

Beziehungen zwischen dem Darm-Mikrobiom und dem Gehirn

In den letzten Jahren zeigte sich immer mehr, dass das Darm-Mikrobiom und das Gehirn bidirektional kommunizieren. Wir stellen dazu zwei Reviews mit verschiedenen Aspekten vor. In einer experimentellen Studie entdeckten Forscher neue Beziehungen spezieller Darmzellen zum Gehirn. So zeichnet sich nun immer deutlicher ab, dass der Darm das größte Sinnesorgan des Menschen sein könnte.

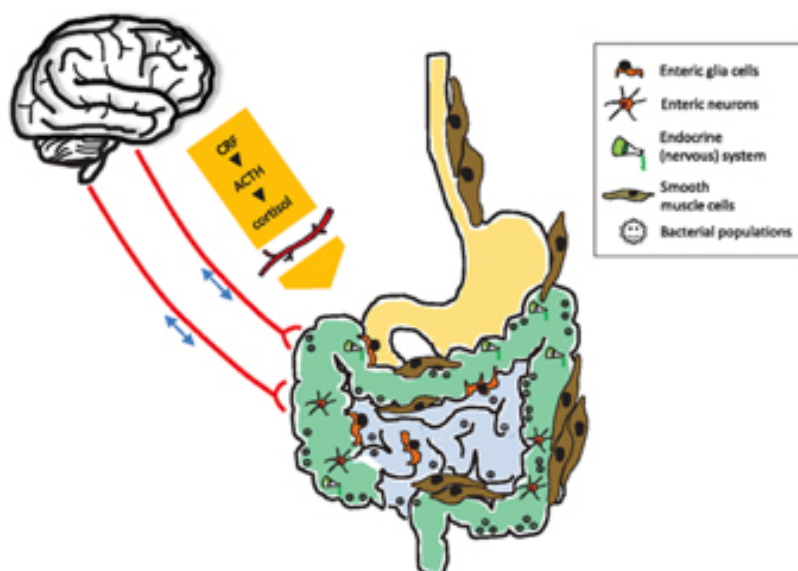
Dem einen schlägt etwas auf den Magen, ein anderer entscheidet Dinge gern mit seinem Bauchgefühl. Erfahrungen des Alltags, die schon um 1850 in den Memoiren eines Magens so dargestellt wurden: „... zwischen mir und diesem einzelnen Mr. Brain wurde ein doppelter Satz elektrischer Drähte eingerichtet, so dass ich ihm mit größter Leichtigkeit und Schnelligkeit alle Ereignisse des Tages erzählen konnte, als sie ankamen, und er konnte mir auch seine eigenen Gefühle und Eindrücke vermitteln“. Auch in der Medizin ist man sich seit langem sicher, dass der Darm mit dem Gehirn kommunizieren muss, doch zu den Wegen über neuronale Schaltkreise und Sender, die sensorische Übertragungen zwischen Darm und Gehirn vermitteln, bleibt noch vieles zu erforschen.

Übersicht zum aktuellen Forschungsstand

Umfangreiche Forschungen hatten in den letzten Jahren zum Ziel, die Mechanismen der Interaktionen zwischen dem Darm-Mikrobiom und dem Gehirn zu verstehen und Strategien zur Vorbeugung oder Therapie von Störungen des Nervensystems zu entwickeln. In einem Review werden Erkenntnisse vorgestellt, wie das Darm-Mikrobiom die Hirnfunktionen bei Erwachsenen beeinflussen kann, z.B. in Bezug auf Stress, Angst, Depressionen und Kognition. In vitro, in vivo und Humanstudien, die über den Zusammenhang zwischen einer Veränderung des Darm-Mikrobioms und funktionellen Veränderungen im Gehirn berichten, werden ebenso vorgestellt wie Studien, die Mechanismen beschreiben, durch die das Gehirn das Mikrobiom und den Magen-Darm-Trakt beeinflusst. Mögliche

Wirkungsweisen, die erklären, wie sich das Darm-Mikrobiom und das Gehirn gegenseitig beeinflussen, werden vorgeschlagen. Probiotika zur Bekämpfung von hirnbedingten Dysfunktion bieten einen vielversprechenden Ansatz, sofern künftige Forschungen ihre Wirkung und auch die möglichen Nebenwirkungen aufklären können. Weitere Studien sind erforderlich, um festzustellen, wie prä- und probiotische Interventionen dazu beitragen können, die Hirnfunktionen bei gesunden und kranken Menschen zu fördern.

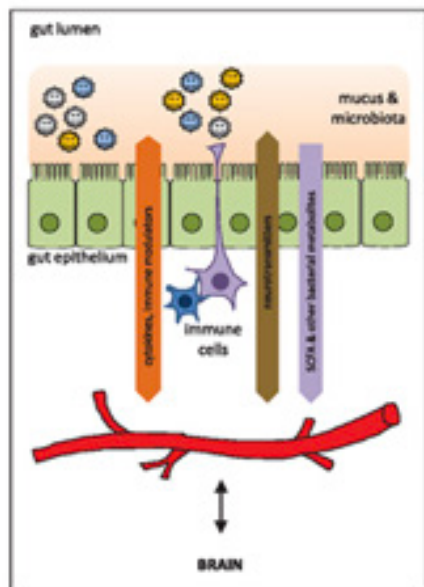
Viele der Therapien für Hirnkrankheiten richten sich darauf, dysregulierte Neurotransmissionen in den betroffenen Hirnbereichen wiederherzustellen. Dabei zeigt sich zunehmend, dass Bakterien wichtige Neurotransmitter wie GABA, Acetylcholin und Serotonin produzieren können. Die Forschung zeigte mehrere Mechanismen, mit denen der menschliche Wirt auf kommensale und pathogene Bakterien reagiert. Die Kommunikation zwischen dem Gehirn und der Mikrobiota schließt epitheliale Rezeptor-vermittelte Signale, Immunmodulation und Stimulation von enterischen Neuronen durch bakterielle Metaboliten ein. Wichtig ist dabei die Fähigkeit der Mikrobiota, die Verfügbarkeit von zirkulierendem Tryptophan, das die Serotonin-Synthese beeinflusst, zu regulieren und die Expression einiger ZNS-Rezeptoren zu verändern. Auf diese Weise können sie die Erregbarkeit und Funktionen des Gehirns direkt beeinflussen sowie die epigenetische Kontrolle der Genexpression ausüben.



(A) Schematische Darstellung der Darm-Hirn-Achse. Der obere Teil des Magen-Darm-Traktes (GI), gelb dargestellt, umfasst die Speiseröhre und den Magen. Der Dünndarm (Duodenum, Jejunum, Ileum) ist hellblau, der Dickdarm (Cecum und der aufsteigende, transversale und absteigende Dickdarm) grün dargestellt. Die Wechselwirkungen zwischen dem GI-Trakt und dem autonomen und zentralen Nervensystem werden durch rote Linien angezeigt. Die kurzen bidirektionalen blauen Pfeile zeigen Afferenzen und Effekte an. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) ist dunkelgelb dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Regulierung oder Modifikation des gastrointestinalen Mikrobioms durch die Ernährung für die Prävention und Behandlung von Hirnerkrankungen entscheidend sein kann. Das veranlasste mehrere Experten dazu, spezifische Entwicklungen der Mikrobiota zur Verwendung als mögliche psychotrope Therapien vorzuschlagen.

Da es scheinbar unbegrenzte Möglichkeiten gibt, Prä- und Probiotika mit anderen Nährstoffen zu kombinieren, sind zukünftige mechanistische Studien erforderlich, um das tatsächliche Potenzial solcher psychotroper Therapien zu ermitteln, um den angestrebten Nutzen für die betroffenen Bevölkerungsgruppen zu erzielen.



(B) Vereinfachte Darstellung des Kontakts zwischen Mikrobiota, Gehirn und Immunsystem.

Die Darm-Mikrobiota und das Immunsystem beeinflussen sich gegenseitig, indem sie Immunmodulatoren und/oder Zytokine freisetzen, mit möglichen systemischen Wirkungen auf den Wirt. Kurzkettenige Fettsäuren und andere mikrobielle Metaboliten werden von der GI-Mikrobiota produziert und können die Gehirnfunktion beeinflussen, während mehrere Neurotransmitter an der bidirektionalen Kommunikation zwischen dem Wirt und der Mikrobiota beteiligt sind.

Abkürzungen: ACTH, adrenokortikotropes Hormon; CRF, Corticotropin-Releasing-Hormon; SCFA, kurzkettige Fettsäuren.

Der direkte Draht zum Gehirn – neue Nachweise für eine schnelle Verbindung

Im Darm befindet sich eine Schicht aus Epithelzellen, die das Lumen vom darunter liegenden Gewebe trennt. Darin befinden sich elektrisch erregbare Zellen, enteroendokrine Zellen genannt, die aufgenommene Nährstoffe und mikrobielle Metaboliten wahrnehmen. Sie sind über die Schleimhaut im gastrointestinalen Trakt verteilt und galten bisher nur als Hormonproduzenten. Sie koordinieren u.a. die Verdauung und bereiten den Stoffwechsel auf die Zufuhr von Nährstoffen vor. Dabei wird auch eine Verbindung zu den Appetitzentren im Gehirn angenommen. Wie Geschmacks- oder Geruchsrezeptor-Zellen feuern sie bei vorhandenen Stimuli Aktionspotenziale ab. Doch ganz im Gegensatz zu anderen sensorischen Epithelzellen fand man bei ihnen bisher keine synaptische Verbindung zu einem Hirnnerv. Man nahm an, dass die Zellen nur indirekt durch die langsame endokrine Bildung von Hormonen wie z.B. Cholecystinin (CKK), ein Peptidhormon des Magendarm-Trakts, auf die Nerven einwirken. Trotz seiner Rolle bei der Sättigung erreichen zirkulierende Konzentrationen von Cholecystinin ihre Spitzenwerte jedoch erst wenige Minuten nach der Nahrungsaufnahme und oftmals auch erst nach dem Ende einer Mahlzeit. Diese Diskrepanz lässt vermuten, dass das Gehirn sensorische Signale aus dem Darm über andere, schnellere neuronale Wege wahrnimmt.

Ein Neurowissenschaftler der Duke University in North Carolina (USA), Diego Bohórquez, entdeckte vor einigen Jahren im Elektronenmikroskop einen erstaunlichen Prozess. Einige enteroendokrine Zellen bildeten zu den benachbarten Neuronen Verbindun-

gen. Er vermutete, dass es sich um Synapsen handeln könnte. Nun untersuchte er zusammen mit seinem Team diese Vorgänge mit Hilfe eines Mausmodells. Ziel war es, die Grundlagen des neuronalen Schaltkreises zu identifizieren, der eine Wahrnehmung vom Darm direkt zum Gehirn übermittelt. Die Forscher nutzten für ihre Untersuchungen (monosynaptische) Tollwutviren, die mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert waren, und mischten sie den Mäusen ins Futter. Die Viren erreichten über die enteroendokrinen Zellen der Darmschleimhaut zahlreiche Fasern des Nervus vagus und wurden durch ihn ins Gehirn gebracht. Die Übertragung von den enteroendokrinen Zellen auf die Vagusfasern erfolgte dabei in weniger als 100 Millisekunden. Von den Nervenfasern gelangten die Viren also auf schnellstem Weg direkt in den Hirnstamm. Von dort aus gibt es wahrscheinlich auch direkte Verbindungen zu den Regulatoren von Appetit und Stoffwechsel. In ihren weiteren Experimenten mit aus Stammzellen gezüchteten Darmmodellen ermittelten die Forscher auch den Neurotransmitter, der die Nervensignale weiterleitet. Es ist Glutamat, der als ältester Neurotransmitter der Evolution gilt. Glutamat dient auch in der Netzhaut, im Riechepithel, im Innenohr und in den Tast-Rezeptoren der Haut als Überträger auf die Nervenzellen.

Die Forscher konnten also eine Art von sensorischer Epithelzelle im Darm identifizieren, die sich über Synapsen mit Vagus-Neuronen verbinden kann. Es gibt Anhaltspunkte, dass die Struktur und Funktionen dieses Schaltkreises beim Menschen genauso entwickelt sind. Die bisherige Bezeichnung dieser Zellen als enteroendokrine

bzw. Darmhormonzelle ist nach dieser Entdeckung nicht mehr geeignet, um ihre Funktionen zu charakterisieren. Eine enteroendokrine Zelle, die Synapsen bilden und sich mit dem Vagus verbinden kann, nannten die Forscher daher Neuropoden-Zelle. Für sie ist damit nachgewiesen, dass zumindest einige enteroendokrine Zellen zu den Sinneszellen gehören. Der neuronale Schaltkreis, den sie bilden, liefert dem Darm die nötige Schnelligkeit, dem Gehirn von allen Ereignissen des Tages zu erzählen, so dass es auch verstehen kann, was wir essen. Diese Entdeckung bestätigt nicht nur die verbreitete Wahrnehmung eines Bauchgefühls, es macht den Darm praktisch zum größten Sinnesorgan des Körpers.

Damit eröffnen sich möglicherweise neue Perspektiven für die Behandlung von Appetitstörungen und von Fettleibigkeit. Wirkstoffe, die selektiv die Übertragung an die Darmsynapsen anregen, könnten z.B. vorzeitige Sättigungsgefühle auslösen.

Probiotika bei Autismus-Spektrum-Störungen

Kinder mit Autismus-Spektrum-Störung (atypischer Autismus, frühkindlicher Autismus, Asperger Syndrom) haben im Vergleich zu gesunden Kindern eine viermal höhere Wahrscheinlichkeit, ernstere gastrointestinale Symptome zu entwickeln. Es gibt Hinweise, dass Veränderungen in der Darm-Mikroflora mit der Schwere der gastrointestinalen Beschwerden und den Symptomen der Autismus-Spektrum-Störung korreliert sind. Die Darm-Mikrobiota wurde daher zunehmend als ein möglicher Faktor bei diesen Autismus-Störungen untersucht. Die probiotische Therapie wurde zur Behandlung der gastrointestinalen Symptome mit oftmals ernsteren Beschwerden bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung vorgeschlagen. US-Amerikanische Forscher untersuchten dazu die einschlägige Literatur. Sie stellen in einem Review die aktuellen Erkenntnisse zur Probiotika-Therapie bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung und gastrointestinalen Beschwerden vor, die auch für die Praxis nützlich sein könnten.

Insgesamt wurden 186 Artikel geprüft, doch nur fünf Artikel erfüllten die Aufnahmekriterien. Eine kollektive Stichprobe von 117 Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung wird näher vorgestellt. Mit der Gabe von Probiotika verbesserten sich die gastrointestinalen Symptome einschließlich der Darm-Mikrobiota, auch die

Noch sind entsprechende Rezeptoren jedoch nicht identifiziert. Denkbar wäre auch ein Vagus-Stimulator zur Behandlung von Epilepsie und Depressionen, der bereits experimentell untersucht wird. Dabei beobachtete man auch, dass die Anregung des Vagusnervs den Appetit beeinflusst. Die neuen Erkenntnisse über die bisher unbekannt Funktionen der enteroendokrinen Zellen könnten möglicherweise auch Erklärungen dafür liefern, warum diese Verbindung besteht. In ihren nächsten Untersuchungen wollen die Forscher nun prüfen, wie mit dieser neuen Verbindung zwischen Darm und Gehirn auch die Art der Nährstoffe und Kalorienaufnahmen aus der Nahrung unterschieden werden können.

Die Duke University hat zu ihren Entdeckungen ein Video ins Internet gestellt, in der die Verbindung von enteroendokrinen Zellen zum Gehirn dargestellt wird:

<https://www.youtube.com/watch?v=oym87kVhqm4>

Autismus-Symptome und das Verhalten der Kinder verbesserten sich. Es gibt nach Ansicht der Autoren vielversprechende Hinweise darauf, dass die probiotische Therapie die gastrointestinalen Dysfunktion verbessern, die fäkale Mikrobiota positiv verändern und die Schwere der Autismus-Spektrum-Störungs-Symptome bei den betroffenen Kindern reduzieren kann. Weitere Forschungen sind in diesem Bereich nötig, da es methodische Mängel in der verfügbaren Literatur gibt und bisher z.B. auch die optimalen Bakterienarten und -stämme sowie Dosierungen und Behandlungsdauer nicht identifiziert wurden.

Quellen

M. Hasan Mohajeri et al., Relationship between the gut microbiome and brain function. In: Nutrition Reviews Vol. 76, Nr. 7, 2018, S. 481-496.

Melanie Maya Kaelberer, A gut-brain circuit for nutrient sensory transduction. In: Science, Online-Veröffentlichung vom 21.9.2018, doi: 10.1126/science.aat5236.

Rachael Patusco et Jane Ziegler, Role of Probiotics in Managing Gastrointestinal Dysfunction in Children with Autism Spectrum Disorder: An Update for Practitioners. In: Advances in Nutrition Vol. 9, Nr. 5, 2018, S. 637-650, doi: 10.1093/advances/nmy031.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene hochreine Pre- und Probiotika Produkte an (z.B. FloraMend Prime Probiotic von Thorne Research und N-Lactobacillus 4Plus von CentroSan).