

Darm und Depression

Die therapeutische Wirksamkeit gegenwärtiger antidepressiver Medikation ist limitiert. Aus diesem Grund wird intensiv nach alternativen Therapieansätzen gesucht. Präklinische und erste klinische Versuche weisen auf das Potenzial von Darmmanipulationen für die Behandlung von Depressionen hin. Dieser Übersichtsartikel stellt das Konzept der Darm-Hirn-Achse vor, wie diese mittels Interventionen manipuliert werden kann, und die Ergebnisse erster klinischer Studien sowie was noch nötig ist, um mikrobielle Therapieformen in der Klinik anbieten zu können.

Einleitung

Die Depression mit mehr als 264 Millionen erkrankten Menschen weltweit (1) ist eine der häufigsten psychischen Erkrankungen und steht im Zusammenhang mit erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität, die als sehr belastend empfunden werden (2). Wesentliche Grundlage der Behandlung ist der Einsatz antidepressiver Medikamente, die ihre Wirkung über Monoamin-Neurotransmittersysteme wie das Serotonin und das Noradrenalin erzielen. Ihre Wirksamkeit ist jedoch begrenzt, und zirka zwei Drittel aller Patienten sprechen unzureichend auf eine erste Behandlung an (3). Deshalb ist es wichtig, nach alternativen biologischen Ansatzpunkten zu suchen, um effizientere Behandlungsformen entwickeln und anbieten zu können. In diesem Zusammenhang konzentrieren sich neue Forschungen auf die Interaktion zwischen dem Magen-Darm-Trakt und dem zentralen Nervensystem, besser bekannt als Darm-Hirn-Achse. Es gibt zunehmend Hinweise aus präklinischen Studien, dass die Zusammensetzung der Darmflora ein Hauptregulator wichtiger neurophysiologischer Prozesse ist, die bei Depressionen beeinträchtigt sind (4). Die hohe Komorbidität zwischen Depressionen und gastrointestinalen Erkrankungen widerspiegelt ebenfalls die Bedeutung der Darm-Hirn-Achse (5). Tatsächlich konnten Studien bei depressiven Patienten eine veränderte fäkale Bakterienzusammensetzung zeigen (6), die mit einer verstärkten Symptomatik und einer verminderten Lebensqualität einhergeht (7, 8). Nachweisstudien zeigten zudem, dass eine Übertragung von Stuhlproben depressiver Patienten bei Tieren zu Verhaltensauffälligkeiten führt, die mit Angst und Depressionen assoziiert werden (8, 9). Eine Fülle von Erkenntnissen der letzten Jahre hat zur An-

Von **Else Schneider, Anna-Chiara Schaub, Jessica Roth und André Schmidt**



Else Schneider



Anna-Chiara Schaub



Jessica Roth



André Schmidt

alle Fotos: zVg

nahme geführt, dass eine Wiederherstellung einer intakten Darm-Hirn-Interaktion ein neuer Therapieansatz für Depressionen darstellen könnte.

Die Darm-Hirn-Achse

Allgemein bezeichnet die Darm-Hirn-Achse die bidirektionale Kommunikation zwischen Magen-Darm-Trakt und Gehirn und beschreibt damit den Zusammenhang zwischen peripheren intestinalen Funktionen und Verhalten. Im Magen-Darm-Trakt spielt vor allem die Darmmikrobiota, die Gemeinschaft der im Darm lebenden Mikroorganismen, eine wesentliche Rolle bei der Kommunikation mit dem Gehirn, weshalb oft auch von der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse gesprochen wird. Die menschliche Darmmikrobiota wiegt ungefähr 1 bis 2 kg und besteht aus Billionen symbiotischer Bakterien, Viren und Pilzen, die das Gehirn und das Verhalten beeinflussen (10). Häufig wird statt von der Darmmikrobiota auch vom Darmmikrobiom gesprochen, das die Darmmikrobiota inklusive der dazugehörigen genetischen Information bezeichnet. Obwohl diese beiden Begriffe nicht genau das Gleiche bedeuten (11), werden sie häufig synonym gebraucht. Hier wird fortan der breitere Begriff Darmmikrobiom verwendet. Wie genau die Kommunikationswege zwischen dem Magen-Darm-Trakt und dem Gehirn aussehen, ist bis jetzt nicht eindeutig erforscht. Neben den Hormonen und Neurotransmittern, die sowohl im Darm als auch im Gehirn produziert werden, spielen vor allem der Vagusnerv, das Immunsystem, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA-Achse) sowie kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) eine wesentliche Rolle in der Darm-Hirn-Kommunikation. Auch wenn diese vier verschiedenen Pfade nicht unabhängig voneinander die Kommunikation regulieren, werden sie im Folgenden kurz einzeln beschrieben.

Vagusnerv

Der Vagusnerv ist der 10. von 12 Hirnnerven und stellt den schnellsten und direktesten Kommunikationsweg zwischen Darm und Hirn dar. Die Nervenverbindung zwischen Darm und Gehirn besteht zu 80 Prozent aus afferenten Nervenfasern (bottom-up) und zu 20 Prozent aus efferenten Nervenfasern (top-down) (12). Durch die starke Innervation des Darms kann der Vagusnerv bereits kleine Veränderungen bei den Metaboliten des Darmmikrobioms feststellen, diese In-

formation an das Gehirn weiterleiten und eine entsprechende Antwort im Gehirn auslösen (13). Umgekehrt kann der Vagusnerv die Permeabilität der Darmwand beeinflussen und damit höchstwahrscheinlich die Zusammensetzung des Darmmikrobioms mitbestimmen (14). Studien zur Vagusnervstimulation (VNS) und zur Vagotomie (Trennung des Vagusnervs) belegen die Wichtigkeit dieser bidirektionalen Kommunikation für eine adäquate Gehirnfunktion und ein entsprechendes Verhalten (15, 16). Vor allem die Ergebnisse der VNS haben gezeigt, dass der Vagusnerv eine wesentliche Rolle in der Emotionsregulation spielt (17).

Immunsystem

Der Darm ist das mächtigste Immunorgan des Körpers und weist die grösste Ansammlung von Immunzellen in unserem Körper auf. Die Immunzellen sind im ständigen Austausch mit den Billionen Mikroben im Darm, um die Abwehr pathogener Mikroorganismen und die Toleranz gegenüber einer Vielzahl von Nahrungsmittelantigenen und nützlichen Mikroorganismen zu ermöglichen (12). Das Darmmikrobiom ist zudem eng mit der Dynamik des restlichen Immunsystems verknüpft (18). Die Kommunikation zwischen Darm und Immunsystem findet vor allem über die Darmschleimhaut als Teil der Darmbarriere statt. Die Permeabilität der Darmbarriere wird durch Tight-Junctions-Proteine kontrolliert, deren Expression wiederum durch das Darmmikrobiom reguliert wird (19). Defizite in der Darmpermeabilität können zum Beispiel der Grund für die chronisch unterschwellige Entzündung

bei Depressionen sein (20). Eine Studie bei Mäusen konnte ausserdem zeigen, dass ein durch den Mangel an Lymphozyten geschwächtes Immunsystem die Ängstlichkeit und die Gedächtnisleistung negativ beeinflusst, was durch die Gabe von Probiotika jedoch wieder ausgeglichen werden konnte (21). Diese Erkenntnisse weisen auf die wichtige Rolle des Immunsystems in der Darm-Hirn-Achse hin.

HPA-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA-Achse) ist Hauptbestandteil des neuroendokrinen Systems und wird häufig auch als Stressachse bezeichnet, da sie verschiedene Stressreaktionen kontrolliert und die Homöostase der Stresshormone Cortisol, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und adrenokortikotropes Hormon (adrenocorticotropic hormone, ACTH) reguliert. Sie stellt die wichtigste nicht neuronale Verbindung von Darm und Gehirn dar und besteht aus einer komplexen Abfolge von direkten Einflüssen und Feedbackschleifen zwischen den drei Hormondrüsen des Hypothalamus, der Hypophyse und der Nebennierenrinde (12). Die meisten Erkenntnisse zur Interaktion zwischen Darmmikrobiom und der HPA-Achse stammen aus der Forschung mit keimfreien Mäusen. Dort konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass keimfreie Mäuse im Vergleich zu gesunden Kontrollmäusen bei Stress durch Bewegungseinschränkung mit überdurchschnittlich hohen Cortisol- und ACTH-Spiegeln reagieren, was aber durch die Gabe von Probiotika wieder reguliert werden kann (22). Umgekehrt konnte in Tiermodellen auch gezeigt werden, dass eine Dysregulierung der HPA-Achse Veränderungen des Darmmikrobioms zur Folge hat (23). Auch bei Menschen mit Reizdarmsyndrom konnte diese Interaktion gefunden werden (24). Interessanterweise weist die HPA-Achse auch eine enge Verknüpfung zum Vagusnerv und zum Immunsystem auf.

liert werden kann (22). Umgekehrt konnte in Tiermodellen auch gezeigt werden, dass eine Dysregulierung der HPA-Achse Veränderungen des Darmmikrobioms zur Folge hat (23). Auch bei Menschen mit Reizdarmsyndrom konnte diese Interaktion gefunden werden (24). Interessanterweise weist die HPA-Achse auch eine enge Verknüpfung zum Vagusnerv und zum Immunsystem auf.

SCFA

Bioaktive kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFA) bilden den Hauptbestandteil der im Darm produzierten Metaboliten und entstehen durch die Fermentierung von Ballaststoffen im Dickdarm. Sie können sowohl die Darmbarriere als auch die Blut-Hirn-Schranke passieren und dadurch auf humoralem Weg direkt sowie durch die Aktivierung neuronaler, immunologischer und hormonaler Wege indirekt mit dem Gehirn kommuni-

Kasten 1:

Die wichtigsten Kommunikationswege der Darm-Hirn-Achse

Kommunikationsweg	System	Funktion
Vagusnerv	Peripheres Nervensystem	Der Vagusnerv ist der 10. Hirnnerv und stellt die schnellste und direkteste Verbindung der Darm-Hirn-Achse dar. Der Vagusnerv spielt eine wichtige Rolle bei der Emotionsregulation.
Immunsystem	Immunsystem/ lymphatisches System	Der Darm ist das grösste Immunorgan im menschlichen Körper und ist für die Abwehr von pathogenen Mikroorganismen und die Toleranz von Nahrungsmittelantigenen zuständig. Durch die Regulation der Immunzellenausschüttung ist der Darm mitverantwortlich für die Homöostase des Immunsystems.
HPA-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)	Endokrines System	Die HPA-Achse ist die wichtigste nicht neuronale Verbindung von Darm und Gehirn und reguliert vor allem Stressreaktionen. Die HPA-Achse ist eng mit Immunsystem und Vagusnerv verknüpft.
SCFA (short chain fatty acids)	Metaboliten	SCFA sind der Hauptbestandteil der im Darm produzierten Metaboliten. Sie können sowohl die Darmbarriere als auch die Blut-Hirn-Schranke passieren und spielen somit eine wesentliche Rolle in der Darm-Hirn-Kommunikation.

zieren (25). SCFA nehmen dadurch Einfluss auf kognitive Funktionen wie Lernen, Gedächtnis und Emotionen. Studienergebnisse implizieren, dass sowohl depressive Mäuse als auch depressive Patienten eine signifikante Abnahme von verschiedenen SCFA wie Acetat, Butyrat und Propionat aufweisen (26, 27). Bei Mäusen konnte zudem gezeigt werden, dass eine orale Einnahme von SCFA die generelle Stressreaktion und die stressinduzierte Anhedonie verbessert (28). Jedoch sollte hier kurz angemerkt werden, dass ein erhöhtes Vorkommen von SCFA auch negative Konsequenzen haben kann und im Zusammenhang mit Erkrankungen wie der Parkinson-Krankheit und der Autismus-Spektrum-Störung steht (29, 30).

Generell kann gesagt werden, dass eine starke direkte und indirekte Kommunikation zwischen Darm und Gehirn existiert. Bisherige Erkenntnisse weisen darauf hin, dass das Darmmikrobiom und die Darm-Hirn-Achse einen wesentlichen Einfluss auf das Verhalten haben und im Zusammenhang mit verschiedenen psychiatrischen, neurologischen und neurodegenerativen Krankheiten stehen, wobei die genauen zugrunde liegenden Mechanismen noch weitgehend unbekannt sind.

Darmmanipulationen als neuer Therapieansatz bei Depressionen

Um über den Magen-Darm-Trakt die Darm-Hirn-Achse zu beeinflussen, bieten sich verschiedene Möglichkeiten an. Schon durch eine veränderte Ernährung kann die Zusammensetzung der Darmbakterien beeinflusst werden (31). Die für den Darm relevanten Stoffe werden als Präbiotika, Probiotika und Postbiotika bezeichnet. Sie können über die Darm-Hirn-Achse positive Effekte auf die Psyche haben und werden übergreifend als «Psychobiotika» bezeichnet (32). Präbiotika sind Ballaststoffe und dienen als Nährstoffe für Bakterien im Darm (33). Postbiotika sind zum Beispiel SCFA und entstehen natürlicherweise bei Stoffwechselprozessen wie der Fermentierung im Darm (32). Zu Prä- und Postbiotika gibt es erste Hinweise, dass sie positive Einflüsse auf depressive Symptome haben könnten, die Datenlage ist jedoch aktuell noch spärlich (Kasten 2). Die meiste Forschung im Zusammenhang mit Depressionen existiert zu Probiotika. Deren Einsatz, gemeinsam mit der fäkalen Mikrobiota-Transplantation (FMT) als weitere Möglichkeit zur Manipulation der Darm-Hirn-Achse, wird im Folgenden detailliert vorgestellt.

Probiotika

Probiotika sind lebende Mikroorganismen und haben in ausreichender Anzahl einen positiven Einfluss auf die menschliche Gesundheit. Neben der Einnahme über die Nahrung

und als Nahrungsergänzungsmittel gibt es auch probiotische Arzneimittel, die als Antidiarrhoika sowie zur Regulation der Darmflora eingesetzt werden. Probiotische Produkte enthalten einzelne Bakterienstämme oder die Kombination verschiedener Stämme, wie zum Beispiel Laktobazillen und Bifidobakterien (34). Diese probiotischen Bakterien sollen im Darm pathogene Bakterien verdrängen und das bestehende Darmmikrobiom ergänzen.

Da Depressionen mit einem veränderten Darmmikrobiom in Zusammenhang stehen (6), wurde der Ansatz einer Darmmikrobiom-orientierten Therapie mit Probiotika entwickelt. Verschiedene Interventionsstudien haben die Wirkung von Probiotika auf depressive Symptome untersucht. Dabei zeigten etwa zwei Drittel der Studien positive Effekte der Probiotika im Vergleich zu Placebo (35). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die Studien verschiedene Studienpopulationen untersuchten und nur wenige Studien mit klinischen Stichproben durchgeführt wurden. Da vor allem bei Personen mit mittleren oder starken depressiven Symptomen Effekte von Probiotika gezeigt werden konnten und weniger bei jenen mit leichter Symptomausprägung, besteht die Annahme, dass die Wirkung von Probiotika von der Symptomausprägung abhängig ist (36). Bei Patienten mit Depressionen könnten Probiotika als Supplement zur bestehenden Therapie gegeben werden. Dieser Ansatz wird mit einer früheren Studie untermauert, bei der depressive Patienten neben Probiotika keine Antidepressiva nahmen. In dieser Studie konnte nach einer 8-wöchigen Intervention keine Überlegenheit von Probiotika gegenüber Placebo gezeigt werden (37).

Neben möglichen Effekten auf klinische Symptome wurden in einigen Studien auch Veränderungen von biologischen Faktoren untersucht. Dabei konnten Veränderungen in Gehirnfunktionen durch Probiotika gezeigt werden, wie zum Beispiel eine reduzierte Amygdalareaktivität auf emotionale Stimuli bei Patienten mit Reizdarmsyndrom und depressiven sowie Angstsymptomen (38). Derzeit ist noch nicht geklärt, mit welchen Veränderungen im Darmmikrobiom die Einnahme von Probiotika einhergeht. Einige Studien konnten keine signifikanten Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmbakterien nachweisen (38, 39). Mit weiteren Analysen konnten jedoch spezifischere Veränderungen, wie zum Beispiel in den Metaboliten der Darmbakterien, durch Probiotika gezeigt werden.

Da weiterhin viele Fragen in Bezug auf die Mechanismen und die Effektivität von Probiotika bei Depressionen offen sind, wird zurzeit an den Universitären Psychiatrischen Kliniken (UPK) Basel eine Studie mit stationären depressiven Patienten durchgeführt. Über einen Zeitraum von vier Wochen erhalten Patienten entweder ein Probiotika- oder ein Placebo-

Kasten 2:
**Überblick über verschiedene mögliche Ansätze,
 um die Darm-Hirn-Achse zu manipulieren**

	Beispiele	Studien zu Depression
Präbiotika	Inulin Fructooligosaccharide (FOS) Galactooligosaccharide (GOS)	Wenige Studien, erste Hinweise auf Effekt in Affekt und Kognition (50, 51)
Probiotika	Laktobazillen Bifidobakterien: Bifidobacterium longum	Starke Hinweise auf einen positiven Effekt auf depressive Symptome durch Interventionsstudien, Reviews, Metaanalysen (35, 36)
Postbiotika	Kurzkettige Fettsäuren: Butyrat, Acetat, Propionat	Antidepressiver und anxiolytischer Effekt im Tiermodell, keine Interventionsstudie beim Menschen bisher (32)
FMT	Gesamte Mikrobiota eines gesunden Spenders via Kapseln oder Kolonoskopie	Pilotstudien zeigen positive Effekte auf depressive Symptome (45) und Lebensqualität (46) bei Patienten mit Reizdarmsyndrom

präparat. Neben der Erhebung von klinischen Parametern wie depressiven Symptomen sollen mit Stuhl-, Blut- und Speichelproben sowie bildgebenden Methoden die Darm-Hirn-Achse und deren Veränderungen über den Interventionszeitraum und darüber hinaus untersucht werden.

FMT

Eine direkte Möglichkeit der Darmmanipulation stellt die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) dar. Bei FMT wird die Darmflora eines Individuums in den Magen-Darm-Trakt eines anderen Individuums transferiert (40). FMT wird bereits mit

Erfolg zur Behandlung bei Darminfektionen, wie der rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektion, eingesetzt (41, 42). Weiter gibt es Hinweise darauf, dass FMT beim Reizdarmsyndrom zu einer Verbesserung der Symptome führen kann (43). Viele Patienten mit einem Reizdarmsyndrom leiden zudem unter depressiver Symptomatik, wobei fast 30 Prozent der Reizdarmsyndrompatienten eine depressive Episode erleben (44). Reizdarmstudien konnten zudem zeigen, dass FMT nicht nur zu einer Reduktion der gastrointestinalen, sondern auch der depressiven Symptomatik führen kann (45). Ebenso verbesserte FMT

die Lebensqualität der Patienten (46). Anhand der oben beschriebenen Erkenntnisse kann angenommen werden, dass FMT als Zusatzbehandlung zur Linderung depressiver Symptome beitragen kann. Nach unserem aktuellen Wissensstand existiert jedoch bis jetzt keine randomisiert kontrollierte Studie zur Untersuchung von FMT bei depressiven Patienten. Für die Anwendung von FMT bedarf es einer umfangreichen Voruntersuchung eines gesunden Spenders, dessen Stuhl anschließend in den Körper einer erkrankten Person übertragen wird (47). Studien und Stuhlbanken verfolgen daher ein striktes Screening, das laufend aktualisiert und optimiert werden muss. Das Prozedere für Spender variiert zwar zwischen den verschiedenen Institutionen, wird jedoch jeweils durch eine externe Stelle kontrolliert. Allerdings gelten bestimmte Aufnahme- und Ausschlusskriterien. So führen beispielsweise Krankengeschichten (z. B. Reizdarmsyndrom oder maligne Erkrankung), die Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Antibiotika) oder das Reisen in bestimmte Länder zum Ausschluss (48). Eine Reihe von Labortests wird durchgeführt, um diverse Faktoren und Krankheitserreger auszuschließen. Dadurch wird insgesamt ein breites Feld abgedeckt, vom Blutstatus und serologischen Bild bis zur mikrobiellen Untersuchung des Stuhls auf bestimmte Viren und Bakterien (z. B. Escherichia coli) (48). Um beispielsweise bei der Stuhlbank OpenBiome (www.openbiome.org/) Stuhl zu spenden, müssen potenzielle Stuhlspenders zwischen 18 und 50 Jahre alt und in der Lage sein, während 60 Tagen mindestens dreimal pro Woche Stuhl zu spenden. Nach einem umfangreichen Gesundheitsfragebogen folgen ein klinisches Interview mit Fragen zur Gesundheits- und Krankheitsgeschichte, eine Vitalparametermessung sowie die Entnahme von Blut- und Stuhlproben. Daraufhin wird während 60 Tagen regelmässig Stuhl abgegeben. Danach erfolgt wieder eine umfassende gesundheitliche Überprüfung. Wenn diese bestanden ist, wird der gespendete Stuhl für eine FMT verwendet.

MERKPUNKTE:

- ✓ Die Depression ist eine der häufigsten psychischen Erkrankungen und führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Wirksamkeit bisheriger Behandlungsmethoden ist jedoch unzureichend, und Ansatzpunkte für neue Therapien werden dringend gebraucht.
- ✓ Die Darm-Hirn-Achse, die die Interaktion von peripheren intestinalen Funktionen und Gehirnfunktionen sowie Verhalten beschreibt, bietet einen neuen vielversprechenden Therapieansatz bei Depressionen, da die Darmflora wesentliche neuropsychologische Prozesse steuert, die bei Depression betroffen sind.
- ✓ Wesentliche Kommunikationswege der Darm-Hirn-Achse sind der Vagusnerv, das Immunsystem, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und kurzfettige Fettsäuren (Kasten 1). Über diese Wege kann der Darm sowohl direkt als auch indirekt mit dem Gehirn interagieren und wesentlichen Einfluss auf das Verhalten nehmen.
- ✓ Obwohl die genauen Mechanismen der Kommunikation zwischen Darm und Gehirn noch nicht vollständig verstanden sind, weisen Studien auf ein grosses Potenzial von Darmmanipulationen als Therapieansatz bei Depression hin (Kasten 2). So konnten verschiedene Interventionsstudien eine Verbesserung der depressiven Symptome durch den Einsatz von Probiotika nachweisen, wobei man annimmt, dass die Wirksamkeit probiotischer Interventionen von der Symptomausprägung abhängig ist.
- ✓ Eine direkte Darmmanipulation ermöglicht die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT), bei der der Stuhl und damit die Darmflora eines Individuums in den Darm eines anderen Individuums transplantiert wird. Erkenntnisse im Zusammenhang mit FMT-Behandlungen bei Reizdarm weisen darauf hin, dass eine FMT auch depressive Symptome positiv beeinflusst. Allerdings fehlen hier noch klinische Studien mit depressiven Patienten, die den Zusammenhang belegen.

Der Stuhl kann frisch, gefroren oder in Form von Kapseln für die Transplantation verwendet werden. Die Übertragung findet entweder über eine Koloskopie oder oral beziehungsweise nasal statt (41, 42). Zurzeit wird rege darüber diskutiert, welche Übertragungsvariante effektiver ist, wie viel Stuhl übertragen werden soll, ob eine Einmaldosis ausreicht und ob es Stuhl von verschiedenen Spendern oder doch eher von einem (Super-)Spender sein soll (49). Die Übertragungsvariante, die Menge, die Häufigkeit sowie die Wahl des Spenders beziehungsweise der Spender können einen Einfluss auf die Wirksamkeit von FMT haben. Beispielsweise zeigte eine aktuelle Studie, dass der Effekt von FMT dosisabhängig ist (46).

Leider gibt es immer wieder Meldungen von schwerwiegenden Nebenwirkungen nach FMT, die auf bestimmte Bakterien zurückzuführen sind (48). Es handelt sich dabei meist um Bakterien, die zu Infektionen führen können (48). Solche Berichte zeigen die absolute Notwendigkeit eines umfangreichen und genauen Screenings und einer sorgfältigen Auswahl der Spender sowie auch der Patienten, die FMT erhalten sollen. Bis heute ist noch nicht ganz klar, wie sich ein gesundheitsförderndes Darmmikrobiom genau zusammensetzt. Um dieser Schwierigkeit gerecht zu werden und die Sicherheit der Patienten gewährleisten zu können, bedarf es weiterer Forschung. Studien, welche die Defizite der Darmflora kranker Menschen sowie die positiven Aspekte des Darmmikrobioms untersuchen, werden unser Wissen über ein gesundheitsförderndes Darmmikrobiom und die Mechanismen der Darm-Hirn-Achse erweitern. Im Idealfall könnte das sogar dazu führen, dass fäkale Mikrobiotakapseln im Labor produziert werden. Dadurch wären adäquate Sicherheitskontrollen, Rückverfolgungen und eine erhebliche FMT-Produktion möglich (49).

Fazit und Ausblick

Das Konzept der Darm-Hirn-Achse gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Behandlung von Depressionen. Die vielseitigen Kommunikationswege innerhalb der Darm-Hirn-Achse liefern diverse Ansatzpunkte für neue Behandlungsformen. Erste klinische Studien weisen auf das grosse Potenzial der Manipulation des Mikrobioms im Darm hin. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um die bakteriellen Veränderungen bei depressiven Patienten besser zu verstehen und gezielte mikrobielle Therapien entwickeln und testen zu können. **X**

Korrespondenzadresse:

PD Dr. sc. Nat. André Schmidt
Research Group Leader
Neuropsychiatry and Brain Imaging
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Wilhelm-Klein-Strasse 27, 4002 Basel
E-Mail: andre.schmidt@unibas.ch

Dieser Artikel erschien zuerst in «Psychiatrie + Neurologie» 1/21.
Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung.

Referenzen:

- James SL et al.: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
- Whiteford HA et al.: Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-1586.
- Rush AJ et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917.
- Cryan JF et al.: Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-712.
- Kennedy PJ et al.: Gut memories: Towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):310-340.
- Jiang HY et al.: Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-194.
- Valles-Colomer M et al.: The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623-632.
- Zheng P et al.: Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):786-796.
- Kelly JR et al.: Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016;82:109-118.
- Valdes AM et al.: Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179.
- Marchesi JR et al.: The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015;3.
- Cryan JF et al.: The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.
- Fulling C et al.: Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus. *Neuron*. 2019;101(6):998-1002.
- Bonaz B et al.: The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018;12:49.
- Groves DA et al.: Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(3):493-500.
- Kral JG: Behavioral effects of vagotomy in humans. *J Auton Nerv Syst*. 1983;9(1):273-281.
- Breit S et al.: Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:44.
- Schluter J et al.: The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. *Nature*. 2020 Nov 25. doi: 10.1038/s41586-020-2971-8.
- Braniste V et al.: The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Translat Med*. 2014;6(263):263ra158.
- Kelly JR et al.: Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392.
- Smith CJ et al.: Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(8):G793-G802.
- Sudo N et al.: Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(1):263-275.
- Jang HM et al.: Immobilization stress-induced Escherichia coli causes anxiety by inducing NF-kappa B activation through gut microbiota disturbance. *Sci Rep*. 2018;8:13897.
- Dinan TG et al.: Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: Plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology*. 2006;130(2):304-311.
- Dalile B et al.: The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461-478.
- Wu M et al.: Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):350.
- Skonieczna-Zydecka K et al.: Faecal short chain fatty acids profile is changed in polish depressive women. *Nutrients*. 2018;10(12):1939.
- van de Wouwe M et al.: Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol*. 2018;596(20):4923-4944.
- Sampson TR et al.: Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-1480.

30. MacFabe DF et al.: Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: Possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res.* 2007;176(1):149-169.
31. Wu GD et al.: Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105-108.
32. Mörkl S et al.: Psychobiotics: biotherapeutics for positive mental health. *The Oxford Handbook of the Microbiome-Gut-Brain Axis.* 2020. DOI: 10.1093/oxfordhb/9780190931544.013.7
33. Bindels LB et al.: Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(5):303-310.
34. Markowiak P et al.: Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021.
35. Nadeem I et al.: Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73(4):154-162.
36. Ng QX et al.: A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2018;228:13-19.
37. Romijn AR et al.: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(8):810-21.
38. Pinto-Sanchez MI et al.: Probiotic *bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448-459.e8.
39. Wieers G et al.: How probiotics affect the microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:454.
40. Ooijevaar RE et al.: Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation. *Ann Rev Med.* 2019;70:335-351.
41. Lee CH et al.: Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(2):142-149.
42. Kao D et al.: Effect of oral capsule-vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *clostridium difficile* infection a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(20):1985-1993.
43. Johnsen PH et al.: Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(1):17-24.
44. Kawoos Y et al.: Psychiatric co-morbidity in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center in northern india. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(4):555-560.
45. Kurokawa S et al.: The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord.* 2018;235:506-512.
46. El-Salhy M et al.: Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 2020;69(5):859-867.
47. Barnes D et al.: Donor considerations in fecal microbiota transplantation. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(3):10. doi: 10.1007/s11894-017-0548-y.
48. DeFilipp Z et al.: Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2043-2050.
49. Barbara G et al.: Faecal microbial transplantation in IBS: ready for prime time? *Gut.* 2020;69(5):795-796.
50. Desmedt O et al.: Effects of prebiotics on affect and cognition in human intervention studies. *Nutrition Rev.* 2019;77(2):81-95.
51. Liu XF et al.: Modulation of gut microbiota brain axis by probiotics, prebiotics, and Diet. *J Agric Food Chem.* 2015;63(36):7885-7895.