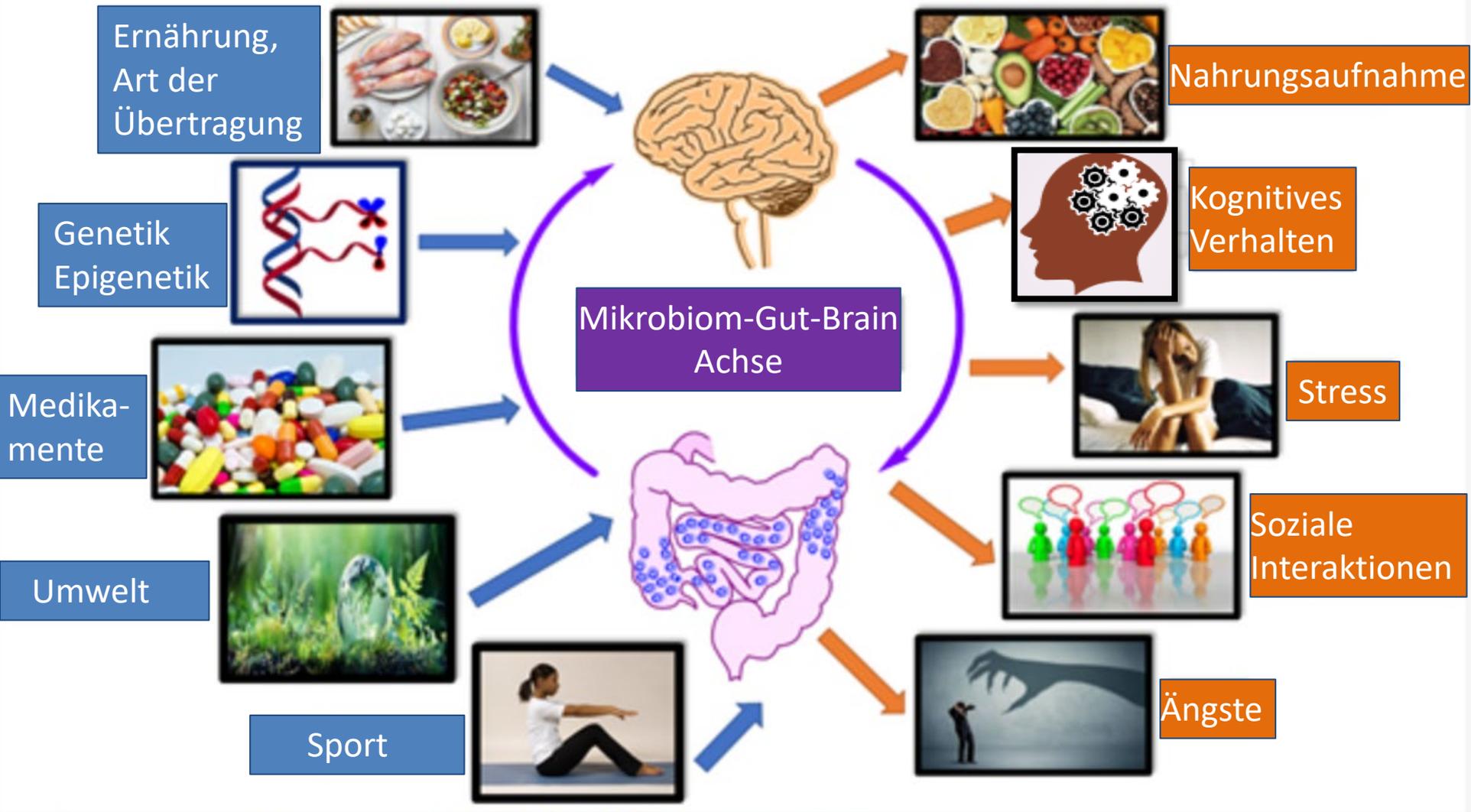


Können Darmbakterien die Psyche beeinflussen und umgekehrt?

Interaktionen zwischen Darm-Mikrobiom und Gehirn



Mikrobiom-Gut-Brain-Achse – ein dynamisches Netzwerk



Ein paar Kennzahlen....

- 10-100 x mehr Bakterien als Körperzellen
- 10^{14} (100 Billionen) bis 10^{15} Bakterien pro Mensch, das entspricht etwa 2 kg Masse
- Zahl mikrobieller Gene 150 x größer als Zahl der vorhandenen Humangene
- 500 – 1000 verschiedene Bakterienarten

Dominierende Bakterienphyla:

- **Bacteroidetes** (z.B. Bacteroides)
- **Firmicutes** (z.B. Clostridium)
- **Proteobakterien** (z.B. E. coli)
- **Aktinobakterien** (z.B. Bifidobakterien)

Magen & Duodenum

10^1 - 10^2 KbE/ml

Helicobacter-> *Proteobacteria*

Streptococcus

Prevotella

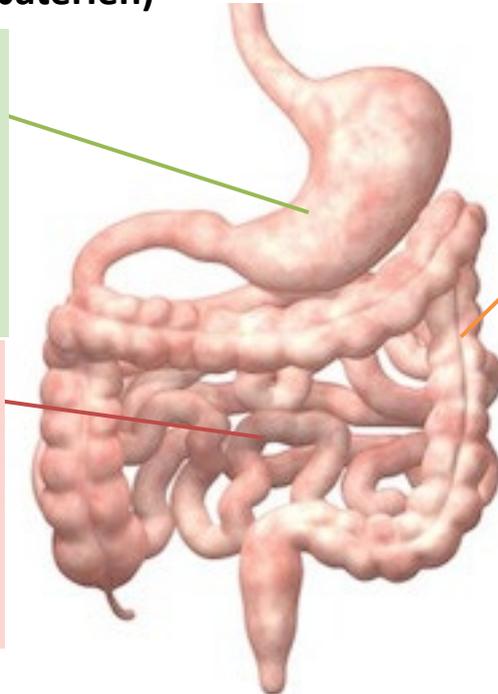
Jejunum & Ileum

10^4 - 10^8 KbE/ml

Bacteroides

Streptococcus

Clostridium



Kolon

10^{10} - 10^{12} KbE/ml

Bacteroides (*Bacteroidetes*)

Prevotella (*Bacteroidetes*)

Ruminococcus (*Firmicutes/Clostridia*)

Faecalibacterium

(*Firmicutes/Clostridia*)

Akkermansia (*Verruco*)

Roseburia (*Firmicutes/Clostridia*)

Bifidobakterien (*Aktino*)

Colinsella (*Actino*)

Bilophila (*Proteo*)

Methanobrevibacter

Einflussfaktoren auf das intestinale Mikrobiom



- Genetik
- Geburtsweg
- Geographie
- Hygiene
- Ernährung
- Medikamente
- Stress

Faktoren, die das Mikrobiom beeinflussen

Mikrobiom-komplexität & Stabilität

Healthy

Störungen

Schutz gg. Pathogene
Training/Stimulation Immunfunktion
Unterstützung: Nährstoffe, Energie, Vitamine, SCFAs

Infektionserkrankungen, Metabolische Erkrankungen
Entzündliche Erkrankungen

Krankheit

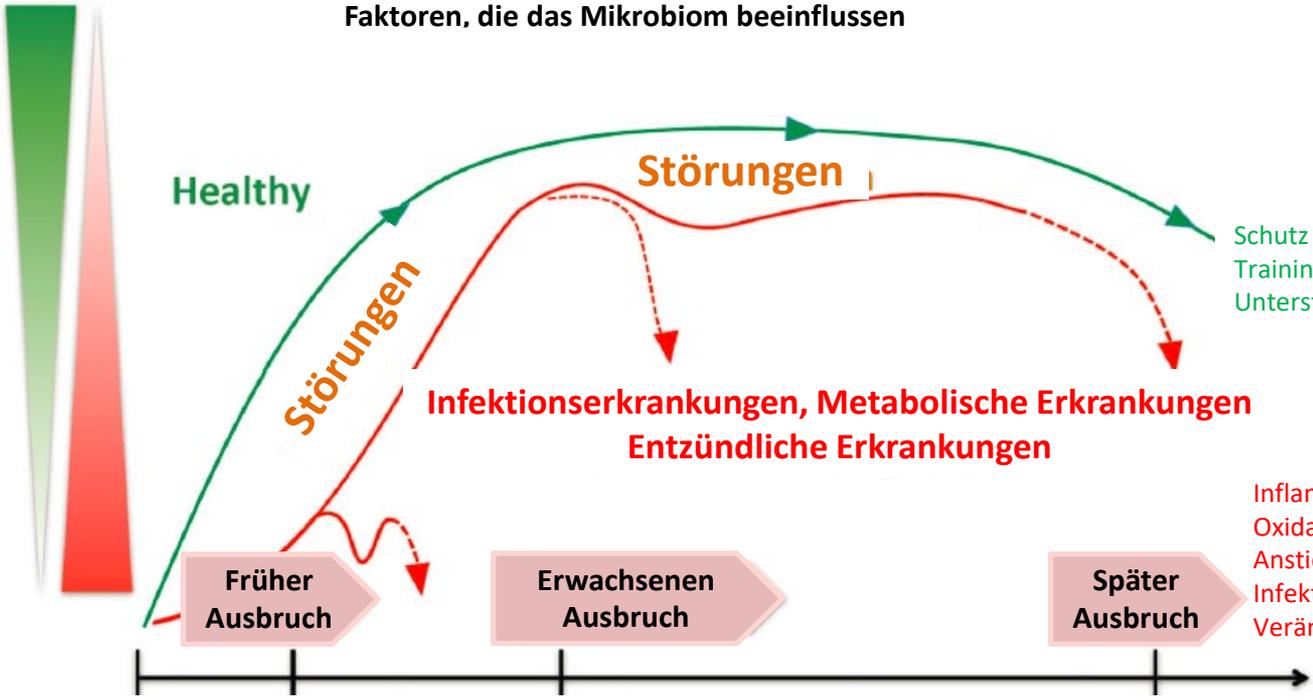
Früher Ausbruch

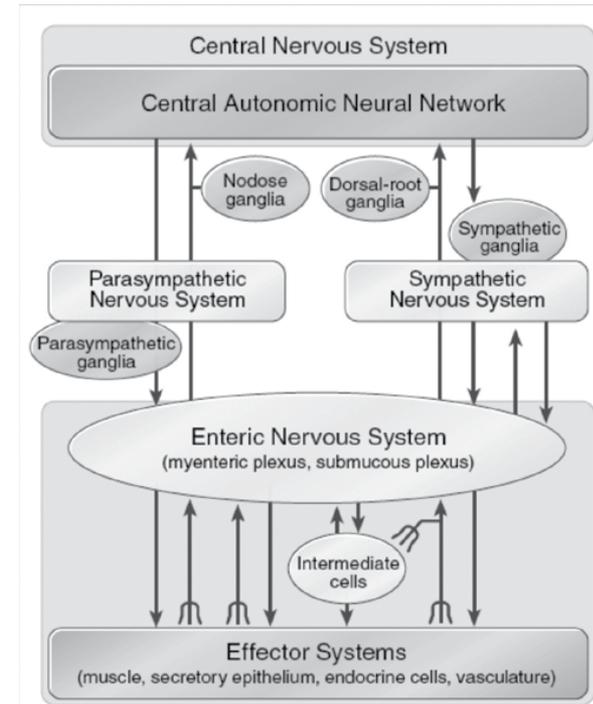
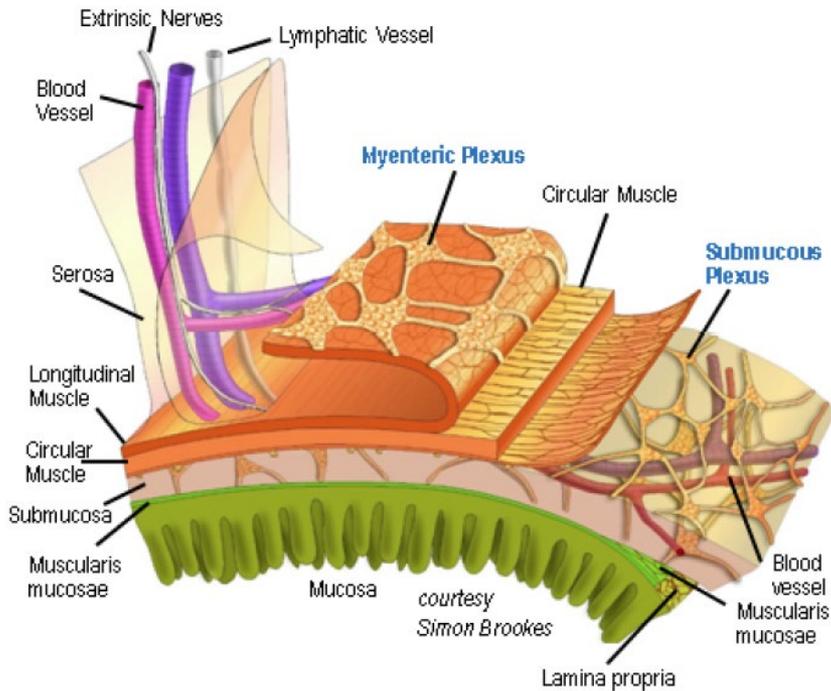
Erwachsenen Ausbruch

Später Ausbruch

Inflammation (Lokal>systemisch)
Oxidativer Stress
Anstieg gram negativer Bakterien
Infektion (Opportunisten/Pathogene)
Veränderte Metabolitenproduktion

Geburt drei Jahre Erwachsenen Älter





Das ENS erstreckt sich von der Speiseröhre bis zum Analsphinkter und hat Äste zur Leber, Gallenblase, Gallenwege und Bauchspeicheldrüse.

Die Ganglien bilden neuronale Netzwerke - der sogenannte Plexus -, diese sind miteinander verbunden.

- Der **Plexus myentericus** liegt zwischen der Längs- und der Kreisschicht und steuert die Muskelaktivität.
- Die **Plexus submukosa** befinden sich unterhalb der Schleimhaut und steuern die Epithelfunktionen.
- **Beide** modulieren den Blutfluss und die Aktivität des enterischen Immunsystems.

Das ENS entwickelt sich hauptsächlich aus

Zellen des vagalen Nervenkamms, die beim Menschen über 5 Schwangerschaftswochen in und entlang des Darms wandern

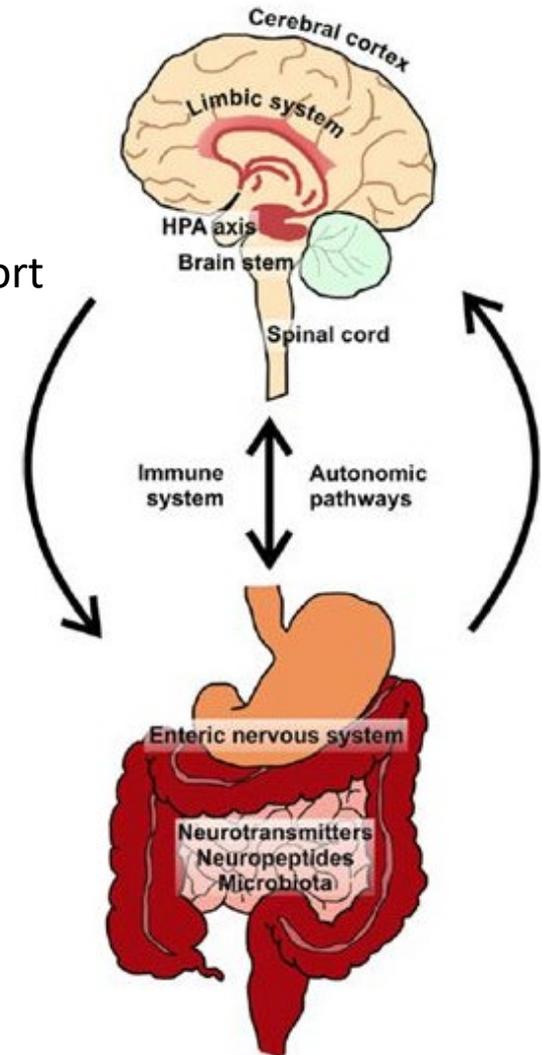
Eine kleine Anzahl von Neuronen stammt jedoch aus sakralen Nervenkeimzellen und Schwannschen Zellvorläufern.

ENS reguliert den Verdauungsprozess

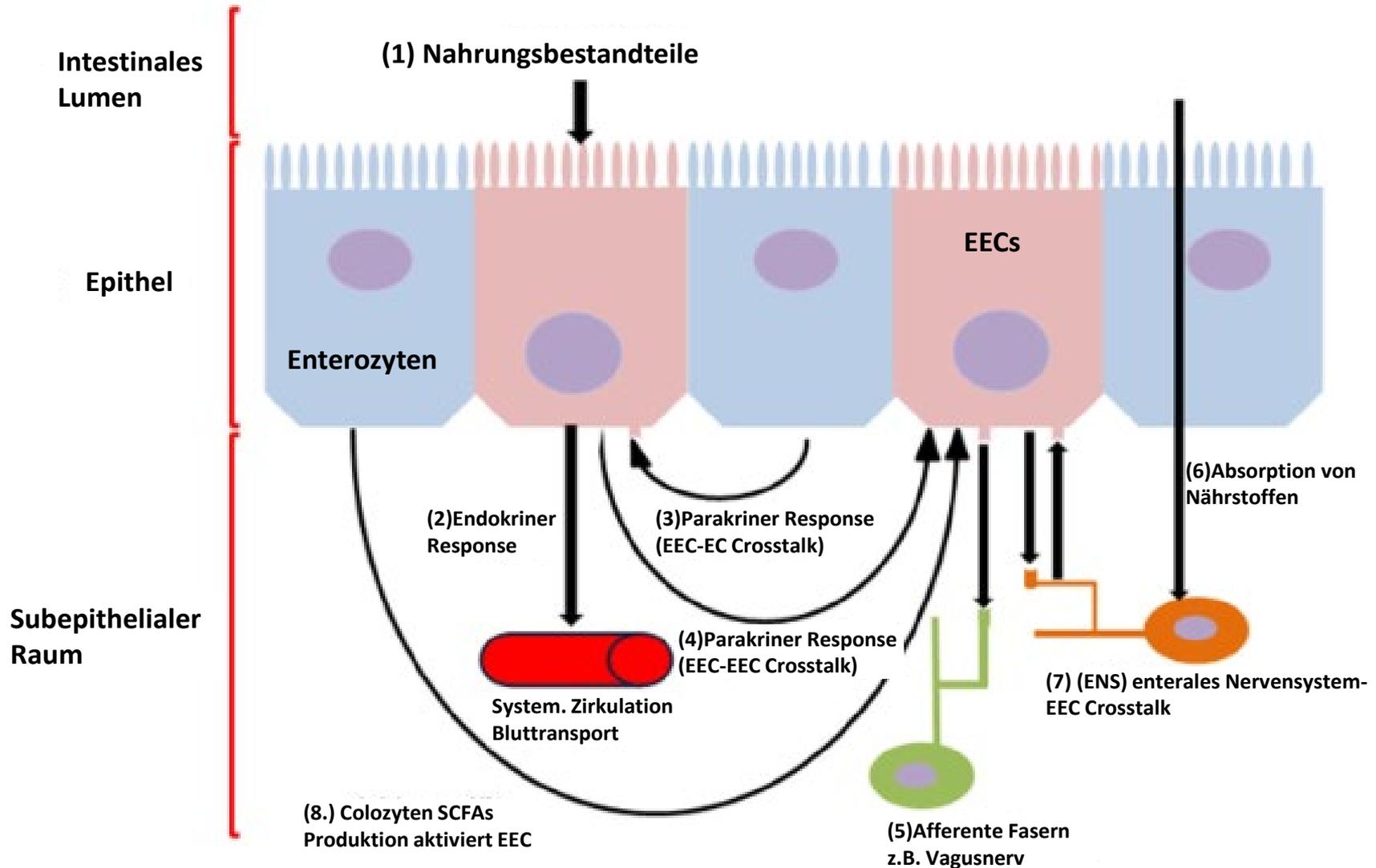
- Regulation der **Darmmotilität**
- den mit Sekretion und Absorption verbundenen Ionentransport
- den gastrointestinalen Blutfluss
- die immunologischen Funktionen des Gastrointestinaltraktes.
- Regulation der **Durchlässigkeit der Darmbarriere**
- Freisetzung von zahlreichen gastrointestinalen Hormonen

Zentral wird reguliert :

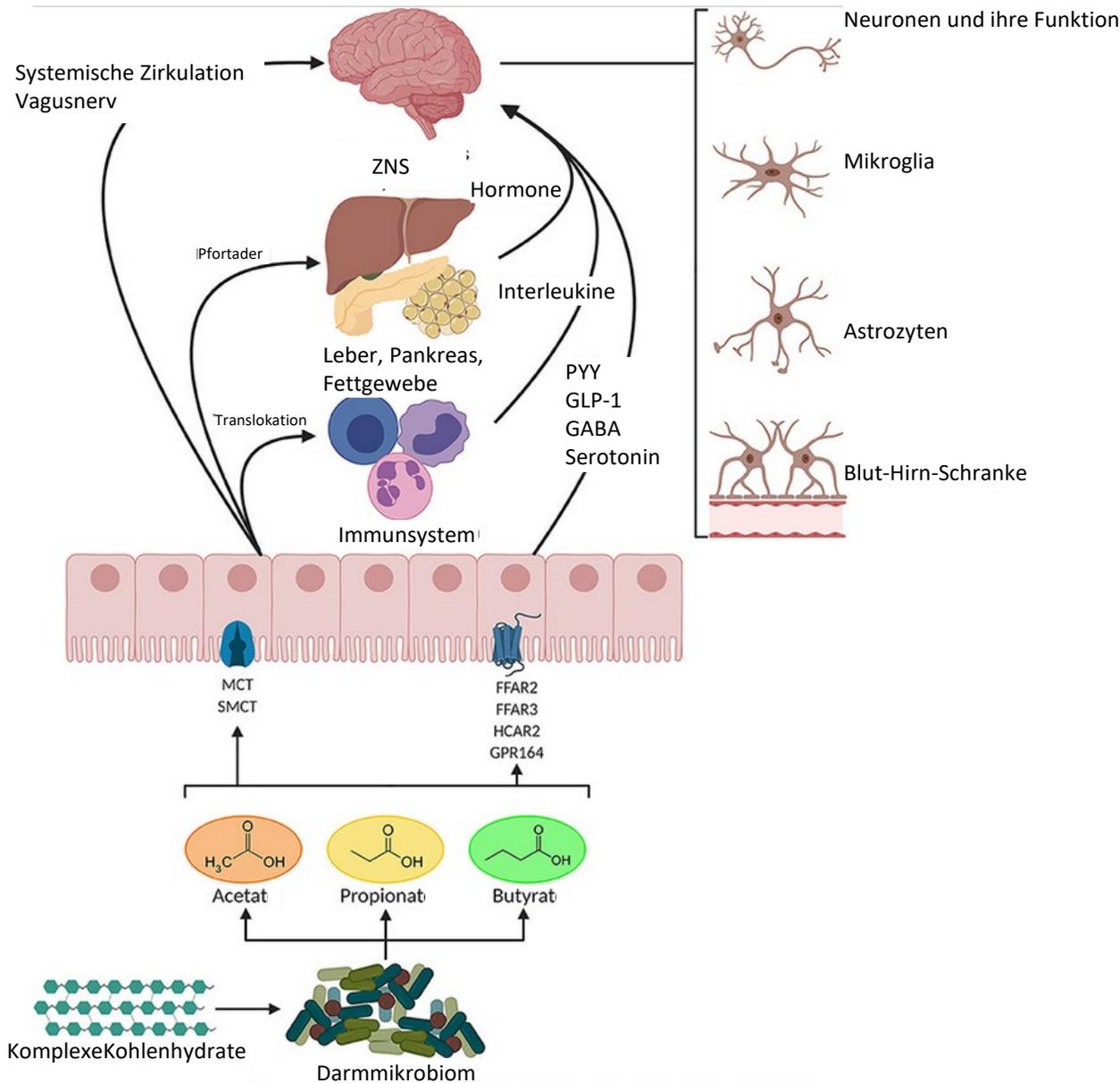
- Perzeption von **viszeralen Schmerzen**
- **Stressresilienz**
- Kontrolle des **darmeigenen Immunsystems**
- teilweise Modulation der **bakteriellen Darmflora**
- teilweise Modulation der **entzündlichen Prozesse** im Gastrointestinaltrakt



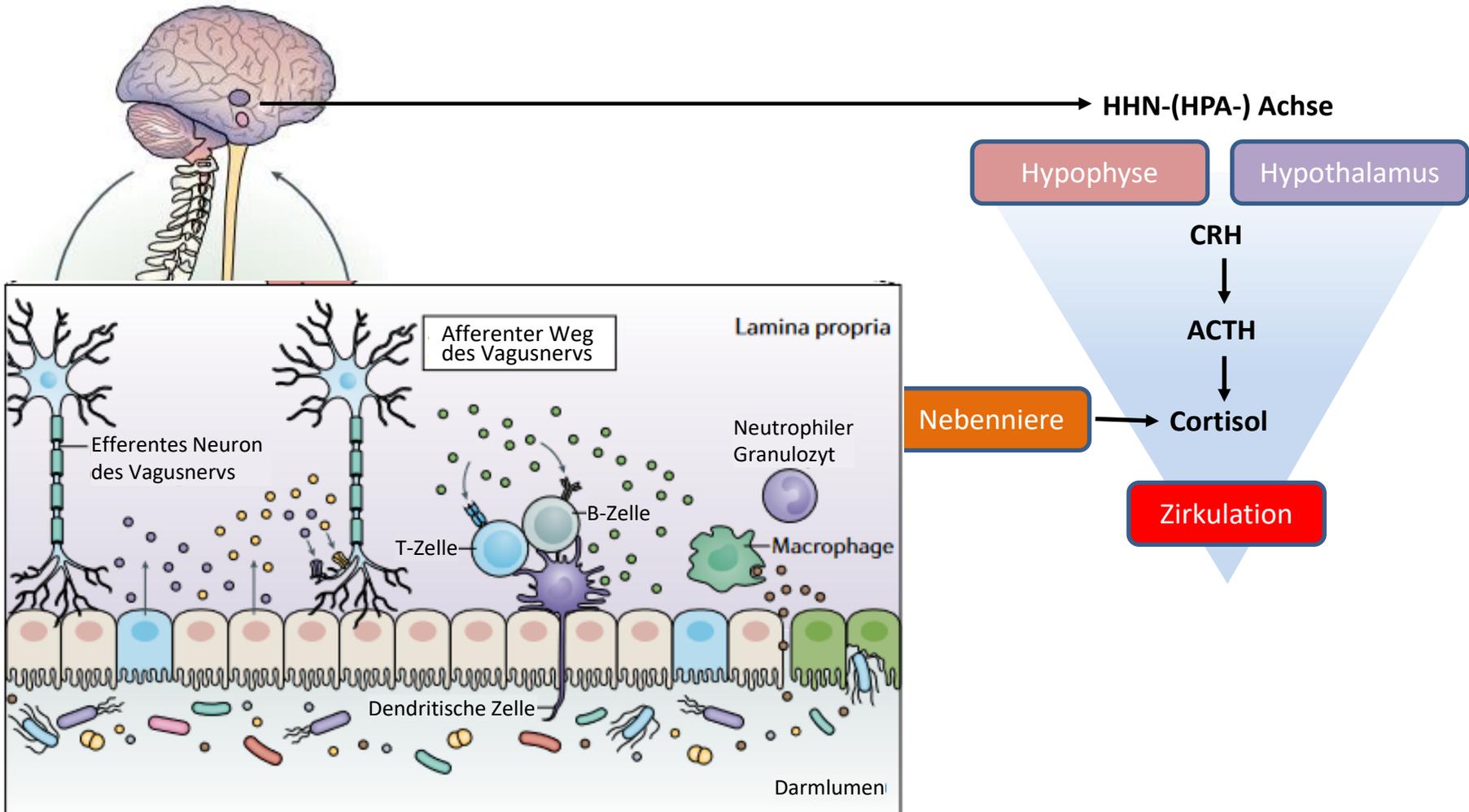
Enteroendokrine Zellen und neuronaler Crosstalk



SCFAs und die Darm-Hirn-Kommunikation

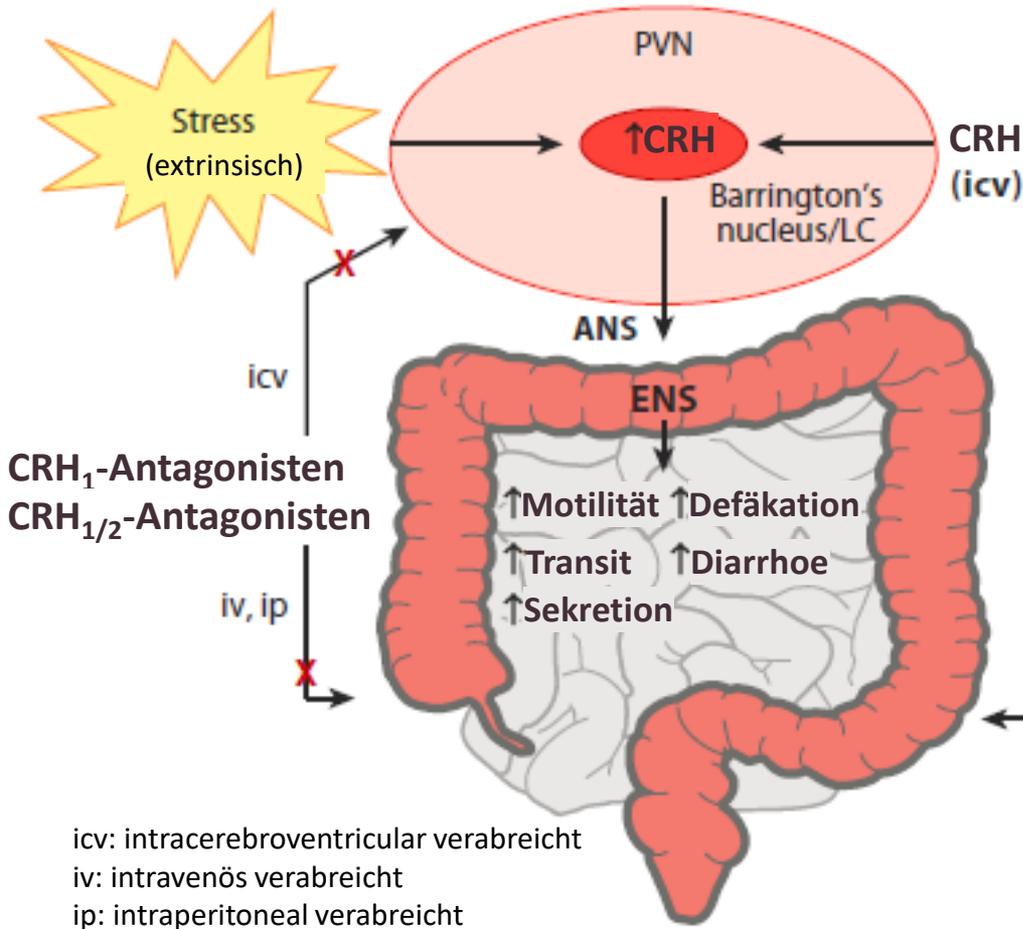


Die Gut Mikrobiota-Brain Achse



- Neurotransmitter/Neuropeptide
- Mikrobielle Produkte und Metaboliten
- Zytokine
- Bakterielle Bestandteile

Effekte des zentralen und peripheren CRH auf den Darm



icv: intracerebroventricular verabreicht
iv: intravenös verabreicht
ip: intraperitoneal verabreicht

Die Aktivierung der Signalwege des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) vermittelt sowohl

- die Hemmung des oberen Gastrointestinaltrakts (GI) als auch
- die Stimulierung der motorischen Funktion des unteren GI durch Interaktion mit verschiedenen CRF-Rezeptor-Subtypen.

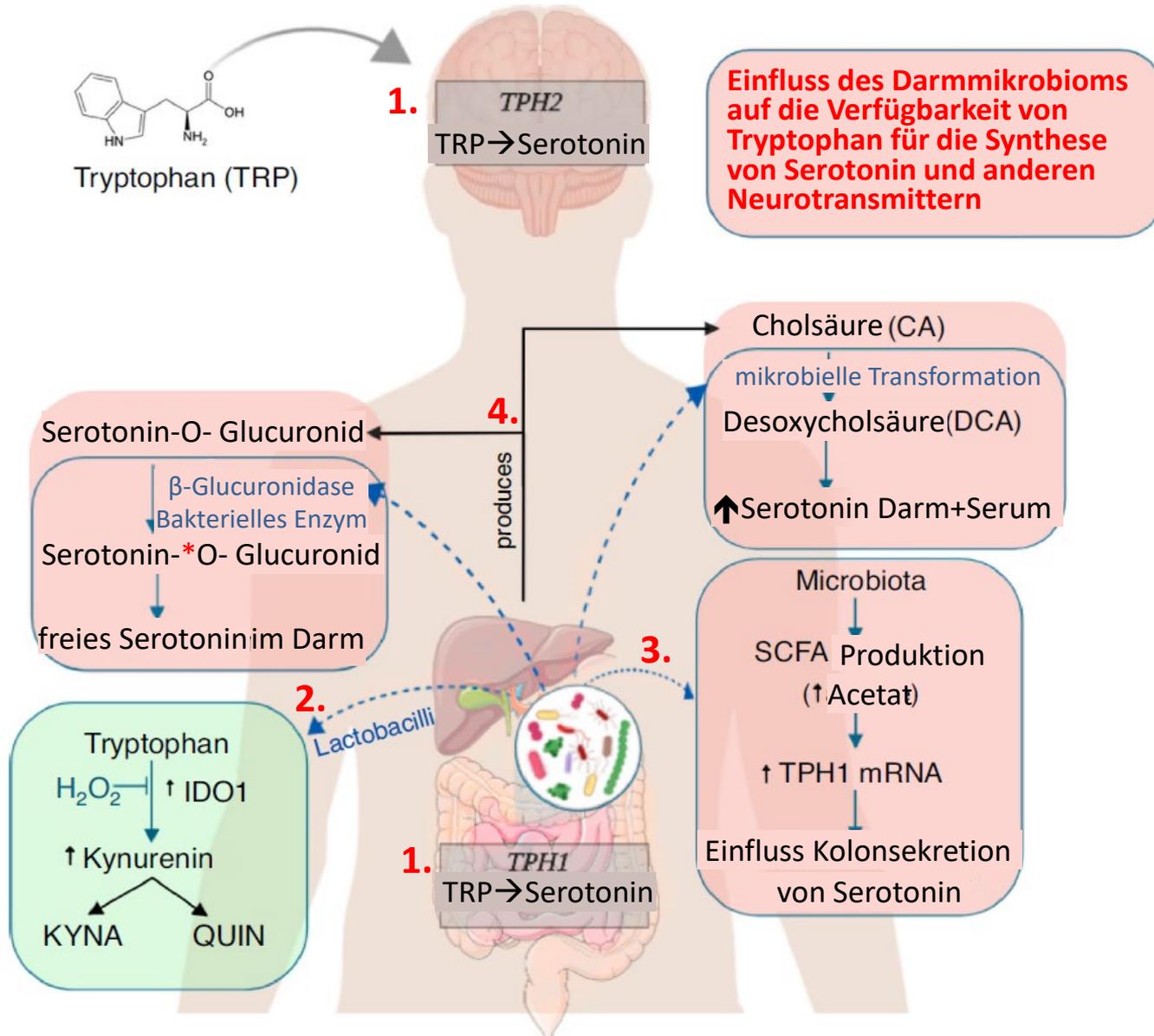
1. Enterisches NS

↑
Motilität
Transit
Sekretion
Defäkation

2. Mastzelldegranulation

↑
u.a. pro-inflammatorische Zytokine (IL-1, IL6, TNF α , INF γ)
→ Darmpermeabilität
→ Bakterielle Translokation
→ viszerale Hypersensitivität

Serotoninbildung und -regulation durch das Mikrobiom

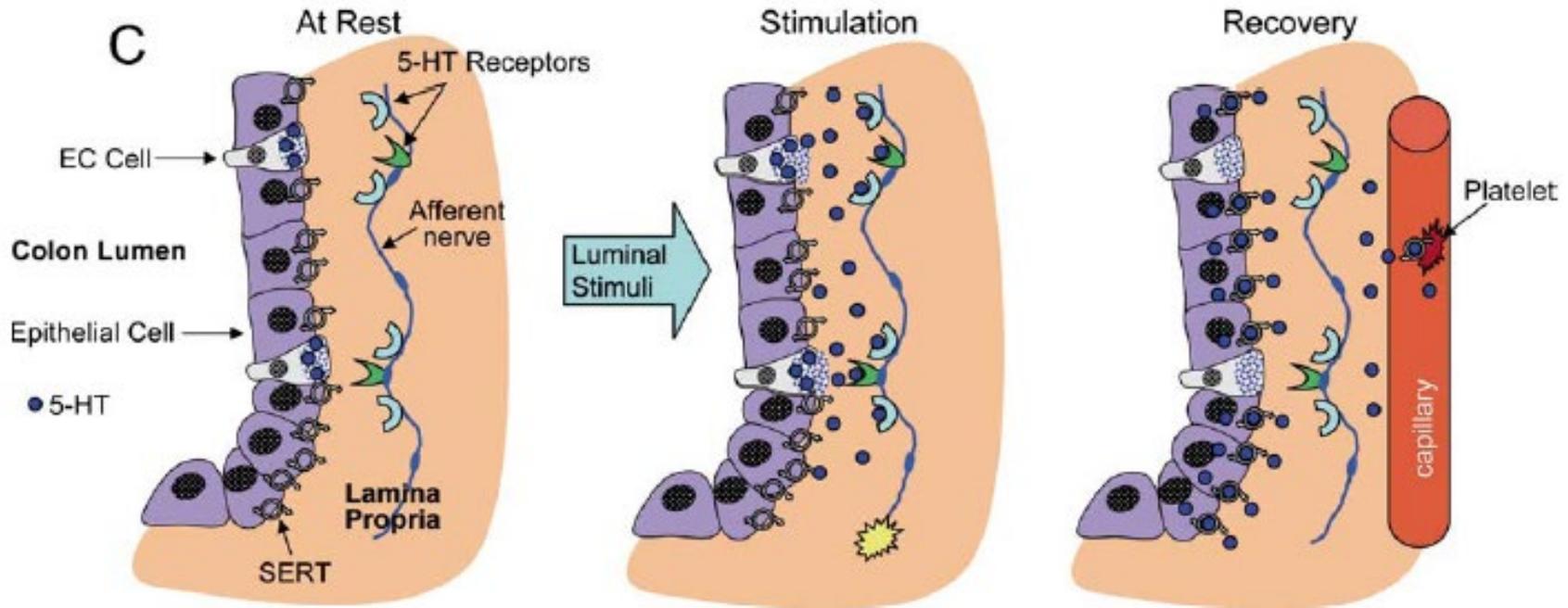


Einfluss des Darmmikrobioms auf die Verfügbarkeit von Tryptophan für die Synthese von Serotonin und anderen Neurotransmittern

Cholsäure (CA)
↓
mikrobielle Transformation
Desoxycholsäure (DCA)
↓
↑ Serotonin Darm+Serum

Microbiota
↓
SCFA Produktion (↑ Acetat)
↓
↑ TPH1 mRNA
↓
Einfluss Kolonsekretion von Serotonin

Serotonin und seine Rolle für die Darmfunktion



EC enterochromaffinen Zellen
SERT Serotonintransporter

Aktivierung von 5HT Rezeptoren (14 Rezeptoren) : Enterocyten, Mucosazellen, Immunzellen
→ afferente und efferente Reaktionen

Serotonin-producing bacterial strains.

Bacterial strain

Lactococcus lactis subsp. *cremoris* (MG 1363)

L. lactis subsp. *lactis* (IL1403)

Lactobacillus plantarum (FI8595)

Streptococcus thermophilus (NCFB2392)

Escherichia coli K-12

Morganella morganii (NCIMB, 10466)

Klebsiella pneumoniae (NCIMB, 673)

Hafnia alvei (NCIMB, 11999)

Bifidobacterium infantis

Modulation von Vorstufen



Serotonin



Stimulation des Wachstums

- *Enterococcus faecalis*
- *E.coli*
- *Rhodospirillum rubrum*

***L. rhamnosus* reguliert emotionales Verhalten und zentrale GABA-Rezeptor Expression**

PNAS, Bravo et al., 2011

Mausmodell mit Zufütterung einer *L. rhamnosus*-Formulierung (vs. definierte Brühe, Stressauslöser Hyperthermie)

Erhöhtes GABA stimuliert den Nervus vagus und hemmt kortikale Stressaktivität

- **Angstlösende Effekte** über den Vagusnerv^{*}
- **Antidepressive Wirkung:** Niedrigere Level von GABA-Rez B im frontalen Cortex
- **Stimmung/Ängste:** Höhere Level von GABA-Rez. B1 mRNA in Amygdala und L.c.
- **Stimmung:** Senkung des Cortisollevels (Stressantwort)
- Komplexes Netzwerk mit anderen Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin, Glutamat) und Peptide (CRH)
- Produktion von GABA durch Lactobazillen und Bifidobakterien

VERÄNDERUNGEN IN DER HPA-ACHSEN-MODULATION KÖNNEN DURCH BEHANDLUNG MIT LACTOBAZILLEN UND BIFIDOBAKTERIEN UMGEKEHRT WERDEN

Table 1 Conversion of monosodium glutamate to γ -aminobutyric acid by selected strains as a function of varying MSG concentrations

Species	Strain source	GABA (mg ml ⁻¹) converted from increasing concentrations of MSG				
		10 (mg ml ⁻¹) MSG	20 (mg ml ⁻¹) MSG	30 (mg ml ⁻¹) MSG	40 (mg ml ⁻¹) MSG	50 (mg ml ⁻¹) MSG
<i>Lactobacillus brevis</i> DPC6108	Infant faeces	11.01 ± 0.18	20.47 ± 0.07	28.02 ± 0.13	30.39 ± 0.32	32.32 ± 0.82
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> DPC6044	Infant faeces	2.2 ± 0.25	3.17 ± 0.23	2.76 ± 0.21	1.24 ± 0.06	3.07 ± 0.15
<i>Bifidobacterium dentium</i> DPC6333	Infant faeces	5.25 ± 0.19	7.69 ± 0.43	8.62 ± 0.50	5.54 ± 0.16	6.16 ± 0.27
<i>Bifidobacterium dentium</i> NFB02243	Dental carries	6.09 ± 0.15	12.32 ± 0.40	12.40 ± 0.35	5.60 ± 0.02	8.63 ± 0.40
<i>Bifidobacterium infantis</i> UCC35624	Ileal-caecal region	3.46 ± 0.03	3.26 ± 0.08	2.63 ± 0.13	5.68 ± 0.08	2.04 ± 0.07

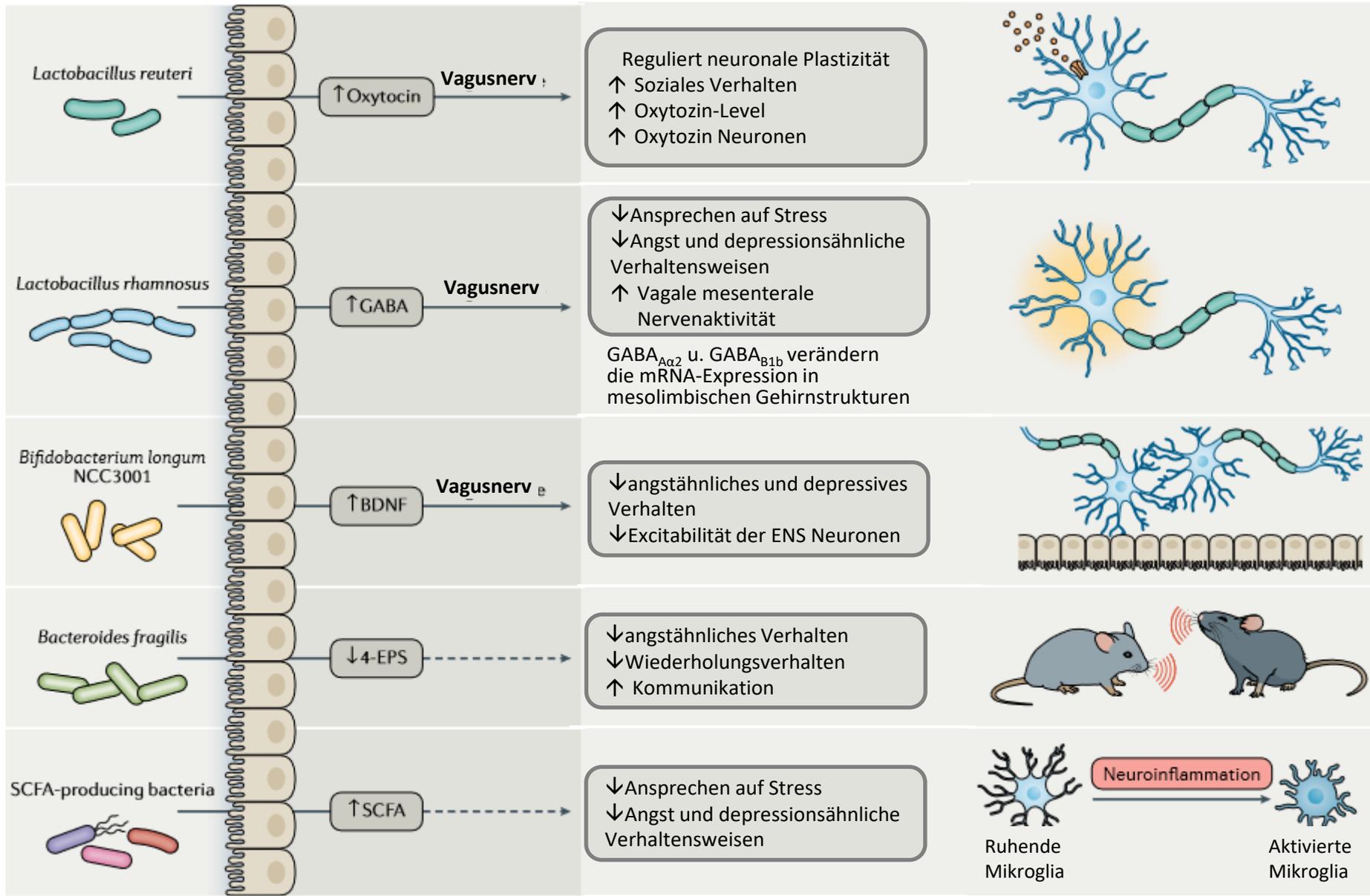
MSG, monosodium glutamate; GABA, γ -aminobutyric acid.

Values tabulated are the means of triplicate measurements, ± standard error of the mean.

Zusätzliche GABA-produzierende Keime:

- *Lactobacillus paracasei*
- *Lactobacillus delbrückii* ssp *bulgaricus*
- *Lactobacillus plantarum*

Mikrobiota/Probiotika modulieren Verhalten und Nervenfunktion



- *Lactobacillus helveticus & Bifidobacterium longum*

- Modulation neurologischer Faktoren u. Signalwege der Stressantwort
 - Beugt stress-induzierter Einschränkung der Neuroplastizität und reduzierter Neurogenese vor (steigert BDNF)

- *Lactobacillus rhamnosus*

- Modulation der Inflammation, Induktionsrepression v. IL-8 im Kolon; Aktivierung regulatorischer T-Zellen
- Verminderung von stress-induziertem Cortisol und angstähnlichem Verhalten

- *Lactobacillus helveticus & Bifidobacterium longum*

- Modulation neurologischer Faktoren Signalwege der Stressantwort
 - Beugt stress-induzierter Einschränkung der Neuroplastizität und reduzierter Neurogenese vor (steigert BDNF)

- *Lactobacillus rhamnosus*

- Modulation der Inflammation: Induktionsrepression v. IL-8 im Kolon; Aktivierung regulatorischer T-Zellen
- Verminderung von stress-induziertem Cortisol und angstähnlichem Verhalten

Neurobiotic	7,7x10 ⁹ KBE
-------------	-------------------------

L. acidophilus

L. bulgaricus

L. lactis

L. paracasei

L. plantarum

L. acidophilus

L. salivarius

B. animalis ssp. lactis

B. bifidum

B. breve

B. infantis

B. longum

Vitamine B6, B12, Folsäure 5 mg/ 200 µg/100 µg

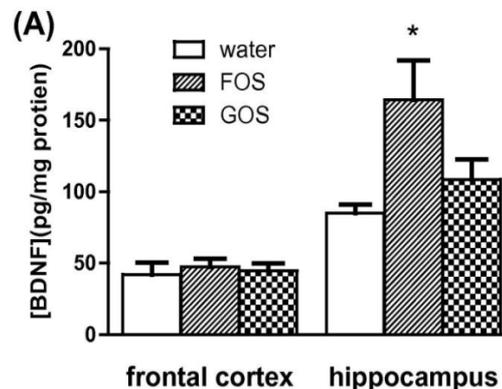
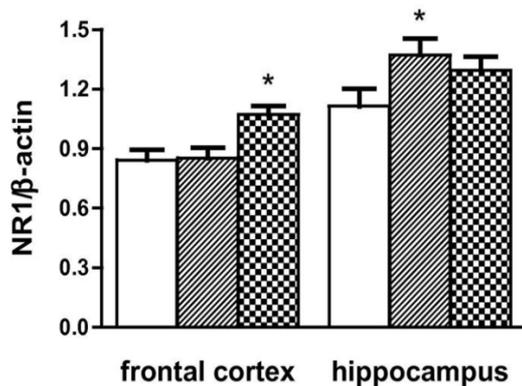
Galactooligosaccharide	850 mg
------------------------	--------

Galacto-Oligosaccharide

- Oligosaccharide, die auf der Metabolisierung von Laktose (Galactose) basieren
- Muttermilch, Topinambur, Chicoree, Lauch, Zwiebeln

Effekte von GOS

- Senkung des morgendlichen Cortisolspiegels (Speichel)
 - neuronale Entwicklung und Gehirnfunktion
- erhöhte Konzentration** an spez. Untereinheiten des **NMDA-Rezeptors** (Glutamat-Rezeptor) u. **BDNF** (brain derived neurotropic factor) im Hippocampus von Ratten



Neurobiotic

L. acidophilus

L. bulgaricus

L. lactis

L. paracasei

L. plantarum

L. acidophilus

L. salivarius

B. animalis ssp. lactis

B. bifidum

B. breve

B. infantis

B. longum

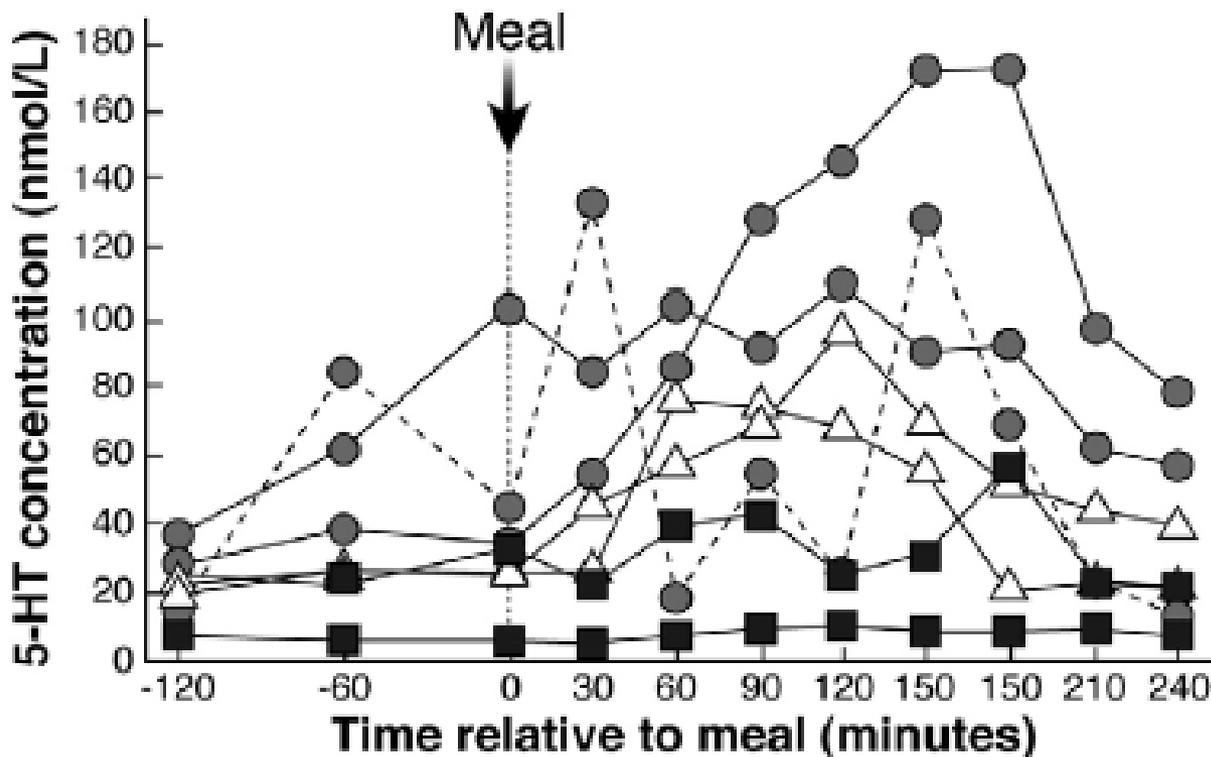
Vitamine B6, B12, Folsäure 5 mg/
200 µg/100 µg

Galactooligosaccharide 850 mg

Reizdarm-Syndrom

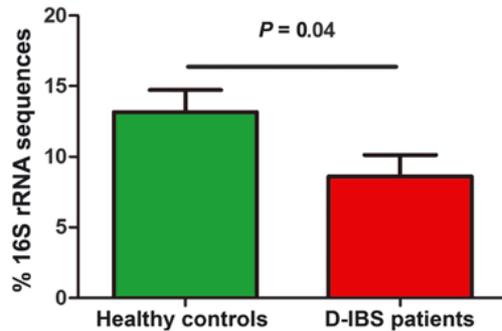
	CFS	MCS	FMS	ICF	CF erklärt	No Fatigue
CFS	-	40,6 %	55,6 %	-	-	-
MCS	40,6	-	31	46,7	43,8	17
FMS	55,6	31	-	4,4	6,7	0
MCS+FMS	3,1	-	-	6,7	5,6	0
MDD	38,5	48,5	50,0	-	-	-
IBS	23	25	50 - 80	-	-	-

Profile von Serum-Serotonin-Konzentrationen (5-HT) vor und nach einer standardisierten Mahlzeit bei einzelnen Patienten mit Verstopfung (■)- und Durchfall (●)- vorherrschende IBS und gesunde Kontrollen (○) (△).

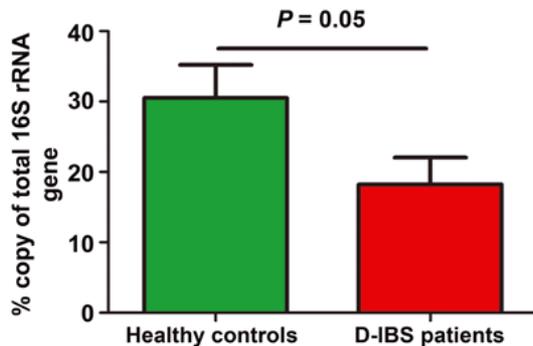


Dysbiose bei Reizdarmsyndrom

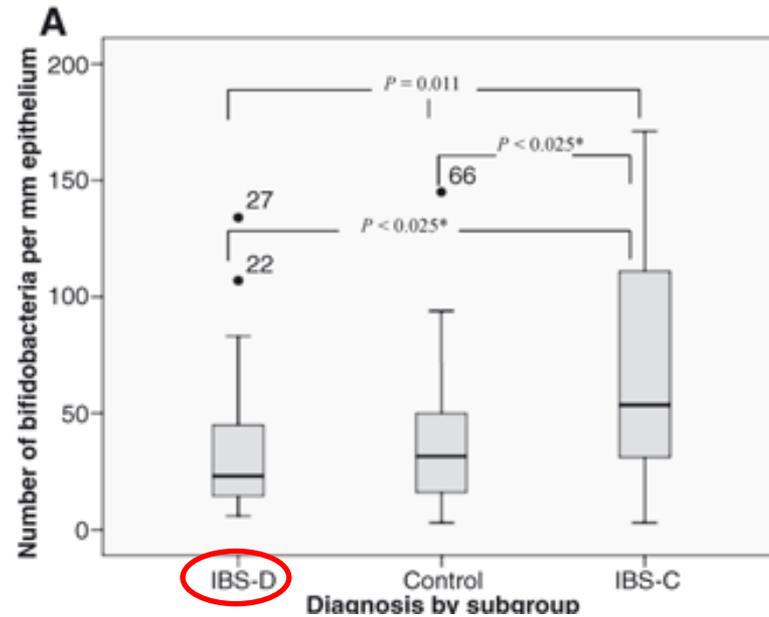
C
Level of *Faecalibacterium* genus in fecal samples determined by 454 pyro-sequencing



D
Level of *Faecalibacterium prausnitzii* in fecal samples determined by qPCR



Faecalibacterium p.
Bifidobakterien



vorw. Diarrhoe IBS (IBS-D)
vorw. Obstipation IBS (IBS-C)

Neurotransmitter
NGS- Molekularbiologische Mikrobiomuntersuchung

Patientin, 55 Jahre,
Colon irritabile, Hypothyreose, Stressbelastung,
Müdigkeit, Schlafstörungen, innere
Unruhe/Angstattacken, gelegentlich Migräne

Medikation zu Beginn
L-Tyrox, Vitamin C, Vitamin D, Eisen,
Selen, B-Vitamine
Melatonin

Patientin hatte bereits 5-HTP als Vorstufe von Serotonin ohne Erfolg verwendet.

Befund Lab4gut NGS Brain

Neurotransmitter

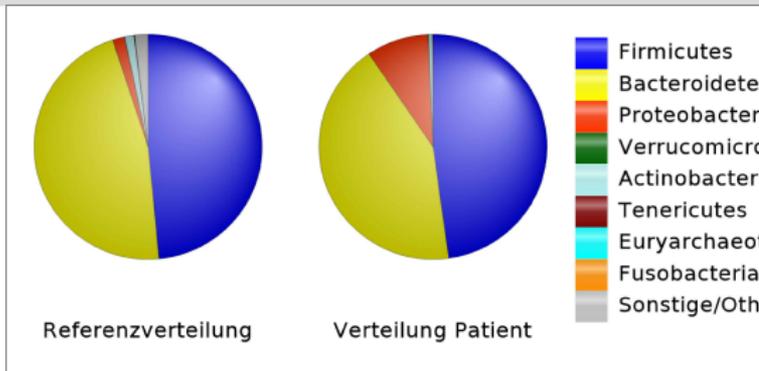
Kreatinin (MU2)	178,1		4 - 10
Adrenalin (MU2)	↓ 3,9		32 - 58
Noradrenalin (MU2)	↑ 67,5		3 - 6
Norad/Adrenalin-Quot	↑ 17,3		90 - 220
Dopamin (MU2)	113,9		148 - 230
Serotonin (MU2)	↓ 126,2		

Bakteriengruppen nach Funktionalität

Mukonutritive Bakterien					
Faecalibacterium prausnitzii	17,813		> 3,5	%	
Akkermansia muciniphila	↓ 0,060		> 0,1	%	
Roseburia intestinalis	0,765		> 0,4	%	
Bacteroides thetaiotaomicron	3,795		> 0,4	%	
Bifidobacterium longum	↓ 0,008		> 0,01	%	
Ruminococcus gnavus	0,011		> 0,002	%	
Prevotella spp.	↓ 0,036		0,1 - 6,8	%	

Buttersäurebildende Bakterien					
Faecalibacterium prausnitzii	17,813		> 3,5	%	
Ruminococcus spp.	1,601		> 1	%	
Eubacterium spp.	8,916		> 2,2	%	
Eubacterium rectale	2,374		> 0,3	%	
Roseburia intestinalis	0,765		> 0,4	%	
Anaerobutyricum hallii	0,081		> 0,03	%	

Bakteriengruppen (Phyla)



Firmicutes	47,5		30 - 53
Bacteroidetes	42,4		34 - 61
Proteobacteria	↑ 8,73		3,4 - 8,5
Verrucomicrobia	↓ 0,06		> 0,1
Actinobacteria	0,57		> 0,5
Tenericutes	0,02		< 0,4
Euryarchaeota	0,00		< 0,06
Fusobacteria	0,04		< 0,05
Sonstige	0,00		

Laktatbildner und Saccharolytische Bakterien					
Lactobacillus spp.	1,672		> 0,2	%	
Bifidobacterium spp.	↓ 0,018		> 0,1	%	
Bifidobacterium adolescentis	↓ 0,007		> 0,01	%	
Enterococcus spp.	↓ 0,005		> 0,01	%	
Ruminococcus bromii	↓ 0,001		0,1 - 0,8	%	

Fakultativ Pathogene Proteobakterien					
Acinetobacter spp.	0,001		< 0,01	%	
Enterobacter spp.	0,000		< 0,01	%	
Haemophilus spp.	↑ 0,107		< 0,03	%	
Hafnia spp.	0,001		< 0,01	%	
Klebsiella spp.	↑ 0,173		< 0,01	%	

Shannon Index 3,1



Shannon Index > 4 = sehr gute Diversität
 Shannon Index 3-4 = eingeschränkte Diversität
 Shannon Index < 3 = stark eingeschränkte Diversität

Neurotransmitter

- Kreatinin (MU2)
- Adrenalin (MU2)
- Noradrenalin (MU2)
- Norad/Adrenalin-Quot
- Dopamin (MU2)
- Serotonin (MU2)

Therapeutischer Be

Medikation nachher

L-Tyrox, Vitamin C, Vitamin D, Eisen, Selen,

Balance DS (morgens)

Neurobiotic (morgens/mittags)

GABA 500+Melatonin (abends)

Bakteriengruppen (PI)



Neurobiotic

2 Kapseln enthalten:

Inhaltsstoffe	Menge	%NRV*
Vitamin B6	5 mg	357%
Vitamin B12	200 µg	8000%
Folsäure	100 µg	50%
Galactooligosaccharide	850 mg	**
Bakterienkulturen	7,7 x 10 ⁹ KBE	**

(B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. lactis, B. longum, L. acidophilus, L. casei, L. delbrueckii susp. bulgaricus, L. paracasei, L. plantarum, L. salivarius, L. rhamnosus, S. thermophilus)

* % NRV= Referenzwert für die tägliche Zufuhr (Verordnung (EU) Nr. 1169/2011)
** Kein NRV festgelegt

Verzehrempfehlung: 2 Kapseln täglich mit viel Flüssigkeit verzehren. Optimal ist die Einnahme vor dem Essen.

GABA 500

1 Kapsel enthält:

Inhaltsstoff	Menge	%NRV*
Gamma-Aminobuttersäure	500 mg	**

* % NRV= Referenzwert für die tägliche Zufuhr (Verordnung (EU) Nr. 1169/2011)
** Kein NRV festgelegt

Verzehrempfehlung: 1 Kapsel täglich mit viel Flüssigkeit verzehren.



Balance DS®

2 Kapseln enthalten:

Inhaltsstoffe	Menge	%NRV*
Vitamin C	200 mg	250%
Vitamin B6	8,2 mg	586%
Folsäure	50 µg	25%
Mucuna pruriens	300 mg	**
L-Tyrosin	240 mg	**
N-Acetyl-L-Cystein	160 mg	**
Griffonia simplicifolia	99 mg	**
L-Theanin	20 mg	**

* % NRV= Referenzwert für die tägliche Zufuhr (Verordnung (EU) Nr. 1169/2011)
** Kein NRV festgelegt

Verzehrempfehlung: 2 Kapseln täglich mit viel Flüssigkeit 1/2 h vor oder 2 h nach dem Essen verzehren.

Melatonin

1 Kapsel enthält:

Inhaltsstoffe	Menge	%NRV*
Vitamin B6	1 mg	71%
Magnesium***	56,25 mg	15%
Melatonin	1,5 mg	**

1 Kautablette enthält:

Inhaltsstoffe	Menge	%NRV*
Melatonin	1 mg	**
Magnesium***	57 mg	15%
Vitamin B6	1 mg	71%

* % NRV= Referenzwert für die tägliche Zufuhr (Verordnung (EU) Nr. 1169/2011)
** Kein NRV festgelegt
*** Magnesiumsalze der Zitronensäure = Magnesiumdilat

- Firmicutes
- Bacteroidetes
- Proteobacteria
- Verrucomicrobia
- Actinobacteria
- Tenericutes
- Euryarchaeota
- Fusobacteria
- Sonstige

0,00

% Klebsiella spp.

↑ 0,173

< 0,01

%

Shannon Index

3,1

1. Die **bidirektionale Kommunikationswege** der Mikrobiota-Darm-Hirn-Achse
 - Aktivierung des Vagusnervs
 - enteroendokrine Zellsignale
 - mikrobielle Metabolite SCFAs
 - Immunmodulatoren
2. M-G-B-Achse beeinflusst **zentrale physiologische Prozesse** wie Neurotransmission, Neurogenese, Neuroinflammation und neuroendokrine Signalgebung
3. Dysregulation der Darmmikrobiota führen zu Veränderungen in zentralen und peripheren Prozessen und schließlich in vielen Fällen zu **multifaktoriellen Erkrankungen**
4. **Probiotika und Präbiotika bieten zusammen mit gezielt eingesetzten Aminosäuren-Vorstufen (5-HTP, GABA...) eine zusätzliche Behandlungsoption bei Dysregulationen der Darmmikrobiota**
5. **Molekulare Mikrobiomanalyse in Verbindung mit der Neurostressanalytik: Erfassung der Gut/Brain-Dysregulation und die Kombination mit bewährter Diagnostik** (Entzündungsmarker/Neurotransmitter) führt zu einem gezielteren therapeutischen Vorgehen



Neurolab GmbH
Fischinger Straße 16
A-5163 Mattsee
www.neurolab.eu
Tel 0049 821 50875313

**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!!**

Dr. Annemarie-Neuner-Kritikos
aneuner@neurolab.eu