



PSYCHOBIOTIKA IN DER BEHANDLUNG VON DEPRESSIONEN: EIN NEUER BLICK AUF DIE PSYCHISCHE GESUNDHEIT – EINE SYSTEMATISCHE ÜBERPRÜFUNG DER SUCHE

ÜBERPRÜFUNG ARTIKEL

COELHO, Taiane¹, KERPEL, Raquel²

COELHO, Taiane. KERPEL, Raquel. **Psychobiotika in der Behandlung von Depressionen: ein neuer Blick auf die psychische Gesundheit – eine systematische Überprüfung der Suche.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Jahr. 07, Hrsg. 05, Bd. 01, p. 125-152. Mai 2022. ISSN: 2448-0959, Zuganglink: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/ernahrung/psychobiotika>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/ernahrung/psychobiotika

ZUSAMMENFASSUNG

Major Depression ist eine multifaktorielle psychische Störung, die konventionell mit Antidepressiva behandelt wird. Die durch die depressive Symptomatik selbst verursachten Symptome und die durch die Medikamente verursachten Nebenwirkungen sind einige der Faktoren, die die Einhaltung pharmakologischer Behandlungen negativ beeinflussen. Nachdem Probiotika psychotrope Wirkungen gezeigt haben, hat der wissenschaftliche Bereich derzeit die Bemühungen intensiviert, um zu verstehen, ob eine probiotische Nahrungsergänzung als Behandlung für psychiatrische Störungen dient. Daher formulierte die vorliegende Studie die folgende Frage: Können Psychobiotika (Probiotika) als Behandlung für Major Depression bezeichnet werden? Ziel: Beantwortung der Leitfrage durch eine Überprüfung von Studien, die Psychobiotika mit der Absicht ergänzen, Major Depression zu behandeln. Methodik: Für diese Überprüfung wurde eine

¹ Abschluss in Ernährung; Zertifizierung in Ernährungs Psychiatrie (INCCOR-RJ). ORCID: 0000-0002-1588-5679.

² Berater. Abschluss in Ernährung; Promotion in kollektiver Gesundheit; Master in Stoffwechsel und Diätetik; Professor im Bereich Ernährung. ORCID: 0000-0002-7556-2548.



systematische Suche konzipiert, bei der im September 2021 die Suchen in den Datenbanken stattfanden; *Pubmed*, *Google Scholar* und *Scielo* unter Verwendung der Deskriptoren "*probiotics AND depression AND dysbiosis*" in Englisch und Portugiesisch und Filtern für die Auswahl von Studien, die zwischen 2005 und 2021 veröffentlicht wurden. Nach der Auswahl der Materialien wurden die Duplikate in *EndNote* verwaltet, und die methodische Qualität randomisierter Studien wurde mit dem Werkzeug *Risk of Bias-2* (ROB 2) bewertet. Ergebnisse: 10 Studien wurden bevorzugt; präklinisch (n = 4), randomisiert (n = 5) und offener Pilot (n = 1), die die Einschlusskriterien erfüllten und signifikante Ergebnisse bei Depressionswerten auf psychiatrischen Skalen zeigten; die Abnahme der Anhedonie, kognitiven Reaktivität und Schlaflosigkeit bei Patienten mit diagnostizierter Major Depression demonstriert, zusätzlich wurden signifikante Veränderungen bei Faktoren beobachtet, die mit der Pathogenese von Depressionen, wie Dysbiose, und dem Entzündungszustand im Zusammenhang stehen können die Abnahme entzündlicher Biomarker. Abschließende Überlegungen: Nach der Datenrecherche ergab sich folgende Antwort auf die Leitfrage: Psychobiotika können als Behandlung für Major Depression bezeichnet werden. Aufgrund der Notwendigkeit eines besseren Verständnisses der Darm-Hirn-Achse und der Wirkmechanismen von Psychobiotika wird jedoch eine Supplementierung als Begleittherapie zu Antidepressiva empfohlen. Daher sollten Studien mit größeren Stichproben und längeren Interventionszeiträumen durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: Major Depression, Probiotika, Dysbiose.

1. EINLEITUNG

Laut der Weltgesundheitsorganisation (OMS, 2020) leiden weltweit etwa 300 Millionen Menschen an depressiven Erkrankungen. Diese Störung hat sich bei Männern (5 bis 12 %) und Frauen (10 bis 25 %) durchgesetzt und nimmt den zweiten Platz in der Last der Krankheiten ein, die im wirtschaftlichen und sozialen Bereich sowie im Gesundheitsbereich mehr Schaden anrichten (MOTTA; MORÉE; NUNES, 2017; ZALAR; HALSBERGER; PETERLIN, 2018).



Gemäß dem Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen-5 (DSM-V) wird eine Major depressive disorder (MDD) diagnostiziert, wenn eine Person zwei Wochen lang mindestens 5 der folgenden Symptome aufweist: depressive Stimmung, Anhedonie, übermäßige Schuldgefühle, Selbstmordgedanken Ideenfindung, Appetit- und Schlafstörungen, psychomotorische Retardierung, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit. Unter diesen Kriterien müssen Anhedonie oder depressive Stimmung (oder beides) vorhanden sein, um für die Diagnose in Betracht gezogen zu werden (BAPTISTA, 2018).

Bei der Diagnose wird die Anwendung von Antidepressiva als erste Behandlungsoption angesehen, jedoch zeigen 30 bis 40 % der Patienten kein signifikantes Ansprechen, während 60 bis 70 % nicht die erwartete Remission der Krankheit erfahren (YUAN *et al.*, 2020). Darüber hinaus ist es auch üblich, dass Patienten pharmakologische Behandlungen aufgrund von Nebenwirkungen und Schwierigkeiten bei der Befolgung einer Routine aufgeben (IBANEZ *et al.*, 2014). Neben anderen Gründen sind auch soziale Stigmatisierung, Mangel an Ressourcen und ausgebildetem Fachpersonal Hindernisse für die Therapietreue (OMS, 2020).

Infolgedessen hat die Suche nach neuen Therapien unter Forschern Auswirkungen gehabt und den Begriff "Darm-Hirn-Achse" in der Wissenschaftssprache verwurzelt. Die Mechanismen dieser Achse wurden nach Erkenntnissen aus der Forschung umfassend untersucht, die zeigten, dass Darm und Gehirn eine bidirektionale Kommunikation und eine komplexe Struktur haben, die das zentrale Nervensystem mit dem enterischen Nervensystem und mit mehreren metabolischen, entzündlichen und endokrinen Signalwegen verbindet. Es ist daher anzunehmen, dass bei diesen "unterliegenden Pfaden" eine Reihe von Faktoren zu untersuchen sind (KONTUREK; BRZOZOWSKI; KONTUREK, 2011; MAYER, 2011).

Bisher ist bekannt, dass innerhalb dieser Kommunikation die Darmmikrobiota einer der wichtigsten vermittelnden Faktoren ist. Diese Tatsache macht es für die Behandlung zu einer Priorität, zu verstehen, wie Darmmikroben über mehrere Wege Signale erzeugen. Darüber hinaus ist es auch wichtig zu berücksichtigen, dass es Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikrobiota zwischen Individuen und in



verschiedenen klinischen Populationen gibt. Daher werden Modulation und Transplantation der Mikrobiota als Alternativen zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen und Störungen diskutiert (BERCIK; COLLINS; VERDU, 2012; DORÉ *et al.*, 2013; SMITS *et al.*, 2013).

Die Darmmikrobiota ist jedoch komplex und umfasst etwa 100 Billionen lebende Mikroorganismen, die eine relativ stabile lebenslange Zusammensetzung erzeugen. Obwohl diese Zusammensetzung "stabil" ist, kann sie Veränderungen unterliegen, die als "Dysbiose-Zustand" bezeichnet werden, ein Ungleichgewicht, das häufig mit einer Reihe von Krankheiten verbunden ist (FORSYTHE *et al.*, 2010; RODRÍGUEZ *et al.*, 2015). Es wird davon ausgegangen, dass mehrere Faktoren diesen Zustand (der Dysbiose) beeinflussen. Laut David *et al.* (2014) und Wu *et al.* (2011) Diät ist eine davon, während Goodrich *et al.* (2014) betrachten die Genetik, Yatsunenko *et al.* (2012) Alter, O'mahony *et al.* (2009) und Werbner *et al.* (2019) Stress und Markle *et al.* (2013) den Einfluss verschiedener Sexualhormone.

Folglich wurden Probiotika mit dem Ziel, die Mikrobiota wieder ins Gleichgewicht zu bringen, exponentiell untersucht. Die Forschung hat auch die Verwendung von Präbiotika eingesetzt, da Präbiotika und Probiotika synergistisch wirken und das Vorhandensein schädlicher Bakterien im Darm mildern, was für wichtige Anpassungen sorgt (VARAVALLO; THOMÉ; THESHIMA, 2008; TSAI *et al.*, 2019).

In jüngster Zeit sind Probiotika im Bereich der Psychiatrie auch zum Ziel der Forschung geworden, nachdem nachgewiesen wurde, dass sie "psychotrope Wirkungen" hervorrufen, und aus diesem Grund wurden sie als Psychobiotika konzipiert: "ein lebender Organismus, der, wenn er in angemessenen Mengen eingenommen wird, einen gesundheitlichen Nutzen von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen" (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013; DINAN; CRYAN, 2016).

Angesichts der Vertiefung der Suche nach Psychobiotika ist zu beobachten, dass Übersichtsartikel häufiger über präklinische Studien berichten und es noch wenige Übersichtsarbeiten zu Studien gibt, die bei Menschen mit der Diagnose MDD



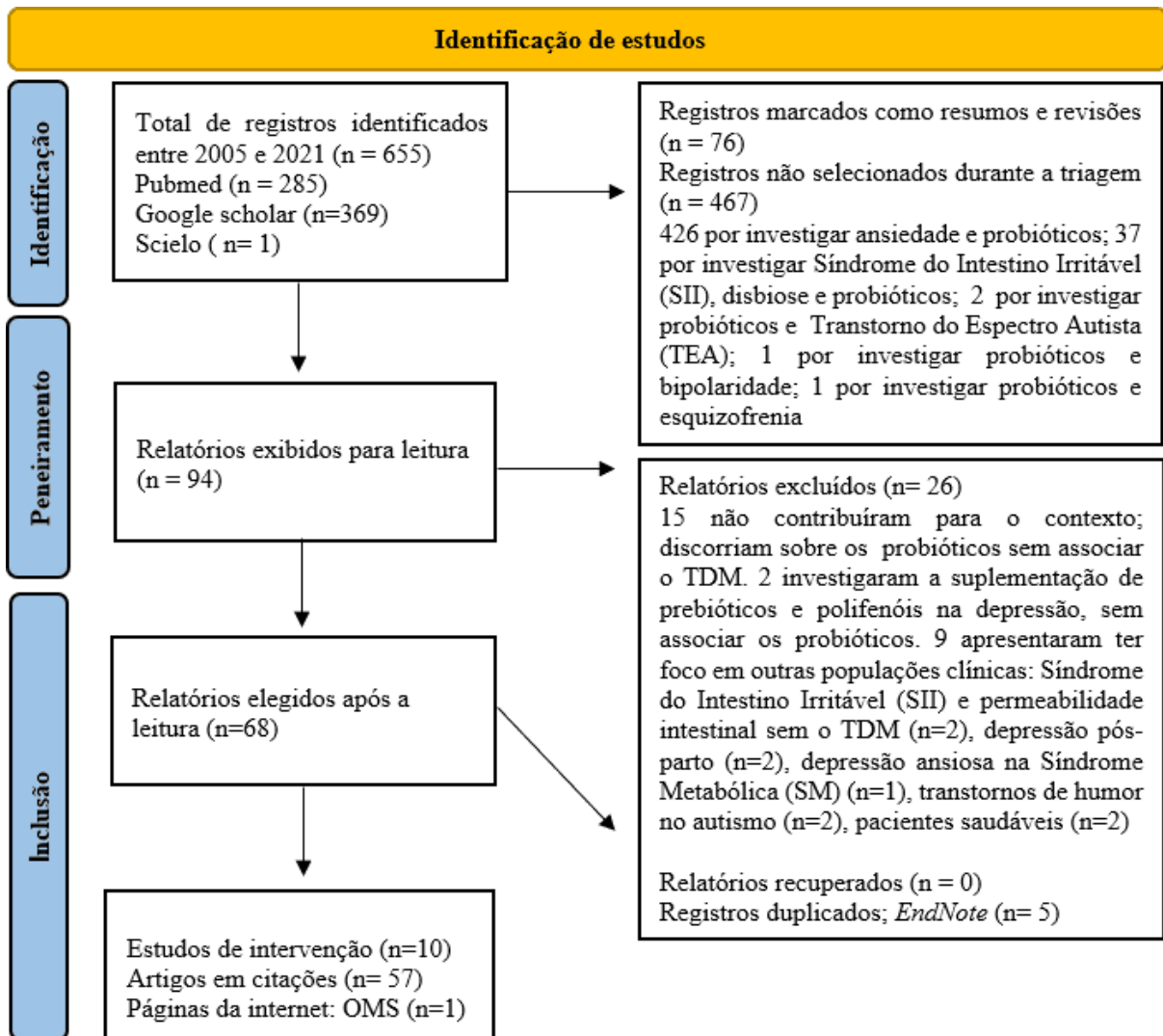
intervenierten (BERCIK; COLLINS; VERDU, 2012). CRYAN; O'MAHONY, 2011; HUANG; WANG; HU, 2016; LIU; WALSH; SHEEHAN, 2019; YONG et al., 2020). Daher sind neue Reviews, die die methodische Qualität der neuesten Studien analysieren, für dieses wachsende Forschungsgebiet von entscheidender Bedeutung.

Daher formulierte die vorliegende Studie die folgende Frage: Können Psychobiotika als Behandlung für Major Depression bezeichnet werden? Daher wurde das Ziel festgelegt: die Leitfrage durch eine Überprüfung von Studien zu beantworten, die Psychobiotika mit der Absicht der Behandlung von Major Depression ergänzen. Diese Nahrungsergänzungsmittel werden sowohl in der adjuvanten Form von Antidepressiva als auch in der autonomen Form verabreicht (d. h. ohne dass die Nahrungsergänzung mit einem Antidepressivum kombiniert wird).

2. MATERIALIEN UND METHODEN

Dies ist ein systematischer Suchreview (FERENHOF; FERNANDES, 2016). Dabei wurden Daten von Anfang bis Ende September 2021 über drei Datenbanken gesammelt: *Pubmed*, *Google Scholar*, und *Scielo*, wo Filter verwendet wurden, um Studien auszuwählen, die zwischen den Jahren 2005 und 2021 veröffentlicht wurden Health Science Descriptors (DeCS/MeSH), auf Englisch: *probiotics AND depression*, *probiotics AND depression AND dysbiosis*, und auf Portugiesisch: *probióticos e depressão*, *probióticos e depressão e disbiose*. Die Schritte dieses Prozesses wurden im folgenden Flussdiagramm (Abbildung 1) beschrieben.

Abbildung 1 – Flussdiagramm-Suchdesign (PRISMA 2020)



Quelle: Die Schritte des Flussdiagramms wurden ursprünglich von den Autoren dieser Überprüfung detailliert beschrieben. Besuchen Sie, um mehr über das PRISMA-Flussdiagramm zu erfahren: PAGE, J. Matthew, et al. Die PRISMA 2020-Erklärung: eine aktualisierte Richtlinie für die Berichterstattung über systematische Überprüfungen. *System Rev*, vol. 10, nein. 89, April. 2021. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4> Zugriff am: 01.09.2021. Link zum Zugangsflussdiagramm: <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>



2.1 DETAILS DER SUCHE UND DER DATENEXTRAKTION

Nach der Suche wurden insgesamt 655 Artikel identifiziert, von denen 94 zum Lesen gesammelt wurden, da sie relevante Informationen enthielten. Unter ihnen wurden 26 ausgeschlossen, da sie nicht zur theoretischen Entwicklung beitrugen, und untersuchten die Verwendung von Probiotika ohne Assoziation mit Major Depression. Schließlich wurden 68 Materialien ausgewählt, die auf Portugiesisch (n=65), Englisch (n=2) und Spanisch (n=1) präsentiert wurden. Von diesen trugen 10 Interventionsstudien zur Datenextraktion bei, und bei 5 von ihnen (randomisiert) wurde ihre methodische Qualität mit dem *Risk of Bias-2* (ROB-2) bewertet; kostenlos zur Verfügung gestellt von der *Cochrane* Organisation. Kurz darauf wurde in der *SC/ Journal (Science Journal Impact Factor)*, der Impact Factor (IF) der Zeitschriften verifiziert, die die ausgewählten Studien veröffentlichten (wie in Tabelle 3 dargestellt).

Vor der Eignung der 10 Studien wurden die folgenden Einschlusskriterien definiert: Volltextdarstellung, Analyse der Wirkungen einer probiotischen Supplementierung bei Menschen oder Nagetieren, beide Geschlechter, Erwachsene und ältere Menschen, bei denen depressives Verhalten diagnostiziert wurde, und MDD als DSM-IV/V-Kriterien schließlich wurden als Nichteinschlusskriterien definiert: Studien, die andere psychiatrische Störungen analysierten (Beispiel: Angst, Bipolarität).

3. ERGEBNISSE

Aus der Perspektive neuer Therapien stellten Logan und Katzman (2005) fest, dass die probiotische Nahrungsergänzung ein gültiger Vorschlag für Studien ist, da die Nahrungsergänzung angesichts ihrer Hypothese als adjuvante Therapie für Major Depression dienen wird, da sie dazu in der Lage ist reduzieren Entzündungsreaktionen, verbessern den Ernährungszustand und lindern oxidativen Stress.

Interventionsstudien am Menschen und an Tiermodellen untermauern diesen Vorschlag, ebenso wie die in diesem Review ausgewählten Studien Wirkungen dieser Art zeigten. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass es einen



Zusammenhang zwischen Dysbiose, intestinaler Permeabilität und depressivem Verhalten gibt (ARSENAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2019; QIU *et al.*, 2021). In der Analyse wird festgestellt, dass diese Beziehung auch Metaboliten umfasst, die aus der Mikrobiota stammen, und deren potenziellen Einfluss auf die Bildung von Serotonin (5-HT); grundlegender Neurotransmitter für die emotionale Homöostase. Die probiotische Nahrungsergänzung bei Ratten hatte Auswirkungen auf die Darmmikrobiota und erhöhte die 5-HT-Spiegel im frontalen Cortex. Diese Effekte können einen wichtigen Beitrag leisten, da die depressive Symptomatologie mit niedrigeren Serotoninkonzentrationen in diesem Bereich des Gehirns zusammenhängt (LI *et al.*, 2019). Weitere positive Aspekte wurden auch auf das Darmepithel durch die Proteine Zonulin und E-Cadherin und auf den Entzündungszustand aufgrund der Abnahme entzündungsfördernder Zytokine beobachtet (ARSENAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; QIU *et al.*, 2021). Zusätzlich zu den Wirkungen auf Entzündungswege scheinen auch die Regulierungen, die durch die Expression von Genen in Rezeptoren des Nervensystems erzeugt werden, zur antidepressiven Wirkung während der Supplementierung beizutragen. Die Spezies *L. helveticus* MCC1848 zeichnete sich dadurch aus, dass sie das Muster der Genexpression (Drd3 und Htr1a) von NAC modulierte; Bereich des Gehirns, der mit der Belohnung zusammenhängt, was auf eine Wiederherstellung des dopaminergen und serotonergen Systems hindeutet. Da diese Befunde jedoch darauf hindeuten, dass Probiotika zur Behandlung beitragen können, muss untersucht werden, ob diese Wirkungen auch beim Menschen auftreten (MAEHATA *et al.*, 2019).

Akkasheh *et al.* (2016) unterstützen diese Suche waren einer der ersten, die bei Menschen mit der Diagnose MDD intervenierten und nach 8 Wochen mit *Lactobacillus*- und *Bifidobacterium*-Supplementierung positive Ergebnisse auf der BDI-Skala (Beck Depression Inventory) erzielten. In dieser Studie wurden Probiotika jedoch als Zusatzbehandlung zu einem Antidepressivum verwendet, was eine Wahrscheinlichkeit darstellt, dass die Wirkung länger als 8 Wochen eintreten würde, wenn sie nicht mit dem Medikament ergänzt würden, sodass die Testdauer genauer untersucht werden sollte (ROMIJN *et al.*, 2017).



Im Gegensatz dazu haben Forscher erwogen, verschiedene Stämme und Interventionszeiträume zu analysieren. Darüber hinaus lag ein Fokus auf der Co-Supplementierung von Vitaminen, Mineralstoffen und Probiotika, insbesondere bei Stimmungsschwankungen (JAMILIAN *et al.*, 2018; OSTADMOHAMMADI *et al.*, 2019). Diese Co-Supplementierung ist bei TDM jedoch noch rar, was zu einem größeren Interesse an symbiotischer Supplementierung führt, da sie bereits positive Auswirkungen auf die Mikrobiota und die psychische Gesundheit gesunder Patienten gezeigt hat (GHORBANI *et al.*, 2018). Reininghaus *et al.* (2020) betonten, dass die Co-Supplementierung von Vitaminen und Symbiotika ein interessanter Weg zur Behandlung von Depressionen sein kann, da in ihren Ergebnissen deutliche Effekte auf Entzündungs- und Stoffwechselwege beobachtet wurden. Die Vertiefung der Suche durch die Analyse von Stoffwechselwegen kann laut den Autoren dieser Studie ein Schlüssel zum besseren Verständnis von Krankheitsverläufen und Zusammenhängen zwischen psychischen Störungen und Entzündungsprozessen sein. Wie die günstigen Auswirkungen auf psychiatrische Skalen und entzündliche Biomarker zeigen, geben die ausgewählten Studien Anlass, diese Perspektive zu verbessern (CHAHWAN *et al.*, 2019; GHORBANI *et al.*, 2018; MAJEED *et al.*, 2018; REITER *et al.*, 2020; WALLACE; MILEV, 2021).

Die Ergebnisse präklinischer Studien (Tabelle 1), randomisierter Studien und offener Pilotstudien (Tabelle 2) sind unten dargestellt.

Tabelle 1 – Studien, die Eingriffe in Tiermodellen durchgeführt haben

Autor / Jahr / Land	Tiere/Tests	UFC-Probiotika/Dauer	Ergebnisse	Gruppen/Placebo	Interessenkonflikt	Einschränkungen
Arseneault-Breárd <i>et al.</i> (2012)	40 Ratten Sprague-Dawley	Probio'Stick L . helveticus B . longum	↓ Depression ↓ Darm-durchlässigkeit	4 Gruppen (n=10) Maltodextrin in Wasser verdünnt (200ml)	Für nicht enthalten erklärt	Thoraxchirurgie und Myokardinfarkt
Kanada	Erzwungenes Schwimmen	1 Milliarde UFC in	↓ IL-1 β			



	men, soziale Interaktion, passive Vermeidung	Wasser verdünnt (200 ml) 14 Tage	Zytokin ↑ Soziale Interaktion			
Li et al. (2019) China	50 Ratten Wistar CUMS, erzwungenes Schwimmen, Saccharose-Präferenz	B. longum L.rhamnosus 1 x 10 ⁹ UFC über Sonde 28 Tage	↓ Depression ↑ 5-HT/TPH2 frontaler Kortex ↓ Firmicutes und Tenericutes ↑ Gewichtskontrolle	5 Gruppen (n = 10) Kochsalzlösung über Schlauch	Für nicht enthalten erklärt	Die Mikrobiota-Intervention von Modellen der Extra-Depression wurde nicht analysiert, gängige Probiotika wurden ergänzt, und in der Studie wurden nur zentrale metabolische Signaturen erkannt

Maehata et al. (2019) Japan	48 Ratten C57BL / 6J (B6) und ICR Soziale Interaktion, Saccharosepräferenz, erzwungenes Schwimmen	<i>L. helveticus</i> MCC1848 1 x 10 ⁹ UFC Der formulierten Diät wurde ein probiotisches Präparat	↓ Anhedonie	3 Gruppen (n= 16) Diät formuliert ohne das Probiotikum	Für nicht enthalten erklärt	Es wurde ein Tiermodell verwendet, das eine leichte Depression mit weniger körperlicher Belastung aufweist.
--------------------------------	---	---	-------------	---	-----------------------------	---



		zugesetzt (AIN93G) 7 Tage				
Qiu et al.(2021) China	32 Ratten C57BL / 6J Saccharosepräferenz, Zwangsschwimmen (LPS – Depression Induktion Injektion)	Lac L. delbrueckii. subsp. bulgaricus 1 x 10 ⁹ UFC über Sonde 7 Tage	↓ Depression ↓ Disbiose ↓ Darmdurchlässigkeit ↓ Superaktivierung von Mikroglia ↓ TLR4 und NLRP3 ↓ IL-1β-Zytokin ↑ ZO-1 und E-Cadherin	4 Gruppen (n=8) Diät formuliert ohne das Probiotikum	Für nicht enthalten erklärt	Keine Beschreibungen

Quelle: Original Ausarbeitung, organisiert von den Autoren dieser Rezension.

Legende: ↑ erhöht, ↓ verringert. UFC koloniebildende Einheiten, 5-HT Serotonin, TPH2 Tryptophan Hydroxylase 2, ZO-1 Zonula Occludens-1.

Tabelle 2 – Studien, die Eingriffe am Menschen durchgeführt haben

Autor / Jahr / Land	Teilnehmer/Alter/ Diagnose/ Skalen	CFU-Ergänzung/ Dauer/Medikament	Ergebnisse	Gruppen/ Placebo	Einschränkungen	Einschränkungen
Ghorb	40	Familact H®	↓ De-	2	Für nicht	Kleine



ani et al. (2018) Iran	Patienten 18 – 65 Jahre TD mäßig HAM-D	Symbiotisch 2 Kapseln/Tag <i>L. casei, L. rhamnosus, L. acidophilus, L. bulgaricus, B. breve, B. longum</i> 3x 10 ⁸ , 2 x 10 ⁹ , 2 x 10 ⁸ , 1 x 10 ⁹ UFC 6 Wochen Arzneimittel: (Fluoxetinhydrochlorid) für 10 wochen	pression	Gruppen (n=20) Magnesiumstearat	enthaltene erklärt	Stichprobe, kurzer Ergänzungszeitraum
Majeed et al. (2018) Indien	40 Patienten 20 – 65 Jahre MDD HAM-D, MADRS, CES-D	LactoSpore® 1 Kapseln/Tag <i>B. coagulans</i> MTCC 5856 (Sporen) 2 x 10 ⁹ UFC 90 Tag Medikament: nicht verwendet	↓ Depression ↓ Schlaflosigkeit ↓ Symptome ↓ Mieloperoxidase	2 Gruppen (n=20) Identisch formulierte Pille ohne das Probiotikum	Erklärt, dass diese Arbeit von Sabinsa Corporation NJ 08520, USA gesponsert und unterstützt wurde	Kleine Probe
Chahwan et al. (2019) Australien	71 Patienten Leichte/mittelschwere bis schwere	Ecologic® Barrier 2 Pulverbeutel/Tag <i>B. bifidum,</i>	↓ Depression ↓ Reaktivität kognitiv	2 Gruppen (n=34 probiotisch, n=37 Placebos)	Für nicht enthaltene erklärt	Die hohe Fluktuationsrate ist auf die wöchentlichen Besuche zurückzuführen.



	<p>TD</p> <p>18 Jahre +</p> <p>MINI, BDI-II, DASS-21 BAI, LEIDS-R</p>	<p><i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i>, <i>B. breve</i>, <i>L. casei</i>, <i>L. salvarius</i>, <i>L. lactis</i>, <i>L. lactis</i> W58, 1×10^{10} UFC</p> <p>8 Wochen</p> <p>Medikament: nicht verwendet</p>		<p>Maisstärke und Maltodextrin</p>		<p>Im Post-Trial (Woche 9) fehlten die Teilnehmer</p>
<p>Reinighaus <i>et al.</i> (2020)</p> <p>Australien</p>	<p>61 Patienten</p> <p>18 – 75 Jahre</p> <p>MDD</p> <p>HAM – D, BDI-II, SCL-90</p>	<p>OMNi-BiOTiC® STRESS Symbiotisch</p> <p>1 Pulverbeutel/Tag</p> <p><i>B. bifidum</i>, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. casei</i>, <i>L. paracasei</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>L. salivarius</i>, <i>L. lactis</i> $\geq 2,5 \times 10^9$ UFC D-Biotin hinzugefügt (125 mg)</p> <p>28 Wochen</p> <p>Medikament: konventionelle</p>	<p>↓ Depression</p> <p>↑ Regulation im IL-17-Signalweg</p> <p>↑ Regulation von Stoffwechselwegen (KEGG)</p> <p>↑ <i>R. gouvreaui</i> und <i>Coprococcus</i></p>	<p>2 Gruppen (n=28 Probiotika, n=33 Placebos)</p> <p>identisches Getränk ohne Probiotikum, Biotin hinzugefügt aus ethischen Gründen</p>	<p>Für nicht enthaltene erklärt</p>	<p>Kleine Stichprobe, Raucher zwischen den beiden Gruppen, Punkt kurze Dauer der Nahrungsergänzung, und die Krankenhausdiät kann die Ergebnisse beeinflusst haben. Es gab Diskontinuität; anfängliche Zuordnung (n=82)</p>



		Antidepressiva der Teilnehmer				
Reiter et al. (2020) Österreich	61 Patienten 18 – 75 Jahre MDDHAM – D, BDI-II, SCL-90	OMNi-BiOTiC® STRESS Symbiotisch 1 Pulverbeutel/ Tag <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. lactis</i> ≥ 2,5 × 10 ⁹ UFC 4 Wochen Medikament: konventionelle Antidepressiva der Teilnehmer	↓ Depression ↓ IL-6 Zytokin	2 Gruppen (n=28 Probiotika, n=33 Placebos) Identisches Getränk ohne das Probiotikum, Biotin aus ethischen Gründen hinzugefügt	Für nicht enthalten erklärt	Auswirkungen verschiedener Medikamente, Punkt Kurzfristige Supplementierung kann den Alters- und Geschlechtsunterschied der Teilnehmer beeinflussen in der Mikrobiota. Es gab Diskontinuität; anfängliche Zuordnung (n=82)
Wallace und Milev et al. (2021) Kanada	10 Patienten 18 – 75 Jahre MDD CAN-BIND, MADRS, QIDS-SR16, SHAPS	CEREBIOME® 1 Pulverbeutel/ Tag <i>B. longum</i> , <i>L. helveticus</i> 3 x 10 ⁹ UFC8 WochenMedikament: nicht verwendet	↓ Depression ↓ Anhedonie ↑ Schlafqualität	Es gab keine Placebogruppe	Für nicht enthalten erklärt	Kleine Stichprobe, 70 % waren Frauen, kurze Einnahmedauer, und die Methode war ohne Placebogruppe nicht verblindet



Quelle: Originalausarbeitung organisiert von den Autoren dieser Rezension.
Bildunterschrift: ↑ erhöht, ↓ reduziert. Alle Humanstudien wählten beide Geschlechter männlich ♂ und weiblich ♀ aus. Koloniebildende UFC-Einheiten. IBS-Reizdarmsyndrom. Skalen: BAI Becks Angstinventar, BDI Beck-Depressionsinventar, CAN-BIND Kanadisches Integrationsnetzwerk von Biomarkern bei Depressionen, CES-D Depressionsskala des Zentrums für epidemiologische Studien, HAM-D Hamilton Rating Scale for Depression, LEIDS-R Empfindlichkeitsindex zur Leidener Depression – Überarbeitet, MADRS Bewertungsskala für Depressionen – Montgamarey – Asberg, MINI – Internationales Neuropsychiatrisches Mini-Interview, – QIDS-SR16 – Schnelle Bestandsaufnahme der depressiven Symptomatik, SCL-90 Symptom Bewertungsskala -90 – R-SCL-revanchiert, SHAPS Snaith-Hamilton-Vergnügungsskala.

Gemäß der Datenextraktion wurde eine evaluative Analyse des Bias-Risikos randomisierter Studien in 5 Bereichen des ROB-2-Tools durchgeführt (Abbildung 2), was zu der folgenden Grafik (Abbildung 2.1) führte.

Abbildung 2 – Analyse des Bias-Risikos in randomisierten Studien

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5
	1	Ghorbani (2018)	Symbiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	+
	2	Majeed (2018)	Probiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	-
	3	Chahwan (2019)	Probiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	-
	4	Reininghaus (2020)	Symbiotic	Placebo	NA	1	!	!	+	+	-
	5	Reiter (2020)	Symbiotic	Placebo	NA	1	!	!	+	+	-

Quelle: Original Ergebnisse aus der bewertenden Analyse der Autoren dieser Übersicht. Zugang, um mehr über das Tool Risk of Bias-2 (ROB-2) zu erfahren: STERNE, Jonathan A. C., et al. RoB 2: ein überarbeitetes Instrument zur Bewertung des Bias-Risikos in randomisierten Studien. *BMJ*, Bd. 366, Nr. I4898, 8. 2019. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/bmj.I4898> Zugriff: 06.11.2021. Tool-Download-Link: <https://www.riskofbias.info/> Bildunterschriften: Behandlungsabsicht: Studien-ID: Experiment (Ergänzung) x Vergleichspräparat (Placebo): 5 Domänen (D). Farben: rot; hohes Bias-Risiko, gelb; einige Bedenken, grün; keine Risiken.[/caption]

Abbildung 2.1 – Prozentsatz des Bias-Risikos in der Grafik



Quelle: Original Ergebnisse aus der bewertenden Analyse der Autoren dieser Übersicht. Zugang, um mehr über das Werkzeug Risk of Bias-2 (ROB-2) zu erfahren: STERNE, Jonathan A. C., et al. RoB 2: ein überarbeitetes Instrument zur Bewertung des Bias-Risikos in randomisierten Studien. *BMJ*, Bd. 366, Nr. 14898, 8. 2019. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1136/bmj.14898> Zugriff: 06.11.2021. Werkzeug-Download-Link: <https://www.riskofbias.info/> Bildunterschrift: Diagrammthemen: in Prozent (Intention to Treat): allgemeine Voreingenommenheit, Ergebnis Auswahl, Ergebnismessung, verpasste Ergebnisse, Abweichungen von beabsichtigter Intervention, Randomisierung Prozess. Farben: rot; hohes Bias-Risiko, gelb; einige Bedenken, grün; keine Risiken. [/caption]

Als nächstes werden die 10 ausgewählten Studien und ihre Interventionen (mit einem X markiert) zusammen und in chronologischer Reihenfolge präsentiert.

Tabelle 3 – In den Studien angewandte Interventionen

N	Autor/Jahr	Titel, Zeitschrift/Land, Zeitschrift: Einflussfaktor (FI)	Probiotika	Antidepressivum	Präbiotika	Vitamine	Nebenwirkungen



I	Arseneault-Breárd <i>et al.</i> (2012)	Combination of <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. Kanada. Br J Nutr. FI – WSG: 3.334, Index H: 188, FI – Scopus: 4.105	X				
II	Li <i>et al.</i> (2019)	Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. China. Neurogastroenterol Motil. FI – WSG: 3,008, Index H: 42, FI – Scopus: 3,65	X		X		
II I	Maehata <i>et al.</i> (2019)	Heat-killed <i>Lactobacillus helveticus</i> strain MCC1848 confers resilience to	X				



		<p>anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. Japan. Biosci Biotech Bioch. FI – WSG: 1.516, Index H: 116, FI – Scopus: 1,986</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

IV	Qiu <i>et al.</i> (2021)	<p><i>Lactobacillus delbrueckii</i> alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice. China. Ann Transl Med. FI – WSG: 3.297, Index H: 48, FI – Scopus: N/D</p>	X				
V	Ghorbani <i>et al.</i> (2018)	<p>The Effect of Synbiotic as a Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. Iran. Arch Neurosci. FI – N/D</p>	X	X	X		X



VI	Majeed <i>et al.</i> (2018)	<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. Indien. Food Nutr Res. FI – WSG: 0,756, Index H:24, FI – Scopus:1.259	X				
VII	Chahwan <i>et al.</i> (2019)	A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. Australien. J Affect Disord. FI – WSG: 3.892, Index H: 188, FI – Scopus: 5,104	X				X

VIII	Reinighaus <i>et al.</i> (2020)	PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. Österreich. Nutrients. FI – WSG: 4.546 , Index H: 115, FI – Scopus: 5,929	X	X	X	X	
IX	Reiter <i>et al.</i> (2020)	Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies	X	X	X	X	



		Probiotic in Major Depressive Disorder- Preliminary Results of the PROVIT Study. Österreich. Nutrients. FI – WSG: 4.546 , Index H: 115, FI – Scopus: 5,929					
X	Wallace e Milev (2021)	Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. Kanada. Front Psychiatry. FI – WSG: 4.157, Index H: N/D, FI – Scopus: 7.864	X				

Quelle: Original Ausarbeitung, organisiert von den Autoren dieser Rezension.
Bildunterschrift: FI Einflussfaktor, H-Index – Google Scholar, N/A nicht definiert, WSG Web of Science Group.

4. DISKUSSION

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2020) wurden depressive Störungen als besorgniserregender Zustand für das 21. Jahrhundert dargestellt, da sie die steigenden Selbstmordraten widerspiegeln. Die Wissenschaft hat dieses Thema immer wieder aufgegriffen und die Bemühungen intensiviert, neue Behandlungen zu entwickeln, die durch intestinale Modulation zur Verbesserung depressiver Symptome beitragen können (KELLY *et al.*, 2016; YONG *et al.*, 2020).

In der Literatur überwiegen jedoch präklinische Studien, die Psychobiotika ergänzten und signifikante Ergebnisse zu Dysbiose, intestinaler Permeabilität und Neurochemie des Gehirns erzielten (ARSENEAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; CRYAN; O'MAHONY,



2011; LI *et al.*, 2019; MAEHATA *et al.*, 2019; QIU *et al.*, 2021; YONG *et al.*, 2020). Glücklicherweise ändert sich dieses Szenario, und Studien am Menschen werden zunehmend gefördert, da erkannt wird, dass Probiotika der Mikrobiota und mehreren endokrinen, entzündlichen und neuralen Signalwegen zugute kommen. Diese Heterogenität des Handelns erfordert jedoch ein besseres Verständnis des "enteric-gut-brain microbiome" (DINAN; CRYAN, 2016; CRYAN; O'MAHONY, 2011; HEMARAJATA; VERSALOVIC, 2013).

Die unterschiedlichen Ergebnisse bei Biomarkern und in den Scores psychiatrischer Skalen untermauern diese Aussage, machen sie doch deutlich, dass die Wirkmechanismen je nach Geschlecht und Spezies des supplementierten Probiotikums variieren. Die bisher am meisten untersuchten Mechanismen sind Bakterien der Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*, die sich als weitgehend sicher erwiesen haben, auch bei der Behandlung von depressiven Störungen (IVANOV; HONDA, 2012; VIZCAÍNO *et al.*, 2016; ZAWISTOWSKA-ROJEK; TYSKI, 2018;).

Ernährungs- und Ernährungsfaktoren haben jedoch auch einen Wert in dieser Untersuchung (DASH *et al.*, 2015; HOLSCHER, 2017; LEDOCHOWSKI *et al.*, 2000; LIU; CAO; ZHANG, 2015; SUZUKI, 2020; SKONIECZNA-ŻYDECKA *et al.*, 2018). Laut Logan und Katzman (2005) ist die Verbesserung des Ernährungszustands und die Förderung entzündungshemmender Wirkungen von entscheidender Bedeutung, um einen größeren Erfolg bei der Linderung depressiver Symptome zu erzielen.

In Anbetracht dessen ist es erwähnenswert, dass die Co-Supplementierung eines Symbiotikums und Vitamin B7 (D-Biotin) Kompetenzen zur Regulierung sowohl metabolischer als auch entzündlicher Wege zeigte und der Darmmikrobiota von Patienten mit MDD zugute kam. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse dieser Co-Ergänzung erhöhte Konzentrationen von *Ruminococcus gnavreaii* und *Coprococcus*; die überwiegend mit einer Steigerung der Lebensqualität zusammenhängen, zeigten jedoch keinen Einfluss auf die Darmpermeabilität. Dennoch sehen Reininghaus *et al.* (2020) kamen zu dem Schluss, dass es einen wichtigen Zusammenhang zwischen Ernährungsqualität, Darmmikrobiota und



psychischer Gesundheit gibt, und ermutigten neue Studien, neben der Untersuchung von Entzündungswegen auch die Analyse von Stoffwechselwegen einzubeziehen.

Bis heute besteht das größte Interesse darin, die Gehirnaktivität und Entzündungsreaktionen bei Dysbiose und psychiatrischen Erkrankungen zu verstehen (LEVY *et al.*, 2017; TILLISCH *et al.*, 2013; TRAN *et al.*, 2019). Es wird angenommen, dass entzündungsfördernde Zytokine eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Depressionen spielen, und damit ist Interleukin-6 (IL-6) in den Fokus gerückt. Im Gegensatz dazu erfolgen die Reaktionen des Immunsystems in Kaskaden und umfassen eine breite systemische Interaktion, sodass weitere Untersuchungen zu den Subtypen der Entzündung in den verschiedenen Schweregraden der Depression erforderlich sind (REITER *et al.*, 2020). Dementsprechend ist es wichtig, die Analyse auf andere Arten von probiotischen Stämmen auszudehnen und die Integrität der angeborenen Immunantwort zu beobachten, da dies ebenfalls eine zu hinterfragende Schnittstelle ist (MAJEED *et al.*, 2018).

Sowohl die präbiotische als auch die probiotische Nahrungsergänzung haben die Fähigkeit gezeigt, auf die Immunität und verschiedene Krankheiten einzuwirken (DIDARI *et al.*, 2015; SLAVIN, 2013; VIZCAÍNO *et al.*, 2016; ZALAR; HALSBERGER; PETERLIN, 2018). Daher müssen bei diesen Nahrungsergänzungsmitteln die Unterschiede der Mikrobiota jedes Individuums berücksichtigt werden. Beispielsweise findet sich bei depressiven Patienten in der Regel die "Depressionsmikrobiota" mit einer Dominanz von Bakterien aus dem Stamm *Firmicutes*, *Bacteroidetes* und *Actinobacteria*. Diese Vielfalt, aus der die Mikrobiota besteht, hat die taxonomische Analyse ansässiger Darmbakterien aus verschiedenen klinischen Populationen angeregt, um sie zu vergleichen und ihre Reaktionen zu verstehen (GOODMAN *et al.*, 2011; NEISH, 2009; SARTOR, 2008; ZHENG *et al.*, 2016).

Schließlich gibt es Studien, die Unterschiede in der Mikrobiota während der probiotischen Supplementierung aufdecken. Chahwan *et al.* (2019) analysierten in ihrer Studie die Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikrobiota zwischen



Personen, bei denen eine leichte, mittelschwere und schwere Depression diagnostiziert wurde, und zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen ihnen gab, während es beim Vergleich zwischen nicht depressiven und depressiven Personen einen gab eine Dominanz von *Ruminococcus gnavus* bei Patienten mit diagnostizierter schwerer Depression. In dieser Studie wurden auch Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schläfrigkeit während der Supplementierung mit *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* beobachtet. Wie diese beschrieb auch eine andere Studie Nebenwirkungen bei Probanden in der Placebo- und Probiotika Gruppe, trotzdem erreichten beide Studien eine gute Therapietreue (CHAHWAN *et al.*, 2019; GHORBANI *et al.*, 2018). Im Vergleich zur Studie von Majeed *et al.* (2018) verursachte die Ergänzung von *Bacillus coagulans* MTCC 5856 keine Nebenwirkungen und linderte genau die gastrointestinalen Symptome und Schlaflosigkeit von Patienten, bei denen MDD und Reizdarmsyndrom diagnostiziert wurden.

Angesichts dieses Problems ist es wichtig zu betonen, dass gastrointestinale Symptome häufig bei Störungen der Darmmikrobiota und bei psychiatrischen Erkrankungen berichtet werden. Und deshalb hat diese Beziehung die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Supplementierung von Symbiotika in der Gesundheit im Allgemeinen gelenkt (CARDING *et al.*, 2015; MAJEED *et al.*, 2018; O'HARA; SHANAHAN, 2006). Denn Präbiotika und Symbiotika haben bereits positive Auswirkungen auf die psychische Gesundheit, Entzündungsreaktionen und gastrointestinale Symptome im Zusammenhang mit MDD gezeigt (GHORBANI *et al.*, 2018; MAJEED *et al.*, 2018; REININGHAUS *et al.*, 2020; REITER *et al.*, 2020).

In diesem Review behielten Studien, die Symbiotika ergänzten und Entzündungswege begünstigten, jedoch die konventionellen Psychopharmaka ihrer Teilnehmer bei (REININGHAUS *et al.*, 2020; REITER *et al.*, 2020). So zeigten von den sechs Studien am Menschen nur drei die Wirkung von Probiotika in ihrer autonomen Form, also ohne den Einsatz von Medikamenten (CHAHWAN *et al.*, 2019; MAJEED *et al.*, 2018; WALLACE; MILEV, 2021). Darunter analysierte eine der jüngsten Studien die Wirkung von Probiotika bei 10 Patienten, die zuvor keine



Antidepressiva erhalten hatten. So erzielten Wallace und Milev (2021) innerhalb von 4 bis 8 Wochen positive Ergebnisse zur depressiven Symptomatologie, jedoch blieben die Teilnehmer während des Designs dieser Studie nicht blind, und es gab keine Placebogruppe für Vergleiche.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass trotz der Ergebnisse die meisten Studien unabhängig von der Wahl der Verabreichung sind; ob mit oder ohne Medikation, beschriebene Einschränkungen und präsentierte Bias-Risiken. Diese Tatsache schlägt neue Studien mit besser gestalteten Forschungsdesigns und einem besseren Verständnis des Kommunikations- und Reaktionssystems der Darm-Hirn-Achse vor. Denn womöglich hat die bisherige Forschung nur die Spitze eines "iceberg" dargestellt, der das wissenschaftliche Feld noch einige Zeit beschäftigen wird, aber in gewisser Weise bereits vielversprechende Perspektiven für den Bereich der Ernährung Psychiatrie aufgezeigt hat (GRENHAM *et al.*, 2011; SARRIS *et al.*, 2015).

5. ABSCHLIESSENDE ÜBERLEGUNGEN

Gemäß der Datenüberprüfung und den in dieser Studie organisierten Zitaten ist es möglich, einen Blick auf die Leitfrage zu werfen: "Können Psychobiotika als Behandlung für Major Depression bezeichnet werden?" Und um einstimmig zu schließen: Studien deuten darauf hin, dass Psychobiotika als Behandlung für Major Depression bezeichnet werden können, da die psychotropen Wirkungen, die sie hervorrufen, die depressiven Symptome der Patienten innerhalb von 4 bis 8 Wochen wirksam reduzierten, wie in den Ergebnissen psychiatrischer Skalen beobachtet wurde für diese Analyse validiert.

Neben depressiven Symptomen wurden gleichzeitig andere wichtige Faktoren für die Wiederherstellung der psychischen Gesundheit optimiert, wie die Schlafqualität und die Verringerung von Entzündungsreaktionen, die innerhalb des Themas hervortraten und die Wissenschaft hervorbrachten, die eine Vermutung zu tragen scheint aus, damit diese Behandlung ermöglicht werden kann. Daher ist es wichtig, Nahrungsergänzungsmittel zu berücksichtigen: dass jedes Individuum Unterschiede



in seiner Mikrobiota aufweist, gleichzeitig aber die Zusammensetzung der Darmmikrobiota eng mit Entzündungsreaktionen verbunden ist. Es ist jedoch möglich, dass die verschiedenen Subtypen der Entzündung bei der Analyse eines einzelnen entzündlichen Biomarkers nicht auftauchen, weshalb es angebracht ist, diese Perspektiven für zukünftige Untersuchungen einzunehmen, da die Regulierung des Entzündungszustands als eine der Auswirkungen Auswirkungen hatte Zugangswege zur Linderung depressiver Symptome. Daraus ergibt sich, dass mit diesem Gedankengang die Bedeutung von übergreifenden Untersuchungen zur Bewertung von Entzündungs- und Stoffwechselwegen im Hinblick auf Ernährungsfaktoren verbunden ist, da eine tiefere Auseinandersetzung mit diesem Aspekt der Evidenz zufolge auch für weitere Diskussionen wichtig sein kann.

Darüber hinaus bringt die Wissenschaft zum Ausdruck, dass ein besseres Verständnis der Darm-Hirn-Achse und der Mechanismen verschiedener probiotischer Stämme notwendig ist, angesichts dessen wird die Supplementierung von Psychobiotika als adjuvante Therapie von Antidepressiva empfohlen.

Schließlich wurden durch die Datenextraktion und die bewertende Analyse der methodischen Qualität der randomisierten Studien, die in diesem Review durchgeführt wurden, die folgenden Richtlinien für die nachfolgenden Studien formalisiert: Das methodische Design muss besser geplant werden, damit die Studien zukunftsfähig sind haben ein geringeres Verzerrungs Risiko in den Bereichen: allgemeine Verzerrung, Auswahl der Ergebnisse, Abweichungen in der beabsichtigten Intervention und Randomisierung Prozess. Darüber hinaus ist es angesichts der beschriebenen Limitationen unabdingbar, dass zukünftige Studien Interventionen mit längeren Testzeiträumen in größeren Stichproben unter Berücksichtigung der Supplementierung von Psychobiotika in adjuvanter und autonomer Form durchführen, damit eine Unterscheidung der Effekte möglich wird Probiotika und die Wirkung von Antidepressiva. Denn angesichts der Verbesserung der Studienlage ist davon auszugehen, dass in den Diskussionen um psychische Gesundheit mehr Licht ins Dunkel kommt und damit die bisherigen Erkenntnisse zur Darm-Hirn-Achse immer deutlicher werden.



VERWEIS

AKKASHEH, Ghodarz *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, Estados Unidos, vol. 32, n.3, p.315-20, mar. 2016. Disponível em: doi:10.1016/j.nut.2015.09.003 Acesso em: 01/09/2021.

ARSENEAULT-BRÉARD, Jessica *et al.* Combination of Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. **The British Journal of Nutrition**, Canadá, vol. 107, n. 12, p. 1793-9, jun. 2012. Disponível em: doi:10.1017/S0007114511005137 Acesso em: 13/09/2021.

BAPTISTA, Makilim Nunes. Avaliando "depressões": dos critérios diagnósticos às escalas psicométricas. **Avaliação Psicológica**, Brasil, vol. 17, n. 3, p. 301-310, set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2018.1703.14265.03> Acesso em: 01/09/2021.

BERCIK, P.; COLLINS, S.M.; VERDU, E.F. Microbes and the gut-brain axis. **Neurogastroenterol Motil**, Canadá, vol. 24, n.5, p. 405-13, mai. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x> Acesso em: 01/09/2021.

CARDING, Simon *et al.* Dysbiosis of the gut microbiota in disease. **Microbial Ecology in Health and Disease**, Reino Unido, vol. 26, p. 26191, fev. 2015. Disponível em: doi: 10.3402/mehd.v26.26191 Acesso em: 02/09/2021.

CHAHWAN, Bahia *et al.* Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders**, Austrália, vol. 253, p. 317-326, jun. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.jad.2019.04.097 Acesso em: 13/09/2021.

CRYAN, J. F.; O'MAHONY, S. M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **Neurogastroenterology and Motility**, Irlanda, vol. 23, n.3, p. 187-92,



mar. 2011. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x Acesso em: 01/09/2021.

DASH, Sarah *et al.* The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. **Current Opinion in Psychiatry**, Austrália, vol. 28,1, n. 1, p. 1-6, jan. 2015. Disponível em: doi:10.1097/YCO.000000000000117 Acesso: 02/09/2021.

DAVID, Lawrence A., *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature**, Estados Unidos, vol. 505, n. 7484 p. 559-63, jan. 2014. Disponível em: doi:10.1038/nature12820 Acesso em: 01/09/2021.

DIDARI, Tina *et al.* Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, Irã, vol. 21, n. 10, p. 3072-84, mar. 2015. Disponível em: doi:10.3748/wjg.v21.i10.3072 Acesso em: 02/09/2021.

DINAN, Timothy G.; STANTON, Catarina; CRYAN, John F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biological Psychiatry**, Irlanda, vol. 74, n. 10, p. 720-6, nov. 2013. Disponível em: doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001 Acesso em: 01/09/2021.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Mood by microbe: towards clinical translation. **Genome Medicine**, Irlanda, vol. 8, n. 1, p. 36, abr. 2016. Disponível em: doi:10.1186/s13073-016-0292-1 Acesso em: 01/09/2021.

DORÉ, Joël *et al.* Hot topics in gut microbiota. **United European Gastroenterol J**, França, vol. 1, n. 5, p. 311-318, out. 2013. Disponível em: doi:10.1177/2050640613502477 Acesso em: 01/09/2021.

FERENHOF, Helio Aisenberg; FERNANDES, Roberto Fabiano. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB**; Biblioteconomia em Santa Catarina - SC, Florianópolis, Brasil, vol. 21, n. 3, p. 550-563, ago./nov. 2016. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/1194-6369-1-PB.pdf Acesso em: 01/09/2021.



FORSYTHE, Paul *et al.* Mood and gut feelings. **Brain, Behavior, and Immunity**, Canadá, vol. 24, n. 1, p. 9-16, jan. 2010. Disponível em: doi:10.1016/j.bbi.2009.05.058 Acesso em: 01/09/2021.

GHORBANI, Zeinab *et al.* The Effect of symbiotic as an Adjuvant Therapy to fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. **Arch Neurosci**, Irã, vol. 5, n.2, p.60507, abr. 2018. Disponível em: doi: 10.5812/archneurosci.60507 Acesso em: 13/09/2021.

GOODMAN, Andrew L., *et al.* Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Estados Unidos, vol. 108, n.15, p. 6252-7. abr. 2011. Disponível em: doi:10.1073/pnas.1102938108 Acesso em: 01/09/2021.

GOODRICH, Julia K., *et al.* Human genetics shape the gut microbiome. **Cell**, Estados Unidos, vol. 159, n. 4, p. 789-99, nov. 2014. Disponível em: doi:10.1016/j.cell.2014.09.053 Acesso em: 01/09/2021.

GRENHAM, Sue *et al.* Brain-gut-microbe communication in health and disease. **Front Physiol**, Irlanda, vol. 2 p. 94, dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094> Acesso em: 01/09/2021.

HEMARAJATA, Peera; VERSALOVIC, James. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 6, n. 1, p. 39-51. jan. 2013. Disponível em: doi:10.1177/1756283X12459294 Acesso em: 02/09/2021.

HOLSCHER, Hannah D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. **Gut Microbes**, Estados Unidos, vol. 8, n. 2, p. 172-184, mar. 2017. Disponível em: doi:10.1080/19490976.2017.1290756 Acesso em: 02/09/2021.



HUANG, Ruixue; WANG, Ke; HU, Jianan. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, China, vol. 8, n. 8, p. 483, ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu8080483> Acesso em: 01/09/2021.

IBANEZ, Grazielle *et al.* Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. **Rev Bras Enferm**, Brasil, vol. 67, n. 4, p. 556-562, ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2014670409> Acesso em: 01/09/2021.

IVANOV, Ivaylo I; HONDA, Quênia. Intestinal commensal microbes as immune modulators. **Cell host & microbe**, Estados Unidos, vol. 12, n. 4, p. 496-508, out. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.09.009> Acesso em: 02/09/2021.

JAMILIAN, Mehri *et al.* The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, Irã, vol. 11, n. 1, p. 80, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0457-1> Acesso em: 01/09/2021.

KELLY, John R., *et al.* Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of Psychiatric Research**, Irlanda, vol. 82, p. 109-118, nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019> Acesso em: 02/09/2021.

KONTUREK, Peter C.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S. J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Alemanha, vol. 62, n. 6, p. 591-599, dez. 2011. Disponível em: https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_11/pdf/591_12_11_article.pdf Acesso em: 01/09/2021.



LEDOCHOWSKI, M., *et al.* Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. **Digestive Diseases and Sciences**, Áustria, vol. 45, n. 7, p. 1255-9, jul. 2000. Disponível em: doi:10.1023/a:1005527230346 Acesso em: 02/09/2021.

LEVY, Maayan *et al.* Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews. Immunology**, Israel, vol. 17, n. 4, p. 219-232, mar. 2017. Disponível em: doi:10.1038/nri.2017.7 Acesso em: 02/09/2021.

LI, Huawei *et al.* Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. **Neurogastroenterol Motil**, China, vol. 31, n. 10, p. 13677, jul. 2019. Disponível em: doi: 10.1111/nmo.13677 Acesso em: 13/09/2021.

LIU, Richard T.; WALSH, Rachel F.L.; SHEEHAN, Ana E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neurosci Biobehav Rev**, Estados Unidos, vol. 102, p. 13-23, abr. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.neubiorev.2019.03.023 Acesso em: 01/09/2021.

LIU, Xiaofei; CAO, Shangqing; ZHANG, Xuewu. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. **J Agric Food Chem**, China, vol. 63, n. 36, p. 7885-7895, set. 2015. Disponível em: doi:10.1021/acs.jafc.5b02404 Acesso em: 02/09/2021.

LOGAN, Alan C.; KATZMAN Martin. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. **Med Hypotheses**, Estados Unidos, vol. 64, n. 3, p. 533-538, out. 2005. Disponível em: doi:10.1016/j.mehy.2004.08.019 Acesso em: 02/09/2021.

MAEHATA, Hazuki *et al.* Heat-killed *Lactobacillus helveticus* strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, Japão, vol. 83, n. 7 p. 1239-1247, mar. 2019. Disponível em: doi:10.1080/09168451.2019.1591263 Acesso em: 13/09/2021.



MAJEED, Muhammed *et al.* *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. **Food & Nutrition Research**, Índia, vol. 62, jul. 2018. Disponível em: doi:10.29219/fnr.v62.1218 Acesso em: 13/09/2021.

MARKLE, Janet G. M., *et al.* Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. **Science**, Canadá, vol. 339, n. 6123, p. 1084-8, jan. 2013. Disponível em: doi: 10.1126/science.1233521 Acesso em: 01/09/2021.

MAYER, Emeran A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. **Nature Reviews. Neuroscience**, Estados Unidos, vol. 12, n. 8, p. 453-66, jul. 2011, Disponível em: doi:10.1038/nrn3071 Acesso em: 01/09/2021.

MOTTA, Cibele Cunha Lima; MORÉE, Carmen Leontina Ojeda Ocampo; NUNES, Carlos Henrique Sancineto da Silva. O atendimento psicológico ao paciente com diagnóstico de depressão na Atenção Básica. **Cienc Saúde Colet**, Brasil, vol. 22, n. 3, p. 911-920, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017223.27982015> Acesso em: 01/09/2021.

NEISH, Andrew S. Microbes in gastrointestinal health and disease. **Gastroenterologia**, Estados Unidos. vol. 136, n. 1, p. 65-80, jan. 2009. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2008.10.080 Acesso em: 02/09/2021.

O'HARA, Ann M.; SHANAHAN, Fergus. The gut flora as a forgotten organ. **EMBO Reports**, Irlanda, vol. 7, n. 7, p. 688-93, jul. 2006. Disponível em: doi:10.1038/sj.embor.7400731 Acesso em: 02/09/2021.

O'MAHONY, Siobhain M., *et al.* Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. **Biological Psychiatry**, Irlanda, vol. 65, n. 3, p. 263-7, fev. 2009. Disponível em: doi:10.1016/j.biopsych.2008.06.026 Acesso em: 02/09/2021.



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Folha Informativa – Depressão.** (Brasil, 2020). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao> Acesso em: 01/09/2021.

OSTADMOHAMMADI, Vahidreza *et al.* Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, Irã, vol. 12, n. 1, p. 5, jan. 2019. Disponível em: doi:10.1186/s13048-019-0480-x Acesso em: 02/09/2021.

QIU, Xiangjie *et al.* *Lactobacillus delbrueckii* alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice. **Annals of Translational Medicine**, China, vol. 9, n. 5 p. 366, mar. 2021. Disponível em: doi:10.21037/atm-20-4411 Acesso em: 13/09/2021.

REININGHAUS, Eva Z., *et al.* PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, Áustria, vol. 12, n. 11, p. 3422, nov. 2020. Disponível em: doi:10.3390/nu12113422 Acesso em:13/09/2021.

REITER, Alexandra *et al.* Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder-Preliminary Results of the PROVIT Study. **Nutrients**, Áustria, vol. 12, n. 9, p. 2575, ago. 2020. Disponível em: doi:10.3390/nu12092575 Acesso em: 13/09/2021.

RODRÍGUEZ, Juan Miguel *et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. **Microbial Ecology in Health and Disease**, Espanha, vol. 26, n. 26050, fev. 2015. Disponível em: doi:10.3402/mehd.v26.26050 Acesso em: 01/09/2021.

ROMIJN, Amy R., *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, Nova



Zelândia, vol. 51, n. 8, p. 810-821, ago. 2017. Disponível em: doi:10.1177/0004867416686694 Acesso em: 01/09/2021.

SARRIS, Jerome *et al.* Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. **The Lancet. Psychiatry**, Estados Unidos, vol. 2, n. 3, p. 271-4, fev. 2015. Disponível em: doi:10.1016/S2215-0366(14)00051-0 Acesso em: 02/09/2021.

SKONIECZNA-ŻYDECKA, Karolina *et al.* Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. **Nutrients**, Polônia, vol. 10, n. 12, p. 1939, dez. 2018. Disponível em: doi:10.3390/nu10121939 Acesso em: 02/09/2021.

SLAVIN, Joanne. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. **Nutrients**, Estados Unidos, vol. 5, n. 4, p. 1417-35, abr. 2013. Disponível em: doi:10.3390/nu5041417 Acesso em: 02/09/2021.

SMITS, Loek P., *et al.* Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. **Gastroenterology**, Holanda, vol. 145, n. 5, p. 946-53, set. 2013. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2013.08.058 Acesso em: 02/09/2021.

SARTOR, R Balfour. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 134, n. 2, p. 577-94, fev. 2008. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2007.11.059 Acesso em: 02/09/2021.

SUZUKI, Takuya. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. **Animal Science Journal Nihon Chikusan Gakkaiho**, Japão, vol. 91, n. 1, p. 13357, dez. 2020. Disponível em: doi:10.1111/asj.13357 Acesso em: 02/09/2021.

TILLISCH, Kirsten *et al.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. **Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 144, n. 7, p. 1394-401; 1401.e1-4, mar. 2013. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2013.02.043 Acesso em: 02/09/2021.



TRAN, Nhan *et al.* The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. **Journal of Affective Disorders**, Estados Unidos, vol. 252, p. 271-277, abr. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.jad.2019.04.043 Acesso em: 02/09/2021.

TSAI, Yu-Ling *et al.* Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. **Journal of Biomedical Science**, Taiwan, vol. 26, n. 1, p. 3, jan. 2019. Disponível em: doi:10.1186/s12929-018-0493-6 Acesso em: 01/09/2021.

VARAVALLO, Maurilio Antonio; THOMÉ, Julia Nigro; TESHIMA, Elisa. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Semina: Cienc Biol Saúde**, Brasil, vol. 29, n. 1, p. 83-104, jun. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2008v29n1p83> Acesso em: 01/09/2021.

VIZCAÍNO, Ricnia *et al.* Usos clínicos de los probióticos. **Arch Venez Pueric Peditr**, Venezuela, vol. 79, n. 1, p. 029-040, mar. 2016. Disponível em: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406492016000100007&lng=es&nrm=iso Acesso em: 01/09/2021.

WALLACE, Caroline J. K.; MILEV, Roumen V. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. **Front Psychiatry**, Canadá, vol. 12 p. 618279, fev. 2021. Disponível em: doi: 10.3389/fpsy.2021.618279 Acesso em: 13/09/2021.

WERBNER, Michal *et al.* Social-Stress-Responsive Microbiota Induces Stimulation of Self-Reactive Effector T Helper Cells. **MSystems**, Israel, vol. 4, n. 4, p. 00292-18, mai. 2019. Disponível em: doi:10.1128/mSystems.00292-18 Acesso em: 01/09/2021.

WU, Gary D., *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. **Science**, Estados Unidos, vol. 334, n. 6052, p. 105-8, set. 2011. Disponível em: doi:10.1126/science.1208344 Acesso em: 01/09/2021.



YATSUNENKO, Tanya *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, Estados Unidos, vol. 486, n. 7402, p. 222-7, mai. 2012. Disponível em: doi:10.1038/nature11053 Acesso em: 02/09/2021.

YONG, Shin Jie *et al.* Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. **Frontiers in Neuroscience**, Malásia, vol. 13, p. 1361, jan. 2020. Disponível em: doi:10.3389/fnins.2019.01361 Acesso em: 01/09/2021.

YUAN, Ziqi *et al.* Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, China, vol. 80, p. 169-181, ago. 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.jocn.2020.08.013 Acesso em: 01/09/2021.

ZALAR, Bojan; HALSBERGER, Alexandre; PETERLIN, Borut. The Role of Microbiota in Depression - a brief review. **Psychiatria Danubina**, Eslovênia, vol. 30, n. 2, p. 136-141, jun. 2018. Disponível em: doi:10.24869/psyd.2018.136 Acesso em: 01/09/2021.

ZAWISTOWSKA-ROJEK, Anna; TYSKI, Stefan. Are Probiotic Really Safe for Humans? **Polish Journal of Microbiology**, Polônia, vol. 67, n. 3, p. 251-258, set. 2018. Disponível em: doi:10.21307/pjm-2018-044 Acesso em: 02/09/2021.

ZHENG, P., *et al.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. **Molecular Psychiatry**, China, vol. 21, n. 6, p. 786-96, jun. 2016. Disponível em: doi:10.1038/mp.2016.44 Acesso em: 02/09/2021.

Gesendet: März 2022.

Genehmigt: Mai 2022.