

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

Die Auswirkungen von Probiotika auf die mentale Gesundheit bei gesunden Erwachsenen: Ergebnisse einer randomisiert-kontrollierten, doppelverblindeten Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jessica Nicole Köcher
aus Hamburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 22.06.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jürgen Gallinat

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Henning Wege

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung und Arbeitshypothese.....	1
2. Einleitung	2
2.1. Das Probiotikum.....	3
2.1.1. Definition.....	3
2.1.2. Einsatzgebiete von Probiotika.....	4
2.2. Der Darm.....	6
2.2.1. Anatomie und Funktionen des Darms.....	6
2.2.2. Die menschliche Darmflora	7
2.3. Die Darm-Hirn-Achse	9
2.4. Psychische Symptome	11
2.4.1. Depressivität und depressive Störungen	11
2.4.2. Angst und Angststörungen.....	15
2.4.3. Stress.....	17
2.4.4. Subklinische Symptomatik.....	20
2.5. Psychotroper Wirkmechanismus von Probiotika	22
2.5.1. Depression.....	23
2.5.2. Angststörung.....	24
2.5.3. Stress.....	25
3. Material und Methoden	26
3.1. Studiendesign.....	27
3.1.1. Ethische Aspekte der Studie.....	27
3.1.2. Datenschutzrechtliche Aspekte der Studie	28
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	29
3.3. Rekrutierung.....	30
3.3.1. Screening.....	31
3.3.2. Telefonisches Interview	31
3.4. Ablauf der Studie	32
3.4.1. Probiotikum vs. Placebo	33
3.5. Datenerhebung.....	34
3.5.1. BSI – Brief Symptom Inventory	34
3.5.2. BDI-II – Beck Depression Inventory-II Revision	35
3.5.1. STADI – State-Trait-Anxiety-Depression Inventory.....	37
3.5.2. PSS-10 – Perceived Stress Scale.....	38
3.5.3. TICS – Trier Inventory for the Assessment of chronic stress	38

3.6. Statistische Verfahren	39
4. Ergebnisse	42
4.1. Beschreibung der Stichprobe	42
4.2. Prüfung der Voraussetzungen für parametrische Testverfahren	43
4.3. Baseline- Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe.	44
4.3.1. Ableitung von Kovariaten	46
4.4. Überprüfung der H1-Hypothese mittels multivariater Varianzanalyse mit Messwiederholungen	46
4.5. Explorative post-hoc Analyse der einzelnen Fragebögen mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholungen	47
5. Diskussion	55
5.1. Auswirkungen von Probiotika auf die mentale Gesundheit.....	55
5.2. Auswirkungen von Probiotika auf depressive Symptome.....	59
5.3. Auswirkungen von Probiotika auf Angstsymptome.....	62
5.4. Auswirkungen von Probiotika auf Stress	63
5.5. Limitationen	64
5.6. Klinische Implikationen	66
6. Zusammenfassung	69
7. Abkürzungsverzeichnis	71
8. Literaturverzeichnis.....	73
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	82
10. Anhang	83
11. Danksagung.....	92
12. Lebenslauf	93
13. Eidesstattliche Versicherung.....	94

1. Fragestellung und Arbeitshypothese

Probiotika rückten in den vergangenen Jahren vermehrt in den Fokus der Forschung, da sie in unterschiedlichsten Einsatzgebieten vielversprechende Ergebnisse erzielen konnten. Allgemein wird den Probiotika eine positive Wirkung auf die menschliche Gesundheit und das Immunsystem zugeschrieben. Die Einnahme von Probiotika führt zu einer Modifizierung der menschlichen Darmflora. Die im Darm lebenden Bakterien, das sogenannte intestinale Mikrobiom, scheint einen Einfluss auf Faktoren der Darm-Hirn-Achse zu haben, die wiederum zu Veränderungen des Wohlbefindens der Menschen führen können. Ein aufbegehrendes Forschungsgebiet ist die Wirkung von Probiotika auf die mentale Gesundheit. Weltweit spielen psychische Erkrankungen, wie beispielsweise Angststörungen und Depressionen, vor allem in industrialisierten Nationen eine immer bedeutendere Rolle. Es zeichnen sich wachsende Prävalenzen ab und auch die Arbeitsunfähigkeiten aufgrund von psychischen Erkrankungen stiegen in den letzten Jahren weiter an. Auch Stress, als bedeutender Risikofaktor für die Entstehungen von psychischen Störungsbildern, scheint in unserer heutigen Gesellschaft vermehrt aufzutreten.

Es stellt sich die Frage, inwieweit Probiotika einen zusätzlichen positiven Nutzen auf die mentale Gesundheit bei gesunden Erwachsenen haben. Führt die Einnahme von Probiotika zu einer Verbesserung von subklinisch depressiven Symptomen, Angstsymptomen und Stresssymptomen in dieser Population?

Aus diesen Überlegungen lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

H1-Hypothese: Eine 28-tägige Einnahme des Probiotikums (vs. Placebo) führt zu einer Verbesserung des psychischen Wohlbefindens, insbesondere der depressiven Symptomkomplexe, der Angstsymptome und der Stresssymptome bei ansonsten gesunden Erwachsenen ohne eine psychiatrische Diagnose.

H0-Hypothese: Eine 28-tägige Einnahme des Probiotikums (vs. Placebo) führt zu keiner Veränderung des psychischen Wohlbefindens, insbesondere der depressiven Symptomkomplexe, der Angstsymptome und der Stresssymptome, bei ansonsten gesunden Erwachsenen ohne eine psychiatrische Diagnose.

2. Einleitung

Depressionen und Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit und gehen mit einer verminderten Lebensqualität einher (Spijker u. a. 2004). Stress stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung von zahlreichen psychischen Erkrankungen, wie auch Depressionen und Angststörungen, dar (Möller u. a. 2009). In unserer heutigen Gesellschaft ist Stress weit verbreitet. Stress-modulierende Praktiken und niederschwellige Interventionen sind daher von hohem gesellschaftlichem Stellenwert.

Doch auch gesunde Erwachsene, welche unter subklinischen depressiven Symptomen oder Angstsymptomen oder einem hohen Stresslevel leiden, können in der Funktionalität im Alltag eingeschränkt sein (McKean u. a. 2017).

Wie bereits seit der Antike bekannt ist, ist die mentale Gesundheit eng mit der physischen Gesundheit verbunden (*Mens sana in corpore sano*). Ein Beispiel dafür ist die hohe Komorbidität zwischen Magen-Darm-Erkrankungen und psychischen Erkrankungen (Forsythe u. a. 2010). In den letzten Jahren wurde besonders die bidirektionale Verbindung zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem Gehirn, die sogenannte Darm-Hirn-Achse, und deren Auswirkungen auf die mentale Gesundheit erforscht. Es stellte sich heraus, dass die im Darm lebenden Bakterien, das intestinale Mikrobiom, einen Einfluss auf Faktoren der Darm-Hirn-Achse haben (Romijn u. a. 2008). In diesem Zusammenhang rückten Probiotika, welche die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms positiv beeinflussen und bereits mit Erfolg bei gastrointestinalen Erkrankungen eingesetzt wurden, in den Fokus. In präklinischen Studien konnten Probiotika die Darm-Hirn-Achse positiv beeinflussen und es konnte ein Effekt auf psychische Symptome, wie Ängstlichkeit und Depressivität, nachgewiesen werden (Foster und McVey Neufeld 2013). Ferner konnte in klinischen Studien durch eine Probiotikasupplementierung ein Effekt auf das psychische Wohlbefinden und insbesondere auf depressive Symptome gezeigt werden (Abhari und Hosseini 2018).

Doch welchen Einfluss kann die Einnahme von Probiotika auf die mentale Gesundheit haben? Können Probiotika depressive Symptome, Ängstlichkeit und Stress nachweislich reduzieren? Haben gesunde Erwachsene einen zusätzlichen Nutzen von einer Probiotikasupplementierung? Diese Fragen sollen an Hand der vorliegenden Doktorarbeit beantwortet werden.

2.1. Das Probiotikum

Im folgenden Kapitel liegt das Hauptaugenmerk auf dem Probiotikum. Es wird zunächst die Definition von Probiotika dargelegt und im nächsten Schritt wird der aktuelle Forschungsstand von unterschiedlichen Einsatzgebieten der Probiotika thematisiert.

2.1.1. Definition

Nach der derzeitigen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind Probiotika „lebende Mikroorganismen, die dem Wirtsorganismus, wenn sie in ausreichender Menge verabreicht werden, einen positiven gesundheitlichen Nutzen bringen“ (WHO/FAO, 2001). Sie verbessern die Funktionalität der menschlichen Verdauung und des Immunsystems. Die bekanntesten Vertreter der Probiotika sind Laktobazillen, Bifidobakterien und Enterokokken.

Die Wirkmechanismen sind vielfältig und auf molekularer Ebene komplex. Eine wichtige Funktion von Probiotika ist die Herstellung des Gleichgewichts der Darmflora und die Verbesserung der Epithelbarrierefunktion des Darms gegenüber Pathogenen. Unter anderem wirken Probiotika aber auch über eine Modulation des gastrointestinalen Immunsystems, Produktion von antimikrobiellen Wirkstoffen und über eine Verbesserung der Verdauung und Absorption von Nahrungsbestandteilen (Fioramonti u. a. 2003; Bischoff und Köchling 2012).

Als Nahrungsergänzungsmittel sind Probiotika beispielsweise in Pulver- oder in Kapselform frei verkäuflich. Sie werden vor allem als Prävention oder Therapie von gastrointestinalen Beschwerden eingesetzt (Goossens u. a. 2003). Zudem gibt es zahlreiche Lebensmittel, denen Probiotika hinzugefügt werden. Ein Beispiel dafür sind Joghurts, die als verdauungs- und gesundheitsfördernd beworben werden. Die probiotischen Nahrungsmittel werden heutzutage als „Functional Food“ bezeichnet, da sie neben der Funktion als Nahrungsmittel zusätzlich den Zweck erfüllen sollen, die Verdauung, beziehungsweise die Gesundheit zu fördern. Probiotika kommen auch natürlicherweise in Nahrungsmitteln vor. Vor allem fermentierte Lebensmittel, wie beispielsweise Sauerkraut, Kefir und Joghurt, sowie Rohkost, wie Nüsse, Samen und Gemüse enthalten Probiotika.

2.1.2. Einsatzgebiete von Probiotika

Probiotika werden hauptsächlich zur Prävention oder Therapie von gastrointestinalen Beschwerden eingesetzt (Goossens u. a. 2003; Sullivan und Nord 2005). Vor allem im Rahmen einer oralen Antibiotikatherapie, durch die nicht nur die jeweiligen Krankheitserreger beseitigt werden, sondern auch die Bakterien der natürlichen Darmflora, werden Probiotika zur Regeneration der geschädigten Darmflora eingesetzt (Szajewska und Kołodziej 2015). Das Ungleichgewicht zugunsten opportunistischer und pathogener Mikroorganismen kann zu Diarrhoe und zur Entstehung von Pathologien führen (Gareau u. a. 2010). Eine Funktion der Probiotika ist es, das Gleichgewicht der Darmflora wiederherzustellen.

Zahlreiche Studien zeigen vielversprechende und vor allem präventive Effekte durch die Einnahme von Probiotika bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Marteau u. a. 2009), beim Reizdarmsyndrom (Quigley 2008; Moayyedi u. a. 2010), bei Antibiotika-assozierter-Diarröhö (Jones 2010) und Clostridium-difficile Infektionen (Lau und Chamberlain 2016), bei Helicobacter Pylori Infektionen (Qureshi u. a. 2019) und bei Laktoseintoleranz (Oak und Jha 2018).

Zudem gibt es Studien, die sich mit Auswirkungen auf das Immunsystem und entzündliche Krankheitsbilder beschäftigen. Probiotika haben immunmodulierende Effekte, beispielsweise über die Stabilisierung der Epithelbarriere des Darms und über die Modulation der Sekretion von Immunglobulinen (IgA, Immunglobulin A) oder antiinflammatorischen Zytokinen, wie beispielsweise TNF- α (Tumor Nekrose Faktor- α) oder IL-6 (Interleukin-6) (La Fata u. a. 2018). Die Immunmodulation scheint positive Auswirkungen auf die Prävention von Erkrankungen des allergischen Formkreises zu haben (Tang u. a. 2015; Dargahi u. a. 2019).

Ein Beispiel dafür ist der präventive Einsatz bei Atrophischer Dermatitis (Panduru u. a. 2015). Es gibt neuere Metaanalysen, die Probiotika einen nützlichen präventiven Effekt auf beispielsweise akute Infektionen der oberen Atemwege (Hao u. a. 2015) zuschreiben. Jedoch zeigen einige Studien auch die Ineffektivität von Probiotika, beispielsweise auf die Prävention von Harnwegsinfekten (Schwenger u. a. 2015).

Des Weiteren wird die Wirkung von Probiotika auf Übergewicht erforscht. Die Modulation der Zusammensetzung der Darmflora könnte ein neuer Ansatzpunkt für die Therapie und Prävention von Übergewicht sein (Mazloom u. a. 2019), da durch einen veränderten Metabolismus das Körpergewicht beeinflusst werden kann (Mekkes u. a. 2014). Jedoch wird dieses Thema kontrovers diskutiert.

In den vergangenen Jahrzehnten ist die Forschung über die Auswirkung von Probiotika als neuer Therapie- oder Präventionsansatz für psychiatrische Störungsbilder und Symptomkomplexe in den Fokus gerückt. Neuste Studien deuten darauf hin, dass Probiotika eine Rolle für die Abschwächung depressiver Symptome bei Menschen mit diagnostizierter Depression spielen können (Wallace und Milev 2017; Wallace u. a. 2019). Des Weiteren konnte eine Linderung von Depressivität, Ängstlichkeit und Stress bei gesunden Erwachsenen festgestellt werden (Foster und McVey Neufeld 2013; Pirbaglou u. a. 2016).

Es ist zu erwähnen, dass es bei allen zuvor erwähnten Krankheitsbildern in der Literatur Hinweise darauf gibt, dass Probiotika positive Auswirkungen haben können. Jedoch ist hervorzuheben, dass diese Ergebnisse teilweise kontrovers diskutiert werden und es zudem Studien gibt, die keinen Nutzen von Probiotika nachweisen konnten. Einige Wissenschaftler setzen die Einnahme von Probiotika sogar mit negativen Effekten in Verbindung. Rao u. a. führt abdominelle Symptomatik, wie Blähungen und Völlegefühl, sowie darüber hinaus kognitive Dysfunktionen (eng. brain foginess), wozu unter anderem Konzentrationsstörungen, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, geistige Verwirrung oder eine Beeinträchtigung des Urteilsvermögens zählen, auf eine Probiotikaeinnahme zurück (Rao u. a. 2018).

Jedoch überwiegen die positiven Effekte deutlich und auch die WHO geht aktuell nicht von einer gesundheitlichen Gefährdung durch die Einnahme von Probiotika aus (WHO/FAO, 2001).

2.2. Der Darm

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Anatomie, den nervalen und immunologischen Komponenten und den Funktionen des Darms, sowie mit der menschlichen Darmflora. Dieses Kapitel wurde eingefügt, da es das grundlegende Wissen über die zuvor genannten Aspekte vermittelt und dieses wiederum die Grundlage für das Verständnis über die potentiellen Wirkmechanismen von Probiotika darstellt.

2.2.1. Anatomie und Funktionen des Darms

Der Gastrointestinaltrakt kann in einen oberen und unteren Abschnitt unterteilt werden. Der obere Gastrointestinaltrakt umfasst den Ösophagus, den Magen und das Duodenum. Zum unteren Gastrointestinaltrakt gehört der Dünndarm (Jejunum und Ileum) und der Dickdarm (Zäkum, Kolon und Rektum).

Insgesamt hat der Darm eines Erwachsenen eine Länge von etwa 5 bis 7 Meter und aufaddiert eine Schleimhautoberfläche von etwa 200 bis 450m².

Die Darmwand zeigt einen dreischichtigen Aufbau. Die Mukosa kleidet die Innenseite des Darms aus. Darunter befindet sich die Submukosa, eine Bindegewebsschicht mit Lymph- und Blutgefäßen, die wiederum von einer Muskelschicht, der Muscularis, umgeben wird. Von außen wird der Darm durch Bindegewebe (Tunica Adventitia oder Tunica Serosa) abgegrenzt (Lippert und Deller 2011).

In der Darmwand sind komplexe Nervenflechte eingebettet: der Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) und der Plexus submucosus (Meissner-Plexus). Diese Nervenflechte sind die Hauptkomponenten des enterischen Nervensystems und sie haben einen starken Einfluss auf den Verdauungsprozess und die Darmmotilität (Furness 2012). Das enterische Nervensystem besteht aus ungefähr 500 Millionen Neuronen (Furness 2007). Es wird durch das autonome Nervensystem, den Sympathikus und Parasympathikus, beeinflusst.

Der Darm hat auch eine immunologische Komponente. Das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe (engl.: Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT) besteht aus Immunzellen und solitären Lymphfollikeln (Peyer-Plaques), die sich in der Mukosa

und Submukosa des Darms befinden. Das GALT ist immerzu mit der physiologischen Darmflora konfrontiert und sorgt für die Sicherstellung des Gleichgewichts zwischen Toleranz der konsensalen Bakterien und Abwehr von Pathogenen (Furness u. a. 1999).

Jeder Abschnitt des Gastrointestinaltrakts hat unterschiedliche Funktionen und Charakteristika. Der Magen hat aufgrund der dort produzierten Magensäure einen niedrigen pH-Wert. Dieser ist unter anderem für die Aufspaltung von Nahrungsbestandteilen, wie Proteinen und Fetten, von Nutzen. Im Duodenum und Dünndarm findet hauptsächlich die Neutralisation des sauren Chymus, sowie die weitere enzymatische Nahrungsaufspaltung und die darauffolgende Resorption der Nährstoffe statt. Im Dickdarm wird der dünnflüssige Chymus durch die Resorption von Wasser eingedickt. Durch die Besiedlung des Dickdarms mit Bakterien, können Nahrungsbestandteile weiter aufgeschlossen werden, wobei Gase und kurzkettige freie Fettsäuren entstehen (Aumüller u. a. 2010).

2.2.2. Die menschliche Darmflora

Die Darmflora, oder auch intestinale Mikrobiota, bezeichnet die Gesamtheit der im Darm lebenden Mikroorganismen, wobei es sich in erster Linie um Bakterien handelt. Als intestinales Mikrobiom wird die genetische Vielfalt, also das Genom der im Darm lebenden Bakterien bezeichnet. Der Darm ist mit über 1000 verschiedenen Bakterienspezies besiedelt (Gill u. a. 2006), wobei sich die Mehrzahl der Bakterien im Dickdarm befinden. Insgesamt befinden sich im Darm ungefähr 10^{14} - 10^{15} Bakterien, was etwa dem 10- bis 100-fachen der Zellen im Körper (10^{13}) entspricht (Ley u. a. 2006). Die Bakterien machen etwa 1-2 kg des menschlichen Körpergewichts aus. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Enterobakterien (insbesondere *Escherichia Coli*), Enterokokken, Bazillen und *Bacteroides*.

Die Kolonisation des Darms beginnt direkt nach der Geburt. In den ersten zwei Lebensjahren ist das intestinale Mikrobiom instabil und es werden wichtige Veränderungen der Zusammensetzung vollzogen (Braune 2012). Einflussfaktoren sind unter anderem die Art der Geburt, die Art der Ernährung (Muttermilch oder Ersatzsäuglingsnahrung), Krankheiten des Säuglings (Braune 2012), weitere

Umweltfaktoren und die Reifung des Immunsystems und des GALT (Arrieta u. a. 2014). Ungefähr ab dem dritten Lebensjahr kommt es zu einer Stabilisierung des intestinalen Mikrobioms, welches über das Jugend- und Erwachsenenalter annähert konstant bleibt (Mohajeri u. a. 2018).

Das intestinale Mikrobiom eines Erwachsenen kann laut einer Studie in drei Darmtypen, auch Enterotypen genannt, klassifiziert werden (Arumugam u. a. 2011). Diese Klassifizierung richtet sich nach der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms, beziehungsweise nach dem in der Darmflora überwiegenden Bakterienstamm. Beim Enterotyp 1 dominiert die Bakteriengattung *Bacteroides*, welche gemeinsam mit anderen Bakterienarten eine spezifische Darmflora bildet. Enterotyp 2 wird von *Prevotella*-Bakterien dominiert. Dieser Enterotyp wird häufig bei Vegetariern vorgefunden. Der am häufigsten vorzufindende Enterotyp ist der Enterotyp 3, bei dem *Ruminococcus*-Bakterien vorherrschen. Bislang ist unklar, durch welche Faktoren die Klassifizierung bestimmt wird, jedoch ist die Unterteilung in diese drei Enterotypen unabhängig von Geschlecht, Alter oder Herkunft vorherrschend.

Die Diversität der Darmflora und des Mikrobioms lässt sich durch unterschiedliche Faktoren beeinflussen. Die Zusammensetzung der im Darm lebenden Mikroorganismen von jedem Menschen ist zu etwa einem Drittel ähnlich und zu etwa zwei Dritteln individuell (Qin u. a. 2010). Einen Einfluss auf die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms haben unter anderem Umweltfaktoren, wie zum Beispiel die Ernährung (Liu u. a. 2015) und Sport (Forsythe u. a. 2010), sowie entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und die Einnahme von Antibiotika (Nicholson u. a. 2012) und auch Probiotika (Kruis u. a. 2008). Mit zunehmendem Lebensalter weist das intestinale Mikrobiom tendenziell eine geringere Diversität auf (Claesson u. a. 2011). Dies liegt unter anderem darin begründet, dass es mit zunehmendem Alter häufiger zu Mangelernährungszuständen oder zu chronischen Erkrankungen kommt.

Zu den Hauptaufgaben der intestinalen Mikrobiota gehört erstens die Verteidigung gegenüber pathogener Kolonisation beispielsweise mittels Produktion von antimikrobiellen Substanzen, zweitens die Stärkung der intestinalen Epithelbarriere

und Induktion von sekretorischen Immunglobulinen (IgA), um das Eindringen der Bakterien in die Zellen zu verhindern und drittens die Metabolisierung und Absorption von für den Menschen unverdaulichen Nährstoffen (Wang und Kasper, 2014). Zudem hat die intestinale Mikrobiota einen Effekt auf die Reifung und Funktionalität des Immunsystems der Menschen (Wang und Kasper 2014). Kommt es zu einer Dysbiose, also zu einem Ungleichgewicht der Darmflora, kann dies eine chronische intestinale Inflammation zufolge haben. Dies ist beispielsweise beim Reizdarmsyndrom der Fall (Collins u. a. 2009).

Zudem kann das Ungleichgewicht der bakteriellen Besiedlung des Darms zu schwerwiegenden Krankheiten führen. Ein Beispiel dafür ist die Pseudomembranöse Colitis, die durch eine Überwucherung des Clostridium difficile nach einer Antibiotikaeinnahme ausgelöst wird (Loeschke, 1980).

2.3. Die Darm-Hirn-Achse

Dieses Kapitel beschreibt die Komponenten der sogenannten Darm-Hirn-Achse, welche eine wichtige Rolle für die potentielle Wirkung von Probiotika und die mögliche Beeinflussung des psychischen Wohlbefindens spielt.

Die Darm-Hirn-Achse (engl. gut-brain-axis) beschreibt das Phänomen einer bidirektionalen Verbindung zwischen dem Darm und dem Gehirn. Die Kommunikation zwischen Darm und Gehirn findet über mehrere Wege statt. Involviert in diese Kommunikation sind das autonome Nervensystem, das enterische Nervensystem, das neuroendokrine System und das Immunsystem (Foster und McVey Neufeld 2013).

In zahlreichen präklinischen Studien konnte die Verbindung zwischen dem Darm und dem Gehirn gezeigt werden und der Einfluss des Mikrobioms auf die Darm-Hirn-Achse wurde weiter erforscht.

Der Gastrointestinaltrakt erhält regulatorische Signale vom ZNS und umgekehrt (Wang und Kasper 2014). Die Darmfunktion wird durch das enterische Nervensystem, und dieses wiederum durch das autonome Nervensystem gesteuert. Der Sympathikus senkt beispielsweise die Darmmotilität, wohingegen der Parasympathikus, hauptsächlich über den Vagusnerv, die Darmmotilität

steigert. Der Vagusnerv enthält afferente und efferente sensorische Fasern und stellt eine direkte Verbindung zwischen dem enterischen Nervensystem des Darms und dem ZNS dar (Furness u. a. 1999).

Zudem ist das Immunsystem in die Kommunikation involviert. Viele Immunzellen und Lymphfollikel in der Mukosa und Submukosa des Darms bilden das GALT, dessen Funktion die Erkennung der sich im Darm befindlichen Nahrungsbestandteile und Mikroorganismen ist (Furness u. a. 1999). Das GALT unterscheidet zwischen karmensalen unschädlichen Bakterien bzw. Nahrungsbestandteilen und potentiellen Pathogenen. Gegenüber unschädlichen Bakterien und Nahrungsmittelbestandteilen besteht eine immunologische Toleranz, wohingegen das GALT bei der Erkennung von Pathogenen eine Produktion von inflammatorischen Zytokinen triggern kann. Diese gelangen in den Blutkreislauf und können nun auf unterschiedliche Weise systemisch wirken (Cryan und Dinan, 2012).

Laut dem aktuellen Forschungsstand spielt das sich im Darm befindende Mikrobiom eine wichtige Rolle und hat einen Einfluss auf die Signalkaskaden der Darm-Hirn-Achse. Es entwickelte sich ein neues Konzept, welches Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse (engl.: microbiome-gut-brain axis) genannt wurde (Rhee u. a. 2009; Cryan und O'mahony 2011). Das ZNS beeinflusst das Mikrobiom bzw. die Zusammensetzung des Mikrobioms über die zentrale Regulation der Sättigung, denn es steuert die Essenszufuhr und somit die Verfügbarkeit von Nährstoffen (Romijn u. a. 2008). Das Mikrobiom wiederum kann das ZNS beeinflussen (Collins und Bercik 2009). Die mikrobielle Fermentierung von Nahrungsbestandteilen und die bakteriellen Metaboliten der Verdauung haben unter anderem eine Auswirkung auf die Verfügbarkeit und Regulation von Fettsäuren, sowie von essentiellen Aminosäuren wie Tryptophan. Tryptophan spielt eine wichtige Rolle für die Synthese des Neurotransmitters Serotonin. Serotonin reguliert nahezu alle Hirnfunktionen sowie Stimmung, Schlaf, Schmerz, Aggression oder sexuelles Verhalten (Wallace und Milev 2017). Einige Bakterien des Gastrointestinaltrakts, wie beispielsweise die zu den Probiotika gehörenden Laktobazillen oder Bifidobakterien, können unterschiedliche Neurotransmitter und Neuropeptide produzieren. Dazu gehören unter anderem Serotonin, GABA und BDNF (Collins und

Bercik 2009). Die Dysfunktion dieser Neurotransmitter und -peptide spielt eine Rolle bei psychischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen oder Angststörungen (Rieder u. a. 2017).

Es kristallisiert sich heraus, dass nicht nur das ZNS einen Einfluss auf das Mikrobiom ausüben kann, sondern dass das Mikrobiom ebenfalls eine wichtige Rolle für die Funktion des ZNS spielt (Collins und Bercik 2009). Die Dysbiose der Darmflora und die damit verbundene Dysfunktion der Darm-Hirn-Achse hat demnach Auswirkungen auf den Inflammationstatus, sowie auf gastrointestinale Krankheitsbilder und seit neusten Erkenntnissen zudem auf die mentale Gesundheit (Foster und McVey Neufeld 2013; Rieder u. a. 2017).

2.4. Psychische Symptome

In diesem Kapitel werden die Begriffe Depressivität und Angst definiert, sowie die Störungsbilder Depression und Angststörung vorgestellt. Zudem wird Stress, als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen, genauer beleuchtet.

Im nächsten Schritt wird auf subklinische Symptomatik bei gesunden Erwachsenen Bezug genommen, um im weiteren Verlauf den Effekt einer Einnahme von Probiotika bei einer gesunden Population genauer zu erörtern.

2.4.1. Depressivität und depressive Störungen

Der Begriff der Depressivität bezeichnet in der Regel eine Veränderung der Affektivität in Richtung Niedergeschlagenheit oder Traurigkeit. Laut ICD-10-Diagnosekriterien (Dilling und Freyberger, 2016) gehören zu den affektiven Störungen unter anderem die bipolare affektive Störung (F31) und die anhaltenden affektiven Störungen (F34), wozu die Zyklothymie (F34.0) und die Dysthymie (F34.1) zählen. Das psychiatrische Störungsbild Depression ist als unipolare affektive Störung definiert. Gemäß der ICD-10 Diagnosekriterien (Dilling und Freyberger, 2016) ist eine depressive Episode (F32) gekennzeichnet durch die Leitsymptome gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Antriebsverlust. Zudem kann es zu folgenden Zusatzsymptomen kommen: Konzentrations- und

Aufmerksamkeitsminderung, Selbstverletzungs- und Suizidgefahr, Appetitminderung, Schlafstörungen, Schuldgefühle, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Gefühl der Wertlosigkeit und Verlust des Selbstvertrauens und Selbstwertgefühls. Voraussetzung für die Diagnose einer depressiven Episode ist die Dauer der Symptome über mindestens zwei Wochen, sowie der Ausschluss organischer Ursachen und Konsum von psychotropen Substanzen. Kommt es zu wiederholten depressiven Episoden handelt es sich um eine rezidivierende depressive Störung (F.33).

Je nach Ausprägung der Symptome, lässt sich eine Einteilung in leicht-, mittelgradig und schwere depressive Episode durchführen. Bei einer leichten depressiven Episode müssen zwei Leitsymptome (gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Antriebsverlust), sowie mindestens zwei Zusatzsymptome erfüllt sein. Die Patienten können meist Alltagsaufgaben und Aufgaben im Beruf weiterführen. Die mittelgradige depressive Episode wird diagnostiziert, wenn zwei Leitsymptome, sowie drei bis vier Zusatzsymptome erfüllt sind. Die Ausführung alltäglicher Aufgaben ist meist unter erheblichen Mühen noch möglich. Bei der schweren depressiven Episode müssen die drei Leitsymptome, sowie mindestens vier Zusatzsymptome ausgeprägt sein. Die Patienten sind nicht in der Lage ihre alltäglichen Aufgaben, den Beruf oder das soziale Leben aufrechtzuerhalten.

Weltweit lässt sich eine hohe Anzahl an Menschen mit Depressionen beziffern. Laut WHO sind im Jahre 2017 rund 4,4 % der Weltbevölkerung, ca. 322 Millionen Menschen, betroffen (WHO, 2017). In Deutschland waren es 2017 ca. 5,2% der Bevölkerung, demnach rund 4,1 Millionen Menschen. Laut den Ergebnissen der Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1, 2008-2011) leiden 8,1% der Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren unter einer depressiven Symptomatik und die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression beträgt 11,6% (Busch u. a. 2013). Es sind mehr Frauen als Männer an einer Depression erkrankt. Häufig zeigt sich eine Komorbidität von Depressionen mit anderen psychischen Störungen, wie beispielsweise Angst- und Panikstörungen oder Suchterkrankungen, wie Alkohol- und Drogenabhängigkeit.

Die Entstehung einer Depression ist heutzutage im Sinne des Vulnerabilität- Stress- Konzepts als multifaktoriell bedingt anzusehen (Möller u. a. 2009). Das bio-psycho- soziale Modell beschreibt eine Wechselwirkung von unterschiedlichen Faktoren für die Entstehung der affektiven Störung. Unter anderem spielen dabei genetische Faktoren, morphologische Hirnveränderungen, hormonelle Umstellungen und psychologische Faktoren wie beispielsweise kritische negative Lebensereignisse und Stress eine potentiell wichtige Rolle (Möller u. a. 2009). Die Amin-Defizit Hypothese geht von einer Verminderung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt als neurobiologisches Erklärungsmodell aus (Möller u. a. 2009).

Zur Diagnostik einer depressiven Episode werden in Deutschland die Diagnosekriterien der ICD-10 herangezogen. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Das bedeutet, dass bei Vorliegen eines Verdachtes auf eine Depression zunächst geprüft wird, welche ICD- Diagnosekriterien von dem Patienten erfüllt werden. Im nächsten Schritt müssen differentialdiagnostisch andere psychische Erkrankungen, sowie organische Ursachen und Konsum von psychotropen Substanzen ausgeschlossen werden. Im klinischen Alltag können unterschiedliche Fragebögen als diagnostische Hilfsmittel für eine Früherkennung depressiver Symptome genutzt werden. Dazu zählen unter anderem: Patient Health Questionnaire (PHQ-8), Beck Depression Inventory (BDI-II), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Geriatrische Depressionsskala und der Fragebogen zur Depressionsdiagnostik. Zusätzlich gibt es zur Fremdbeurteilung Fragebögen, wie beispielsweise die Hamilton-Depression-Rating-Skala (HDRS).

Die Behandlung einer Depression kann ambulant oder stationär erfolgen. Entscheidend ist hierbei der Schweregrad der Erkrankung, der Einfluss der Erkrankung auf den Alltag, auf die Ausübung des Berufs und auf das soziale Leben, sowie die Selbstgefährdung bei Suizidgedanken/ -versuchen.

Die Therapie einer Depression wird individuell an den Patienten angepasst. Unterschiedliche Faktoren, wie beispielsweise der Schweregrad, die Dauer und die Verlaufsform einer Depression spielen hierbei eine entscheidende Rolle.

Zu Beginn jeder Behandlung steht die Psychoedukation. Der Patient wird über die Erkrankung und über die bestehenden Therapieoptionen aufgeklärt. Das

Aufklärungsgespräch bildet die Grundlage für die Möglichkeit einer partizipativen Entscheidungsfindung („shared decision making“).

Laut S3-Leitlinie/ Nationale Versorgungsleitlinie für Depressionen der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) gibt es je nach Schweregrad der Depression unterschiedliche Therapieoptionen. Zur Verfügung stehen die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva und die Psychotherapie, sowie bei schwerer depressiver Episode eine Kombinationstherapie (DGPPN und Kbv, 2015).

Bei der medikamentösen Therapie mit einem Antidepressivum wird eine Monotherapie angestrebt. Antidepressiva der ersten Wahl sind vor allem Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), wie Citalopram, Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI), wie Venlafaxin, Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin) und Mirtazapin (Präsynaptische alpha-Blocker). Für die Wahl des für den Patienten geeigneten Antidepressivums sind dessen Nebenwirkungen, die klinische Symptomatik des Patienten, sowie Vorerkrankungen entscheidend. Die Psychotherapie bei Depressionen umfasst in erster Linie die kognitive Verhaltenstherapie (KVT). Die KVT nach Beck beinhaltet die kognitive Umstrukturierung der negativen Denkschemata und eine Erarbeitung alternativer Kognitionen und Verhaltensmuster.

Die Therapie einer Depression beziehungsweise der rezidivierenden depressiven Störung besteht aus drei Phasen: einer Akuttherapie, einer Erhaltungstherapie und einer Rezidivprophylaxe. Das Ziel der Akuttherapie ist es den Leidensdruck des Patienten während einer depressiven Episode zu lindern, die depressiven Symptome zu und optimalerweise eine Remission zu erlangen. Je nach Schweregrad stehen eine medikamentöse Therapie, eine psychotherapeutische Therapie oder eine Kombinationstherapie als Akuttherapie zur Verfügung.

Nach der Akuttherapie schließt sich die Erhaltungstherapie an. Ihr Ziel es ist, durch Weiterführung der medikamentösen oder psychotherapeutischen Akuttherapie, die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall zu reduzieren. Bei Patienten, die ein hohes Risiko für ein Rezidiv haben, wie beispielsweise Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden, ist es sinnvoll eine Rezidivprophylaxe anzuschließen. Auch hier gibt es wieder die Möglichkeit der psychopharmakologischen Therapie über mindestens zwei Jahre hinweg. Es wird die Dosis gewählt, die sich auch in der

Akuttherapie als effektiv erwiesen hat. Auch eine psychotherapeutische Langzeittherapie kann für eine Rezidivprophylaxe nützlich sein.

2.4.2. Angst und Angststörungen

Angst beschreibt eine Emotion als Reaktion auf eine Bedrohung oder Gefahr. Die Angstsymptomatik umfasst eine emotionale Ebene (Angstgefühl), vegetative Symptome (z.B. Schwitzen, Herzrasen, Zittern), sowie meist ein Flucht- oder Vermeidungsverhalten. Pathologischen Wert erhält die Angst erst, wenn sie beispielsweise ohne Grund oder als übertriebene, situationsinadäquate Reaktion auftritt. Angst- und Panikstörungen bezeichnen psychiatrische Störungsbilder, die mit einer krankhaft übertriebenen Angst oder Panik einhergehen. Dabei wird laut ICD-10 (Dilling und Freyberger, 2016) zwischen Phobischen Störungen (F40) und anderen Angststörungen (F41) unterschieden.

Zu den Phobischen Störungen gehören die Agoraphobie (F40.0), die soziale Phobie (F40.1) und die spezifische Phobie (F40.2). Bei der Agoraphobie (F40.0) leiden die Patienten an Panikattacken, wenn eine Flucht aus einer Situation nur schwer möglich ist, wie beispielsweise in engen Räumen oder Menschenmengen. Es kommt aber auch zu Panikattacken auf weiten Plätzen ohne „Sicherheit“. Eine sicherheitsspendende Begleitperson reduziert die Symptomatik. Ein Beispiel für eine situationsbezogene Angst ist die soziale Phobie (F40.1), bei der man Angst vor sozialen Situationen hat, in denen man die Aufmerksamkeit auf sich zieht. Die Spezifische Phobie (F40.2) beschreibt die Angst vor spezifischen Situationen oder Objekten. Dazu zählt beispielsweise die Höhenangst.

Zu der Gruppe der anderen Angststörungen (F41) gehört unter anderem die Panikstörung (F41.0) und die Generalisierte Angststörung (F41.1). Bei der Panikstörung (F41.0) kommt es zu plötzlich und scheinbar grundlos auftretenden Angstanfällen. Die Generalisierte Angststörung (F41.1) beschreibt eine generalisierte, lang andauernde, nicht objekt- oder situationsbezogene, „frei flottierende“ Angst. Die Patienten machen sich ständig Sorgen und haben Angst, dass zum Beispiel dem Patienten selbst oder seinen Familienangehörigen Etwas zustoßen könnte.

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen. Die Lebenszeitprävalenz liegt zwischen 14% und 29% (Somers u. a. 2006).

Die 12-Monats Prävalenz von Angststörungen (F40 und F41) bei Erwachsenen in Deutschland beträgt laut der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1, 2008-2011) etwa 15,3%, wobei Frauen deutlich häufiger als Männer erkranken (Jacobi u. a. 2014). Häufige Komorbiditäten von Angststörungen sind andere psychische Erkrankungen. Dazu zählen unter anderem Depressionen und Suchterkrankungen, wie Alkohol- und Drogenabhängigkeit.

Die Ätiologie von Angststörungen ist multifaktoriell bedingt und es existieren mehrere Hypothesen für deren Entstehung. Mithilfe des bio-psycho-sozialen Modells lassen sich mehrere Faktoren erkennen, die als Risiko für die Erkrankung an Angststörungen angesehen werden können. Dazu zählen unter anderem genetische Faktoren und psychosoziale Faktoren wie Kindheitstraumata oder Stress (Möller u. a. 2009).

Für die Diagnostik von Angststörungen werden in Deutschland die ICD-10 Kriterien herangezogen. Die Therapie von Angststörungen umfasst laut der S3-Leitlinie/ Nationale Versorgungsleitlinie der DGPPN (Bandelow u. a., 2014) zunächst die Psychoedukation. Im Aufklärungsgespräch wird über das Störungsbild, dessen Symptome und die Behandlungsoptionen gesprochen. Im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung wird der Patient in die Entscheidung über die Therapie miteinbezogen.

Die Nationale Versorgungsleitlinie für die Behandlung von Panikstörungen und Agoraphobie empfiehlt in erster Linie eine Psychotherapie oder eine Pharmakotherapie. Bei der Psychotherapie wird die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) empfohlen. Dabei geht es um das Aufdecken und die Korrektur fehlerhafter eingefahrener kognitiver Muster und Denkabläufe. Die Pharmakotherapie der 1. Wahl sind SSRI, wie Citalopram, Escitalopram, Sertraline, Paroxetin oder das SSNRI Venlafaxin. Bei akuten Angstanfällen können vorübergehend kurzwirksame Benzodiazepine verabreicht werden.

Bei der Generalisierten Angststörung gibt es ebenso die Möglichkeit der Psychotherapie, einer KVT, oder aber der Pharmakotherapie. Mittel der 1. Wahl sind die SSRI Escitalopram und Paroxetin oder die SSNRI Venlafaxin und Duloxetin.

Die Empfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie für die Behandlung der Sozialen Phobie umfasst einerseits die Psychotherapie, die KVT und andererseits die medikamentöse Therapie der 1. Wahl mit den SSRI Escitalopram, Paroxetin oder Sertraline oder dem SSNRI Venlafaxin.

Bei Spezifischen Phobien hat die Psychotherapie den höchsten Empfehlungsgrad. Dabei spielt vor allem die Expositionstherapie, eine bestimmte Form der KVT, eine wichtige Rolle.

2.4.3. Stress

Stress stellt einen Risikofaktor für die Entstehung von unterschiedlichen Krankheiten, wie beispielsweise Depressionen und Angststörungen dar. Die Reduktion von Stress stellt einen möglichen Ansatzpunkt zur Verhinderung der zuvor genannten Erkrankungen dar. Im Folgenden werden die bedeutendsten Stressmodelle, sowie die neuroendokrine Stressreaktion und mögliche Interventionen dargelegt.

Die Forschung zum Thema Stress ist sehr vielfältig und es gibt zahlreiche Definitionen, die mithilfe von Stressmodellen verdeutlicht werden.

Die bekanntesten Stressmodelle in der Psychologie sind zum einen das „Transaktionale Stressmodell“ nach Lazarus (Lazarus, 1966) und zum anderen das „Allgemeine Adaptationssyndrom“ nach Selye (Selye, 1951). Diese beiden Modelle werden im Folgenden vorgestellt:

Das „Transaktionale Stressmodell“ oder auch „Coping-Modell“ nach Lazarus (Lazarus, 1966; Lazarus und Folkman, 1984) definiert Stress als ein Ungleichgewicht zwischen äußeren Anforderungen (Stressoren) und persönlichen Bewältigungsmöglichkeiten (Coping). Dabei spielt nicht der Stressreiz die zentrale Rolle, sondern die Bewertung und Deutung der Situation, in der der Reiz eingetreten ist. Im Zentrum stehen demnach kognitive Bewertungsprozesse. Nach der schnellen primären Bewertung der Stresssituation, folgt die sekundäre Bewertung

und Einschätzung der Bewältigungsmöglichkeiten. Daraufhin folgt die Stressbewältigung (Coping), welche einen regulativen Prozess darstellt. In der letzten Phase wird die Situation nach Ausführung von Bewältigungsversuchen neu bewertet.

Tabelle 1, Phasen des Transaktionellen Stressmodels nach Lazarus

Phase	
1. Primäre Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> - Schnelle Beurteilung, ob das Ereignis positiv/negativ, relevant/ irrelevant, bedrohlich ist
2. Sekundäre Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> - Einschätzung der eigenen Bewältigungsmöglichkeiten
3. Coping	<ul style="list-style-type: none"> - Bewältigung der Situation - Problemfokussiertes Coping - Emotionsfokussiertes Coping
4. Neubewertung	<ul style="list-style-type: none"> - Erneute Prüfung der Situation nach der Ausführung der eigenen Bewältigungsversuche

Hans Selye (1907-1982) ist ein angesehener Begründer der Stressforschung. Das „Allgemeine Adaptationssyndrom“ (ASS) nach Selye (1951) besagt, dass die physiologische Reaktion auf Stressoren, unabhängig von der Art des Stressors, immer dieselbe Reaktion mit sich bringt. In der Alarmphase, unmittelbar nach dem Stressreiz, kommt es zur Sympatikusstimulation, Katecholamin- und ACTH-Ausschüttung. Daraufhin folgt die Widerstandsphase. Nach Gewöhnung an den Stress zeichnet sich eine erhöhte Cortisolaußschüttung ab. Bei chronischem Stress kommt der Körper in die Erschöpfungsphase. Die Kompensation einer langandauernden Stressbelastung fordert einen hohen Energieverbrauch. Jedoch sind die Ressourcen erschöpft, sodass es in der Erschöpfungsphase zu einer Schwächung des Immunsystems kommt und der menschliche Körper anfällig für Pathologien und Krankheiten ist.

Tabelle 2, Phasen des Allgemeinen Adaptationssyndroms nach Selye

Phase	Zeitpunkt	Reaktion
1. Alarmphase	Unmittelbar nach Stressreiz	<ul style="list-style-type: none"> - Sympathikusstimulation - ACTH Ausschüttung - Katecholaminausschüttung
2. Widerstandsphase	Nach Gewöhnung an Stress	<ul style="list-style-type: none"> - Erhöhte Cortisolausschüttung - Erhöhte Resistenz gegenüber Stress
3. Erschöpfungsphase	Bei chronischem Stress	<ul style="list-style-type: none"> - Aufbrauch der Energiereserven - Schwächung des Immunsystems

Die neuroendokrine Stressreaktion stellt einen Anpassungsmechanismus dar und wird hauptsächlich über zwei Systeme moduliert. Zum einen kommt es über die Sympathikusaktivierung zu einem erhöhten Arousal und einer Aufmerksamkeitsfokussierung. Gleichzeitig kommt es zur Katecholamin-Ausschüttung und zum Anstieg von Herzfrequenz, Blutdruck, Atmung und der Aktivierung der Gluconeogenese (Ströhle, 2003). Das zweite involvierte System ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA). Es bewirkt eine langsamere Anpassungsreaktion. Nach akutem psychischem oder physischem Stress wird auf Ebene des Hypothalamus das Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) ausgeschüttet. Dies bewirkt eine Freisetzung des Adrenocortikotropen Hormon (ACTH) im Hypophysenvorderlappen. ACTH zirkuliert im Blut und führt zu einer Cortisolsekretion aus der Nebennierenrinde (Ströhle 2003). Cortisol ist ein Glukokortikoid und wirkt sich auf Stoffwechselprozesse aus, um den Körper in einer Stresssituation beispielsweise mit Glucose versorgen zu können. Außerdem hat Cortisol einen immunsuppressiven und antiinflammatorischen Effekt (von Dawans und Heinrichs, 2017). Die HPA-Achse verfügt über einen negativen autoregulatorischen Feedback-Mechanismus. Das bedeutet, dass beispielsweise eine hohe Cortisolkonzentration die ACTH-Sekretion im Hypothalamus hemmt. Im Allgemeinen führt die Beendung der Stressexposition zur Beendung der Stressantwort. Bei chronischem Stress können die stressadaptiven Mechanismen zu pathologischen Veränderungen führen und den Körper anfällig für Krankheiten machen, sofern die Stressreaktion nicht abgeschaltet werden kann (Ströhle, 2003).

Stress ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von zahlreichen Krankheiten. Dazu zählen unter anderem kardiovaskuläre Erkrankungen (Steptoe und Kivimäki, 2012), aber auch psychiatrische Erkrankungen, wie Angststörungen und Depressionen (Pearlin, 1999). In der Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1, 2008-2011) wurde die Prävalenz einer starken Stressbelastung bei Frauen mit 13,9% und bei Männern mit 8,9% angegeben (Hapke u. a. 2013). Zudem zeigte sich, dass Menschen mit einer starken Belastung durch chronischen Stress, deutlich häufiger an depressiven Symptomen, dem Burn-out-Syndrom und Schlafstörungen litten (Hapke u. a. 2013). So entwickelten sich verschiedene Interventionen, die Stress vorbeugen und reduzieren sollen und so als Prävention von Krankheiten eingesetzt werden können. Dazu gehören Entspannungsverfahren, wie die progressive Muskelentspannung (Carlson und Hoyle, 1993), oder autogenes Training (Stetter und Kupper, 2002). Darüber hinaus gibt es achtsamkeitsbasierte Techniken, wozu Meditation und Yoga gehören (Fjorback u. a. 2011). Ebenso kann Sport eine Auswirkung auf die Stressreduktion haben (van der Zwan u. a. 2015).

2.4.4. Subklinische Symptomatik

Der Begriff „subklinisch“ bedeutet „leicht verlaufend“ beziehungsweise im übertragenen Sinne „klinisch nicht oder nur schwer erkennbar“. Das bedeutet, dass ein oder mehrere Symptome einer Erkrankung vorhanden sein können, jedoch beispielsweise die Schwere, die Dauer oder die Anzahl der Symptome nicht für die Diagnose dieser Erkrankung ausreichend ist. Da es nicht zur vollen Ausprägung der für die Diagnose entscheidenden Symptome kommt, gilt die subklinische Symptomatik als klinisch nur schwer erkennbar.

Die Angaben über Prävalenzen von psychischen Störungsbildern entsprechen meist der Anzahl der durch einen Arzt diagnostizierten Erkrankten. Jedoch ist unklar, wie hoch die Dunkelziffer an Erkrankten ist, die keinen Arzt aufsuchen und somit keine Diagnose und Behandlung erhalten. Darüber hinaus gibt es eine Dunkelziffer an Menschen, die als „psychisch gesund“ gelten, jedoch eine subklinische Symptomatik aufweisen. Das bedeutet, dass es Menschen gibt, die beispielsweise an leichten depressiven Symptomen oder Angstsymptomen leiden,

ohne dass sie eine diagnostizierte Störung aufweisen. Auch wenn depressive Symptome beispielsweise nur subklinisch präsent sind, können sie die Funktionsfähigkeit im Alltag beeinträchtigen (McKean u. a. 2017; Wallace und Milev 2017).

In unserer heutigen Gesellschaft gilt Stress als ein bedeutender Risikofaktor für unterschiedliche Krankheiten. Dazu zählen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie der arterielle Hypertonus (Steptoe und Kivimäki, 2012), aber auch psychische Erkrankungen (Pearlin, 1999). Hapke u.a. erfassten 2013 chronischen Stress mithilfe des Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS) in der Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1, 2008-2011), um die gesundheitlichen Effekte und psychischen Beeinträchtigungen durch chronischen Stress genauer zu untersuchen. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen chronischem Stress und erhöhter psychischer Beeinträchtigung durch beispielsweise depressive Symptome, dem Burn-out-Syndrom und Schlafstörungen (Hapke u. a. 2013).

Diese Doktorarbeit befasst sich mit der Betrachtung von subklinischen depressiven Symptomen und Angstsymptomen bei gesunden Erwachsenen. Des Weiteren wird Stress, als bedeutender Risikofaktor für eben diese Symptome genauer betrachtet. Die Begründung für diesen Ansatz liegt darin, dass man Effekte möglichst unkonfundiert nachweisen möchte. Dies ist insbesondere bei einer gesunden Population möglich, da bei pathologischen Stichproben oft zusätzliche Kovariaten, wie beispielsweise Medikation oder aberrante Prozesse miteinbezogen werden müssen. Zusätzlich kann geprüft werden, ob durch eine Supplementierung von Probiotika bei einer gesunden Population ein zusätzlicher Nutzen, ein sogenannter „Add-on Effekt“ nachweisbar ist, welcher bei zahlreichen Supplementen beworben wird. Desweitern lässt sich ein mögliches präventives Potenzial in Bezug auf psychische Erkrankungen durch die Probiotika einnahme ausloten.

2.5. Psychotroper Wirkmechanismus von Probiotika

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit den komplexen Wirkmechanismen von Probiotika, welche laut aktuellem Forschungsstand über Faktoren der Darm-Hirn-Achse vermittelt werden und eine Auswirkung auf den psychischen Gesundheitszustand haben können. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung der aktuell erforschten Wirkmechanismen und der spezifischen Wirkweisen von Probiotika in Bezug auf Depressionen, Angststörungen und Stress.

Die mentale Gesundheit spielt eine wichtige Rolle für die Entstehung und Chronifizierung von psychischen und somatischen Erkrankungen, da die psychische Gesundheit eng mit der physischen Gesundheit verbunden ist und sie sich gegenseitig beeinflussen (Prince u. a. 2007). Ein möglicher Einfluss auf die mentale Gesundheit stellt die Darmflora und die Darm-Hirn-Achse dar. Eine zentrale Rolle spielt die Modifikation und Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms (Liu u. a. 2015). Das Mikrobiom, oder genauer gesagt die Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse wirkt sich über die komplexe Vernetzung und bidirektionale Kommunikation auf die mentale Gesundheit und das psychische Wohlbefinden aus (Rhee u. a. 2009).

In präklinischen Studien konnten Effekte von Probiotika über die Modifikation des intestinalen Mikrobioms und die damit verbundenen Auswirkungen auf die Darm-Hirn-Achse dargelegt werden. Diese Ergebnisse konnten teilweise auch bei Studien an Menschen repliziert werden (Foster und McVey Neufeld 2013). Über neuronale, neuroendokrine und immunologische Signale kann das intestinale Mikrobiom mit dem ZNS kommunizieren und es beeinflussen (Lyte, 2013; Liu u. a. 2015). Die psychotropen Wirkmechanismen von Probiotika sind sehr komplex und noch nicht vollständig erforscht. Laut aktuellem Forschungsstand spielen folgende Faktoren eine wichtige Rolle: der Einfluss auf Neurotransmitterkonzentrationen, den immunologischen Status und die HPA-Achse. Probiotika können sich positiv auf die Regulation von Neurotransmitterkonzentrationen, wie Serotonin, und auf den Tryptophan-Metabolismus auswirken (Desbonnet u. a. 2008). Dieser Effekt wird über die Beeinflussung von mikrobiellen Metaboliten und Stoffwechselprodukten, wie beispielsweise kurzkettige Fettsäuren, welche wiederum für die

Neurotransmittersynthese wichtig sind, vermittelt. Der Neurotransmitter Serotonin spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Ätiologie von Depressionen (Wallace und Milev 2017). Zudem bewirkten Probiotika eine Abschwächung von inflammatorischen Markern, wie INF-γ (Interferon-γ), TNF-α und IL-6 (Desbonnet u. a. 2008). Die Beeinflussung des Immunsystems und die Senkung von Entzündungsparametern wirken sich positiv auf die Gesundheit und das Wohlbefinden aus (Rieder u. a. 2017). Des Weiteren weisen Probiotika einen Effekt auf die HPA-Achse auf (Ait-Belgnaoui u. a. 2014). Die durch Stress induzierte Erhöhung von ACTH und Cortisol wird durch Probiotika abgeschwächt (Ait-Belgnaoui u. a. 2012; Nishihira u. a. 2014).

2.5.1. Depression

Es wird vermutet, dass der psychotrope Effekt von Probiotika auf depressive Symptome unter anderem durch die Regulation von Neurotransmittern, wie Serotonin, erzielt wird. Bei der Ätiologie von Depressionen spielt die sogenannte Amin-Defizit-Hypothese eine entscheidende Rolle (Möller u. a. 2009). Sie besagt, dass ein Mangel an Neurotransmittern, wie beispielsweise Serotonin, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Depressionen spielt (Wang und Kasper, 2014). Probiotika scheinen einen positiven Einfluss auf den Tryptophan-Metabolismus und die Serotonin-Konzentration zu haben (Wallace und Milev 2017). Des Weiteren gehören Depressionen zu den stressbezogenen, psychischen Erkrankungen und es zeigt sich eine veränderte hyperaktive HPA-Achse, die mit höheren ACTH- und Cortisol-Konzentrationen verbunden ist (Dinan 1994; Stetler und Miller 2011). Probiotika können nachweislich die HPA-Achse positiv beeinflussen und den stressinduzierten ACTH- und Cortisolanstieg abschwächen (Nishihira u. a. 2014). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Menschen mit Depressionen eine erhöhte inflammatorische Aktivität mit erhöhten inflammatorischen Zytokinen aufweisen (Dinan 2009). In Studien konnten Probiotika eine Reduktion von inflammatorischen Mediatoren und Zytokinen und demzufolge des systemischen Entzündungsstatus bewirken (Dinan u. a. 2013).

Unterschiedliche komplexe Mechanismen können dazu führen, dass Probiotika einen Einfluss auf die Stimmung und depressive Symptome haben. Die Modifikation

des Mikrobioms, die entstehenden mikrobiellen Metabolite und die Vernetzung des Mikrobioms mit dem ZNS und dem Gehirn führt dazu, dass Probiotika einen möglichen Ansatz für eine Verbesserung von depressiven Symptomen und affektiven Störungen darstellen (Vitetta u. a. 2014). Zahlreiche Studien postulieren die Wirkung der Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse und die Supplementierung von Probiotika als möglichen Ansatz, um depressive Symptome zu mildern (Vlaić u. a. 2016).

2.5.2. Angststörung

Der psychotrope Effekt von Probiotika auf Angstsymptome und Angststörungen wird ähnlich wie die zuvor beschriebenen Mechanismen bei Depressionen durch ein Zusammenspiel aus mehreren unterschiedlichen Faktoren und Signalen der Darm-Hirn-Achse vermittelt (McKean u. a. 2017). Auch in diesem Fall spielt die positive Wirkung von Probiotika auf den Inflammationsstatus und die HPA-Achse, sowie auf Neurotransmitter eine entscheidende Rolle (Neufeld u. a. 2011a; Foster und McVey Neufeld 2013). Einige Probiotikastränge haben einen positiven Einfluss auf Neurotransmitter wie Serotonin oder GABA (Gamma Amino-Buttersäure) (Dinan u. a. 2013). GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter des ZNS, der angstlösende Wirkung hat und dessen Dysbalance bei Angststörungen beobachtet werden konnte (Lydiard 2003).

Es gibt zahlreiche Studien an Tieren, die sich mit der Wirkung des Mikrobioms auf ängstliches Verhalten beschäftigen (Wang u. a. 2016). Ein Beispiel dafür ist die Forschung an Mäusen ohne Darmflora. Bei diesen Mäusen konnten dysfunktionale Stressreaktionen mit einer hyperaktiven HPA-Achse (Sudo u. a. 2004) und vermehrt ängstliches Verhalten beobachtet werden (Neufeld u. a. 2011b). Durch Besiedlung des Darms mit Probiotika (*Bifidobakterium infatis*) in der Perinatalperiode konnten die Auswirkungen auf die HPA-Achse wieder normalisiert werden und ein reduziertes ängstliches Verhalten konnte festgestellt werden (Sudo u. a. 2004). Es zeigte sich, dass die Entwicklung des ZNS und die Entwicklung der Funktion der HPA-Achse, abhängig von einer gesunden Besiedlung des Darms ist und dass die Darm-Hirn-Achse einen besonders wichtigen Einfluss in der sensiblen Phase nach der Geburt hat (Neufeld u. a. 2011a).

2.5.3. Stress

Seit mehreren Jahrzehnten wird die Auswirkung von Stress auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota erforscht. Zum Beispiel wurden bei jungen Rhesus-Affen, die zwar Zugang zu Essen und Trinken bekamen, aber Stress ausgesetzt wurden, indem sie von dem Muttertier getrennt wurden, verminderte Laktobazillen im Darm gefunden (Tannock und Savage, 1974). Laktobazillen gehören zu den Probiotika und sind somit Bakterien, die einen positiven Nutzen für die Darmflora mit sich bringen. Es konnte somit bestätigt werden, dass psychologische Stressoren sich auf die mikrobielle Gesundheit und Zusammensetzung der Darmflora auswirken und dass besonders die ersten Lebensjahre ein sensibles Zeitfenster für die Auswirkungen von Stress darstellt (Tannock und Savage, 1974).

In weiteren präklinischen Studien an Nagern konnte gezeigt werden, dass Stress eine Auswirkung auf das Darmepithel und somit auch auf Faktoren der Darm-Hirn-Achse hat (O'Mahony u. a. 2009). Das Darmepithel stellt eine Barriere für Pathogene dar, die dem Menschen schädigen können, wenn das Immunsystem des Darms sie nicht bekämpft. Wenn jedoch die Permeabilität des Darmepithels durch Stress steigt, sodass es durchlässiger wird und bakterielle Antigene vermehrt eindringen können, wird eine Immunantwort getriggert und das Immunsystem des Darms muss aktiviert werden (Santos u. a. 2001; Lambert 2009). Mit der Folge, dass es zur lokalen und über eine Produktion von inflammatorischen Zytokinen auch zu einer systemischen Inflammation kommt. Der veränderte Entzündungsstatus stellt einen möglichen Weg der Beeinflussung der Darm-Hirn-Achse dar (Collins und Bercik 2009). In Studien mit Probiotika konnte eine Verbesserung und Stärkung der Epithelbarrierefunktion bewirkt werden und dadurch konnten niedrigere inflammatorische Parameter verzeichnet werden (Wallace und Milev 2017).

Ein weiterer möglicher Faktor ist die HPA-Achse. Stress wird über die HPA-Achse vermittelt. Es kommt zur vermehrten Freisetzung von ACTH und Cortisol, welches auch als Stresshormon bekannt ist. Bei Depressionen konnte eine veränderte, hyperaktive HPA-Achse und damit auch Cortisolkonzentration und -wirkung nachgewiesen werden (Dinan 1994; Stetler und Miller 2011). Probiotika konnten in

Studien einen positiven Effekt auf die HPA-Achse zeigen (Ait-Belgnaoui u. a. 2014). Die durch Stress induzierte Aktivierung der HPA-Achse und die damit verbundene Erhöhung von ACTH und Cortisol konnte durch Probiotika abgeschwächt werden (Ait-Belgnaoui u. a. 2012). Diese Wirkung konnte zu allererst bei Tieren beobachtet werden. Bei einer Studie an Mäusen, die Stress ausgesetzt wurden, indem sie nach der Geburt von ihrer Mutter getrennt wurden, konnten erhöhte ACTH und Cortisol-Werte festgestellt werden. Dieser Effekt konnte durch Besiedlung des Darms mit dem Probiotikum ‚Bifidobacterium infantis‘ aufgehoben werden. Damit konnte gezeigt werden, dass gerade die postnatale Kolonisation des Darms eine Auswirkung auf die HPA-Achse hat (Sudo u. a. 2004). Bei Menschen konnten ähnliche Effekte durch Probiotika beobachtet werden. Nishihira u.a. führten 2014 ein RCT mit 238 gesunden Erwachsenen durch, die 12 Wochen lang täglich einen probiotischen Joghurt konsumierten. Es wurden statistisch signifikant gesunkene ACTH-Konzentrationen und eine Stressmilderung erwiesen (Nishihira u. a. 2014)

Die komplexen Wirkmechanismen von Probiotika und die Auswirkungen von Probiotika auf das psychische Wohlbefinden sind noch nicht vollkommen verstanden. Es kristallisiert sich jedoch heraus, dass mehrere Studien einen über die Darm-Hirn-Achse vermittelten Effekt auf das psychische Wohlbefinden und dabei insbesondere auf depressive Symptome, Ängstlichkeit und Stress darlegen konnten (Foster und McVey Neufeld 2013; Wang und Kasper 2014; Pirbaglou u. a. 2016; Rieder u. a. 2017)

3. Material und Methoden

In diesem Kapitel wird zunächst das Studiendesign vorgestellt und die Ein- und Ausschlusskriterien werden aufgelistet. Zusätzlich wird kurz auf ethische und datenschutzrechtliche Aspekte der Studie eingegangen. Danach folgt die Vorstellung des Rekrutierungsprozesses und des allgemeinen Ablaufs der Studie. Im nächsten Schritt werden die psychologischen Fragebögen der Studie genauer beleuchtet, die sich mit den Themen Depression, Angst und Stress befassen. Zum Schluss werden statistische Berechnungen und Analysen der Fragebögen erläutert.

3.1. Studiendesign

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten entstammen der Studie „Hirnstrukturelle und psychologische Effekte von Probiotika“, welche an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) unter der Leitung von Prof. Dr. Gallinat und Prof. Dr. Kühn durchgeführt wird. In dieser Arbeit wird eine Zwischenanalyse des gegenwärtig noch laufenden Projektes durchgeführt.

Bei dem Forschungsprojekt handelt es sich um eine prospektive doppelverblindet, randomisiert-kontrollierte Studie (RCT). Ein RCT hat den höchsten wissenschaftlichen Evidenzgrad. Das zentrale Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, welchen Effekt die Einnahme von Probiotika auf die Hirnstruktur, die Hirnfunktion und das mentale Wohlbefinden bei gesunden Erwachsenen hat. Für diesen Zweck werden zwei Gruppen gebildet, deren Ergebnisse im Nachhinein miteinander verglichen werden. Eine Gruppe erhält das Verum (Probiotikum, Vivomixx, 4,4g), die Kontrollgruppe erhält ein Placebo (Milchpulver, 4,4g), welches keine probiotischen Bakterien enthält. Um die Gruppen besser miteinander vergleichen zu können, findet eine Randomisierung statt. Diese erfolgt computergestützt. Die Probanden der zwei Gruppen werden bezüglich ihres Alters, Geschlechts und Bildungsstandes gematcht (mittelwertsbasiertes Matching). Die Randomisierungsliste wird von einer externen Person, die nicht aktiv in der Studie involviert ist, verwaltet. Dadurch findet eine Doppelverblindung statt, da weder der Proband noch der Studienleiter der Testungen wissen, welcher Gruppe der Proband angehört.

In den folgenden Abschnitten wird sich ausschließlich auf die Aspekte der Studie fokussiert, die für die oben aufgeführte Fragestellung relevant sind. Das komplette Studiendesign ist dem Anhang zu entnehmen.

3.1.1. Ethische Aspekte der Studie

Vor Beginn des Forschungsvorhabens wurde bei der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie ein Antrag für die Studie mit dem Titel „Hirnstrukturelle und psychologische Effekte von Probiotika“ gestellt. Im Juni 2017 wurde das Forschungsvorhaben als „ethisch unbedenklich“ bewertet und der

Durchführung der Studie wurde stattgegeben. Nach aktuellem Forschungsstand ist durch die Einnahme von Probiotika nicht von einer gesundheitlichen Gefährdung auszugehen. Zu den möglichen Nebenwirkungen einer Probiotika einnahme gehören lediglich ein kurzzeitiges gastrointestinales Völlegefühl und Blähungen. In vielen Studien, die sich mit der Auswirkung von Probiotika befassen, zeigen sich positive Effekte auf die körperliche Gesundheit und das mentale Wohlbefinden.

Die Teilnehmer erhalten vor dem ersten Testungstermin alle wichtigen Informationen zur Studie schriftlich zugesendet. Vor Beginn des ersten Testungstermins findet vor Ort ein Aufklärungsgespräch durch den Studienleiter der Testung statt, bei dem die Teilnehmer die Möglichkeit haben, Fragen zu klären. Die Teilnehmer werden ausführlich über den Ablauf und das Ziel der Studie aufgeklärt. Des Weiteren werden sie ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden kann. In diesem Fall werden sie für ihre Teilnahme anteilig vergütet. Zudem werden im Aufklärungsgespräch Versicherungsschutz und Datenschutz thematisiert. Erst nach schriftlicher Einwilligung wird mit der Testung begonnen.

Die Untersuchungen dienen ausschließlich Forschungszwecken, jedoch werden die Probanden vor Studienbeginn darüber aufgeklärt, dass ihnen Zufallsbefunde (beispielsweise Auffälligkeiten im MRT oder in psychologischen Fragebögen) mitgeteilt werden. Den Probanden wird im nächsten Schritt eine Empfehlung zur weiteren Abklärung bei ihrem Hausarzt ausgesprochen.

3.1.2. Datenschutzrechtliche Aspekte der Studie

Alle Daten, die während der Studie erhoben werden, werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Die Studie folgt streng den Bestimmungen des Datenschutzes nach der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Vor Beginn der Studie erfolgt eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Die Teilnahmeinformationen erhält unter anderem die Datenschutzbestimmungen, über die der Proband explizit aufgeklärt wird. Personenbezogene Daten werden getrennt von den Experimentaldaten gespeichert. Jedem Probanden wird ein alphanumerischer Probandencode zugeteilt, dadurch findet eine Pseudonymisierung statt. Nur der Studienleiter hat die

Möglichkeit, auf die passwortgeschützte Kodierliste zuzugreifen, die es erlaubt die personenbezogenen Daten und die Experimentaldaten miteinander in Verbindung zu bringen. Die Probanden werden darüber aufgeklärt, dass die Einwilligung zur Verwendung der Daten jederzeit widerrufen werden kann, solange die Kodierliste noch besteht, da nach Löschung der Kodierliste, keine Rückschlüsse auf die Person mehr gezogen werden können.

Nach Beendung der Studie wird die Kodierliste gelöscht und die anonymisierten Daten werden für Forschungszwecke 10 Jahre lang gespeichert.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Um an dieser Studie teilnehmen zu können, gibt es eine Reihe an Kriterien, die erfüllt werden müssen, damit es nicht zu einer Verzerrung oder Verfälschung der Ergebnisse kommt. Die Interessenten werden nur in der Studie aufgenommen, wenn sie gesund sind und zwischen 18 und 40 Jahre alt sind. Unter gesund ist zu verstehen, dass sie weder psychische, neurologische, oder sonstige chronische Erkrankungen haben sollten.

Zudem sollte keines der folgenden Ausschlusskriterien auf sie zutreffen:

- Alter unter 18 oder über 40 Jahren
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Linkshändigkeit
- Chronisch-degenerative oder entzündliche ZNS-Erkrankung
- Schwere kognitive oder auch neuropsychologische Beeinträchtigung
- Psychiatrische Erkrankungen (aktuell und Lifetime: Hauptstörung auf Achse-I (M.I.N.I.))
- Schwere neurologische Erkrankung
- Bekannte Epilepsie
- Schweres Schmerzsyndrom, schwere somatische Erkrankungen
- Schwere diabetische Polyneuropathie
- Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Arterielle Hypertonie, Herzinfarkt/Schlaganfall)
- Schwere chronische Leber- oder Niereninsuffizienz
- Schwere Erkrankung des blutbildenden Systems

- Malignom/Krebs
- Alkoholkrankheit oder Drogensucht (aktuell und in der Vergangenheit)
- Krankengeschichte mit schwerwiegenden allergischen oder toxischen Reaktionen
- Behandlung mit zentral wirksamen Medikamenten (Antipsychotika, Antiepileptika, Antidepressiva)
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung hin
- Zweifel an der Geschäfts- und Einsichtsfähigkeit
- MRT-Untauglichkeit (nicht entfernbare Metallteile, implantierte elektronische Geräte (Herzschrittmacher), Klaustrophobie)
- chronische oder akute Magen-Darm-Erkrankungen
- akuter Infekt
- Vegetarismus oder Veganismus
- Einnahme von Antibiotika (aktuell oder innerhalb der letzten 2 Monate)
- Lactoseintoleranz
- häufiger Süßstoffkonsum
- Bewusste probiotische Ernährung, aktuelle Einnahme von probiotischen Kuren (Pulver, Tabletten)
- übermäßiger Zigarettenkonsum

3.3. Rekrutierung

Die Rekrutierung startete im Januar 2018. Sie erfolgte zunächst über Gewinnung von Probanden aus dem Bekanntenkreis, sowie über Flyer, die auf dem UKE-Gelände verteilt wurden. Im nächsten Schritt wurde der Radius durch Aushänge in den umliegenden Stadtteilen Hamburgs erweitert. Zudem erfolgte eine Online-Rekrutierung über das Portal eBay-Kleinanzeigen und es wurden Zeitungsannoncen in verschiedenen Hamburger Wochenblättern geschaltet, wodurch zunehmend mehr Menschen angesprochen wurden.

Die Interessenten melden sich entweder per Telefon oder per E-Mail bei der Arbeitsgruppe für Neuronale Plastizität der psychiatrischen Klinik des UKE. Alle Interessenten werden mit ihren Kontaktdaten in einer passwortgeschützten Kodierliste aufgeführt. Sie erhalten einen Screening-Onlinelink per E-Mail zugeschickt.

3.3.1. Screening

Nach der Rekrutierung erhalten die Interessenten einen Internet-Link per E-Mail zugesendet. Über diesen Link gelangen Sie zu einem Fragebogen, dem sogenannten Screening-Fragebogen. Hier werden zunächst soziodemographische Informationen, wie zum Beispiel das Alter, das Geschlecht oder der Bildungsstand abgefragt. Es erfolgt eine zusätzliche Befragung von Frauen zu ihrem Zyklus. Im Screening werden alle Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie (siehe Kapitel 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien) abgefragt. Des Weiteren wird die bisherige probiotische Ernährung, der Süßstoffkonsum, die Nahrungsergänzungsmitteleinnahme und die Medikamentenanamnese erhoben. Im Screening ist auch das State Trait Anxiety Depression Inventory (STADI) enthalten (Laux u. a. 2013). Durch diesen Fragenbogen können Angst und Depression als Zustand (engl.: state) und als Eigenschaft (engl.: trait) erfasst werden.

Ebenfalls ist das Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan u. a. 1998), welches sich auf psychiatrische Achse-I-Störungen bezieht, im Screening enthalten. Zu den psychiatrischen Achse-I-Störungen gehören affektive Störungen, Suizidalität, Angststörungen, substanzinduzierte Störungen und psychotische Störungen. Der Fragebogen orientiert sich an den Diagnosekriterien nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 2004) und ICD-10 (Dilling und Freyberger, 2016).

Das Screening wird von Mitgliedern der Arbeitsgruppe auf die oben aufgeführten Ausschlusskriterien überprüft. Wenn die Eignung zur Teilnahme besteht, wird mit dem Interessenten ein telefonisches Interview geführt.

3.3.2. Telefonisches Interview

Die Durchführung des Interviews erfolgt durch ausgebildetes Personal oder nach Einarbeitung durch dieses. Im ersten Schritt des Telefon-Interviews werden die Interessenten über den Ablauf und die Ziele der Studie aufgeklärt. Im nächsten Schritt werden letzte Fragen geklärt, die sich im Screening ergeben haben. Dazu gehören beispielsweise Fragen zur probiotischen Ernährung oder Medikamenteneinnahme. Danach werden alle Fragen, die im Online M.I.N.I.

Screening bejaht wurden, zusätzlich abgeklärt. Als letztes wird das komplette M.I.N.I Interview nochmals durchgeführt, jedoch in einer modifizierten Art und Weise, denn es wird zusätzlich abgefragt, ob die Interessenten jemals in ihrem Leben eines dieser Symptome aufwiesen. Damit wird das „Lifetime“ (deutsch: Lebenszeit) Vorkommen der Störungsbilder abgetastet, da nicht nur eine aktuelle Erkrankung ein Ausschlusskriterium darstellt, sondern auch eine Erkrankung in der Vergangenheit.

Nach erfolgreichem Telefon-Interview und bei Eignung zur Teilnahme an der Studie, erfolgt die Einladung zu den Testungsterminen.

3.4. Ablauf der Studie

Die Teilnehmer, welche das Screening und Telefon-Interview durchgeführt haben und sich nach Prüfung aller Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie eignen, werden zur Teilnahme eingeladen. Spätestens 24 Stunden vor der ersten Testung erhalten die Probanden die Studienunterlagen. Zu diesen Studienunterlagen gehören die Studienteilnahmeinformation, die Einverständniserklärung, die MRT-Aufklärung und ein Lageplan des UKE. Zudem erhalten die Probanden an dieser Stelle ihren alphanumerischen Probanden-Code (P001, P002, usw.). Die Testungen finden in Räumlichkeiten des UKE statt und dauern jeweils ungefähr 3,5 Stunden. Sie haben einen dreiteiligen Aufbau. Der erste Teil besteht aus unterschiedlichen kognitiven Testungen und Fragebögen. Daraufhin folgt eine Blutentnahme und im letzten Teil erfolgt ein MRT des Kopfes. Alle Abläufe und Vorgänge der Studie, angefangen bei der Rekrutierung und dem Screening, sowie die Testungen und Testauswertungen, erfolgen in standardisierter Form, da sich alle Testleiter an eine zuvor erstellte SOP (Standardvorgehensweise, eng.: Standard Operating Procedure) halten.

Nach der ersten Testung erhält der Proband das Präparat (Probiotikum oder Placebo). Dieses wurde zuvor in 28 Braun-Gläser abgepackt. Jedes Glas enthält 4,4g des jeweiligen Pulvers. Das Präparat soll 28 Tage am Stück, möglichst täglich zur selben Zeit eingenommen werden. Während der 28-tägigen Einnahme erhält der Proband vier wöchentliche Befragungen per E-Mail. An Tag 29 bis 35 nach

Beginn der Einnahme findet die zweite Testung statt. Die beiden Testungen sind bezüglich ihres Inhalts und Ablaufs identisch.

Der komplette Studienablauf, sowie der Ablauf der Testungen befindet sich im Anhang.

3.4.1. Probiotikum vs. Placebo

Die Verum-Gruppe erhält ein Probiotikum der Firma Vivomixx©. Es handelt sich um ein frei verkäufliches Nahrungsergänzungsmittel, welches aus einem getrockneten Pulver aus lebenden Mikroorganismen besteht. Dieses Pulver besteht aus einer Kombination von acht Bakterienstämmen: Lactobacilli (L. Paracasei, L. Plantarum, L. acidophilus und L. delbrueckii subsp. Bulgaricus), Bifidobacteria (B. longum, B. infantis, B. breve) und Streptococcus thermophilus. 4,4g des Vivomixx© Pulvers beinhalten in etwa 450 Milliarden lebende Bakterien.

Bei dem Placebo handelt es sich um eine Säuglingsmilchnahrung. Es ist ein Milchpulver der Marke Bebivita Anfangsmilch Pre. Es ist frei verkäuflich und kann bei Säuglingen ab der Geburt als Milchnahrung verwendet werden. Als einziges Kohlenhydrat enthält es Lactulose. Zusätzlich enthält es Vitamine (Vitamin A, D, E, K, B1, B2, B3, B6, B7, B12,), Mineralstoffe (Kalzium, Natrium, Kalium), Spurenelemente (Jod, Selen, Zink, usw.), Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren.

Die Probanden nehmen das Pulver (Probiotikum oder Milchpulver) 28 Tage am Stück ein. Die tägliche Dosis beträgt in beiden Gruppen 4,4g. Das Pulver sollte morgens vor dem Frühstück eingenommen werden und in einer Flüssigkeit ohne Kohlensäure aufgelöst werden. Die Lagerung des Pulvers sollte im Kühlschrank bei +4°C erfolgen. Über mögliche Nebenwirkungen, wie beispielsweise Blähungen oder andere Magen-Darm-Beschwerden, werden die Probanden in Vorwege aufgeklärt. Zusätzlich zum Pulver erhalten die Probanden eine Packungsbeilage mit allen wichtigen Informationen bezüglich Einnahme, Lagerung und Nebenwirkungen. Diese enthält außerdem die Kontaktdaten eines Ansprechpartners, falls es zu Nebenwirkungen kommen sollte.

3.5. Datenerhebung

In dieser Dissertation liegt der Fokus auf den psychischen Symptomen der Probanden. Dazu gehören depressive Symptome, Angstsymptome und Stresssymptome. In diesem Kapitel werden die Fragebögen vorgestellt, die sich mit diesen Symptomen beschäftigen.

Folgende Fragebögen werden genauer beleuchtet:

Tabelle 3, Auflistung verwendeter Fragebögen

Fragebogen	Abkürzung	Autoren, Jahr
Brief Symptom Inventory	BSI	Derogatis, 1983
Beck Depression Inventory-II Revision	BDI-II	Hautzinger u.a., 2006
State-Trait-Anxiety-Depression Inventory	STADI	Laux u.a., 2013
Perceived Stress Scale-10	PSS-10	Cohen u.a., 1983
Trier Inventory for the Assessment of chronic stress	TICS	Schulz u.a. 2004

3.5.1. BSI – Brief Symptom Inventory

Das BSI (Derogatis und Melisaratos, 1983) ist die Kurzform des SCL-90 (Symptom-Checkliste mit 90 Items, (Derogatis und Cleary 1977)). Der Fragebogen wird bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen zur subjektiven Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Belastungen angewandt. Das BSI eignet sich besonders als Screening-Verfahren in verschiedenen Kontexten, da viele Informationen gewonnen werden können. Die Indikation des BSI besteht bei medizinischen Patienten, bei psychiatrischen Patienten, sowie in der Forschung bei experimentellen Studien, um die psychische Belastung beurteilen zu können.

Das BSI beinhaltet insgesamt 53 Items und ist ein Selbstbeurteilungsinstrument bezüglich der psychischen Symptombelastung in den vergangenen 7 Tagen. In dieser Studie wird der Zeitraum auf die letzten zwei Wochen erweitert. Zu jedem Item gehört eine fünfstufige Antwortskala, bei der die individuelle psychische Belastung zwischen 0-„überhaupt nicht“ und 4-„sehr stark“ angegeben werden

kann. Die 53 Items lassen sich in 9 Skalen, mit insgesamt 49 Items, und 4 Zusatzfragen unterteilen. Die 4 Zusatzfragen beziehen sich auf folgende Themen: Appetit, Einschlafschwierigkeiten, Schuldgefühle, Gedanken an den Tod und an das Sterben. Die 9 Skalen lassen sich folgendermaßen unterteilen:

Tabelle 4, Auflistung der 9 Skalen des BSI

1. Somatisierung	6. Aggressivität/Feindseligkeit
2. Zwanghaftigkeit	7. Phobische Angst
3. Unsicherheit im Sozialkontakt	8. Paranoides Denken
4. Depressivität	9. Psychotizismus
5. Ängstlichkeit	

Die Auswertung des Fragebogens erfolgt über die Addition der Itemwerte und somit die Bildung eines Summenwertes je Skala (S). Der Gesamtsummenwert (GS) ergibt sich aus der Addition aller Skalensummenwerte. Der „Global Severity Index“ (GSI) ist ein globaler Kennwert für die grundsätzliche psychische Belastung und wird berechnet, indem der GS durch die Anzahl der Items geteilt wird (Formel: $GSI = GS/53$). Der globale Kennwert für die Belastungstendenz ist der PST (Positive Symptom Total), welcher die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt (Belastung >0), angibt.

Der GSI ist der sensitivste Indikator für eine psychische Belastung und ist besonders für Veränderungsmessungen geeignet (Franke, 2000).

Die interne Konsistenz für den GSI wird in den meisten Studien als gut bis sehr gut angeben (Cronbachs $\alpha = 0,92-0,95$ für GSI). Die Retestreliabilität für den GSI nach einer Woche liegt in etwa bei $r=0,9$ (Franke, 2000). Insgesamt weist das BSI gute konvergente Validität und hohe Korrelation zu inhaltsnahen Selbstbeurteilungsinstrumenten auf (Geisheim u. a. 2002).

3.5.2. BDI-II – Beck Depression Inventory-II Revision

Das BDI-II Revision (Hautzinger u. a. 2006) ist die deutsche revidierte Version des BDI (Beck u. a. 1961). Es ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene zur Beurteilung der Schwere depressiver Symptomatik.

Es wird eingesetzt bei Patienten mit einer diagnostizierten Depression, aber auch zum Screening depressiver Symptomatik der Normalbevölkerung.

Die deutsche Version des BDI-II besteht aus 21 Items, die sich an die Diagnosekriterien einer Depression nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 2004) anlehnnen. Der Beurteilungszeitraum bezieht sich auf die letzten zwei Wochen. Die Bearbeitungsdauer liegt bei 5 bis 10 Minuten. Zu jedem Item gehört eine vierstufige Antwortskala mit ausformulierten Antwortmöglichkeiten, welche nach aufsteigendem Schweregrad geordnet sind und die Schwere der depressiven Symptomatik repräsentieren. Demzufolge kann jeder Antwortmöglichkeit ein Punktewert zwischen 0 und 3 zugeordnet werden.

Folgende Items sind enthalten:

Tabelle 5, Auflistung der 21 Items des BDI-II

1. Traurigkeit	8. Selbstkritik	15. Energieverlust
2. Pessimismus	9. Suizidgedanken	16. Veränderung der Schlafgewohnheiten
3. Versagensgefühle	10. Weinen	17. Reizbarkeit
4. Verlust an Freude	11. Unruhe	18. Appetitveränderung
5. Schuldgefühle	12. Interessensverlust	19. Konzentrationsschwierigkeit
6. Bestrafungsgefühle	13. Entschlussunfähigkeit	20. Müdigkeit
7. Selbstablehnung	14. Wertlosigkeit	21. Verlust an sexuellem Interesse

Die Auswertung erfolgt durch Addition der Punkte aller Items und somit die Bestimmung des Summenwertes. In Tabelle 5 sieht man Cut-off-Werte der erreichten Punktzahlen und die jeweilige Einteilung der Schwere der depressiven Symptomatik.

Tabelle 6, Auswertung des BDI-II

Summenwert	Auswertung
0-13 Punkte	keine/minimale depressive Symptomatik
14-19 Punkte	milde depressive Symptomatik
20-28 Punkte	moderate depressive Symptomatik
29-63 Punkte	schwere depressive Symptomatik

Die deutsche Version des BDI-II zeigt in klinischen und nichtklinischen Stichproben gute psychometrische Kennwerte auf. Es zeigt sich eine gute interne Konsistenz mit *Cronbach α* > 0,84. Die Retestreliabilität liegt bei $r > 0,75$ in nichtklinischen Stichproben. Auch die inhaltliche Validität ist gegeben, da die DSM-IV Kriterien der Depression im BDI-II abgebildet werden. Die Zusammenhänge zwischen BDI-II und konstruktnahen Skalen sind hoch. Das BDI-II diskriminiert gut zwischen unterschiedlichen Schweregraden der Depression und ist änderungssensitiv (Kühner u. a. 2007a).

3.5.1. STADI – State-Trait-Anxiety-Depression Inventory

Durch das STADI (Laux u. a. 2013) können Angst und Depression sowohl als Zustand (engl.: state), als auch als Eigenschaft (engl.: trait) ermittelt werden. Bei der Entwicklung dieses Fragebogens wurde der klinische Kontext miteinbezogen, denn es zeigen sich häufig hohe Komorbiditätsraten zwischen Angststörungen und Depressionen (Placentino u. a. 2009). Der Fragebogen kann bei Jugendlichen ab 16 Jahren und Erwachsenen im klinisch-psychologischem Bereich, sowie bei diagnostischen Fragestellungen Anwendung finden.

In dieser Studie wird nur der zweite Teil des Fragebogens, der „State“- Teil, genutzt, um den aktuellen Angst- und Depressionszustand darzustellen. Er besteht aus 20 Items, die in 4 Skalen mit jeweils 5 Items unterteilt werden. Zu jedem Item gehört eine 4-stufige Ratingskala, bei der man zwischen 1-„überhaupt nicht“, 2-„ein wenig“, 3-„ziemlich“ und 4-„sehr“ entscheiden kann. Die Angst wird durch die zwei Subskalen Aufgeregtheit und Besorgnis dargestellt. Die Depression wird durch die zwei Subskalen Euthymie und Dysthymie wiedergegeben.

Die Auswertung erfolgt durch Addition der Punkte jedes Items. So kann für jede Subskala ein Summenwert erstellt werden.

Die interne Konsistenz für den „State“-Teil des STADI liegt bei den Angstskalen bei *Cronbachs α*=0,90 und bei den Depressionsskalen bei *Cronbachs α*=0,87 (Laux u. a. 2013). Die faktorielle Validität konnte nachgewiesen werden. Der STADI konnte konvergente und diskriminante Zusammenhänge mit inhaltsnahen Testverfahren aufweisen, sodass die Konstrukvalidität bestätigt werden konnte (Bergner-Köther, 2014).

3.5.2. PSS-10 – Perceived Stress Scale

Die PSS-10 (Cohen u. a. 1983) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Untersuchung der individuellen Stressbeanspruchung und -wahrnehmung. Der Fragebogen besteht aus 10 Fragen und kann bei klinischen und nicht klinischen Populationen Anwendung finden. Für die Beantwortung der Fragen steht eine fünfstufige Antwortskala mit Antwortmöglichkeiten zwischen 0-„nie“ und 4-„sehr“ zur Verfügung. Normalerweise wird bei diesem Fragebogen ein Zeitraum von einem Monat erfasst, in dieser Studie bezieht er sich auf die letzten 2 Wochen. Für die Auswertung des Fragebogens werden die Punkte der 10 Fragen addiert. Anhand von Cut-off Werten erfolgt die Einteilung in ein niedriges, mittleres und hohes Stresslevel.

Tabelle 7, Auswertung des PSS-10

Punkte	Auswertung
0-10 Punkte	niedriges Stresslevel
11-20 Punkte	mittleres Stresslevel
>20 Punkte	hohes Stresslevel

Insgesamt weist die deutsche Version der PSS-10 gute psychometrische Charakteristika auf (Klein u. a. 2016). In klinischen und nicht klinischen Populationen konnten gute Werte für Validität und Reliabilität (interne Konsistenz: *Cronbach $\alpha=0,84$*) nachgewiesen werden. Bezuglich Konstruktvalidität zeigt sich für wahrgenommenen Stress eine positive Korrelation mit Depression und Angst (Klein u. a. 2016).

3.5.3. TICS – Trier Inventory for the Assessment of chronic stress

Das TICS (Schulz u. a. 2004) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung von chronischem Stress. Es wurde entwickelt für klinische Untersuchungen zum Zusammenhang von Stress und körperlicher bzw. psychischer Gesundheit. Es eignet sich für Personen ab 16 Jahren in allen Lebenssituationen. Besonders eignet es sich als Instrument für die Erfassung von chronischem Stress für die Forschung (Stressforschung, epidemiologische Studien, usw.).

Der Zeitraum bezieht sich auf die letzten 3 Monate. Insgesamt beinhaltet es 39 Items. Jedes Item enthält eine fünfstufige Ratingskala, in der es Antwortmöglichkeiten von 0-„nie“, 1-„selten“, 2-„manchmal“, 3-„häufig“, bis 4-„sehr häufig“ gibt. Die Items werden in folgende 6 Skalen unterteilt:

Tabelle 8, Auflistung der 6 Skalen des TICS

1.Arbeitsbelastung	4.Mangel an sozialer Anerkennung
2.Arbeitsunzufriedenheit	5.Sorgen/Besorgnis
3.Soziale Belastung	6.Belastende Erinnerungen

Für die Auswertung wird pro Skala ein Summenwert berechnet. Durch Addition der Skalensummenwerte, wird der Gesamtsummenwert generiert.

Insgesamt konnten gute psychometrische Kennwerte festgestellt werden. Die interne Konsistenz für die Skalen liegt zwischen *Cronbachs $\alpha=0,84$* und *Cronbachs $\alpha =0,91$* . Es liegen zahlreiche Ergebnisse zur Konstruktvalidität vor und Korrelationen zu anderen Stressfragebögen konnten nachgewiesen werden (Petrowski u. a. 2012)

3.6. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgt mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics in der Version 25 (IMB Corp., 2017). Es handelt sich um eine statistische Analyse von psychologischen Fragebögen. Dabei werden die Daten vor der Intervention (28-tägige Einnahme eines Pulvers: Probiotika vs. Placebo) mit den Daten nach der Intervention verglichen. Es gibt demnach zwei Messzeitpunkte, T1 und T2. Gleichzeitig werden die Daten der Verum-Gruppe mit denen der Placebo-Gruppe verglichen.

Im ersten Schritt wurde die deskriptive Statistik verwendet, um zunächst soziodemographische Daten, wie das Alter, das Geschlecht und Ausbildungsjahre der Stichprobe zu betrachten.

Als Vorbereitung für die darauffolgende statistische Analyse der psychologischen Fragebögen, deren Items Ratingskalen aufweisen, wurden zunächst Summenwerte gebildet. Es erfolgte die Bildung von Gesamtsummenscores und Scores der einzelnen Subskalen, sofern die Fragebögen diese aufwiesen.

Für die Überprüfung der Hypothese dieser Arbeit eignet sich als Ominbus-Test die multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measures MANOVA, rmMANOVA), welche es ermöglicht Unterschiede in mehreren abhängigen Variablen zwischen den Gruppen im Zeitverlauf zu detektieren. Allerdings kann keine Aussage darüber getroffen werden, bei welchen Variablen diese Unterschiede vorliegen. Aus diesem Grund erfolgte im nächsten Schritt eine Post-Hoc Analyse der einzelnen Fragebögen und Subskalen der Fragebögen mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measures ANOVA, rmANOVA). Allerdings werden Post-Hoc-Tests nur durchgeführt, wenn ein signifikanter Haupteffekt auf die Gesamtheit der Variablen gefunden werden kann (Bortz und Schuster, 2010). In diesem Fall wurde explorativ eine Post-Hoc Analyse durchgeführt, auch wenn der Omnibus-Test keine signifikanten Ergebnisse lieferte, um die Homogenität des Nulleffektes genauer zu betrachten. Die explorative Betrachtung einzelner Fragebögen und die damit verbundene Unterteilung in die Symptomkomplexe „Depression“, „Angst“ und „Stress“ kann einen Aufschluss darüber geben, ob und welche Symptomkomplexe deutlichere Gruppenunterschiedstendenzen aufweisen.

Es gilt sowohl für die rmMANOVA, als auch für die rmANOVA: die Gruppenzugehörigkeit entspricht dem Zwischensubjektfaktor und die erfassten Daten der Fragebögen der beiden Testungen T1 und T2 entsprechen dem Innersubjektfaktor.

Vor der Analyse erfolgte eine Überprüfung der Voraussetzungen für die Durchführung der MANOVA und ANOVA (Bortz und Schuster, 2010). Eine Voraussetzung der MANOVA und ANOVA ist die Abhängigkeit der Messungen. Diese ist gegeben, da dieselben Probanden vor und nach der Intervention getestet werden. Des Weiteren stellt die metrische Skalierung der erhobenen Daten ein für diese Verfahren passendes Skalenniveau dar. Für die MANOVA ist zu beachten, dass eine adäquate Stichprobengröße mit mehr Teilnehmern pro Gruppe als

abhängige Variablen, sowie fehlende Ausreißer, eine multivariate Normalverteilung und eine fehlende Multikollinearität vorliegen sollten. Die moderate Korrelation der abhängigen Variablen beschreibt die fehlende Multikollinearität (Korrelationskoeffizient zwischen $r=0.1-0.9$). Bei der ANOVA spielt die Normalverteilung, die Varianzhomogenität, sowie das Fehlen von Ausreißern eine Rolle. Für die Voraussetzungsprüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet, da dieser eine hohe Power aufweist (Shapiro und Francia, 1972). Dabei weist ein Ergebnis von $p\geq.05$ auf eine Normalverteilung hin. Zur Bestimmung der Varianzhomogenität wurde der Levene-Test verwendet. Ein Ergebnis von $p\geq.05$ weist auf eine Varianzhomogenität hin. Die Prüfung des Vorhandenseins von Ausreißern wurde mittels Box-Plots ermittelt.

Da die Varianzanalysen mit Messwiederholungen robust gegenüber Verletzung von Voraussetzungen, wie die der Normalverteilung und Varianzhomogenität sind, wurden diese verwendet, auch wenn einzelne Daten die Voraussetzungen nicht erfüllen konnten (Bortz und Schuster, 2010; Berkovits u. a. 2000).

Für die Überprüfung des Vorliegens von sogenannten Baseline-Unterschieden wurde der T-Test für Mittelwertgleichheit verwendet, um Gruppenunterschiede in den untersuchten Variablen zum ersten Testungszeitpunkt (T1) zu detektieren. Alle oben aufgeführten Voraussetzungen der Varianzanalysen, bis auf die der Abhängigkeit der Messungen, gelten ebenso für den T-Test. Zusätzlich stellt die Unabhängigkeit der einzelnen Messwerte untereinander eine Voraussetzung dar. Diese sollte erfüllt sein, da die Versuchspersonen einzeln und unbeeinflusst getestet wurden.

Die durch SPSS berechnete Effektgröße ist das partielle Eta Quadrat, wobei $\eta^2 p=.02$ einem kleinen Effekt, $\eta^2 p=.06$ einem mittleren Effekt und $\eta^2 p=.12$ einem großen Effekt entspricht. Zusätzlich erfolgte die Berechnung eines weiteren Effektstärkenmaßes, des Cohens d (Thalheimer und Cook, 2002; Lenhard und Lenhard, 2016). Dabei gilt für d: $d=.2$ entspricht einem kleinen Effekt, $d=.5$ einem mittleren Effekt und $d=.8$ entspricht einem großen Effekt (Cohen, 1988).

Als statistisch signifikant gilt ein Effekt, sofern die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) unter 5% liegt ($p \leq .05$). Bei allen aufgeführten Signifikanzen und Effektstärken

handelt es sich um die Interaktionseffekte zwischen der Zeit und der Gruppenzugehörigkeit (Time*Group).

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Charakteristika der Stichprobe beschrieben, anhand derer alle Ergebnisse gewonnen wurden. Im nächsten Schritt werden die Ergebnisse der Prüfung der Voraussetzung der verwendeten Analyseverfahren dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse der statistischen Analyse mittels MANOVA, sowie die Ergebnisse der explorativen Analyse mittels rmANOVA dargestellt und es wird Bezug auf die Hypothese dieser Dissertation genommen.

4.1. Beschreibung der Stichprobe

Es handelt sich um eine Zwischenanalyse des laufenden Forschungsprojektes mit dem Titel „Hirnstrukturelle und psychologische Effekte von Probiotika“.

Von insgesamt 237 Interessenten, konnten 38 Probanden in die Zwischenanalyse aufgenommen werden (siehe Anhang, *Abbildung 8*). Die Probanden wurden nur in diese Zwischenanalyse aufgenommen, sofern sie die erste und die zweite Testung abgeschlossen haben.

Von den insgesamt 38 Probanden sind 21 Probanden in der Verum-Gruppe (55,26%). In dieser Gruppe sind 11 Probanden weiblich und 10 sind männlich. Die Placebo-Gruppe beinhaltet insgesamt 17 Probanden (44,74%), wovon 10 weiblich und 7 männlich sind. Das durchschnittliche Alter der Verum-Gruppe liegt bei 26,1 Jahren (SD=6,319), in der Placebo-Gruppe liegt es bei 25,9 Jahren (SD=5,629). Alle Probanden erreichten als ersten Bildungsabschluss das Fachabitur oder die allgemeine Hochschulreife, mit Ausnahme von zwei Probanden, die als ersten Bildungsabschluss die Mittlere Reife erreichten. Die durchschnittliche Anzahl der Ausbildungsjahre in der Verum-Gruppe liegt bei 15,9 Jahren (SD=2,256) und in der Placebo Gruppe bei 15,8 Jahren (SD=3,661).

4.2. Prüfung der Voraussetzungen für parametrische Testverfahren

In diesem Kapitel erfolgt die Überprüfung der Voraussetzungen für die Anwendung parametrischer Testverfahren, um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. In diesem Fall handelt es sich um die Voraussetzungen für die Verwendung des T-Tests für Mittelwertgleichheit, sowie der Varianzanalysen mit Messwiederholungen (Bortz und Schuster, 2010).

Bevor parametrische Testverfahren durchgeführt werden können, müssen zunächst die Voraussetzungen für deren Anwendbarkeit geprüft werden.

Für die Varianzanalysen stellt die metrische Skalierung der erhobenen Fragebogendaten ein für diese Verfahren passendes Skalenniveau dar.

Eine weitere Voraussetzung ist die Normalverteilung der Daten zu jedem Messzeitpunkt. Zum Messzeitpunkt T1 sind die Daten von PSS-10, TICS und die Subskala Besorgnis des STADI normalverteilt. Beim BDI-II, BSI (GSI) und den zwei weiteren Subskalen des STADI liegt keine Normalverteilung vor. Ähnlich verhält es sich zum Messzeitpunkt T2: PSS-10 und TICS unterliegen einer Normalverteilung, BDI-II, BSI (GSI) und alle Subskalen des STADI jedoch nicht.

Des Weiteren wurde mittels Box-Plot überprüft, ob Ausreißer in den Datensätzen vorhanden sind. Zum Messzeitpunkt T1 finden sich keine Ausreißer im Gesamtscore des BDI-II, PSS-10 und TICS, sowie in drei von vier Subskalen des STADI. Jedoch findet sich ein Ausreißer in der Subskala „Dysthymie“ des STADI(-State) und ebenfalls findet sich ein Ausreißer im BSI (GSI). Zum Messzeitpunkt T2 sind im BDI-II, BSI (GSI), PSS-10 und den Subskalen „Besorgnis“ und „Dysthymie“ des STADI Ausreißer zu finden. Die zwei übrigen Subskalen des STADI und der Gesamtscore des TICS weisen keine Ausreißer auf. In der weiteren Analyse werden die Ausreißer nicht ausgeschlossen. Dies liegt darin begründet, dass nach der Identifizierung der Ausreißer, die Fälle noch einmal separat betrachtet wurden. Bei dieser Prüfung wurde ersichtlich, dass es sich bei den Ausreißern weder um Messfehler noch um Tippfehler handeln kann und es sich somit um echte Werte bzw. echte Ausreißer handelt, die in dieser Stichprobe aufgetreten sind. Sie werden demzufolge in die Analyse miteingeschlossen, da davon ausgegangen werden kann, dass das Auftreten solcher Ausreißer auch in der Normalbevölkerung

vorkommen kann. Explorativ wurde die Datenanalyse zudem ohne Ausreißer durchgeführt und die hier aufgeführten Ergebnisse konnten nicht repliziert werden. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität konnte mithilfe des Levene-Tests für alle Fragebögen und zu allen Messzeitpunkten (T1 und T2) bestätigt werden. Eine Ausnahme stellt der Gesamtscore des BDI-II zum Zeitpunkt T1 dar, bei dem die Varianzhomogenität nicht bestätigt werden konnte.

Für die Durchführung der MANOVA muss die Voraussetzung der fehlenden Multikolinearität überprüft werden. Dafür wurde die Pearson-Korrelation der Fragebögen sowohl untereinander als auch zu den Messzeitpunkten T1 und T2 in SPSS berechnet. Alle Fragebögen, mit Ausnahme der Subskala „Aufgeregtheit“ des STADI, korrelieren signifikant ($p < .05$) miteinander. Die Subskala „Aufgeregtheit“ des STADI wurde in die Analyse miteinbezogen, da die Korrelation, wenn auch nicht signifikant, bedeutsam ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass trotz einiger hier aufgeführten Verletzungen der Voraussetzungen für die Anwendbarkeit parametrischer Testverfahren, diese weiterhin für die statistische Analyse dieser Dissertation verwendet. Parametrische Testverfahren haben eine höhere statistische Power als nichtparametrische Testverfahren und zudem sind die Varianzanalysen robust gegenüber Voraussetzungsverletzungen, wie die Normalverteilung oder Varianzhomogenität (Bortz und Schuster, 2010; Berkovits u. a. 2000).

Die Ergebnisse der Prüfung der Normalverteilung mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests, sowie die Ergebnisse des Levene-Tests auf Varianzhomogenität, die Boxplot-Diagramme und die Korrelationstabelle sind im Anhang zu finden.

4.3. Baseline-Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe

Im Folgenden werden sogenannte Baseline-Unterschiede untersucht. Dazu erfolgt die Betrachtung einiger deskriptiver Maße, um mögliche, zum ersten Testungstermin bestehende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu identifizieren.

Tabelle 9, Verteilung der Geschlechter auf die Verum- und Placebo-Gruppe

		Geschlecht		N	Chi ²	Sig.
Gruppe	Verum	weiblich	männlich			
	Verum	11	10	21	.158	.691
	Placebo	10	7	17		

Tabelle 9 stellt die Verteilung der Geschlechter auf die Verum- und die Placebo-Gruppe dar. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p > .05$) bei der Verteilung der Geschlechter auf die beiden Gruppen. Ebenso besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Alter und die Ausbildungsjahre (siehe *Tabelle 10*).

Tabelle 10, Baseline- Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe

		Gruppe	N	Mittelwert	SD	Sig. (2- seitig)	d
Alter		Verum	21	26.14	6.319	.919	.033
		Placebo	17	25.94	5.629		
Ausbildungsjahre		Verum	21	15.90	2.256	.934	.027
		Placebo	17	15.82	3.661		
BSI- GSI		Verum	21	0.227	0.230	.681	.136
		Placebo	17	0.255	0.173		
BDI-II-Gesamt		Verum	21	4.67	4.705	.950	.019
		Placebo	17	4.76	4.777		
STADI		Verum	21	5.29	0.561	.335	.316
		Placebo	17	5.59	1.278		
„Dysthymie“		Verum	21	7.14	1.711	.952	.023
		Placebo	17	7.18	1.704		
„Aufgeregtheit“		Verum	21	8.10	2.406	.237	.391
		Placebo	17	9.06	2.512		
PSS-10		Verum	21	20.05	4.883	.353	.307
		Placebo	17	21.53	4.758		
TICS-Gesamt		Verum	21	37.38	17.704	.413	.270
		Placebo	17	42.35	19.212		

Bei allen untersuchten Fragebögen zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p>.05$) zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe zum Messzeitpunkt T1. Die Ergebnisse der Analyse sind der *Tabelle 10* zu entnehmen.

Demzufolge bestehen zum ersten Messzeitpunkt keine Baseline-Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.3.1. Ableitung von Kovariaten

Im vorherigen Kapitel wurden die Baseline-Unterschiede der beiden Gruppen zum Messzeitpunkt T1 untersucht. Es kristallisiert sich heraus, dass sowohl in soziodemografischen Parametern, wie dem Alter, Geschlecht oder die Ausbildungsjahre, als auch in allen erhobenen abhängigen Variablen (Fragebogenscores) kein signifikanter Baseline-Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Das Alter, das Geschlecht und die Bildung stellen klassische Kovariaten dar. Da es jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede in diesen Faktoren gibt, werden keine Kovariaten in die statistische Analyse miteinbezogen.

4.4. Überprüfung der H1-Hypothese mittels multivariater Varianzanalyse mit Messwiederholungen

H1-Hypothese: Eine 28-tägige Einnahme des Probiotikums (vs. Placebo) führt zu einer Verbesserung des psychischen Wohlbefindens, insbesondere der depressiven Symptomkomplexe, der Angstsymptome und der Stresssymptome, bei gesunden Erwachsenen.

Zur Überprüfung der H1-Hypothese wurde als Omnibus-Test eine multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt.

*Tabelle 11, Ergebnis der MANOVA mit Messwiederholungen (Interaktionseffekt time*group)*

Gruppe	N	Wilks'		F	df1	df2	Sig.	η^2p	d
		Lambda							
time*group	Verum	21	.868	.649	7	30	.712	.132	.230
	Placebo	17							

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe bezüglich des psychischen Wohlbefindens und der mentalen Gesundheit über die Zeit, $Wilks' \Lambda = .868$, $F(7,30) = .649$, $p = .712$. Die Effektstärke $d = .230$ ist als kleiner Effekt einzuordnen.

Insgesamt zeigt sich kein signifikanter Omnibus Effekt. Im nächsten Kapitel wird post-hoc eine explorative Analyse der einzelnen Fragebögen durchgeführt, um die Homogenität des Nulleffektes zu prüfen.

4.5. Explorative post-hoc Analyse der einzelnen Fragebögen mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholungen

Post-hoc erfolgte eine explorative Analyse der einzelnen Fragebögen, sowie einzelner Subskalen mittels univariater Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rmANOVA). Zudem wurden die Fragebögen inhaltlich in folgende Kategorien unterteilt: Allgemeine psychische Symptome, Depression, Angst und Stress. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der rmANOVA aufgeführt. Dabei handelt es sich um Interaktionseffekte zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Zeit (time*group).

*Tabelle 12, Ergebnisse der Fragebogenanalyse mittels rmANOVA (Interaktionseffekte time*group)*

Kategorie		Gruppe	N	Wilks' Lambda	df1	df2	F	Sig.	η^2	p	d
Allg. psych. Symptome	BSI-GSI	Verum	21	.979	1	36	.780	.383	.021	.296	
		Placebo	17								
Depression	BDI-II-Gesamt	Verum	21	.943	1	36	2.159	.150	.057	.493	
		Placebo	17								
	STADI „Dysthymie“	Verum	21	1.000	1	36	.008	.929	.000	.003	
		Placebo	17								
Angst	STADI „Aufgeregtheit“	Verum	21	.954	1	36	1.742	.195	.046	.442	
		Placebo	17								
	STADI „Besorgnis“	Verum	21	.986	1	36	.523	.474	.014	.242	
		Placebo	17								
Stress	PSS-10	Verum	21	.958	1	36	1.579	.217	.042	.421	
		Placebo	17								
	TICS-Gesamt	Verum	21	.922	1	36	3.053	.089	.078	.584	
		Placebo	17								

Zur Bewahrung der Übersicht wird die H1-Hypothese in folgende Arbeitshypothesen unterteilt:

1. Die 28-tägige Einnahme eines Probiotikums führt zu einer Verbesserung des allgemeinen psychischen Wohlbefindens.

Das BSI ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für die allgemeine psychische Belastung. Der GSI ist der sensitivste Indikator für die psychische Belastung und eignet sich optimal für Veränderungsmessungen (Franke, 2000).

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe bezüglich der psychischen Belastung über die Zeit, *Wilks' Lambda*=.979, $F(1,36)=.780$, $p=.383$. Die Effektstärke $d=.296$, ist einzuordnen als kleiner Effekt.

Tabelle 13, GSI zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik

	Zeitpunkt	Gruppe	N	Mittelwert	SD
GSI	T1	Verum	21	0,23	0,230
		Placebo	17	0,26	0,173
	T2	Verum	21	0,18	0,172
		Placebo	17	0,25	0,208

In Tabelle 12 sind die Mittelwerte des GSI in beiden Gruppen zum Zeitpunkt T1 und T2 aufgeführt. In der Verum-Gruppe sinkt der GSI von 0,23 (SD=0,23) auf 0,18 (SD=0,172) nach der vierwöchigen Probiotikaenahme. In der Placebo-Gruppe ist nur eine minimale Senkung des GSI von 0,26 (SD=0,173) auf 0,25 (SD=0,203) zu beobachten. In Abbildung 1 ist die Veränderung der GSI-Werte für die Verum- und Placebo-Gruppe über die beiden Messzeitpunkte hinweg dargestellt.

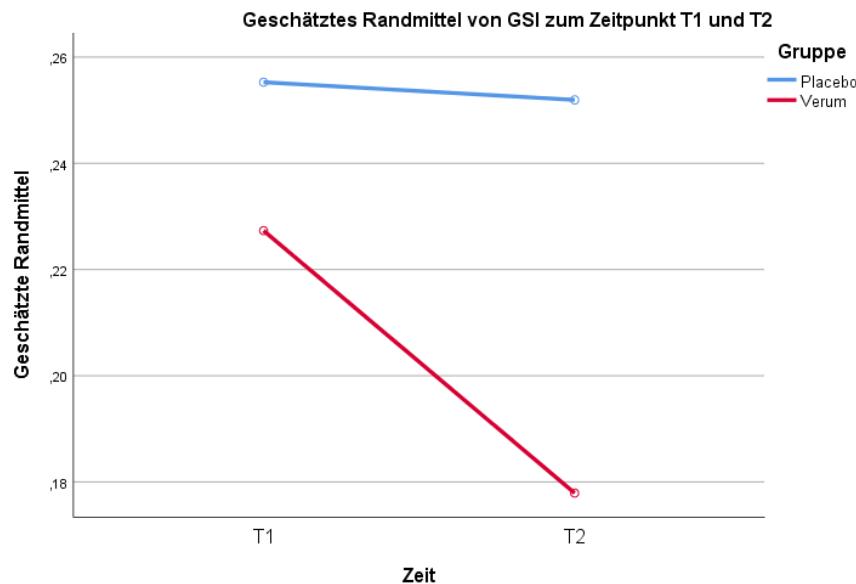


Abbildung 1: Profilplot der Analyse des GSI

2. Die 28-tägige Einnahme eines Probiotikums führt zu einer Verbesserung der depressiven Symptome.

Das BDI-II gibt die Schwere depressiver Symptomatik an.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglicher depressiver Symptomatik zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe über die Zeit, *Wilks' Lambda*=.943, $F(1,36)=2.159$, $p=.150$. Die Effektstärke von $d=.493$ beschreibt einen kleinen Effekt, der beinahe an einen mittleren Effekt heranträgt.

Tabelle 14, BDI-II Gesamtscore zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik

	Zeitpunkt	Gruppe	N	Mittelwert	SD
BDI-II	T1	Verum	21	4,67	4,705
		Placebo	17	4,76	4,777
	T2	Verum	21	3,00	3,924
		Placebo	17	5,18	6,396

Zum Messzeitpunkt T1 liegt der Mittelwert des Gesamtscores des BDI-II der Verum-Gruppe bei 4,67 Punkten ($SD=4,705$) und sinkt auf 3,0 Punkte ($SD=3,924$) nach der vierwöchigen Probiotikaeinnahme. Dies bedeutet, dass es in der Verum-Gruppe zu einer durchschnittlichen Abnahme um etwa 1,67 Punkte kommt. In der Placebo-Gruppe lässt sich eine leichte Erhöhung des durchschnittlichen BDI-II-Gesamtscores von 4,76 ($SD=4,777$) zum Messzeitpunkt T1 auf 5,18 ($SD=6,396$) zum Messzeitpunkt T2 vermerken. Diese Veränderungen werden mittels Abbildung 2 veranschaulicht.

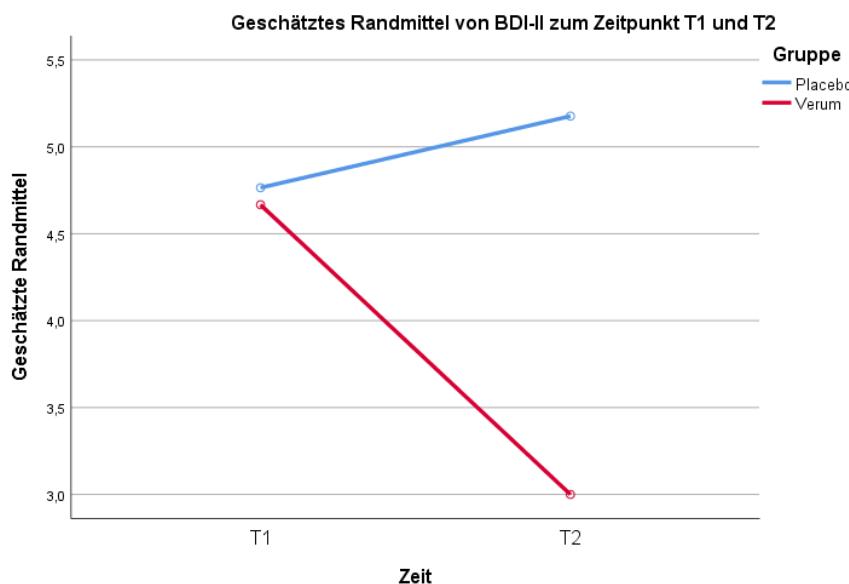


Abbildung 2: Profilplot der Analyse des BDI-II

Das STADI-State ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches den aktuellen Angst- und Depressionszustand widerspiegelt. Die Subskala „Dysthymie“ bezieht sich auf den aktuellen Depressionszustand. Auch hier zeigt sich über die Zeit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen: $Wilks' Lambda=1.000$; $F(1,36)=.008$; $p=.929$. Es zeigt sich kein Effekt ($d=.003$).

Tabelle 15, STADI-State Subskala "Dysthymie" zum Zeitpunkt T1 und T2- Descriptive Statistik

	Zeitpunkt	Gruppe	N	Mittelwert	SD
STADI	T1	Verum	21	5,29	0,561
	„Dysthymie“	Placebo	17	5,59	1,278
„Dysthymie“	T2	Verum	21	5,43	0,870
		Placebo	17	5,76	1,678

Tabelle 15 zeigt die durchschnittlichen Werte der Subskala „Dysthymie“ des STADI in der Verum- und Placebo-Gruppe zu den Messzeitpunkten T1 und T2. Die Veränderungen über die Messzeitpunkte hinweg werden in *Abbildung 3* dargestellt.

Rein deskriptiv betrachtet, verzeichnet sich in der Subskala „Dysthymie“ des STADI eine Zunahme der durchschnittlichen Werte in beiden Gruppen (Verum: von 5,29 (SD=0,561) auf 5,43 (SD=0,870), Placebo: von 5,59 (SD=1,278) auf 5,76 (SD=1,678))

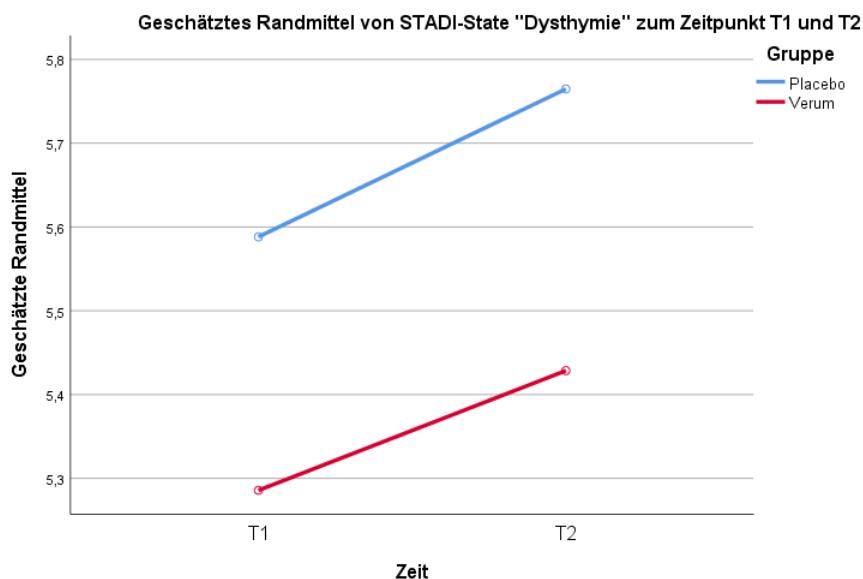


Abbildung 3: Profilplot der Analyse der STADI-State Subskala "Dysthymie"

3. Die 28-tägige Einnahme eines Probiotikums führt zu einer Verbesserung der Angstsymptome.

Die zwei Subskalen „Aufgeregtheit“ und „Besorgnis“ des STADI-State geben den aktuellen Angstzustand wider. Auch hier zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied über die Zeit:

Aufgeregtheit: Wilks' Lambda=.954, $F(1,36)=1.742$, $p=.195$. Es lässt sich ein kleiner Effekt ($d=.442$) verzeichnen.

Besorgnis: Wilks' Lambda=.986, $F(1,36)=.523$, $p=.474$. Die Effektstärke von $d=.242$ weist auf einen kleinen Effekt hin.

Tabelle 16, STADI-State Subskalen "Aufgeregtheit" und "Besorgnis" zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik

	Zeitpunkt	Gruppe	N	Mittelwert	SD
STADI	T1	Verum	21	7,14	1,704
		Placebo	17	7,18	1,711
	T2	Verum	21	6,33	1,592
		Placebo	17	7,18	1,741
STADI	T1	Verum	21	8,10	2,406
		Placebo	17	9,06	2,512
	T2	Verum	21	8,05	2,519
		Placebo	17	9,59	3,083

Die Mittelwerte der Subskala „Aufgeregtheit“ des STADI sinken über die vierwöchige Probiotikaenahme hinweg in der Verum-Gruppe von anfänglich 7,14 Punkten (SD=1,704) auf 6,33 Punkte (SD=1,592), wohingegen der Mittelwert in der Placebo-Gruppe über die beiden Messzeitpunkte hinweg unverändert bleibt (T1: 7,18 (SD=1,711), T2: 7,18 (SD= 1,741)).

Bei der Subskala „Besorgnis“ des STADI verzeichnet sich in der Verum-Gruppe eine minimale Senkung des Mittelwertes von 8,10 Punkten (SD=2,406) auf 8,05 Punkte (SD=2,519) und in der Placebo-Gruppe steigt der Mittelwert von 9,06 Punkten (SD=2,512) zum Zeitpunkt T1 auf 9,59 Punkte (SD=3,083) zum Zeitpunkt T2.

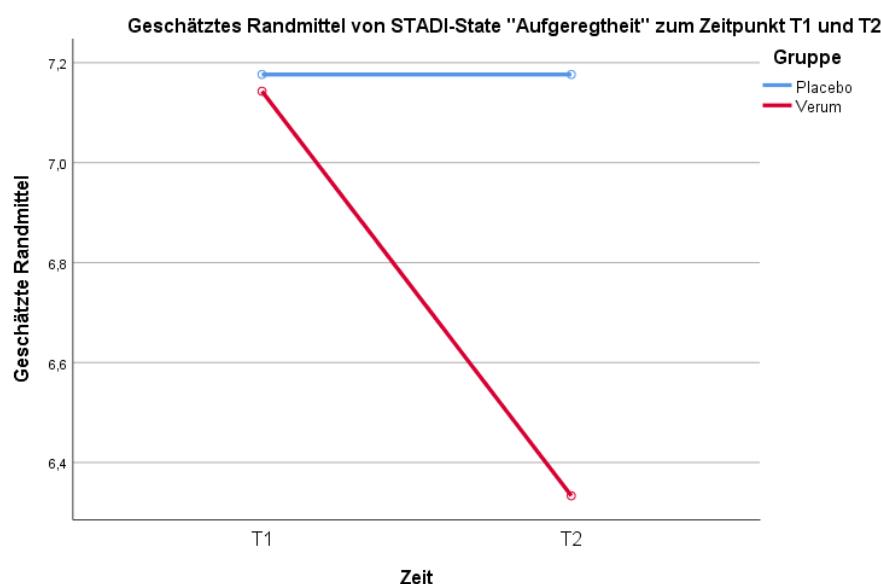


Abbildung 4: Profilplot der Analyse der STADI-State Subskala "Aufgeregtheit"

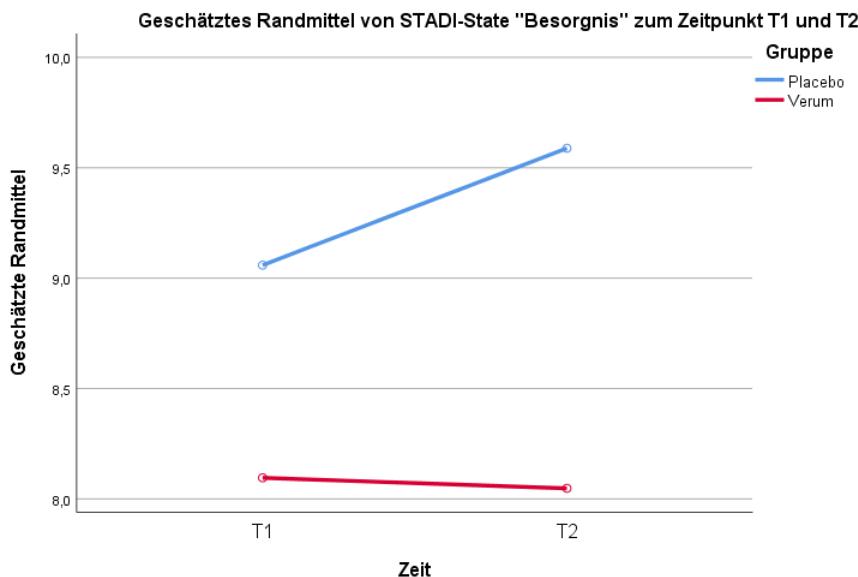


Abbildung 5: Profilplot der Analyse der STADI-State Subskala "Besorgnis"

4. Die 28-tägige Einnahme eines Probiotikums führt zu einer Verbesserung der Stresssymptome

Mithilfe des PSS-10 kann die individuelle Stressbeanspruchung und -wahrnehmung untersucht werden. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Stressbeanspruchung über die Zeit, *Wilks' Lambda*=.958; $F(1,36)=1.579$; $p=.217$. Es liegt ein kleiner Effekt vor ($d=.421$).

Tabelle 17, PSS-10 zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik

	Zeitpunkt	Gruppe	N	Mittelwert	SD
PSS-10	T1	Verum	21	20,05	4,883
		Placebo	17	21,53	4,758
	T2	Verum	21	19,52	5,202
		Placebo	17	22,53	5,917

Tabelle 17, PSS-10 zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik Tabelle 17 zeigte die Mittelwerte des Gesamtscores des PSS-10 in der Verum- und in der Placebo-Gruppe. In der Verum-Gruppe kommt es zu einer Abnahme von anfänglich 20,05 Punkten ($SD=4,883$) auf 19,52 Punkte ($SD=5,202$). In der Placebo-Gruppe wird eine

Zunahme um durchschnittlich etwa 1 Punkt verzeichnet (T1: 21,53 (SD=4,758), T2: 22,53 (SD=5,917)).

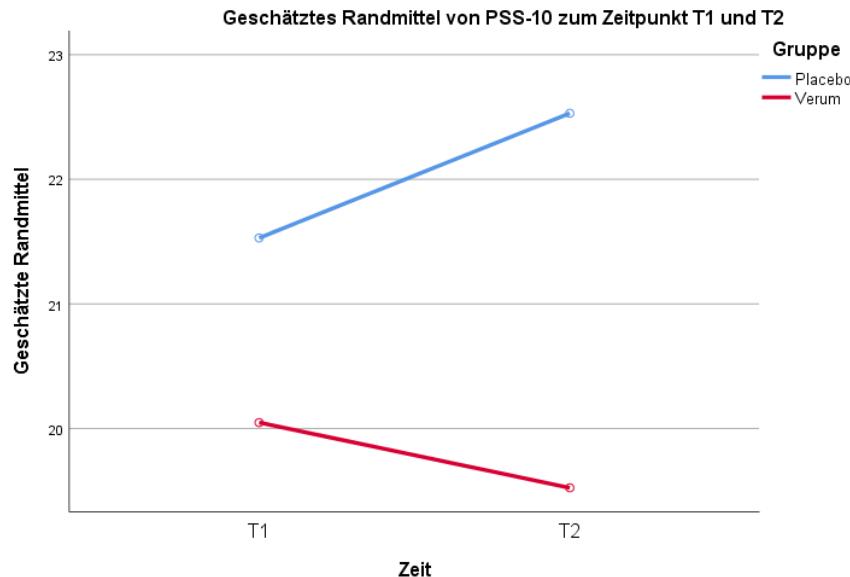


Abbildung 6: Profilplot der Analyse des PSS-10

Das TICS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches die chronische Stressbelastung widerspiegelt. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des chronischen Stresses über die Zeit, $Wilks' Lambda=.922$; $F(1,36)=3.053$; $p=.089$. Die Effektstärke von $d=.584$ deutet auf einen mittleren Effekt hin.

Tabelle 18, TICS Gesamtscore zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik

	Zeitpunkt	Gruppe	N	Mittelwert	SD
TICS	T1	Verum	21	37,38	17,704
		Placebo	17	42,35	19,212
	T2	Verum	21	34,95	18,392
		Placebo	17	46,65	21,316

Die Veränderungen bezüglich der Mittelwerte des TICS-Gesamtscores innerhalb der beiden Gruppen wird in Abbildung 7 grafisch dargestellt.

Es zeigte sich beim Vergleich der beiden Gruppen eine entgegengesetzte Wirkung über die Zeit hinweg. In der Verum-Gruppe kommt es zu einer Abnahme von ursprünglich 37,38 Punkten (SD=17,704) zum Zeitpunkt T1 auf 34,95 Punkte (SD=18,392) zum Zeitpunkt T2. In der Placebo-Gruppe hingegen steigt der

durchschnittliche Wert von 42,35 Punkten ($SD=19,212$) auf 46,65 Punkte ($SD=21,316$).

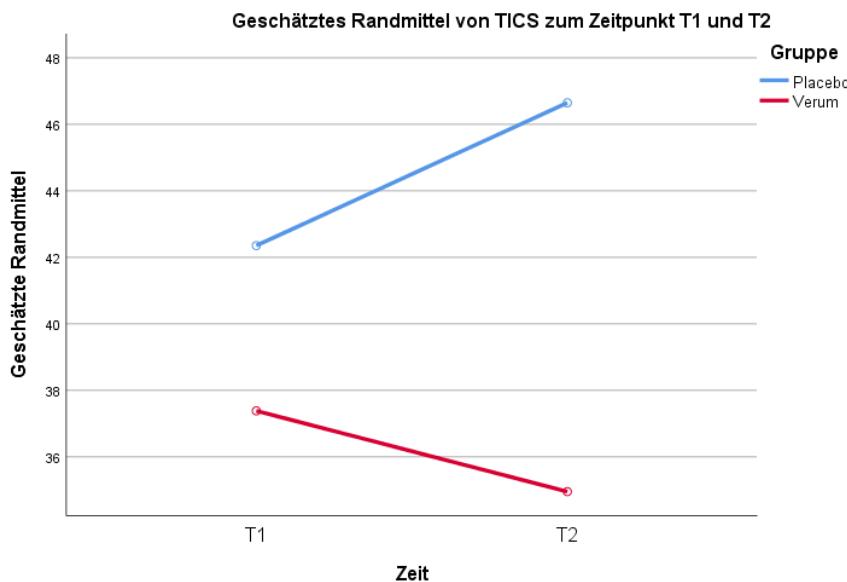


Abbildung 7: Profilplot der Analyse des TICS

5. Diskussion

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist die Prüfung der Hypothese, dass eine 28-tägige Einnahme eines Probiotikums zu einer Verbesserung der mentalen Gesundheit bei gesunden Erwachsenen führt. Dabei liegt beim psychischen Wohlergehen das Hauptaugenmerk auf Depressivität, Ängstlichkeit und Stress. Im folgenden Kapitel werden die zuvor dargestellten Ergebnisse diskutiert und mit Ergebnissen derzeit bestehender Studien in Kontext gebracht. Des Weiteren wird auf Limitationen der vorliegenden Studie eingegangen. Es wird Bezug genommen auf klinische Implikationen und den möglichen zusätzlichen Nutzen von Probiotika bei Gesunden.

5.1. Auswirkungen von Probiotika auf die mentale Gesundheit

Im ersten Schritt wurde die MANOVA mit Messwiederholungen als Omnibus-Test durchgeführt. Hier zeigte sich insgesamt bezüglich der mentalen Gesundheit kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe über die

Zeit. Des Weiteren ergaben sich auch in der anschließenden explorativen post-hoc Analyse mittels rmANOVA der einzelnen Fragebögen keine differentiellen Veränderungen in den Symptomkomplexen „allgemeine psychische Gesundheit“, „Depression“, „Angst“ und „Stress“ zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe über die Messzeitpunkte T1 und T2 hinweg. Allerdings konnten rein deskriptiv betrachtet einige Tendenzen und teilweise kleine bis mittlere, wenn auch nicht-signifikante Effekte beobachtet werden.

In dieser Studie wurde der GSI des BSI genutzt, um eine Aussage über das allgemeine psychische Wohlbefinden zu generieren. Das BSI eignet sich besonders gut als Screening-Instrument, da viele Informationen über die subjektive psychische Belastung gewonnen werden können. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe über die Zeit hinweg festgestellt werden. Allerdings ist der GSI, rein deskriptiv betrachtet, in der Gruppe, die die Probiotika erhalten hat, stärker gesunken als in der Placebo-Gruppe (Verum-Gruppe: T1: GSI=0,23; T2: GSI= 0,18, Placebo-Gruppe: T1: GSI=0,26; T2: GSI=0,25). Dies deutet darauf hin, dass es einen möglichen, wenn auch in dieser Stichprobe nicht signifikanten, kleinen Effekt geben könnte ($d=.296$).

Messaoudi u.a. führten im Jahre 2011 ein RCT an 55 gesunden Erwachsenen durch. Die Verum-Gruppe hat vier Wochen lang ein Probiotikum in Pulverform eingenommen. Die Probiotikasupplementation zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des GSI der HSCL-90 (Hopkins Symptom Checkliste- 90) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Messaoudi u. a. 2011). Dieses Ergebnis einer Studie mit ähnlichem Studiendesign, jedoch höherer Stichprobengröße, lässt vermuten, dass es bei der Gesamtstichprobe von 60 Probanden der Studie „Hirnstrukturelle und psychologische Effekte von Probiotika“ zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen kommen wird. Dies bleibt jedoch abzuwarten.

Ein möglicher und durchaus wichtiger Grund für die fehlende Signifikanz der Ergebnisse dieser Studie stellt demnach die kleine Stichprobengröße dar. Es ist jedoch anzumerken, dass es sich um eine Zwischenanalyse des laufenden Forschungsprojektes, bei dem eine zuvor durchgeführte Power-Analyse eine größere Stichprobengröße von ungefähr 60 Probanden vorgesehen hatte, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erlangen, sodass dies zu erwarten war.

Allerdings wurde diese Zwischenanalyse durchgeführt, um eine mögliche Tendenz der Ergebnisse festzustellen und dies konnte erreicht werden.

Die geringe Stichprobengröße stellt zudem eine Problematik für weitere Differenzierungen in den Analysen, wie beispielsweise Subgruppenanalysen, dar. Ein konkretes Beispiel ist die Geschlechterdifferenzierung, welche aufgrund der geringen Stichprobengröße in den post-hoc-Analysen nicht möglich war, obwohl gerade die Geschlechterunterschiede von großem Interesse gewesen wären, da bei psychischen Erkrankungen, wie Depressionen oder Angststörungen, eine weibliche Dominanz vorherrscht (Möller u. a. 2009). In zukünftigen, größeren Analysen wäre eine Geschlechterdifferenzierung demzufolge von großem Interesse.

Des Weiteren wird bei Betrachtung der aktuell bestehenden Studien zur Wirkung von Probiotika auf die mentale Gesundheit bei Gesunden klar, dass es bislang noch keine einheitlichen und empirisch nachgewiesenen Empfehlungen bezüglich folgender Faktoren gibt: Art der verwendeten Probiotikastränge, Konzentration bzw. Dosierung der Probiotika, sowie Darreichungsform und Dauer der Probiotikaeinnahme. Aufgrund der fehlenden empirischen Empfehlungen stellt sich die Frage, ob die in dieser Studie verwendeten Probiotikastränge und die Dauer der Einnahme ausreichend war, um eine probiotische Wirkung zu erzielen. Das bedeutet, dass eine Unwirksamkeit der Probiotika in Betracht gezogen werden muss. Allerdings gleicht das in dieser Studie verwendete Probiotika-Präparat bezüglich der Zusammensetzung der Probiotikastränge dem VSL#3®, welches in einer Studie bereits signifikante Ergebnisse in Bezug auf die mentale Gesundheit bei Gesunden erzielen konnte (Mohajeri u. a. 2018). Ebenso wurde der Zeitraum der Einnahme aus dieser Studie übernommen. Nichtsdestotrotz lässt sich nicht sicher sagen, ob es zu einer Modifikation des intestinalen Mikrobioms und der damit verbundenen probiotischen Wirkung gekommen ist.

Um die Wirksamkeit der Probiotika in dieser Studie einschätzen zu können, hätten zum Beispiel Stuhluntersuchungen durchgeführt werden können, welche die molekulargenetische Analyse des gesamten intestinalen Mikrobioms beinhalten sollten. Der Informationsgewinn durch Stuhluntersuchungen ist auf unterschiedliche Weise für die Interpretation der Studienergebnisse von Vorteil. Einerseits könnte die

Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms zu Beginn der Studie (T1) durch eine Stuhluntersuchung bestimmt werden, sodass eine Aussage über die Ausgewogenheit der Darmflora getroffen werden könnte. Dies wäre in dem Zusammenhang interessant, da theoretisch bei Gesunden eine ausgewogene Darmflora bestehen sollte. Unterschiedliche Studien, die sich mit der Darm-Hirn-Achse und Pathologien der Darmflora beschäftigten, konnten zeigen, dass eine Dysbiose der Darmflora zu somatischen und psychischen Erkrankungen führen kann (Arrieta u. a. 2014; Marchesi u. a. 2016). Wenn nun bei den gesunden Probanden dieser Studie die Stuhluntersuchungen darauf hindeuten würden, dass deren intestinales Mikrobiom ausgewogen ist, stellt sich im Rückkehrschluss die Frage, welchen zusätzlichen Nutzen die Probiotika-Einnahme überhaupt haben kann. Diese Frage könnte im nächsten Schritt womöglich durch eine zweite Stuhluntersuchung nach der vierwöchigen Probiotikaeinnahme (T2) beantwortet werden. Durch einen Vergleich der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms vor und nach der Probiotikaeinnahme, könnte eine Aussage darüber getroffen werden, ob und inwiefern die Probiotikaeinnahme zu einer Veränderung und positiven Modifikation des intestinalen Mikrobioms geführt hat. Zusätzlich würde sich durch die Stuhluntersuchungen eine Aussage darüber treffen können, ob bestimmte Darmtypen mehr von einer Probiotikasupplementierung profitieren, als andere. Allerdings ist anzumerken, dass molekulargenetische Analysen der Darmflora einen zusätzlichen sowohl zeit- als auch kostenintensiven Aspekt der Studie darstellen würden. Konventionelle Stuhluntersuchungen sind zwar kostengünstiger, stellen allerdings keine zufriedenstellende Alternative dar, da sie ungenau sind und beispielsweise Anaerobier, zu denen 99% der Darmbakterien zählen, nicht sicher nachweisen können. Zukünftig werden wahrscheinlich die molekulargenetischen Stuhluntersuchungen und die sogenannte Next-Generation-Sequencing-Methode weiter erforscht und modifiziert, da durch diese Methode ein wichtiger Informationsgewinn geschaffen werden kann (Forde und O'Toole 2013).

Eine weitere Möglichkeit die probiotische Wirkung zu untersuchen ist die Blutuntersuchung. Die psychotrope Wirkung von Probiotika wird laut aktuellem Kenntnisstand über Faktoren der Darm-Hirn-Achse und die damit verbundenen positiven Effekte durch die Regulation von Neurotransmitterkonzentrationen, die Beeinflussung der HPA-Achse und des Immunstatus vermittelt. Jede dieser

Faktoren lässt sich durch die Bestimmung von Laborparametern quantifizieren. Zum Beispiel spielt die Konzentration des Neurotransmitters Serotonin eine entscheidende Rolle bei Depressionen (Wang und Kasper 2014). In Bezug auf die HPA-Achse kann die Konzentration von Kortisol und ACTH bestimmt werden und der Immunstatus lässt sich durch Bestimmung von inflammatorischen Zytokinen, wie beispielsweise IL-1 und TNF- α ermitteln. Der Vergleich der Konzentrationen der zuvor erwähnten Laborparameter vor und nach der vierwöchigen Probiotikaeneinnahme (T1 vs. T2) gibt einen Aufschluss darüber, ob und inwiefern der probiotische Wirkmechanismus ausgeschöpft wurde. In die Ergebnisse dieser Zwischenanalyse fließen alle diese Parameter nicht ein. Das bedeutet, dass in diesem Zusammenhang keine Aussage über den Neurotransmitterstatus, die HPA-Achse und den Inflammationsstatus der Probanden getroffen werden kann, obwohl die psychotrope Wirkung von Probiotika laut aktuellem Forschungsstand über eben diese Faktoren vermittelt werden soll. Die Laborparameter sind zwar Teil der Gesamtstudie, konnten allerdings nicht in die Zwischenanalyse miteinbezogen werden, da die Auswertung der abgenommenen Blutproben zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse noch nicht stattgefunden hat.

5.2. Auswirkungen von Probiotika auf depressive Symptome

In dieser Studie wurden die Auswirkungen von probiotischer Nahrungsergänzung auf depressive Symptome mithilfe des Gesamtscores des BDI-II und der Subskala „Dysthymie“ des STADI-State erforscht. Diese zeigten allesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe über die Messzeitpunkte T1 und T2 hinweg. Allerdings liegt beim BDI-II ein kleiner, nicht signifikanter Effekt vor. Es zeigt sich, dass die Ergebnisse in die erwartete Richtung gehen. Das bedeutet, rein deskriptiv betrachtet, sinkt der durchschnittliche BDI-II Gesamtscore der Verum-Gruppe von 4,67 Punkten auf 3,0 Punkte wohingegen es in der Placebo-Gruppe fast unverändert bleibt bzw. es zu einem leichten Anstieg von 4,76 Punkten auf 5,18 Punkte kommt.

Es gibt zahlreiche Studien, die einen signifikanten Effekt von Probiotika auf depressive Symptome nachweisen konnten. Messaoudi u.a. konnten bei gesunden Probanden statistisch signifikant reduzierte HADS Scores (Hospital Anxiety and

Depression Scale) durch die vierwöchige Probiotika-Supplementierung nachweisen. Auch Steenbergen u. a. konnten 2015 einen Effekt auf Depressivität nachweisen. In dieser Studie nahmen 40 gesunde Probanden über vier Wochen hinweg täglich Probiotika-Pulver ein. Es zeigte sich ein signifikant reduzierter totaler LEIDS (Leiden Index of Depression Sensitivity) durch die Probiotikaeminnahme (Steenbergen u. a. 2015).

Auch wenn die Studiendesigns Ähnlichkeiten aufweisen, lassen sich die zuvor erwähnten Ergebnisse nur schwer mit den Ergebnissen dieser Studie vergleichen, denn es werden unterschiedliche Dosierungen, Stränge und Darreichungsformen von Probiotika, sowie unterschiedliche Messinstrumente für Depressivität genutzt. Die Problematik der Unwirksamkeit des verwendeten Probiotikums wurde bereits thematisiert. Bezuglich des verwendeten Messinstruments, könnte man an dieser Stelle diskutieren, ob das BDI-II das richtige Messinstrument für die in dieser Studie untersuchte Population darstellt, denn obwohl es eine gute Reliabilität und Validität aufweist, wurde es ursprünglich im klinischen Kontext bei diagnostizierten Depressionen zur Beurteilung der Schwere der depressiven Symptomatik eingesetzt.

Ein weiterer Aspekt der zu einer fehlenden Signifikanz der Ergebnisse führen kann ist die Tatsache, dass es sich bei den Studienteilnehmern um gesunde Erwachsene handelt, deren subklinische depressive Symptomatik, Ängstlichkeit und Stress auf einem solch niedrigem Niveau liegt, dass es durch die Probiotikaeminnahme zu keiner signifikanten Verbesserung kommen kann. Aufgrund der geringen Stichprobengröße konnte keine Differenzierung zwischen Probanden mit einem höheren und einem niedrigeren Baseline-Score in den jeweiligen Fragebögen stattfinden. Allerdings wäre es von großem Interesse, ob es bei den Probanden mit einem initial höheren Baseline-Score zu einer signifikanten Verbesserung der mentalen Gesundheit durch die Probiotikasupplementierung in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe über die Zeit gekommen wäre. In einem RCT mit 124 gesunden Probanden, welche 20 Tage lang einen probiotischen Milch-Drink tranken, konnte gezeigt werden, dass die Personen, deren Stimmung initial schlechter eingestuft war, von der Einnahme profitierten, sodass ihre Stimmung sich verbesserte (Benton u. a. 2007). Dieser Effekt könnte dadurch erklärt werden, dass Probanden mit ursprünglich höherer depressiver Symptomatik ein höheres

Potential haben von einer Probiotikasupplementierung zu profitieren, als diejenigen, die initial weniger Symptome auswiesen.

In Bezug auf die Wirkung von Probiotika auf depressive Symptome gibt es bereits Studien, welche die Wirkung bei Personen mit diagnostizierten Depressionen untersuchen. Ein Beispiel dafür ist die Studie von Akkasheh u.a.. Sie führten eine Studie zur Wirkung von Probiotika bei 40 Probanden mit klinisch diagnostizierter Depression durch. Die achtwöchige Probiotikasupplementation führte zu einer signifikanten Reduktion des BDI Scores in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Akkasheh u. a. 2016). Auch dieses Ergebnis spricht dafür, dass bei initial schwererer depressiver Symptomatik vermutlich eine größere Wirkung durch Probiotika erzielt werden kann.

Jedoch gibt es auch Studien, die keinen Effekt von Probiotika auf depressive Symptome zeigen konnten. Chung u.a. führten ein RCT mit 36 gesunden 60-75-jährigen Probanden durch, die über 12 Wochen hinweg einen probiotischen Milch-Drink zu sich nahmen. Es konnte keine signifikante Verbesserung der geriatrischen Depressionsskala durch die Probiotika festgestellt werden (Chung u. a. 2014). Jedoch handelt es sich hierbei um ältere Probanden, sodass sich die Ergebnisse schwer mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichen lassen. Laut aktuellem Forschungsstand ändert sich die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms im Alter und die Diversität des Mikrobioms nimmt ab (Claesson u. a. 2011).

Bei einer weiteren Studie mit 35 Patienten, welche an dem Chronischem Fatigue Syndrom leiden, konnten keine Unterschiede im BDI und demnach kein Effekt von Probiotika auf depressive Symptome verzeichnet werden (Rao u. a. 2009). Allerdings handelt es sich hierbei nicht um eine gesunde Population, sondern um Patienten mit einem Fatigue Syndrom, sodass auch hier der Vergleich zu dieser Studie schwierig zu handhaben ist.

Es wird deutlich, dass die aktuelle Studienlage in diesem Themenbereich sowohl positive als auch negative Ergebnisse präsentiert. Allerdings lassen sich die bestehenden Studien, wie bereits erwähnt, schwer miteinander vergleichen, da unterschiedliche Darreichungsform von Probiotika gewählt wurden,

unterschiedliche Probiotikastränge verwendet wurden, die Einnahmezeiträume sich teilweise unterscheiden und es unterschiedliche Stichprobengrößen gibt.

5.3. Auswirkungen von Probiotika auf Angstsymptome

Die Subskalen „Aufregung“ und „Besorgnis“ des STADI-State zeigen in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Probiotika- und der Kontrollgruppe über die Zeit. Bei der Subskala „Aufgeregtheit“ zeigt sich ein kleiner, allerdings nicht signifikanter Effekt. In der Gruppe, die die Probiotika eingenommen haben, zeigte sich deskriptiv eine stärkere Reduktion des Mittelwertes als in der Placebo-Gruppe. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Probiotika eine Wirkung auf Angstsymptome haben könnten.

Es gibt durchaus Studien, welche einen positiven Effekt auf Angstsymptome durch eine Probiotikasupplementierung nachweisen konnten. Ein wichtiges Beispiel dafür ist die Studie von Messaoudi u.a. mit ähnlichem Studiendesign. Hier konnte mithilfe der Analyse an 55 gesunden Probanden gezeigt werden, dass eine Probiotikasupplementation einen Effekt auf depressive Symptome und Angstsymptome hat. Es zeigten sich signifikant reduzierte HADS Scores (Hospital Anxiety and Depression Scale) in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch bei 35 Patienten mit Chronischem Fatigue Syndrom konnten durch eine Probiotikasupplementation eine signifikant Reduktion der Scores im BAI (Beck Anxiety Inventory) nachgewiesen werden (Rao u. a. 2009). Jedoch ist dieses Studienergebnis schwierig mit der vorliegenden Studie zu vergleichen, da es sich nicht um gesunde Probanden gehandelt hat.

Wenn man die aktuelle Studienlage betrachtet, kristallisiert sich heraus, dass es bereits zahlreiche Studien gibt, die eine Reduktion von Angstsymptomen durch eine Probiotikasupplementierung nachweisen konnten und auch die Ergebnisse der vorliegenden Zwischenanalyse dieser Studie gehen rein deskriptiv betrachtet in die erwartete Richtung. Mögliche Gründe für die fehlende Signifikanz sind auch an dieser Stelle möglicherweise die geringe Stichprobengröße und auch die Unwirksamkeit des Präparats ist nicht auszuschließen.

5.4. Auswirkungen von Probiotika auf Stress

In dieser Studie wurden zwei Fragebögen ausgewertet, die sich mit dem Vorhandensein von Stress beschäftigen. Die PSS-10 ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für die Stresswahrnehmung und -beanspruchung und mithilfe des TICS kann chronischer Stress erfasst werden. Bei beiden Fragebögen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen über die Zeit. Jedoch zeigt sich im PSS-10 ein kleiner, nicht signifikanter Effekt und im TICS sogar ein mittlerer, allerdings nicht signifikanter Effekt. Betrachtet man die Werte der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe, sinken deskriptiv die Werte beider Fragebögen in der Verum-Gruppe. Die Ergebnisse sind zwar nicht signifikant, es zeigt sich allerdings eine positive Tendenz für die Wirkung von Probiotika auf Stress und insbesondere auf chronischen Stress.

Ein möglicher Grund dafür, dass der größte Effekt von Probiotika auf die Reduktion von chronischem Stress verzeichnet werden konnte, sind die soziodemografischen Charakteristika der Stichprobe in dieser Studie. Es fällt auf, dass es sich überwiegend um jüngere Probanden handelt, denn das Durchschnittsalter liegt bei etwa 26 Jahren. Zudem hat die Mehrheit der Probanden einen höheren Bildungsstatus, was zur Folge hat, dass sie sich beispielsweise in der Weiterbildung (z.B. in einem Studium) befinden und aus diesem Grund vermutlich vermehrt unter Stress (z.B. Prüfungsstress, Leistungsdruck, usw.) leiden könnten. Dem Effekt von Probiotika auf chronischen Stress ist großes Interesse zuzuschreiben, denn insbesondere chronischer Stress stellt einen Risikofaktor für die Entstehung von psychischen Krankheiten, wie Depressionen oder das Burn-Out-Syndrom dar (Dewa u. a. 2007; Marin u. a. 2011).

Es gibt einige Studien, die ebenfalls keine Stressmilderung durch eine Supplementation von Probiotika nachweisen konnten. Chung u.a. konzipierten ein RCT mit 36 gesunden 60- bis 75-Jährigen. Diese nahmen 12 Wochen lang einen probiotischen Milch-Drink zu sich. Allerdings konnte keine signifikante Verbesserung der erhobenen PSS-Werte festgestellt werden (Chung u. a. 2014). Auch an dieser Stelle ist die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse

aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform der Probiotika, Dauer der Einnahme und das sich unterscheidende Alter der Stichproben zu erwähnen.

Auch Messaoudi u.a. konnten keinen signifikanten Effekt durch die Probiotikasupplementation auf Stressscores, wie der PSS, nachweisen. Dennoch konnte eine Assoziation zwischen reduzierten HADS-Scores (Hospital Anxiety and Depression Scale) und HSCL-90-Scores (Hopkins Symptom Checklist-90) mit niedrigem Stress gefunden werden (Messaoudi u. a. 2011). Dies lässt darauf schließen, dass ein reduzierter Stresslevel mit einer Verbesserung des psychischen Wohlergehens einhergeht.

Auf der anderen Seite gibt es wiederum Studien, die eine Stressreduktion durch eine Probiotikaeinnahme verzeichnen konnten. Ein Beispiel dafür ist eine Studie mit 42 Erwachsenen, die unter Stress und Erschöpfung litten und 6 Monate lang ein Probiotika-Multivitamin-Gemisch zu sich nahmen. Es konnte eine Reduktion des Stresses und subjektiv besseres Allgemeinbefinden erzielt werden (Gruenwald u. a. 2002). Jedoch ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass sich die zuvor erwähnte Studie von dieser Studie hinsichtlich der Probiotikastränge, der Darreichungsform und der Dauer der Einnahme unterscheidet, sodass der Vergleich der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist.

5.5. Limitationen

Die Ergebnisse dieser Zwischenanalyse unterliegen einigen Limitationen, die im Folgenden genauer beleuchtet werden.

Zunächst handelt es sich um eine Zwischenanalyse mit insgesamt 38 Probanden und keines der Ergebnisse ist signifikant. Dies liegt unter anderem darin begründet, dass bei der Studienplanung mit dem Programm G-Power a priori berechnet wurde, dass eine größere Stichprobengröße benötigt wird, um kleine Effekte ($d=0.2$) signifikant nachweisen zu können. Demnach wurde die Gesamtstichprobengröße auf 60 Probanden ausgelegt. Die Zwischenanalyse diente allerdings dazu, deskriptiv herauszufinden, ob die Ergebnisse in die richtige Richtung gehen, also ob es in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe insgesamt zu einer Verbesserung der mentalen Gesundheit und des psychischen Wohlbefindens kommt. Dieses Ziel konnte erfüllt werden.

Des Weiteren stellt sich die Frage nach der Repräsentativität der Ergebnisse.

Je größer die Stichprobengröße, desto wahrscheinlicher ist die Möglichkeit der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit. Bei einer Stichprobengröße von 38 Probanden ist dies schwer zu bewerkstelligen. Zudem wurden in diese Studie nur gesunde Probanden zwischen 18 und 40 Jahren eingeschlossen. Um die Repräsentativität der Ergebnisse zu ermöglichen, erfolgte ein Matching bezüglich soziodemografischer Merkmale, wie beispielsweise Geschlecht, Alter und Bildungsabschluss. Bei der Rekrutierung wurde zwar versucht die Verhältnisse des Bildungsabschlusses in Deutschland (etwa zu je einem Drittel Allgemeine Hochschulreife/ Fachhochschulreife, Mittlere Reife und Hauptschulabschluss/kein Abschluss) auch in der Studie zu integrieren, jedoch scheiterte diese Bemühung, sodass 36 Probanden mit einer Allgemeinen Hochschulreife bzw. Fachhochschulreife, 2 Probanden mit einer Mittleren Reife und keiner mit einem Hauptschulabschluss eingeschlossen werden konnten. Es handelt sich demnach hauptsächlich um Probanden, die als ersten Bildungsabschluss das Abitur erreichten. Jedoch ist zu erwähnen, dass das Matching bezüglich des Alters, Geschlechts und der Ausbildungsjahre im Mittel funktioniert hat, sodass es innerhalb dieser Merkmale zum ersten Testungstermin keine signifikanten Gruppenunterschiede gegeben hat. Zudem ist als positiv hervorzuheben, dass es sich bei der Studie um ein RCT handelt, was dem höchsten empirischen Evidenzgrad entspricht. Auch die gute Durchführbarkeit dieser Studie sollte beachtet werden.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt ist, dass es zu diesem Zeitpunkt keine allgemeingültigen evidenzbasierten Empfehlungen bezüglich der Dauer der Einnahme, die Darreichungsart und die Dosis der verwendeten Probiotikastränge gibt. Aus aktuellen Ergebnissen bereits bestehender Studien können zu diesen Aspekten Empfehlungen abgeleitet werden, allerdings ist nicht sicher, ob die in dieser Studie 28-tägige Einnahme des Vivomixx®-Präparats die volle Wirkung der Probiotika erreicht und damit überhaupt die möglichen Effekte wirklich dargestellt werden können. Allerdings muss auch hier beachtet werden, dass bereits jeder Mensch eine zum Teil individuelle Zusammensetzung der Darmflora aufweist und es viele Einflussfaktoren auf die Darmflora gibt, sodass es unter Umständen dazu

kommen kann, dass manche Menschen mehr von der Probiotika einnahme profitieren, als andere. Außerdem wurden in dieser Analyse keine Kovariaten miteinbezogen, da es bei den klassischen Kovariaten, wie Geschlecht, Alter und Bildungsjahre keine Baseline-Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe zum Messzeitpunkt T1 gibt. Jedoch gibt es, wie bereits erwähnt, weitere Faktoren, wie zum Beispiel die Ernährung oder Sport, die sich auf die intestinale Mikrobiota auswirken können und die bei weiteren Analysen bedacht werden sollten.

Zudem ist nicht sicher, inwieweit Probiotika bei gesunden Erwachsenen ihre volle Wirkung ausüben können, denn theoretisch sollte das intestinale Mikrobiom bei Gesunden ausgeglichen sein und es stellt sich die Frage, welchen zusätzlichen Nutzen die Einnahme von Probiotika bei einem potentiell ausgeglichenen Mikrobiom hat.

5.6. Klinische Implikationen

Laut aktuellem Forschungsstand wird die Wirkung von Probiotika auf das mentale Wohlbefinden durch Signalkaskaden und Faktoren der Darm-Hirn-Achse vermittelt. Diese Wirkmechanismen sind sehr komplex und müssen weiter erforscht werden. Es gibt eine Vielzahl an Studien, mit hohem Evidenzgrad (RCT), die einen positiven Effekt der Probiotikasupplementierung auf depressive Symptome, Angstsymptome und Stress bei gesunden Erwachsenen nachweisen konnten (Pirbaglou u. a. 2016; McKean u. a. 2017). In zukünftigen Studien zur psychotropen Wirkung von Probiotika bei gesunden Erwachsenen sollte eine größere Stichprobengröße gewählt werden, denn die geringe Stichprobengröße ist ein wichtiger Grund für die fehlende Signifikanz der Ergebnisse der vorliegenden Studie. Zudem sollte die Repräsentativität der Ergebnisse gewährleistet werden, indem eine gesunde Stichprobe zusammengestellt wird, die sich bezüglich der soziodemographischen Merkmale, wie Alter, Geschlecht und Bildungsstatus, denen der deutschen Gesamtbevölkerung laut Angaben des statistischen Bundesamtes annähernd entspricht. Eine Studie mit einer größeren Stichprobe, welche zudem repräsentativ ist, hätte einen großen Nutzen für einen großen Anteil der deutschen Allgemeinbevölkerung, da die Supplementierung von Probiotika im Vergleich zu

einer Einnahme von Medikamenten wie Antidepressiva, verhältnismäßig nebenwirkungsarm zu sein scheint.

Aufgrund der fehlenden allgemeingültigen evidenzbasierten Empfehlungen bezüglich der Dauer der Einnahme, die Darreichungsart und die Dosis, sowie die Art der verwendeten Probiotikastränge gestaltet es sich schwierig eine Aussage über diese Faktoren für zukünftige Studien zu treffen. Zu diesem Zweck wären Metaanalysen von großer Bedeutung, um evidenzbasierte Empfehlungen zu generieren.

Ein weiterer Aspekt, der in zukünftigen Studien in Erwägung gezogen werden sollte, sind Stuhluntersuchungen, welche die molekulargenetische Analyse des gesamten intestinalen Mikrobioms beinhalten und vor und nach der Einnahme der Probiotika durchgeführt werden sollten. Auf diese Weise erhält man zusätzliche Informationen über die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms bei gesunden Erwachsenen (vor der Einnahme), sowie darüber, ob und inwiefern die Modifikation des intestinalen Mikrobioms durch die Probiotikaeminnahme tatsächlich stattgefunden hat. Weiterhin müssen wichtige Einflussfaktoren, wie beispielsweise die Ernährung und deren Auswirkungen auf die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms genauer betrachtet werden.

Des Weiteren sollte der psychotrope Effekt von Probiotika, welcher über Faktoren der Darm-Hirn-Achse vermittelt wird, umfangreicher analysiert werden. Dies lässt sich unter anderem über die Bestimmung von diversen Laborparametern wie inflammatorische Zytokine (IL-6, TNF- α), Faktoren der HPA-Achse (Kortisol) und Neurotransmitterkonzentrationen (Serotonin) bemessen. Einige dieser Faktoren, sowie kognitive Tests und eine Magnetresonanzmessung, die sogenannte fMRT, sind bereits Teil der Gesamtstudie und führen zu einem maßgeblichen Informationsgewinn, sodass sie auch in Zukunft weiter erforscht werden sollten.

Ferner stellt sich die Frage nach einem präventiven Nutzen bezüglich psychischer Erkrankungen durch eine Probiotikaeminnahme in einer gesunden Population. Zu diesem Zweck ist es sinnvoll ein oder mehrere Follow-up Untersuchungen in das Studiendesign zu integrieren. Einerseits kann durch ein Follow-up die Wirkdauer von einer Supplementierung von Probiotika und die damit verbundene Stabilität der

Modifizierung des intestinalen Mikrobioms bestimmt werden (falls es zu einer Wirkung gekommen sein sollte). Andererseits wäre die Betrachtung eines neuen Gesichtspunktes möglich. Durch eine länger andauernde Begleitung einer gesunden Population könnte die Inzidenz von psychischen Erkrankungen bestimmt werden und im nächsten Schritt beispielsweise mit der Inzidenz der Allgemeinbevölkerung verglichen werden. Zu diesem Zweck wäre allerdings auch das Hinzuziehen einer weiteren Gruppe ohne Intervention, neben der Verum- und der Placebo-Gruppe, möglich. Im Zuge dessen könnte die Inzidenz der Verum-Gruppe mit der Gruppe ohne Intervention verglichen werden. Bei einer niedrigeren Inzidenz in der Verum-Gruppe würde sich der präventive Effekt von Probiotika quantifizieren lassen. Aufgrund der hohen Prävalenzen von psychischen Störungen, wie Depressionen und Angststörungen, wäre ein präventiver Effekt von Probiotika von großem Nutzen für die Bevölkerung.

Zudem ist nicht nur der Einsatz von Probiotika bei Gesunden, sondern auch im klinischen Kontext von großem Interesse. Es gibt bereits Studien mit Patienten mit einer diagnostizierten Depression, bei denen eine positiver Nutzen durch eine Probiotikasupplementierung nachgewiesen werden konnte (Logan und Katzman 2005; Vlainić u. a. 2016). Aus diesem Grund scheint dieses Forschungsfeld vielversprechend zu sein und es sollte erweitert werden.

6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Evaluation der Auswirkungen einer Probiotikaehrinnahme auf die mentale Gesundheit bei gesunden Erwachsenen. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf depressiven Symptomen, Angstsymptomen und Stress. Es handelte sich um eine Zwischenanalyse mit 38 gesunden Probanden aus der Studie „Hirnstrukturelle und psychologische Effekte von Probiotika“, welche an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt wird.

Es ergaben sich in der Tendenz nicht-signifikante, aber deskriptiv positive Effekte durch die Einnahme eines Probiotikums im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich Depression, Ängstlichkeit und Stress. Der größte Effekt von Probiotika konnte bei der Reduktion von chronischem Stress gezeigt werden. Allerdings war keines der Ergebnisse signifikant, sodass die zuvor aufgestellte Hypothese, dass die Einnahme von Probiotika zu einer Verbesserung der mentalen Gesundheit führt, nicht bestätigt werden kann. Jedoch konnte mithilfe dieser Dissertation eine Tendenz für positive Effekte auf die mentale Gesundheit gezeigt werden.

Der aktuelle Forschungsstand weist auf nützliche Effekte durch die Einnahme von Probiotika bei gesunden Erwachsenen auf das mentale Wohlbefinden hin. Es kann zu einer Reduktion von psychologischen Symptomen, wie subklinische depressive Symptome, Angstsymptome und wahrgenommenem Stress kommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Probiotika scheinbar nicht nur einen positiven Nutzen bei gastrointestinalen Krankheiten mit sich bringen, sondern durchaus positive Effekte auf die mentale Gesundheit haben können.

Die Auswirkungen einer Probiotikaehrinnahme auf das mentale Wohlbefinden stellt ein vielversprechendes Forschungsgebiet dar. Weitere Forschung ist erforderlich, um einen Konsens über die Auswirkungen der Einnahme von Probiotika auf die psychische Gesundheit zu erzielen und ein detaillierteres Verständnis der zu Grunde liegenden potenziellen Wirkmechanismen zu erlangen.

Es bleibt abzuwarten, wie sich die Ergebnisse in der Gesamtstudie (mit 60 Probanden) verhalten und, ob die in dieser Zwischenanalyse gezeigten Effekte Signifikanz erlangen werden.

The aim of the present dissertation was to evaluate the effects of probiotics on mental health in healthy adults. The main focus was on depressive symptoms, anxiety and stress. It was an interim analysis with 38 healthy volunteers from the study "brain structural and psychological effects of probiotics", which is carried out at the Department of Psychiatry and Psychotherapy at the University Clinic Hamburg-Eppendorf.

Regarding symptoms of depression, anxiety and stress a tendency towards positive, but non-significant effects of probiotic intake in comparison to a placebo could be shown. The biggest effect of probiotics could be shown in the reduction of chronic stress. However, none of the results were significant, so the hypothesis that the intake of probiotics leads to an improvement in mental health cannot be confirmed. However, the current state of research points to beneficial effects of taking probiotics in healthy adults on mental well-being. There may be a reduction in psychological symptoms, such as subclinical depressive symptoms, anxiety and perceived stress.

In conclusion, probiotics seem to not only bring positive benefits in gastrointestinal diseases, but may also have positive effects on mental health. The impact of probiotic use on mental well-being is a promising field of research. Further research is needed to reach a consensus regarding the impact of probiotic intake on mental health and to reach more detailed understanding of the underlying potential mechanisms of action.

It remains to be seen whether the results in the overall study with 60 subjects will strengthen or undermine the results shown in this interim analysis.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	-	Adrenocortikotropes Hormon
BAI	-	Beck Anxiety Inventory
BDI-II	-	Beck Depression Inventory-II
BSI	-	Brief Symptom Inventory
CRH	-	Corticotropin-releasing Hormon
d	-	Cohens d, Effektstärkenmaß
DGPPN	-	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM-IV	-	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV
fMRT	-	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	-	Gamma Amino-Buttersäure
GSI	-	Global Severity Index/ Globaler Kennwert
HADS	-	Hospital Anxiety and Depression Scale
HPA-Achse	-	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	-	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Version 10
IFN-γ	-	Interferon-gamma
IL-6	-	Interleukin-6
KVT	-	Kognitive Verhaltenstherapie
LEIDS	-	Leiden Index of Depression Sensitivity
M	-	Mittelwert
M.I.N.I.	-	Mini-International Neuropsychiatric Interview
PSS-10	-	Percieved Stress Scale-10
RCT	-	Randomisiert-kontrollierte Studie/ Randomized Controlled Trail
rmANOVA	-	Repeated measures ANOVA, univariate Varianzanalyse mit Messwiederholungen
rmMANOVA	-	Repeated measures MANOVA, multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholungen
SD	-	Standardabweichung
SSNRI	-	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	-	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
STADI	-	State Trait Anxiety Depression Inventory
T1/T2	-	Testungstermin 1 und 2
TICS	-	Trier Inventory for the Assessment of Chronic Stress

- TNF-a - Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
- UKE - Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- WHO - Weltgesundheitsorganisation
- ZNS - Zentrales Nervensystem
- $\eta^2 p$ - Partielles Eta Quadrat

8. Literaturverzeichnis

Registrierung des Forschungsvorhabens unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03478527?term=psychologic&cond=effect+o+f+probiotic&cntry=DE&city=Hamburg&rank=1>

Abhari K, Hosseini H. Psychobiotics: Next Generation Treatment for Mental Disorders. Journal of Clinical Nutrition & Dietetics [Internet]. 2018 [zitiert 2. Mai 2019];04(01). Verfügbar unter: <http://clinical-nutrition.imedpub.com/psychobiotics-next-generation-treatment-for-mental-disorders.php?aid=21933>

Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, u. a. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(4):510–20.

Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, u. a. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 1. November 2012;37(11):1885–95.

Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, u. a. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 1. März 2016;32(3):315–20.

Arrieta M-C, Stiemsma LT, Ameyogbe N, Brown EM, Finlay B. The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [zitiert 27. März 2019];5. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00427/full#h2>

Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier DL, Yamada T, Mende DR, u. a. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. Mai 2011;473(7346):174–80.

Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Foruth Edition (DSM-IV) Washington. DC, USA: American Psychiatric Association. 2004;

Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, u. a. Duale Reihe Anatomie. 3. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 2010;612–616.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The „Reading the Mind in the Eyes“ Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*. Februar 2001;42(2):241–51.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. Juni 1961;4:561–71.

Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*. März 2007;61(3):355–61.

- Bergner-Köther R. Zur Differenzierung von Angst und Depression: ein Beitrag zur Konstruktvalidierung des State-Trait-Angst-Depressions-Inventars. Bamberg: Univ. of Bamberg Press; 2014.
- Berkovits I, Hancock GR, Nevitt J. Bootstrap resampling approaches for repeated measure designs: relative robustness to sphericity and normality violations. *Educational and Psychological Measurement*. 2000;60(6):877–892.
- Bischoff SC, Köchling K. Pro- und Präbiotika. *Aktuel Ernährungsmed*. Oktober 2012;37(5):287–306.
- Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010. Springer;
- Braune A. Für gesundes Gedeihen! *Aktuel Ernährungsmed*. März 2012;37(S 1):S7–10.
- Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl*. 1. Mai 2013;56(5):733–9.
- Carlson CR, Hoyle RH. Efficacy of abbreviated progressive muscle relaxation training: A quantitative review of behavioral medicine research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1993;61(6):1059–67.
- Chung Y-C, Jin H-M, Cui Y, Kim DS, Jung JM, Park J-I, u. a. Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *Journal of Functional Foods*. 1. September 2014;10:465–74.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, Weerd H de, Flannery E, u. a. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *PNAS*. 15. März 2011;108(Supplement 1):4586–91.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the social sciences*. 1988;
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*. 1983;24(4):385–96.
- Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):2003–2014.
- Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 1. Dezember 2009;41(12):850–3.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. Oktober 2012;13(10):701–12.
- Cryan JF, O'mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(3):187–192.
- Dargahi N, Johnson J, Donkor O, Vasiljevic T, Apostolopoulos V. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*. 1. Januar 2019;119:25–38.

von Dawans B, Heinrichs M. Physiologische Stressreaktionen. Handbuch Stressregulation und Sport. 2017;1–15.

Depression WHO. Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization. 2017;1–24.

Derogatis LR, Cleary PA. Confirmation of the dimensional structure of the scl-90: A study in construct validation. *Journal of Clinical Psychology*. 1977;33(4):981–9.

Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med*. August 1983;13(3):595–605.

Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research*. 1. Dezember 2008;43(2):164–74.

Dewa CS, Lin E, Kooehoorn M, Goldner E. Association of Chronic Work Stress, Psychiatric Disorders, and Chronic Physical Conditions With Disability Among Workers. *PS*. 1. Mai 2007;58(5):652–8.

Dgppn B, Kbv A (Hrsg) für die LUD. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015;238.

Dilling H, Freyberger HJ. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen : mit Glossar und Diagnostischen Kriterien sowie Referenztabellen ICD-10 vs. ICD-9 und ICD-10 vs. DSM-IV-TR. 8., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäss ICD-10-GM German Modification 2016. Bern: Hogrefe; 2016.

Dinan TG. Glucocorticoids and the Genesis of Depressive Illness a Psychobiological Model. *The British Journal of Psychiatry*. März 1994;164(3):365–71.

Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Current opinion in psychiatry*. 2009;22(1):32–36.

Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*. 15. November 2013;74(10):720–6.

Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1. Oktober 2003;17(5):711–24.

Fjorback LO, Arendt M, Ornbøl E, Fink P, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapy: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. August 2011;124(2):102–19.

Forde BM, O'Toole PW. Next-generation sequencing technologies and their impact on microbial genomics. *Briefings in Functional Genomics*. 1. September 2013;12(5):440–53.

Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun*. Januar 2010;24(1):9–16.

Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 1. Mai 2013;36(5):305–12.

- Franke GH. Franke, G.H. (2000). BSI. Brief Symptom Inventory - Deutsche Version. Manual. Göttingen: Beltz. [zitiert 27. Februar 2019]; Verfügbar unter: https://www.academia.edu/20871245/Franke_G.H._2000_-_BSI_-_Brief_Symptom_Inventory_-_Deutsche_Version._Manual._G%C3%B6ttingen_Beltz
- Furness JB. Enteric nervous system. *Scholarpedia*. 9. Oktober 2007;2(10):4064.
- Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Mai 2012;9(5):286–94.
- Furness JB, Kunze WAA, Clerc N. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1. November 1999;277(5):G922–8.
- Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. September 2010;7(9):503–14.
- Geisheim C, Hahlweg K, Fiegenbaum W, Frank M, Schröder B, von Witzleben I. Das Brief Symptom Inventory (BSI) als Instrument zur Qualitätssicherung in der Psychotherapie. *Diagnostica*. 1. Januar 2002;48(1):28–36.
- Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, u. a. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*. 2. Juni 2006;312(5778):1355–9.
- Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrügger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2003;(239):15–23.
- Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(2).
- Hapke U, Maske UE, Scheidt-Nave C, Bode L, Schlack R, Busch MA. Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Mai 2013;56(5–6):749–54.
- Hautzinger M, Keller F, Kühner C. Beck depressions-inventar (BDI-II). Harcourt Test Services; 2006.
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, u. a. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt*. 1. Januar 2014;85(1):77–87.
- Jäger AO, Süls H-M, Beauducel A. Berliner Intelligenzstruktur-Test: BIS-Test. Hogrefe; 1997.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. Dezember 1991;14(6):540–5.
- Joint FAO. WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina October. 2001;1–4.
- Jones K. Probiotics: Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea. *Journal for specialists in pediatric nursing*. 2010;15(2):160–162.

- Kessels RP, Van Zandvoort MJ, Postma A, Kappelle LJ, De Haan EH. The Corsi block-tapping task: standardization and normative data. *Applied neuropsychology*. 2000;7(4):252–258.
- Klein EM, Brähler E, Dreier M, Reinecke L, Müller KW, Schmutzler G, u. a. The German version of the Perceived Stress Scale—psychometric characteristics in a representative German community sample. *BMC psychiatry*. 2016;16(1):159.
- Kruis W, Schulze J, Sonnenborn U. *Probiotika: Mikroökologie, Mikrobiologie, Qualität, Sicherheit und gesundheitliche Effekte*. Georg Thieme Verlag; 2008.
- Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*. Juni 2007a;78(6):651–6.
- Kühner C, Huffziger S, Nolen-Hoeksema S. *RSQ-D: Response Styles Questionnaire; deutsche Version; Manual*. Hogrefe; 2007b.
- La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(1):11–21.
- Lambert GP. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J Anim Sci*. 1. April 2009;87(suppl_14):E101–8.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 22. Februar 2016;9:27–37.
- Laux L, Hock M, Bergner-Köther R, Hodapp V, Renner K-H. *Das State-Trait-Anst-Depressions-Inventar: STADI; Manual*. 2013;
- Lazarus RS. Psychological stress and the coping process. New York, NY, US: McGraw-Hill; 1966. (Psychological stress and the coping process).
- Lenhard W, Lenhard A. Berechnung von Effektstärken. verfügbar unter: <https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html>. Bibergau: Psychometrica. 2016;
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 24. Februar 2006;124(4):837–48.
- Lippert H, Deller T. *Lehrbuch Anatomie*. Urban & Fischer München; 2011.
- Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of Gut Microbiota–Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *J Agric Food Chem*. 16. September 2015;63(36):7885–95.
- Loeschke K. Antibiotika-assoziierte Diarrhoe und Enterocolitis. *Klin Wochenschr*. 1. April 1980;58(7):337–45.
- Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*. 2005;64(3):533–8.
- Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64:21–27.

- Lyte M. Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior. *PLOS Pathogens*. 14. November 2013;9(11):e1003726.
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, u. a. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 1. Februar 2016;65(2):330–9.
- Marin M-F, Lord C, Andrews J, Juster R-P, Sindi S, Arsenault-Lapierre G, u. a. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiology of Learning and Memory*. 1. November 2011;96(4):583–95.
- Marteau P, Sokol H, Dray X, Seksik P. Bacteriotherapy for inflammatory bowel disease: therapeutic tool and/or pharmacological vectors? *Gastroenterol Clin Biol*. Juni 2009;33 Suppl 3:S228-234.
- Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients*. 24. Januar 2019;11(2).
- McKean J, Naug H, Nikbakht E, Amiet B, Colson N. Probiotics and subclinical psychological symptoms in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of alternative and complementary medicine*. 2017;23(4):249–258.
- Mekkes MC, Weenen TC, Brummer RJ, Claassen E. The development of probiotic treatment in obesity: a review. *Benef Microbes*. März 2014;5(1):19–28.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violette N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, u. a. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*. März 2011;105(5):755–64.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, u. a. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. März 2010;59(3):325–32.
- Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev*. 1. Juli 2018;76(7):481–96.
- Möller H-J, Laux G, Deister A. *Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie*. Georg Thieme Verlag; 2009.
- Neufeld K-AM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol*. Juli 2011a;4(4):492–4.
- Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011b;23(3):e255–e119.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, u. a. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*. 8. Juni 2012;336(6086):1262–7.
- Nishihira J, Kagami-Katsuyama H, Tanaka A, Nishimura M, Kobayashi T, Kawasaki Y. Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing Lactobacillus gasseri SBT2055 and

Bifidobacterium longum SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods*. 1. November 2014;11:261–8.

Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 9. Februar 2018;1–9.

O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho A-M, Quigley EMM, u. a. Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. *Biological Psychiatry*. 1. Februar 2009;65(3):263–7.

Pearlin LI. Stress and mental health: A conceptual overview. In: *A handbook for the study of mental health: Social contexts, theories, and systems*. New York, NY, US: Cambridge University Press; 1999. S. 161–75.

Petrowski K, Paul S, Albani C, Brähler E. Factor structure and psychometric properties of the trier inventory for chronic stress (TICS) in a representative German sample. *BMC Med Res Methodol*. 1. April 2012;12:42.

PhD RSL, PhD SF. *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer Publishing Company; 1984.

Pirbaglou M, Katz J, de Souza RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Research*. 1. September 2016;36(9):889–98.

Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, u. a. No health without mental health. *The Lancet*. 8. September 2007;370(9590):859–77.

Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, u. a. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*. 2010;464(7285):59.

Quigley EM. Probiotics in functional gastrointestinal disorders: what are the facts? *Current Opinion in Pharmacology*. 1. Dezember 2008;8(6):704–8.

Qureshi N, Li P, Gu Q. Probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection: a potential strategy against a serious pathogen? *Appl Microbiol Biotechnol*. 4. Januar 2019;

Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, u. a. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*. 19. März 2009;1(1):6.

Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM de. Brain foginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 19. 2018;9(6):162.

Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. Mai 2009;6(5):306–14.

Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1. November 2017;66:9–17.

Romijn JA, Corssmit EP, Havekes LM, Pijl H. Gut–brain axis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. Juli 2008;11(4):518.

- Santos J, Yang P-C, Söderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut*. 1. Mai 2001;48(5):630–6.
- Schönebeck B, Thanhäuser J, Debus G. [The „tunnel task“: a method for examination of cognitive processes in spatial orientation performance]. *Z Exp Psychol*. 2001;48(4):339–64.
- Schulz P, Scholtz W, Becker P. Trier inventory for the assessment of chronic stress. Hofgrefe, Goettingen. 2004;
- Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(12).
- Selye H. The General-Adaptation-Syndrome. *Annual Review of Medicine*. 1951;2(1):327–42.
- Shapiro SS, Francia RS. An approximate analysis of variance test for normality. *Journal of the American Statistical Association*. 1972;67(337):215–216.
- Sheehan DV, Leclubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, u. a. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;
- Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and Incidence Studies of Anxiety Disorders: A Systematic Review of the Literature. *Can J Psychiatry*. 1. Februar 2006;51(2):100–13.
- Spijker J, De Graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA. Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;110(3):208–214.
- Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1. August 2015;48:258–64.
- Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(6):360.
- Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(2):114–126.
- Stetter F, Kupper S. Autogenic Training: A Meta-Analysis of Clinical Outcome Studies. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 1. März 2002;27(1):45–98.
- Ströhle A. Die Neuroendokrinologie von Stress und die Pathophysiologie und Therapie von Depression und Angst. *Nervenarzt*. 1. März 2003;74(3):279–92.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, u. a. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*. 2004;558(1):263–75.

- Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med*. Januar 2005;257(1):78–92.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. November 2015;42(10):1149–57.
- Tang R-B, Chang J-K, Chen H-L. Can probiotics be used to treat allergic diseases? *J Chin Med Assoc*. März 2015;78(3):154–7.
- Tannock GW, Savage DC. Influences of Dietary and Environmental Stress on Microbial Populations in the Murine Gastrointestinal Tract. *Infection and Immunity*. 1. März 1974;9(3):591–8.
- Thalheimer W, Cook S. How to calculate effect sizes from published research: A simplified methodology. *Work-Learning Research*. 2002;1.
- Vlaić JV, Šuran J, Vlaić T, Vukorep AL. Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):952–8.
- Wallace CJK, Foster JA, Soares CN, Milev RV. The Effects of Probiotics on Symptoms of Depression: Protocol for a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Neuropsychobiology*. 13. Februar 2019;1–9.
- Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*. 20. Februar 2017;16(1):14.
- Wang H, Lee I-S, Braun C, Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil*. Oktober 2016;22(4):589–605.
- Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1. Mai 2014;38:1–12.
- Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R. The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1. Dezember 1989;11(6):855–70.
- van der Zwan JE, de Vente W, Huijink AC, Bögels SM, de Bruin EI. Physical Activity, Mindfulness Meditation, or Heart Rate Variability Biofeedback for Stress Reduction: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 1. Dezember 2015;40(4):257–68.

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Profilplot der Analyse des GSI	49
Abbildung 2: Profilplot der Analyse des BDI-II	50
Abbildung 3: Profilplot der Analyse der STADI-State Subskala "Dysthymie"	51
Abbildung 4: Profilplot der Analyse der STADI-State Subskala "Aufgeregtheit"	52
Abbildung 5: Profilplot der Analyse der STADI-State Subskala "Besorgnis"	53
Abbildung 6: Profilplot der Analyse des PSS-10	54
Abbildung 7: Profilplot der Analyse des TICS	55
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Stichprobenentstehung (Stand: 01.04.2019)	83
Abbildung 9: Studiendesign der Studie "Hirnstrukturelle und psychologische Effekte von Probiotika"	84
Abbildung 10: Boxplot des GSI zum Zeitpunkt T1 und T2	88
Abbildung 11: Boxplot des BDI-II zum Zeitpunkt T1 und T2	89
Abbildung 12: Boxplot der Subskalen "Aufgeregtheit", "Besorgnis" und "Dysthymie" des STADI zum Zeitpunkt T1 und T2	89
Abbildung 13: Boxplot des PSS-10 zum Zeitpunkt T1 und T2	90
Abbildung 14: Boxplot des TICS zum Zeitpunkt T1 und T2	90
 Tabelle 1, Phasen des Transaktionellen Stressmodels nach Lazarus.....	18
Tabelle 2, Phasen des Allgemeinen Adaptationssyndroms nach Selye	19
Tabelle 3, Auflistung verwendeter Fragebögen	34
Tabelle 4, Auflistung der 9 Skalen des BSI.....	35
Tabelle 5, Auflistung der 21 Items des BDI-II.....	36
Tabelle 6, Auswertung des BDI-II	36
Tabelle 7, Auswertung des PSS-10	38
Tabelle 8, Auflistung der 6 Skalen des TICS	39
Tabelle 9, Verteilung der Geschlechter auf die Verum- und Placebo-Gruppe	45
Tabelle 10, Baseline- Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe	45
Tabelle 11, Ergebnis der MANOVA mit Messwiederholungen (Interaktionseffekt time*group).....	46
Tabelle 12, Ergebnisse der Fragebogenanalyse mittels rmANOVA (Interaktionseffekte time*group).....	47
Tabelle 13, GSI zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik	48
Tabelle 14, BDI-II Gesamtscore zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik	49
Tabelle 15, STADI-State Subskala "Dysthymie" zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik	50
Tabelle 16, STADI-State Subskalen "Aufgeregtheit" und "Besorgnis" zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik.....	52
Tabelle 17, PSS-10 zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik	53
Tabelle 18, TICS Gesamtscore zum Zeitpunkt T1 und T2- Deskriptive Statistik	54
Tabelle 19, Ablauf der Testungstermine (T1 und T2) in chronologischer Reihenfolge	85
Tabelle 20, Verteilung der Probanden hinsichtlich ihrer Gruppenzugehörigkeit	86
Tabelle 21, Verteilung der Probanden hinsichtlich des Geschlechts innerhalb der Gruppen	86
Tabelle 22, Kennwerte der Merkmale "Alter" und "Ausbildungsjahre" innerhalb der Gruppen	86
Tabelle 23, Test auf Normalverteilung zu T1 und T2	87
Tabelle 24, Levene-Test auf Varianzhomogenität zu T1 und T2.....	88
Tabelle 25, Korrelationen der Fragebögen untereinander (T1 und T2)	91

10. Anhang

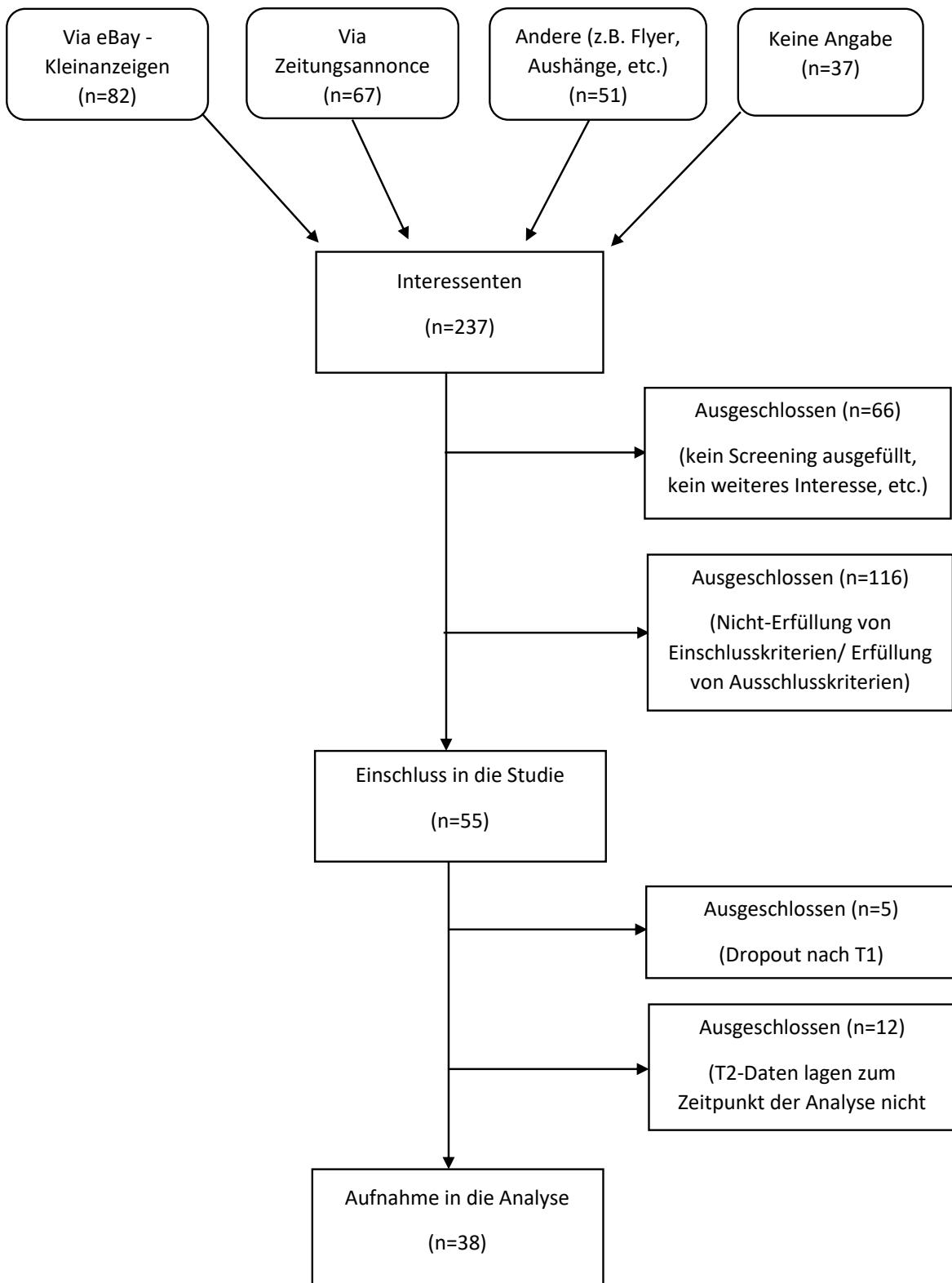


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Stichprobenentstehung (Stand: 01.04.2019)

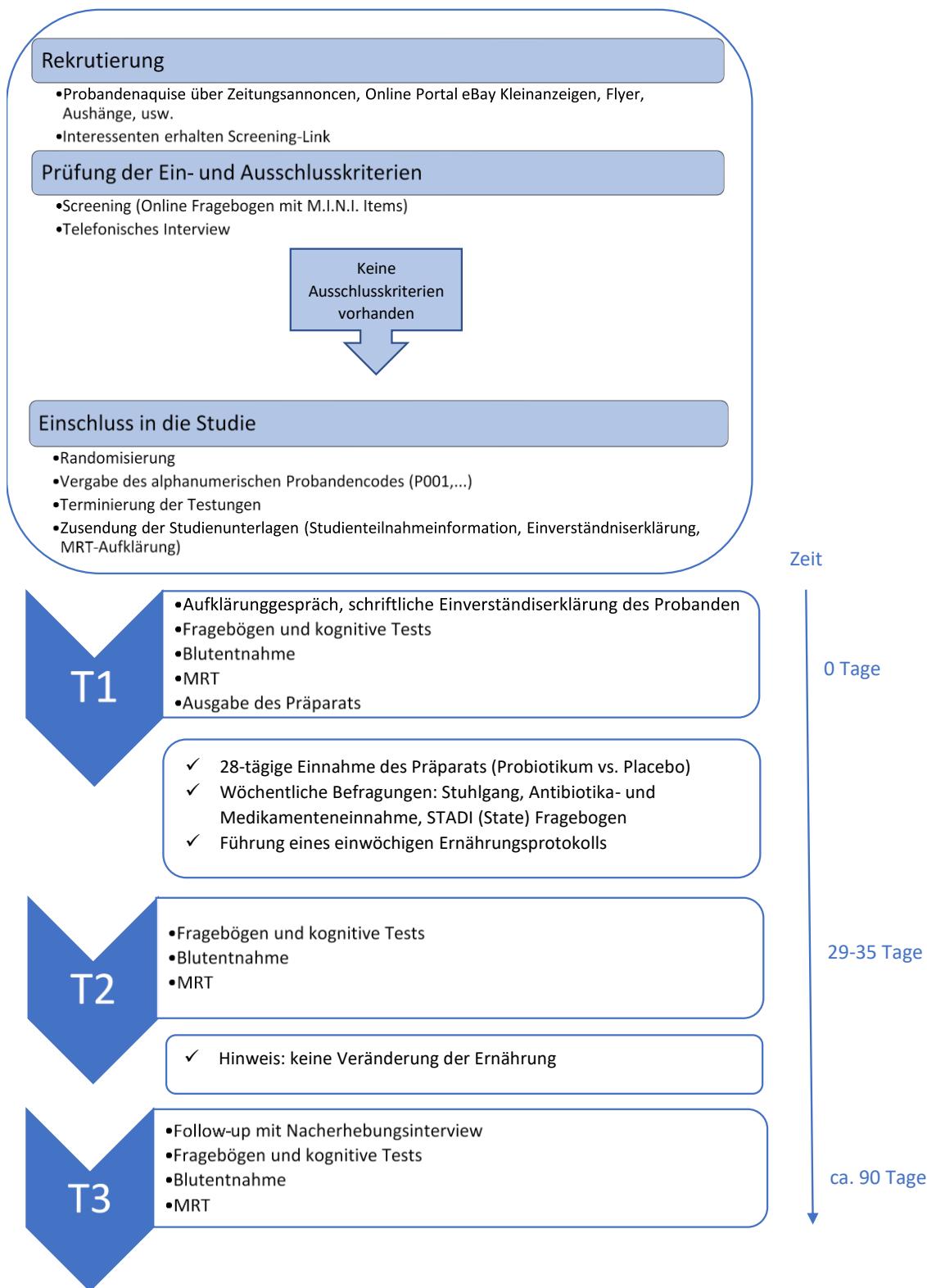


Abbildung 9: Studiendesign der Studie "Hirnstrukturelle und psychologische Effekte von Probiotika"

Tabelle 19, Ablauf der Testungstermine (T1 und T2) in chronologischer Reihenfolge

Ablauf der Testungstermine
Aufklärungsgespräch, Einverständniserklärung
Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) (Wilson u. a. 1989), sofortiger Abruf
Fragebogen- Teil 1: <ul style="list-style-type: none"> - Zur probiotischen Ernährung - Zum Stuhlgang - Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991)
Reading the Mind in the Eyes (Baron-Cohen u. a. 2001)
Fragebogen- Teil 2: <ul style="list-style-type: none"> - Perceived Stress Scale - Trierer Inventory of chronic Stress - Becks Depression Inventory-II - Brief Symptom Inventory (Derogatis und Melisaratos 1983) - State Trait Anxiety Depression Inventory
RBMT, verspäteter Abruf (nach 20 min.)
Corsi Block Tapping Task (Kessels u. a. 2000)
BASE: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
BASE: Object Location Memory Test
Fragebogen- Teil 3: <ul style="list-style-type: none"> - Looming Maladaptive Style Questionnaire - Response Styles Questionnaire (Kühner u. a. 2007b) - Emotion Regulation Questionnaire - Santa Barbara Sense of Direction - Cognitive Emotion Regulation Questionnaire
Tunnel Task (Schönebeck u. a. 2001)
Berliner Intelligenzstruktur Test (Jäger u. a. 1997) <ul style="list-style-type: none"> - Digit Symbol - Map
Blutentnahme
MRT- Aufklärung und MRT-Messung
Ausgabe des Präparats und Essprotokolls (T1) bzw. der Aufwandsentschädigung (T2)

Tabelle 20, Verteilung der Probanden hinsichtlich ihrer Gruppenzugehörigkeit

	Häufigkeit	Prozent
Verum	21	55,3
Placebo	17	44,7
Gesamt	38	100,0

Tabelle 21, Verteilung der Probanden hinsichtlich des Geschlechts innerhalb der Gruppen

		Häufigkeit	Prozent
Verum	weiblich	11	52,4
	männlich	10	47,6
	Gesamt	21	100,0
Placebo	weiblich	10	58,8
	männlich	7	41,2
	Gesamt	17	100,0

Tabelle 22, Kennwerte der Merkmale "Alter" und "Ausbildungsjahre" innerhalb der Gruppen

		Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Alter	Verum	20	38	26,14	6,319
	Placebo	19	40	25,94	5,629
Ausbildungsjahre	Verum	13	21	15,90	2,256
	Placebo	12	27	15,82	3,661

Tabelle 23, Test auf Normalverteilung zu T1 und T2

		Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Sig.
BDI-II	T1	.876	38	.001
	T2	.748	38	.000
BSI (GSI)	T1	.912	38	.006
	T2	.858	38	.000
STADI-	T1	.920	38	.010
„Aufgeregtheit“	T2	.855	38	.000
STADI-	T1	.949	38	.084
„Besorgnis“	T2	.925	38	.014
STADI-	T1	.922	38	.011
„Euthymie“	T2	.933	38	.025
STADI-	T1	.501	38	.000
„Dysthymie“	T2	.521	38	.000
PSS-10	T1	.964	38	.249
	T2	.970	38	.405
TICS-Gesamt	T1	.970	38	.401
	T2	.980	38	.721

Tabelle 24, Levene-Test auf Varianzhomogenität zu T1 und T2

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
BDI-II	T1	.031	1	36	.862
	T2	5.073	1	36	.030
BSI (GSI)	T1	.294	1	36	.591
	T2	.419	1	36	.524
STADI- „Aufgeregtheit“	T1	.422	1	36	.520
	T2	.312	1	36	.580
STADI- „Besorgnis“	T1	.010	1	36	.921
	T2	1.688	1	36	.202
STADI- „Euthymie“	T1	.256	1	36	.616
	T2	.050	1	36	.824
STADI- „Dysthymie“	T1	3.161	1	36	.084
	T2	3.223	1	36	.081
PSS-10	T1	.000	1	36	.986
	T2	.906	1	36	.348
TICS-Gesamt	T1	.050	1	36	.825
	T2	.098	1	36	.756

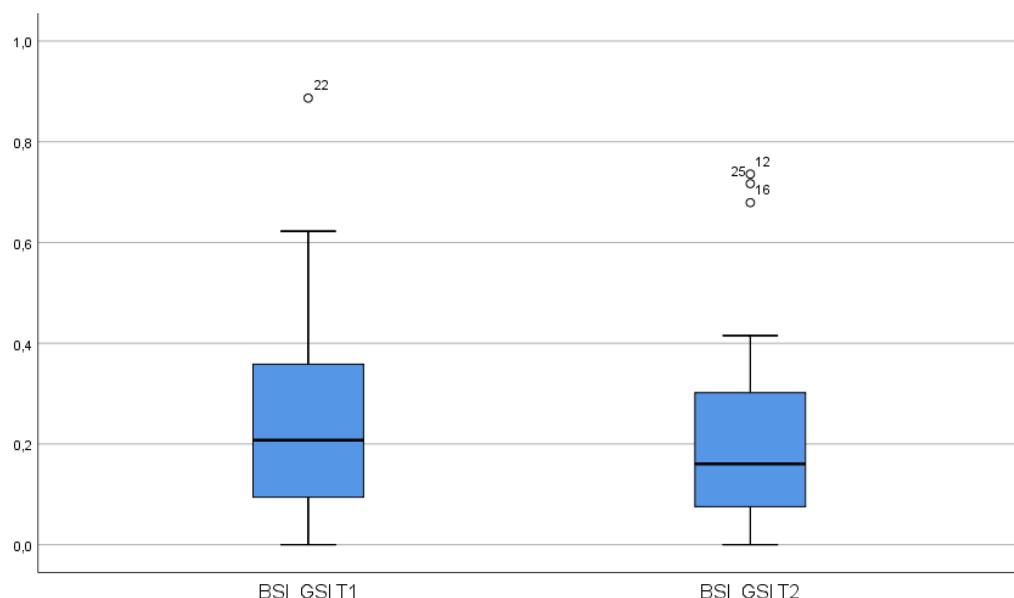


Abbildung 10: Boxplot des GSI zum Zeitpunkt T1 und T2

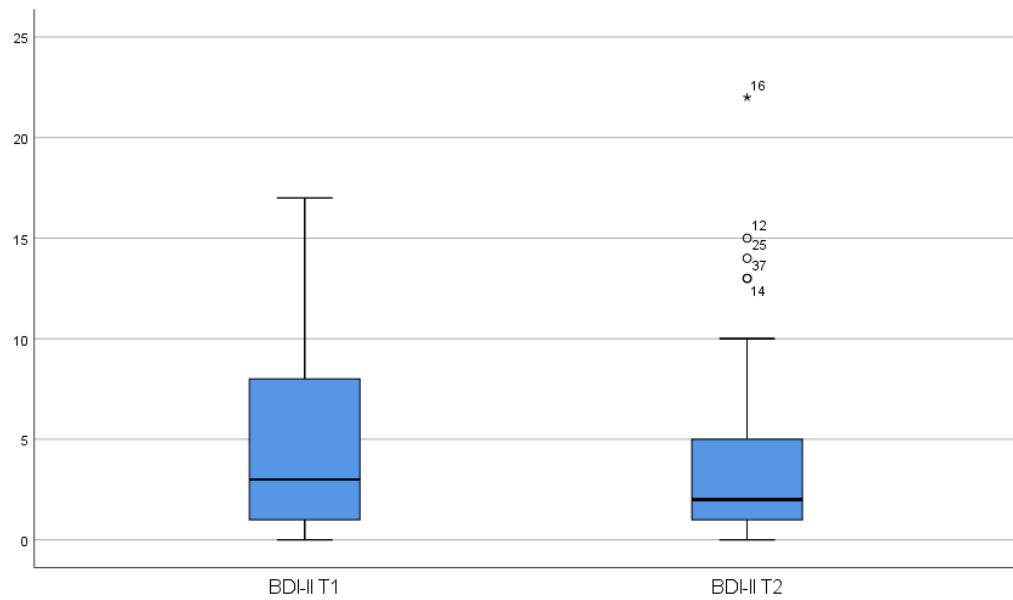


Abbildung 11: Boxplot des BDI-II zum Zeitpunkt T1 und T2

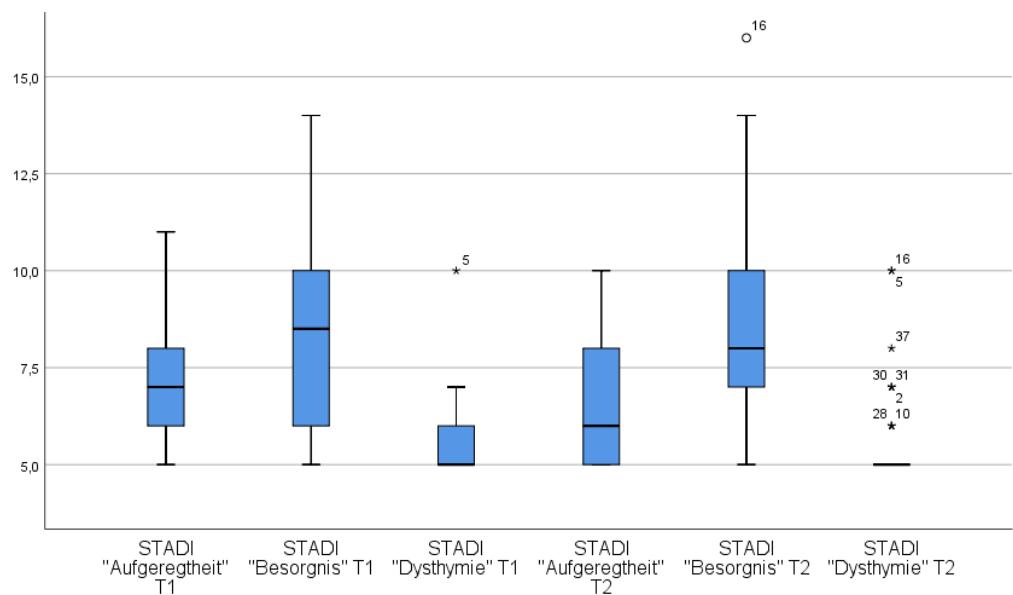


Abbildung 12: Boxplot der Subskalen "Aufgeregtheit", "Besorgnis" und "Dysthymie" des STADI zum Zeitpunkt T1 und T2

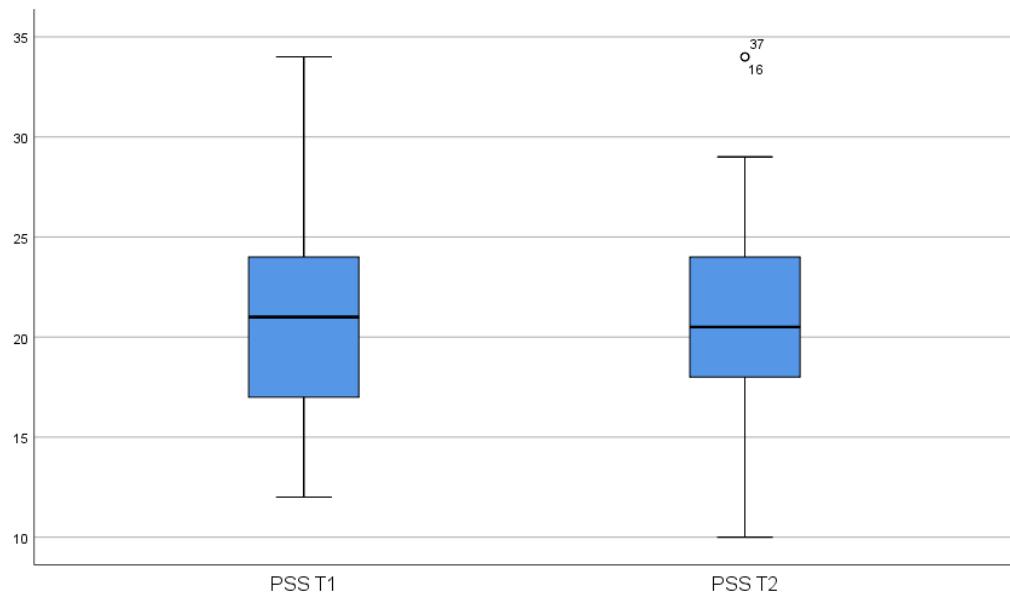


Abbildung 13: Boxplot des PSS-10 zum Zeitpunkt T1 und T2

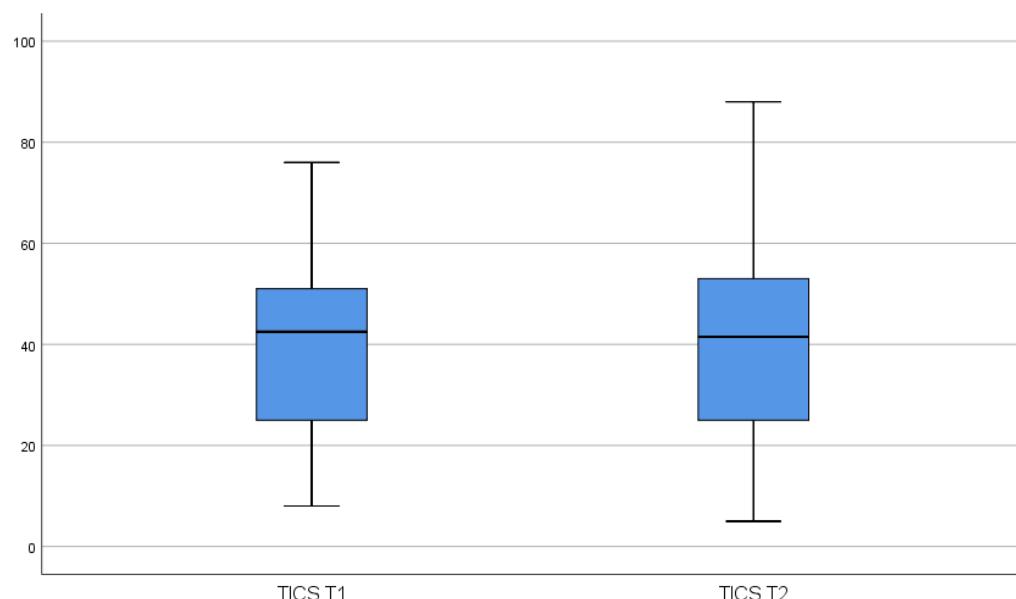


Abbildung 14: Boxplot des TICS zum Zeitpunkt T1 und T2

Korrelationen

		BDI_T1	BDI_T2	GSI_T1	GSI_T2	PSS_T1	PSS_T2	STADI "Aufgeregtheit" _T1	STADI "Besorgnis" _T1	STADI "Dysthymie" _T1	STADI "Aufgeregtheit" _T2	STADI "Besorgnis" _T2	STADI "Dysthymie" _T2	TICS _T1	TICS _T2
BDI_T1		1	,608	,747	,664	,600	,542	,123	,517	,364	,085	,341	,537	,690	,692
			,000	,000	,000	,000	,000	,463	,001	,025	,612	,036	,001	,000	,000
BDI_T2		,608	1	,480	,852	,420	,551	-,086	,377	,155	,161	,517	,485	,431	,709
			,000		,002	,000	,009	,000	,609	,020	,352	,333	,001	,002	,007
GSI_T1		,747	,480	1	,675	,514	,492	,211	,503	,383	,028	,200	,323	,684	,581
			,000	,002		,000	,001	,002	,202	,001	,017	,869	,228	,048	,000
GSI_T2		,664	,852	,675	1	,502	,561	,060	,508	,317	,243	,446	,457	,561	,747
			,000	,000	,000		,001	,000	,719	,001	,052	,142	,005	,004	,000
PSS_T1		,600	,420	,514	,502	1	,756	-,081	,617	,288	,178	,619	,538	,832	,755
			,000	,009	,001	,001		,000	,630	,000	,080	,284	,000	,001	,000
PSS_T2		,542	,551	,492	,561	,756	1	-,049	,543	,041	,267	,657	,515	,702	,804
			,000	,000	,002	,000	,000		,771	,000	,808	,105	,000	,001	,000

STADI "Aufger egtheit" _T1	Korrelation nach Pearson	,123	-,086	,211	,060	-,081	-,049	1	,187	,194	,367	-,222	,044	,037	,032
	Signifikanz (2- seitig)	,463	,609	,202	,719	,630	,771		,260	,243	,023	,181	,793	,825	,848
STADI "Besorg nis"_T1	Korrelation nach Pearson	,517	,377	,503	,508	,617	,543	,187	1	,376	,368	,592	,531	,741	,690
	Signifikanz (2- seitig)	,001	,020	,001	,001	,000	,000	,260		,020	,023	,000	,001	,000	,000
STADI "Dysthy mie"_T1	Korrelation nach Pearson	,364	,155	,383	,317	,288	,041	,194	,376	1	,129	,082	,526	,408	,272
	Signifikanz (2- seitig)	,025	,352	,017	,052	,080	,808	,243	,020		,441	,625	,001	,011	,099
STADI "Aufger egtheit" _T2	Korrelation nach Pearson	,085	,161	,028	,243	,178	,267	,367	,368	,129	1	,213	-,008	,247	,358
	Signifikanz (2- seitig)	,612	,333	,869	,142	,284	,105	,023	,023	,441		,198	,963	,135	,027
STADI "Dysthy mie"_T2	Korrelation nach Pearson	,537	,485	,323	,457	,538	,515	,044	,531	,526	-,008	,506	1	,580	,585
	Signifikanz (2- seitig)	,001	,002	,048	,004	,001	,001	,793	,001	,001	,963	,001		,000	,000
TICS_T 1	Korrelation nach Pearson	,690	,431	,684	,561	,832	,702	,037	,741	,408	,247	,536	,580	1	,809
	Signifikanz (2- seitig)	,000	,007	,000	,000	,000	,000	,825	,000	,011	,135	,001	,000		,000
TICS_T 2	Korrelation nach Pearson	,692	,709	,581	,747	,755	,804	,032	,690	,272	,358	,649	,585	,809	1
	Signifikanz (2- seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,848	,000	,099	,027	,000	,000	,000	

Tabelle 25, Korrelationen der Fragebögen untereinander (T1 und T2)

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während meines Studiums unterstützt haben und die Fertigstellung meiner Dissertation ermöglicht haben:

Ich möchte zunächst den Probanden danken, die an dieser Studie teilgenommen haben und deren Daten ich für diese Dissertation nutzen durfte.

Großer Dank gebührt weiterhin meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat und der Studienleitung Dr. Simone Kühn für Ihre kompetente und freundliche Betreuung, Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Darüber hinaus möchte ich der ganzen Arbeitsgruppe der Neuronalen Plastizität der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) für die herzliche Aufnahme ins Team und die großartige Arbeitsatmosphäre danken. Insbesondere Dr. Leonie Ascone-Michelis bin ich für ihre wertvollen Anregungen, ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Ich danke meinem Verlobten, Kevin Wolf, für seine liebevolle und hilfreiche Unterstützung während meines Studiums und für seine Geduld während der Anfertigung dieser Dissertation.

Ferner möchte ich meinen Eltern für die liebevolle Begleitung und sowohl finanzielle als auch seelische Unterstützung meines Studiums danken.

Zuletzt möchte ich meinem Bruder, Sebastian Köcher, der schon seit meiner Kindheit eine Vorbildfunktion eingenommen hat, für seine Unterstützung während meines Studiums danken. Ebenso danke ich ihm für die Durchsicht und Korrektur dieser Dissertation.

12. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: