

# Mikrobiom und Depressionen

## Entwicklung neuer Therapieansätze

**Die Rolle des Darmmikrobioms gewinnt in der psychiatrischen Versorgung, insbesondere bei Depressionen, zunehmend an Bedeutung. Neben den zugrunde liegenden Kommunikationswegen zwischen Darm und Gehirn beleuchtet dieser Artikel Mikrobiomveränderungen als potenzielle neue Behandlungsansätze gegen Depressionen. Die bisherigen Ergebnisse legen einen wichtigen Grundstein für künftige Forschung und therapeutische Anwendungen.**

Anna-Chiara Schaub

Der Einfluss des Darmmikrobioms auf die Gesundheit des Menschen erfährt zunehmend mehr Interesse in der Forschung und der Gesellschaft. Dabei rücken auch Zusammenhänge mit der Psyche in den Fokus. Diese Verbindungen zwischen dem Verdauungssystem und der Psyche sind auch für Mikrobiomläien leicht erkennbar: Veränderter Appetit, Verstopfungen oder Magengrummeln sind weit verbreitete Auffälligkeiten bei Stress. Doch auch positive Veränderungen, wie Schmetterlinge im Bauch, deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Stimmung und dem Verdauungssystem hin. Neben diesen deskriptiven Auffälligkeiten hat sich auch die Forschung in den letzten 20 Jahren vermehrt mit dem Zusammenspiel zwischen dem Darm und der Psyche beschäftigt.

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (1) und werden primär mit Psychotherapie und Antidepressiva behandelt. Da nicht alle Personen, die von depressiven Episoden betroffen sind, von den bestehenden Behandlungen profitieren (2), ist es jedoch notwendig, neue Behandlungsansätze zu entwickeln. Ein möglicher Ansatz ist die Darm-Gehirn-Achse, welche das Zusammenspiel zwischen Darm und Gehirn beschreibt.

### Kommunikationswege zwischen Darm und Gehirn

Über verschiedene Kommunikationswege können Informationen zwischen Gehirn und Darm ausgetauscht werden. Eine

direkte Verbindung ist der Vagusnerv, der das zentrale Nervensystem (ZNS) mit verschiedenen viszerale Organen verbindet. Er verfügt über etwa 80 Prozent afferente und 20 Prozent efferente Fasern (3), womit er für einen wichtigen Informationsaustausch von den Organen zum Gehirn sorgt, aber auch Top-down-Feedback an die Organe sendet. Weitere Kommunikationswege umfassen das Immunsystem und die Stressachse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, HHNA) sowie Stoffwechselprodukte (Metaboliten) der Darmbakterien. Das menschliche Immunsystem wird während seiner Entwicklung sowie bei Gesundheit und Krankheit zu einem wichtigen Teil vom Darmmikrobiom moduliert (4, 5). Die Homöostase der Darmbarriere ist stark vom Immunsystem beeinflusst. Das Darmmikrobiom reguliert die Expression von Tight Junctions, welche die Permeabilität der Darmbarriere kontrollieren. Kommt es zu einer erhöhten Permeabilität, können schädliche Stoffe in den Blutkreislauf gelangen und eine Immunreaktion sowie eine Darmentzündung auslösen (6). Zudem kann das Darmmikrobiom die Spiegel von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen beeinflussen, welche sich direkt auf die Gehirnfunktion auswirken (7).

### Verknüpfung mit dem Immunsystem

Eine enge Verknüpfung zum Vagusnerv und mit dem Immunsystem hat die HHNA, welche die Stresshormone Cortisol, CRH (corticotropin-releasing hormone) und adrenokortikotropes Hormon (ACTH) reguliert. Auch sie spielt eine wichtige Rolle in der Darm-Gehirn-Kommunikation. In einer präklinischen Studie wurde gezeigt, dass keimfreie Mäuse im Vergleich zu Mäusen mit normalem funktionellen Mikrobiom eine erhöhte stressinduzierte Aktivität der HHNA aufweisen, dieser Effekt aber durch eine frühe postnatale mikrobielle Rekonstitution umgekehrt werden kann (8). Einerseits kann das Darmmikrobiom also die HHNA beeinflussen, andererseits ist auch eine Einflussnahme möglich. Im Tiermodell und auch bei Personen mit Reizdarmsyndrom konnte gezeigt werden, dass eine Überaktivierung der

### MERKSÄTZE

- ▶ Einige Studien konnten zeigen, dass Depressionen mit Veränderungen im Darmmikrobiom assoziiert sind.
- ▶ Diagnoseübergreifend kann bei psychiatrischen Erkrankungen von einer Verringerung von antiinflammatorischen und einer Anreicherung von proinflammatorischen Bakterien im Darm ausgegangen werden.

HHNA das Mikrobiom verändert und Entzündungsmarker erhöht (9, 10).

Zu den Metaboliten des Darmmikrobioms, die mit der Kommunikation zwischen Darmmikrobiom und Gehirn zusammenhängen, gehören unter anderem Gammaaminobuttersäure (GABA) und kurzkettige Fettsäuren (short-chain fatty acids, SCFA). SCFA spielen eine wichtige Rolle bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose und Depression (11). Es wird angenommen, dass SCFA wie zum Beispiel Butyrat die Mikrogliareifung im zentralen Nervensystem regulieren (12), den neurotrophen Wachstumsfaktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) im Hippocampus erhöhen (13, 14) sowie die Struktur und Funktion der Blut-Hirn-Schranke schützen (15). Sie können die Beeinträchtigung der Permeabilität der Darmbarriere durch die Stimulierung des Aufbaus von Tight Junctions reduzieren (16). Die Aminosäure Tryptophan, welche über die Ernährung aufgenommen wird, und ihre Verstoffwechslung zu Serotonin, Kynurenin und Indolderivaten sind vom Darmmikrobiom beeinflusst (17) und können die Darmgesundheit regulieren. Auch wurden Zusammenhänge mit psychischen Erkrankungen gezeigt, wie zum Beispiel neurotoxische Folgen durch eine übermäßige Aktivierung des Kynureninstoffwechsels bei Depressionen (18).

Wie auch hier zu einigen Punkten präsentiert, stammen wichtige Erkenntnisse über diese bidirektionale Kommunikation aus präklinischen Studien an Nagetieren, in denen verhaltensbezogene und physiologische Auswirkungen des Darmmikrobioms untersucht wurden. Es ist jedoch nicht klar, inwieweit die präklinischen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen werden können (19). Forschung mit Menschen ist dringend erforderlich und sollte multimodale Methoden wie Bildgebung, genetische, immunologische und mikrobielle Analysen umfassen, um kausale Zusammenhänge untersuchen zu können (19).

### Veränderungen im Mikrobiom bei Depressionen

Eine wichtige Frage bezieht sich darauf, wie die Komposition des Darmmikrobioms mit der Entstehung und Aufrechterhaltung von Depressionen in Zusammenhang steht. Dabei ist es als Ausgangspunkt wichtig, die Frage zu klären, ob Personen mit Depressionen eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms aufzeigen.

Einige Studien konnten zeigen, dass Depressionen mit Veränderungen im Darmmikrobiom assoziiert sind. Jedoch sind die in den Studien gezeigten Veränderungen nicht einheitlich. Frühere Studien hatten beispielsweise aufgezeigt, dass die Mikrobiomdiversität bei Personen mit Depressionen im Vergleich zu gesunden Personen reduziert ist (20), was jedoch in einer Metaanalyse nicht bestätigt werden konnte (21). Eine mögliche Erklärung für die uneinheitlichen Ergebnisse könnte sein, dass die Zusammensetzung des Mikrobioms durch viele Faktoren (z. B. Ernährung, aber auch körperliche Aktivität und Medikamente) beeinflusst wird (22). Auch der BMI und das Alter sind mit dem Mikrobiom assoziiert. Generell unterscheidet sich das Mikrobiom zwischen Personen um bis zu zwei Drittel (das Genom im Vergleich nur um 0,1%) (23, 24). Somit ist es essenziell, verschiedene konfundierende Variablen in entsprechende Analysen zu integrieren (25). Neben der Diversität wurden auch Veränderungen verschiedener Taxa bei

Depressionen untersucht und erhöhtes Auftreten der Bakterien Holdemania und Olsenella sowie verringertes Vorkommen von Fusicatenibacter-, Dialister- und Sutterella-Bakterien gezeigt. Dabei stellt sich die Frage, ob Veränderungen in den Häufigkeiten diagnosespezifisch sind, da auch andere psychische Störungen mit Veränderungen im Mikrobiom assoziiert sind und teilweise Überlappungen bei den Veränderungen im Darmmikrobiom (z. B. Reduktion von Faecalibacterium und Coprococcus sowie Vermehrung von Eggerthella) bestehen (21). Diagnoseübergreifend kann bei psychiatrischen Erkrankungen von einer Verringerung von antiinflammatorischen und einer Anreicherung von proinflammatorischen Bakterien im Darm ausgegangen werden (21).

### Korrelation oder Kausalität

Neben diesen korrelativen Zusammenhängen sind kausale Zusammenhänge zwischen dem Mikrobiom und Depressionen beim Menschen schwieriger zu untersuchen. Einige Studien haben die Effekte bestimmter Interventionen, zum Beispiel mit Probiotika, auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms bei Depressionen untersucht. Dort sind die Ergebnisse bisher nicht eindeutig und deuten eher auf Veränderungen einzelner Bakterien hin, aber nicht auf Veränderungen in der Gesamtzusammensetzung des Mikrobioms (26–28). Nicht nur die kompositionelle Zusammensetzung des Darmmikrobioms ist von Interesse, vor allem auch das funktionelle Potenzial des Mikrobioms spielt eine wichtige Rolle in der Kommunikation mit dem Gehirn. Depressionen könnten im Zusammenhang mit der Synthese von SCFA, Neurotransmittern und dem Tryptophanstoffwechsel im Darm stehen (29–31). Weitere funktionelle Analysen sind notwendig, um die genauen Interaktionen der Stoffwechselprodukte des Darmmikrobioms mit dem Gehirn bei psychiatrischen Störungen zu verstehen.

### Interaktionen zwischen Mikrobiom und antidepressiver Therapie

Es wurde wiederholt gezeigt, dass Antidepressiva wie Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflussen (32) und antimikrobielle Effekte haben (33, 34), hauptsächlich gegen grampositive Bakterien (35). Es ist jedoch nicht klar, inwieweit diese Effekte auf das Darmmikrobiom auch mit den Verbesserungen der depressiven Symptome in Zusammenhang stehen. Grundsätzlich können die Mikroben im Darm die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln beeinflussen, indem sie die Arzneimittelstruktur enzymatisch umwandeln und die Bioverfügbarkeit, Bioaktivität oder Toxizität von Arzneimitteln verändern (34). Zudem reguliert das Mikrobiom die Permeabilität der Darmbarriere und kann somit die Absorption von Antidepressiva beeinflussen (36). Einerseits besteht eine mikrobiommedierte Wirkung der Medikamente, andererseits eine von den Medikamenten beeinflusste Veränderung des Mikrobioms.

Eine Untersuchung bei depressiven Personen hat eine Erhöhung der Alpha-Diversität nach 6 Wochen Einnahme des SSRI Escitalopram gezeigt (37). Zudem wurde auch bereits nach Möglichkeiten geforscht, die Effekte von Medikamenten auf das Mikrobiom zu beeinflussen. In einem Ex-vivo-Modell des menschlichen Darms wurden unterschiedliche Effekte von

Tabelle:

**Mikrobiomrelevante Komponenten mit möglichen antidepressiven Effekten**

Name	Beispiele	Erklärung
Präbiotika	Nahrungsfasern Inulin Fructooligosaccharide (FOS) Galactooligosaccharide (GOS)	«Nahrung» der Bakterien im Darm, verwendet zur Fermentation
Probiotika	Laktobazillen Bifidobakterien	Bakterien, die sich im Darm als Teil des Mikrobioms ansiedeln sollen
Postbiotika	Kurzkettige Fettsäuren (short-chain fatty acids, SCFA) Gammaaminobuttersäure (GABA)	Stoffwechselprodukte/Metaboliten der Bakterien im Darm
Ernährung	Individualisierte Beratung Mediterrane oder vegane Ernährung	Beeinflussung der Funktion und Struktur des Mikrobioms
Fäkale Mikrobiomtransplantation (FMT)	Aufbereiteter Stuhl von 1 oder mehreren Spendern, verabreicht als Kapseln oder via Koloskopie	Aufnahme eines «guten» Mikrobioms

Anmerkung: Bei den genannten Beispielen handelt es sich um eine nicht vollständige Liste.

Escitalopram und Aripiprazol (atypisches Antipsychotikum) auf die Zusammensetzung des Mikrobioms und die Stoffwechselaktivität entdeckt. Escitalopram erhöhte die Alpha-Diversität, wohingegen Aripiprazol zu einer Veränderung bestimmter Bakterien und Stoffwechselprodukte führte (38). Firmicutes und Actinobakterien zeigten eine Reduktion in der Häufigkeit, Proteobakterien eine Erhöhung. Eine Erhöhung von Proteobakterien wurde als möglicher diagnostischer Marker für eine Dysbiose im Darm identifiziert (39). Die SCFA Butyrat, Propionat und Acetat waren reduziert. Eine zusätzliche Gabe der probiotischen Bakterien *Lactocaseibacillus rhamnosus* und *Bifidobacterium longum* milderte wiederum die Veränderungen des Darmmikrobioms und erhöhte die Produktion der SCFA.

Ein neuer Review hat die Frage untersucht, wie das Mikrobiom die Wirkung von Antidepressiva beeinflusst, und konnte zeigen, dass die Zusammensetzung des Darmmikrobioms zu Therapiebeginn mit der Verträglichkeit und der Wirksamkeit von Antidepressiva in Verbindung steht (40). Personen, die eine Remission der Depression zeigten, hatten zu Beginn der Behandlung eine höhere Alpha-Diversität. Es wurde auch postuliert, dass das Darmmikrobiom im Zusammenhang mit möglichen Nebenwirkungen von psychotropen Substanzen stehen könnte und dass interindividuelle Unterschiede im Behandlungserfolg möglicherweise auch durch das Mikrobiom erklärt werden könnten (41).

**Möglichkeiten zur Manipulation des Darmmikrobioms**

Wie bereits in einem vorherigen Abschnitt beschrieben, haben verschiedene Faktoren einen Einfluss auf die Zusammensetzung und die Funktionsweise des Darmmikrobioms. Verschiedene Ansätze zielen darauf ab, das Mikrobiom zu beeinflussen, um positive Effekte auf depressive Symptome zu erzielen (Tabelle). Auch wenn die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht genau geklärt sind, haben Studien die Effekte von mikrobiommanipulierenden Interventionen untersucht.

Probiotika sind Bakterien, die in einer gewissen Menge einen positiven Einfluss auf die Gesundheit haben. Sie sind einerseits in der Nahrung enthalten und können andererseits auch als Nahrungsergänzungsmittel eingenommen werden. Um spezifische Probiotika mit positiven Effekten auf die Psyche zu beschreiben, wurde der Begriff Psychobiotika (42) eingeführt. Zu den Effekten von Probiotika bei Depressionen gibt es eine heterogene Mischung aus klinischen und präklinischen Studien. So hat zum Beispiel eine Studie mit Mäusen gezeigt, dass die Stressreaktion (Anstieg von Cortisol) durch das Probiotikum *Lactobacillus rhamnosus* gedämpft werden kann (43). Die klinischen Studien beim Menschen zeigen bisher keine eindeutige Datenlage, wenn auch etwa zwei Drittel der Studien positive Effekte von Probiotika auf depressive Symptome im Vergleich zu Placebo zeigen. Wichtig dabei ist aber zu beachten, dass die Methodik, wie zum Beispiel die Stichproben in den Studien, sehr heterogen war. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Probiotika gegen Depressionen lediglich bei bestimmten Subgruppen von Patientinnen und Patienten und dann auch nur, wenn sie kombiniert mit anderen Therapien eingenommen werden, wirken (44), was wiederum auch ein Hinweis darauf sein könnte, dass es Interaktionen zwischen Antidepressiva und Probiotika gibt. Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass Probiotika und generell Nahrungsergänzungsmittel bei Depressionen ein wertvoller Therapieansatz sind, da diese einfach verfügbar, leicht anwendbar und mit keinem Stigma behaftet sind.

**Einfluss der Ernährung**

Auch die Ernährung wird als möglicher Behandlungsansatz bei Depressionen untersucht. Generell kann die Ernährung die Funktion des Darmmikrobioms und den Immunstatus modulieren (45). Positive Effekte sind zum Beispiel von ballaststoffreichen und fermentierten Lebensmitteln bekannt. Ein neuer Review hat zuletzt 5 klinische Studien identifiziert, die gesamthaft eine Tendenz für einen positiven Effekt von Ernährungsinterventionen auf Depressionen (Prävention und Reduktion von Symptomen) gezeigt haben, auch wenn die

Studien in ihrer Methodik heterogen waren (46). Ernährungsinterventionen zielen häufig darauf ab, die Nährstoffaufnahme zu erhöhen oder die Fettaufnahme zu reduzieren (47). Neben individualisierten Ernährungsempfehlungen wurden in den Studien auch bestimmte Ernährungsformen angewendet wie mediterrane oder vegane Ernährung (48, 49). Auch eine ketogene Ernährung könnte antidepressive Effekte haben, da sie antiinflammatorische und neuroprotektive Eigenschaften besitzt (50). Klinische Studien mit Kontrollbedingungen und einheitlicher Methodik sind zu dieser Fragestellung jedoch bisher nicht vorhanden (51). Wie schon in diesen beiden Beispielen für Interventionen beschrieben, ist die Heterogenität der Studien ein wichtiger Punkt bezüglich der Vergleichbarkeit und Interpretation der Gesamtergebnisse.

### Herausforderungen für die Forschung

Die Stichproben der bisher bestehenden Studien umfassen zum Teil gesunde Personen und Personen mit Reizdarmsyndrom, welche leichte depressive Symptome haben, oder auch Personen mit klinisch relevanten Depressionen. In den Studien mit Probiotika unterscheiden sich die Zusammensetzung und die Dauer der Interventionen stark, was die Vergleichbarkeit der Studien einschränkt. In der künftigen Forschung sind standardisierte Methoden nötig, um das Forschungsfeld zu vereinheitlichen und gesamthaft voranzubringen. Eine weitere Herausforderung in der Forschung stellt die bestehende Heterogenität innerhalb des Depressionsspektrums dar. Depressionen werden anhand der bestehenden Symptome diagnostiziert, wobei Spielraum für verschiedene Symptommuster besteht. Somit können 2 Personen mit der gleichen Depressionsdiagnose nach ICD zum Beispiel sehr unterschiedliche Phänotypen in den somatischen Symptomen wie Appetitverlust oder Schlafprobleme aufzeigen (52). Zudem bestehen häufig Komorbiditäten mit anderen psychischen und auch somatischen Erkrankungen (53). Ein möglicher Fokus für zukünftige Studien könnte die Identifikation von Subgruppen von depressiven Personen sein, welche aufgrund von bestimmten Symptommustern und Biomarkern entlang der Darm-Gehirn-Achse definiert werden. Ein mögliches Ziel wäre dabei, mögliche Therapieerfolge mithilfe dieser Biomarker vorherzusagen oder diese für die Diagnostik einzusetzen (54). So könnte erforscht werden, bei welchen Subgruppen von Patientinnen und Patienten positive Effekte zu erwarten sind. Dies ist von grossem Interesse, da aktuell Behandlungserfolge nicht vorhersagbar sind, sondern mit einer Trial-and-Error-Methode vorgegangen wird. Die Kommunikationswege zwischen dem Darmmikrobiom und dem Gehirn sind heute in ihrer Grundstruktur bekannt, und es gibt gewisse Hinweise auf die zugrunde liegenden Mechanismen von mikrobiommanipulierenden Interventionen, wie zum Beispiel die Produktion von SCFA und antiinflammatorische Prozesse. Es ist bisher jedoch noch weiterhin weitestgehend unklar, wie die genauen Prozesse für die antidepressiven Effekte von mikrobiommanipulierenden Interventionen ablaufen. Unter Berücksichtigung der hier genannten Herausforderungen für künftige Studien wird die Frage nach den Mechanismen eine Hauptaufgabe für die Zukunft sein, um langfristig neue Therapien gegen Depressionen zu entwickeln und somit neue Ansätze für die psychiatrische Praxis anzubieten.

### Fazit

Wie dieser Überblick zeigt, hat die Forschung bereits wichtige Erkenntnisse über das Zusammenspiel zwischen dem Darmmikrobiom und der Psyche geliefert. Entscheidende Fragen bleiben jedoch weiterhin offen oder haben sich durch die bisherigen Forschungsergebnisse neu ergeben. Die Darm-Gehirn-Achse mit ihren verschiedenen Kommunikationswegen bietet grundsätzlich vielversprechende Ansätze für die Entwicklung neuer Behandlungen von Depressionen. Gerade die Identifikation von Biomarkern entlang der Darm-Gehirn-Achse könnte einen wichtigen Beitrag dazu leisten, Behandlungen von Depressionen personalisiert und effizienter anzuwenden. ▲

### Korrespondenzadresse

Anna-Chiara Schaub, PhD

Translational Psychiatry

Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Wilhelm Klein-Str. 27

4002 Basel

Anna-Chiara.Schaub@upk.ch

### Referenzen:

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N et al.: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789–858. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1905–17. doi: [10.1176/appi.ajp.163.11.1905](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.11.1905). PubMed PMID: WOS:000241669900014.
3. Agostoni E, Chinnock JE, Daly MDB, Murray JG: Functional and Histological Studies of the Vagus Nerve and its Branches to the Heart, Lungs and Abdominal Viscera in the Cat. *Journal of Physiology-London*. 1957;135(1):182–8. doi: [10.1113/jphysiol.1957.sp005703](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1957.sp005703). PubMed PMID: WOS:A1957WB69900016.
4. Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshminanth T, Pou C, Mikes J et al.: Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. *Cell*. 2018;174(5):1277. doi: [10.1016/j.cell.2018.06.045](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045). PubMed PMID: WOS:000442529100021.
5. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW et al.: Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019;569(7758):655. doi: [10.1038/s41586-019-1237-9](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9). PubMed PMID: WOS:000470144100033.
6. Lopetuso LR, Scalfaferrri F, Bruno G, Petito V, Franceschi F, Gasbarrini A: The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19(6):1068–76. PubMed PMID: WOS:000353585700025.
7. Cryan JF, Dinan TG: Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(10):701–12. doi: [10.1038/nrn3346](https://doi.org/10.1038/nrn3346). PubMed PMID: WOS:000309211800011.
8. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al.: Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology-London*. 2004;558(1):263–75. doi: [10.1113/jphysiol.2004.063388](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388). PubMed PMID: WOS:000222859600022.
9. Jang HM, Lee KE, Lee HJ, Kim DH: Immobilization stress-induced *Escherichia coli* causes anxiety by inducing NF-kappa B activation through gut microbiota disturbance. *Scientific Reports*. 2018;8. doi: [10.1038/s41598-018-31764-0](https://doi.org/10.1038/s41598-018-31764-0). PubMed PMID: WOS:000444762700027.
10. Dinan TG, Quigley EMM, Ahmed SMM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L et al.: Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: Plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology*. 2006;130(2):304–11. doi: [10.1053/j.gastro.2005.11.033](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.033). PubMed PMID: WOS:000235525700006.
11. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M et al.: Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139. doi: [10.1016/j.biopha.2021.111661](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111661). PubMed PMID: WOS:000663683700008.
12. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E et al.: Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*. 2015;18(7):965. doi: [10.1038/nn.4030](https://doi.org/10.1038/nn.4030). PubMed PMID: WOS:000356866200012.
13. Marrocco F, Carpini MD, Garofalo S, Giampaoli O, De Felice E, Di Castro MA et al.: Short-chain fatty acids promote the effect of environmental signals on the gut microbiome and metabolome in mice. *Communications Biology*.

- 2022;5(1). doi: 10.1038/s42003-022-03468-9. PubMed PMID: WOS:000803887600003.
14. Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S: Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biological Psychiatry*. 2007;62(1):55-64. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.036. PubMed PMID: WOS:000247653500009.
  15. O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fulling C et al.: Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2022;546. doi: 10.1016/j.mce.2022.111572. PubMed PMID: WOS:000781853800001.
  16. Peng LY, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J: Butyrate Enhances the Intestinal Barrier by Facilitating Tight Junction Assembly via Activation of AMP-Activated Protein Kinase in Caco-2 Cell Monolayers. *Journal of Nutrition*. 2009;139(9):1619-25. doi: 10.3945/jn.109.104638. PubMed PMID: WOS:000269163300003.
  17. Agus A, Planchais J, Sokol H: Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host & Microbe*. 2018;23(6):716-24. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003. PubMed PMID: WOS:000438408600010.
  18. Gheorghie CE, Martin JA, Manriquez FV, Dinan TG, Cryan JF, Clarke G: Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. *Current Opinion in Pharmacology*. 2019;48:137-45. doi: 10.1016/j.coph.2019.08.004. PubMed PMID: WOS:000500036700021.
  19. Cryan JF, Mazmanian SK: Microbiota-brain axis: Context and causality. *Science*. 2022;376(6596):938-9. doi: 10.1126/science.aba4442.
  20. Kelly JR, Borre Y, Brien CO, Patterson E, El Aidy S, Deane J et al.: Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;82:109-18. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019. PubMed PMID: WOS:000384854000014.
  21. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH: Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders A Review and Meta-analysis. *Jama Psychiatry*. 2021;78(12):1343-54. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573. PubMed PMID: WOS:000696616100001.
  22. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A et al.: What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1). doi: 10.3390/microorganisms7010014. PubMed PMID: WOS:000457122800004.
  23. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE et al.: Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-+. doi: 10.1038/nature12820. PubMed PMID: WOS:000329995000042.
  24. Gupta VK, Paul S, Dutta C: Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8. doi: 10.3389/fmicb.2017.01162. PubMed PMID: WOS:000404004600001.
  25. Chen MM, Wang PL, Xie XH, Nie ZW, Xu SX, Zhang N et al.: Young Adults with Major Depression Show Altered Microbiome. *Neuroscience*. 2023;522:23-32. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.05.002. PubMed PMID: WOS:001010961600001.
  26. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK et al.: Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*. 2022;12(1). doi: 10.1038/s41398-022-01977-z. PubMed PMID: WOS:000805175100001.
  27. Ng QX, Lim YL, Yaow CYL, Ng WK, Thumboo J, Liew TM: Effect of Probiotic Supplementation on Gut Microbiota in Patients with Major Depressive Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(6). doi: 10.3390/nu15061351. PubMed PMID: WOS:000956863900001.
  28. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT et al.: Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;153(2):448-+. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.003. PubMed PMID: WOS:000406040600024.
  29. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY et al.: The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*. 2019;4(4):623-32. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x. PubMed PMID: WOS:000461999200015.
  30. Lai W-t, Zhao J, Xu S-x, Deng W-f, Xu D, Wang M-b et al.: Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in bipolar disorder with current major depressive episode patients. *Journal of Affective Disorders*. 2021;278:311-9. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.010. PubMed PMID: WOS:000612526300040.
  31. Yang J, Zheng P, Li Y, Wu J, Tan X, Zhou J et al.: Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Science Advances*. 2020;6(49). doi: 10.1126/sciadv.aba8555. PubMed PMID: WOS:000596477400003.
  32. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G et al.: Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology*. 2019;236(5):1671-85. doi: 10.1007/s00213-018-5006-5. PubMed PMID: WOS:000473231600019.
  33. Chait YA, Mottawea W, Tompkins TA, Hammami R: Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. *Scientific Reports*. 2020;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-74934-9. PubMed PMID: WOS:000585143800011.
  34. Weersma RK, Zhernakova A, Fu JY: Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020;69(8):1510-9. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204. PubMed PMID: WOS:000557430800021.
  35. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez JA: Antimicrobial activity of psychotropic drugs - Selective serotonin reuptake inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000;14(3):177-80. doi: 10.1016/s0924-8579(99)00154-5. PubMed PMID: WOS:000086858500004.
  36. Xu FY, Xie QL, Kuang WH, Dong ZQ: Interactions Between Antidepressants and Intestinal Microbiota. *Neurotherapeutics*. 2023;20(2):359-71. doi: 10.1007/s13311-023-01362-8. PubMed PMID: WOS:000945336900001.
  37. Liskiewicz P, Pelka-Wysiecka J, Kaczmarczyk M, Loniewski I, Wronski M, Baba-Kubis A et al.: Fecal Microbiota Analysis in Patients Going through a Depressive Episode during Treatment in a Psychiatric Hospital Setting. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2). doi: 10.3390/jcm8020164. PubMed PMID: WOS:000460295400037.
  38. Chait YA, Mottawea W, Tompkins TA, Hammami R: Evidence of the Dysbiotic Effect of Psychotropics on Gut Microbiota and Capacity of Probiotics to Alleviate Related Dysbiosis in a Model of the Human Colon. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8). doi: 10.3390/ijms24087326. PubMed PMID: WOS:000979097500001.
  39. Shin NR, Whon TW, Bae JW: Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*. 2015;33(9):496-503. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011. PubMed PMID: WOS:000360952200003.
  40. Minichino A, Preston T, Fanshawe JB, Fular-Poli P, McGuire P, Burnet PJW et al.: Psycho-pharmacomicrobiomics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 2023. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.07.019.
  41. Michaelis L, Berg L, Maier L: Confounder or Confederate? The Interactions Between Drugs and the Gut Microbiome in Psychiatric and Neurological Diseases. *Biological Psychiatry*. 2023. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.06.004.
  42. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF: Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*. 2013;74(10):720-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001. PubMed PMID: WOS:000325972700011.
  43. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG et al.: Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108. PubMed PMID: WOS:000295030000075.
  44. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM: Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: Adjunctive vs. Stand-Alone Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):14. doi: 10.3390/jcm10040647. PubMed PMID: WOS:000624027800001.
  45. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FQB et al.: Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*. 2021;184(16):4137-+. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.019. PubMed PMID: WOS:000682521800005.
  46. Ross FC, Mayer DE, Gupta A, Richard Gill CI, Del Rio D, Cryan JF et al.: Existing and future strategies to manipulate the gut microbiota with diet as a potential adjuvant treatment for psychiatric disorders. 2023. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.10.018.
  47. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M et al.: The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic Medicine*. 2019;81(3):265-80. doi: 10.1097/psy.0000000000000673. PubMed PMID: WOS:000466768100006.
  48. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M et al.: A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the *SMILES* trial). *Bmc Medicine*. 2017;15. doi: 10.1186/s12916-017-0791-y. PubMed PMID: WOS:000395927800001.
  49. Agarwal U, Mishra S, Xu J, Levin S, Gonzales J, Barnard ND: A Multicenter Randomized Controlled Trial of a Nutrition Intervention Program in a Multiethnic Adult Population in the Corporate Setting Reduces Depression and Anxiety and Improves Quality of Life: The GEICO Study. *American Journal of Health Promotion*. 2015;29(4):245-54. doi: 10.4278/ajhp.130218-QUAN-72. PubMed PMID: WOS:000350537800008.
  50. Mentzelou M, Dakanalis A, Vasios GK, Gialeli M, Papadopoulou SK, Giaginis C: The Relationship of Ketogenic Diet with Neurodegenerative and Psychiatric Diseases: A Scoping Review from Basic Research to Clinical Practice. *Nutrients*. 2023;15(10). doi: 10.3390/nu15102270. PubMed PMID: WOS:000996782600001.
  51. Dietch DM, Kerr-Gaffney J, Hockey M, Marx W, Ruusunen A, Young AH et al.: Efficacy of low carbohydrate and ketogenic diets in treating mood and anxiety disorders: systematic review and implications for clinical practice. *Bjpsych Open*. 2023;9(3). doi: 10.1192/bjo.2023.36. PubMed PMID: WOS:000977968400001.
  52. Fried E: Moving forward: how depression heterogeneity hinders progress in treatment and research. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017;17(5):423-5. doi: 10.1080/14737175.2017.1307737. PubMed PMID: WOS:000399479600002.
  53. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J: Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *Bmc Psychiatry*. 2020;20(1). doi: 10.1186/s12888-020-02546-8. PubMed PMID: WOS:000522980400001.
  54. Hu X, Li YF, Wu J, Zhang HP, Huang Y, Tan XM et al.: Changes of gut microbiota reflect the severity of major depressive disorder: a cross sectional study. *Translational Psychiatry*. 2023;13(1). doi: 10.1038/s41398-023-02436-z. PubMed PMID: WOS:000978258200003.