

NUMMER **2**
NEUREX
BROSCHÜRE
JUNI 2019

NEURO-
WISSENSCHAFTEN
& ÖFFENTLICHKEIT

DIE DARM-GEHIRN-ACHSE AKTUELLE ERKENNTNISSE

PASCALE PIGUET



NEUREX ist das Forschungsnetzwerk für Neurowissenschaften im Oberrheintal. Es umfasst Forschungslaboratorien für Neurowissenschaften der Universitäten Basel (Schweiz), Freiburg (Deutschland) und Straßburg (Frankreich).

Seit mehr als zwei Jahrzehnten koordiniert und unterstützt Neurex dank der Entwicklung des trinationalen Projekts NeuroCampus sowohl Forschungsbemühungen, als auch Fortbildungen im Bereich der Neurowissenschaften. Mithilfe dieses Projekts können Fachkenntnisse unter den Neurowissenschaftlern und Ärzten der drei Universitäten in Frankreich, der Schweiz und in Deutschland ausgetauscht werden. Die Neurowissenschaften einschließlich der Neurologie und Psychiatrie, stehen vor einer der größten Herausforderungen des 21. Jahrhunderts: dem Kampf gegen neurologische und psychiatrische Störungen.

Die Neurex-Broschüren sind eine Initiative von Neurex, dem Netzwerk für Neurowissenschaften des Oberrheintals, die dazu dienen sollen, die Öffentlichkeit mit verschiedenen Themenbereichen innerhalb der Neurowissenschaften zu sensibilisieren. In diesen Broschüren sollen aktuelle Fragen zum Thema Gehirn aufgeworfen werden. Die Darstellung der Erkenntnisse und Hypothesen in Bezug auf diese spannenden Fragen richtet sich sowohl an Experten, als auch an interessierte Laien.

Für eine komplette Beschreibung der Aktivitäten von Neurex besuchen Sie uns auf unserer Internetseite.

www.neurex.org.





ZUSAMMENFASSUNG



Immer mehr wissenschaftliche Studien deuten

auf einen Zusammenhang zwischen Magen- Darm-Trakt (GI) und Gehirnfunktion hin - und damit auf einen Zusammenhang mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Darmerkrankungen werden als "Risikofaktor" für die Entwicklung neurologischer Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer angesehen. Darüber hinaus wird vermutet, dass die "Darm-Hirn-Achse" an einer Reihe von psychiatrischen oder neuroimmunologischen Störungen im Kindes- und Erwachsenenalter beteiligt ist, darunter Autismus, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), Schizophrenie, Depressionen und Multiple Sklerose.

Der Darm ist ein komplexes System, das eine grundlegende Rolle bei der Aufnahme und Verteilung von Nährstoffen spielt, die für die verschiedenen Organe eines Organismus notwendig sind, wie beispielsweise Glukose für das Gehirn. Fein reguliert durch das Nervensystem, beherbergt der Verdauungstrakt einen Vertreter, der eine entscheidende Rolle spielt: die Darmflora - auch bekannt als "Mikrobiom" - das so viel wiegt wie das Gehirn selbst! Da der Magen-Darm-Trakt dem Risiko einer Invasion durch Krankheitserreger ausgesetzt ist, spielt ein vierter Protagonist eine Schlüsselrolle: das Immunsystem. Letzteres überwacht den Magen-Darm-Trakt und spielt eine wichtige Rolle bei der Vermittlung von Interaktionen zwischen Darm und Gehirn, zum Guten wie zum Schlechten... Ob Darm oder Gehirn, beide Organe sind vom Rest des Körpers durch Barrieren isoliert, deren einwandfreie Funktion lebenswichtig ist und die den Körper und das Gehirn vor potenziell tödlichen Infektionen schützen. Und doch... Anatomische Wege verbinden sie. Diese Wege tragen auf unterschiedliche Weise zum Dialog zwischen diesen verschiedenen Protagonisten bei, aber auch zu ihrer Verletzlichkeit.

So ist der Mensch letztlich ein komplexes Amalgam aus menschlichen Zellen und Bakterienzellen, die bei der Kontrolle der menschlichen Gesundheit eng zusammenarbeiten. Nicht nur, dass die Darmflora in der Lage ist, bestimmte Nährstoffe zu verdauen, die durch den Magen-Darm-Trakt selbst nicht abgebaut werden können. Eine wachsende Zahl wissenschaftlicher Studien legt auch einen Zusammenhang zwischen der Magen-Darm-Funktion (GI) und der Gehirnfunktion nahe - und damit einen Zusammenhang mit bestimmten neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. So wird vermutet, dass die Darm-Hirn-Achse an einer Reihe von psychiatrischen oder neuroimmunologischen Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen beteiligt ist.

So entstand das Konzept der "Darm-Hirn-Achse", nach dem es einen ständigen Dialog zwischen Darm und Gehirn gibt. Lebende Tiere sollten daher nicht mehr nur als autarke Inseln betrachtet werden, sondern als eine komplexe Landschaft, in der Mikroben und Wirtszellen mehr oder weniger harmonisch zusammenleben. Dies ist die fabelhafte Geschichte der Darm-Mikrobiota-Hirn-Achse, einem echten Ökosystem, in dem ein fruchtbarer Austausch das neurologische und psychische Gleichgewicht des Menschen beeinflussen könnte und dessen Funktionsgeheimnisse wir diskutieren werden...



////////////////////////////////////
**DIE DARM-HIRN-ACHSE:
AKTUELLE ERKENNTNISSE**

ZUSAMMENFASSUNG	3
WARNHINWEISE	5
EINFÜHRUNG	6
§1 / DARM & GESUNDHEIT VON DER ANTIKE BIS HEUTE	7
DARMFLORA: EINE GESCHICHTE, DIE IN DER ENTWICKLUNG DER MIKROBIOLOGIE WURZELT	8
§2 / WORAUF SICH DIE DARM-HIRN-ACHSE BEZIEHT?	13
DIE PROTAGONISTEN:	13
1 • Das Magen-Darm-System.....	13
2 • Das Immunsystem	16
3 • Das Nervensystem.....	19
4 • Die Mikrobiota.....	23
§3 / DARMGESUNDHEIT & HIRNERKRANKUNG: DIE DARM-GEHIRNACHSE (WIEDER) ENTDECKT?	28
A- DIE FALSCHEN KEIME? DYSBIOSE & INFEKTIONEN BEI:	28
1 • Autism	28
2 • Depressionen & Angstzustände	29
3 • Multiple Sklerose.....	29
4 • Schizophrenia.....	30
5 • Alzheimer-Krankheit	31
6 • Parkinson-Krankheit.....	32
B- WIE DARMMIKROBEN UND GEHIRN MITEINANDER REDEN: VOM DIALOG ZUM MISSVERSTÄNDNIS	32
1 • Der Eintritt ins Gehirn durch den Darm?.....	32
2 • Gehirn und Mikrobiota wachsen nach der Geburt parallel	34
3 • Die Verdauungsprodukte von Darmmikroben etablieren einen Dialog mit Gehirnzellen	36
4 • Mikrobiota machen Neurotransmitter: Wörter, um mit Neuronen zu sprechen?.....	36
5 • Bakterien produzieren Toxine	37
6 • Leckagen im Darm: das Konzept der "Autointoxikation", das unter dem Mikroskop des 21. Jahrhunderts überprüft wurde?.....	38
7 • Darmmikrobiota & Hirnerkrankungen: Ist die Entzündung der Täter?	39
8 • Wenn Stress im Weg ist	43
SCHLUSSFOLGERUNG	45
ANHANG.....	46
BIBLIOGRAFIE.....	50

WARNHINWEISE

Die vorliegende Broschüre zielt darauf ab, einige wissenschaftliche Erkenntnisse zusammenzufassen, die derzeit von Forschungsteams weltweit untersucht werden, um den Zusammenhang zwischen der Darm-Hirn-Achse und neurologischen und psychiatrischen Störungen zu entschlüsseln.

Diese Studien beinhalten eine Reihe von Beobachtungen, die sich aus aktuellen und älteren epidemiologischen Studien ergeben, die einen Zusammenhang zwischen Darm- und Gehirngesundheit hergestellt haben. Man sollte jedoch betonen, dass die Epidemiologie eine komplexe Disziplin ist, die Zusammenhänge zwischen Fakten aufzeigen kann, aber nicht unbedingt beweist, dass diese Zusammenhänge ursächlich sind⁽¹⁾. Zum Beispiel kann eine bestimmte Dysfunktion der Darmphysiologie eine Hirnerkrankung verursachen, aber sie kann auch das Ergebnis und nicht die Ursache dieser Krankheit sein. Es liegt in der Verantwortung der Forscher, die biologischen Gründe, die hinter einer Korrelation stehen, weiter zu untersuchen. Auch an der Erforschung möglicher Anwendungen – der Entwicklung therapeutischer Instrumente – sind Wissenschaftler beteiligt. Derzeit gibt es viele klinische Studien, um den potenziellen Nutzen der Forschungsergebnisse in diesem Bereich zu bewerten.

Leider ist die Not der Patienten und ihrer Familien ein Nährboden für Quacksalber. Wie im historischen Teil dieses Dokuments gezeigt, gibt es viele Möglichkeiten, notleidende Patienten für die eigene Bereicherung zu missbrauchen indem ausgefallene- und manchmal gefährliche Ratschläge oder Behandlungen verkauft werden. Falsche Versprechungen können sich auch negativ auf die Entwicklung von Therapien auswirken, wie z.B. zu Beginn des 20. Jahrhunderts, als die Forschung auf diesem Gebiet praktisch eingestellt wurde (siehe § "Darmflora: eine Geschichte, die in der Entwicklung der Mikrobiologie wurzelt" Seite 8).

Es geht hier nicht darum einfache Allheilmittel vorzuschlagen. Vielmehr will dieser Text Denkanstöße geben und zielt daher darauf ab etwas mehr Aufmerksamkeit auf die Darm-Hirn-Achse und auf die mikrobiologischen Bewohner unseres Darms zu lenken.

(1)
Weitere Informationen zu den möglichen Fallstricken epidemiologischer Studien finden Sie in unserer öffentlichen Broschüre "Umweltverschmutzung und Hirnerkrankungen: Aktuelle Erkenntnisse".



EINFÜHRUNG

Seit Jahrhunderten deuten eine Reihe von medizinischen Beobachtungen auf einen Zusammenhang von Darmstörungen und der Gesundheit des Gehirns hin. In den letzten zwei Jahrzehnten haben immer mehr Ergebnisse die Existenz solcher Verbindungen bei Tieren bestätigt, während epidemiologische Studien dem gleichen Trend beim Menschen gefolgt sind. Einiges deutet darauf hin, dass Darmdysfunktionen an mehreren neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus, Schizophrenie, Depressionen, Angstzuständen, Multipler Sklerose, Alzheimer oder Parkinson beteiligt sein könnten².

Die Zusammenführung mehrerer wissenschaftlicher Disziplinen – Gastrointestinalphysiologie, Mikrobiologie, Neurowissenschaften und Immunologie – war entscheidend für den Fortschritt des Wissens. Dadurch konnte die Existenz eines echten Ökosystems, der so genannten "Darm-Hirn-Achse" nachgewiesen werden. Letzteres basiert auf einem harmonischen Gleichgewicht zwischen 4 Akteuren (Verdauungstrakt, Darmflora bzw. Mikrobiom, Nervensystem und Immunsystem), deren strukturierte Organisation an die eines Landes erinnert. Das Gehirn ist die Heimat einer Population von Neuronen und nicht-neuronalen Zellen, während die Bewohner des Darms eine kosmopolitische Population bilden, die sowohl vom Wirt (den Darmzellen) als auch von anderen Arten (die Darmflora) abstammen. Ebenso gibt es Kommunikationskanäle (ähnlich der Telekommunikation und einem Flussnetz) und "Polizeikräfte", deren verschiedene Einheiten für die Erfassung und Neutralisierung von Krankheitserregern zuständig sind.

Die Harmonie innerhalb dieses Ökosystems erfordert daher den Dialog und den Austausch zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Wie beteiligt sich jede Gruppe an der Entwicklung und Funktion des gesamten Körpers? Sind verschiedene Bevölkerungsgruppen in der Lage, Informationen auszutauschen? In welcher Sprache? Wie werden diese Informationen verbreitet? Sind die Abwehrkräfte effektiv und in der Lage, einen potentiellen Feind zu neutralisieren? Gibt es Krisensituationen, ja sogar Bürgerkriege, in denen das Gleichgewicht gestört ist, die zu Chaos für das gesamte System und damit zu Krankheiten führen?

Die jüngste Explosion der Zahl von Studien zur Darm-Hirn-Achse eröffnet faszinierende Möglichkeiten für die Forschung. Es wird auch ein Tabu beiseite geräumt welches Ende des 19. Jahrhunderts geboren wurde, und daran erinnert, dass der Weg der wissenschaftlichen und medizinischen Forschung kein langer ruhiger Fluss ist... Noch in den Kinderschuhen, begann ihre Geschichte vor einigen Jahrhunderten. Bevor wir weiter die faszinierenden Verbindungen erforschen, die kürzlich zwischen Darm- und Gehirngesundheit entdeckt wurden, beginnen wir mit einer kleinen Geschichte...

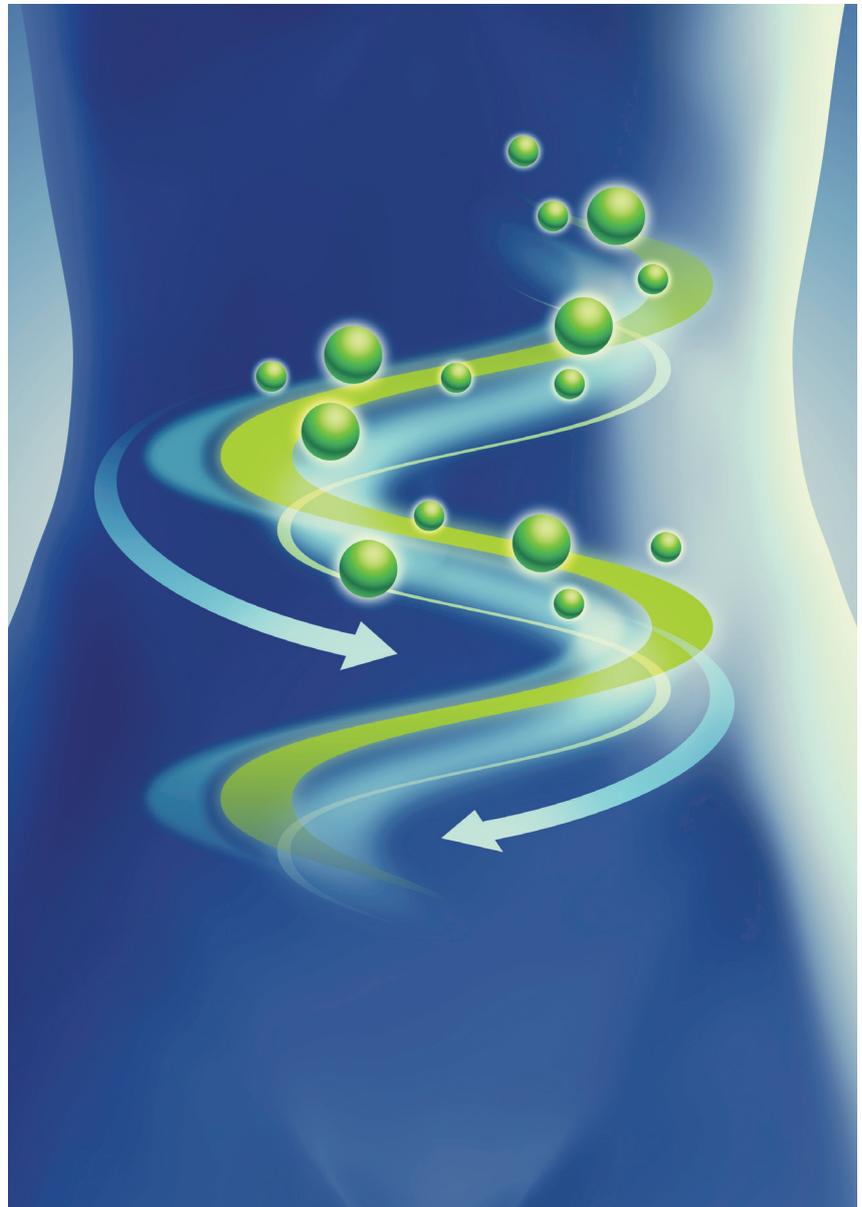


(2)
Diese Störungen werden in
den Kästen auf den nächsten
Seiten definiert.

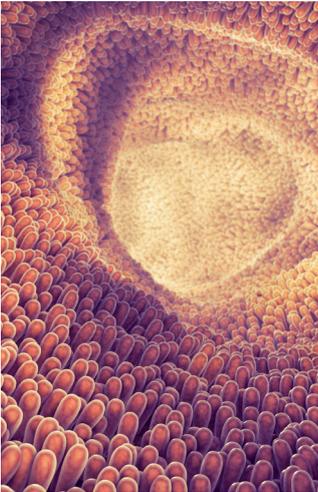
§1 DARM & GESUNDHEIT

VON DER ANTIKE BIS HEUTE...

Der Darm spielt im medizinischen Denken seit jeher eine wichtige Rolle. Mit der Vorstellung, dass Fäkalien schädliche Gifte enthalten, wurde in der Antike der Darm als Überträger von Krankheiten angesehen. Im alten Ägypten wurden in Verbindung mit dem Mondzyklus drei Tage im Monat **Einläufe³** verabreicht. Die Menschen waren überzeugt, dass alle Krankheiten ihren Ursprung in der Nahrung haben. Die im alten Ägypten beschriebenen Spülungen und Einläufe haben sich über Jahrhunderte hinweg im therapeutischen Arsenal der Zivilisationen gehalten. Während der französische König Ludwig XIV. (1638-1715) sie bereitwillig praktizierte, musste seine deutsche Schwägerin Liselotte von der Pfalz, die "Gaumenprinzessin" (1652-1722), in ihrer Jugend 72 Einläufe hintereinander überstehen, weswegen sie für den Rest ihres Lebens Ärzte hasste und sich meist ihrem Rat widersetzte...



(3)
Alle in diesem Dokument
violett gedruckten Wörter
sind in Anhang 4 aus Seite
48 definiert.



DARMFLORA: EINE GESCHICHTE, DIE IN DER ENTWICKLUNG DER MIKROBIOLOGIE WURZELT

Die Geschichte der Darmflora ist eng mit der Entwicklung der wissenschaftlichen Disziplin der **Mikrobiologie** verbunden und dadurch auch mit der Geschichte der Infektionskrankheiten. Den Hinweis auf eine unsichtbare Welt gab es schon seit der Antike, aber er wurde auf die Anwesenheit von Miasmen zurückgeführt, die von Hippokrates beschrieben wurden als *giftiger Dampf von Partikeln aus zersetztem Material, das in Wasser, Luft oder Lebensmitteln und aggressiven Menschen vorhanden ist*. Daher dachte man Infektionen werden nicht zwischen Individuen übertragen, sondern an Orten mit fauligen Gerüchen.

Im Mittelalter stellte der Parasitismus durch Darmwürmer eine häufige Belastung dar. Da Würmer in verdorbenem Fleisch beobachtet wurden, galten sie als **Folge** und nicht als **Ursache** von Krankheiten und nährten das Konzept der **spontanen Erzeugung** – das auf die Antike zurückgeht. Im Europa des 16. Jahrhunderts änderte sich jedoch der Status, der den Darmwürmern zugeschrieben wurde. Dies spiegelt den Beginn vernünftiger wissenschaftlicher Theorien wider. Von da an wurden Würmer nicht mehr **durch die Krankheit erzeugt**, sondern es wurde vermutet, dass sie durch die Freisetzung von Toxinen und Giften Schwindel, Migräne oder epileptische Anfälle **auslösen**. Das Konzept der spontanen Erzeugung wurde 1662 erstmals von Francesco Redi, einem italienischen Arzt widerlegt, der zeigte, dass Maden nicht spontan aus verrottendem Fleisch entstehen. Ende des 17. Jahrhunderts war der niederländische Geschäftsmann und Wissenschaftler Antonie van Leeuwenhoek einer der ersten Menschen, die ein Mikroskop herstellten bzw. benutzten. Er hat damit zum erstenmal einzelne Zellen beobachtet wie z.B. Bakterien (1683) in tierischen und menschlichen **Fäkalien**. Diese Beobachtung ebnete den Weg zur Beschreibung einer unsichtbaren Welt (die Mikroben werden als *Lebewesen* definiert, *die ein Mikroskop zur Beobachtung benötigen*). 1768 schlug Lazzaro Spallanzani vor, dass Mikroben in die Luft gelangen und durch Kochen getötet werden könnten, was ebenfalls das immer noch vorherrschende Konzept der spontanen Erzeugung in Frage stellte.

1857 schlug Louis Pasteur (1822-1895), der an der Fermentation arbeitete, die Existenz verschiedener Arten von Fermenten vor. Hierzu zählte die »**alkoholische**, Fermentation durch Bierhefe, die überall dort vorkommt, wo Zucker in Alkohol und Kohlensäure zerlegt wird« und »eine bestimmte Fermentation durch **Milchsäurehefe**, die immer vorhanden ist, wenn Zucker zu Milchsäure wird«. Er zeigte, dass die Verunreinigung des Weins durch die letztgenannte Mikrobe dafür verantwortlich war, den Wein sauer zu machen. Diese Kontamination von Getränken durch Mikroorganismen veranlasste Pasteur einige Jahre später, das wichtige Konzept zu entwickeln, dass auch Mikroorganismen, die Tiere und Menschen infizieren, Krankheiten verursachen könnten, was die Keimtheorie der Krankheiten unterstützte. Nach dieser Zeit verschrieb er sich der Aufgabe, zu zeigen, dass die Idee der spontanen Erzeugung nicht

////////////////////////////////////

zutrifft, was er 1862 schließlich überzeugend beweisen konnte. Die Mikrobiologie war geboren, mit dem Nachweis von nicht sichtbaren Mikroorganismen (Mikroben), die sich selbst reproduzieren können und unter bestimmten Bedingungen wie z.B. Hitze zerstört werden. Der Kampf gegen Infektionskrankheiten wie z.B. Cholera, Typhus, Tuberkulose oder Diphtherie würde von nun an durch eine Identifizierung der Krankheitserreger und deren Eliminierung erfolgen. Damit war die Theorie der Miasmen endgültig widerlegt. Eine Revolution und große Hoffnung für die Menschheit!

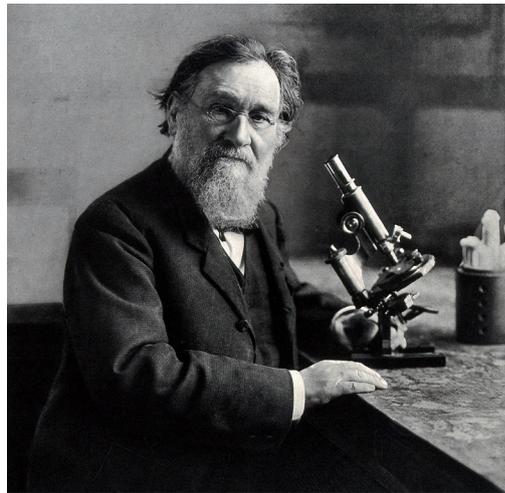
Im 19. Jahrhundert wurde William Beaumont, ein Armeechirurg, an das Bett eines Pelzhändlers gerufen, der im Alter von 19 Jahren durch eine Schrotflinte am Bauch verletzt wurde. Der junge Mann, der eine permanente Öffnung am Magen hatte, unterschrieb einen Vertrag, in dem er dem Arzt erlaubte, Experimente an seinem Verdauungsapparat durchzuführen. Aus diesen Beobachtungen schlug William Beaumont 1830 eine Verbindung zwischen Magen-Darm-Trakt und mentaler Stimmung vor und machte auf die Rolle der Emotionen im Verdauungsprozess aufmerksam. In den 1860er Jahren schlug der deutsche Arzt H. Senator vor, dass **systemische**, Erkrankungen, einschließlich psychischer Störungen, aus intestinalen "**selbstinfektösen**" Prozessen resultieren könnten. 1887 schlug der französische Arzt Charles Bouchard in einer berühmten Publikation "*Lectures on Autointoxication*" vor, dass der Dickdarm "*ein Gefäß und ein Labor für Gifte*" sei, und wies darauf hin, dass "*die chemischen Abbauprodukte bakterieller Einwirkungen auf Lebensmittel (Verwesung) systemisch absorbiert werden könnten, und bei unsachgemäßer Handhabung eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit bewirken könnte*". Das Konzept der **Autointoxikation** erlangte internationale Anerkennung in einer Zeit, in der die Medizin die Mikroben identifizierte, die Krankheiten verursachen, und Therapien dafür suchte.

1898 veröffentlichte der Arzt D. Brower einen der ersten Artikel, der einen Zusammenhang zwischen Autointoxikation und Melancholie aufzeigt⁴. 1904 beobachteten A. Johnson und E. Goodall bei 86 Erwachsenen, die an Melancholie litten, eine abnormale Darmpermeabilität. Ähnliches konnte der Arzt F. Turck zwei Jahre später bei stressbelasteten Tieren zeigen. Andere solche Beobachtungen sollten folgen, und es entstand eine relativ breite Akzeptanz der Theorie der Autointoxikation in der medizinischen Fachwelt, trotz fehlender mechanistischer Erklärung. Welche Darmgifte können Krankheiten verursachen? Bakterien selbst? Einige ihrer Stoffwechselprodukte?

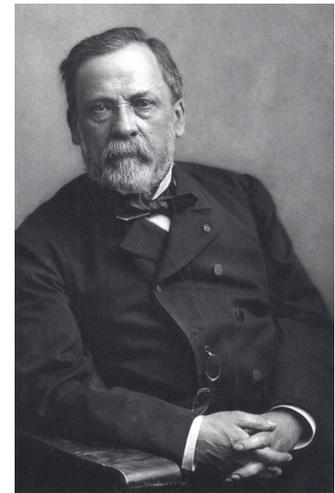
In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts brachten botanische Untersuchungen – insbesondere an Flechten – ein bis dahin unbekanntes Phänomen ans Licht: die Existenz biologischer **Symbiosen** zwischen mehreren Organismen. Basierend auf der Beobachtung vieler Beispiele formulierte der belgische Zoologe P.J. Van Beneden (1809-1894) 1860 das Konzept des **Kommensalismus**⁵ ein friedliches Zusammenleben zweier Organismen. Resultiert daraus eine Win-Win Situation, wird dies **Symbiose** genannt. Von da an sollte der Begriff der biologischen Assoziationen – der zunächst in Botanik und Zoologie initiiert wurde – die aufkommenden Disziplinen Mikrobiologie und Ökologie prägen. Die Medizin erweiterte das Konzept der zoologischen Mikrobiologie auf das

(4) Das damalige Äquivalent zur Depression.

(5) Das Wort "commensal" kommt aus dem lateinischen Präfix "com" (dt. „mit“) und "mensalis", was "Tisch" bedeutet. Es definiert Organismen definiert, die zusammen essen.



Elie Metchnikoff
© Henri Manuel



Louis Pasteur
© Félix Nadar



Louis Pasteur schlug vor, sterile Tiere zu züchten, um seine eigene Theorie zu bestätigen, ein Schritt, der 1912 von M. Cohendy (Pasteur Institute) vorangetrieben wurde. Dieser züchtete **keimfreie** Hühner und bemerkte, dass sie sehr widerstandsfähig gegen verschiedene Umweltstressoren (z.B. Hunger, Durst, Kälte und andere Klimastressfaktoren) waren. Seitdem ist das Modell der keimfreien Tiere eine Schlüsseltechnik in der Darm-Hirn-Forschung (siehe Anhang 1).

1922 erwähnte der Arzt Issac Jankelson (Boston) einen Zusammenhang zwischen »*chronisch fermentativer Darmverstopfung*« und Stimmungsstörungen ("Neurasthenie"). Diese Erkrankung ist durch chronischen Durchfall, Blähungen, depressive Symptome, Müdigkeit und Angstzustände gekennzeichnet. Er beobachtete, dass das Syndrom oft in Verbindung mit einem Übermaß an *Clostridium*-Arten auftrat.

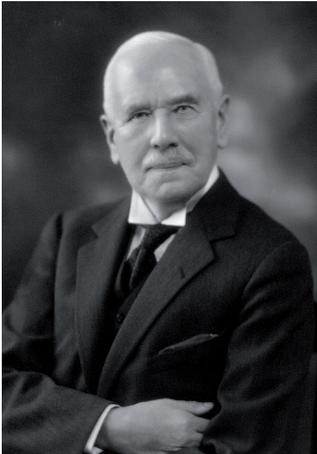
Der Chirurg Sir W.A. Lane (1856-1943) betrachtete den Dickdarm seinerseits als ein einfaches »*Kanalisationssystem*«, das von einem Phänomen der »*Kolonstagnation*« ausgeht. Er dachte, dass in dieser »*Senkgrube*«, die normale Darmflora verändert wurde, was eine Wanderung der Bakterien in Richtung Dünndarm und damit eine größere **Aufnahme** von Darmgiften begünstigte. Er vermutete, dass ein solches Phänomen für die Symptome wie Bauchschmerzen und Verstopfung im Wechsel mit Durchfallerkrankungen, aber auch Unwohlsein, Melancholie, Unfähigkeit zu längerer geistiger oder körperlicher Anstrengung, Schlaflosigkeit und »*Neurosen*« verantwortlich sei⁸. Seiner Ansicht nach konnten solche Symptome nur durch eine Operation behoben werden, typischerweise durch eine Kolektomie (Entfernung des Dickdarms). Er praktizierte viele von ihnen, mit einer Sterblichkeitsrate von über 16%...

Die Autointoxikation als Konzept hatte ihr goldenes Zeitalter erreicht und wurde praktisch mit jedem erdenklichen medizinischen Zustand in Verbindung gebracht. Die Tendenz kehrte sich schließlich um als die Gegner darauf hinwiesen, dass die praktizierte Medizin – wie die missbräuchlichen Kolektomien von Lane – allein auf Hypothesen basierte. Darüber hinaus waren die Ärzte zunehmend unzufrieden mit der übermäßigen Vermarktung von Bakterienprodukten in Fachzeitschriften.

Elie Metchnikoff, geboren 1845 in einem Dorf bei Kharkoff (Russland), gehörte zu den ersten die vorschlugen, dass das Immunsystem vor Krankheiten schützt indem es Bakterienzellen bekämpft. Elie Metchnikoff, der für seine Arbeit mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde, interessierte sich auch für die möglichen Auswirkungen einiger Bakterien der Darmflora auf die Gesundheit und hat auf die Existenz eines Zusammenhangs zwischen "Autointoxikation" und Senilität hingewiesen.

Im Gegensatz zu **Louis Pasteur**, der davon überzeugt war, dass das Leben ohne mikrobielle Unterstützung nicht möglich ist, war Elie Metchnikoff jedoch der Meinung, dass das Tierleben nicht von mikrobieller Unterstützung abhängt.

(8) Höchstwahrscheinlich das heutige Äquivalent zu Reizdarmsyndrom: chronischer Müdigkeit, Fibromyalgie, Angst und depressive Störungen.



Sir William A. Lane

William Lane, der für die Entwicklung neuer chirurgischer Instrumente zur medizinischen Asepsis bekannt war, hat versucht mit Hilfe von Kollektomien, die die Entstehung von Krankheiten durch "Autointoxikation" zu bekämpfen.

Abbildung 1 >>>

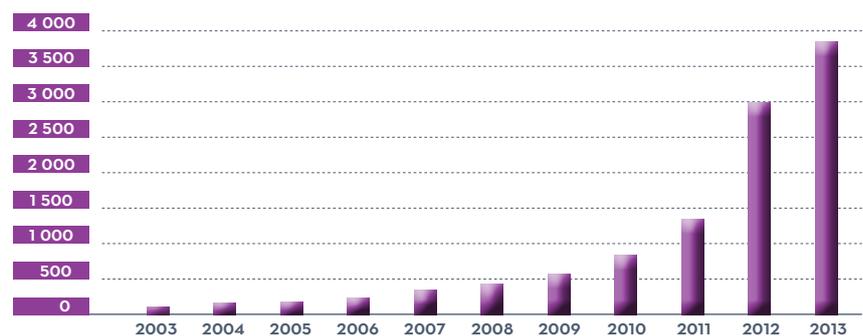
Diagramm zur Entwicklung der Anzahl der über das Mikrobiom veröffentlichten Artikel (siehe Definitionen Anhang 4. Lexikon Seite 46). Man sieht, dass diese Zahl in den letzten zehn Jahren explodiert ist (aus Toh und Allen-Vercoe 2015).

////////////////////////////////////

Die Entwicklung vieler fragwürdiger Produkte durch Quacksalber diskreditierte das Konzept der Autointoxikation weiter, und Mitte der 1930er Jahre hörte sogar die Milchindustrie auf, der Sauermilch medizinische Eigenschaften zuzuschreiben. Die Autointoxikation - und das gesamte Konzept von Darmgesundheit, Mikroben und psychischer Gesundheit - wurde als "etwas peinliche pseudowissenschaftliche Fußnote der Geschichte" bezeichnet. Dies blockierte weitere Untersuchungen für die folgenden 70 Jahre. Viele Veröffentlichungen dieser Zeit konzentrierten sich auf die unnötigen Operationen, wodurch sich die Darm-Hirn-Achse zu einem Tabuthema entwickelt hat... Für einen vernünftigen Zweck, nämlich die pseudomedizinischen Quacksalber loszuwerden, hatte die Wissenschaft und die Medizin das Kind mit dem Badewasser ausgeschüttet...

Daher ist die Geschichte des Darms, seiner Mikroflora und seiner Krankheit bereits eine lange... In den 1980er Jahren tauchte wieder ein Interesse an den Auswirkungen von Mikrobiota auf die Gesundheit auf. Allerdings ging es zunächst um gastrointestinale und verdauungsfördernde Aspekte der Gesundheit. In den 2000er Jahren fanden jedoch mehrere Studien beim Menschen einen Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Darmflora und psychiatrischen und neurologischen Störungen wie z.B. Depressionen, Fibromyalgie oder chronischer Müdigkeit. Darüber hinaus berichteten sie über einen signifikanten Zusammenhang mit Stress.

Dies war der Beginn einer beispiellosen Zunahme von Studien, wie das beeindruckende Wachstum der Anzahl veröffentlichter Artikel über das **Mikrobiom** in den letzten zwei Jahrzehnten zeigt (Abbildung 1). Seitdem hat eine ständig wachsende Zahl von Studien eindeutig eine Interaktion zwischen Darm- und Hirngesundheit bei Tieren nachgewiesen und ähnliche Phänomene beim Menschen nahelegt.



Was sind also die derzeit bekannten Verbindungen zwischen Darm und Gehirn? Wo ist die Grenze zwischen Realität und Fantasie? Bevor wir diese faszinierende Welt weiter erforschen, beginnen wir mit einer Vorstellung der Protagonisten der Darm-Hirn-Achse....

§2 WORAUF SICH

DIE DARM-HIRN-ACHSE BEZIEHT?



DIE PROTAGONISTEN

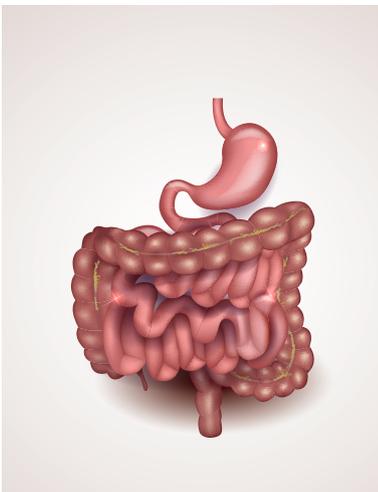
Eine offensichtliche Funktion des Magen-Darm-Systems (MD) besteht darin, den ganzen Körper mit Energie zu versorgen. Dazu muss die Nahrung verdaut und in Nährstoffe umgewandelt werden, die dann im Blutkreislauf aufgenommen und von dort an die anderen Organe abgegeben werden. Dabei wird auch Wasser aufgenommen und nutzloses Material ausgeschieden. Das **Magen-Darm-System** beherbergt viele Populationen von Bakterien und anderen Mikroorganismen, die **"Darm-Mikrobiota"**, die wertvolle Verbündeten im Verdauungsprozess, aber auch in vielen anderen wichtigen Funktionen darstellen. Andererseits können schädliche Lebensmittel oder **Krankheitserreger** in den Darm gelangen und eine Bedrohung für den Wirt darstellen. Der MD-Trakt muss daher in der Lage sein, diese durch verschiedene Mittel wie Erbrechen, Durchfall oder Immunzerstörung zu neutralisieren oder auszuschließen. Das hilft dabei sicherzustellen, dass die verschiedenen Abteilungen (Darm, Blut, Gehirn usw.) unabhängig voneinander bleiben, um eine mikrobielle Verbreitung und damit eine mögliche generalisierte Infektion oder Toxinausbreitung zu vermeiden. Diese Aufgaben werden dank eines ausgeklügelten Überwachungssystems erfüllt, das eine sorgfältige Kontrolle des Inhalts und der Funktion des MD-Traktes durch das **Nerven- und Immunsystem** beinhaltet. Daher meint der Begriff "Darm-Hirn-Achse" eine deutlich größere Anzahl von Protagonisten, als man auf den ersten Blick vermuten würde. Darüber hinaus ist die Kommunikation zwischen Darm und Gehirn bidirektional (vom Darm zum Gehirn und zurück), was die Komplexität des Systems erhöht. Wir werden danach sehen, wie sie für ein optimales Funktionieren zusammenarbeiten und wie ihre Dysfunktion zu Krankheiten führen kann, einschließlich psychiatrischer und neurologischer Störungen.

1 //////////////// DAS MAGEN-DARM-SYSTEM

Das Magen-Darm-System ist Teil des Verdauungsapparates und bildet einen Kanal, den Verdauungstrakt, der auf der einen Seite durch den Mund und auf der anderen durch den Analkanal abgeschlossen wird. Der Verdauungstrakt besteht aus der Speiseröhre, dem Magen, dem Dünndarm (6 Meter lang beim Erwachsenen), dem Dickdarm oder Kolon und dem Rektum (das mit dem Anus endet). Daneben umfasst der Verdauungsapparat noch weitere Organe, die auf verschiedenen Ebenen zusätzlich an der Verdauung beteiligt sind: die Leber, die Gallenblase, die Bauchspeicheldrüse und die Speicheldrüsen.

Nach der Nahrungsaufnahme gelangen die durch Kauen zerkleinerten Lebensmittel in den Magen, wo sie unter der Wirkung von Salzsäure einen ersten Abbau erfahren. Nach diesem Transit im Magen gelangt der saure Speisebrei (der Chymus) in das Duodenum, den ersten Teil des Dünndarms. Zum einen wird hier die Säure im Speisebrei mit Hilfe von Natron (Natriumhydrogencarbonat) aus der Gallenblase sukzessive wieder neutralisiert. Zum anderen wird er dort unter der Wirkung mehrerer Enzyme (eine Art von "Molekulararbeitern") weiter modifiziert, die das Ganze in zahlreiche

EINE TRANSITZONE...



////////////////////////////////////

chemischen Bestandteile zerlegen. Nährstoffe und Vitamine gelangen dann in den Blutkreislauf, nachdem sie die Darmwand durchquert haben und werden so "absorbiert". Der Chymus durchquert den Dünndarm und der unverdaute Anteil gelangt weiter in den Dickdarm, wo einige letzte Transformationen stattfinden. Die Wasserresorption durch den Organismus führt hier zur Verfestigung der unverdaulichen Masse. Der Abfall landet schließlich zur Eliminierung im Rektum. Der Transit des Chymus entlang des MD-Traktes erfolgt dank der Darmbewegungen, die durch das Nervensystem fein reguliert werden.

... AUS SPEZIALISIERTEN SCHICHTEN

Der Darm bildet eine röhrenförmige Struktur aus einem Innenraum (Lumen, Abbildung 2B), umgeben von einer mehrschichtigen Wand, in der das Nervensystem, das Immunsystem und die Durchblutung in enger Beziehung zu den Darmkomponenten stehen. Die innerste Schicht, die Schleimhaut, ist von einer Schicht (Submukosa) umgeben, die Blutgefäße und lymphatische Gefäße enthält, sowie von Kreis- und Längsmuskeln (Abbildung 2B). In diese Darmwand sind zwei neuronale Netzwerke eingebettet – der so genannte submukosale Plexus und der myenterische Plexus.

I. >>> Die Schleimhaut: ein Weg zum Körper...

Die Schleimhaut ist ein bemerkenswertes Beispiel für die morphologische Anpassung an die physiologische Funktion. Im Dünndarm weist sie Tausende von fingerähnlichen Vorsprüngen auf, die Darmzotten, die in das Lumen ragen (Abb. 2A & 2B). Diese Falten vergrößern die Oberfläche der Darmwand erheblich auf ca. 1,8 Quadratmeter. Die Auskleidung (Epithel genannt), die die Schleimhaut vom Lumen trennt, ist faszinierend dünn: Sie besteht aus einer einzigen Zellschicht (Abb. 3)! Obwohl auf den ersten Blick zerbrechlich, begünstigt eine solche Struktur eine optimale Diffusion von Metaboliten aus dem Darm in den Körper. Tatsächlich liegt das Epithel über einem Netz von Kapillaren, die in Blutgefäßen zusammenlaufen wie kleine Flüsse sich zu großen Flüssen verbinden (Abb. 2B). Diese Struktur ermöglicht die Übertragung von Nährstoffen und Wasser aus dem Darmlumen auf das Blut und vermittelt die Kommunikation zwischen dem Lumen und dem Rest des Körpers. Darüber hinaus befinden sich unter dem Epithel auch Nervenendigungen, Lymphgefäße und Immunzellen, die eine wichtige Rolle spielen, wie wir unten sehen werden.

Ein weiteres Merkmal des Epithels begünstigt zusätzlich den Austausch: Die Membran jeder einzelnen Zelle im Epithel ist mit "Mikrovilli" gesäumt, was die Austauschfläche zwischen Innen- und Außenwelt nochmals erhöht (beim Erwachsenen auf insgesamt ca. 32 Quadratmeter). Es gibt mehrere Kommunikationswege über das Epithel, um die Blutbahn zu erreichen. Moleküle können **Epithelzellen** direkt durchqueren, aber auch zwischen ihnen hindurch diffundieren (Abb. 3). Solche Wege sind jedoch streng überwacht um den Zugang von Substanzen über die Darmwand zu kontrollieren. Jenseits des Epithels können Moleküle dann je nach dem auf Nervenfasern und Immunzellen treffen, oder in den Blutkreislauf gelangen.

Abbildung 2A:

Innere Oberfläche des Darms, bedeckt mit Tausenden von Zotten, die mit der Mikrobiota und dem Lumen in Kontakt sind.

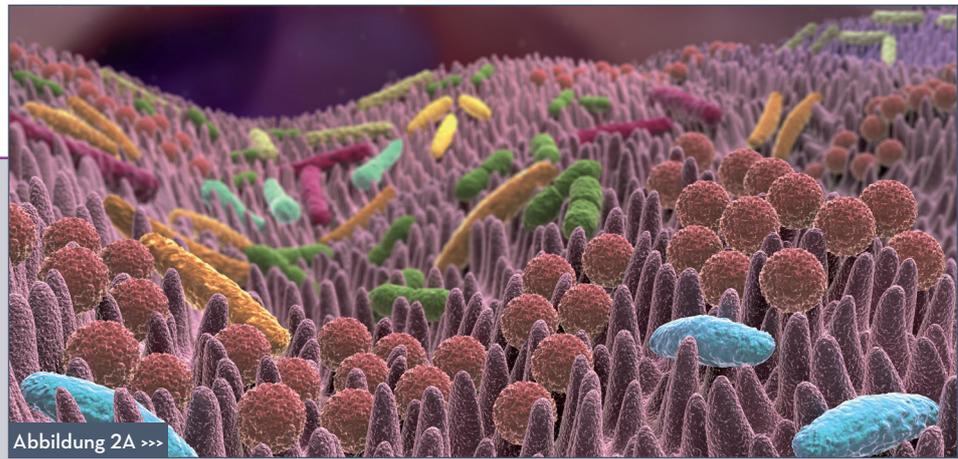


Abbildung 2A >>>

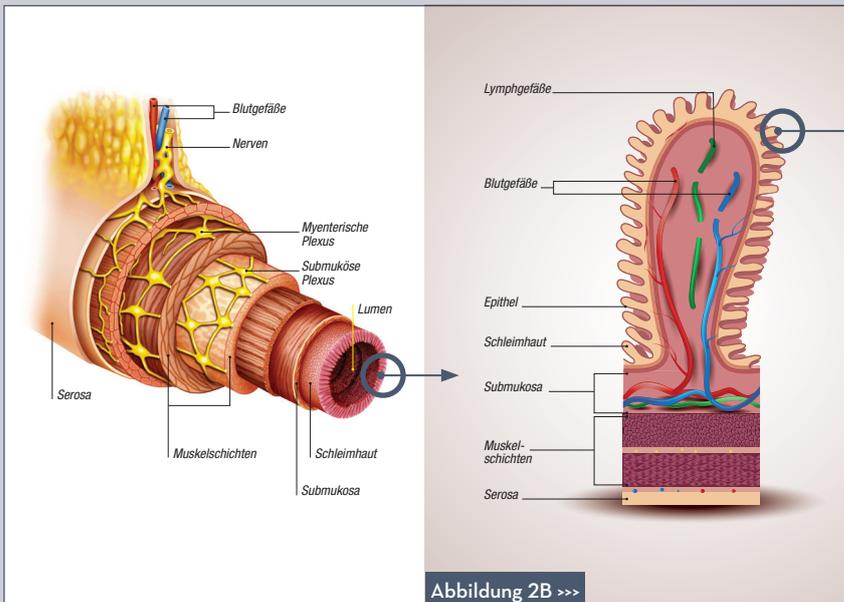


Abbildung 2B >>>

Abbildung 2B:

Diagramm, das einen Querschnitt des Darms (B, links), eine Vergrößerung der Darmwand (B, rechts) und der Innenfläche des Darms zeigt (A).

Die Darmwand, die den Darmhohlraum (Lumen) umgibt, besteht aus verschiedenen Schichten. Die innerste Schicht, die Schleimhaut (rosa), ist umgeben von einer Submukosa (orange), die Blutgefäße und Lymphgefäße enthält, mehreren Muskelschichten (rötlich), die sich zusammenziehen, um eine Peristaltik zu induzieren, und einer äußersten Schicht – der Serosa (gelb), die Schäden durch Reibung mit anderen Organen verhindert. Die Vergrößerung rechts veranschaulicht ein Detail der Darmwand: Im Dünndarm zeigt die Oberfläche der Schleimhaut Tausende von fingerähnlichen Falten, die sich in das Darmlumen erstrecken (ebenfalls in A dargestellt). Die Blutkapillaren der Zotten münden in tieferen Schichten in größere Blutgefäße und transportieren Stoffe aus und in den Darm. Auch die Lymphgefäße dringen in die Zotten ein und stellen die Verbindung zum systemischen Immunsystem (grünliches Gefäß) her. Das Darmnervensystem – der myenterische & submuköse Plexus (gelb) steuert die Muskelkontraktion und ist über extrinsische Nerven (gelb) mit Gehirn und Rückenmark verbunden.

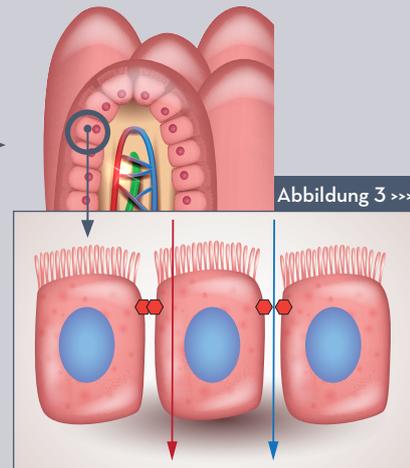


Abbildung 3 >>>

Abbildung 3:

Passagewege durch das Darmepithel. Das Darmepithel besteht aus einer einzigen Zellschicht, deren Membran ebenfalls mehrfach in das Lumen gefaltet ist und jeder Zelle das Aussehen einer Bürste verleiht. Unter gesunden Bedingungen (links) werden die Zellen des Darmepithels durch enge Verbindungen (rote Polygone) "zusammengeklebt". Enge Verbindungen ermöglichen den Durchgang von Wasser und kleinen Molekülen (blauer Pfeil), verhindern aber den Durchgang von großen Molekülen und Krankheitserregern in die interzellulären Räume. Der rote Pfeil veranschaulicht den Weg einiger Moleküle über Epithelzellen.

////////////////////////////////////

II. >>> ... aber auch eine effiziente Barriere!

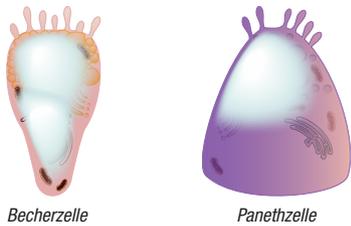
Eine wichtige Funktion des Epithels besteht darin, eine optimale Schnittstelle zwischen den einzelnen Körperteilen zu bilden. Das Darmepithel ist die am stärksten exponierte Schicht, insbesondere bei lebensmittelbedingten **Antigenen** und Darmbakterien einschließlich Krankheitserregern, die im Darmlumen vorhanden sind. Dieses Epithel hat sich daher zu einer echten selektiven Barriere entwickelt, die einen übermäßigen Kontakt mit schädlichen Substanzen und unerwünschten Immunreaktionen verhindert. Dieses System wird durch eine ausgeklügelte Organisation erreicht, die die verschiedenen Abteilungen (Mikrobiota, Blut, Neurone) getrennt hält. Erstens werden die Zellen, die die Mehrheit der Epithelauskleidung ausmachen (die Enterozyten), durch "enge Verbindungen" miteinander verklebt. Wie ein Zement dichten diese engen Verbindungen die interzellulären Räume zwischen benachbarten Epithelzellen ab und verhindern so das Übertreten großer Moleküle oder die Verbreitung von Bakterien auf der anderen Seite des Epithels (siehe Abb. 3). Zweitens ist die Oberfläche des Epithels von einem dicken Schleim bedeckt, der verhindert, dass Bakterien diese Austauschoberfläche erreichen. Der Schleim wird von einigen spezialisierten Zellen im Epithel abgesondert (Abb. 4) und wird im Schnitt ca. einmal pro Stunde erneuert. Schließlich haben sich einige Darmzellen auf die Verteidigung gegen Eindringlinge und Toxine spezialisiert und gelten als Teil des Immunsystems, wie wir später noch sehen werden.

2 //////////////// DAS IMMUNSYSTEM**EIN SYSTEM, DASS
AN DIE SPEZIFISCHEN
EIGENSCHAFTEN
DER ORGANE
ANGEPASST IST...**

Das Immunsystem ist auf die Identifizierung und die Zerstörung von Krankheitserregern, von Toxinen und Krebszellen spezialisiert. Es besteht aus Immunzellen, die die Umwelt auf der Suche nach Eindringlingen überwachen und schädliche Elemente wie pathogene Bakterien oder Viren zerstören. Zu den Immunzellen gehören die weißen Blutkörperchen (Leukozyten), die im ganzen Körper zirkulieren, aber auch spezialisierte Zellen, die an strategischen Stellen wie beispielsweise im Darmepithel verstreut sind.

Die weißen Blutkörperchen bewegen sich zwischen verschiedenen Abteilungen, dem Blut, dem Lymphsystem und den Geweben, wie z.B. den Muskeln, hin und her. Dort überwachen sie ihre Umgebung auf der Suche nach Eindringlingen. Im Falle eines unerwünschten Ereignisses – zum Beispiel einer Verletzung, bei der einige Krankheitserreger in das verletzte Gewebe eindringen – können zwei Komponenten des Immunsystems ins Spiel kommen. Erstens wandern einige weiße Blutkörperchen des **angeborenen** Immunsystems an den verletzten Ort und setzen Entzündungsmoleküle frei, die als "Alarmsirenen" fungieren. Dadurch wird die Läsion anderen Immunzellen mitgeteilt, um sie an die richtige Stelle zu leiten und die Wunde zu reinigen und zu heilen. Durch die Funktion als Alarmsirene ist die Entzündung ein wesentlicher Bestandteil der Immunüberwachung und der Wirtsabwehr. Zellen des angeborenen Immunsystems – wie Makrophagen – sind mit speziellen Rezeptoren ausgestattet, die es ihnen ermöglichen, Krankheitserreger zu erkennen, dank einiger molekularer Merkmale, die vielen Mikroben gemeinsam

WORAUF SICH
DIE DARM-HIRN-ACHSE BEZIEHT?



////////////////////////////////////

Es gibt mehrere Arten von Immunzellen, die zwischen den Epithelzellen verstreut liegen und eine eigene Abwehrfunktion entwickelt haben. Dazu gehören die **Becherzellen** – die Antikörper (IgA) und Schleim bilden und ins Lumen freisetzen, **Paneth-Zellen**, die antimikrobielle Produkte absondern und **M-Zellen**, die intakte Bakterien über das Epithel zum Immunsystem unterhalb der Darmwand transportieren können (Abb. 4).

Die GALT-Follikel liegen knapp unter dem Epithel, unter flachen Zonen der Darmwand, ohne Zotten. Hier befinden sich typischerweise die oben genannten M-Zellen und nehmen Bakterien auf, um sie auf die andere Seite zu transportieren. Im Epithel des GALT gibt es nur sehr wenige Becherzellen. Deshalb ist die Schleimschicht dort sehr dünn, was den Kontakt der M-Zellen mit Krankheitserregern erleichtert. Es gibt auch einige "klassische" Immunzellen, die einen Fühler durch das Epithel stecken, um das Lumen auf der anderen Seite zu überwachen. Der GALT erhält daher Antigene direkt von der Schleimhautoberfläche über das Darmepithel. Im Falle eines unerwünschten Ereignisses (z.B. einer Infektion) wird das Immunsystem aktiviert und kann eine Entzündung auslösen. Dann kommt es zu einigen Veränderungen wie z.B. zu einer reduzierten Schleimschichtdicke über dem Darmepithel. Damit wird der Zugang zu den Nervenendigungen in der Nähe der Entzündungsstelle erleichtert und das Gehirn über das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses informiert.

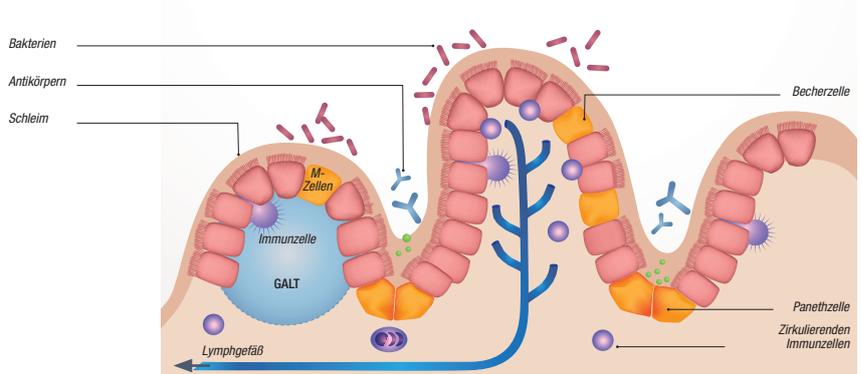


Abbildung 4 >>>

Dieses Diagramm veranschaulicht die verschiedenen Eigenschaften, die den Körper vor Infektionen aus dem Darm schützen. Eine einzige Zellschicht, das Darmepithel, trennt das Lumen vom Rest der Darmwand. Wichtig ist, dass eine effiziente Barriere das Eindringen von Bakterien und anderen Stoffen in den Rest des Körpers verhindert. Diese Barriere besteht aus einem dicken Schleim, der von spezialisierten Zellen des Epithels, den Becherzellen (lila), – antimikrobiellen Molekülen – die von Panethzellen (orange) freigesetzt werden – und aus engen Verbindungen, die Epithelzellen "verkleben" (siehe auch Abb. 3). Darüber hinaus gibt es spezielle Bereiche, in denen einige Zellen ohne Mikrovilli (die M-Zellen, rot) Bakterien im Lumen aufnehmen und auf die andere Seite zu den Immunzellen des GALT transportieren. Diese Bereiche sind frei von Becherzellen, so dass die Schleimschicht viel dünner ist als in angrenzenden Bereichen (hier aus Gründen der Einfachheit nicht dargestellt). Die Aktivierung des nachgelagerten Immunsystems führt zur Freisetzung von Antikörpern, die die Mikroben unter Kontrolle halten.

KASTEN 1

**VERBINDUNG DES DARMS
MIT DEM GEHIRN:
DIE ANDERE SEITE
DER MEDALLIE...**

Die neuronale Aktivität zielt darauf ab, Informationen zu übertragen. Dies können Eingangsinformation –d.h. Empfindungen sein oder Ausgangsinformationen, wie z.B. Befehle an die Muskeln. Aber auch sehr ausgeklügelte und komplexe Informationen können durch neuronale Signale vermittelt werden wie Kognition, Emotionen und Erinnerungen an vergangene Erlebnisse (Gedächtnisinhalte). So kann sich die neuronale Dysfunktion als Gefühlsverlust, Lähmung oder gestörte Gedanken wie Traurigkeit, Euphorie oder Depression ausdrücken, je nachdem, welche Netzwerke gestört sind. Das Auftreten von Verbindungen zwischen der ENS und dem ZNS stellte zweifellos einen Fortschritt in evolutionärer Hinsicht dar, da es Möglichkeiten zur Feinabstimmung der Verdauungsaktivität einführte. Dennoch könnte es die Büchse der Pandora geöffnet haben, da mehr Zugangswege geschaffen wurden, die anfällig sind für einen Angriff auf das Gehirn durch Akteure aus dem Darm...

////////////////////////////////////

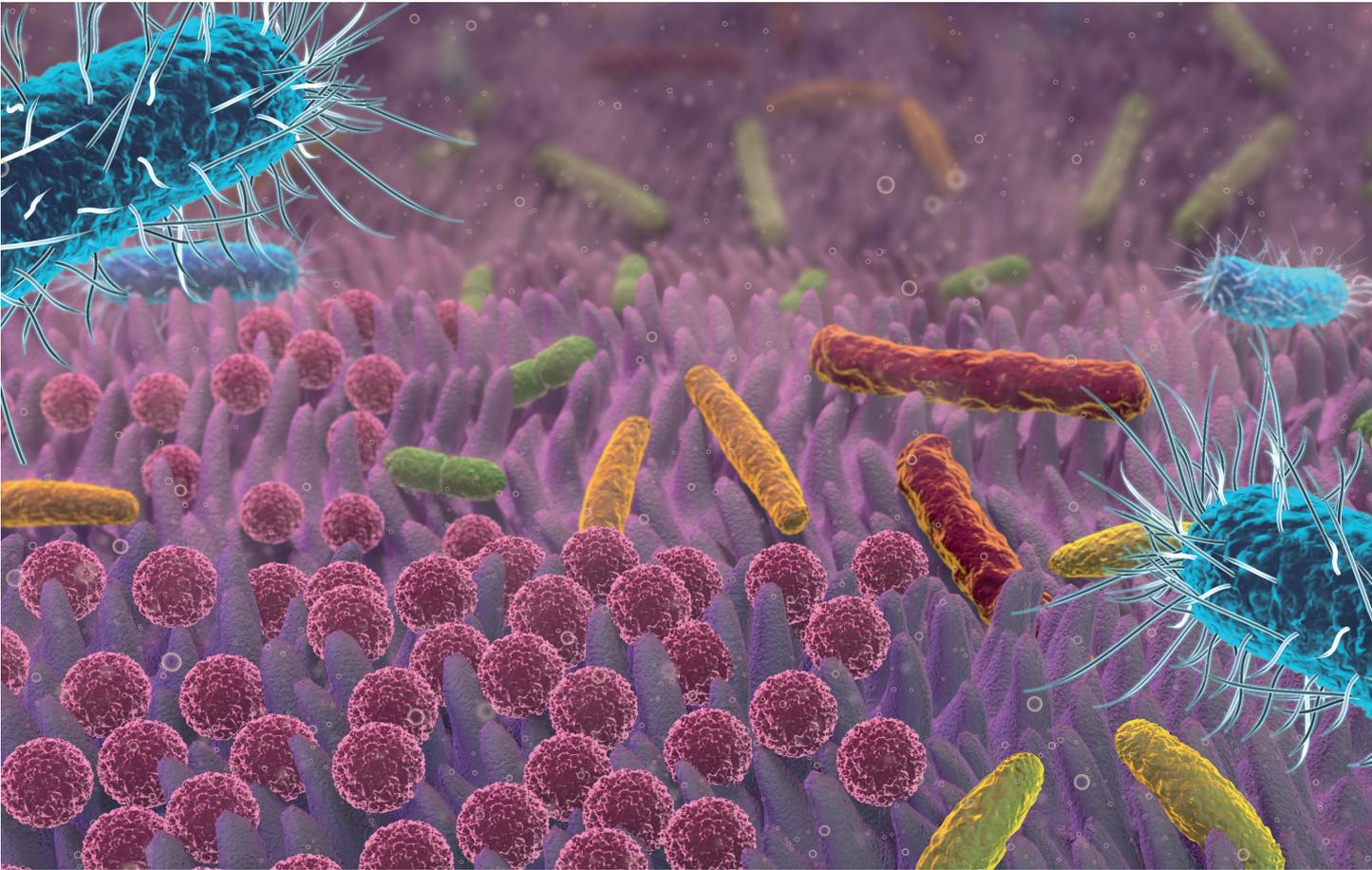
Das autonome Nervensystem wird in eine "sympathische" Komponente, eine "parasympathische" Komponente und das bereits erwähnte "enterische" Nervensystem unterteilt (Abb. 5). Die sympathischen und parasympathischen Nerven bilden die Hauptverbindung zwischen Gehirn/Rückenmark und dem lokalen Darmnervensystem. Daneben gibt es aber auch einige direkte Verbindungen zwischen Gehirn und Darmwand. Grob gesagt spielen die Nerven des sympathischen und parasympathischen Systems entgegengesetzte Rollen. Das sympathische System wird oft mit einem "Beschleuniger" verglichen: Es ist verantwortlich für die Erhöhung der Herzfrequenz, die wenige Sekunden nach einem ängstlichen oder stressigen Ereignis auftritt. Im Gegensatz dazu, spielen die parasympathischen Nerven eher eine "bremsende" Rolle (z. B. Senkung der Herzfrequenz). Der vielleicht berühmteste parasympathische Nerv ist der Vagusnerv, der viele Organe, darunter Herz, Lunge, Magen, aber auch den Dünndarm und große Teile des Dickdarms versorgt.

Wie Drähte in einem elektrischen Kabel bestehen die Nerven aus einer Gruppe von Fasern – den Axonen – dem Ausgang von Neuronen. Die meisten Nerven enthalten Fasern entgegengesetzter Polarität: Innerhalb dieser Nerven gibt es also Informationsflüsse in beide Richtungen. Dies ist auch der Fall beim "Vagus"-Nerv, wobei es sich bei ca. 80% der Axone um sensorische Fasern in aufsteigender Richtung handelt. Nur ca. 20% sind motorische Fasern. Dies deutet darauf hin, dass die meisten Informationen, die durch diesen Nerv geleitet werden, vom Darm zum Gehirn fließen. Diese Leitung übermittelt Übelkeits- oder Sättigungsempfindungen und kann das Gehirn über die Aufnahme von Giften informieren. Einige der Signale, die das Gehirn vom Vagusnerv empfängt, lösen Gehirnreflexe aus, die dann vom gleichen Nerv in die entgegengesetzte Richtung zurückgeleitet werden, um beispielsweise die Mobilität der Speiseröhre oder des Magens zu regulieren um Erbrechen oder andere Reflexe zu verursachen.

II. >>> **Neurone sind erregbare Zellen, falls die Chemie stimmt**

Unter mikroskopischen Gesichtspunkten besteht das Nervengewebe aus einer Mischung von Neuronen und nicht-neuronalen Zellen. Ein Neuron kann in Bezug auf die Mikroanatomie mit einem Baum verglichen werden. Sie empfängt Botschaften auf der Ebene ihrer Dendriten (die Zweige des Baumes): Diese Reize sind entweder physikalisch (z.B. Licht, Berührung oder Schallwelle) oder chemisch in Form von Substanzen, die als "Neurotransmitter" bezeichnet werden und Informationen zwischen Neuronen übertragen. Diese Reize werden in elektrische Aktivität umgewandelt, die von stromaufwärts nach stromabwärts wandern. Die elektrische Aktivität erreicht zunächst den Zellkörper, der alle eingehenden Informationen aus den vielen Dendriten integriert. Elektrische Signale, die aus Dendriten im Zellkörper ankommen können erregend oder hemmend sein. Falls die Erregung überwiegt, schickt der Zellkörper seinerseits durch das Axon (der Stamm des Baumes) ein elektrisches Signal zu seinen Enden, den Wurzeln des Baumes. Dort gibt es jeweils Anschlüsse zu benachbarten Neuronen, die als Synapsen bezeichnet werden. Wenn das elektrische Signal die Anschlüsse erreicht, wird in der Synapse ein chemischer Botenstoff abgegeben (ein Neurotransmitter), der mit

§2 WORAUF SICH DIE DARM-HIRN-ACHSE BEZIEHT?



////////////////////////////////////

- sowohl qualitativ als auch quantitativ - und bildet daher einen individuellen **Enterotyp**. Nur etwa die Hälfte der Arten sind gleich zwischen zwei Individuen, und nur 15 bis 20 Arten, sind allen Menschen gemeinsam. Allerdings von den insgesamt 50 verschiedenen existierenden Bakterienstämmen (Phyla) dominieren nur vier Stämme die menschliche Darmflora. Dies sind die Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria und Actinobacteria (letztere beinhalten die berühmte Gattung der "Bifidobacteria"). Dennoch variieren die jeweiligen Proportionen von Individuum zu Individuum sehr stark. So hat eine Studie im Rahmen des Projekts humanes Mikrobiom gezeigt, dass sich der Anteil von Firmicutes je nach Individuum von 90 % auf weniger als 10 % ändert, während der Anteil von Bacteroidetes umgekehrt proportional variiert. Weiterhin hat sich gezeigt, dass die Ernährung die Zusammensetzung der Mikrobiota signifikant beeinflusst: So wurde berichtet, dass Fett mit einer Abnahme von Firmicutes und Proteobacteria verbunden ist sowie einer Zunahme von Bacteroidetes und Actinobacteria. Darüber hinaus wurde bei ländlichen Afrikanern mit faserreicher Ernährung eine deutlich höhere Artenvielfalt von Bakterien beschrieben. Auch wenn sie nicht als Organismen eingestuft werden, sind Viren - entweder mit Wirtszellen oder mit Bakterien assoziiert - innerhalb der Darmflora sehr zahlreich. Sie können das genetische Erbe (siehe Anhang 2) der Darmbakterien verändern und erhöhen dadurch weiter die Diversität.



Die große Biodiversität im Darmmikrobiom spiegelt sich auf genetischer Ebene wider. So kodiert die Darmflora beim Menschen für mehr als 3,3 Millionen Gene⁽¹⁾, mehr als das 150-fache der Anzahl der vom menschlichen Genom kodierten Gene! Dieses Verhältnis spiegelt zweifellos die komplexe Rolle der Darmflora bei vielen physiologischen Prozessen des Menschen wider.

II. >>> ... und geografische Spezialisierungen

So wie das Darm-Mikrobiom von Person zu Person variiert, geschieht dies auch von einer Darmregion zur nächsten innerhalb eines Individuums. Die Zusammensetzung der Bakterien unterscheidet sich je nach betrachtetem Abschnitt des Magen-Darm-Traktes. Während im Mund etwa 700 Bakterienarten identifiziert wurden, wurden 95 davon in der Speiseröhre nachgewiesen. Auch die Dichte ist je nach Darmbereich sehr unterschiedlich. Der Magen enthält nur 100 bis 10 000 Bakterienzellen pro Gramm Inhalt, bedingt durch seinen sehr hohen Säuregehalt sowie durch peristaltische Bewegungen. Diese Bakterienpopulation steigt durch den Dünndarm von ca. 1 Million (Richtung Magen) auf ca. 1 Milliarde (Richtung Dickdarm) pro Gramm Darminhalt an. Dieser Anstieg hängt mit der langsameren Peristaltik und dem freundlicheren pH-Wert zusammen. Schließlich kann die Bakteriendichte am Ende des Dickdarms auf bis zu 100 Milliarden Zellen (100 000 000 000) pro Gramm Stuhlgang ansteigen....

III. >>> Entwicklung und Anpassung des Mikrobioms an Lebensumstände

Es wird seit langem angenommen, dass das biologische Milieu des Fötus in der Gebärmutter der Mutter steril ist und dass die Besiedlung des Menschen durch Bakterien bei der Geburt stattfindet (in Kontakt mit der Vaginalflora während der natürlichen Geburt oder mit Umweltmikroorganismen nach einem Kaiserschnitt). Nach der Geburt nimmt die Vielfalt der im Säuglingsmikrobiom vertretenen Arten stetig zu. Mit der Zeit begegnet der Einzelne vielen neuen Bakterientypen. Die Zunahme der Darmgröße und die Zunahme von ökologischen Nischen im Darm fördern die individuelle Vielfalt.

Im Laufe der Jahrhunderte haben sich die Mikroorganismen, die den Magen-Darm-Kanal auskleiden, mit ihrem Wirt zusammen weiterentwickelt. Die Eigenschaften des Magen-Darm-Milieus (optimale Temperatur, Nährstoffversorgung) begünstigten die ansässigen Mikroben. Die einzelligen Lebensformen der Mikrobiota haben eine für beide Seiten vorteilhafte Beziehung zu den mehrzelligen Organismen aufgebaut, die sie beherbergten. So unterschiedliche Faktoren wie die Einführung von fester Nahrung, Krankheiten oder der Konsum von Antibiotika (die einen Teil dieser Darmflora beeinflussen können) verändern das relative Verhältnis der im Darm vorhandenen Bakterienarten. So findet man bei Menschen, die mehr faser- und ballaststoffreiche Nahrung zu sich nehmen eine größere Anzahl verschiedener Bakterienarten. Einseitige Fett- und Zuckerhaltige Nahrung korreliert dagegen mit Bakterienarmut im Darm. Last but not least erfährt das Mikrobiom altersbedingte Veränderungen in der Zusammensetzung und Vielfalt. Wichtig ist, dass diese Veränderungen mit der Gesundheit bei älteren Menschen korreliert sind: Eine Abnahme der mikrobiellen Vielfalt korreliert mit ungesundem Altern,

(1)

Siehe Anhang 2 auf Seite 46 für eine Definition des genetischen Codes.

////////////////////////////////////

parallel zu einer Abnahme der Immunkfunktion. Mikrobielle **Dysbiose** bezieht sich auf "Ungleichgewichte" in der Zusammensetzung der Darmflora: z.B. Arten, die normalerweise dominant sind, nehmen an Anteil ab und werden von anderen Arten übertroffen.

IV. >>> **Mikrobiota Verdauung für uns...**

Der Verdauungsprozess besteht darin, komplexe Substrate (Zucker, Proteine, Fette) zu kleineren Molekülen abzubauen, die dann im Blut absorbiert werden und an verschiedenen chemischen Reaktionen teilnehmen, die dem Körper Energie zuführen. Darmbakterien sind ein wesentliches Element dieses Prozesses. Strukturell bestehen komplexe Zucker aus Ketten von Einfachzuckern, die chemisch miteinander verbunden sind. Wie Perlen, die in einer Halskette zusammengesetzt sind, werden komplexe Zucker aus wenigen (< 10) bis vielen (>10) Einheiten (den Perlen) aus Einfachzucker hergestellt. Einige Beispiele für Einfachzucker (die einzelnen Perlen) sind Glukose, Fruktose oder Galaktose: Sie benötigen keinen chemischen Abbau vor der Aufnahme im Blut. Komplexe Zucker aus der Zusammensetzung von 2 Einfachzuckern müssen dagegen vor der Absorption in ihren Bausteine zerlegt werden (wie eine Kette in einzelne Perlen). Dies ist zum Beispiel bei der Fall bei dem Tafelzucker Saccharose (aus dem Paar Glukose- Fruktose) und bei dem Milchzucker Laktose (Glukose-Galaktose).

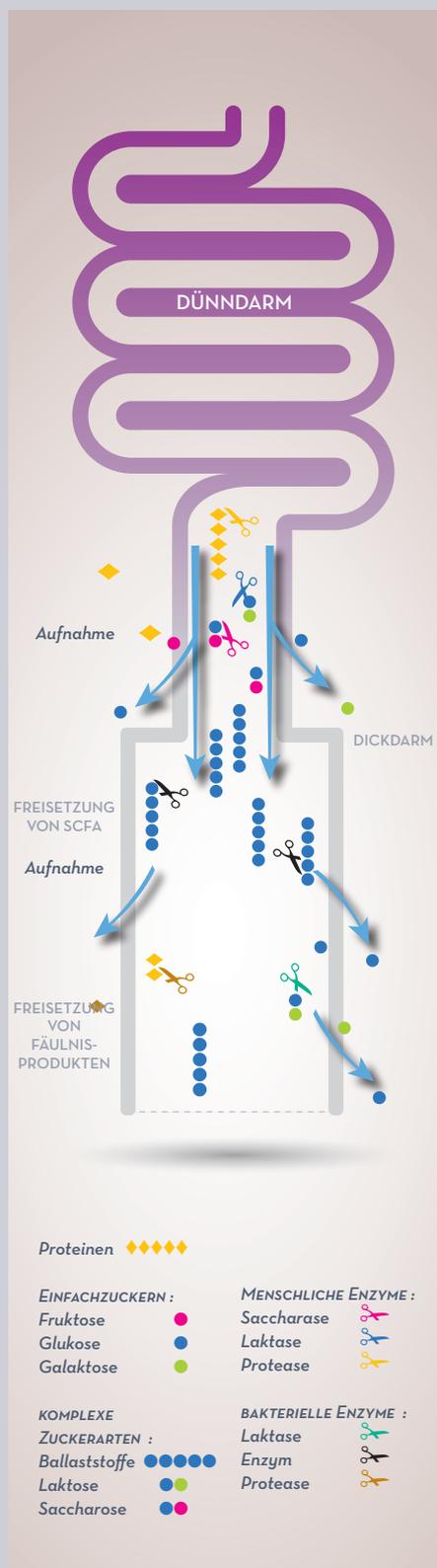
Die meisten chemischen Reaktionen in lebenden Zellen werden von Molekülen durchgeführt, die auf eine bestimmte Aufgabe hochspezialisiert sind. Diese Moleküle werden von jeder lebenden Zelle hergestellt, die die entsprechenden genetischen Informationen für ihre Herstellung trägt. Analog dazu ist jede Zelle, die über die richtigen Anweisungen verfügt, in der Lage, das entsprechende Produkt (das Enzym) nach Lesen der Anleitung herzustellen. Der Abbau von Saccharose zu Glukose und Fruktose erfolgt also durch ein spezifisches Enzym namens "Saccharase", das wie eine Schere wirkt. Der Abbau von Laktose erfordert das Laktase-Enzym (siehe Anhang 3 Seite 48).

Ein erster Teil des Verdauungsprozesses von komplexen Zuckern findet im Dünndarm statt, wo einige Enzyme – vom Wirt hergestellt – zum Einsatz kommen. Die bei diesem Abbau entstehenden Einfachzucker werden vom Blut aufgenommen und an die verschiedenen Organe verteilt. Einige komplexe Zucker, sind jedoch von ihrem menschlichen Wirt, dem die notwendigen Enzyme fehlen, nicht verdaulich und werden deshalb „Ballaststoffe“ genannt. So setzen die Ballaststoffe ihre Reise entlang des Darms fort, bis sie den Dickdarm erreichen. Dort werden sie von Bakterienpopulationen abgebaut und fermentiert, die über die notwendigen Enzyme verfügen, um diese Aufgabe zu erfüllen. So werden die an der Verdauung komplexer Zucker beteiligten Enzyme fast ausschließlich von Darmbakterien produziert, die in dieser symbiotischen Beziehung eine Energiequelle gefunden haben.

Die Untersuchung von weniger als 200 bakteriellen Genomen hat es ermöglicht, die Existenz von 10000 Enzymen nachzuweisen, die an der Verdauung von Zucker beteiligt sind, und es wird geschätzt, dass ein Mikrobiom aus 1 000 Arten für nicht weniger als 56 000 Enzyme "kodieren" (herstellen) könnte! Im Vergleich dazu

Abbildung 6:

Die Verdauung von Zuckern (Kreisen) und Proteinen (orangenen Rhomben) durch menschliche und bakterielle Enzyme. Einige komplexe Zuckerarten wie die Tafelzuckersaccharose (Glukose und Fruktose bzw. blaue und rosa Kreise) werden durch das im Dünndarm vorhandene menschliche Enzym Saccharase (rosa Schere) abgebaut. Die daraus resultierenden Einfachzucker Glukose und Fruktose werden in Blutgefäßen auf der anderen Seite der Darmwand absorbiert (gekrümmte blaue Pfeile). Einige andere komplexe Zucker – die Ballaststoffe – (lange lilafarbene Ketten) können jedoch im Dünndarm nicht abgebaut werden, da der Mensch nicht die notwendigen Enzyme herstellt. Sie folgen ihrer Reise in den Dickdarm, wo sie dann durch bakterielle Enzyme (schwarze Schere) abgebaut werden: Dieser Fermentationsprozess produziert – unter anderem – einige SCFAs, die dann im Blut aufgenommen werden. Die komplexe Zuckerlaktose, die aus dem Zusammenbau von Glukose (blau) und Galaktose (grün) besteht, wird durch die menschliche Laktase (blaue Schere) abgebaut, die im Alter von 0 bis 2 Jahren entsteht. Die Mehrheit der Menschen stellt nach diesem Alter jedoch keine Laktase mehr her: Die Laktose wandert dann in den Dickdarm, wo sie durch Bakterienenzyme abgebaut wird (siehe Anhang 3). Proteine (orangefarbene Rauten) werden auch durch menschliche Enzyme (orangefarbene Schere) im Dünndarm abgebaut. Ein Teil dieser – abgebauten – Proteine oder ihrer Abbauprodukte gelangt in den Dickdarm, wo sie von bakteriellen Enzymen (braune Schere) verstoffwechselt werden. Bei diesem Fermentationsprozess entstehen jedoch fäulnisregende Metaboliten, von denen einige giftig sein können (braune Rauten).



///////

kodiert das menschliche Genom nur für 8 bis 17 dieser Enzyme, deren Verdauungskapazität auf Stärke, Saccharose und Laktose beschränkt ist. Und auch im letzteren Fall nimmt die Laktase – das Enzym, das die Laktose verdaut – nach dem Abstillen allmählich ab, bis sie schließlich verschwindet. Dies veranschaulicht nicht nur die Grenzen der vom menschlichen Genom kodierten Verdauungsenzyme, sondern könnte auch das in einem Teil der Bevölkerung beobachtete Phänomen der Laktoseintoleranz (siehe Anhang 3 S. 48) erklären.

Beim Menschen deckt die Verdauung von Substraten, die nicht vom Wirt verstoffwechselt werden sondern durch das Mikrobiom bis zu 10% des Energiebedarfs. Die Fermentation von komplexen Zuckern führt zur Herstellung mehrerer Stoffwechselprodukte, darunter sogenannte "Kurzkettenige Fettsäuren" (engl. Short Chain Fatty Acids, SCFAs). Diese SCFAs werden im Darm hergestellt und absorbiert: Wir werden sehen, dass sie eine Schlüsselrolle im Dialog zwischen Darm und Gehirn spielen.

Eine weitere Aufgabe des im Dickdarm vorkommenden Mikrobioms ist die Fermentation (Verwesung) der Proteine, die sich dem Abbau im Dünndarm widersetzt haben. Wie Zucker können Proteine mit einer (anderen Art von) Halskette verglichen werden, die zu kleineren Einheiten verdaut werden (die Perlen, siehe orangefarbene Rauten in Abbildung 6). Die chemische Umwandlung dieser "Perlen" durch Bakterien bewirkt die Freisetzung von Fäulnisprodukten. Im Gegensatz zur Zuckerfermentation kann die mikrobielle Verarbeitung von Nahrungsproteinen (und Fetten) im Dickdarm jedoch zur Bildung von potenziell toxischen Metaboliten führen. Einige Bakterien zeigen eher ein "fäulnisertes" Profil, während andere als förderlich für die Vergärung von Zucker angesehen werden.

V. >>> ... und schützen uns vor Krankheitserregern.

Interessanterweise schützen Bakterien auch im normalen Darm den Wirt vor enterischen Krankheitserregern: Sie sezernieren beispielsweise antimikrobielle Moleküle, konkurrieren um die Adhäsion an das Darmepithel und fördern die Schleimsekretion, die die Einwanderung von Bakterien aus dem Darmlumen in den Blutkreislauf verhindert. Eine wichtige Konsequenz daraus ist, dass eine Veränderung der natürlichen Zusammensetzung der Darmflora - Darm-Dysbiose - möglicherweise Darminfektionen begünstigen. Solche Effekte sind tatsächlich dokumentiert. Die natürliche Darmflora spielt daher wahrscheinlich eine wichtige Rolle in unserem Alltag, um uns vor Infektionserregern zu schützen. Eine faserhaltige, ballaststoffreiche Ernährung fördert dabei besonders das Wachstum solcher Wirts-freundlichen Bakterienarten.

Im Jahr 2018 haben einige Forscher diese Eigenschaft genutzt, um ein gefährliches Bakterium in einen "probiotischen Impfstoff" zu verwandeln. Sie haben Vibrio Cholerae, die Bakterien, die eine schnell tödliche Durchfallerkrankung auslösen, gentechnisch verändert. Bei der Verabreichung im Verdauungssystem entwickelten die neuen Bakterien innerhalb eines Tages einen Immunschutz gegen Cholera, eine Verzögerung, die mit der Produktion von Antikörpern nicht vereinbar ist (was einige Tage dauert). Basierend auf der natürlichen Konkurrenz zwischen Darmbakterien konnten die Forscher so die Darmkolonisation durch den echten Erreger verhindern.

////////////////////////////////////

Die Existenz von Magen-Darm-Problemen, d.h. Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall, Verstopfung, etc. – die gerne parallel zu psychiatrischen und neurologischen Störungen auftreten, hat bei den Forschern ein erneutes Interesse geweckt und einige Beobachtungen aus früheren Jahrhunderten wieder in den Fokus gebracht. Verdauungsprobleme beobachtet man bei Patienten mit ganz unterschiedlichen Erkrankungen wie z.B. Autismus, Schizophrenie, Depression, Angst und Multipler Sklerose. Da wir wissen, dass die "guten" Bakterien helfen die "schlechten" zu bekämpfen, haben Forscher nach der Existenz von Dysbiose und/oder Infektionen bei diesen Erkrankungen gesucht. Die jüngsten technischen Fortschritte haben es ermöglicht, die Zusammensetzung der Darmflora abzuschätzen und das Vorhandensein von zumindest Dysbiose – oder sogar Darminfektionen – bei vielen dieser Krankheiten, einschließlich Alzheimer und Parkinson, nachzuweisen. Lassen Sie uns die Verbindungen betrachten, die zwischen Darmmikroben und Fehlfunktionen des Gehirns beobachtet wurden, bevor wir die Gründe dafür analysieren...

A – DIE FALSCHEN KEIME? DYSBIOSE & INFEKTIONEN BEI...

1 /////////////// AUTISM

Viele Kinder mit ASS leiden 3 bis 4 mal häufiger als gesunde Kinder unter Magen-Darm-Problemen wie Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall und Verstopfung. Mehrere Studien haben eine Dysbiose der Darmmikrobiota bei autistischen Menschen festgestellt, wie z.B. eine Zunahme der pathogenen Clostridienarten bei einigen autistischen Patienten. Interessanterweise haben einige Forscher 2017 nach der Transplantationstherapie von Mikrobiota bei autistischen Kindern auch über eine positive Wirkung auf die Symptome des Autismus berichtet.

Stress, Infektionen und Antibiotika – die alle in der Lage sind, Darm-Mikrobiota zu beeinflussen – stellen während der Schwangerschaft erhebliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Autismus bei werdenden Kindern dar. Es wurde auch vermutet, dass eine mütterliche Virusinfektion Autismus zur Folge haben kann. Eine sehr aktuelle Studie (2019), die 1.800.000 Patienten zwischen ihrer Geburt bis zum Alter von 41 Jahren verfolgte, berichtete von einem Risikoanstieg von 1,8 für Autismus (und 1,3 für Depressionen), wenn die schwangeren Mütter einer schweren Infektion oder Harnwegsinfektion ausgesetzt waren. Dennoch bedeutet Korrelation nicht Kausalität¹², und die Gründe für den Zusammenhang zwischen Darm-Mikrobiota und Autismus bleiben unklar. Wir werden jedoch sehen, dass einige Hypothesen aufgestellt wurden, um zu erklären, wie das Mikrobiom die Entwicklung des Gehirns beeinflussen könnte.

AUTISM

oder ASS (Autismus-Spektrum-Störung) ist eine Neuroentwicklungsstörung. Entwicklungsstörungen werden deshalb so genannt, weil sie sich auf Syndrome beziehen, bei denen eine abnormale Gehirnentwicklung entweder während des pränatalen Lebens oder in einem frühen Alter auftritt. Typischerweise wird Autismus in den ersten 2 Jahren des Lebens diagnostiziert und zeichnet sich durch eine Schwierigkeit der Kommunikation und Interaktion mit anderen sowie durch stereotype sich ständig wiederholende Verhaltensmuster aus. Obwohl es ein Spektrum gemeinsamer Anzeichen unter den von dieser Erkrankung betroffenen Personen gibt, sind die klinischen Präsentationen von Autismus heterogen und weisen unterschiedlich starke Störungen der intellektuellen und verbalen Fähigkeiten auf.

(12)

Weitere Informationen zur Blut-Hirn-Schranke finden Sie in unserer öffentlichen Broschüre "Umweltverschmutzung und Hirnerkrankungen: Aktuelle Erkenntnisse".

(.../... S. 29)

Die Krankheit verläuft anfallsartig, kann aber auch dazu führen, dass die Nerven dauerhaft beschädigt werden. MS ist gekennzeichnet durch eine abnormale Infiltration von Immunzellen¹³, die in das Gehirn eindringen und unerwünschte Entzündungsreaktionen auslösen, während Antikörper im Liquor der Großhirnrinde (Bad im Gehirn) von Patienten gefunden werden. Es handelt sich hier unter anderem um Antikörper, die gegen die körpereigenen Myelinscheiden der Nervenfasern gerichtet sind. Es gibt keine Heilung für Multiple Sklerose. Behandlungen können jedoch helfen, die Genesung von Anfällen zu verbessern, den Verlauf der Erkrankung zu verändern und einige Symptome zu mildern. Ziel solcher Behandlungen ist es, das Eindringen von Immunzellen in das Gehirn zu verhindern.

SCHIZOPHRENIE

ist eine psychotische Störung, die die Art und Weise beeinflusst, wie eine Person denkt, fühlt und handelt. Es handelt sich um eine früh einsetzende mentale Dysfunktion, die typischerweise zwischen 16 und 25 Jahren auftritt. Wie der Autismus ist auch die Schizophrenie eine heterogene Erkrankung mit einem breiten Spektrum an klinischen Symptomen und Ursachen. Im Gehirn wurde das Vorhandensein von Fehlentwicklungen nachgewiesen. Auch wenn sich die Schizophrenie im Allgemeinen deutlich später entwickelt als der Autismus, wurden in der ersten wie in der zweiten Phase "atypische" Muster der Gehirnvernetzung beobachtet, die durch eine abnormale Neuroentwicklung entstehen könnten.

4 //////////// SCHIZOPHRENIA SIND DARMINFEKTIONEN EINE ZEITBOMBE FÜR DAS GEHIRN?

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine latente mütterliche Infektion mit dem protozoischen *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmose) mit einem höheren Risiko für Schizophrenie beim Menschen verbunden ist, zumindest in einer Teilmenge von Fällen. Die Toxoplasmose ist eine vielschichtige Krankheit, die ganz ohne Symptome aber auch tödlich verlaufen kann (abhängig von der Immunität des Einzelnen). Verursacht wird sie durch den Infektionserreger *T. gondii*, der sich nur in Katzen vermehren kann, aber die meisten Arten von Säugetieren und Vögeln infizieren kann. Beim Menschen treten 2 Hauptinfektionsformen auf: *vererbt* – von der Mutter auf den Fötus übertragen; und *erworben* – meist über den Verdauungstrakt durch Einnahme von rohem Fleisch, kontaminiertem Wasser oder durch versehentlichen Kontakt mit Katzenkot. Sobald *T. gondii* Parasiten in den Darm eindringen, verbreiten sie sich schnell über alle Organe des Körpers, einschließlich des Gehirns. Diese Fähigkeit ist auf ihre Fähigkeit zurückzuführen, über die Darmbarriere zu wandern, aber auch über die Blut-Hirn-Schranke, die viele Merkmale mit der ersteren teilt. Auch wenn die Plazentaschranke den Fötus vor Infektionserregern schützt, nimmt seine Durchlässigkeit mit der Zeit jedoch zu. Dies führt dazu, dass *T. gondii* in 10% der Fälle im ersten Trimester der Schwangerschaft von der Mutter zum Baby gelangt, während dies im dritten Semester auf etwa 80% ansteigt. Die Schwere ist umgekehrt proportional zum Zeitpunkt der Infektion. Im ersten Trimester kann es zu schweren Hirnanomalien oder Aborten kommen, während im dritten Trimester 80% der Neugeborenen keinerlei Symptome haben. Im Allgemeinen wird die Toxoplasmose durch Messung der Menge an Antikörpern gegen *T. gondii* beurteilt. Bei Säuglingen ist die Übertragung von Antikörpern durch die Mutter mit einem später erhöhten Risiko für Schizophrenie verbunden.

Bei Erwachsenen wurde eine erhöhte Prävalenz von Antikörpern gegen *T. gondii* bei Schizophrenie festgestellt. Bis vor relativ kurzer Zeit galt die Toxoplasmose beim Menschen allgemein als asymptomatisch, aber es wurden subtile Veränderungen im menschlichen Verhalten und in der Persönlichkeit dokumentiert. Bei einem Teil der gesunden Menschen kann sich eine akute Infektion mit Wahnvorstellungen und Halluzinationen manifestieren. Zu den Symptomen der akuten Toxoplasmose gehören bei immunsupprimierten¹⁴ Menschen psychiatrische Störungen wie Wahnvorstellungen, akustische Halluzinationen und Denkstörungen wie bei Schizophrenie.

(13)
Woher der Name "Autoimmunerkrankung" kommt.

(14)
Immunschwäche: Eine Erkrankung die eine gestörte Immunfunktion aufweist.

KASTEN 2

WENN MIKROBEN DIE PSYCHISCHE GESUNDHEIT MANIPULIEREN

Können infektiöse Krankheitserreger die psychische Gesundheit beeinträchtigen? Die Vorliebe von T. gondii für das Nervensystem ermöglicht ihm die Beeinflussung kognitiver Funktion seines Wirtes... Wenn Nagetiere mit T. gondii infiziert werden, verwandeln sie ihre angeborene Abneigung gegen Katzen in eine tödliche Gleichgültigkeit... was dazu führt, dass erstere von letzteren überfallen werden. Dieser abnormale Mangel an Angst wurde als Mechanismus vorgeschlagen, der die Fortpflanzung des Erregers begünstigt. Bei Nagetieren induziert er einen Zustand, der in gewisser Weise mit den verzerrten Gedanken einer Psychose verglichen werden kann. Während die T. gondii-Infektion bei Mäusen eine Darmimmunantwort auslöst, hat sich die normale Darmflora als Schutzmaßnahme gegen den Parasiten erwiesen. Diese Schutzwirkung wird jedoch durch Stress vermindert, was die Frage der Stressbeteiligung bei der Auslösung von Krankheiten aufwirft. Es ist zu betonen, dass die Toxoplasmose an sich keine Schizophrenie hervorrufen kann, sondern nur das Risiko für ihre Entwicklung beim Menschen erhöht. Da schätzungsweise etwa ein Drittel der menschlichen Bevölkerung mit T. gondii infiziert ist, wird es in Zukunft interessant sein zu klären, ob weitere damit verbundene Risikofaktoren wie z.B. Stress die Entwicklung einer Psychose besonders bei infizierten Patienten begünstigen können...

5 //////////////// ALZHEIMER-KRANKHEIT

1945 berichtete ein dänisches Forschungsteam in einem Artikel mit dem Titel «Senilität und Darmflora: eine Überprüfung der Hypothese von Metchnikoff», über einen Rückgang der Konzentration von Bifidobakterien bei Patienten mit Demenz¹⁵. Darüber hinaus hatten die am stärksten betroffenen Patienten das höchste Niveau an pathogenen Clostridia-Bakterienarten. Dieser Bericht fand im zuvor beschriebenen historischen Kontext wenig internationale Beachtung. Jüngste epidemiologische Studien haben diesen Befund jedoch bestätigt. Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen der Alzheimer-Krankheit (AK) und einer Infektion mit *Helicobacter Pylori*, den für das Magengeschwür verantwortlichen Bakterien festgestellt. So wurde ein Zusammenhang zwischen dieser Gedächtnisstörung und Magen-Darm-Bakterien nicht nur in Beziehung zu verminderten ansässigen normalen Bakterien, sondern auch zu infektiösen Krankheitserregern gefunden.

Interessanterweise kann die Stimulation des Vagusnervs Gedächtnisleistungen beim Menschen verbessern. Eine aktuelle Studie an Nagetieren hat einen anatomischen Weg identifiziert, der den Darm mit dem Hippocampus verbindet, einer Region, die am Gedächtnis beteiligt ist. Könnte ein Ereignis im Darm die Aktivität der lokalen Vagusnervenenden und damit das Gedächtnis modulieren? Dies eröffnet faszinierende Fragen zur Rolle des elektrischen Netzwerks, das den Darm mit dem Gehirn verbindet...

ALZHEIMER-KRANKHEIT

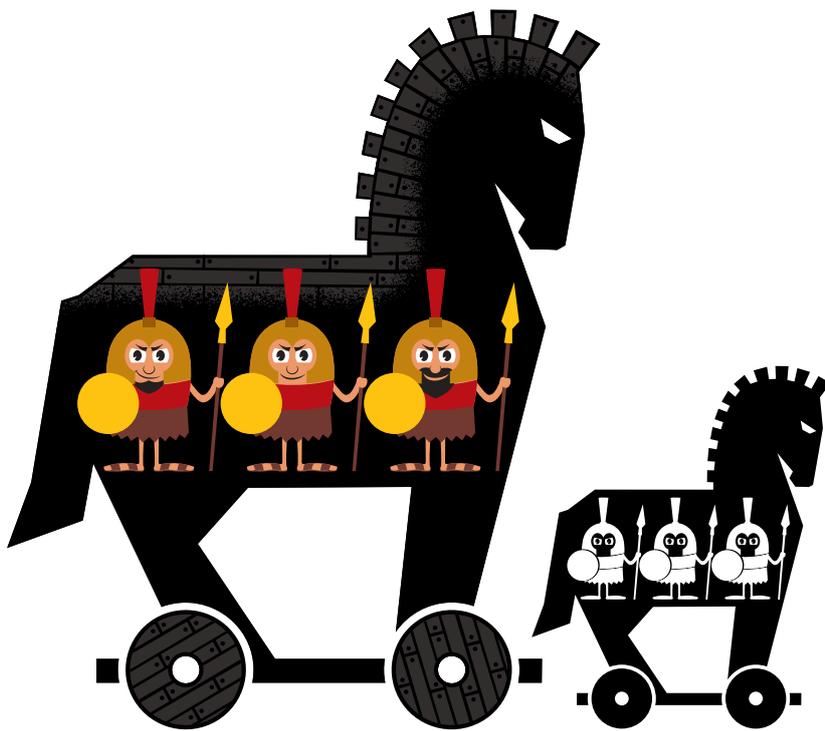
die häufigste Form der Demenz ist eine Erkrankung, die in der Regel im mittleren Lebensalter oder später im Leben beginnt und durch Gedächtnisverlust, Orientierungslosigkeit sowie Persönlichkeits- und Stimmungsveränderungen gekennzeichnet ist.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die wie der Name schon sagt durch die Degeneration von Neuronen gekennzeichnet ist. Die Alzheimer-Krankheit manifestiert sich typischerweise erst bei älteren Menschen, aber einige familiäre Fälle (bei etwa 5% der betroffenen Patienten) beginnen viel früher im Leben.

(15) Das Wort "Demenz" bezieht sich auf einen Rückgang der geistigen Leistungsfähigkeit, die das tägliche Leben beeinträchtigt. Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Form der Demenz.



Im Einklang mit dieser Hypothese wurden bei Patienten mit Parkinson Lewy-Körperchen im enterischen Plexus des Magens und der Speiseröhre sowie im peripheren Vagusnerv gezeigt. Einige andere Studien haben jedoch keine Beweise für diese spezifische Kaskade gefunden. Auch wenn ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Darmdysfunktion und PD beim Menschen ungewiss bleibt, deuten die oben genannten Belege auf ein wichtiges Thema hin: die Möglichkeit einer Invasion durch Krankheitserreger des Gehirns nach einem Transit durch Darmnerven...



KASTEN 3

KÖNNEN NERVEN EINE DIREKTE VERBINDUNG ZUM GEHIRN SEIN? WENN DER FEIND DURCH DAS STROMNETZ KOMMT...

Einige pflanzliche Proteine, die aus der Nahrung aufgenommen werden, sind in der Lage, direkt in die Nervenenden aus dem Darm von Nagetieren einzudringen wo sie entlang der Nervenfasern transportiert werden. Eine aktuelle Studie mit Nematoden (winzige Würmer) hat den Transport einiger Nahrungsproteine vom Darm zu dopaminergen Neuronen (den an der Pathophysiologie der PD beteiligten Zellen) und eine toxische Wirkung auf diese Neuronen gezeigt. Auch wenn im Falle der Parkinson-Krankheit noch viel zu diskutieren ist, ist die Ausbreitung von Krankheitserregern in den Nerven, die den Darm innervieren, für einige Viren sowie für Prionen (Infektionserreger des "Rinderwahnsinns") eindeutig dokumentiert. Die Invasion der ENS durch VZV, das Varicella-Zoster-Virus, wurde auch beim Menschen beobachtet, während bei Mäusen eine direkte Ausbreitung von Reoviren vom Darmlumen über den Vagus bis zum Gehirn nachgewiesen wurde. Nerven können daher ein "trojanisches Pferd" sein, das Krankheitserreger vom Darm zum Gehirn transportiert.

2 //////////// GEHIRN UND MIKROBIOTA WACHSEN NACH DER GEBURT PARALLEL

Der Stoffwechsel der Darmflora ist ein wichtiger Faktor für den Energietransfer von der Nahrung zum Wirt. In der Frühphase (von der Empfängnis bis zum Teenager) ist dieser Energietransfer für das Wachstum von bestimmten Geweben unerlässlich. Hierzu zählt insbesondere das zentrale Nervensystem und das Immunsystem.

Die hohe Komplexität und beeindruckende zelluläre Organisation des menschlichen Gehirns verursacht hohe metabolische Kosten für den Körper. Obwohl das Gehirn bei Erwachsenen nur etwa 2% des Körpergewichts ausmacht, verbraucht es etwa 20% der Energie des Körpers. In der Kindheit ist die Situation noch kritischer, da die vom Gehirn verwendete Glukose etwa 66% des Ruheumsatzes ausmacht! Im Alter von 10 Jahren verbraucht das Gehirn eines Kindes doppelt so viel Glukose und das 1,5-fache an Sauerstoff pro Gramm Gewebe wie das Gehirn eines Erwachsenen. Man vermutet, dass die hohen Energiekosten mit der dramatischen Anzahl von synaptischen Verbindungen zusammenhängen, die in der frühen Kindheit im Gehirn aufgebaut werden. Diese wichtigen Anforderungen des Gehirnstoffwechsels während kritischer Zeitfenster der Entwicklung des Nervensystems können daher die Unterstützung einer gesunden Darmflora erfordern. Interessanterweise wird diese Hypothese durch die Tatsache gestützt, dass das Darmmikrobiom in den ersten zwei oder drei postnatalen Jahren schnelle Veränderungen und Reifungen durchmacht. Diese verlaufen parallel zu den schnellen Veränderungen in der Gehirnstruktur und -funktion. Neuere Studien an Mäusen haben gezeigt, dass die Darmmikrobiota die Entwicklung von Synapsen (die Kontakte zwischen Neuronen) und die Myelinisierung¹⁷ regulieren. Wichtig ist, dass diese beiden Entwicklungsprozesse, die die normale Funktion des Gehirns steuern, bei Mäusen ohne Mikrobiom (keimfreie Mäuse, siehe Anhang 1) abnormal sind. Dieser Effekt wird umgekehrt, wenn eine normale Darmflora wiederhergestellt wird.

Darüber hinaus regeln Mikrobiota die Organisation unseres ENS: Bei keimfreien Mäusen ist die Anzahl der enterischen Neuronen reduziert, während es einige Defizite in der Darmmotilität gibt. Neuronale Wege zwischen Darm und Gehirn sind ebenfalls abnormal.

3 //////////// DIE VERDAUUNGSPRODUKTE VON DARMMIKROBEN ETABLIEREN EINEN DIALOG MIT GEHIRNZELLEN.

I. >>> Zucker verdauen, um mit dem Gehirn zu sprechen?

Wir wissen, dass eine Schlüsselfunktion der Darmmikrobiota darin besteht, unverdauliche Polysaccharide (Ballaststoffe und resistente Stärke) zu vergären, was zur Produktion von Einfachzuckern und den oben genannten kurzen Fettsäuren (SCFAs) führt. Einmal von Bakterien produziert, können SCFAs in Zellen des Darmepithels eindringen: Während ein Teil von ihnen von diesen Zellen als Energiequelle genutzt wird, durchquert der verbleibende Teil die Darmwand und wird auf der anderen

⁽¹⁷⁾
Myelinisierung ist der Prozess der elektrischen Isolierung von Nervenfasern durch eine Membran - genannt "Myelin" -, die die Übertragung der elektrischen Nachricht von ca. 1 m/s auf bis zu 100 m/s beschleunigt.

Das SCFA Butyrat korreliert mit einer besseren emotionalen Zufriedenheit, während einige andere Arten von SCFAs mit einem erhöhten Depressionsrisiko korrelieren.

Interessanterweise sind SCFAs in der Lage im Blut zu zirkulieren und in das Gehirn einzudringen, aber sie können auch direkt bestimmte sensorische Fasern des Vagusnerv aktivieren. So nutzen diese Stoffwechselprodukte der bakteriellen Verdauung sowohl das elektrische als auch das Flussnetzwerk, um die Struktur und Funktion des Gehirns zu beeinflussen... Wie SCFAs die Stimmung verändern, bleibt jedoch noch zu entdecken.

II. >>> **... fäulniserregende Produkte. Die dunkle Seite der Verdauung?**

Normalerweise werden Proteine im Dünndarm verdaut, aber einige unverdaute Proteine können den Dickdarm erreichen, wo sie von Fäulnisbakterien zu Fäulnisprodukten abgebaut werden. Solche Produkte sind potentiell schädlich, aber leicht zu entgiften: Ihre Menge bleibt daher begrenzt. Außerdem ist auch die Anzahl der Fäulnisbakterien begrenzt. Bei Kindern mit Autismus ist der Gehalt an Metaboliten, die aus der Fäulnis von unverdauten Proteinen stammen jedoch erhöht.

Könnte es eine Beteiligung an der Erkrankung geben? Während die Toxizität dieser Produkte hauptsächlich für das Darmepithel dokumentiert wurde, wurde eine gewisse Toxizität für das Gehirn vorgeschlagen. Es ist allerdings nicht bekannt, ob diese Metaboliten an der Entstehung der Krankheit beteiligt sein könnten oder ob sie nur eine Nebenwirkung sind. Hier sind weitere Forschungen nötig.

4 //////////////// **MIKROBIOTA MACHEN NEUROTRANSMITTER: WÖRTER, UM MIT NEURONEN ZU SPRECHEN?**

Interessanterweise sind Bakterien in der Lage, die Freisetzung einiger "Neurotransmitter" durch andere Zellen zu bewirken oder zu regulieren. Es handelt sich dabei um Substanzen, die von den Neuronen selbst verwendet werden, um im Gehirn zu kommunizieren. Dies ist zum Beispiel der Fall beim so genannten "Serotonin": Serotonin wird hauptsächlich von enteroendokrinen Darmzellen produziert, um insbesondere die Darmmotilität zu regulieren. Interessanterweise, während 95% des Serotonins aus dem MD-Trakt stammt, werden 5% im zentralen Nervensystem gefunden, wo man annimmt, dass es zur Stimmung beiträgt – und von dort aus zur Depression. So erhöht das berühmte antidepressive Arzneimittel Prozac® den Serotoninspiegel im Gehirn. Serotonin könnte daher einer der Faktoren sein, durch die die Darmmikrobiota eine Rolle bei der depressiven Symptomatik spielt. Allerdings fehlen noch viele Teile des Puzzles.



////////////////////////////////////

5 ////////////////////////////////// BAKTERIEN PRODUZIEREN TOXINE...

Einige pathogene Bakterien setzen Toxine frei, die stark genug sein können, um schwere Symptome und möglicherweise den Tod herbeizuführen. Zu den bakteriellen Toxinen, die aus dem Darm in den Wirt eindringen können, gehören das ϵ -toxine von *Clostridium perfringens* oder das Botulinumtoxin von *Clostridium botulinum*, das eine Lebensmittelvergiftung verursacht. Nach der Freisetzung im Darm gelangen diese Toxine in das Blut: Von dort aus können sie ins Gehirn gelangen (ϵ -toxine) oder zu motorischen Nervenendigungen, die sie blockieren (Botulinumtoxin), was zu Lähmungen und möglicherweise zum Tod führt.

I. >>> ... die direkt auf die Darmnerven wirken können.

Glücklicherweise sind nicht alle Toxine lebensbedrohlich! Ein bekanntes bakterielles Toxin ist LPS, auch "Endotoxin" genannt. Es gibt Rezeptoren für LPS auf zirkulierenden Immunzellen, aber interessanterweise auch auf Vagusnervenenden. Daher ermöglichen diese Rezeptoren an den Nervenenden im Darm schnelle Nachrichten an das Gehirn zu senden, die das Vorhandensein von Bakterientoxinen in der Darmwand signalisieren. Tatsächlich kann die Aktivierung des Vagus bei einer Infektion Fieber auslösen, aber auch einen Brechreiz, der darauf abzielt, Darmpathogene loszuwerden. Der Vagusnerv projiziert in Hirnregionen, die an Fieber und Erbrechen beteiligt sind. Interessanterweise projizieren diese Bereiche wiederum in eine weitere Hirnregion, die Amygdala, die Angst und Furcht kontrolliert. Eine Achillesferse, die die Verbindung zwischen Darmmikroben und Angst herstellen könnte?

II. >>> **Angst: ein Preis für die elektrische Verbindung zwischen Darm und Gehirn?**

Infektionsstudien haben in der Tat gezeigt, dass die von einigen Krankheitserregern induzierte Angst mit einer Aktivierung der Vagusnerven verbunden ist. So hat sich gezeigt, dass der lebensmittelbedingte Erreger *Campylobacter jejuni* in Abwesenheit einer signifikanten offenen (systemischen) Immunentzündung Angst auslöst, während er den Vagusnerv einige Stunden nach der Infektion aktiviert. Der probiotische *Lactobacillus rhamnosus* hingegen reduziert die Angst, wenn der Vagusnerv intakt ist. Obwohl sie einige Möglichkeiten zur Feinabstimmung der Darmphysiologie bietet, könnte die evolutionäre Verbindung des Darms mit dem ZNS für Mikroben die Tür geöffnet haben, um die Stimmung zu modulieren. In diesem Kommunikationssystem ist die im Darm stattfindende Infektion in der Lage, die elektrische Botschaft, die durch die Nerven geht, zu verändern, um das Gehirn über das Auftreten einer Infektion zu informieren; dies wiederum verändert die Gehirnaktivität und damit das Verhalten.

6 //////////////// **LECKAGEN IM DARM:
DAS KONZEPT DER "AUTOINTOXIKATION",
DAS UNTER DEM MIKROSKOP
DES 21. JAHRHUNDERTS ÜBERPRÜFT WURDE?**

Unter normalen Bedingungen wird die Anzahl der Darmbakterien durch die spezialisierten Zellen des Epithels kontrolliert, die antibakterielle Moleküle absondern. Besonders wichtig sind dabei spezielle Antikörper, die nur vom lokalen spezialisierten darmassoziierten Immunsystem oder GALT (von engl. gut associated lymphoid tissue) hergestellt werden. Die Darmbarriere spielt hier eine wichtige Rolle: Sie verhindert die Sepsis, eine Invasion der Krankheitserreger ins Blut. Probiotische Bakterien fördern diese Barrierefunktion, denn sie können die Dichte der engen Verbindungen positiv beeinflussen.

Jede Störung der Integrität dieser Barriere kann daher mehr oder weniger schwerwiegende Auswirkungen auf diese Abschottung haben. Eine solche Unterbrechung führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit – eine Situation, die als "undichter Darm" bezeichnet wird. Die Permeabilität des Darms wird in der Tat nicht nur durch Krankheitserreger (die in der Lage sind, die engen Verbindungen zu schwächen), sondern auch durch zahlreiche andere Faktoren wie Entzündungen, Alkohol, nichtsteroidale Entzündungshemmer (wie Aspirin) und nicht zuletzt Stress erhöht.

Unter den Bedingungen eines undichten Darms befinden sich große Moleküle, Nahrungsbestandteile und sogar Bakterien oder deren Produkte in einer neuen Situation: Sie sind nun in der Lage entweder Epithelzellen zu durchqueren, oder vergrößerte Zwischenräume zwischen ihnen zu nutzen, um die Darmwand zu durchqueren. Auf der anderen Seite können die Unbefugten auf Nervenenden einwirken, ins Blut gelangen und/oder das Immunsystem aktivieren.

Abbildung 7:

Dysfunktion der Darmbarriere bei einem "undichten Darm".

Unter bestimmten Bedingungen (Stress, Alkohol, Entzündungen, etc.) wird die Darmbarriere aufgebrochen. Die Dicke der Schleimschicht (blau) wird verringert, während enge Verbindungen geschwächt werden (rote Polygone): Der Raum zwischen den Zellen wird vergrößert, so dass Mikroorganismen und Toxine die Darmwand durchqueren und in den Raum unter dem Epithel gelangen können. Wird die Epithelbarriere durchbrochen und es kommt zu einer bakteriellen Invasion, lösen die darunter liegenden Immunzellen auf der anderen Seite des Epithels antimikrobielle und entzündliche Reaktionen aus. Dies kann einen Teufelskreis nähren, wenn die Entzündung nicht aufhört.

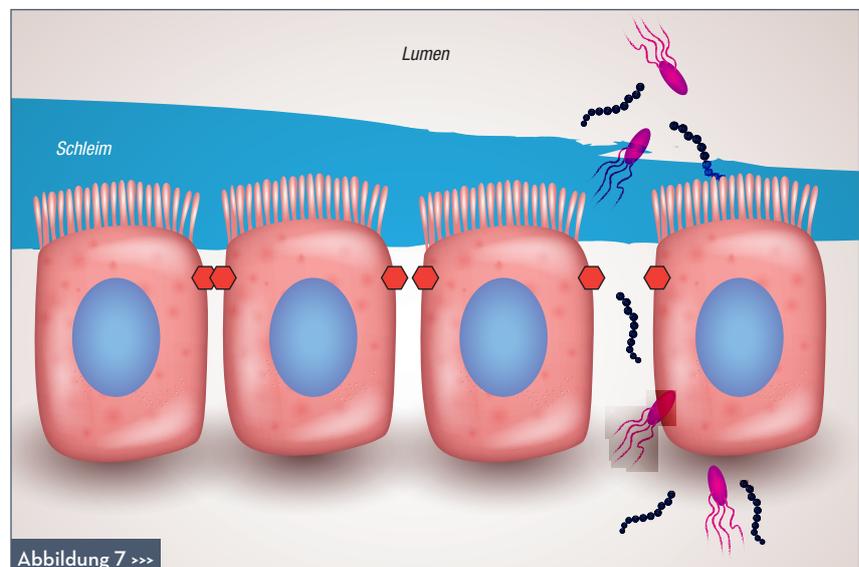


Abbildung 7 >>>

KASTEN 4

NEUROENTWICKLUNGS- STÖRUNGEN: EIN PROBLEM DER FEINABSTIMMUNG DES ENTZÜNDUNGSNIVEAUS ?

Die bi-direktionale Interaktion zwischen dem Mikrobiom und dem Darm-Immunsystem kann entzündliche Signale erzeugen, die das Gehirn daher ein Leben lang empfangen und interpretieren könnte, wie es bei der normalen Neuentwicklung der Fall ist. So kann eine unkontrollierte Entzündung während der Entwicklungsphasen die Verfeinerung neuronaler Netzwerke und damit die Gehirnfunktion, wie bei Autismus oder Schizophrenie, beeinträchtigen. Darüber hinaus ist bekannt, dass die neuronale Konnektivität sowohl nach der Geburt als auch während der Pubertät im präfrontalen Kortex (einer Hirnregion, die an der Entscheidungsfindung beteiligt ist) zunimmt, während nach der Pubertät eine neue Serie von synaptischen Schnitten stattfindet. So wurde vorgeschlagen, dass Anomalien, die bei sich entwickelnden Teenagern auftreten, am (späteren) Auftreten einiger Fälle von Schizophrenie bei prädisponierten Personen beteiligt sein könnten.

////////////////////////////////////

III. >>> Entzündungen, Gehirnentwicklung und Hirnaktivität teilen eine gemeinsame Sprache.

Wichtig ist also, dass die Entwicklung eine Phase ist, in der die Beseitigung ("Beschneiden") einiger synaptischer Kontakte ebenso wichtig ist wie die Schaffung neuer Kontakte. Häufig verwendete Verbindungen zwischen Neuronen werden verstärkt, kaum genutzte werden beseitigt. Die Fähigkeit von Mikroglia, Partikel aufzunehmen, spielt dabei eine sehr wichtige Rolle: Mikroglia sind in der Lage, Synapsen in neuronalen Schaltkreisen zu beschneiden. Interessanterweise handelt es sich beim Beschneiden um Immunsustanzen, die im Rahmen der immunologischen Forschung für ihre Rolle bei Entzündungen entdeckt wurden! Solche Immunmoleküle wurden jedoch später unerwartet im Gehirn gefunden. Wenn sie auf niedrigem Niveau vorhanden sind, sind sie nicht nur in der Lage, die neuronale Aktivität zu verändern, sondern auch die Neuroentwicklung zu modulieren. Das gleiche molekulare Werkzeug kann also verwendet werden, um einen Feind zu zerstören oder ein neuronales Netzwerk zu bilden... Ihre Beteiligung könnte daher erklären, warum entzündliche Ereignisse auf der Ebene des Darms die Gehirnstruktur und -funktion beeinträchtigen können, wenn sie nicht unter Kontrolle gehalten werden.

o Entzündungen werden bei Störungen der Gehirnentwicklung beobachtet...

Könnte eine Entzündung für die veränderte Gehirnvernetzung im Zusammenhang mit Neuroentwicklungsstörungen verantwortlich sein? Obwohl der potenzielle Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Mikroben weitere Studien erfordert, wurden erhöhte Konzentrationen von Entzündungsmolekülen im Blut und Gehirn von Patienten mit Autismus gefunden. Parallel dazu beobachtet man im Gehirn von autistischen Patienten eine gewisse Aktivierung der Mikroglia. Geringfügige Entzündungen wurden auch im Zusammenhang mit dem MDTrakt, dem Blut und dem Gehirn von Schizophreniepatienten festgestellt. Weitere Studien sind jedoch erforderlich: Korrelation ist nicht gleichbedeutend mit Kausalität und viele weitere Parameter scheinen an diesen Entwicklungsstörungen beteiligt zu sein.

o Entzündungen bei Stimmungsstörungen: eine Verbindung zu Stress?

Im Laufe der Forschung wurde immer deutlicher, dass die Entzündung sowohl bei einer Untergruppe von Patienten mit Depressionen, als auch bei Angstzuständen erhöht ist. Die Mechanismen, die der neuronalen Dysfunktion bei Depressionen zugrunde liegen, sind nicht vollständig aufgeklärt, aber jüngste Theorien deuten darauf hin, dass Depressionen und Ängste evolutionär verwurzelt sein könnten (siehe Kasten 5).

KASTEN 5

DEPRESSION UND ANGST: EIN NEBENEFFEK DER EVOLUTION?

Zu den Verhaltensmerkmalen einer Entzündung gehören Zeichen – wie Unwohlsein, Erschöpfung, Müdigkeit, Reizbarkeit, Emotionalität, sozialer Rückzug, Abnahme der Nahrungsaufnahme usw. –, die alle ihren Ursprung im Gehirn haben. Es wird angenommen, dass diese Auswirkungen auf die Stimmung in der Tat eine hochgradig organisierte Entwicklungsstrategie des Organismus darstellt. Sie bewirkt einen Mangel an Motivation und reduzierter Risikobereitschaft, was für eine bessere Bewältigung von Infektionen hilfreich ist. Darüber hinaus wird angenommen, dass die Hypervigilanz, die für Angststörungen charakteristisch ist und häufig bei Depressionen auftritt, unsere Vorfahren vor den Auswirkungen von Angriffen und Krankheitserregern geschützt hat. So passen sich kranke Menschen mit einer Infektion – und der anschließenden Entzündung – einem Verhalten an, das zusätzliche Gefahren vermeidet und eine effiziente Genesung ermöglicht. Die neuronale Antwort auf Entzündungen wäre so gesehen eine evolutionär angepasste Verhaltensänderung, die dem Wirt sowie der Darmflora gleichermaßen nutzt. Hätte sich eine solche evolutionäre Strategie gegen uns wenden können? Einige Forscher haben sich gefragt, ob Depressionen ein verkümmerter Ausdruck (möglicherweise nicht durch medizinische Routinetests entdeckte) von unterschwelligen Entzündungen sein könnte. Unter den möglichen Ursachen für Entzündungen wurden Darm-Dysbiose und Infektionen vorgeschlagen. Eine Hypothese, die an die Beobachtungen über die "Melancholie" vor mehr als 100 Jahren erinnert...

8 WENN STRESS IM WEG IST...

I. >>> Stress bei Kindern und Jugendlichen beeinflusst die Emotionen während des gesamten Lebens.

In den 60's wurde gezeigt, dass Stress in der ersten Zeit nach der Geburt langfristige Folgen für Emotionen und Stressempfindlichkeit haben kann. Dies führte zu der Hypothese, dass problematische Ereignisse im frühen Leben zu einer Prädisposition für die Entwicklung von Krankheiten im späteren Leben beitragen. Auch die Teenagerjahre sind bekanntlich kritische Phasen in der Entwicklung der Psyche, insbesondere in Zusammenhang mit Stress. Tatsächlich ist Stress einer der Risikofaktoren, die mit der Entwicklung oder Ausprägung von psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen und Angstzuständen verbunden sind.

Die leichte chronische Entzündung, die oft bei schweren Depressionen zu finden ist, ist nur bei denjenigen Patienten vorhanden, die eine Kindheitsgeschichte mit traumatischem Stress haben. Dies deutet darauf hin, dass erhöhte Entzündungswerte eine "biologische Narbe" von Stress in der Kindheit darstellen. Da es bereits im Kindesalter eine "Dreiecksbeziehung" zwischen Mutter, Kind und der Darmflora gibt, besteht der Verdacht, dass das Darmmikrobiom an der Resistenz gegen Stress beteiligt sein könnte.

Die Trennung von der Mutter, was einen starken emotionalen Stress darstellt, erhöht bei Affen die Anfälligkeit für Krankheiten. In der Tat, führt dies aber auch zu einer deutlichen Abnahme der *Milchsäurebakterien*. Darüber hinaus ist dieser Rückgang mit einer höheren Konzentration der pathogenen Arten *Shigella spp.* und *Campylobacter spp.* verbunden, was darauf hindeutet, dass die Milchsäurebakterien eine schützende Wirkung gegen die Kolonisierung durch Krankheitserreger haben. Bei Nagetieren hat sich auch nach mütterlichem Stress eine Dysbiose bei den Nachkommen gezeigt, die bis ins Erwachsenenalter andauern kann. Beim Menschen sind Stress und Angst, die eine Mutter während ihrer Schwangerschaft empfindet, stark mit der Zusammensetzung der Mikrobiota ihres Säuglings verbunden, eine Verbindung, die noch mehrere Monate nach der Geburt besteht.

Stress-bedingte Dysbiosen sind nicht nur auf das Säuglingsalter beschränkt. Bei Astronauten, die sich auf einen Flug vorbereiteten, wurde über einen deutlichen Rückgang der *Bifidobakterien* und *Milchsäurebakterien* berichtet, der auf starken emotionalen Stress zurückgeführt wurde. Darüber hinaus blieb die Anzahl der *Laktobazillen* nach dem Flug gering, während die Anzahl der pathogenen *Enterobakterien* und *Clostridien* signifikant erhöht war.

ANHANG 1

WIE DIE AUSWIRKUNGEN DER DARM-MIKROBIOTA AUF DAS GEHIRN UNTERSUCHT WERDEN. ?

Mehrere Techniken wurden von Forschern entwickelt, um die Auswirkungen der Darm-Mikrobiota auf das Gehirn zu untersuchen. Dazu gehören die Verabreichung von Antibiotika, Probiotika (lebende Bakterien) und Infektionsstudien zur Beurteilung der Wirkung von Krankheitserregern. Darüber hinaus kann man durch Fäkalientransplantation den Darm mit Bakterien zu besiedeln, die von einer anderen Person gewonnen wurden. Diese Technik wird bereits für klinische Anwendungen beim Menschen eingesetzt, vor allem bei schweren Darminfektionen, wie z.B. Infektionen mit *Clostridium difficile*. Die potenziellen Vorteile dieser Technik wurden auch für andere klinische Anwendungen wie Kolitis, Multiple Sklerose und Parkinson untersucht. Nicht zuletzt wurden "keimfreie" Tiermodelle entwickelt. Keimfreie Tiere sind Tiere, die aseptisch geboren, aufgezogen und gepflegt werden und daher frei von mikrobiellen Zellen sind. Diese Technik ist insbesondere wertvoll für die Beurteilung, wie sich der Verlust von Mikrobiota während der Entwicklung auf die ZNS-Funktion auswirkt. Auch wenn das keimfreie Modell in letzter Zeit vermehrt eingesetzt wird, handelt es sich um eine alte Methode. Michel Cohendy war der erste, der 1912 (Pasteur Institute) erfolgreich keimfreie Hühner züchtete: Er beobachtete, dass sie sehr widerstandsfähig gegen verschiedene Umweltstressoren waren (z.B. gegen Hunger, Durst, Kälte und andere Klimastressfaktoren). Ein Großteil der jüngsten Forschungsarbeiten verwendet keimfreie Tiere. Diese empfindliche Technik erfordert eine sorgfältige Vermeidung der Exposition gegenüber Krankheitserregern und die Verwendung von sterilen Geräten und Einrichtungen. Keimfreie Tiere bieten nicht nur Forschern die Möglichkeit, keimfreie Individuen mit normalen zu vergleichen. Sie bieten auch die Möglichkeit, einen oder mehrere Mikroorganismen gleichzeitig einzuführen und ihre Wirkung in einer einfacheren Umgebung als dem normalen Gesamtmikrobiom zu untersuchen.

ANHANG 2

GENETISCHER CODE & EPIGENETIK.

DNA ist der Träger der für jeden Organismus spezifischen genetischen Information (genetisches Erbe), sei es ein komplexer Organismus (Mensch) oder ein sehr einfacher (z.B. Bakterien). Dieses Molekül, das in jeder unserer Zellen vorhanden ist, enthält einen Code, der sich aus der geordneten Sequenz von 4 Elementen ergibt, die Nukleotide. Sie entsprechen einem Alphabet von 4 "Buchstaben" A, T, C und G. Die Größe des menschlichen Genoms beträgt mehr als 3 Milliarden Nukleotide. Das entspricht einem Text, der im Standardformat (1500 Zeichen pro Seite) 2 Millionen Seiten lang wäre, ein sehr dickes Buch! Der genetische Unterschied zwischen zwei Menschen aus ganz unterschiedlichen Familien beträgt typischerweise 0,1%. Dies entspricht Sequenzabweichungen von etwa 3 Millionen Nukleotiden.

Eine "Nukleinsäuresequenz" ist eine Abfolge der 4 Buchstaben. Jedes Gen besteht aus einer solchen Sequenz, die sich auf einem bestimmten Teil der DNA befindet (z.B. Chromosom 1 oder 2). Jedes Gen "kodiert für" ein bestimmtes Protein, d.h. es enthält den Bauplan zur Herstellung dieses Proteins. Proteine sind komplexe Moleküle, die aus einer bestimmten Abfolge von einzelnen Einheiten den "Aminosäuren" bestehen. Ein Protein kann also mit einer Kette von Perlen verglichen werden, bei der jede der Aminosäuren eine Perle ist. Die Übersetzung der kodierenden Region des Gens in die Proteinsequenz basiert auf einem sehr geschickten Dekodierungssystem, dem genetischen Code. Die Identität jeder Aminosäure, die der Kette während ihrer Herstellung hinzugefügt wird, wird durch eine Kombination von 3 Buchstaben (Triplets von Nukleotiden) in der DNA bestimmt. So kodiert beispielsweise das Triplett GTA für die Aminosäure Valin und AAA für die Aminosäure Lysin. Proteine haben viele verschiedene Funktionen: Je nach Abfolge der Aminosäuren können sie stabiler Teil der Zellstruktur sein, chemische Reaktionen zum Auf- und Abbau von Zellstrukturen oder Muskelkontraktion regulieren sowie viele andere lebenswichtige Funktionen (z.B. Antikörper) übernehmen.

////////////////////////////////////

Im Bild des Buches kann die Abfolge der Buchstaben innerhalb eines Gens mit realen Sätzen verglichen werden, die die Identität –also die Rolle– des entsprechenden Proteins bestimmen. So könnte beispielsweise die Sequenz eines G-Gens, das für ein Enzym E kodiert, mit einem Satz wie **"diese Region kodiert für das effiziente Enzym E"** verglichen werden. Wenn das Gen G "exprimiert" wird, bedeutet das, dass die Zellmaschinerie aktiv das Enzym E produziert, das dann seine spezifische Aufgabe erfüllen kann (Enzyme können mit Werkzeugen verglichen werden: sie leisten viele verschiedene Arten von Arbeit in Zellen). Wenn die Sequenz des G-Gens von einer Mutation betroffen ist, die einen oder mehrere Buchstaben modifiziert, kann der neue Satz mit **"diese Region kodiert für das ineffiziente Enzym E"** verglichen werden. So kann eine noch so kleine Mutation, wie in diesem speziellen Fall, eine tiefgreifende Wirkung haben: In diesem Fall hat das von der Zelle produzierte Enzym E nur eine leicht veränderte Struktur, erfüllt aber keine entsprechende Aufgabe mehr. Einige Mutationen sind wirkungslos. In dem Satz: **"Diese Region kodiert für das effiziente Enzym E"**, hat das Fehlen eines *f* in Effizienz keine Auswirkungen auf den Inhalt des Satzes. In einigen Fällen können Mutationen sogar für den Wirt von Nutzen sein, wie im modifizierten Satz **"Diese Region kodiert für das sehr effiziente Enzym E"**. Die individuellen Unterschiede (Mutationen) im genetische Code können positive oder negative Auswirkungen auf das Leben des Menschen haben und die Sensibilität für Krankheiten erhöhen.

Nicht alle Gene werden innerhalb einer Zelle gleichzeitig exprimiert: Die Expression eines Gens schwankt mit der Zeit und mit dem Bedarf. Darüber hinaus werden in bestimmten Zellen nur bestimmte Gen-Sets exprimiert: Die Zusammensetzung dieses Sets hängt von der spezifischen Rolle der Zellen in einem Organismus ab. Einige Gene werden nur in Herzzellen exprimiert, andere in Leberzellen usw... Es gibt jedoch einige Gene, die der großen Mehrheit der Zellen gemeinsam sind, wie z.B. solche, die für Enzyme kodieren, die an der Energieversorgung beteiligt sind. Wichtig ist, dass die Expression von Genen durch viele Moleküle reguliert wird, die die Produktion von Proteinen stromabwärts stimulieren oder unterdrücken können.

////////////////////////////////////

EPIGENETIK bezieht sich auf Veränderungen an der DNA ohne Veränderung der Gensequenz. Im Allgemeinen beeinflusst die Epigenetik die Fähigkeit, Gensequenzen zu entschlüsseln, d.h. den Inhalt des Buches zu lesen. Diese "Lesbarkeit" oder Zugänglichkeit der DNA entwickelt sich im Kindesalter und im Laufe des Lebens. Doch Umwelteinflüsse können epigenetische Veränderungen hervorrufen, die in einem bestimmten Prozentsatz der Fälle vererbbar sind. Oft sind dies chemische Veränderungen in der Umgebung in der Nähe der DNA. Umwelteinflüsse können die Lesbarkeit genetischer Informationen durch epigenetische Veränderungen in der DNA verändern und so einen signifikanten Einfluss auf die Funktion eines Organismus ausüben. Um das gleiche Bild wie zuvor zu verwenden, kann eine epigenetische Änderung mit einer Änderung der Schriftart verglichen werden, die, wenn sie auf die Spitze getrieben wird, ein Wort unlesbar machen könnte, obwohl die Reihenfolge der Buchstaben in ihm unverändert ist. Die Übertragung der resultierenden genetischen Botschaft würde somit verändert.

////////////////////////////////////
**LAKTOSEINTOLERANZ:
 WENN DAS UNGLEICHGEWICHT IN
 EINEM ÖKOSYSTEM DIE TÜR
 ZUR DEPRESSION ÖFFNEN KANN...**
 //////////////////////////////////////

Laktose ist ein komplexes Molekül, das aus zwei einfachen Zuckern besteht, die durch eine chemische Bindung verbunden sind: Glukose und Galaktose. Die Laktoseverdauung beinhaltet ein Enzym namens "Laktase", das die Laktose in Glukose und Galaktose aufspaltet, die vom Körper in den Blutkreislauf aufgenommen werden. Laktase ist nur in den Epithelzellen des Dünndarms vorhanden. Bei Säugetieren wird es vor der Geburt hergestellt, bleibt während der Laktation auf hohem Niveau und nimmt nach dem Absetzen allmählich ab, bis das Enzym verschwindet. Einige Menschen weisen jedoch Persistenz auf: So werden ihre für die Laktase kodierenden Gene weiterhin exprimiert, so dass im Erwachsenenalter, insbesondere im Dünndarm, signifikante Mengen an Laktase aufrechterhalten werden können. Genetische Unterschiede, aber auch epigenetische (siehe Anhang 2) beeinflussen die angestammte Regulation dieses Gens beim Menschen, was bei mehr als 65% der Menschen einen Zustand der Nicht-Persistenz von Laktase im Erwachsenenalter induziert: Laktoseintoleranz. Allerdings leiden einige Menschen ohne Laktasepersistenz nicht an einer Laktoseintoleranz. Es wurde vorgeschlagen, dass bei diesen Menschen ein bestimmter Bestandteil der Darmflora und insbesondere das Vorhandensein eines signifikanten Anteils von Bifidobakterien das Fehlen der Laktaseproduktion ausgleichen könnte. Die übrigen Menschen ohne Laktase verdauen jedoch keine Laktose, die deshalb in den Dickdarm gelangt, ohne in Glukose und Galaktose zerlegt zu werden. Im Dickdarm wird die Laktose dann von Bakterien fermentiert, die daraus Moleküle wie Fettsäuren und Gase herstellen. Bei Menschen, die als laktoseintolerant gelten, verursacht dieses Phänomen Schmerzen. Darüber hinaus konnte beim Menschen gezeigt werden, dass Laktoseintoleranz mit der Aktivierung des angeborenen Immunsystems und mit Entzündungen in einer Untergruppe von Patienten verbunden ist. Diese Ergebnisse deuten auf die Existenz eines zusätzlichen pathologischen Mechanismus in dieser Untergruppe hin. In Anbetracht der möglichen Auswirkungen einer Darmentzündung auf das Nervensystem kann ein solches Phänomen größere Folgen haben als bisher vermutet, wie z.B. ein erhöhtes Risiko für Depressionen.

////////////////////////////////////
LEXICON
 //////////////////////////////////////

- Absorption** — Übertragung von Substanzen aus dem Darm in Blut oder Lymphe
- Antigen** — Ein Antigen ist ein fremdes Molekül, das möglicherweise eine Immunantwort wie die Freisetzung eines Antikörpers induzieren kann.
- Autoimmunisierung** — Kennzeichnet einen Zustand, in dem die Immunität gegen das Selbst und nicht gegen fremde Akteure gerichtet ist. So gelangen beispielsweise bei der Multiplen Sklerose Immunzellen in das Gehirn des von der Krankheit Betroffenen und lösen entzündliche Reaktionen aus, die für das Gehirn schädlich sind.
- Bakterizid** — Kann Bakterien abtöten.
- Commensal** — Leben in einer Beziehung, in der ein Organismus Nahrung oder andere Vorteile von einem anderen Organismus bezieht, ohne ihn zu verletzen oder ihm zu helfen.
- Demenz** — Demenz ist ein allgemeiner Begriff für einen Rückgang der geistigen Fähigkeiten – wie Gedächtnisverlust, Aufmerksamkeit oder Problemlösung –, der schwer genug ist, um das tägliche Leben zu beeinträchtigen.
- Disaccharid** — Ein Molekül aus 2 miteinander verbundenen Monosacchariden, wie beispielsweise Laktose oder Saccharose.
- Dysbiose** — Ungleichgewicht zwischen den Arten von Organismen, die in der natürlichen Darmflora einer Person vorkommen und zu einer Reihe von gesundheitsschädlichen Zuständen beitragen sollen.
- Einlauf** — Ein Einlauf ist die Injektion von Flüssigkeit in den unteren Darm über das Rektum. Es wird verwendet, um die Stuhlentleerung zu stimulieren.
- Enterotyp** — Ein Enterotyp ist eine Klassifizierung lebender Organismen basierend auf ihrem bakteriologischen Ökosystem im Darmmikrobiom.
- Epigenetik** — Epigenetik ist die Untersuchung von vererbaren Phänotypänderungen, die keine Veränderungen in der DNA-Sequenz beinhalten.
- Erreger** — Viren oder Bakterien, die eine Krankheit auslösen können.
- Epithelial** — Aus dem Epithel.

////////////////////////////////////
////////////////////////////////////
Faece – Ausscheidung, Stuhlgang.

Keimfrei – Frei von Keimen (Viren, Bakterien, etc.).

Kommensalismus – Beziehung zwischen zwei Organismen, bei der einer der Organismen von dem anderen profitiert, ohne diesen zu beeinträchtigen.

Lewy Körper – Abnormale Aggregate, die in einigen Zellen von Patienten bei einigen neurologischen Erkrankungen wie der Parkinson-Krankheit gefunden wurden.

Luminal – Bezogen auf das Lumen.

Mikrobiologie – Wissenschaftszweig, der Mikroorganismen (Mikroben) untersucht.

Mikrobiom - Mikrobiota – Das Mikrobiom bezieht sich auf alle im und am Körper lebenden Mikroorganismen oder auf das Genom dieser Mikroorganismen (das Mikrobiom wurde manchmal als "zweites Genom" bezeichnet). Der Begriff Mikrobiota beschreibt die Summe der Mikroorganismen, die an einem bestimmten Körperort leben, wie z.B. im gesamten Darm. Diese werden dann als Darm-Mikrobiota bezeichnet, die die Darmflora bilden.

Monosaccharid – Ein Monosaccharid ist ein "Einzelstück" Zucker der chemischen Formel $(CH_2O)_n$, wobei n 3, 5 oder 6 sein kann. Einige Beispiele sind Glukose, Fruktose oder Laktose.

Neurotrop – die eine Affinität zu oder eine selektive Lokalisierung in Nervengewebe hat.

Oligosaccharide – bestehen aus Molekülen, die aus wenigen (d.h. mehr als 2, aber nicht "vielen") miteinander verbundenen Monosaccharidmolekülen gebildet werden.

Peristaltik – Unwillkürliche Kontraktion und Entspannung der Muskeln des Darms zur Bewegung des Speisebreis.

Polysaccharide – bestehen aus Molekülen, die aus vielen Monosaccharidmolekülen gebildet werden, die in Form von langen Ketten miteinander verbunden sind.

Präbiotika – Lebensmittelbestandteile, die nicht vom Mensch direkt verdaut werden, die aber die Aktivität von Bakterien im Dickdarm gezielt anregen und dadurch die Gesundheit verbessern.

Probiotika – Lebende Mikroorganismen, die aufgrund ihrer positiven Eigenschaften in den Körper eingeführt werden.

////////////////////////////////////
////////////////////////////////////
Spontane Generierung – Spontane Erzeugung bezieht sich auf ein veraltetes Konzept zur Bildung von lebenden Organismen ohne Abstammung aus ähnlichen Organismen.

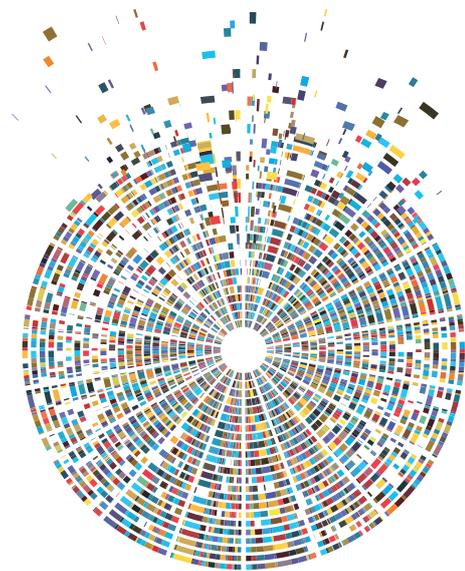
Diese Theorie vermutete, dass Lebewesen aus nicht lebender Materie entstehen können und dass solche Prozesse häufig und regelmäßig sind. So wurde beispielsweise angenommen, dass Flöhe aus unbelebter Materie wie Staub entstehen können.

Symbiose – Leben in einer Beziehung, in der beteiligte Organismen sich gegenseitig helfen und Nahrung oder andere Vorteile vom jeweils anderen Organismus beziehen, ohne ihn zu verletzen.

Systemisch – Teil des Kreislaufsystems, der Blut mit Sauerstoff in den Körper transportiert und Kohlenstoffdioxide entfernt. Demgegenüber steht der Lungenkreislauf, der Blut mit Kohlenstoffdioxid zur Lunge transportiert und die Lunge mit sauerstoffhaltigem Blut verlässt.

Taxonomisch – Taxonomie ist die Wissenschaft der Benennung, Definition und Klassifizierung von Gruppen biologischer Organismen auf der Grundlage gemeinsamer Merkmale.

Vagal – Aus dem Vagusnerv.



neurex
neuroscience upper-rhine-network



NEUREX BROSCHÜRE

„NEUROWISSENSCHAFTEN
& ÖFFENTLICHKEIT“ N°2

DIE DARM-GEHIRN-ACHSE:

AKTUELLE ERKENNTNISSE

AUTOR

DR PASCALE PIGUET

NEUREX
BIRMANNSGASSE 8
UNIVERSITÄT BASEL
CH-4055 BASEL - SCHWEIZ
Pascale.piguet@unibas.ch

ÜBERARBEITUNG DER DEUTSCHEN AUSGABE

PROF. DR. JOSEF BISCHOFBERGER
UNIVERSITÄT BASEL - SCHWEIZ

VERÖFFENTLICHT VON NEUREX
PARC D'INNOVATION
BLD GONTHIER D'ANDERNACH
F-67400 ILLKIRCH - FRANKREICH

HERAUSGEBER

DR. PAUL PÉVET

DANKSAGUNGEN

Wir bedanken uns bei unseren Partnern: Program Interreg V Upper Rhine «Transcending borders with every project», Neurex, CNRS, INSERM, Université de Strasbourg, Région Grand Est, Département du Bas-Rhin, Département du Haut-Rhin, Eurométropole Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Bernstein Center Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg, Neurozentrum Freiburg, Universität Freiburg, Universität Basel, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Kanton Basel-Stadt, Kanton Basel-Landschaft, Confédération suisse.

Der Autor bedankt sich bei:
Domitille Boudard, Stéphanie Klipfel
& Laurent Nexon
für das ausführliche Lektorat dieses Dokuments

Gestaltung: Martine Landat

NeuroCampus



A Neurex initiative

NEURO-
WISSENSCHAFTEN
& ÖFFENTLICHKEIT

WWW.NEUREX.ORG



neurex
neuroscience · upper-rhine · network

