

# Mikrobiom und Psyche

Patrick Pasi  
Zentrum für Essstörungen

Nutridays  
25. März 2023



# Was ist das Darmmikrobiom?

- Alle Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Archaeen und Eukaryoten, wobei Bakterien in der deutlichen Mehrzahl vorhanden sind), die im Magen-Darm-Trakt ansässig sind, werden als Darmmikrobiota bezeichnet und finden sich bei allen höher entwickelten Lebewesen wieder
- Die Gesamtheit des genetischen Materials der Darmmikrobiota wird als Darmmikrobiom bezeichnet, das ungefähr 150-mal so viele Gene wie das menschliche Genom umfasst (Sender & Fuchs, 2016)
- Überwiegende Mehrheit im Dickdarm
- Gewicht dieser Bakterienmasse ca. 1–2 kg geschätzt
- Die Zusammensetzung der Bakterienpopulation ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich, sodass eine Art individueller bakterieller Fingerabdruck entsteht (Almeida et al., 2019)
- Durch diese enorme Vielfalt ist es in der Lage viele Funktionen, die der menschliche Organismus nicht (mehr) selbst ausführt, zu übernehmen und auf wechselnde Lebensbedingungen (z. B. Ernährungssituationen, aber auch Infektionen) seines Wirts flexibel zu reagieren

Seitz et al. 2021: Das Darmmikrobiom und seine klinischen Implikationen im Kontext der Anorexia nervosa

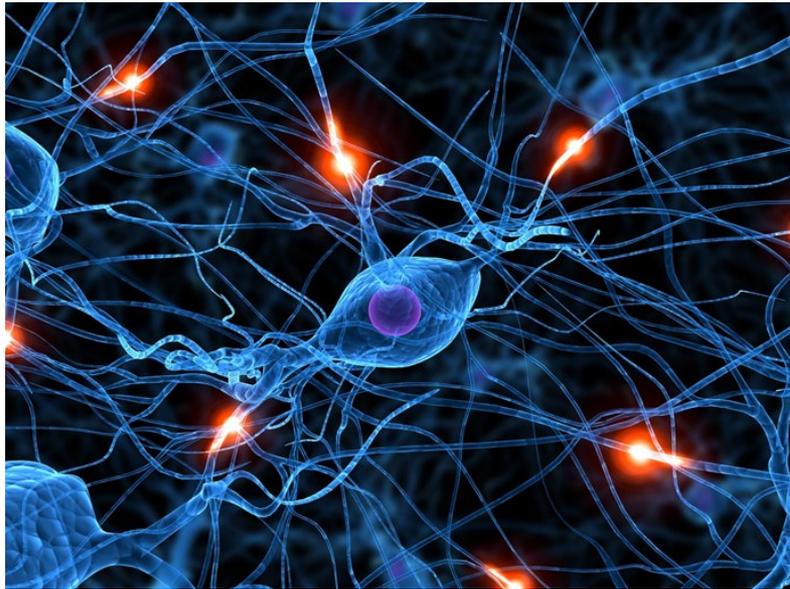
# Welche Aufgaben erfüllt das Mikrobiom?



- Das Mikrobiom erfüllt zahlreiche Funktionen bei der Energiegewinnung und der Bereitstellung von Spaltprodukten aus der Nahrung
- Zusätzlich spielt es eine wichtige Rolle beim Schutz der Darmwand und beeinflusst Immun- und Entzündungsprozesse
- Eine entscheidende Funktion der Darmbakterien besteht in ihrer Fähigkeit, bestimmte Nahrungsbestandteile zu verstoffwechseln, die für den Menschen andernfalls nicht als Energiequelle verfügbar wären
- Dies hat zur Folge, dass spezifische Bakterienarten in adipösen Patient\*innen effektiver Energie aus derselben Nahrungsmenge extrahieren können als in schlanken Personen

# Mikrobiom

Ab dem Tag der Geburt spielt die mikrobielle Besiedlung des Kindes eine wichtige Rolle bei der Ausbildung des Immunsystems, der Regulierung von Entzündungsprozessen und der Entwicklung des Gehirns

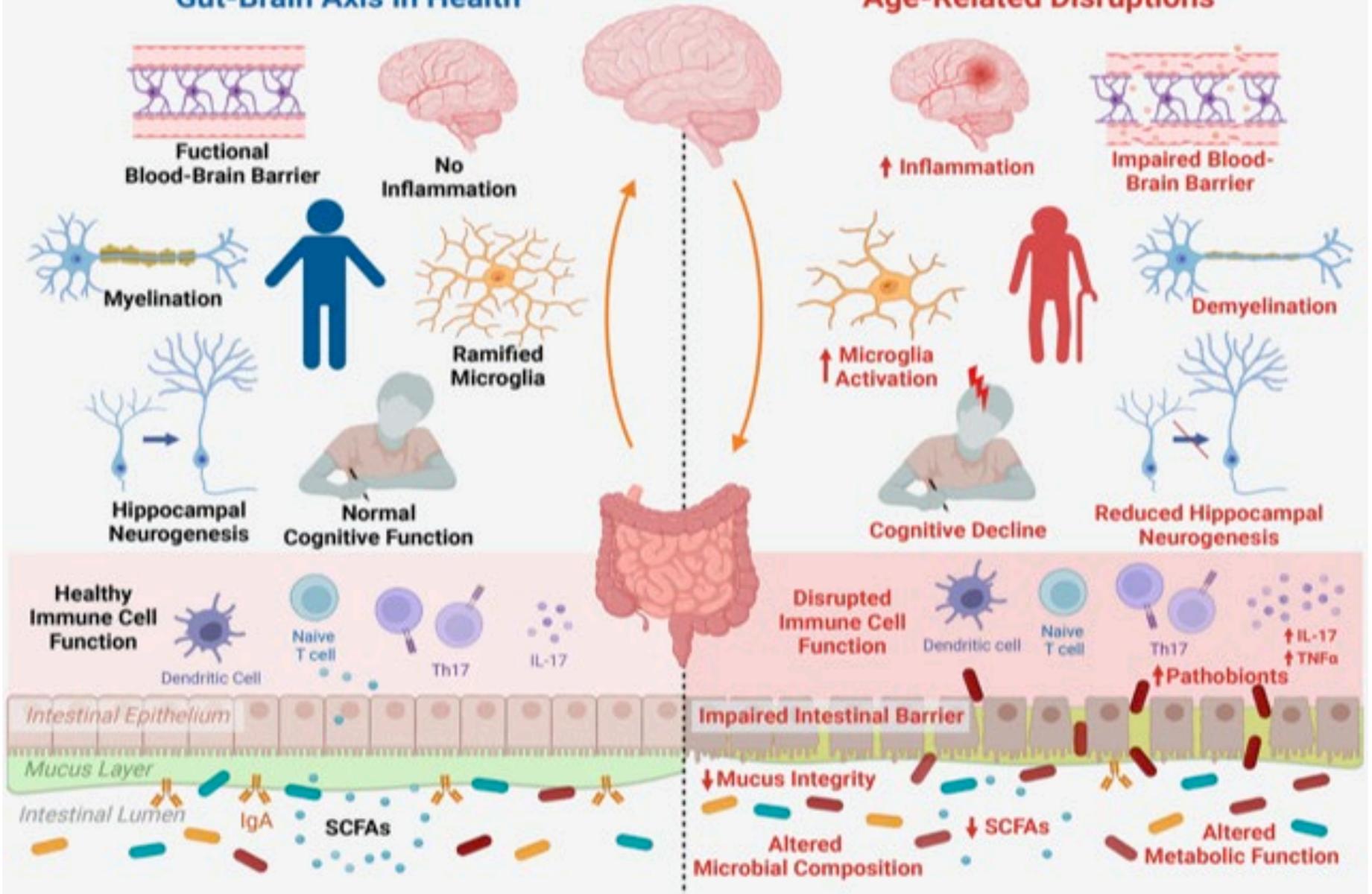


GF Mäuse ohne jeden Kontakt mit (Darm-) Bakterien

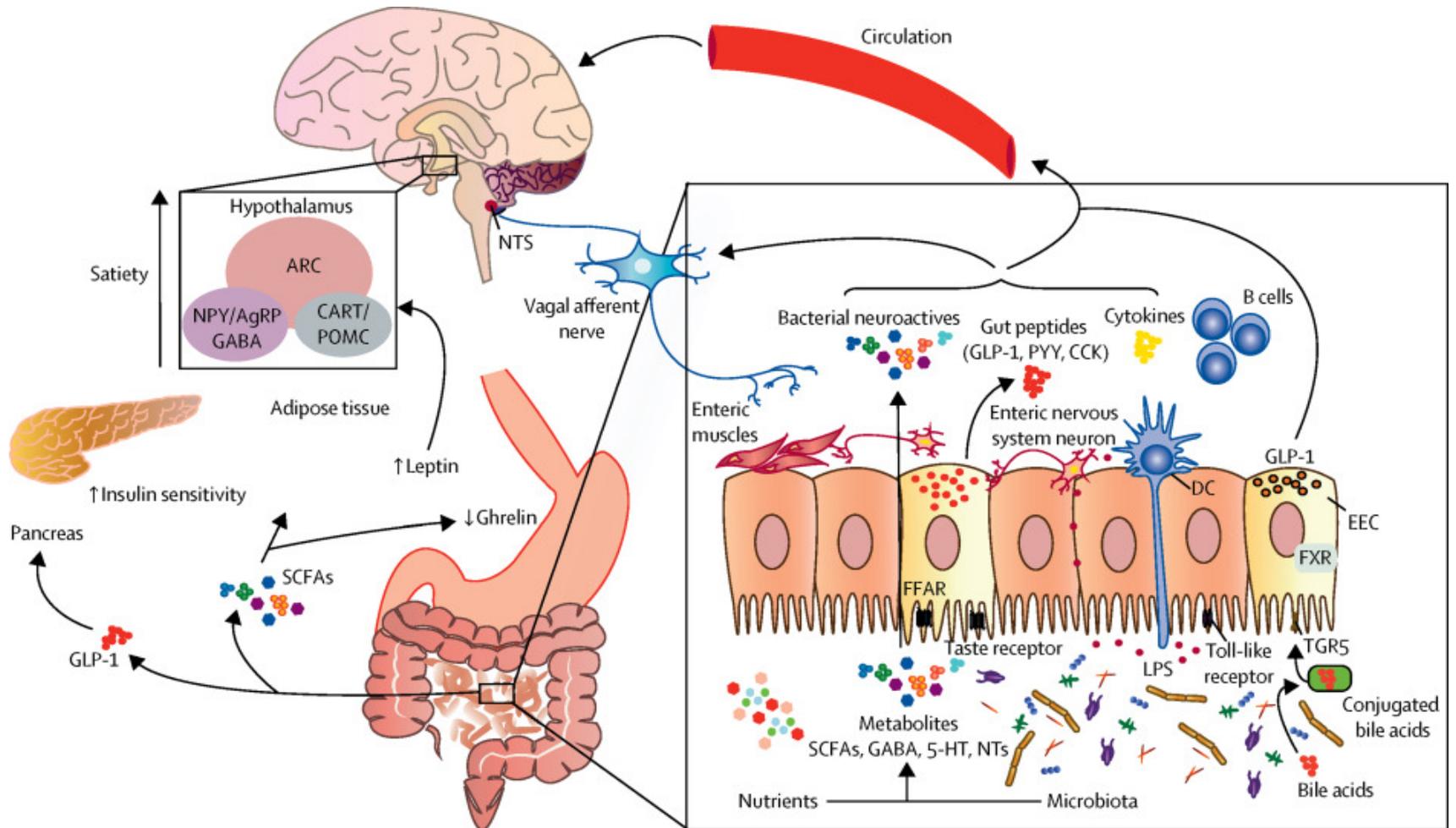
- Beeinträchtigung Hirnentwicklung
- Veränderter brain-derived neurotropic factor (BDNF) insbesondere im Hippocampus

## Gut-Brain Axis in Health

## Age-Related Disruptions



# Mikrobiomgesteuerte Mechanismen des Stoffwechsels und der Appetitregulation

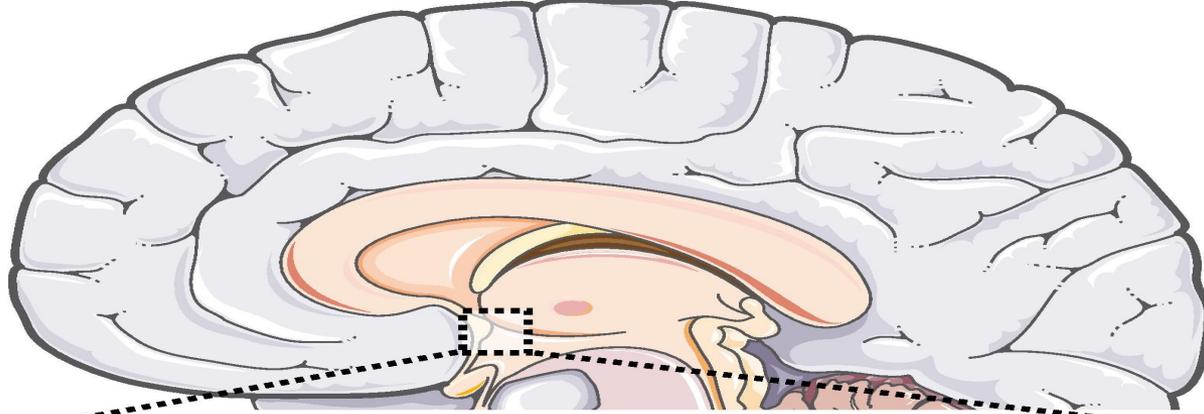


# Bakterien können wichtige Neurotransmitter produzieren

Insgesamt werden im Magen/Darm Trakt mindestens 40 Nervenbotenstoffe produziert und reguliert

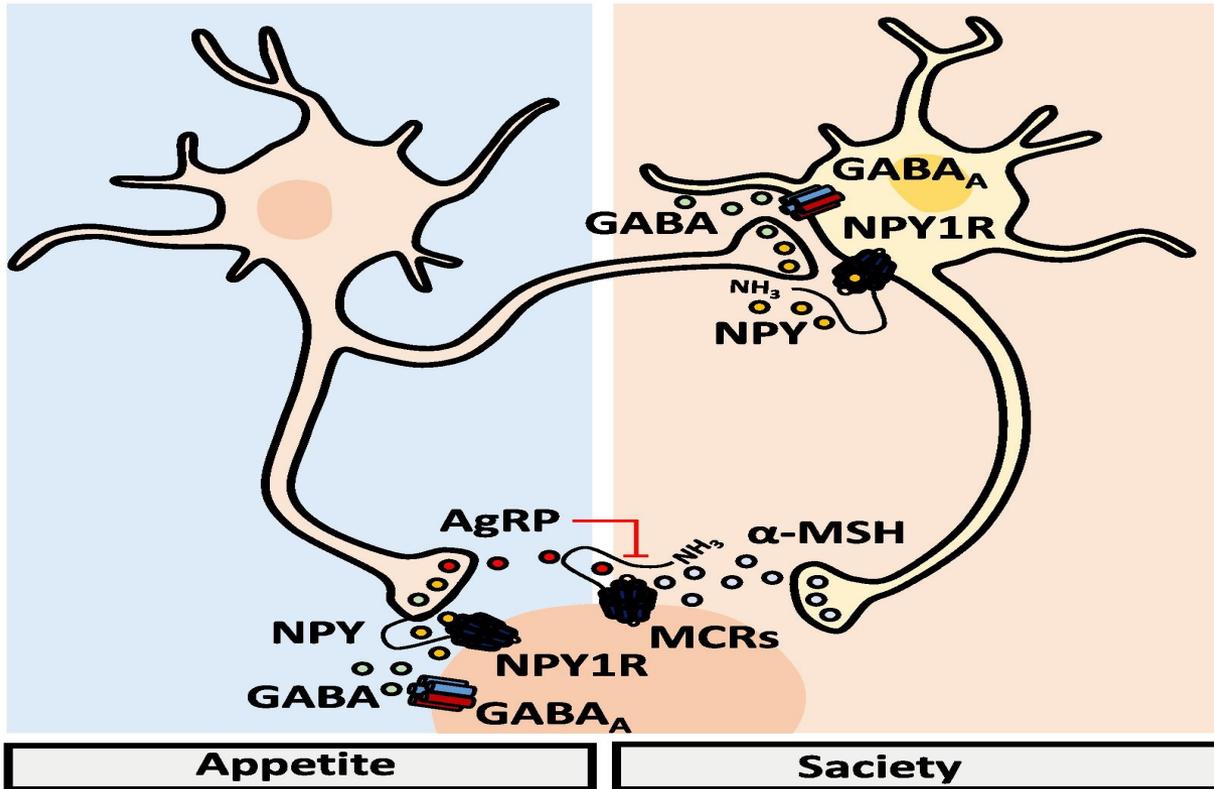
- Lactobacillus and Bifidobacterium -> GABA und Acetylcholin
- Escherichia, Bacillus, und Saccharomyces -> Norepinephrin
- Bacillus und Serratia -> Dopamin [Lyte 2011, Bioessays]
- Lactobacillus acidophilus verändert Expression Cannabinoid Rezeptoren [Russeau et al. 2017, Nat Med]
- Bifidobacterium infantis erhöht Serotonin [Barrett et al. 2012, Appl Microbiol]
- Candida, Streptococcus, Escherichia und Enterococcus -> Serotonin [Dinan et al. 2013, Biol Psych]

90% des Serotonin werden in den Zellen der Darmwand synthetisiert und gelagert



AgRP/NPY neuron

POMC/CART neuron

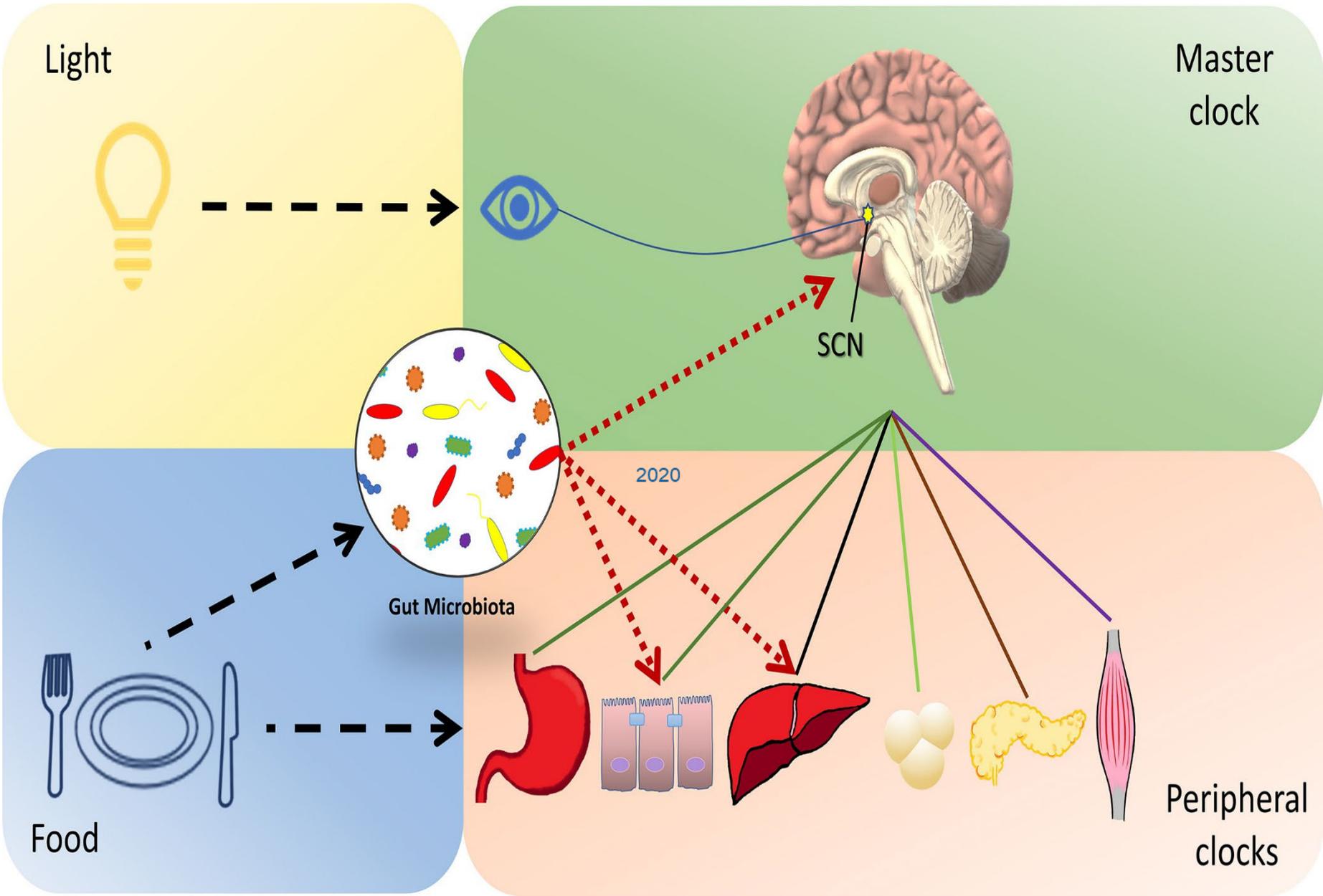


Appetite

Society

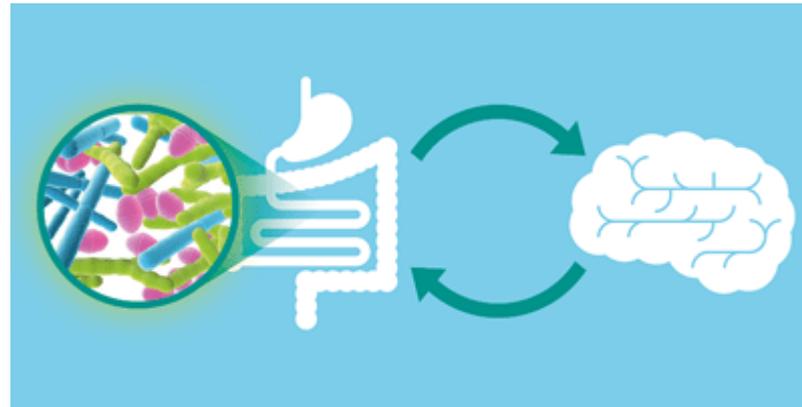
## Neurotransmitter/ Neuromodulatoren

- Serotonin
- Noradrenalin
- Dopamin
- GABA
- Glutamin
- Opioid Peptide
- CRF
- Endocannabinoide
- Leptin

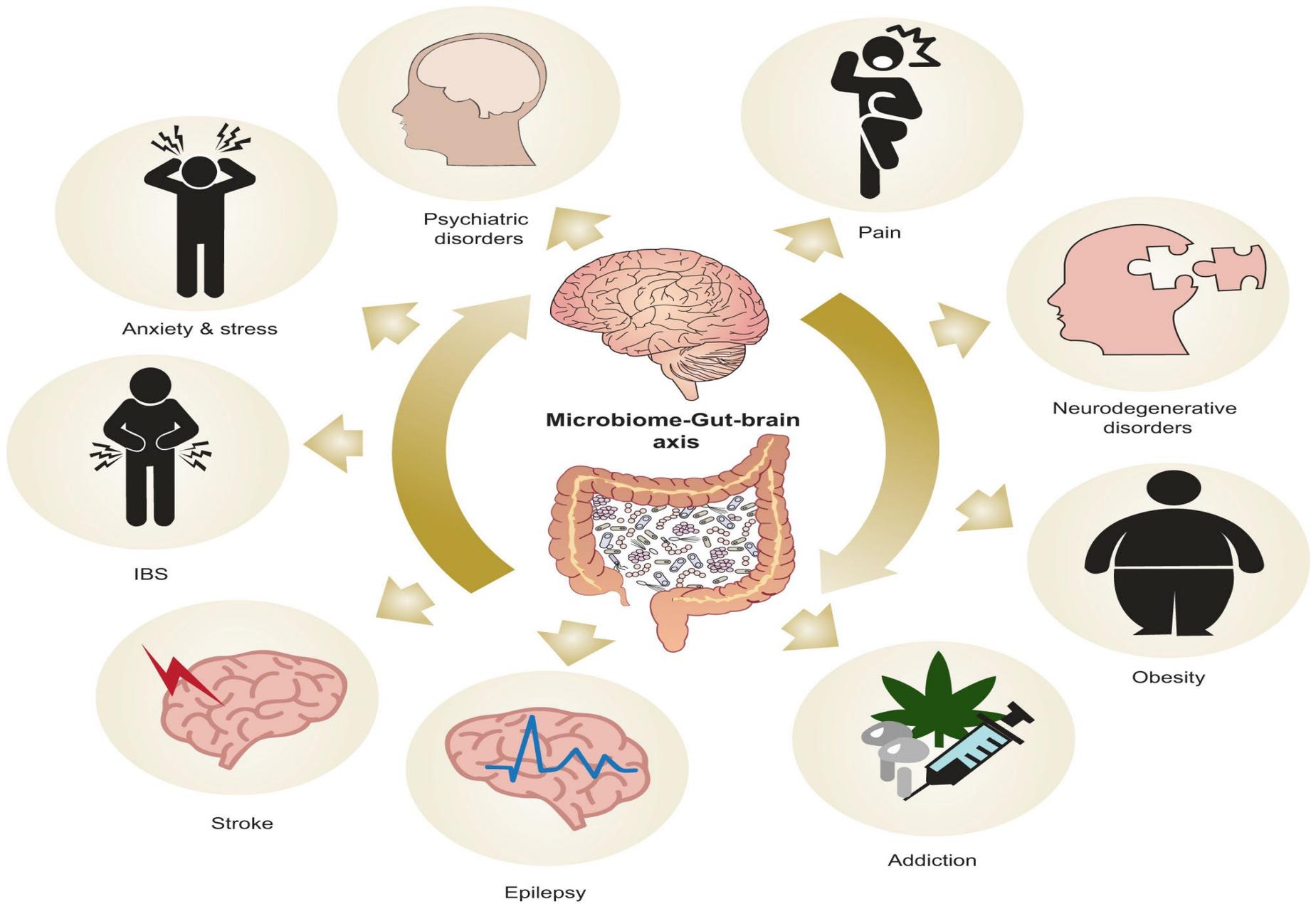


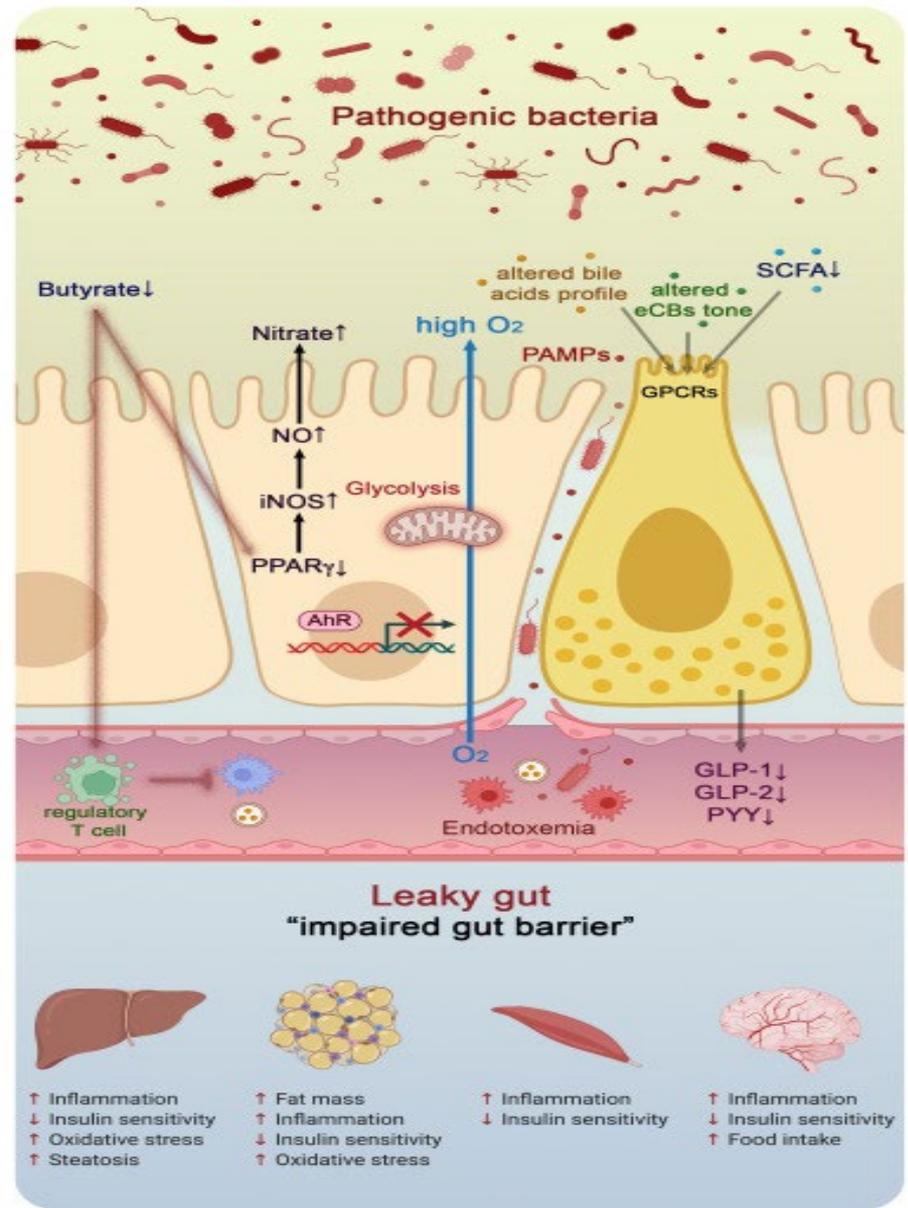
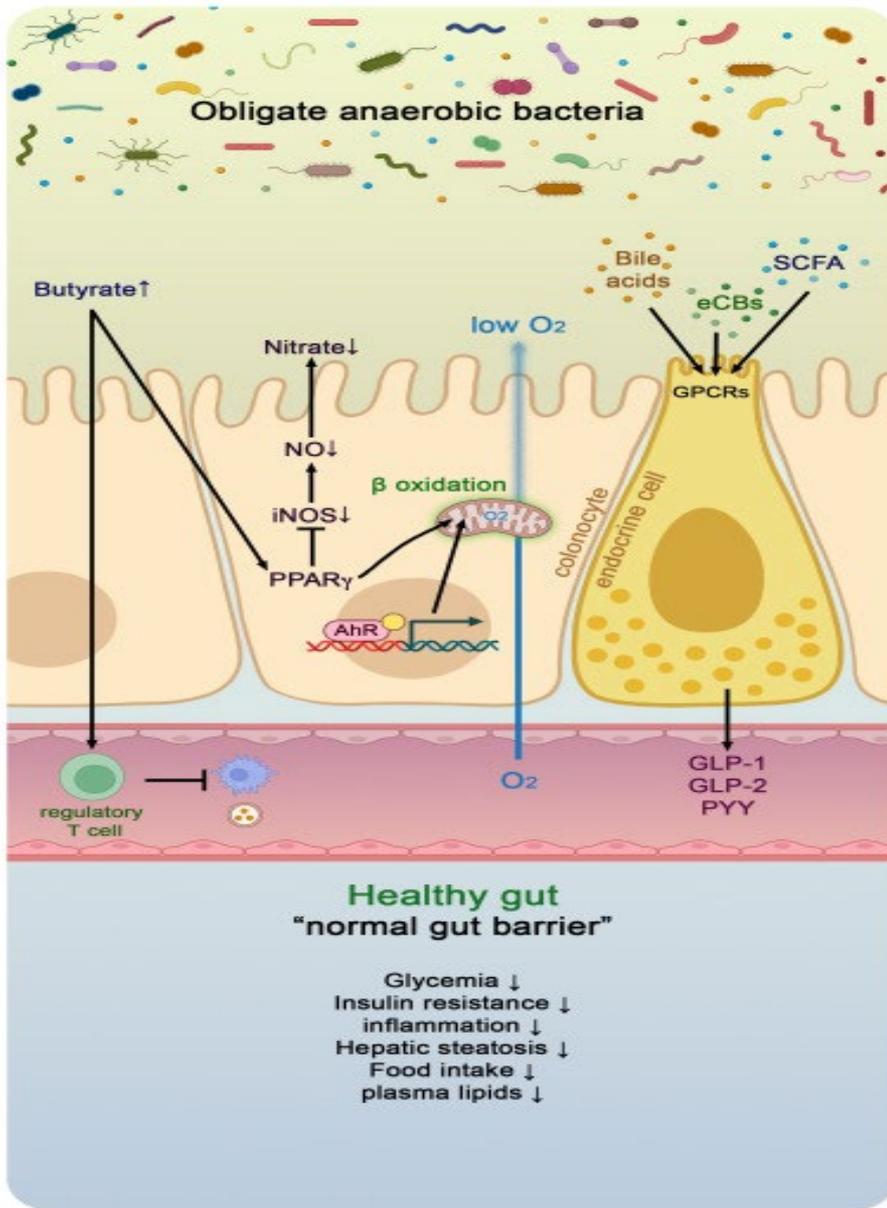
# Darm-Hirn Achse

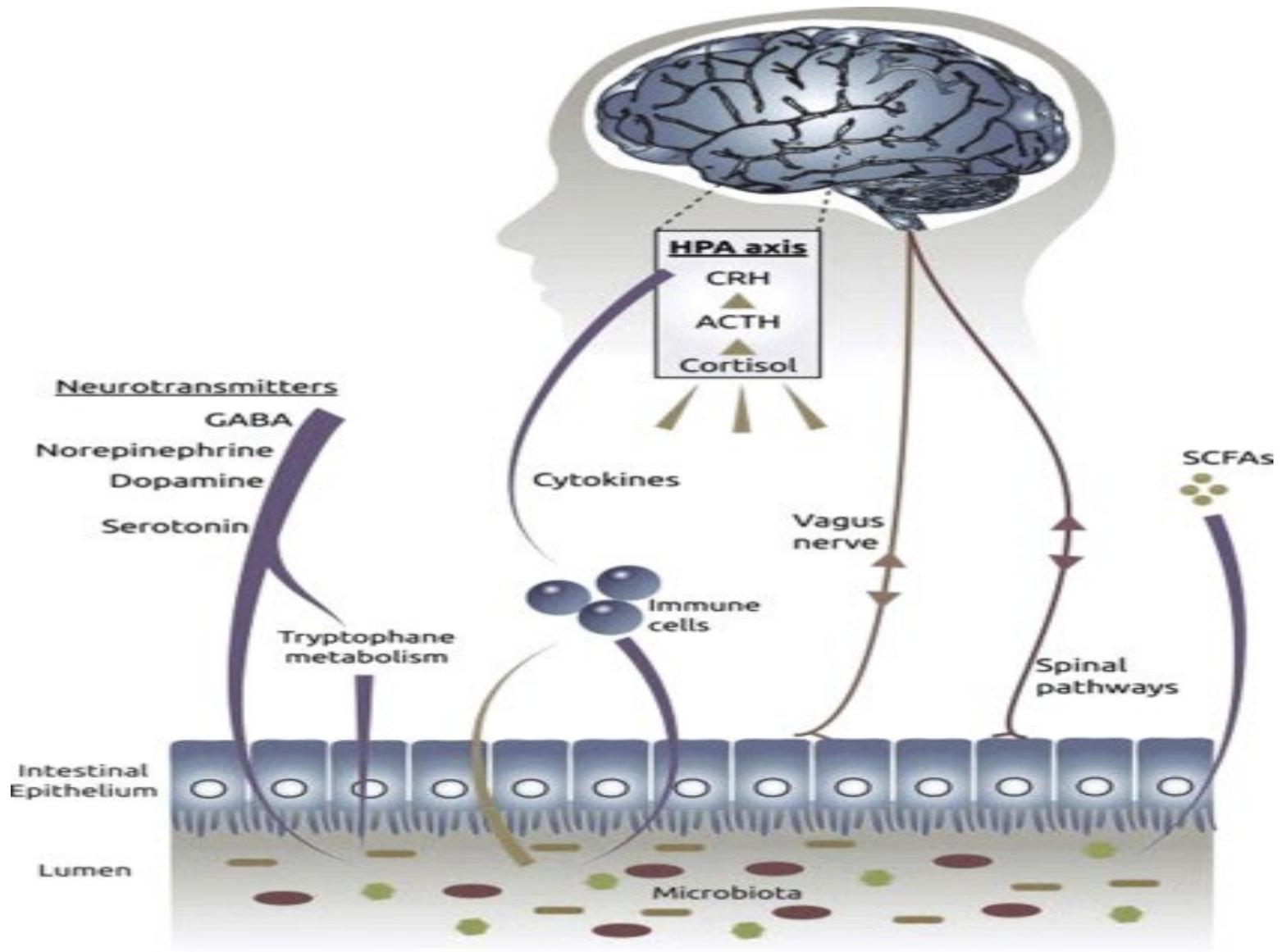
- Bidirektionaler Signalweg zwischen Gastrointestinaltrakt und Gehirn
- über Spinalnervenbahnen, über Hormone (enteroendokrine Zellen) oder auch über Stoffwechselprodukte unserer Darmbakterien
- Insbesondere über den N. vagus, erstaunlicherweise gehen dabei 90% der Kommunikation vom Darm aus und nur 10% der Signale von unserem Gehirn



- Veränderung des Microbioms (Dysbiose) kann Krankheiten mitverursachen







## Wechselwirkungen zwischen prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren sowie oxidative + entzündliche Mechanismen

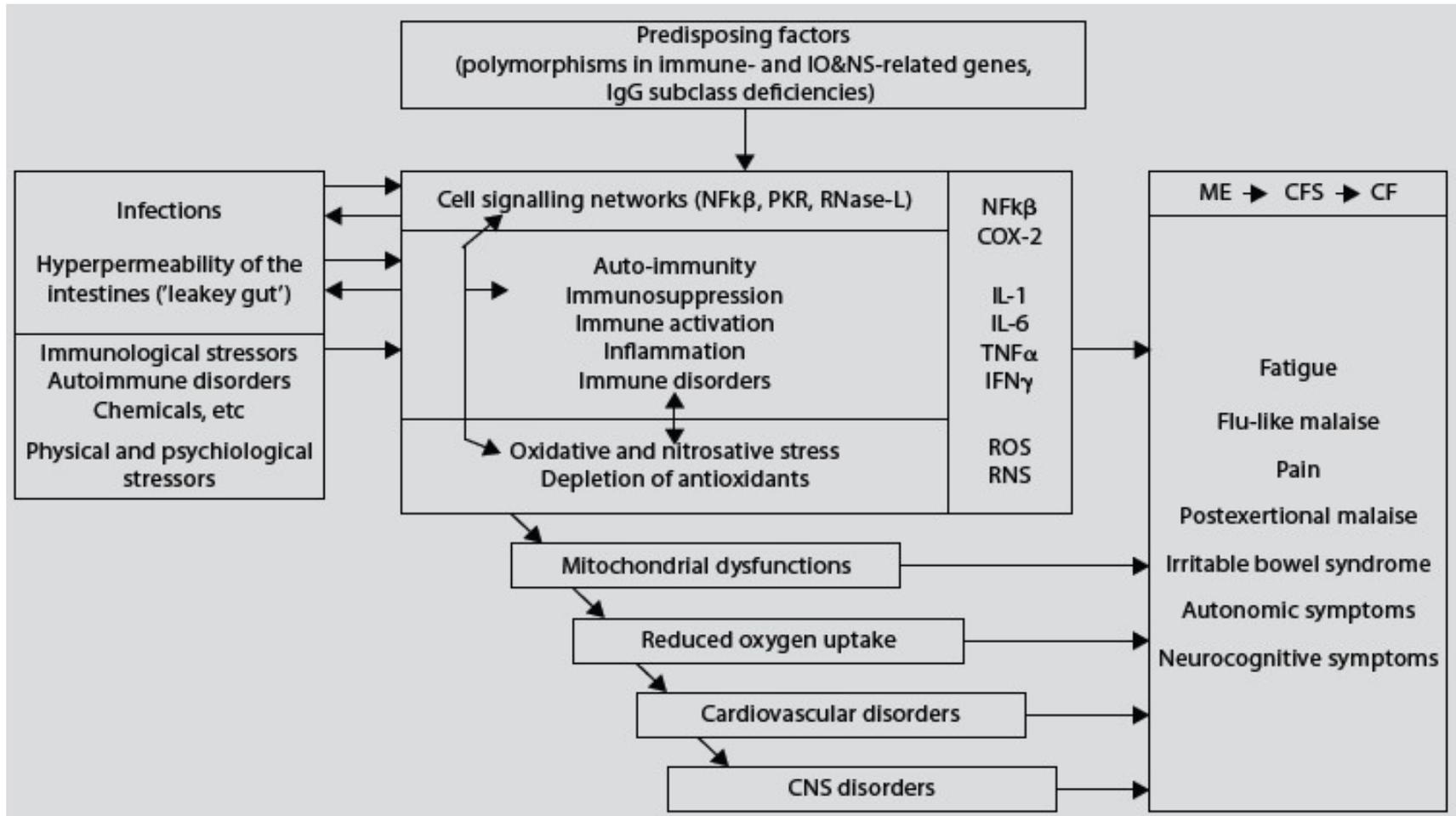
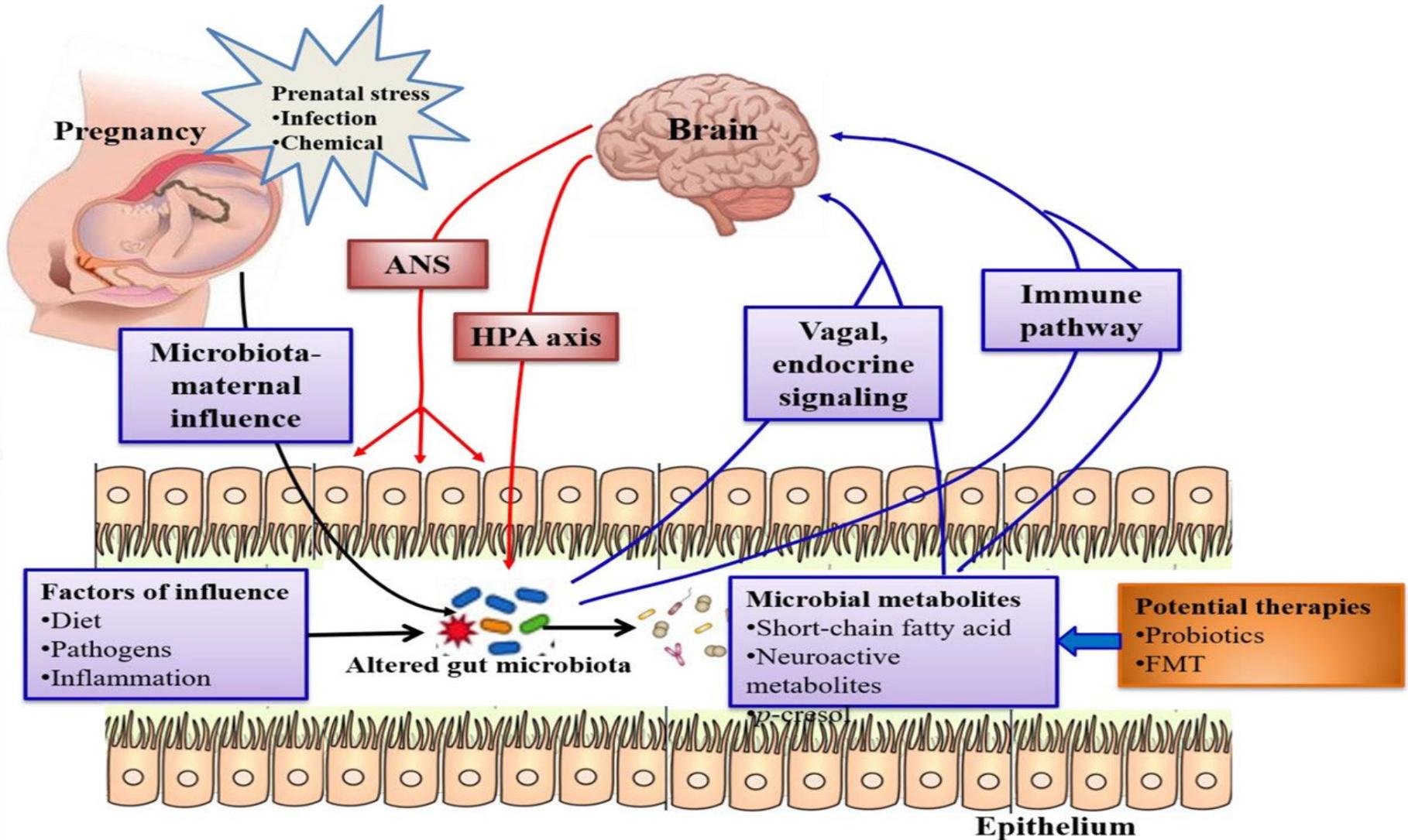


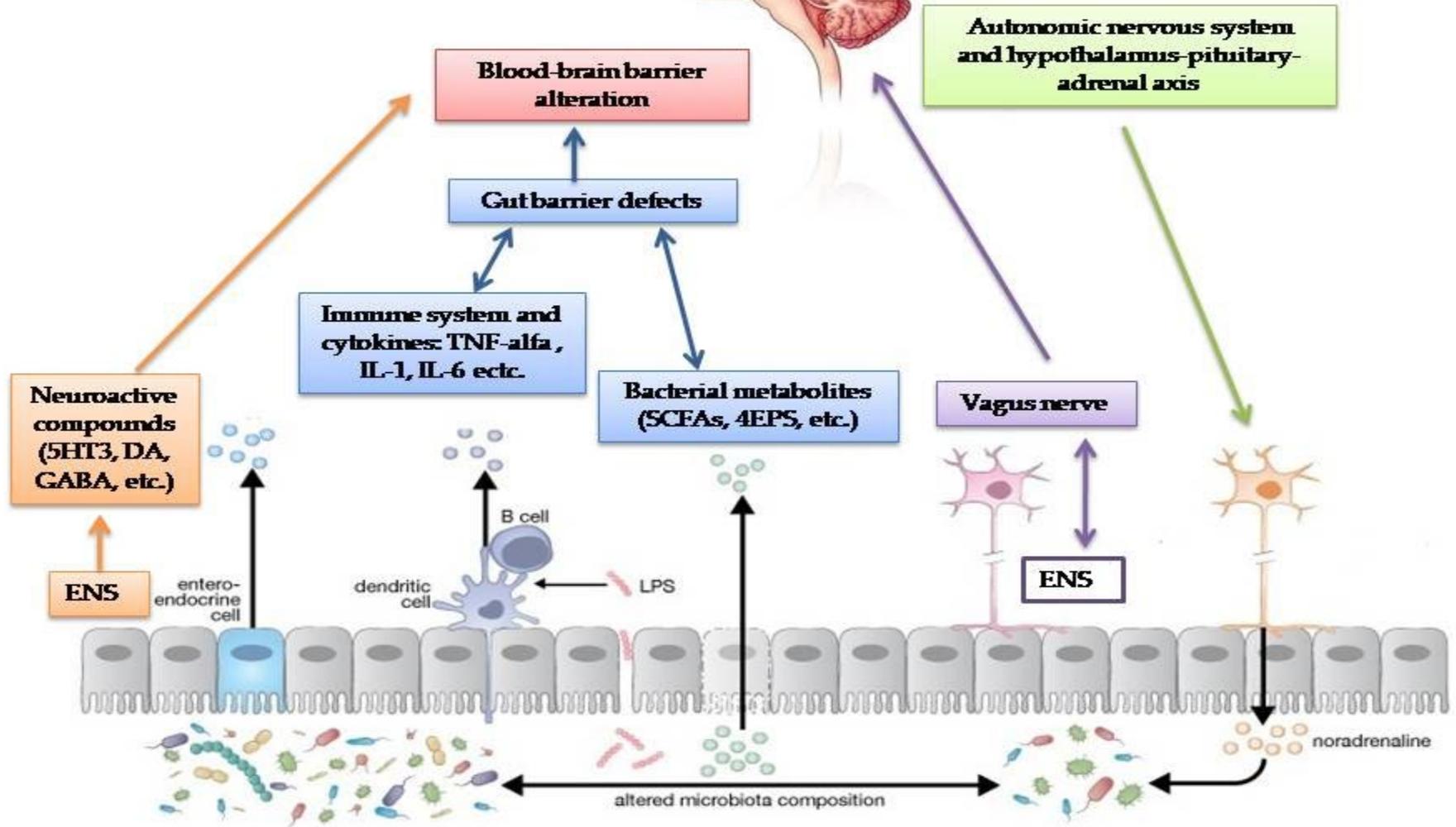
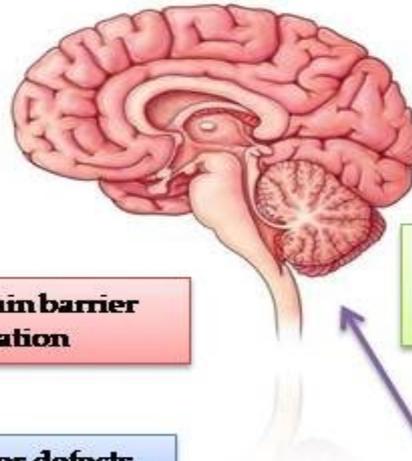
Figure from Maes, in „Inflammation in Psychiatry“, Karger, 2013

Morris et al, Mol Neurobiol 2013; Morris et al, BMC Med 2013; Maes & Twisk, BMC Med 2010

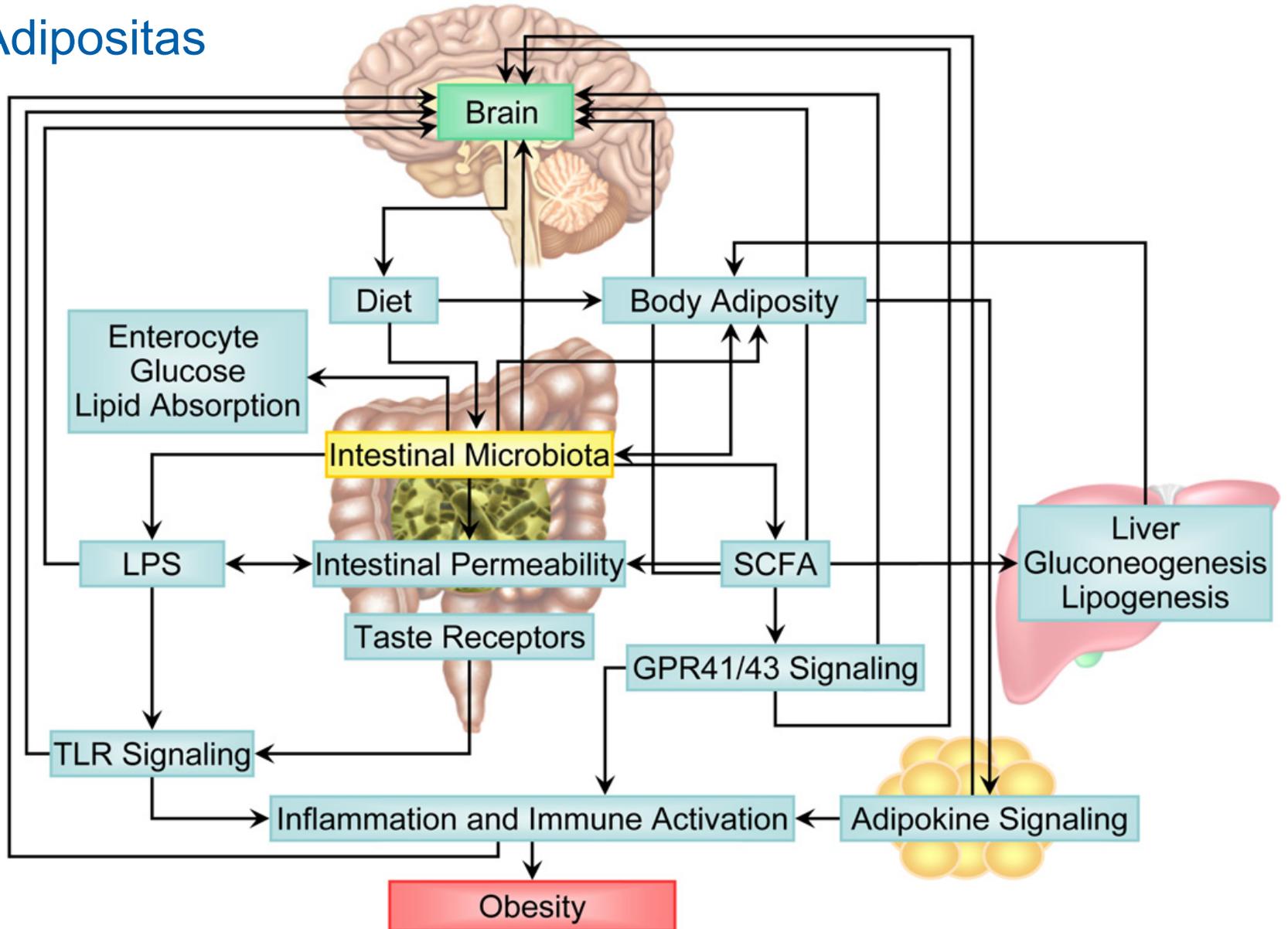
# Autismus



# Depression



# Adipositas

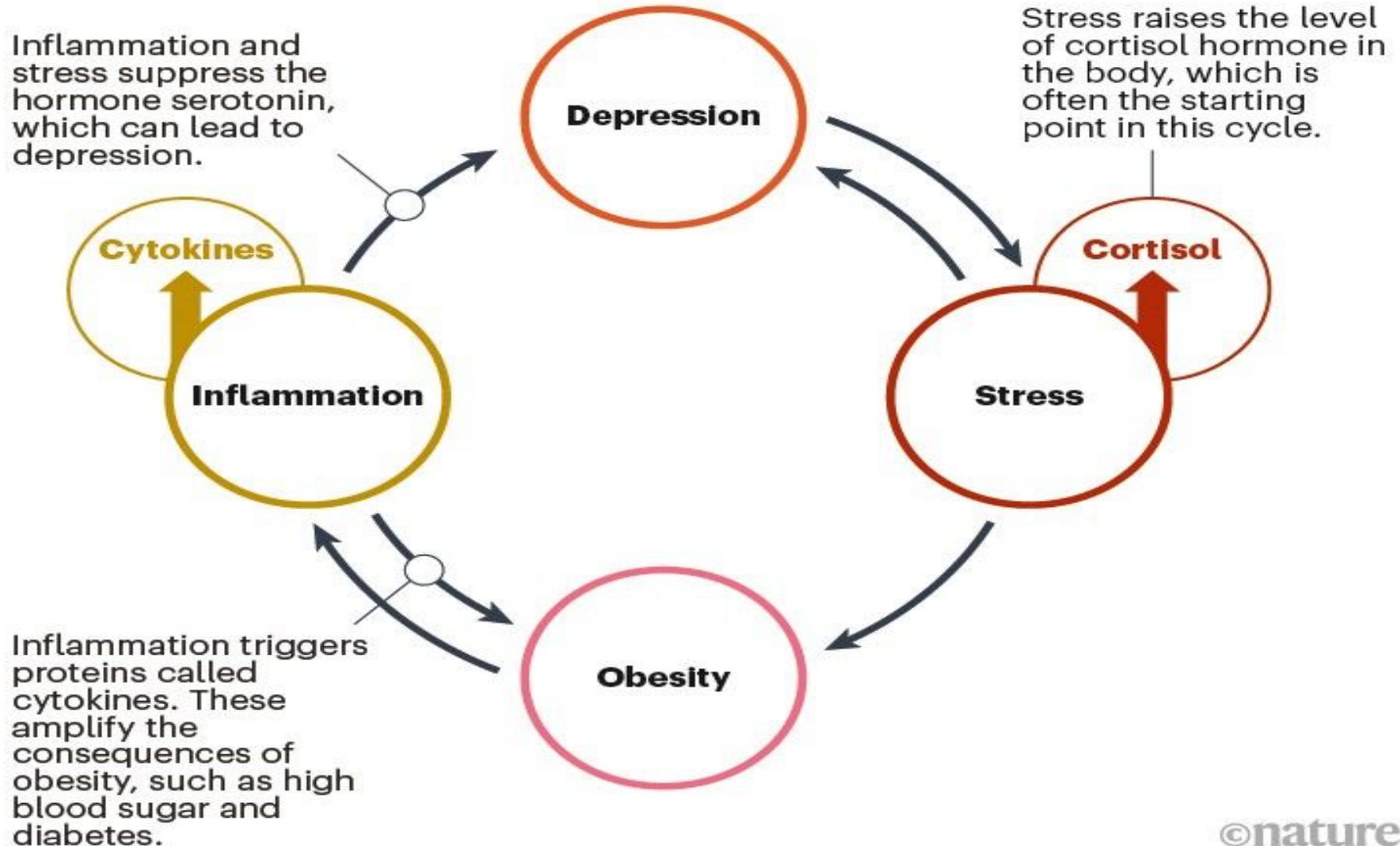


# VICIOUS CYCLES

Depression, obesity and stress are biochemically linked, with each tending to increase the risk and severity of the others. Inflammation has a role in both depression and obesity.

Inflammation and stress suppress the hormone serotonin, which can lead to depression.

Stress raises the level of cortisol hormone in the body, which is often the starting point in this cycle.

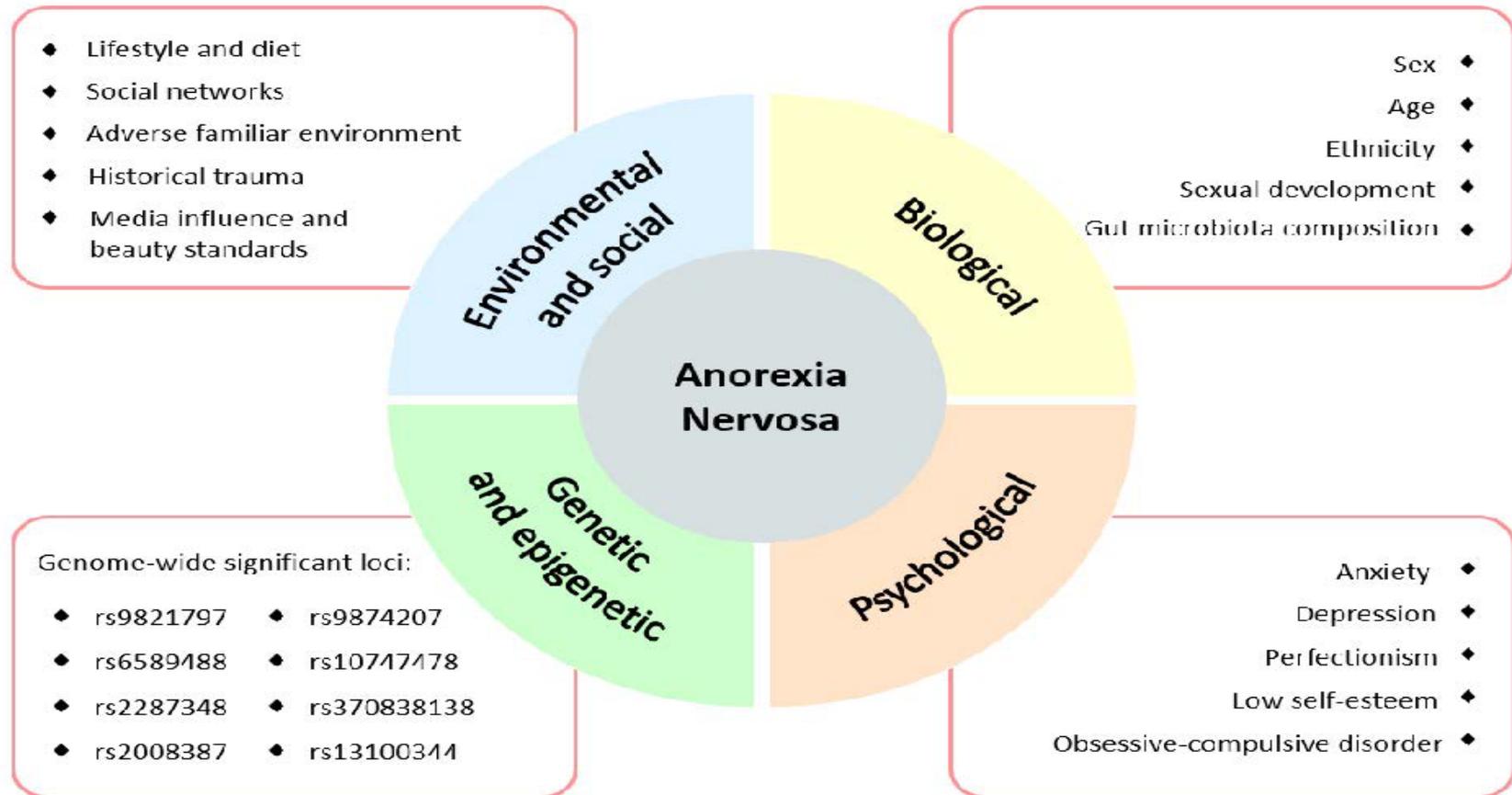


Inflammation triggers proteins called cytokines. These amplify the consequences of obesity, such as high blood sugar and diabetes.

# FGID, IBS und Anorexia nervosa (AN)

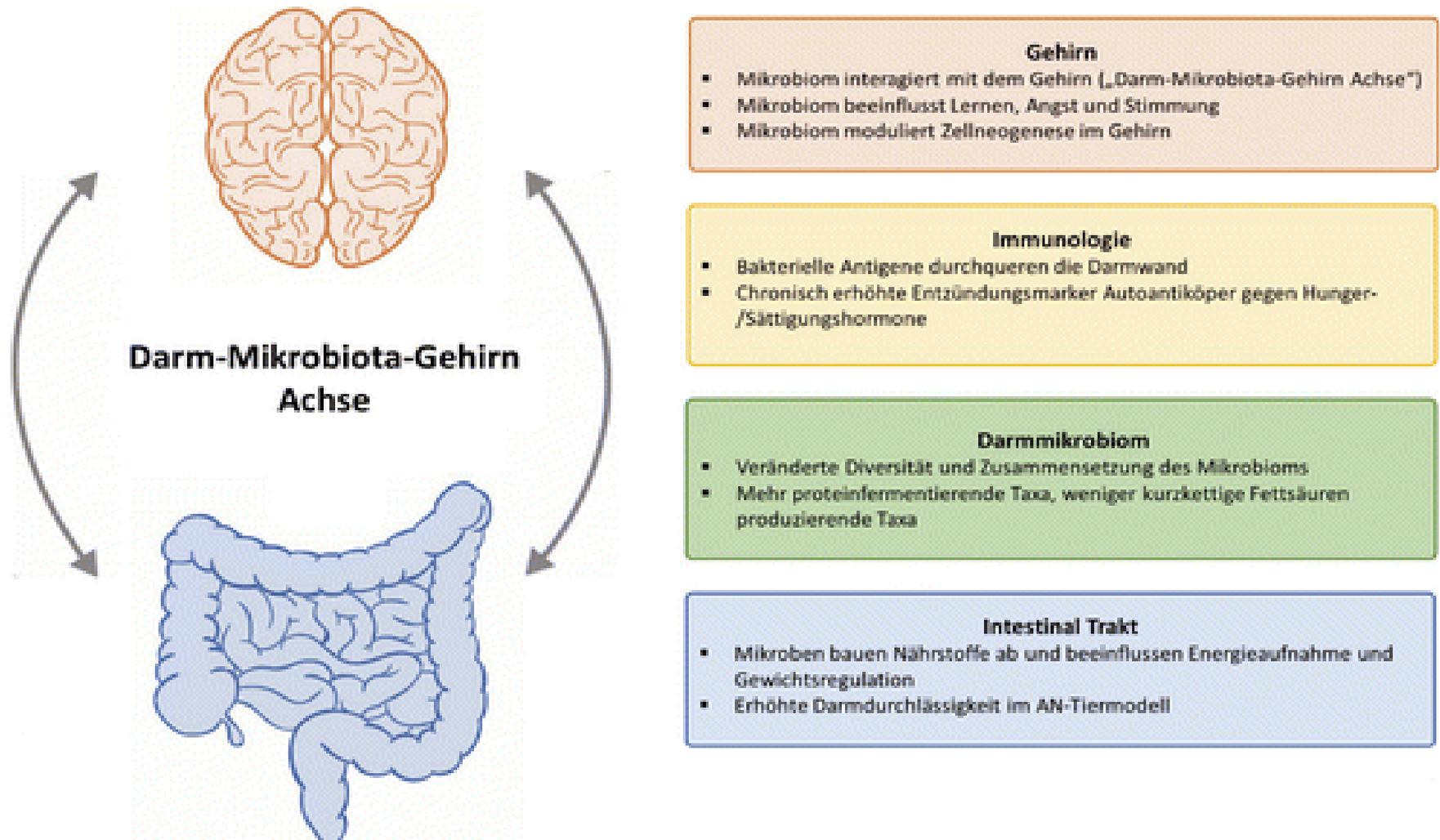
- Symptome im Zusammenhang mit funktionellen gastrointestinalen Störungen (FGID) werden ebenfalls häufig bei AN berichtet, z.B. funktionelle Dyspepsie, postprandialer Stress (PDS), Völlegefühl und erhöhte Intensität und Häufigkeit von frühem Sättigungsgefühl (Santonicola et al., 2012)
- 83 % der Patienten mit AN weisen mindestens eine funktionelle Störung des Magen-Darm-Trakts auf, wobei die PDS am stärksten mit Hungern assoziiert ist (Wang et al., 2014)
- Das Reizdarmsyndrom (IBS) mit Durchfall und/oder Verstopfung wurde bei 32-64 % der Menschen mit ED einschliesslich AN festgestellt, wobei ein signifikanter Zusammenhang mit einem niedrigeren Body-Mass-Index (BMI) besteht (Kress et al., 2018)
- Es gibt Hinweise, dass die prämorbid Darmmikrobiota das Risiko der Entwicklung einer AN beeinflussen kann

# Main factors predisposing to the development of anorexia nervosa



Mayo-Martinez et al., Metabolic phenotype alterations in AN through Metabolomics, Nutrients 2021

# Veränderungen des Darmmikrobioms und der Darm-Mikrobiota-Gehirn Achse bei AN (adaptiert nach Seitz et al., 2019)



Bei der AN liegen Interaktionen des Mikrobioms mit Nahrungsverwertung, Hunger und Sättigung, Darmpermeabilität, Entzündungsprozessen, Hormonen und neurokognitiven Funktionen vor

# Veränderungen des Mikrobioms in AN

- Verringerte  $\alpha$ -Diversität (geringe Anzahl an verschiedenen Mikroben unvorteilhaft, da die mikrobielle Population dadurch weniger flexibel auf Veränderungen reagieren kann)
- Nach Gewichtsrehabilitation wurde ein signifikanter Anstieg in der  $\alpha$ -Diversität bei Patientinnen mit AN festgestellt (Mack et al. 2016)
- Assoziation von Gehirnvolumenreduktion und  $\alpha$ -Diversität: *Odoribacter* negativ, *Lactobazillen* aber positiv mit dem Gehirnvolumen korreliert: interessanten Kandidaten für eine Supplementierung (Trinh et al., 2021)
- *Akkermansia muciniphila* und *Roseburia*, die kurzkettige Fettsäuren produzieren, in AN besonders häufig reduziert: Beeinträchtigung der Integrität der Darmwand (Speranza et al., 2018)
- Bestimmte Bakterien, wie z. B. *Lachnospiraceae*, waren mit einer kürzeren Therapiedauer assoziiert (Schulz et al., 2020)

# Binge eating und Bulimie

- Es gibt gewisse *Escherichia coli*, die das Heat-Shock-Protein ClpB produzieren. Dieses hat Ähnlichkeiten mit dem  $\alpha$ -Melanocortin-stimulierenden Hormon ( $\alpha$ -MSH), das unter anderem an der zentralen Hungerregulierung im Hypothalamus beteiligt ist. Sind entsprechende *E. coli*-Bakterien im Darm vorhanden, kann es zur Bildung von Autoantikörpern gegen  $\alpha$ -MSH kommen
- Das bringt die Nahrungsaufnahme zumindest bei Versuchsmäusen durcheinander: Mäuse, denen ClpB-produzierende *E. coli* verabreicht worden waren, entwickelten Heisshungerattacken
- Das Pendant dazu beim Menschen ist eine Binge-Eating-Störung oder, wenn der Wunsch nach Schlankheit sehr ausgeprägt ist, eine Bulimie

Raeuori et al. 2014

# Wie kann man die Darmflora beeinflussen?

1. Ernährungsweise (Auswahl an Nahrungssubstraten, je vielfältiger, desto besser)
2. Präbiotika: Bakterienfutter (Di-, Oligo und Polysaccharide: Oligofruktose, Lactulose, Inulin Galaktooligosaccharide)
3. Probiotika = Bakterienpräparate (etablierte Flora schwierig zu beeinflussen)
4. Antimikrobielle Therapie
5. Stuhltransplantation (bisherige Evidenz: Clostridium difficile, Insulinsensitivität, Colitis ulcerosa)

Seitz et al. 2019

# Wie kann das Mikrobiom beeinflusst werden?

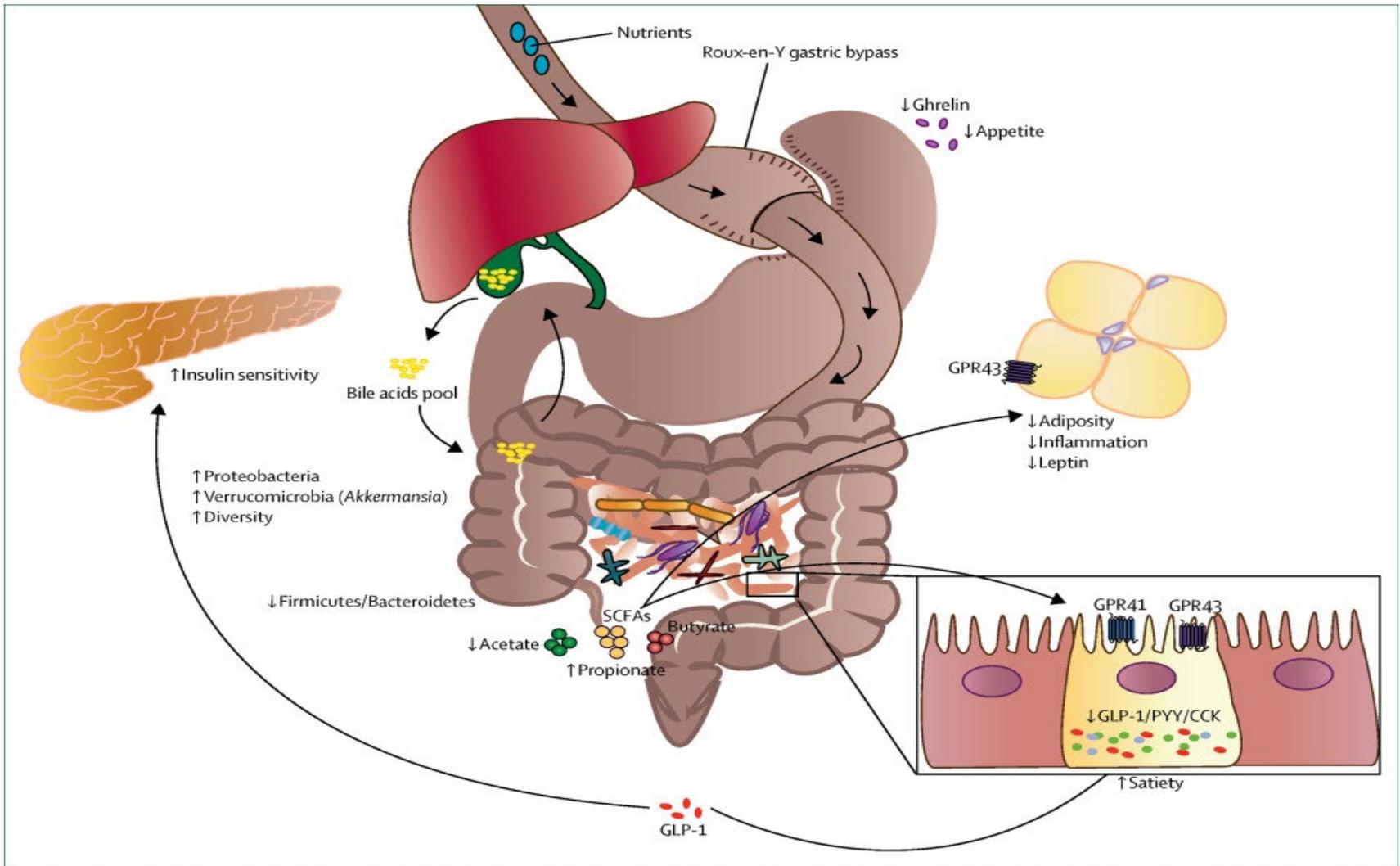
- Die gewünschten Effekte der Probiotika sind (meist) nur während der kontinuierlichen Einnahme zu beobachten; sobald die regelmässige Einnahme stoppt, dominiert das ursprüngliche Mikrobiom erneut (Ferreiro et al., 2019; Jacobsen et al., 1999)
- Präbiotika scheinen hingegen eine längere Wirkungsspanne aufzuweisen, möglicherweise, weil bereits vorhandene Bakterien zu vermehrtem Wachstum angeregt werden und dadurch länger im Darmökosystem präsent bleiben (Slavin, 2013)
- Nahrungssupplementen wie Omega-3-Fettsäuren (antientzündlichen, antidepressiven und gewichtssteigernden Effekten) (Costantini & Molinari, 2017) oder Vitamin D (Ghaly et al., 2018) stellen Möglichkeiten dar, das Darmmikrobiom zu beeinflussen
- Arzneimittel, die das Mikrobiom beeinflussen

Seitz et al. 2021: Das Darmmikrobiom und seine klinischen Implikationen im Kontext der Anorexia nervosa

# Medikamentöse Behandlung

- Antidiabetika (Metformin), Protonenpumpenhemmer (PPI), nichtsteroidale Antiphlogistika und atypische Antipsychotika (AAPs) waren mit Veränderungen der Mikrobiomzusammensetzung assoziiert
- Olanzapin kann Mikrobiom verändern und die Proteobakterien- und Actinobakterienspiegel senken, wobei ein paralleler Trend zu einem Anstieg der Firmicutes-Spiegel besteht
- Wichtig ist, dass viele dieser Effekte durch gleichzeitige Verabreichung von Antibiotika abgeschwächt werden können
- Einige selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer können auch eine antimikrobielle Aktivität besitzen Fung et al. 2019
- Die Verabreichung von Vancomycin an Mäuse mit ernährungsbedingter Fettleibigkeit, führte zu Veränderungen bei Firmicutes, Bacteroidetes und Proteobacteria mit einer Verbesserung der Stoffwechselstörungen Sanmiguel et al. 2015

Bariatrische Chirurgie (nach OP: grosse Veränderung der Zusammensetzung, Vielfalt nimmt zu, Darmflora weniger effizient, enteroendokrine Zellen nehmen nach OP wieder zu)  
 Wöllnerhanssen et al. 2019



# Therapeutische Implikation des Mikrobioms bei AN

- Patient\*innen mit AN nehmen vor Behandlungsbeginn häufig eine vegane oder vegetarische Nahrung zu sich, die kalorien-, kohlenhydrat- und fettarm ist
- Während der Gewichtsrehabilitation findet eine deutliche und rasche Veränderung in der Nahrungszusammensetzung statt, die eine Auswirkung auf das Darmmikrobiom der Patient\*innen hat (Herpertz-Dahlmann, Seitz, Baines, 2017)
- Eine Mikrobiom-zentrierte Intervention könnte so künftig die bestehende Behandlung der AN ergänzen und potenziell die Chronifizierung dieser schwerwiegenden Essstörung reduzieren helfen

Seitz et al. 2021: Das Darmmikrobiom und seine klinischen Implikationen im Kontext der Anorexia nervosa

# Mikrobiom in der Anorexia nervosa Therapie

Therapeutische Ziele konnten auf verschiedenen Ebenen der Mikrobiom-Wirt-Interaktion bei AN-Patienten identifiziert werden:

- Induktion einer erhöhten Energierückgewinnung aus der gleichen Menge an Nahrung, um die Gewichtszunahme zu erhöhen, ohne das Nahrungsvolumen zu erhöhen
- Verringerung der Darmpermeabilität und damit Verhinderung der Induktion und Entzündung von Antikörpern
- Verringerung ängstlicher und depressiver Symptome und Steigerung der kognitiven Funktionen

Positiver Einfluss von Probiotika in der Behandlung von Depressionen und Angststörungen (Pirbaglou et al., 2016)

Ebenfalls zeigte die Gabe von Probiotika in gesunden Proband\*innen einen positiven Einfluss auf die Stimmung und kognitive Funktionen (Bagga & Reichert, 2018)

# Bakterien können helfen, die Stimmung zu verbessern: Probiotika als Therapieansatz

- Probiotisches Joghurt verbessert die Stimmung [Benton et al. 2007, Eur J Clin Nutr]
- Lactobacillus salivarius Bifido bacterium infantis normalisieren Entzündung [Dapoigny et al. 2012, World J Gastroenterol]
- Lactobacillus casei Shirota verbessert im Vergleich zu Plazebo Angst bei Gesunden [Rhao et al. 2009, Gut Pathog]
- L. helveticus und B. longum über 30 Tage reduzieren Depression [Messaoudi et al. 2012, Br J Nutr]

## Wie könnte die Ernährung Depressionen beeinflussen?

- Zink, Magnesium, Eisen, Vitamin B6, D, B12, B1, Folsäure, Omega 3 Fettsäuren Ghaleiha et al. 2016, Eur Arch Psych
- Hoher Konsum von Gemüse, Früchten, Kartoffeln, Sojaprodukte, Algen, Pilze und Fisch verringerte Suizidrate [Nanri et al. 2013 Br J Psych]
- Mediterrane Diät kann Depressionen vorbeugen [Sanchez-Villega et al. 2013]

# Stuhltransplantation

- Stuhltransplantationen für den medizinischen Zweck wurden 2013 erstmalig zur Behandlung von wiederkehrende Clostridium difficile Infektionen von der amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde zugelassen (van Nood et al., 2013), zeigen hier vielversprechende Wirkung und sind wichtiger Teil der offiziellen Behandlungsrichtlinien geworden (Rancich & Roman, 2019)
- Mögliche Anwendungsgebiete für Stuhltransplantationen umfassen unter anderem entzündliche Darmerkrankungen, aber potenziell auch Essstörungen und Adipositas
- Zwei Fallberichte von Patientinnen mit AN: Die Transplantation von Stuhl einer gesunden, verwandten Person führte zu einer Gewichtszunahme von 6,3 kg in der einen Patientin, während in der anderen Patientin keine Gewichtszunahme, jedoch Verbesserungen der Darmbarrierefunktion und eine Annäherung der Mikrobiomkomposition an gesunde Kontrollen beobachtet wurden (de Clercq et al., 2019; Prochazkova et al., 2019)
- Es gilt jedoch zu beachten, dass unklar ist, ob Stuhltransplantationen mit Langzeitfolgen verbunden sind und dass grundsätzlich die Gefahr einer Übertragung von Infektionen existiert

## Medical Interventions



Antibiotics



FMT

## Lifestyle Choices



Diet  
(prebiotics, probiotics,  
Mediterranean diet, fasting)



Exercise



## Altered Gut Microbiota



### Signaling Metabolites

- LPS/endotoxin
- SCFAs
- Secondary bile acids
- Tryptophan metabolites
- Trimethylamine

## Improved Brain Health

### Observed Benefits



Improved  
Cognitive Function



Improved  
Microglia



Reduced  
Inflammation

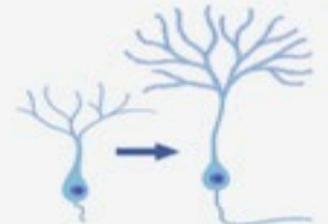
### Potential Benefits



Restored  
Blood-Brain Barrier



Myelination



Increased Hippocampal  
Neurogenesis

# Probiotikapräparate

- Omnibiotic stressrepair für psych. Symptome
- Omnibiotic stressrepair oder Omnibiotic 10 bei Reizdarm mit Typ Diarrhoe oder Mischform. Bei Obstipationstyp mehr Präbiotika
- Da die neuen Bakterien sich nicht langfristig ansiedeln ist es einerseits wichtig bei gutem Ansprechen das Probiotikum mind. 3 Monate einzunehmen sowie begleitend eine nahrungsfaserreiche Ernährung zu etablieren

???

**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit**