stichprobe umfasste primär 82 Patientinnen und Patienten. Nach Berücksichtigung aller Ausschlüsse war die Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer 61, welche in zwei Interventionsgruppen (Placebo vs. Probiotika) eingeteilt wurden. Nach der Aufnahme in die PROVIT-Studie erfolgte innerhalb der ersten drei Tage die Visite t1. Diese Visite beinhaltete eine internistische sowie psychologische Untersuchung, kognitive Testungen, eine Lebensstil- und Ernährungsanamnese, eine Blutabnahme und eine Stuhlabgabe. Am 8. Tag wurde eine weitere Stuhlprobe (Visite t2) abgegeben und nach 4 Wochen erfolgte die Visite t3 nach dem Schema der Visite t1.

Um die Fragestellungen dieser Diplomarbeit zu beantworten, wurden nur die ermittelten Parameter der Visite t1 berücksichtigt. Zusätzlich erfolgte die Gruppierung der Patientinnen und Patienten (n=51) auf Basis der Medikation, so dass folgende drei Gruppen formiert wurden: (i) keine Medikation, (ii) SSRIs und (iii) andere Antidepressiva.

5.2 Anthropometrische Analyse

Es wurden anthropometrische Messungen durchgeführt, um Gewicht und Größe zu bestimmen (133). Größe und Gewicht wurden mittels einem kalibrierten digitalen Stadiometer und einer Plattformwaage (Secca 764) gemessen. Der Body-Maß-Index (BMI) wurde mit Hilfe folgender Formel berechnet: $\text{Gewicht [kg]} / \text{Größe [m]}^2$ (134).

5.3 Klinisch-psychologische Fragebögen

Die Beurteilung und Analyse des psychopathologischen Zustands der Patientinnen und Patienten erfolgte mittels Beck Depression Inventory (BDI) und Hamilton Depression Inventory (HAMD).

5.3.1 Beck Depression Inventory (BDI)

Der BDI ist ein von Aaron T. Beck entwickelter Fragebogen zur Selbstbeurteilung des Schweregrades von depressiven Symptomen (135). Der Fragebogen besteht aus 21 Kategorien, wobei jede einzelne Frage vier Antwortmöglichkeiten hat. In der aktuellen Version des BDI werden folgende Themen abgehandelt: Traurigkeit, Pessimismus, vergangene Misserfolge, Selbstabneigung, Selbstkritik, suizidale Gedanken, Weinen, Agitation, Interessenverlust, Wertlosigkeit, Unentschlossenheit, Energieverlust, Veränderungen im Schlafverhalten, Reizbarkeit, Veränderungen des Appetits, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Erschöpfung und Verlust der Libido. Die Testdauer beträgt 5 bis 10 Minuten. Zur Auswertung werden die Ergebnisse jeder Kategorie mit Grenzwerten verglichen.

Tabelle 2: Grenzwerte des Beck Depression Inventory und deren Interpretation

SCORE	INTERPRETATION
0-13	Minimale Depression
14-19	Milde Depression
20-28	Moderate Depression
29-63	Schwere Depression

5.3.2 Hamilton Depression Inventory (HAMD)

Das Hamilton Depression Inventory ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Evaluierung von depressiven Symptomen (136). Die originale Skala beinhaltet 17 Punkte.

In der PROVIT-Studie kam eine Skala mit 21 Punkten (depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Ein- und Durchschlafstörungen, Schlafstörungen in den Morgenstunden, Arbeit und Hobbys, depressive Hemmung, psychische Angst, somatische Angst, Erregung, allgemein körperliche Symptome, gastrointestinale Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tageschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome) zur Anwendung. Jeder dieser Punkte wird innerhalb eines 30-minütigen Interviews vom Untersucher erhoben. Für jeden dieser Punkte gibt es eine Skala mit kurzer Beschreibung an Symptomen. Der herangezogene Zeitpunkt ist dabei immer eine Woche vor dem Interview. Je höher der Gesamtwert ist, desto schwerer ist die Depression. Standardisierte Grenzwerte gibt es keine, lediglich häufig verwendete Bewertungsrichtlinien für die klinische Praxis (136, 137).

Tabelle 3 Grenzwerte des Hamilton Depression Inventory und deren Interpretation

SCORE	INTERPRETATION
0-9	Keine Depression
10-20	Milde Depression
21-30	Moderate Depression
>30	Schwere Depression

5.4 Mikrobiom Analysen

Die Stuhlproben wurden gesammelt und bei -80 °C gelagert. Im Anschluss erfolgte die Homogenisierung und der Zellaufschluss mittels Ultraschallbehandlung, Zentrifugation zur Konzentrierung und mechanische Lyse (*bead beating*). Im nächsten Schritt wurde die DNA extrahiert (Zentrum für Mikrobiomforschung, MUG) und die zur Identifikation gewählte Region des 16S rRNA Gens wird durch gezielte Amplifikation angereichert und mit Hilfe der Illumina-Methode sequenziert (Illumina MiSeq; Core Facility Molekulare Biologie, ZMF, MUG) (138).

Nach bioinformatischer Verarbeitung der 16S rRNA Gensequenzen aus den verschiedenen Proben, erfolgte die Bestimmung der Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft und Alpha Diversität. Zur Verwendung kam Quantitative Insights Into Microbial Ecology (Qiime 2), inklusive DADA2 Algorithmen, zur optimalen Qualitätskontrolle ohne Clustering. Die Klassifikation der Resultate erfolgte nach der neulich veröffentlichten SILVA Datenbank. Dies lieferte Ergebnisse zur Abundanz und Taxonomie. Die Darmmikrobiomdaten wurden anschließend mit klinischen Metadaten korreliert.

5.5 Statistische Auswertung und Visualisierung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) und alle Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt wurde mittels Kolmogorov-Smirnov Test überprüft. Je nach Normalverteilung wurde zur Berechnung der Gruppenunterschiede der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test oder der t-Test verwendet. Beim Vergleich von drei Gruppen wurde entweder eine ANOVA oder der Kruskal-Wallis Test mit sofortigem Dunn's Test zur Korrektur multipler Vergleiche durchgeführt. Um die qualitativen Unterschiede der einzelnen Gruppe zu berechnen, wurde der Chi-Quadrat Test herangezogen. p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Um statistisch relevante Stämme zu detektieren, wurde eine linear discriminant effect size (LEfSe) Analyse durchgeführt. LEfSe ist ein Analysewerkzeug für hochdimensionale Datensätze und kann zur Entdeckung und Aufklärung von Biomarkern eingesetzt werden.

Die Analyse bestimmt die Taxa, welche am ehesten den Unterschied zwischen Klassen erklären können, indem verschiedene statistische Signifikanztests mit weiteren Tests zur Bestimmung von biologischer Konsistenz und Effektrelevanz verknüpft werden. Die LEfSE Analyse wurde mit den Standardeinstellungen am Galaxy-Server durchgeführt (all against all approach). LEfSe wendet zunächst einen Kruskal-Wallis Test ohne p-Wert Anpassung, gefolgt von einem Wilcoxon Test an den Subklassen. Am Ende wird der LDA Score bestimmt, welcher ein Maß für die Effektgröße ist.

Die in der Diplomarbeit befindlichen Abbildungen wurden mit Hilfe von Microsoft Power Point (Version 16.32) erstellt. Die Visualisierung der statistischen Ergebnisse in Form von Scatter Plots wurden mittels GraphPad Prism 8.0 erstellt.

6 Ergebnisse – Resultate

6.1 Deskriptive Gruppenbeschreibung

Die Stichprobe, der dieser Diplomarbeit zugrunde liegenden Daten, umfasste 51 Patientinnen und Patienten. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach Art der Medikation der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer. In Tabelle 4 und Tabelle 5 sind die Ergebnisse der erhobenen Parameter der drei Gruppen – (i) *SSRI*, (ii) *Andere AD*, (iii) *no Med* - übersichtlich zusammengefasst.

Die Gruppe *SSRI* umfasste 21 Personen, wovon 13 (61,9%) weiblich und 8 (38,1 %) männlich waren, mit einem mittleren Alter von 42,48 ($\pm 11,28$) Jahren, mit einer mittleren Größe von 169,57 ($\pm 11,08$) cm, mit einem mittleren Gewicht von 79,16 ($\pm 18,57$) kg und einem mittleren BMI von 27, 55 ($\pm 6,01$) kg/m².

Die zweite Gruppe, *Andere AD*, umfasste 22 Personen, wovon 20 (90,9%) weiblich und 2 (9,1 %) männlich waren. Sie wiesen ein mittleres Alter von 44,81 ($\pm 12,66$) Jahren, eine mittlere Größe von 167,18 ($\pm 7,29$) cm, ein mittleres Gewicht von 73,42 ($\pm 19,18$) kg und einen mittleren BMI von 26, 21 ($\pm 6,01$) kg/m² auf.

Die dritte Gruppe, *no Med*, umfasste 8 Personen, wovon 6 (75%) weiblich und 2 (25 %) männlich waren, mit einem mittleren Alter von 30,96 ($\pm 10,71$) Jahren, mit einer mittleren Größe von 170,63 ($\pm 3,07$) cm mit einem mittleren Gewicht von 79,28 ($\pm 17,18$) kg und einem mittleren BMI von 27, 36 ($\pm 6,56$) kg/m².

Bezogen auf diese Parameter gab es weder bei der Geschlechterverteilung noch bei Größe, Gewicht oder BMI einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Hinsichtlich des Alters waren die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der *no Med* Gruppe signifikant jünger als die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der *Andere AD* Gruppe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Anthropometrische Gruppencharakteristika

	SSRI		Andere AD		no Med		F	p-Wert
	(n = 21)		(n = 22)		(n = 8)			
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Alter [Jahre]	42,48	11,28	44,81	12,66	30,96	10,71	*	0,024
Größe [cm]	169,57	11,08	167,18	7,29	170,63	3,07	0,64	0,53
Gewicht [kg]	79,16	18,57	73,42	19,18	79,28	17,18	0,59	0,55
BMI [kg/m ²]	27,55	6,01	26,21	6,33	27,36	6,56	0,27	0,77

* Die Variable Alter war nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov Test), deshalb wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt ($\chi^2 = 2.13$).

Neben den anthropometrischen Charakteristika der einzelnen drei Gruppen, wurden auch Daten zum Rauchverhalten, Drogenkonsum, Einnahme von Protonenpumpeninhibitor (PPI) und Allergien erhoben. Die Auswertungen ergaben jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Die prozentuelle Verteilung innerhalb der Gruppen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Qualitative Gruppencharakteristika

	SSRI		Andere AD		no Med		χ^2	p-Wert
	n = 21	%	n = 22	%	n = 8	%		
Geschlecht (w)	13	61,9	20	90,9	6	75	5,035	0,081
Rauchen (ja)	9	42,86	9	40,91	4	50	0,19	0,91
Allergien (ja)	9	42,86	9	40,91	5	62,5	1,18	0,56
Drogen (ja)	2	9,52	1	4,55	1	12,5	0,65	0,72
PPI (ja)	6	28,57	4	18,18	0	0	3,050	0,22

6.2 Ergebnisse der Depressionsanamnese

Zur Evaluierung der depressiven Symptomatik aller Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden BDI sowie HAMD Summenscores ermittelt. Es wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede in den mittleren Summenwerten der Stimmungsinventare BDI und HAMD beobachtet. Die Ergebnisse der Befragungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Gemittelte Summenwerte der Depressionsskalen BDI und HAMD.

	SSRI		Andere AD		no Med		F	p-Wert
	(n = 21)		(n = 22)		(n = 8)			
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
<i>BDI (sum)</i>	31,9	10,34	33,14	9,77	31,13	6,38	0,16	0,85
<i>HAMD (sum)</i>	16,29	6,18	14,86	4,42	11,38	5,04	2,48	0,095

6.3 Alpha Diversität

Um die Artenvielfalt des Darmmikrobioms der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer der einzelnen Gruppen zu vergleichen, wurde die Alpha Diversität der Stuhlproben evaluiert. Hierbei wurden die beiden Interventionsgruppen (*SSRI*, *Andere AD*) mit den Personen (*no Med*), welche keine Antidepressiva nahmen, verglichen.

Die Gruppen wurden hinsichtlich des bakteriellen Artenreichtums mit Hilfe verschiedener Diversitätsindices evaluiert. Der Chao-1 Indikator zeigte weder bei der *SSRI* Gruppe (Abbildung 7 A) noch bei der *Andere AD* Gruppe (Abbildung 8 A) signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gruppe ohne Medikation. Die Anzahl der *observed species* war sowohl in der Gruppe mit SSRI behandelten Personen (Abbildung 7 B), als auch in der Gruppe mit Personen mit anderen Antidepressiva (Abbildung 8 B) mit der Anzahl der *observed species* der Kontrollgruppe vergleichbar. Die exakten Werte sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 ersichtlich.

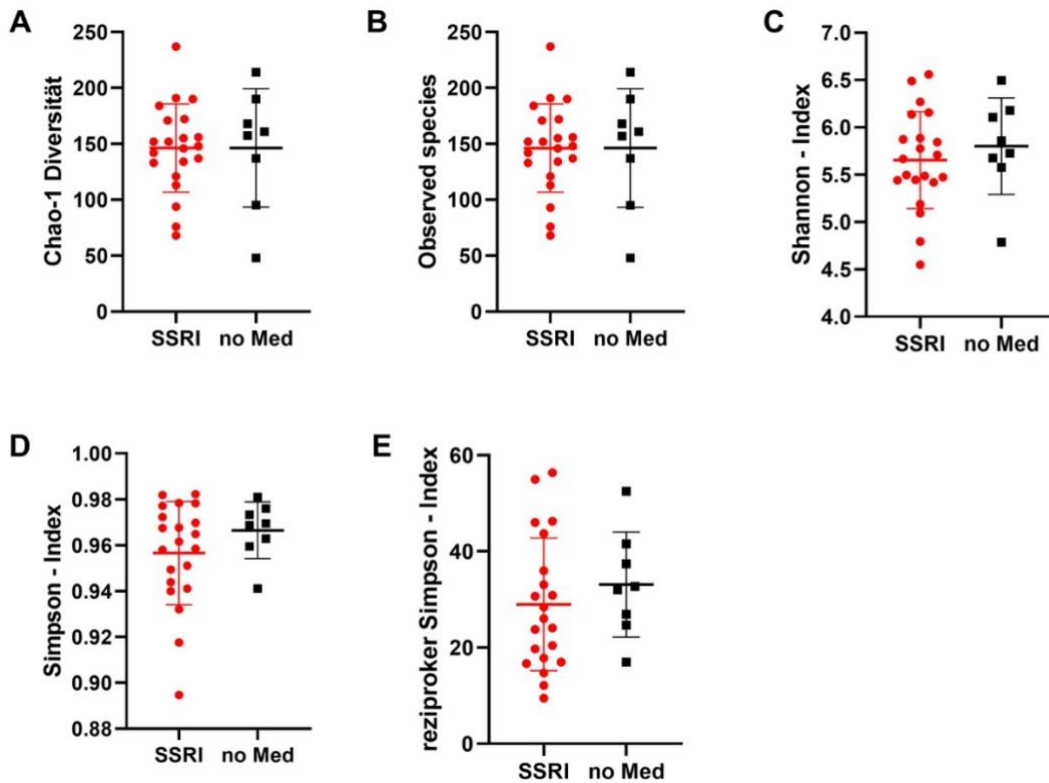


Abbildung 7: Evaluierung der Alpha Diversität in der SSRI und no Med Gruppe. Der Artenreichtum wurde mittels Chao-1 Indikator (A), Anzahl der observed species (B), Shannon-Index (C), Simpson-Index (D) und reziproken Simpson-Index (E) evaluiert.

Tabelle 7: Vergleich der Alpha Diversität der SSRI Gruppe mit der no Med Gruppe. MW \pm SD der ermittelten Alpha Diversitätsindices Chao-1, observed species, Shannon-Index, Simpson-Index und reziproker Simpson-Index.

	SSRI		no Med		t (27)	p-Wert
	(n=21)		(n=8)			
	MW	SD	MW	SD		
Chao-1	146,29	8,6	146,3	18,7	0,0024	0,99
observed species	146,24	8,61	146,3	18,7	0,00066	0,99
Shannon Index	5,66	0,11	5,80	0,18	0,68	0,50
Simpson Index	0,96	0,0049	0,97	0,0044	1,17	0,25
reziproker Simpson Index	28,96	3,001	33,10	3,87	0,76	0,45

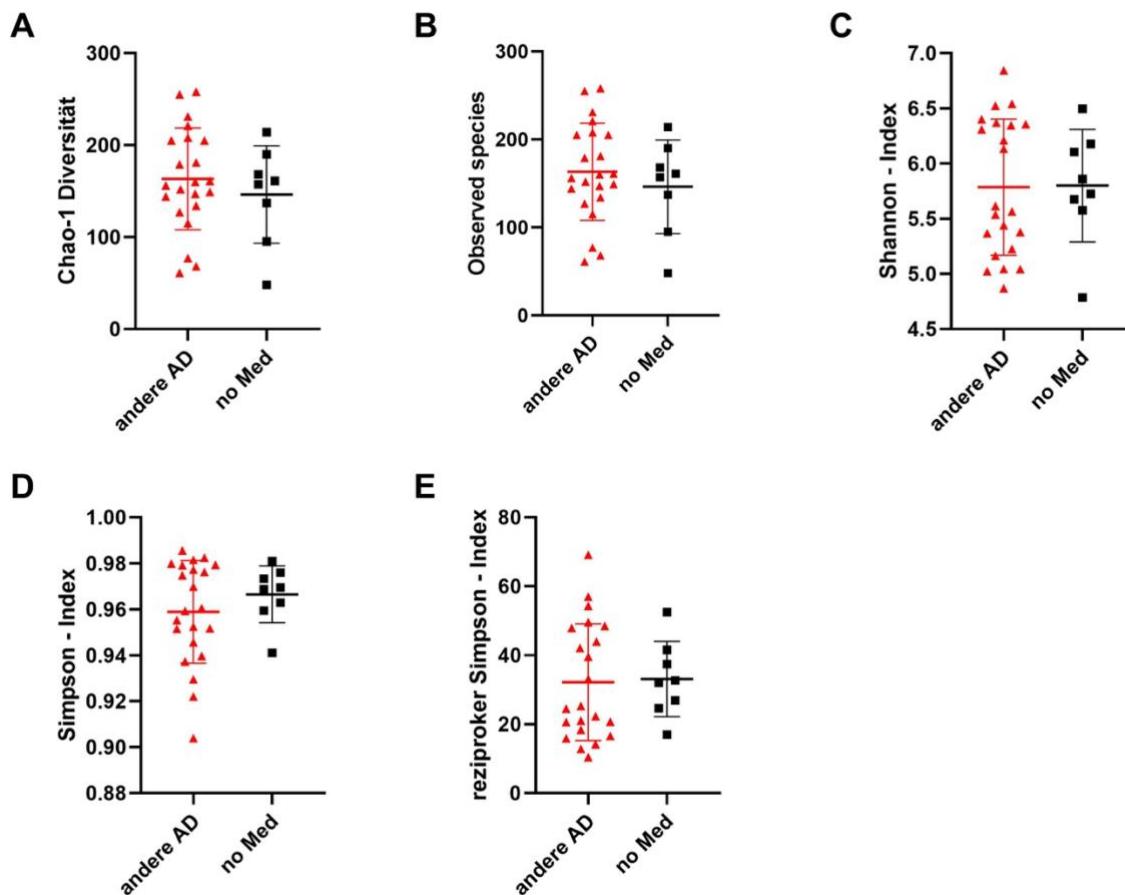


Abbildung 8: Evaluierung der Alpha Diversität in der Andere AD und no Med Gruppe. Der Artenreichtum wurde mittels Chao-1 Indikator (A), Anzahl der observed species (B), Shannon-Index (C), Simpson-Index (D) und reziproken Simpson-Index (E) evaluiert.

Tabelle 8: Vergleich der Alpha Diversität der Andere AD Gruppe mit der no Med Gruppe. MW \pm SD der ermittelten Alpha Diversitätsindices Chao-1, observed species, Shannon-Index, Simpson-Index und reziproker Simpson-Index.

	Andere AD		no Med		t (28)	p-Wert
	(n=21)		(n=8)			
	MW	SD	MW	SD		
Chao-1	163,4	11,8	146,3	18,7	0,76	0,46
observed species	5,79	11,8	146,3	18,7	0,76	0,45
Shannon Index	0,96	0,13	5,80	0,18	0,054	0,96
Simpson Index	32,17	0,0048	0,97	0,0044	0,91	0,37
reziproker Simpson Index	163,4	3,61	33,1	3,87	0,14	0,89

Die Diversität und Äquität geben an wie gleichmäßig die Taxa innerhalb einer mikrobiellen Gemeinschaft verteilt sind. Der Shannon-Index misst wie viele Arten in einem beobachteten Datensatz vorkommen und beachtet zusätzlich die Abundanz und deren Verteilung. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen "SSRI" oder "andere AD" und der Gruppe "no med" gefunden (Abbildung 7 C und Abbildung 8 C). Die dazugehörigen Werte sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 zusammengefasst.

Weiters wurden der Simpson-Index und der reziproke Simpson-Index berechnet. Der Simpson-Index, steht für die Wahrscheinlichkeit, dass zwei zufällig ausgewählte Arten aus allen möglichen Arten des untersuchten Datensatzes nicht derselben angehören. Der reziproke Simpson-Index gibt wiederum die Anzahl gleichhäufiger Arten an, die notwendig ist, um die Diversität des untersuchten Datensatzes zu gewährleisten und ist somit ein Maß für den Anteil der dominanten Spezies.

Weder der Simpson- Index noch der reziproke Simpson-Index wiesen einen signifikanten Unterschied der *SSRI-Gruppe* (Abbildung 7 D und E) und der *Andere AD-Gruppe* (Abbildung 8 D und E) im Vergleich zur Gruppe *no Med* auf. Die exakten Werte sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt.

6.4 Korrelation zwischen Depressionsscore und Alpha Diversität

Um zu evaluieren, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression zum Zeitpunkt der Aufnahme in die PROVIT-Studie und der Alpha Diversität des Darmmikrobioms gibt, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Zunächst wurde überprüft ob ein Zusammenhang zwischen den Depressionsscores (BDI und HAMD) und der Alpha Diversität in der Gruppe *SSRI* besteht. In Abbildung 9 ist ersichtlich, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BDI-Score und den einzelnen Indices der Alpha Diversität (Abbildung 9 A) gab. Es konnte auch keine signifikante Korrelation zwischen HAMD-Score und Alpha Diversität (Abbildung 9 B) festgestellt werden. Die exakten Werte der Pearson-Korrelation sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

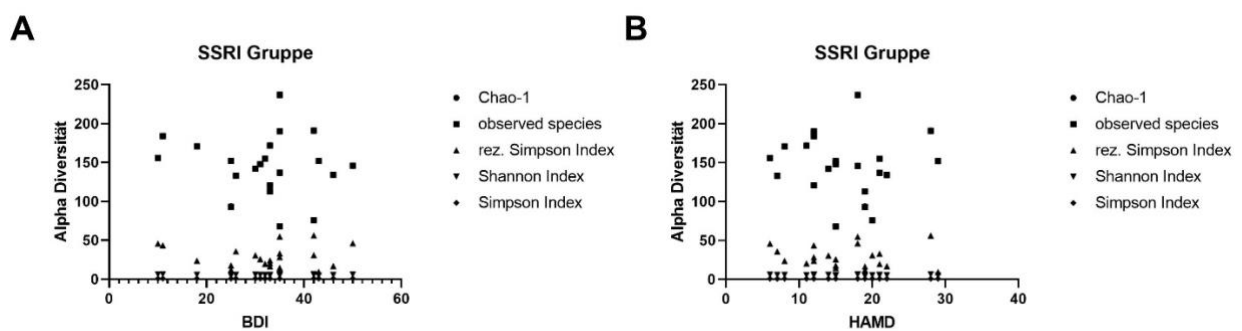


Abbildung 9: Korrelationsanalyse in der SSRI Gruppe. Korrelation zwischen BDI-Score und Alpha Diversitätsindices (A) und Korrelation zwischen HAMD-Score und Alpha Diversitätsindices (B).

Tabelle 8: Pearsons Korrelationskoeffizient zwischen Alpha Diversität und Depressionsskalen in der SSRI Gruppe

	SSRI-Gruppe			
	BDI		HAMD	
	r (19)	p	r (19)	p
Chao-1	-0,15	0,52	-0,056	0,81
observed species	-0,50	0,53	-0,056	0,81
Shannon Index	-0,095	0,68	-0,14	0,54
Simpson Index	-0,17	0,47	-0,37	0,095
rez. Simpson Index	-0,076	0,74	-0,10	0,65

Im nächsten Schritt wurde evaluiert, ob der BDI-Score und der HAMD-Score mit der Alpha Diversität der *Andere AD* Gruppe korreliert. Die in Abbildung 10 dargestellte Korrelationsanalyse, zeigt dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Alpha Diversität der *Andere AD* Gruppe und dem BDI-Score gibt (Abbildung 10 A). Weiters konnte keine Korrelation zwischen den einzelnen Indices der Alpha Diversität und dem HAMD-Score (Abbildung 10 B) beobachtet werden. Die berechneten Korrelationsfaktoren sind in der Tabelle 9 ersichtlich.

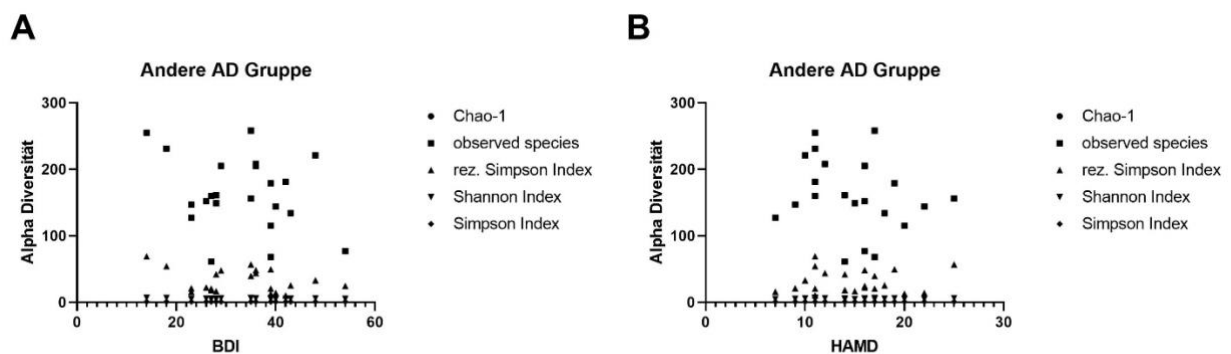


Abbildung 10. Korrelationsanalyse in der *Andere AD* Gruppe. Korrelation zwischen BDI-Score und Alpha Diversitätsindices (A) und Korrelation zwischen HAMD-Score und Alpha Diversitätsindices (B).

Tabelle 9: Pearsons Korrelationskoeffizient zwischen Alpha Diversität und Depressionsskalen in der *Andere AD* Gruppe

	Andere AD-Gruppe			
	BDI		HAMD	
	r (19)	p	r (19)	p
Chao-1	-0,28	0,21	-0,22	0,33
observed species	-0,28	0,21	-0,22	0,33
Shannon Index	-0,02	0,36	-0,0032	0,99
Simpson Index	-0,21	0,36	0,066	0,77
rez. Simpson Index	-0,30	0,18	0,087	0,70

Zuletzt wurde die *no Med* Gruppe auf einen Zusammenhang zwischen Depressionsscores (BDI und HAMD) und der Alpha Diversität untersucht. Es konnte keine Korrelation zwischen den Alpha Diversitätsindices und dem Depressionsscore BDI festgestellt werden (Abbildung 11 A). Weiters besteht kein Zusammenhang zwischen dem HAMD-Score und dem Simpson Index, dem HAMD-Score und dem reziproken Simpson Index sowie dem HAMD-Score und dem Shannon Index (Abbildung 11 C). Eine positive Korrelation konnte jedoch zwischen HAMD-Score und Chao 1 Index sowie HAMD-Score und observed species festgestellt werden. Alle berechneten Korrelationsfaktoren sind in Tabelle 10 ersichtlich.

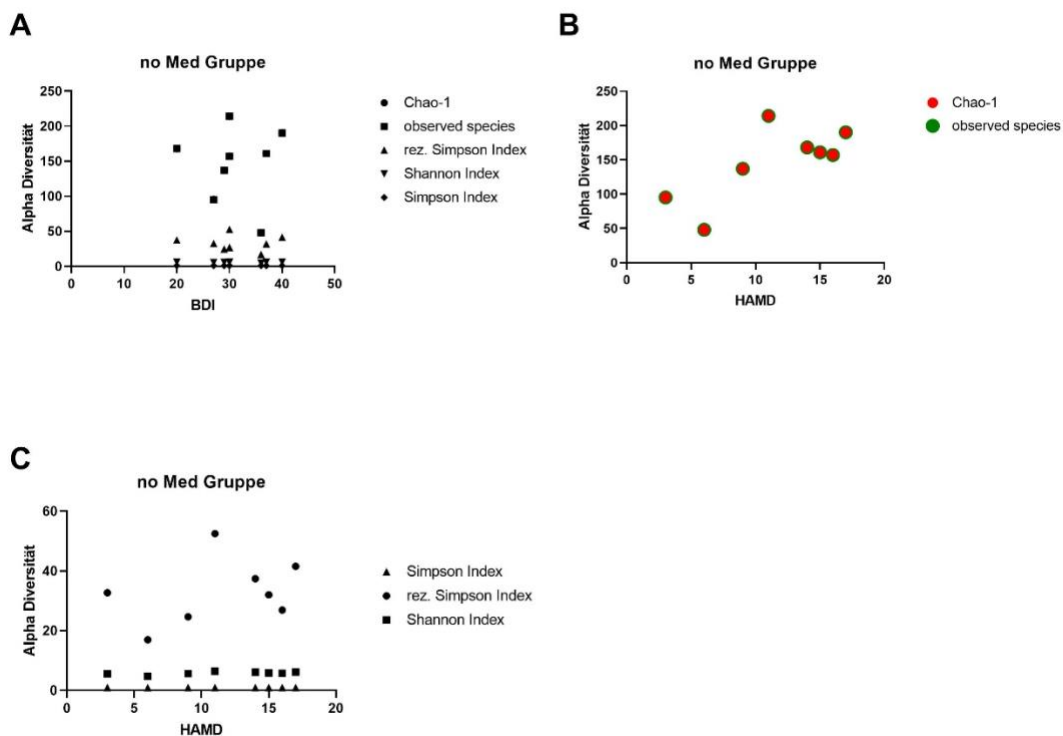


Abbildung 11 Korrelationsanalyse in der *no Med* Gruppe. Korrelation zwischen BDI-Score und Alpha Diversitätsindices (A), Korrelation zwischen HAMD-Score und Chao 1 Index sowie observed species (B) und Korrelation zwischen HAMD-Score und Simpson Index sowie reziproken Simpson Index sowie HAMD-Score und Shannon Index (C).

Tabelle 10: Pearsons Korrelationskoeffizient zwischen Alpha Diversität und Depressionsskalen in der No-Med Gruppe

	no Med-Gruppe			
	BDI		HAMD	
	r (6)	p	r (6)	p
Chao-1	-0,18	0,2	0,72	0,041
observed species	-0,18	0,21	0,72	0,041
Shannon-Index	-0,15	0,29	0,56	0,32
Simpson- Index	-0,19	0,18	0,43	0,3
rez. Simpson_index	-0,19	0,19	0,33	0,42

6.5 Linear discriminant effect size (LEfSe)

Taxa assoziiert mit unterschiedlichen biologischen Bedingungen, wurden mittels LEfSe identifiziert. Ebenso wurde sowohl die Behandlungsgruppe *SSRI* mit der Gruppe *no Med*, wie auch die Behandlungsgruppe *Andere AD* mit der Gruppe *no Med* verglichen.

Die Analyse der *SSRI* Gruppe im Vergleich zur *no Med* Gruppe ist in Form eines Kladogramms in Abbildung 11 ersichtlich.

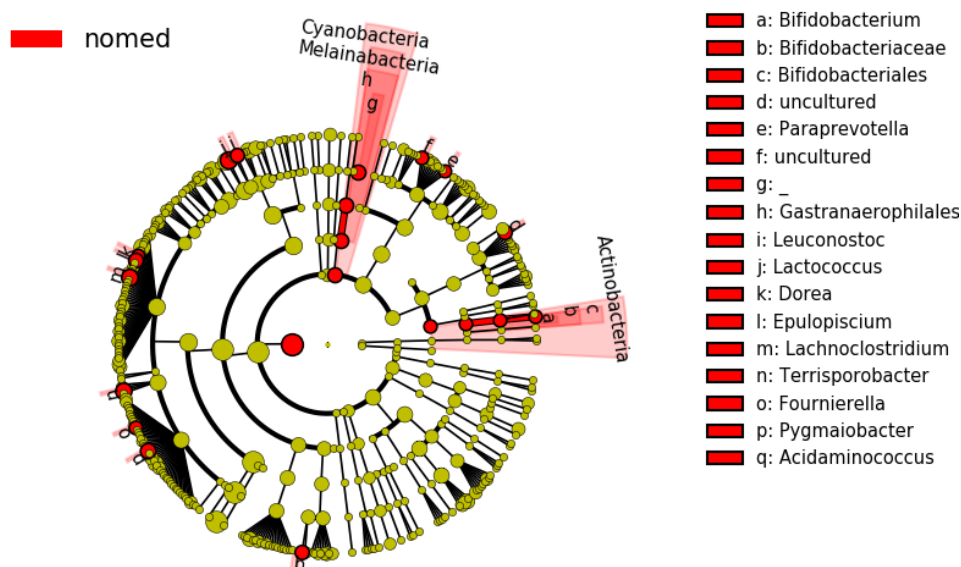


Abbildung 12: Kladogramm zur Darstellung der LEfSe Analyse SSRI vs. no Med. Der Durchmesser jedes Kreises ist proportional zur Abundanz der Taxa.

Die Analyse ergab eine signifikante Häufung der *Actionbacteria*, *Cyanobacteria* und *Melainabacteria* auf Ebene der Klasse in der *no Med* Gruppe im Vergleich zur *SSRI* Gruppe. Weiters konnte in der *no Med* Gruppe verglichen zur *SSRI* Gruppe ein Anstieg der Abundanz auf Ordnungslevel bei *Bifidobacteriales* und *Gastranaerophilales* beobachtet werden. Auf Level der Familie waren die *Bifidobacteriaceae* in der *no Med* Gruppe signifikant erhöht im Vergleich zur *SSRI* Gruppe. Auf Ebene der Gattung konnte gezeigt werden, dass *Bifidobacterium*, *Paraprevotella*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Dorea*, *Lachnoclostridium*, *Terrisporobacter*, *Fournierella*, *Pygmaibacter*, *Epulopiscium* und *Acidaminococcus* in der *no Med* Gruppe häufiger als in der *SSRI* Gruppe auftraten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 11: Ergebnisse der LEfSe Analyse der *SSRI* Gruppe im Vergleich zur *no Med* Gruppe inklusiver taxonomischer Hierarchie. ↑ zeigt ein signifikant höheres Vorkommen der gefundenen Mikrobiota (in fett) in der *no Med* Gruppe an.

Phylum	Klasse	Ordnung	Familie	Gattung
<i>Actinobacteria</i>	Actionbacteria ↑	Bifidobacteriales ↑	Bifidobacteriaceae ↑	Bifidobacterium ↑
<i>Cyanobacteria</i>	Cyanobacteria/ Melainabacteria ↑	Gastranaerophilales ↑		
<i>Bacteroidetes</i>	Bacteroidetes	Bacteroidales	Prevotellaceae	Paraprevotella ↑
<i>Firmicutes</i>	Bacilli	Lactobacillales	Leuconostocaceae	Leuconostoc ↑
			Streptococcaceae	Lactococcus ↑
			Lachnospiraceae	Dorea ↑ Lachnoclostridium ↑
	Clostridia	Clostridiales	Peptostreptococcaceae	Terrisporobacter ↑
			Ruminococcaceae	Pygmaibacter ↑ Fournierella ↑
			Nicht klassifizierte	Epulopiscium ↑
	Negativicutes	Selenomonadales	Acidaminococcaceae	Acidaminococcus ↑

Im nächsten Schritt erfolgte die Analyse der *Andere AD* Gruppe im Vergleich zur *no Med* Gruppe. In Abbildung 12 ist das dazugehörige Kladogramm dargestellt.

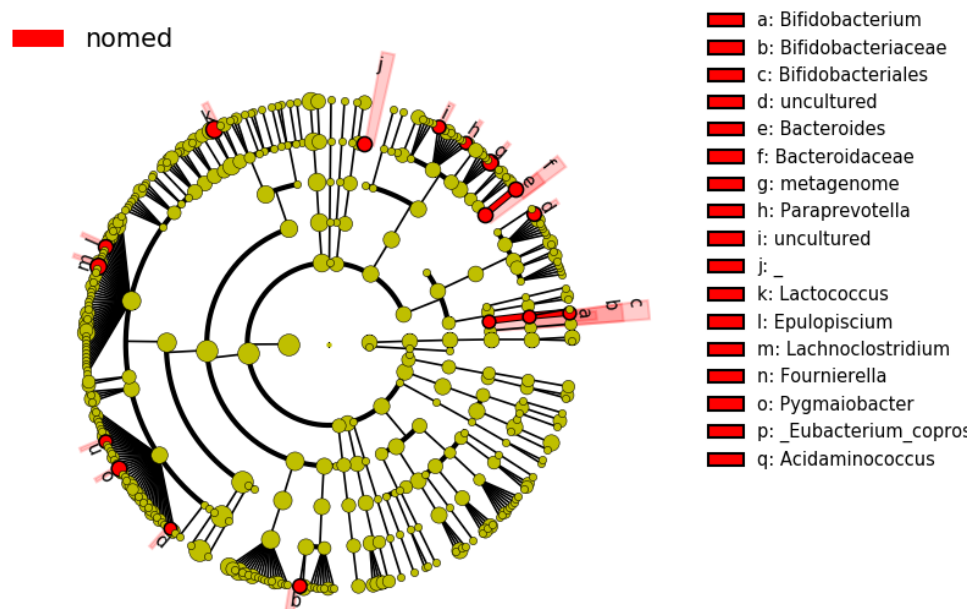


Abbildung 13: Kladogramm zur Darstellung der LEfSe Analyse *Andere AD* vs. *no Med*. Der Durchmesser jedes Kreises ist proportional zur Abundanz der Taxa.

Die Analyse ergab eine signifikante Häufung der *Bifidobacteriales* auf Level der Ordnung in der *no Med* Gruppe im Vergleich zur *Andere AD* Gruppe.

Zusätzlich konnte in der *no Med* Gruppe verglichen zur *Andere AD* Gruppe ein Anstieg der Abundanz auf Ebene der Familie *Bifidobacteriaceae* und *Bacteroidaceae* festgestellt werden. Auf Ebene der Gattung konnte gezeigt werden, dass *Bifidobacterium*, *Paraprevotella*, *Bacteroides*, *Lactococcus*, *Lachnoclostridium*, *Bacteroides*, *Fournierella*, *Pygmaibacte*, *Epulopiscium* und *Acidaminococcus* in der *no Med* Gruppe häufiger als in der *Andere AD* Gruppe auftraten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Ergebnisse der LEfSe Analyse der Andere AD Gruppe im Vergleich zur no Med Gruppe inklusiver taxonomischer Hierarchie. ↑ zeigt den signifikanten Anstieg der gefundenen Mikrobiota (in fett) in der no Med Gruppe an.

Phylum	Klasse	Ordnung	Familie	Gattung
<i>Actinobacteria</i>	Actionbacteria	Bifidobacteriales ↑	Bifidobacteriaceae ↑	Bifidobacterium ↑
<i>Bacteroidetes</i>	Bacteroidetes	Bacteroidales	Prevotellaceae	Paraprevotella ↑
			Bacteroidaceae ↑	Bacteroides ↑
<i>Firmicutes</i>	Bacilli	Lactobacillales	Streptococcaceae	Lactococcus ↑
			Lachnospiraceae	Lachnoclostridium ↑
	Clostridia	Clostridiales	Eubacteriaceae	Eubacterium ↑
			Ruminococcaceae	Pygmaibacter ↑ Fournierella ↑
			Nicht klassifizierte	Epulopiscium ↑
	Negativicutes	Selenomonadales	Acidaminococcaceae	Acidaminococcus ↑

7 Diskussion

In dieser vorliegenden Diplomarbeit wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen verschiedenen Antidepressiva und dem Darmmikrobiom von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus dem unipolaren affektiven Formenkreis bestehen. Um dieser Forschungsnachfrage nachzugehen, wurden die depressiv Erkrankten in drei Gruppen eingeteilt: Patientinnen und Patienten mit SSRI-Therapie (*SSRI* Gruppe), depressiv Erkrankte die mit anderen Antidepressiva behandelt wurden (*Andere AD* Gruppe) und Patientinnen und Patienten die zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht mit Antidepressiva behandelt wurden (*no Med* Gruppe).

7.1 Hypothese: Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen Personen der Gruppen "SSRI", "andere AD" oder keine Medikamente ("no Med") in Bezug auf die Alpha Diversität.

Im Zuge der ersten Fragestellung dieser Arbeit galt es zu klären, ob es Unterschiede in der Alpha Diversität zwischen den unterschiedlichen Gruppen gibt. Die Evaluierung der Alpha Diversität anhand der Diversitätsindices Chao-1, observed species, Shannon-Index, Simpson- Index sowie reziproker Simpson-Index, zeigte dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Diversität des Darmmikrobioms gab. Somit konnte die erste Hypothese, dass die Alpha Diversität durch die Einnahme von Antidepressiva reduziert wird, nicht bestätigt werden.

Diese Hypothese wurde aufgestellt, da Antidepressiva neben ihrem Einsatz als Medikation bei Depressionen auch eine antimikrobielle Wirkung besitzen. Nach heutigem Forschungsstand gibt es kaum Studien, welche den Einfluss von verschiedenen Klassen der Antidepressiva auf die Alpha Diversität untersuchten. Jedoch gibt es in der Literatur Hinweise, dass Patientinnen und Patienten mit MD eine geringere mikrobielle Diversität aufweisen als gesunde (113). So zeigte beispielsweise Dantzer et al. dass eine verringerte Diversität des Darmmikrobioms die Resilienz negativ beeinflusst und somit das Risiko der Depression erhöht (139). In einer von Huang et al. durchgeführten Studie in China mit 54 Probandinnen und Probanden, konnte mit Hilfe der Indices Chao-1 und Shannon gezeigt werden, dass die Alpha Diversität in depressiv Erkrankten, verglichen zur gesunden Kontrollgruppe verringert ist (106). Andererseits stellte Zheng et al. keinen signifikanten Unterschied in der Alpha Diversität anhand der Parameter observed species, Shannon-Index

sowie Simpson-Index zwischen gesunden und depressiven Personen fest (110). Beim Vergleich dieser beiden Studien ist zu beachten, dass in der Studie von Huang et al. nur depressiv Erkrankte ohne systemische Therapie mit Antidepressiva inkludiert wurden. In der Studie von Zheng et al. gab es in der Major Depression Gruppe sowohl Teilnehmerinnen und Teilnehmer, welche mit Antidepressiva behandelt wurden, als auch depressiv Erkrankte ohne Antidepressiva Therapie.

Wie bereits erwähnt, gibt es kaum Humanstudien, welche Assoziationen zwischen dem Darmmikrobiom und unterschiedlichen Antidepressiva untersuchen. Bharawni et al. ging in seiner Studie darauf ein, inwiefern sich das Darmmikrobiom bei der Therapie mit SSRIs verändert und hat hierbei die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in Responder und Non-Responder eingeteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Responder eine höhere Alpha Diversität aufwiesen als die Non-Responder (132). Hier ist festzuhalten, dass bei der Evaluierung der vorliegenden Daten in unserer Studie nicht berücksichtigt wurde, ob die Patientinnen und Patienten auf ihre jeweilige Therapie ansprechen und es dadurch eventuell zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen ist. Cusotto et al. konnte in einer mit Ratten durchgeführten Studie zeigen, dass unterschiedliche Substanzklassen von Psychopharmaka das Darmmikrobiom unterschiedlich beeinflussen (127). So resultierte einerseits die Behandlung mit Lithium (Phasenprophylaktikum), Valproat (Antiepileptikum), und Aripiprazol (Atypisches Neuroleptikum) in einem Anstieg der Alpha Diversität im Vergleich zur Kontrollgruppe (127). Andererseits führte die Behandlung mit Fluoxetin (SSRI), Venlafaxin (SNRI) und Escitalopram (SSRI) zu keiner signifikanten Änderung der Parameter Chao- 1 und Shannon-Index (127). Diese Ergebnisse, decken sich mit den Humandaten dieser Arbeit, wo auch kein signifikanter Unterschied der Alpha Diversität in Abhängigkeit der verwendeten Antidepressiva festgestellt wurde. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Wirkung der Psychopharmaka auf die Alpha Diversität basiert eventuell auf der unterschiedlichen Pharmakokinetik der einzelnen Medikamente. So wird beispielsweise oral verabreichtes Lithium schnell und vollständig vom Gastrointestinaltrakt resorbiert, bevor es dann sofort über das Gefäßsystem des menschlichen Körpers verteilt wird. Das Lithium wird folglich nicht metabolisiert und etwa 95 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden (140). So könnte es sein, dass aufgrund der kurzen Verweildauer im Darm, die antimikrobielle Wirkung des Lithiums sich nicht so effektiv auf das Darmmikrobiom auswirkt. Zudem ist Lithium im Stickstoffmonoxid Signalweg des Gehirns involviert (127) und reduziert die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) (141). ROS spielt auch eine wichtige Rolle bei inflammatorischen Prozessen und bei der

Beschädigung von Bakterien (142). So wäre es eventuell möglich, dass die durch Lithium hervorgerufene Reduktion der ROS Produktion zu einer Erhöhung der Alpha Diversität führt.

7.2 Hypothese: Die Einnahme von Antidepressiva korreliert signifikant mit der bakteriellen Besiedelung von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MD

Auch diese Hypothese basiert prinzipiell auf der antimikrobiellen Wirkung von Antidepressiva und im Gegensatz zur Alpha Diversität, wo es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab, konnte hier in weiterer Folge gezeigt werden, dass eine Veränderung der bakteriellen Besiedelung des Darms zwischen den Gruppen besteht. Denn im Fokus der dritten Fragestellung, stand die Evaluierung der Wirkung von Antidepressiva auf die bakterielle Besiedelung des Darms von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MD. Mit Hilfe der LEfSE Analyse konnte gezeigt werden, dass sich die Abundanz von bestimmten Bakterien im Darm auf phylogenetischem Level in depressiv Erkrankten ohne Antidepressiva-Therapie im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, welche mit SSRI oder anderen Antidepressiva behandelt wurden, signifikant erhöht. Somit konnte die dritte Hypothese, dass die Einnahme von Antidepressiva mit der bakteriellen Besiedelung von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MD korreliert, bestätigt werden.

In der Literatur gibt es bereits einige Studien, welche den Einfluss von Antidepressiva auf Bakterien untersuchen. So zeigen beispielsweise SSRIs speziell antimikrobielle Wirkung gegen grampositive Bakterien, wie *Staphylococcus* oder *Enterococcus* (125, 143). Die durchgeführte LEfSE Analyse zeigte ebenfalls eine signifikante Erhöhung von grampositiven Bakterien, wie *Actinobacteria* und *Firmicutes*, in der *no Med* Gruppe im Vergleich zur *SSRI* Gruppe. Dies deutet darauf hin, dass die Therapie mit SSRIs zu einer Reduktion der grampositiven Bakterien im Darm der depressiv Erkrankten führte. Ein ähnliches Bild zeigte auch der Vergleich der Gruppen *Andere AD* und *no Med*.

Insbesondere das Phylum der *Firmicutes*, welche in etwa 40-65% des Darmmikrobioms bilden, könnten eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Depressionen spielen (144, 145). So zeigten verschiedene Studien eine signifikante Reduktion der Abundanz von *Firmicutes* in depressiv Erkrankten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (106, 111). Hier ist zu evaluieren, ob die Depression per se zu der reduzierten Abundanz von *Firmicutes* geführt hat oder ob diese Reduktion im Zusammenhang mit Antidepressiva steht. So beobachtete

Jiang et al. in seiner Studie eine signifikante Reduktion der *Firmicutes* bei Patientinnen und Patienten mit MD, welche mit SSRIs oder SNRIs behandelt wurden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Andererseits zeigte Huang et al. in seiner Studie ein verringertes Vorkommen der *Firmicutes* in depressiv Erkrankten ohne medikamentöse Therapie. Berücksichtigt man nun die Daten dieser vorliegenden Arbeit, könnte es sein, dass depressiv Erkrankte bereits eine verringerte Abundanz an *Firmicutes* aufweisen und diese durch die Einnahme von Antidepressiva noch weiter verringert wird. Um diese Frage genau zu beantworten, müsste man in einer Studie das Darmmikrobiom von Gesunden, Depressiven mit Antidepressiva Therapie und Depressiven ohne Antidepressiva Therapie evaluieren bzw. follow-up Studien durchführen. Denn nach heutigem Forschungsstand gibt es keine humane Studien welche alle drei Gruppen in einer Studie untersucht.

Firmicutes sind in der Lage durch Verstoffwechslung verschiedenste Kohlenhydrate in short chain fatty acids (SCFAs) umzuwandeln (146). Die Reduzierung von diesen Bakterien führt somit zu einer verringerten Produktion von SCFAs, wie beispielsweise Acetat, Butyrate oder Lactat, was wiederum zu einer Dysfunktion der Darmbarriere führen kann (147). Gleichzeitig liefern einige Studien Hinweise, dass eine Dysbiose, welche häufig mit einer veränderten Darmbarriere einhergeht, mit Depressionen assoziiert werden kann (106, 139, 148). So konnte in einem natürlich vorkommenden Depressionsmodell von Primaten beobachtet werden, dass die SCFAs Levels reduziert sind (149). Diese Resultate stimmen mit klinischen Studien überein, welche gezeigt haben, dass depressiv Erkrankte, welche zum Teil mit Antidepressiva behandelt wurden, eine niedrigere fäkale SCFA Konzentration aufweisen, als die gesunde Kontrollgruppe (150, 151). Zusätzlich konnte auch gezeigt werden, dass die Behandlung von Mäusen mit SCFAs zu einer Linderung von stressinduzierten Verhaltensänderungen führt (152) und dass die Therapie mit Natriumbutyrate das depressive und manische Verhalten von Ratten umkehrt (153). In diesem Zusammenhang muss auch die Tatsache beachtet werden, dass inflammatorische Prozesse unter anderem eine wichtige Schlüsselrolle bei der Pathophysiologie von Depressionen einnehmen (154-156). Unter Berücksichtigung der entzündungshemmenden Eigenschaften von SCFAs könnte eine Dysbiose, gefolgt von einer Verringerung dieser Metaboliten, eine Rolle im Entzündungsprozess spielen, der mit der Entwicklung einer Depression zusammenhängt (156). In weitere Folge könnte man nun die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit so interpretieren, dass die beobachtete antimikrobielle Wirkung der Antidepressiva zu einer Reduktion von SCFAs bildenden Mikroorganismen führt und

demnach einen kontraproduktiven Effekt auf Faktoren ausübt, welche vor Depressionen schützen. Diese Annahme ist jedoch sehr spekulativ, da keine Daten zu den SCFAs Levels der einzelnen untersuchten Gruppen vorliegt. Somit wäre es durchaus interessant, diese in einer weiteren Studie zu erfassen und zu evaluieren. In der Literatur finden sich nämlich kaum Studien, welche die Wirkung von Antidepressiva im Kontext mit SCFAs untersuchen. Cussotto et al. zeigte in einem Tiermodell mit Ratten, dass die Gruppen, welche mit SNRIs und SSRIs therapiert wurden, Acetat-, Propionat-, Butyrate- sowie Isovalerate- Levels aufwiesen, die mit der unbehandelten Kontrollgruppe vergleichbar waren (127). Andererseits führte die Behandlung von Ratten mit Fluoxetine in einer Studie mit einem Chronic Restraint Stress Modell zu einer Reduktion der SCFAs im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sind somit nicht konsistent und heben nochmals die Wichtigkeit von weiteren Studien hervor.

Gleichzeitig liefern kürzlich durchgeführte Studien Hinweise, dass Antidepressiva durch ihre anti-inflammatorische Wirkung das Gleichgewicht des Darmmikrobioms wiederherstellen (114, 145) und somit Einflussfaktoren, welche vor Depressionen schützen können, verstärken. So wäre es in Zukunft interessant, bei weiterer Evaluierung der Daten dieser Arbeit den inflammatorischen Status des Darms zu berücksichtigen.

Trotz der Tatsache, dass Antidepressiva, insbesondere SSRIs, seit Jahrzehnten ein wichtiger Bestandteil der Depressionstherapie sind, ist der Mechanismus, welcher zu den antimikrobiellen Effekten führt, noch nicht vollständig geklärt. Ein möglicher Mechanismus ist die Inhibierung von Membran-ATPasen und Membrantransportern. Dadurch kann einerseits der synergetische Effekt der SSRIs in Kombination mit gewissen Antibiotika und andererseits die antimikrobielle Wirkung von SSRIs gegen bestimmte Bakterienstämme, welche resistent gegenüber antibiotischen Wirkstoffen sind, erklärt werden (114, 157, 158). Dieser synergetische Effekt wird auch beobachtet, wenn Antidepressiva mit Antibiotika kombiniert werden, gegen resistente Mikroorganismen, wie beispielsweise *Corynebacterium urealyticum* (114, 126, 159). Aber nicht nur SSRIs weisen eine antimikrobielle Wirkung auf, sondern auch TZAs und SNRIs besitzen eine starke Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien (120, 129).

Bei der Interpretation der vorliegenden Daten ist jedoch zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten der *Andere AD* Gruppe häufig eine Kombinationstherapie aus Medikamenten der Gruppe andere Antidepressiva (Trazodon) und der Gruppe SNRI (Venlafaxin) oder auch TZAs erhalten haben. Ebenso bekamen depressiv Erkrankte der *SSRI* Gruppe häufig

zusätzlich ein weiteres Antidepressivum verschrieben. Aus diesem Grund ist es schwierig eindeutige Rückschlüsse zu ziehen, welche Auswirkungen eine bestimmte Klasse der Antidepressiva auf die mikrobielle Besiedelung des Darms der Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter MD haben. Es kann jedoch festgehalten werden, dass durch Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit, ein Anstieg der Abundanz bestimmter Bakterien im Gastrointestinaltrakt der depressiv Erkrankten, welche ohne Medikamente therapiert wurden, beobachtet werden konnte.

7.3 Hypothese: Depressionsscores zeigen eine indirekte Korrelation mit der Alpha Diversität

Innerhalb der zweiten Fragestellung dieser Diplomarbeit wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem Depressionsscore der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mit der Alpha Diversität des Darmmikrobioms vorliegt. Die Korrelationsanalysen ergaben keinen Zusammenhang zwischen dem HAMD-Score und der Alpha Diversität sowie zwischen BDI-Score und der Alpha Diversität innerhalb der SSRI-Gruppe. Weitere Untersuchungen zeigten, dass weder der HAMD-Score noch der BDI-Score mit der Alpha Diversität des Darmmikrobioms von Patientinnen und Patienten, welche mit anderen Antidepressiva behandelt wurden, korreliert. Die Evaluierung der depressiv Erkrankten, welche ohne Antidepressiva therapiert wurden, ergab eine positive Korrelation zwischen HAMD-Score und Chao-1 sowie zwischen HAMD-Score und observed species. Dieses Ergebnis konnte anhand des BDI-Scores nicht bestätigt werden, da keine Korrelation zwischen BDI-Score und Alpha Diversität festgestellt werden konnte.

Außerdem konnte auch kein Zusammenhang zwischen den Diversitätsindices Shannon-Index, Simpson-Index, reziproken Simpson Index und dem HAMD-Score beobachtet werden. Folglich konnte die zweite Hypothese, dass die Depressionsscores eine indirekte Korrelation mit der Alpha Diversität aufweisen, nicht bestätigt werden. Diese Resultate widersprechen kürzlich durchgeführten Studien. So zeigte beispielsweise Madan et al. in seiner Studie, dass der Schweregrad der Depression negativ mit der Alpha Diversität korreliert (160). Eine mögliche Erklärung wäre, dass der Stichprobenumfang der einzelnen Gruppen der vorliegenden Arbeit relativ niedrig und somit die Repräsentativität geringer ist.

Ein weiterer Einflussfaktor, welcher nicht nur bei dieser Fragestellung, sondern bei der Interpretation aller Daten dieser Diplomarbeit eine Rolle spielt, ist die Einnahme von PPIs. So nahmen 29 % der Patientinnen und Patienten der *SSRI* Gruppe und 18 % der *Andere AD* Gruppe zusätzlich PPIs ein, wohingegen in der *no Med* Gruppe keine Person PPIs zu sich nahm. Es konnte jedoch in einer Studie von Imhann et al. gezeigt werden, dass die Einnahme von PPIs mit einer signifikanten Reduktion der Alpha Diversität und mit einer 20 %igen Veränderung innerhalb der bakteriellen Taxa einhergeht (161).

Dies ist ein weiteres Beispiel, welches verdeutlicht wie komplex die Analyse des menschlichen Darmmikrobioms ist und in Folge die Evaluierung und Interpretation der erhaltenen Ergebnisse. So wird das Darmmikrobiom von zahlreichen weiteren Faktoren, wie Alter, Diät, Medikamente oder allgemeiner Gesundheitszustand beeinflusst.

7.4 Klinische Implikationen

Ein möglicher klinischer Ansatz wäre nun, beim Erstellen des Therapieplanes, zusätzlich den Status des Darmmikrobioms in Betracht zu ziehen und anhand diesen, die Therapie zu adaptieren. Begleitend sollte ebenfalls ein diätologischer Dienst für eine ausgewogene Ernährung sowie ein Modell zur Unterstützung ausreichender Bewegung in Betracht gezogen werden. Diese Einflussfaktoren können dazu beitragen, das Darmmikrobiom im Gleichgewicht zu halten und folglich über das bidirektionale Kommunikationssystem zwischen Darm und Hirn dazu führen, dass die Symptomatik der MD verringert wird. Des Weiteren besteht auch die Möglichkeit der Gabe von Probiotika, welche in die individuelle Therapie mit Antidepressiva integriert werden können.

Ziel sollte es sein eine pathologisch veränderte Darmbesiedelung, eine sogenannte Dysbiose, so weit wie möglich durch eine funktionierende Darmflora zu ersetzen.

7.5 Conclusio und Ausblick

Trotz der Limitationen deuten die Ergebnisse dieser Arbeit an, dass es Assoziationen zwischen Antidepressiva und Darmmikrobiom von depressiv Erkrankten gibt. So konnte gezeigt werden, dass sich die bakterielle Besiedelung des Darms hinsichtlich der Abundanz von Bakterien auf phylogenetischen Levels von Patientinnen und Patienten mit MD, welche

mit Hilfe von Antidepressiva behandelt wurden, im Vergleich zu depressiv Erkrankten ohne Medikation ändert.

Weitere Studien mit einem größeren Stichprobenumfang und unter Berücksichtigung von weiteren Einflussfaktoren sind jedoch notwendig, um diese Resultate zu untermauern und um einen besseren Einblick in den genauen Zusammenhang zwischen verschiedenen Substanzklassen von Antidepressiva und dem Mikrobiota des Darms zu erlangen. So kann einerseits ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen dazu beitragen, neue Therapieansätze mit weniger Nebenwirkungen für unipolare affektive Störungen zu finden. Andererseits könnten möglicherweise die unterschiedlichen Mikrobiota zukünftig als Biomarker fungieren und somit das Erstellen von Diagnosen, insbesondere Differentialdiagnosen, erleichtern.

Weiters gilt es zu erforschen, ob es möglich ist durch einen fäkalen Mikrobiotmtransfer (FMT) die Symptomatik von Depressionen zu lindern. Bei der FMT wird Stuhl eines gesunden Spenders an einen erkrankten Empfänger übertragen, um so wieder eine Balance des Darmmikrobioms herzustellen.

Eventuell besteht auch die Option, die Wirksamkeit von Antidepressiva durch Verabreichung verschiedener Mikroorganismen zu verstärken oder Nebenwirkungen zu reduzieren. Vielleicht ist es in Zukunft auch möglich synthetisch erzeugte Mikrobiota, welche speziell auf einen bestimmenden Krankheitsverlauf zugeschnitten werden, in individuellen Therapien einzusetzen. Neben der Ernährung und dem Einsatz von Probiotika wäre eine weitere Option das Darmmikrobiom zu modulieren die Phagentherapie, welche zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht ausreichend erforscht ist.

Zusammenfassend heben diese Daten hervor, wie wichtig die weitere Erforschung von Psychopharmaka, insbesondere Antidepressiva, und deren Einfluss auf die Darm-Hirn-Achse ist.

8 Literaturverzeichnis

1. Liu L, Zhu G. Gut-Brain Axis and Mood Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9:223.
2. 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.
3. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;7:124-36.
4. Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):69-70.
5. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.
6. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(8):453-66.
7. Anglin R, Surette M, Moayyedi P, Bercik P. Lost in Translation: The Gut Microbiota in Psychiatric Illness. *Can J Psychiatry*. 2015;60(10):460-3.
8. Möller H-J, Laux G, Deister A. *Psychiatrie, Psyosomatik und Psychotherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
9. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. *Kompandium praktische Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. Aufl. Wien: Springer; 2013.
10. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet*. 2018;50(5):668-81.
11. 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.
12. World Health Organisation (2017) *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> (Zugegriffen am 25. März 2020).
13. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*. 2006;367(9505):153-67.
14. Nordgreen T, Blom K, Andersson G, Carlbring P, Havik OE. Effectiveness of guided Internet-delivered treatment for major depression in routine mental healthcare - An open study. *Internet Interv*. 2019;18:100274.
15. Torvik FA, Ystrom E, Gustavson K, Rosenstrom TH, Bramness JG, Gillespie N, et al. Diagnostic and genetic overlap of three common mental disorders in structured interviews and health registries. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(1):54-64.
16. *Suizid und Suizidprävention in Österreich. Bericht 2018* Verfügbar unter: http://www.kriseninterventionszentrum.at/wp-content/uploads/2019/05/Suizidbericht_2018.pdf (Zugegriffen am 25. März 2020)
17. Griebler, Robert; Winkler, Petra; Gaiswinkler, Sylvia; Delcour, Jennifer; Juraszovich, Brigitte; Nowotny, Monika; Pochobradsky, Elisabeth; Schleicher,

- Barbara und Schmutterer, Irene (2017): *Österreichischer Gesundheitsbericht 2016*. Wien. Verfügbar unter: <https://goeg.at/sites/goeg.at/files/2018-01/gesundheitsbericht2016.pdf> (Zugegriffen: 25. März 2020).
18. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967;113(504):1237-64.
 19. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509-22.
 20. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(3):435-51.
 21. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G, et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 1:S71-80.
 22. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63-77.
 23. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183-9; quiz 313.
 24. Carroll BJ, Cassidy F, Naftolowitz D, Tatham NE, Wilson WH, Iranmanesh A, et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007(433):90-103.
 25. Tellenbach H. [Pathogenetic and therapeutic aspects of melancholy as an endogenous psychosis]. *Nervenarzt*. 1975;46(9):25-31.
 26. Margraf J, Cwik JC, Pflug V, Schneider S. Strukturierte klinische Interviews zur Erfassung psychischer Störungen über die Lebensspanne: Gütekriterien und Weiterentwicklungen der DIPS-Verfahren. *Z Klin Psychol Psychother*. 2017;46(3):176–186.
 27. Levis B, Benedetti A, Riehm KE, Saadat N, Levis AW, Azar M, et al. Probability of major depression diagnostic classification using semi-structured versus fully structured diagnostic interviews. *Br J Psychiatry*. 2018;212(6):377-85.
 28. Möller H-J, Laux G and Kapfhammer H-P (eds) (2017) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie 1, Band 2: Allgemeine Psychiatrie 2, Band 3: Spezielle Psychiatrie 1, Band 4: Spezielle Psychiatrie 2*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
 29. Pettersson A, Bostrom KB, Gustavsson P, Ekselius L. Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(7):497-508.
 30. Habel U., Schneider F. (2008) Testpsychologische Untersuchung. In: Schneider F., Niebling W. (eds) *Psychische Erkrankungen in der Hausarztpraxis*. Springer, Berlin, Heidelberg seite 39-51.
 31. Miksits K, Hahn H. *Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
 32. Lewis CM, Jr., Obregon-Tito A, Tito RY, Foster MW, Spicer PG. The Human Microbiome Project: lessons from human genomics. *Trends Microbiol*. 2012;20(1):1-4.

33. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol*. 2009;587(Pt 17):4153-8.
34. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480-4.
35. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(11):5088-90.
36. Maheshwari DK. *A Textbook of Microbiology*: S. Chand & Company Limited; 1999.
37. Vaccari DA SP, Alleman JE. *Environmental Biology for Engineers and Scientists*: Wiley; 2005.
38. RH. W. Vegetation of the Siskiyou mountains, Oregon and California. *Ecological monographs*. 1960;30(3):279-338.
39. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet*. 2013;29(1):51-8.
40. Smith TM SR. *Ökologie*: Pearson Studium 2009.
41. A C. Nonparametric estimation of the number of classes in a population. *Scandinavian Journal of statistics*. 1984:265-70.
42. DeJong T. A comparison of three diversity indices based on their components of richness and evenness. *Oikos*. 1975:222-7.
43. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-20.
44. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-803.
45. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10.
46. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694-7.
47. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30.
48. Group NHW, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317-23.
49. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.
50. Wang X, Heazlewood SP, Krause DO, Florin TH. Molecular characterization of the microbial species that colonize human ileal and colonic mucosa by using 16S rDNA sequence analysis. *J Appl Microbiol*. 2003;95(3):508-20.
51. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65(11):4799-807.
52. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.

53. Cheng M, Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(1):4-12.
54. Beaumont W. Nutrition Classics. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. By William Beaumont. Plattsburgh. Printed by F. P. Allen. 1833. *Nutr Rev*. 1977;35(6):144-5.
55. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:715-23.
56. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:44.
57. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015;125(3):926-38.
58. Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H, et al. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(13):E2960-E9.
59. Maniscalco JW, Rinaman L. Vagal Interoceptive Modulation of Motivated Behavior. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(2):151-67.
60. Marin IA, Goertz JE, Ren T, Rich SS, Onengut-Gumuscu S, Farber E, et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep*. 2017;7:43859.
61. Arentsen T, Khalid R, Qian Y, Diaz Heijtz R. Sex-dependent alterations in motor and anxiety-like behavior of aged bacterial peptidoglycan sensing molecule 2 knockout mice. *Brain Behav Immun*. 2018;67:345-54.
62. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences a nxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305-12.
63. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Doring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2018;33(1):88-98.
64. Jaglin M, Rhimi M, Philippe C, Pons N, Bruneau A, Goustard B, et al. Indole, a Signaling Molecule Produced by the Gut Microbiota, Negatively Impacts Emotional Behaviors in Rats. *Front Neurosci*. 2018;12:216.
65. Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clin Pract*. 2017;7(4):987.
66. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(1):1-15.
67. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):747-56.
68. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;144(1):36-49.
69. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735-42.
70. Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1420(1):5-25.
71. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(19):2373-80.
72. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609, e1-3.
73. Deltheil T, Guiard BP, Cerdan J, David DJ, Tanaka KF, Reperant C, et al. Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus

- brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. *Neuropharmacology*. 2008;55(6):1006-14.
74. Rios AC, Maurya PK, Pedrini M, Zeni-Graiff M, Asevedo E, Mansur RB, et al. Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Rev Neurosci*. 2017;28(7):739-49.
 75. 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.
 76. Manocha M, Khan WI. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3:e13.
 77. 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.
 78. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113(2):411-7.
 79. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:177-94.
 80. Chalazonitis A, Rao M. Enteric nervous system manifestations of neurodegenerative disease. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):207-13.
 81. Grundy D, Schemann M. Enteric nervous system. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(2):176-82.
 82. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(9):517-28.
 83. Yu YB, Li YQ. Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11273-80.
 84. 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.
 85. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050-5.
 86. Allen AP, Dinan TG, Clarke G, Cryan JF. A psychology of the human brain-gut-microbiome axis. *Soc Personal Psychol Compass*. 2017;11(4):e12309.
 87. 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.
 88. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Dauge V, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;42:207-17.
 89. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504(7480):446-50.
 90. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun*. 2010;24(1):9-16.
 91. Umesaki Y, Okada Y, Matsumoto S, Imaoka A, Setoyama H. Segmented filamentous bacteria are indigenous intestinal bacteria that activate intraepithelial lymphocytes and induce MHC class II molecules and fucosyl asialo GM1 glycolipids on the small intestinal epithelial cells in the ex-germ-free mouse. *Microbiol Immunol*. 1995;39(8):555-62.

92. Talham GL, Jiang HQ, Bos NA, Cebra JJ. Segmented filamentous bacteria are potent stimuli of a physiologically normal state of the murine gut mucosal immune system. *Infect Immun*. 1999;67(4):1992-2000.
93. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20.
94. McKernan DP, Dennison U, Gaszner G, Cryan JF, Dinan TG. Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: further evidence of a pro-inflammatory phenotype. *Transl Psychiatry*. 2011;1:e36.
95. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(6):397-403.
96. Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One*. 2013;8(1):e53867.
97. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336(6086):1268-73.
98. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629-33.
99. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front Psychiatry*. 2019;10:34.
100. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(1):117-24.
101. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*. 2012;141(1):55-62.
102. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M, Geffard M, Bosmans E. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(5):344-54.
103. Chen JJ, Zheng P, Liu YY, Zhong XG, Wang HY, Guo YJ, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:647-55.
104. Chen Z, Li J, Gui S, Zhou C, Chen J, Yang C, et al. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder. *Neuroreport*. 2018;29(5):417-25.
105. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2016;202:254-7.
106. Huang Y, Shi X, Li Z, Shen Y, Shi X, Wang L, et al. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:3329-37.
107. Lin P, Ding B, Feng C, Yin S, Zhang T, Qi X, et al. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017;207:300-4.
108. Kelly JR, Borre Y, C OB, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016;82:109-18.

109. Liu Y, Zhang L, Wang X, Wang Z, Zhang J, Jiang R, et al. Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With Depression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(11):1602-11 e5.
110. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry.* 2016;21(6):786-96.
111. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;48:186-94.
112. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlokken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155-62.
113. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barcelo-Soler A, Ikuse D, Hirata A, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;266:1-13.
114. Macedo D, Filho A, Soares de Sousa CN, Quevedo J, Barichello T, Junior HVN, et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J Affect Disord.* 2017;208:22-32.
115. Cusotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(5):1411-32.
116. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(5):409-18.
117. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord.* 1998;51(3):215-35.
118. Horn AS. The mode of action of tricyclic antidepressants: a brief review of recent progress. *Postgrad Med J.* 1980;56 Suppl 1:9-12.
119. Baker GB, Coutts RT, McKenna KF, Sherry-McKenna RL. Insights into the mechanisms of action of the MAO inhibitors phenelzine and tranylcypromine: a review. *J Psychiatry Neurosci.* 1992;17(5):206-14.
120. Mandal A, Sinha C, Kumar Jena A, Ghosh S, Samanta A. An Investigation on in vitro and in vivo Antimicrobial Properties of the Antidepressant: Amitriptyline Hydrochloride. *Braz J Microbiol.* 2010;41(3):635-45.
121. Csiszar K, Molnar J. Mechanism of action of tricyclic drugs on *Escherichia coli* and *Yersinia enterocolitica* plasmid maintenance and replication. *Anticancer Res.* 1992;12(6B):2267-72.
122. Zilberstein D, Dwyer DM. Antidepressants cause lethal disruption of membrane function in the human protozoan parasite *Leishmania*. *Science.* 1984;226(4677):977-9.
123. Bitonti AJ, Sjoerdsma A, McCann PP, Kyle DE, Oduola AM, Rossan RN, et al. Reversal of chloroquine resistance in malaria parasite *Plasmodium falciparum* by desipramine. *Science.* 1988;242(4883):1301-3.
124. McGovern AS, Hamlin AS, Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome. *Aust N Z J Psychiatry.* 2019;53(12):1151-66.
125. Ayaz M, Subhan F, Ahmed J, Khan AU, Ullah F, Ullah I, et al. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. *J Biol Res (Thessalon).* 2015;22(1):4.

126. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14(3):177-80.
127. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(5):1671-85.
128. Lyte M, Daniels KM, Schmitz-Esser S. Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects. *PeerJ*. 2019;7:e6199.
129. Lukic I, Getselter D, Ziv O, Oron O, Reuveni E, Koren O, et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):133.
130. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, Shin CM, Zierer J, Bowyer RCE, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun*. 2018;9(1):2655.
131. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, Nouvenne A, Mancabelli L, Lugli GA, et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):11102.
132. Bharwani A, Bala A, Surette M, Bienenstock J, Vigod SN, Taylor VH. Gut Microbiome Patterns Associated With Treatment Response in Patients With Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 2020;706743719900464.
133. Ashwell M, Mayhew L, Richardson J, Rickayzen B. Waist-to-height ratio is more predictive of years of life lost than body mass index. *PLoS One*. 2014;9(9):e103483.
134. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.
135. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
136. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
137. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(8):742-7.
138. Shen R, Fan JB, Campbell D, Chang W, Chen J, Doucet D, et al. High-throughput SNP genotyping on universal bead arrays. *Mutat Res*. 2005;573(1-2):70-82.
139. Dantzer R, Cohen S, Russo SJ, Dinan TG. Resilience and immunity. *Brain Behav Immun*. 2018;74:28-42.
140. Wen J, Sawmiller D, Wheeldon B, Tan J. A Review for Lithium: Pharmacokinetics, Drug Design, and Toxicity. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(10):769-78.
141. Alural B, Ozerdem A, Allmer J, Genc K, Genc S. Lithium protects against paraquat neurotoxicity by NRF2 activation and miR-34a inhibition in SH-SY5Y cells. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:209.
142. Van Acker H, Coenye T. The Role of Reactive Oxygen Species in Antibiotic-Mediated Killing of Bacteria. *Trends Microbiol*. 2017;25(6):456-66.
143. Coban AY, Tanriverdi Cayci Y, Keles Uludag S, Durupinar B. [Investigation of antibacterial activity of sertraline]. *Mikrobiyol Bul*. 2009;43(4):651-6.
144. Bibbo S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4742-9.
145. Rong H, Xie XH, Zhao J, Lai WT, Wang MB, Xu D, et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: Evidences from a shotgun metagenomics sequencing

- study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. *J Psychiatr Res.* 2019;113:90-9.
146. Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Cultivable bacterial diversity from the human colon. *Lett Appl Microbiol.* 2007;44(4):343-50.
 147. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int.* 2016;99:110-32.
 148. Stevens BR, Goel R, Seungbum K, Richards EM, Holbert RC, Pepine CJ, et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut.* 2018;67(8):1555-7.
 149. Deng FL, Pan JX, Zheng P, Xia JJ, Yin BM, Liang WW, et al. Metabonomics reveals peripheral and central short-chain fatty acid and amino acid dysfunction in a naturally occurring depressive model of macaques. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1077-88.
 150. Skonieczna-Zydecka K, Grochans E, Maciejewska D, Szkup M, Schneider-Matyka D, Jurczak A, et al. Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. *Nutrients.* 2018;10(12).
 151. Szczesniak O, Hestad KA, Hanssen JF, Rudi K. Isovaleric acid in stool correlates with human depression. *Nutr Neurosci.* 2016;19(7):279-83.
 152. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol.* 2018;596(20):4923-44.
 153. Resende WR, Valvassori SS, Reus GZ, Varela RB, Arent CO, Ribeiro KF, et al. Effects of sodium butyrate in animal models of mania and depression: implications as a new mood stabilizer. *Behav Pharmacol.* 2013;24(7):569-79.
 154. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(2):247-64.
 155. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):201-17.
 156. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:25.
 157. Bohnert JA, Szymaniak-Vits M, Schuster S, Kern WV. Efflux inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2057-60.
 158. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit.* 2015;37(1):90-7.
 159. Kristiansen JE, Hendricks O, Delvin T, Butterworth TS, Aagaard L, Christensen JB, et al. Reversal of resistance in microorganisms by help of non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1271-9.
 160. Madan A, Thompson D, Fowler JC, Ajami NJ, Salas R, Frueh BC, et al. The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness. *J Affect Disord.* 2020;264:98-106.
 161. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut.* 2016;65(5):740-8.