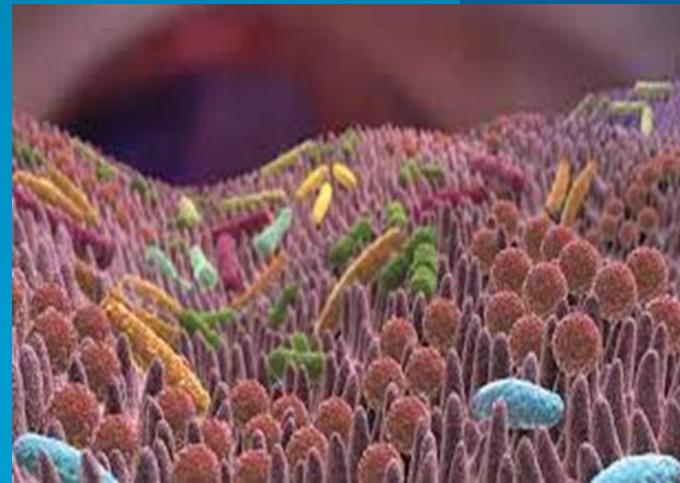


Mikrobiom und AN

Patrick Pasi, Leiter
Zentrum für Essstörungen

02. September 2022



DSM - 5 Feeding and Eating Disorders

Anorexia nervosa (AN)

Restricting Type

Binge-Eating/Purging Type

Bulimia nervosa (BN)

Binge Eating Disorder (BED)

Feeding or Eating Disorder Not Elsewhere Classified (FEDNEC)

Atypische Essstörungen

Anorexia nervosa (AN) - Frauen 1.2%; Männer 0.2%

- Körpergewicht 15% unter dem Erwarteten oder BMI $\leq 17.5\text{kg/m}^2$

- Untergewicht durch

- Vermeidung hochkalorischer Speisen
- selbstinduziertes Erbrechen
- selbstinduziertes Abführen
- Gebrauch von Appetitzüglern oder Diuretika
- übertriebene körperliche Aktivitäten



Gull, Lancet
1888

- Angst vor Gewichtszunahme

- Körperwahrnehmungs-Störungen

- Endokrine Störungen (primäre/ sekundäre Amenorrhoe; Potenz- und Libidostörungen)

- Bei Beginn vor Beginn der Pubertät verzögerte Entwicklungsschritte

AN ohne aktive Massnahmen zur Gewichtsreduktion (oder AN restriktiv)

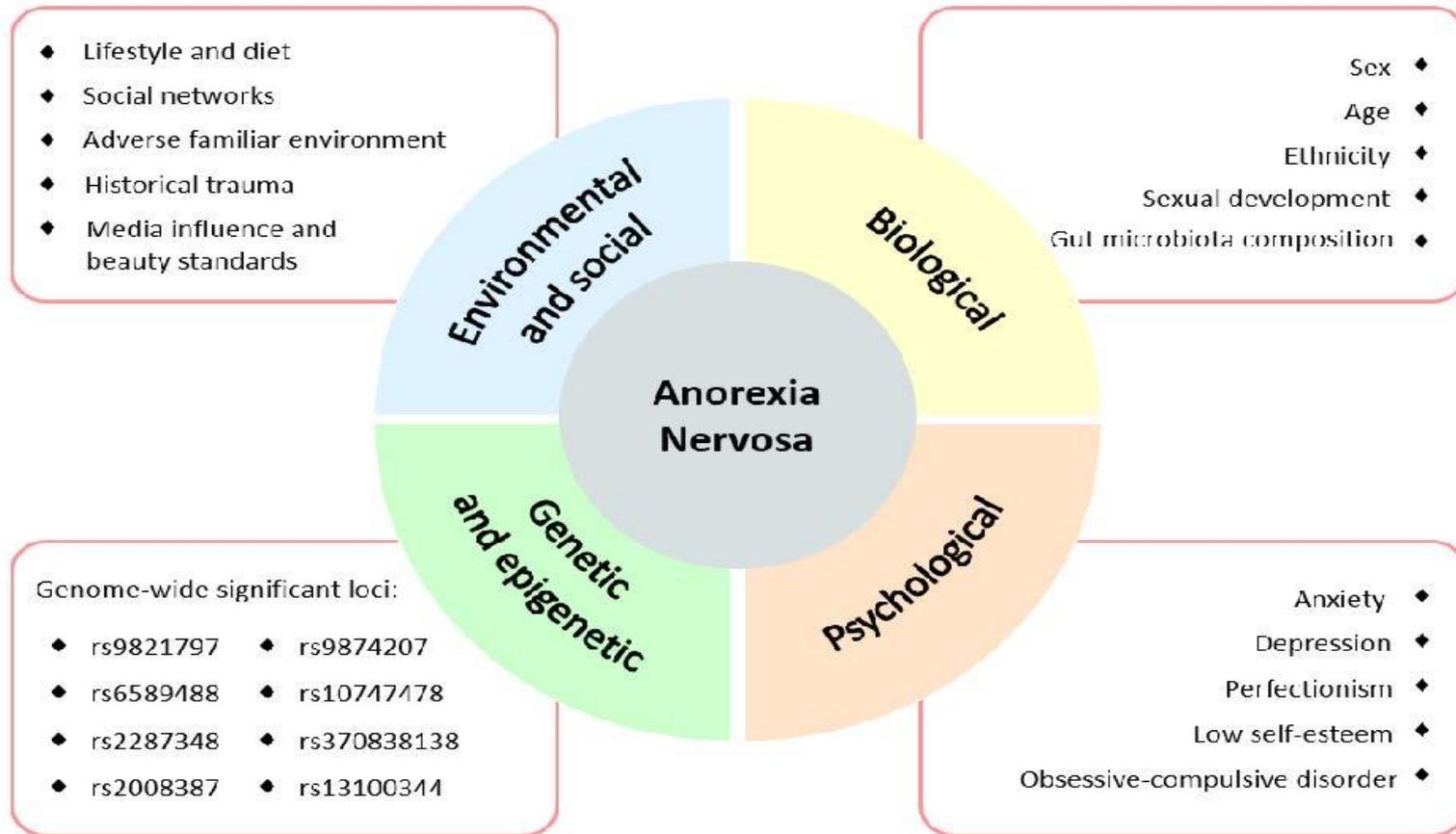
- Restriktives Essverhalten

- Kein Erbrechen u/o abführende Massnahmen etc.

AN mit aktiven Massnahmen zur Gewichtsreduktion (oder AN binge purge)

- Erbrechen u/o abführende Massnahmen, evtl. in Verbindung mit Heisshungerattacken

Main factors predisposing to the development of anorexia nervosa



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

LDSC linkage disequilibrium score regression applied across traits to estimate genetic correlations from GWAS

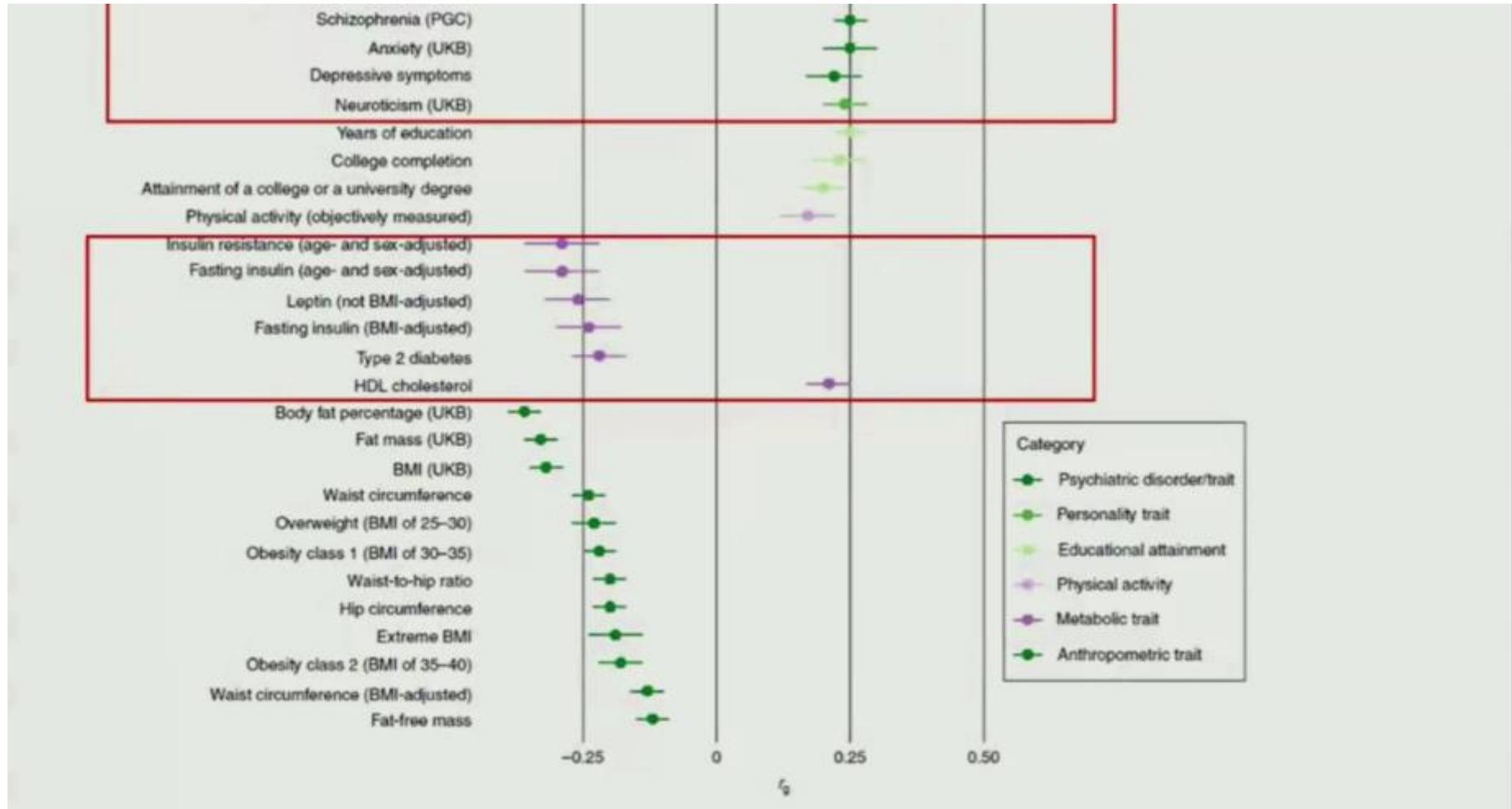
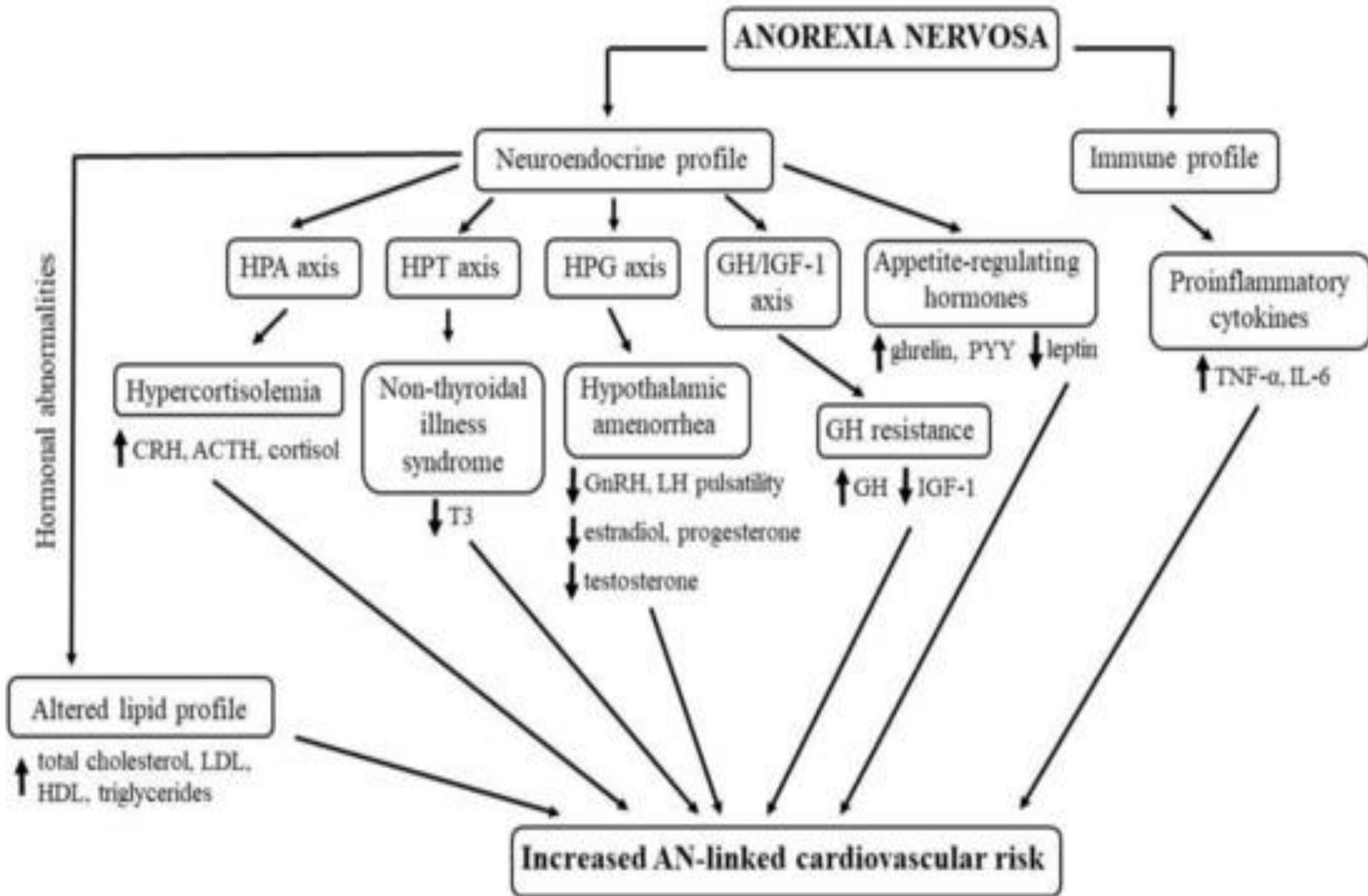


Fig. 2 | Bonferroni-significant genetic correlations (SNP- r_g) between anorexia nervosa and other phenotypes as estimated by LDSC. Only traits with significant P values following Bonferroni correction are shown. Error bars show the s.e. Correlations with 447 phenotypes were tested (Bonferroni-corrected significance threshold $P > 1.11 \times 10^{-4}$). Complete results are shown in Supplementary Table 10. Insulin resistance was analysed by the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR); UKB, UK Biobank.



Somatische Komplikationen in AN

Organ systems or organ	Pathological findings	Leading systems
CNS	Morphological and functional cerebral changes; volume reduction in cerebral grey and white matter	Cognitive deficits
Dental system and parotis glands	Impaired dental status, dental caries, increased serum amylase	Dental caries, enlargement of the parotid glands
Endocrine system and reproductive function	Hypothalamus-pituitary-gonadal-axis, low T ₃ syndrome, hypercortisol	Amenorrhoea in women, symptoms of hypothyroidism, depression, elevated stress levels
Cardiovascular system	Hypotension, bradycardia, arrhythmia	Syncope
Gastrointestinal tract	Impaired gastric emptying, gastric dilation, gastroduodenal ulcers	Constipation, ileus, upper gastrointestinal bleeding
Haematological and immune system	Bone marrow hypoplasia, anaemia with reduced leucocytes and immunoglobulin	Anaemia, (bacterial) infections, compromised immune competence
Renal tract	Hypokalaemia, hypophosphataemia, hypernatraemia	Nephrolithiasis, oedema, syncope
Bone	Reduced bone density (osteopenia) or osteoporosis	Bone fractures and concomitant pain, spinal compression

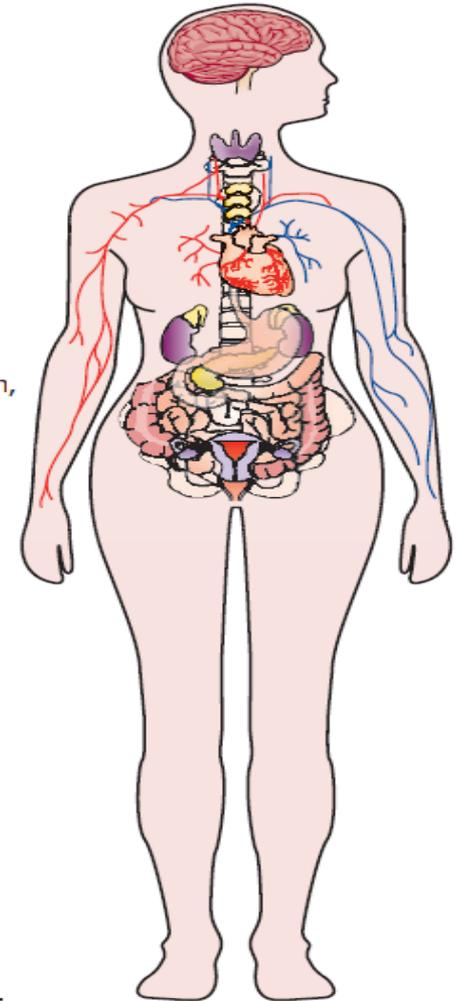
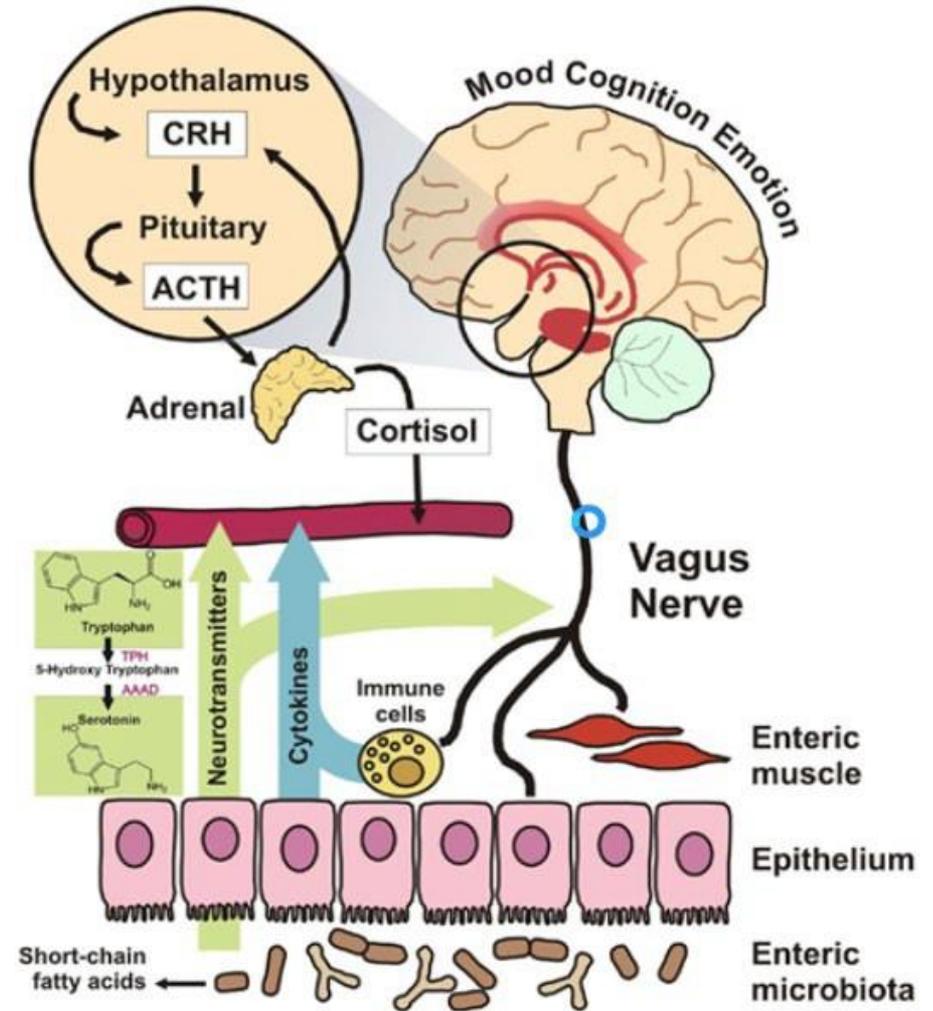
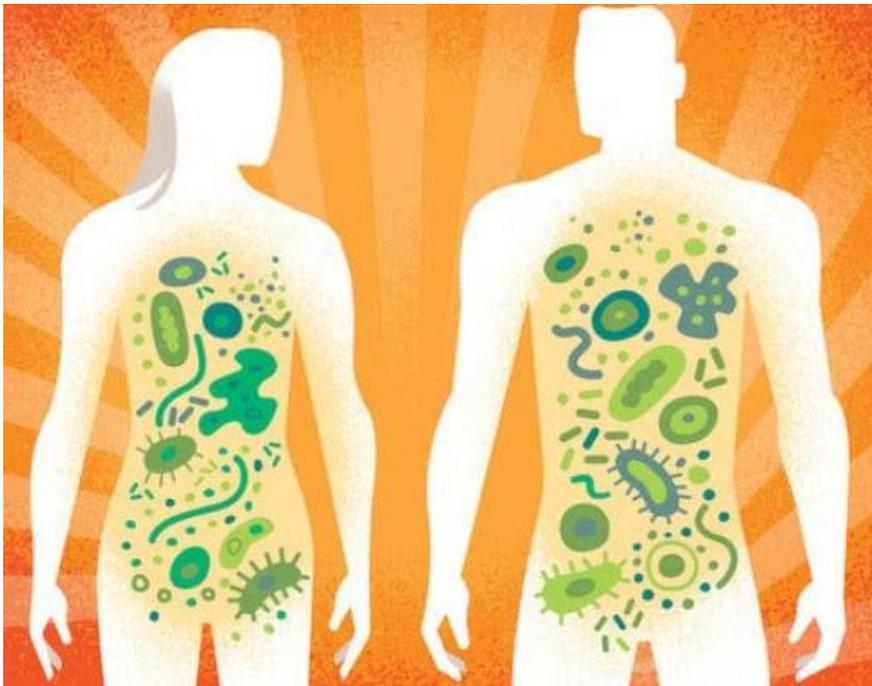
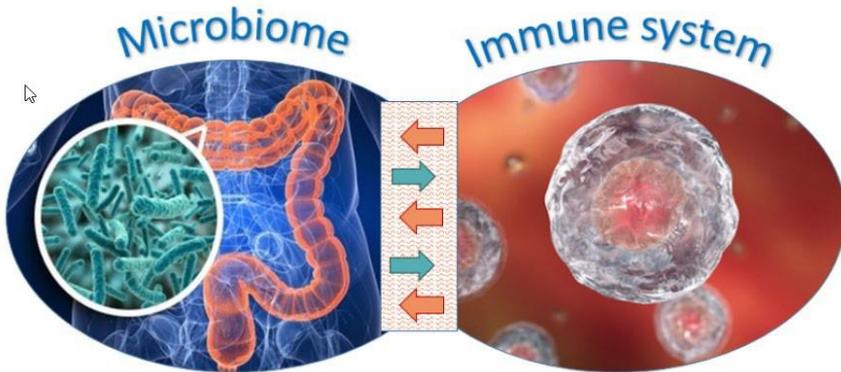


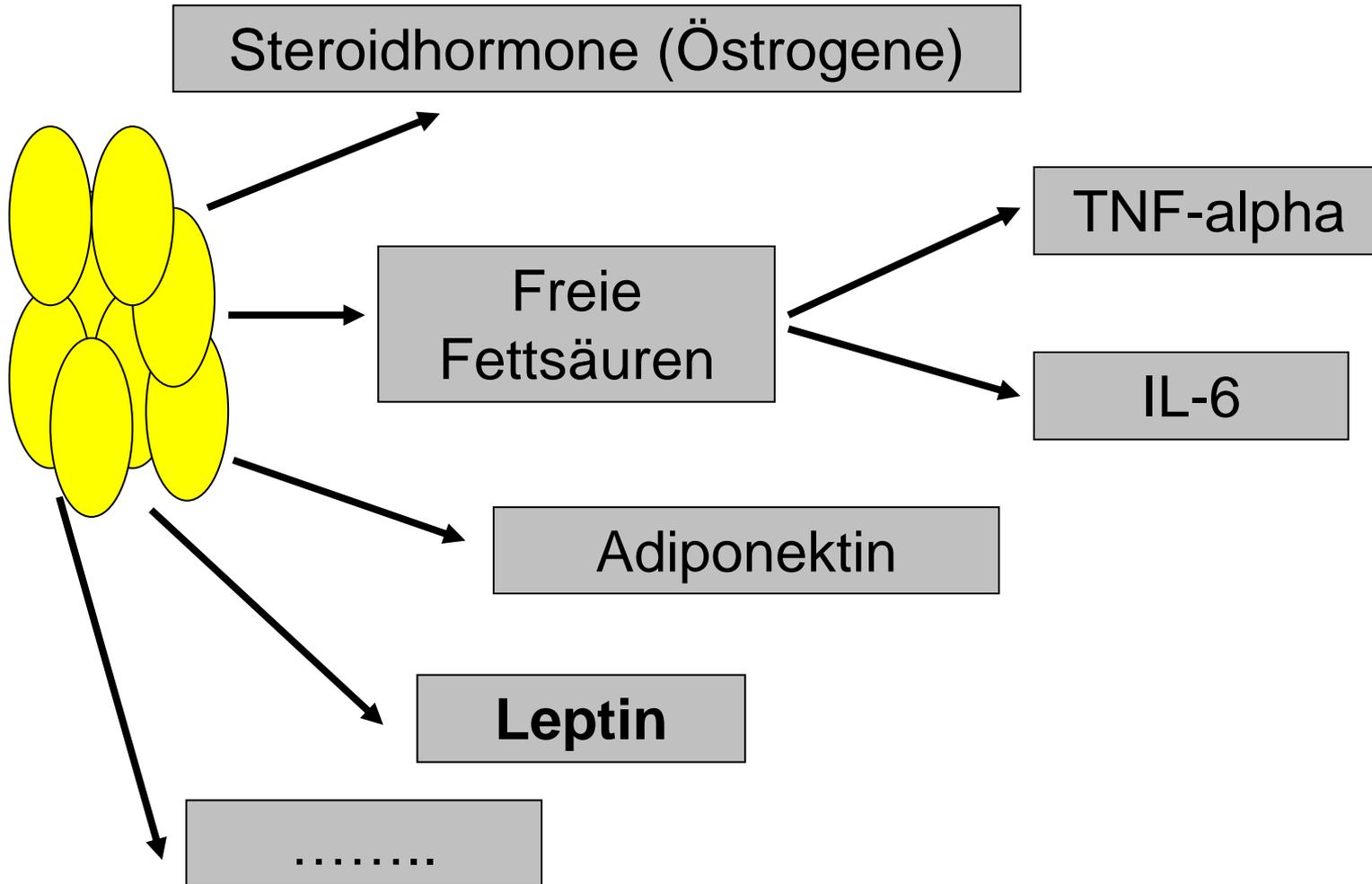
Figure: Impaired organ function in anorexia nervosa

Mikrobiom

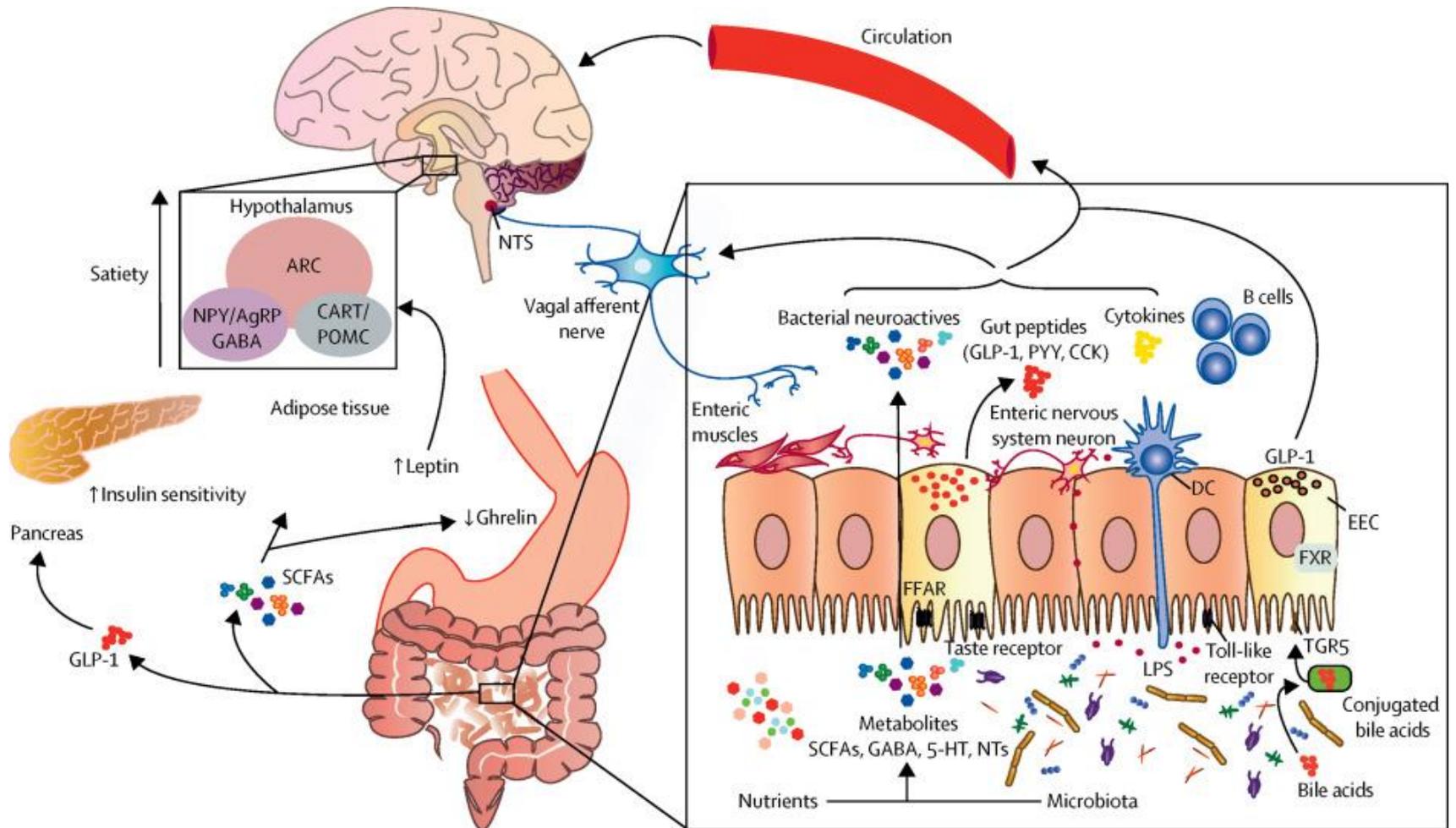


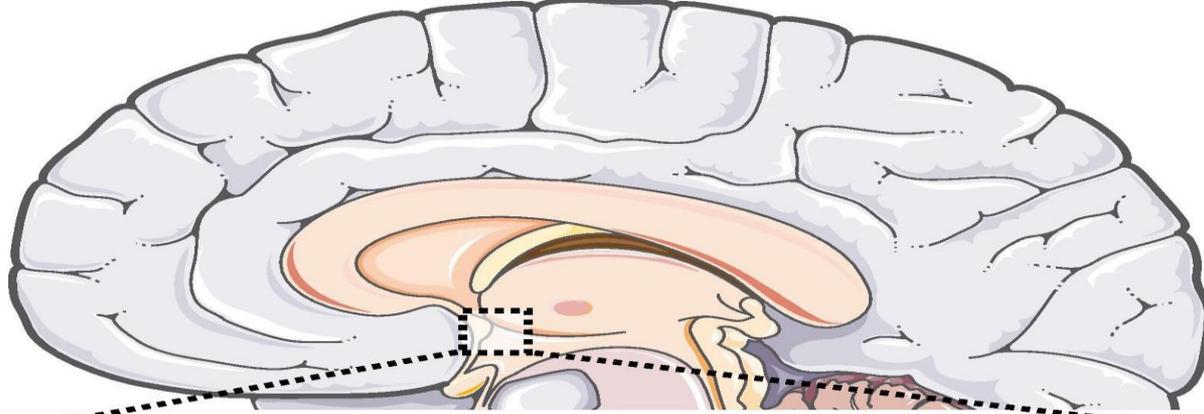
Greham et al. Front Physiol 2011

Fett = Endokrines Organ



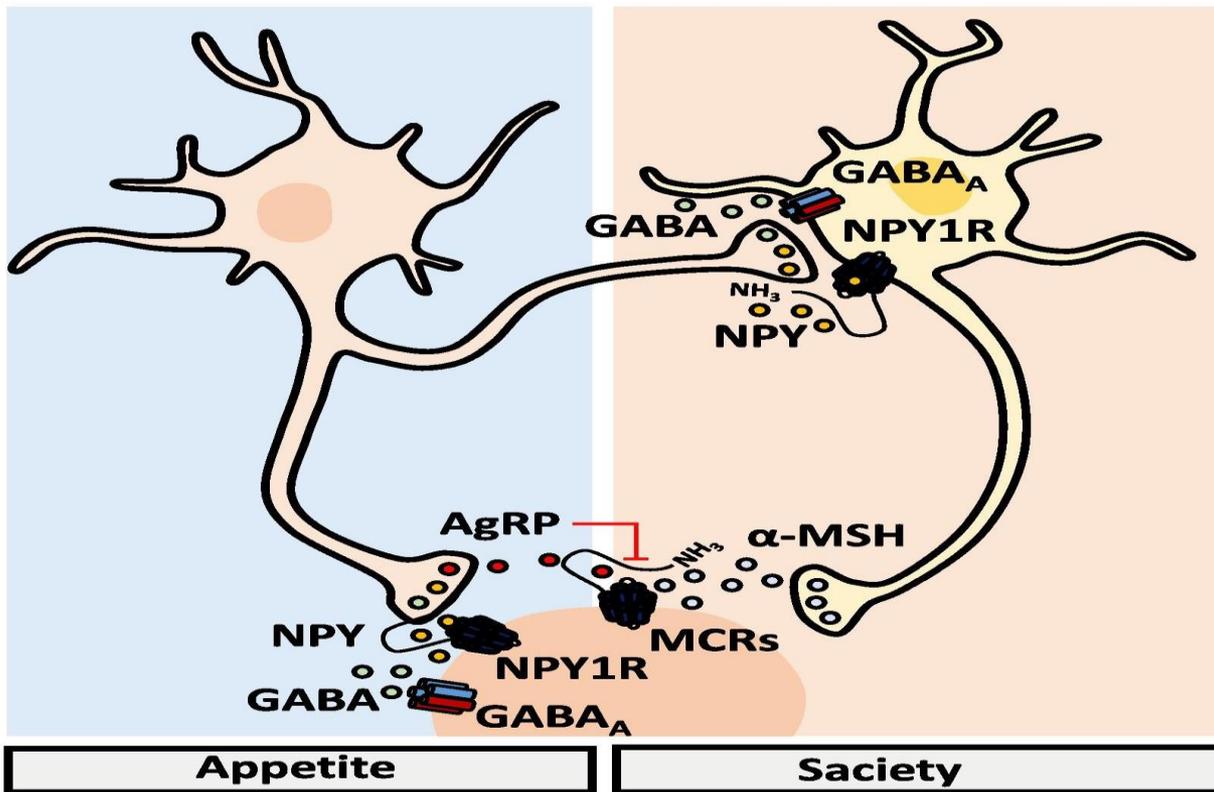
Mikrobiomgesteuerte Mechanismen des Stoffwechsels und der Appetitregulation





AgRP/NPY neuron

POMC/CART neuron

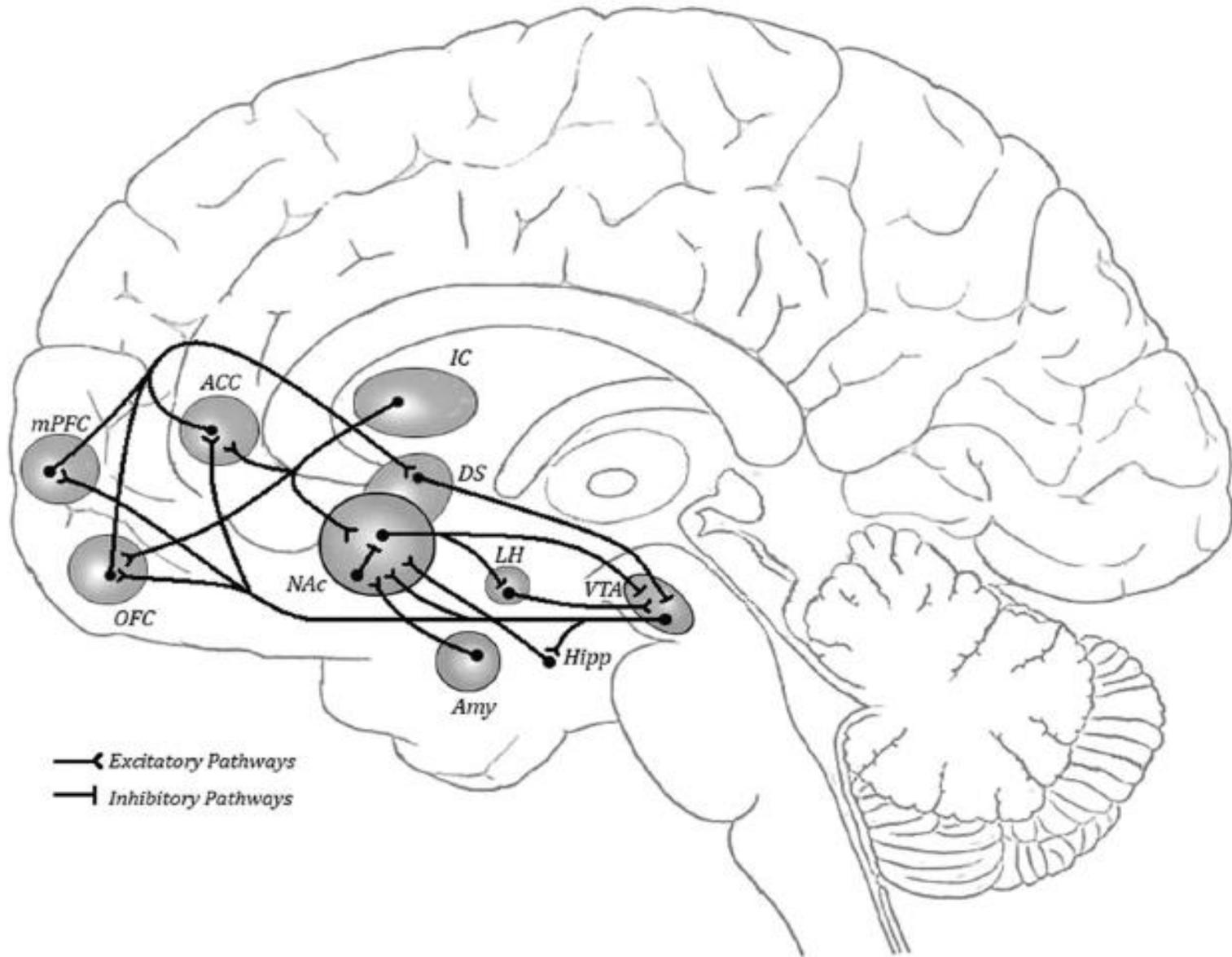


Appetite

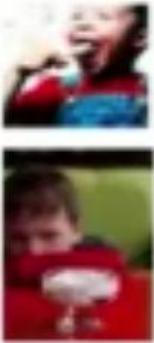
Society

Neurotransmitter/ Neuromodulatoren

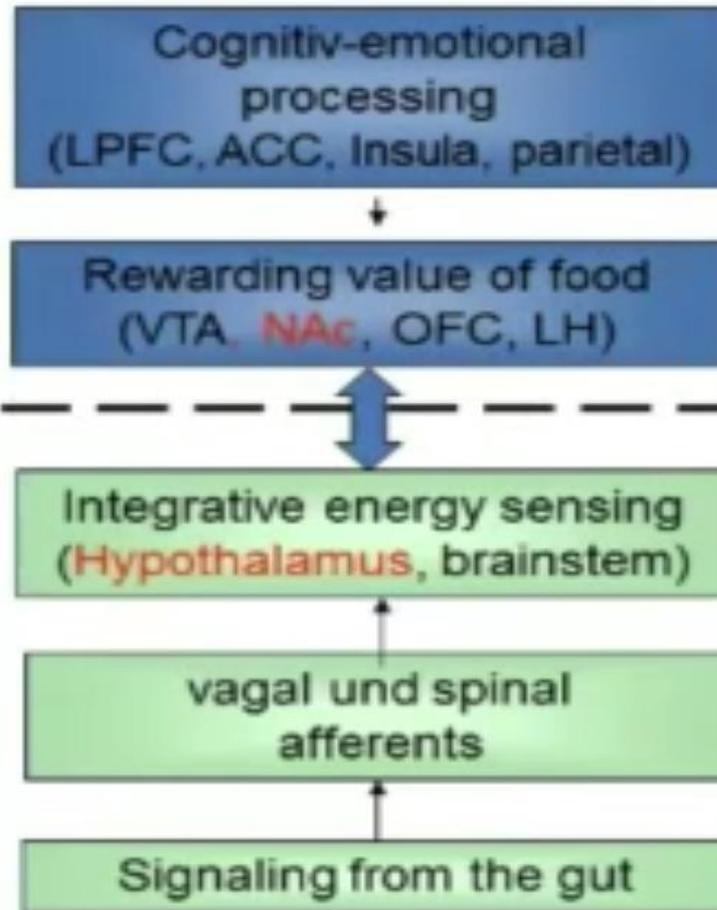
- Serotonin
- Noradrenalin
- Dopamin
- GABA
- Glutamin
- Opioid Peptide
- CRF
- Endocannabinoide
- Leptin



Schematic representation of brain reward circuits. ACC anterior cingulate cortex; Amy amygdala; DS dorsal striatum; Hipp hippocampus; IC insular cortex; LH lateral hypothalamus; mPFC medial prefrontal cortex; NAc nucleus accumbens; OFC orbitofrontal cortex; VTA ventral tegmental area.



Taste, smell,
sight



Cortical processing

Metabolic processing

Bottom-up: gut-brain communication

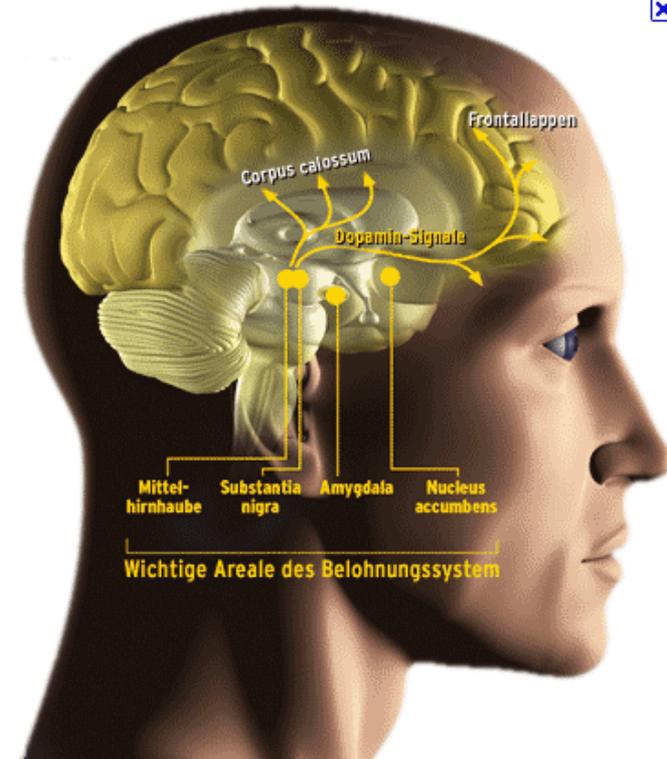
Kognitive Faktoren
Wissen über das Essen

Geschmack
Geruch
Farben
Variabilität
Erreichbarkeit

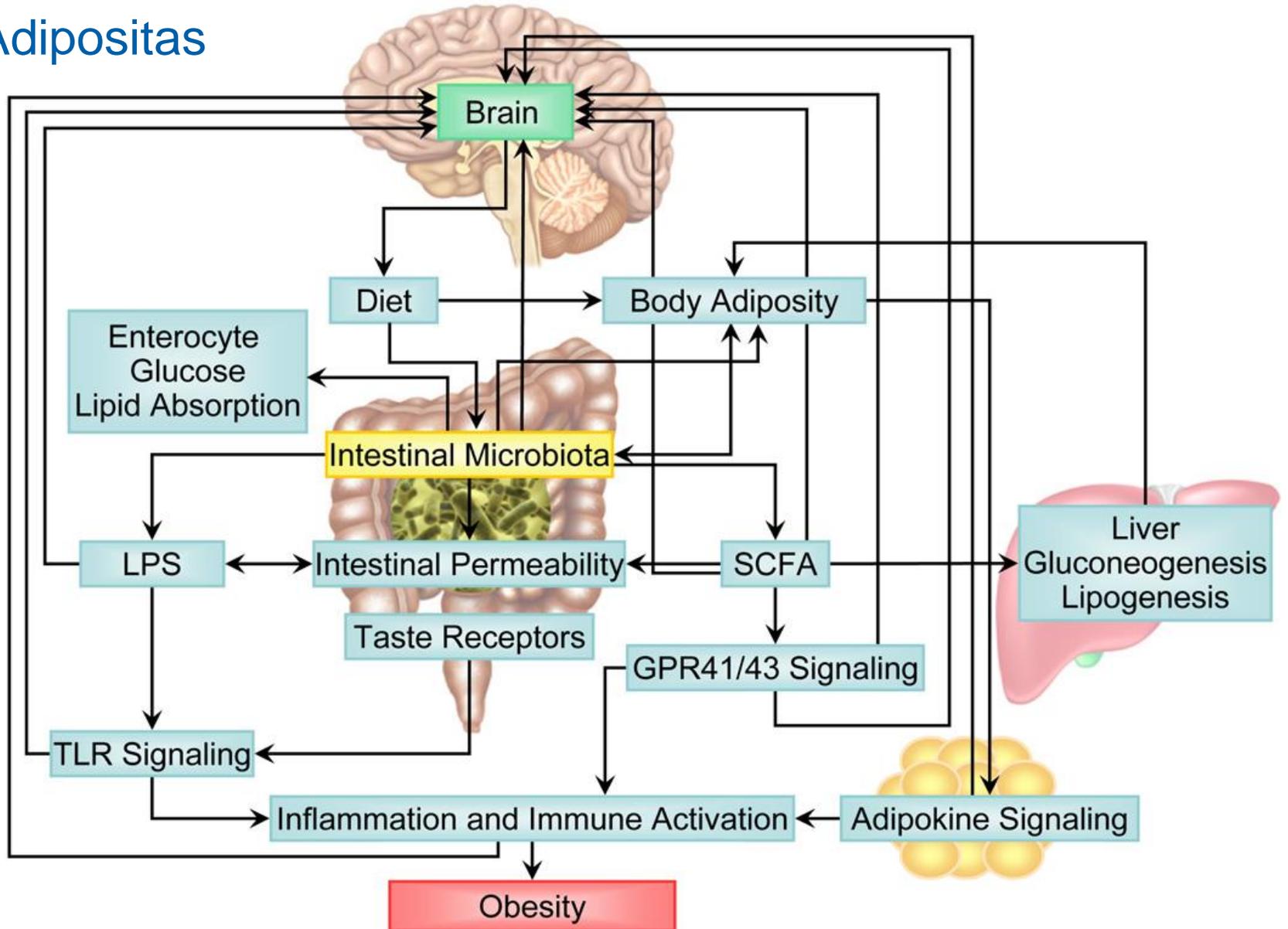
Modulation
der
Belohnung

Essen

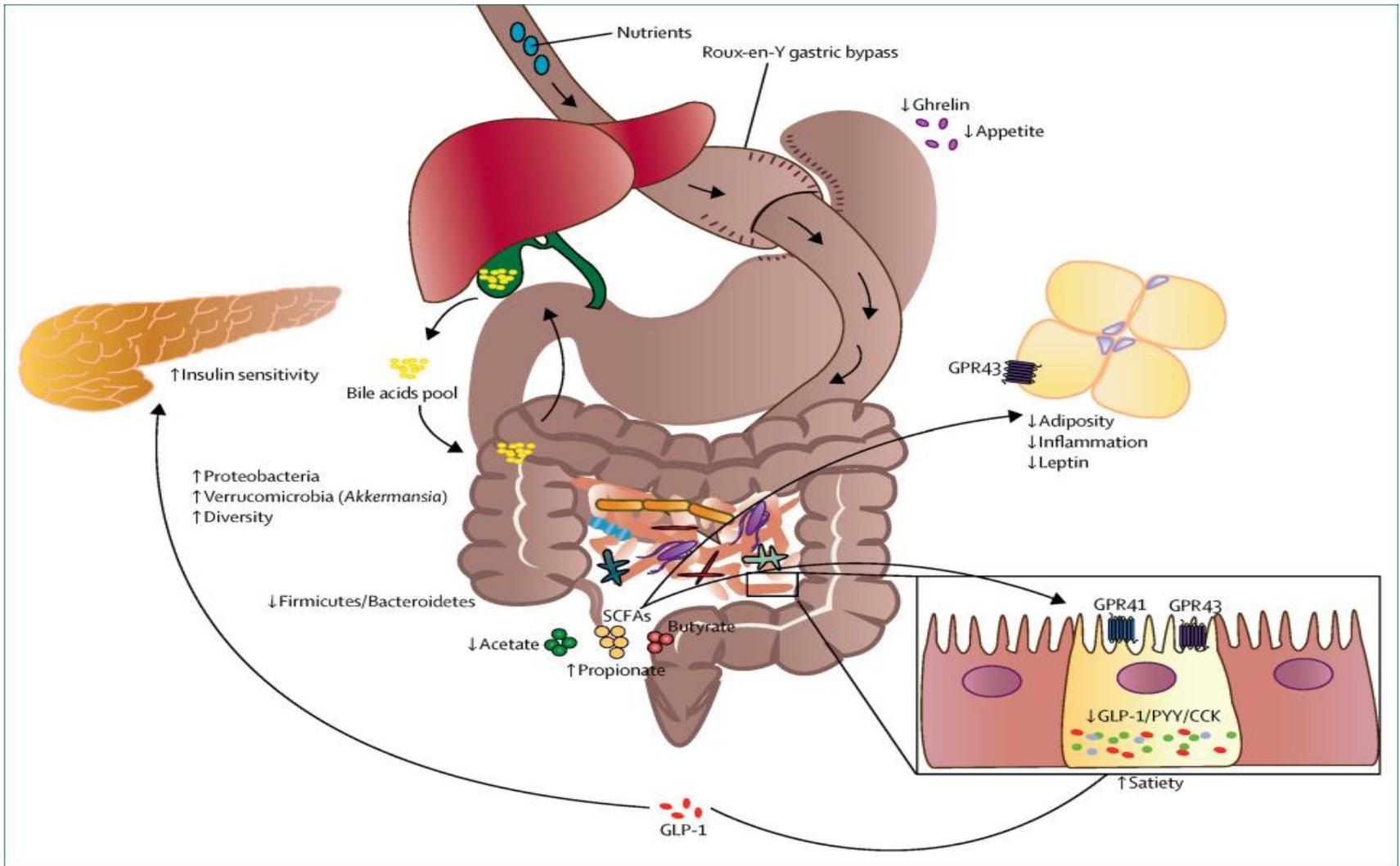
Hunger / Sättigung
Endokrine Faktoren



Adipositas

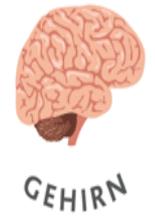


Bariatrische Chirurgie (nach OP: grosse Veränderung der Zusammensetzung, Vielfalt nimmt zu, Darmflora weniger effizient, enteroendokrine Zellen nehmen nach OP wieder zu)
 Wöllnerhanssen et al. 2019



BAKTERIELLES DARMMIKROBIOM

z.B. Morbus Parkinson,
Gedächtnisschwäche



z.B. Herzinfakt,
Herzinsuffizienz,
Atherosklerose

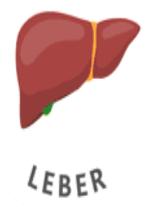
z.B. Adipositas



z.B. Morbus Crohn,
Colitis ulcerosa,
Reizdarm

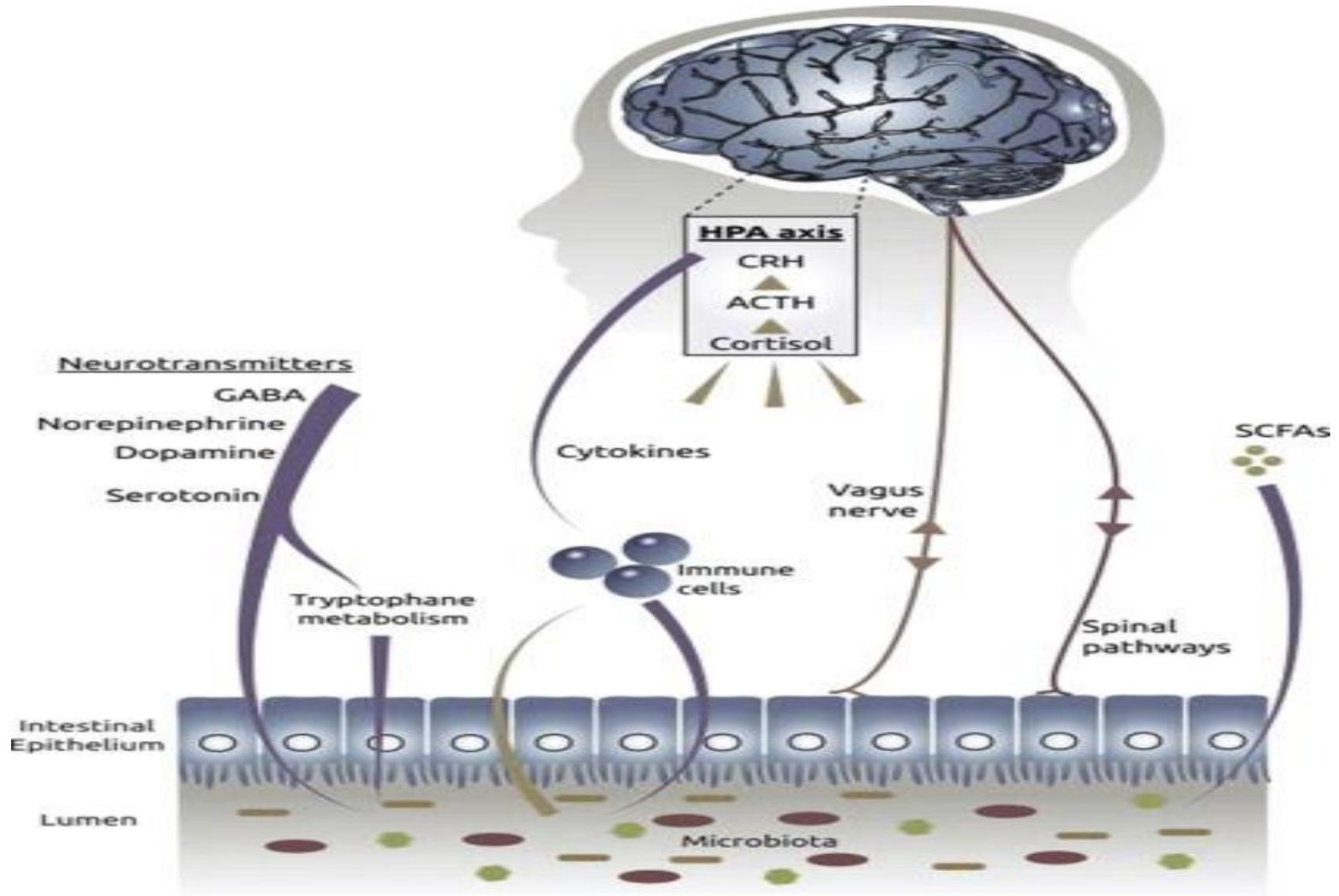
SIGNALE!
BAKTERIENBESTANDTEILE,
GALLENSÄUREN
KURZKETTIGE FETTSÄUREN,
TMAO

z.B. Gallenstoff-
wechselstörung



z.B. Diabetes
mellitus

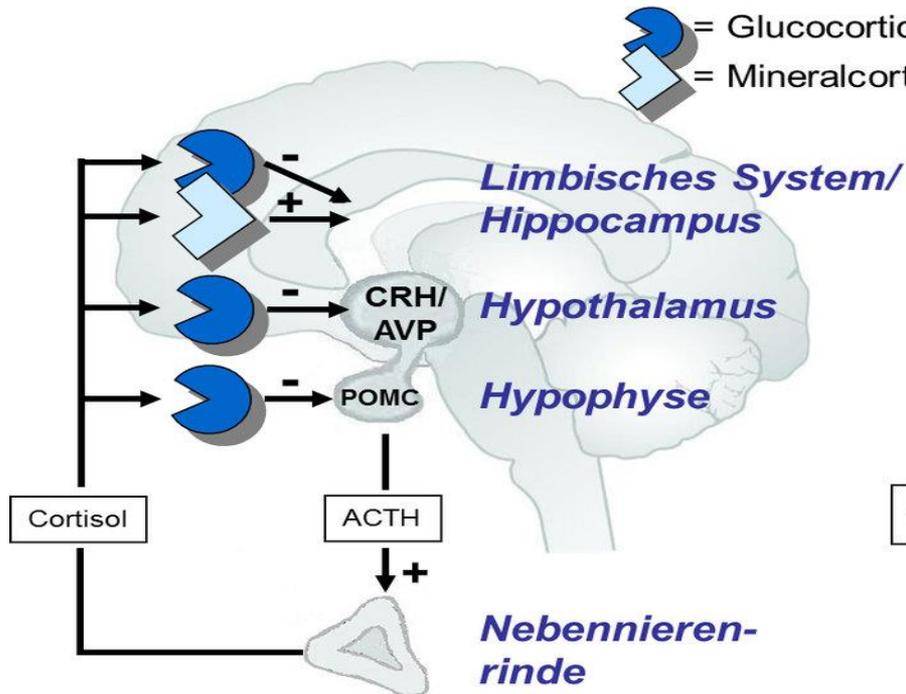
IBS



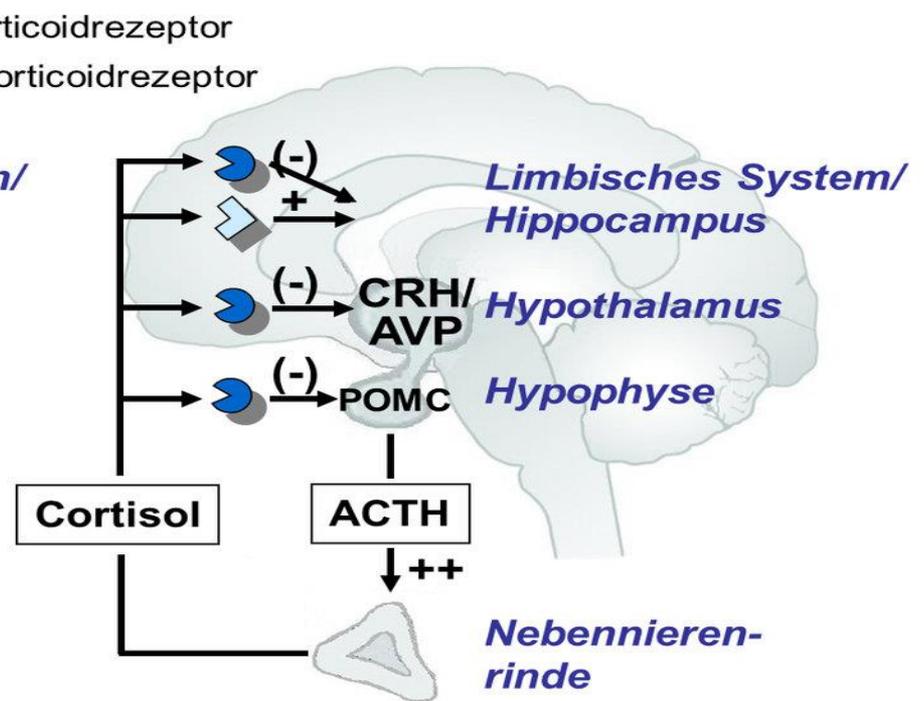
HPA Achse

Stresshormonregulation

Normale Regulation

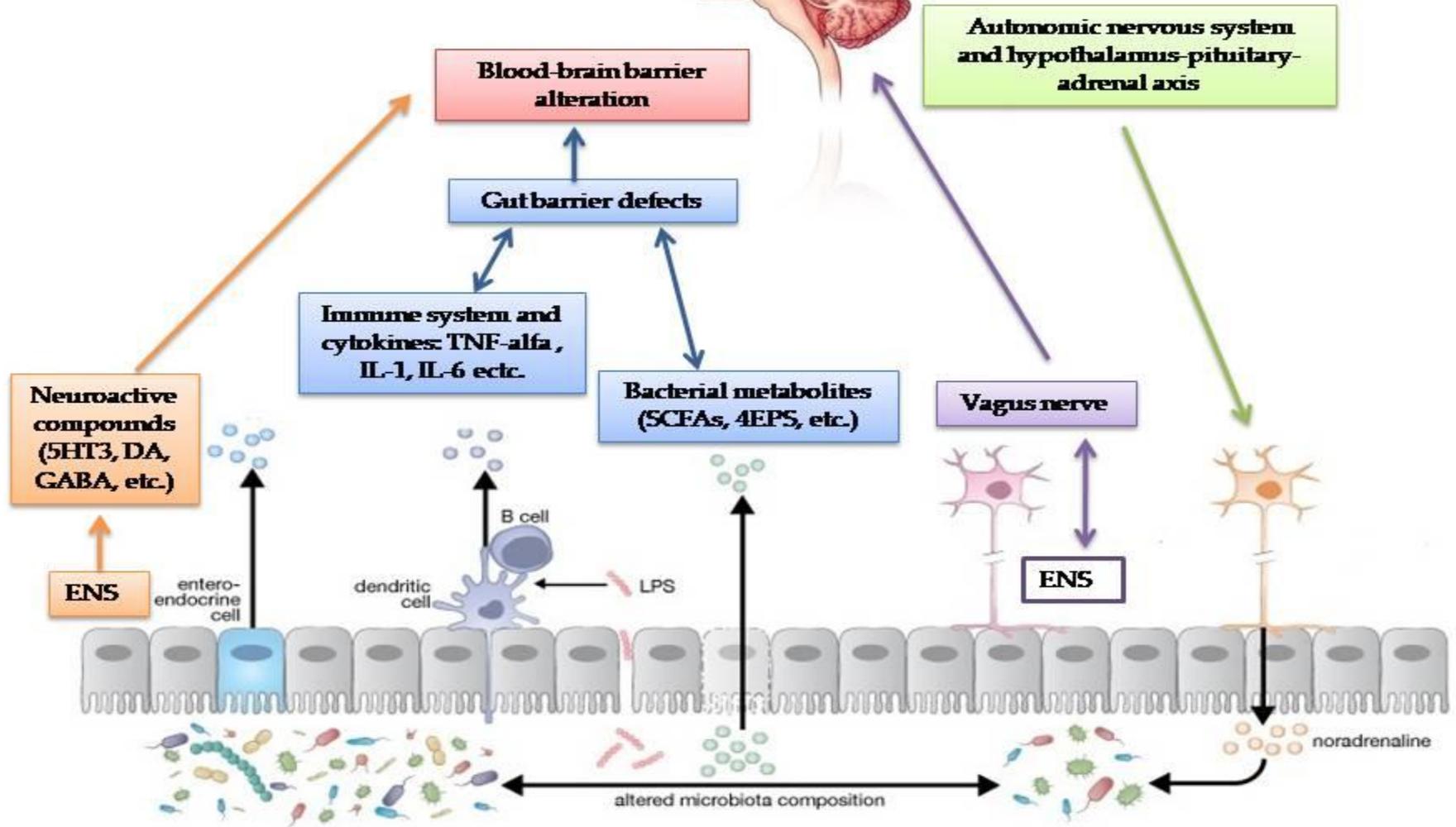
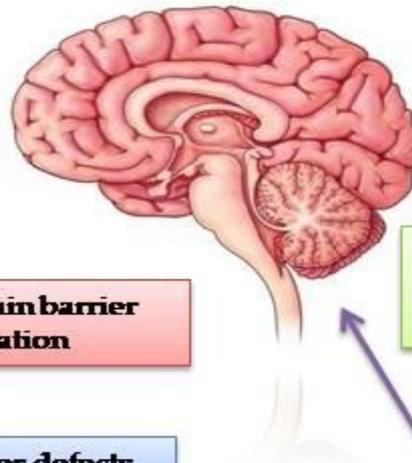


Depression



Die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (englisch: hypothalamus-pituitary-adrenocortical, HPA) – Achse erfolgt in erster Linie über Glucocorticoidrezeptoren. Bei vielen depressiven Patienten besteht eine Insensitivität dieser Rezeptoren, die zu einer Verstärkung des Regulationsgleichgewichts im HPA-System führt

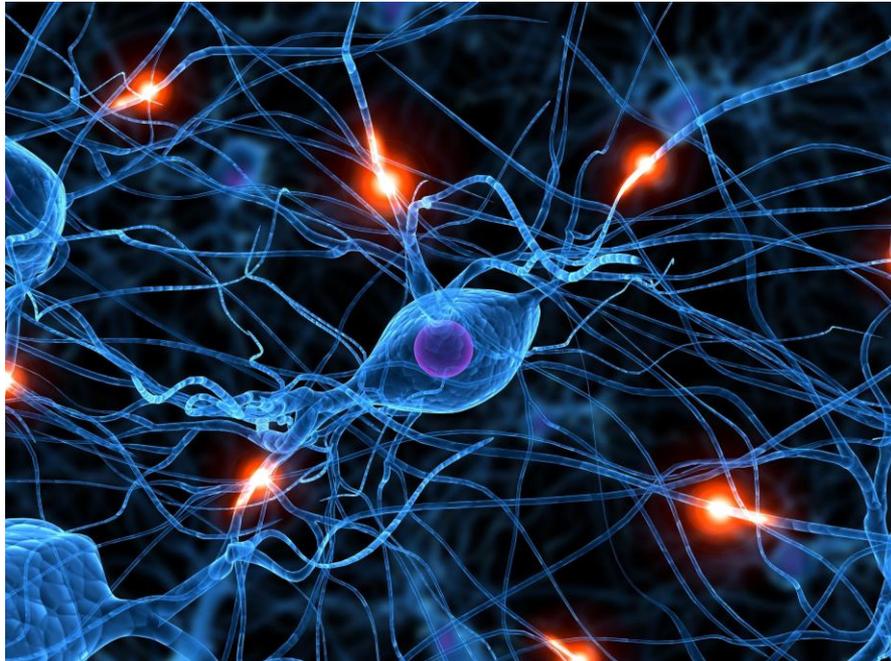
Depression



Darm-Hirn Achse

- Interaktion zwischen dem Gehirn und dem Mikrobiom auch bei einigen weiteren Erkrankungen wie zum Beispiel ADHS (Tengeler et al., 2020) und Autismus-Spektrum-Störungen (Kang et al., 2017), die alle mit einem veränderten Darmmikrobiom einhergehen

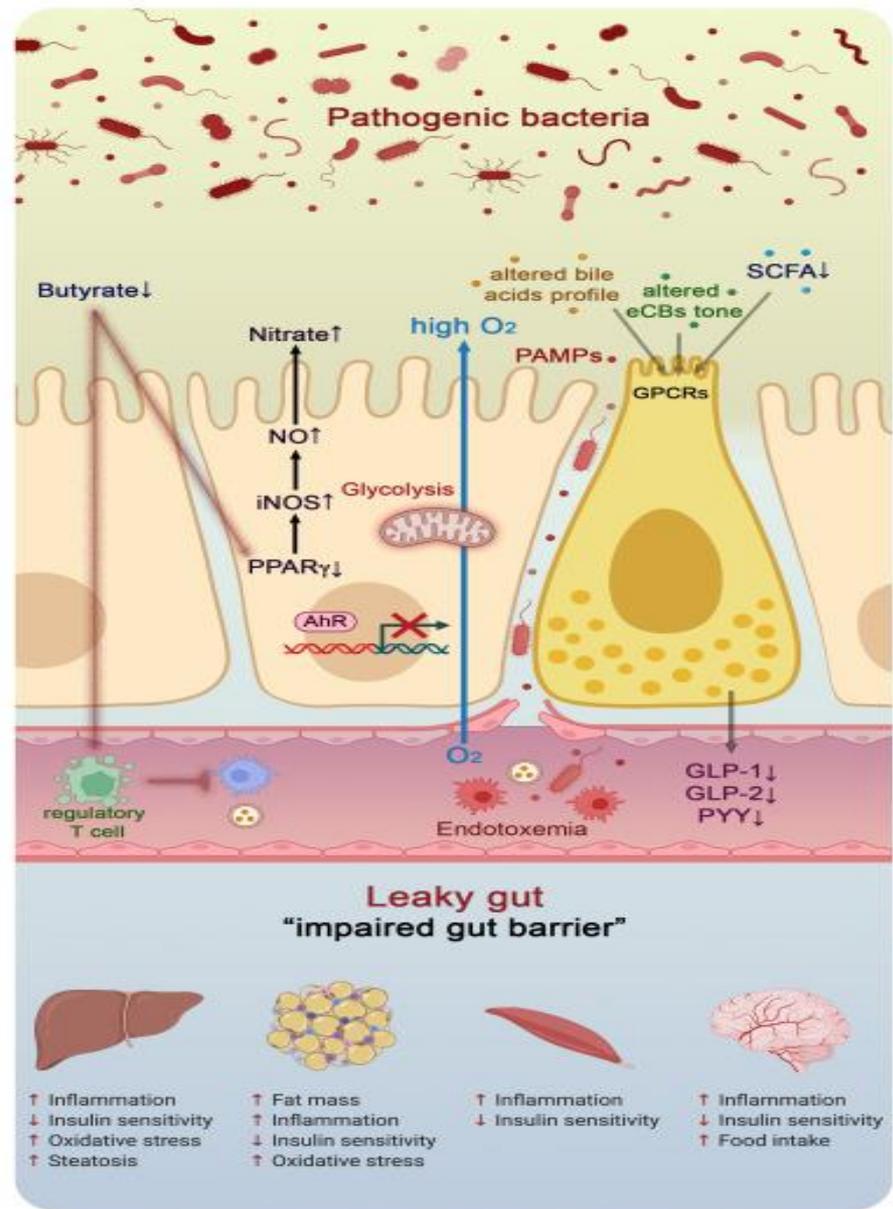
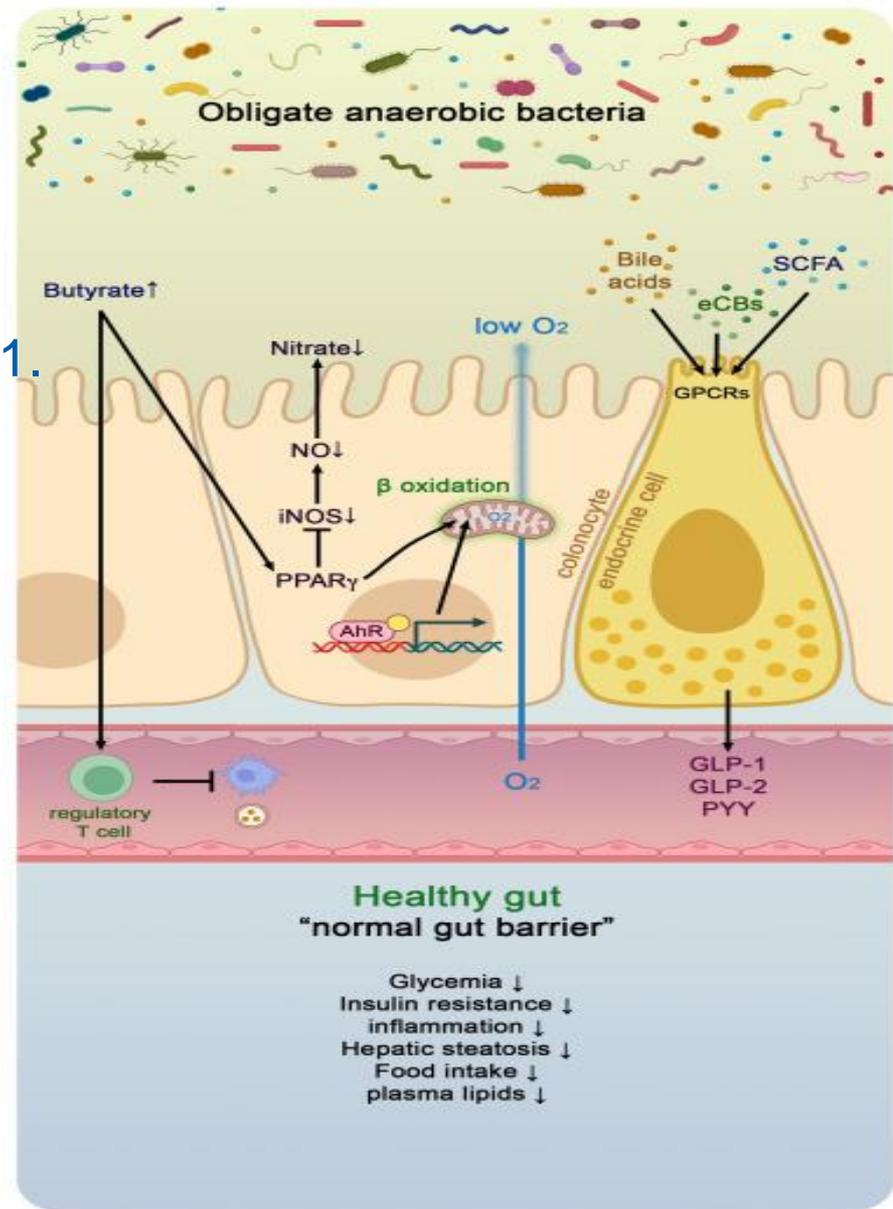
Nervenzellen



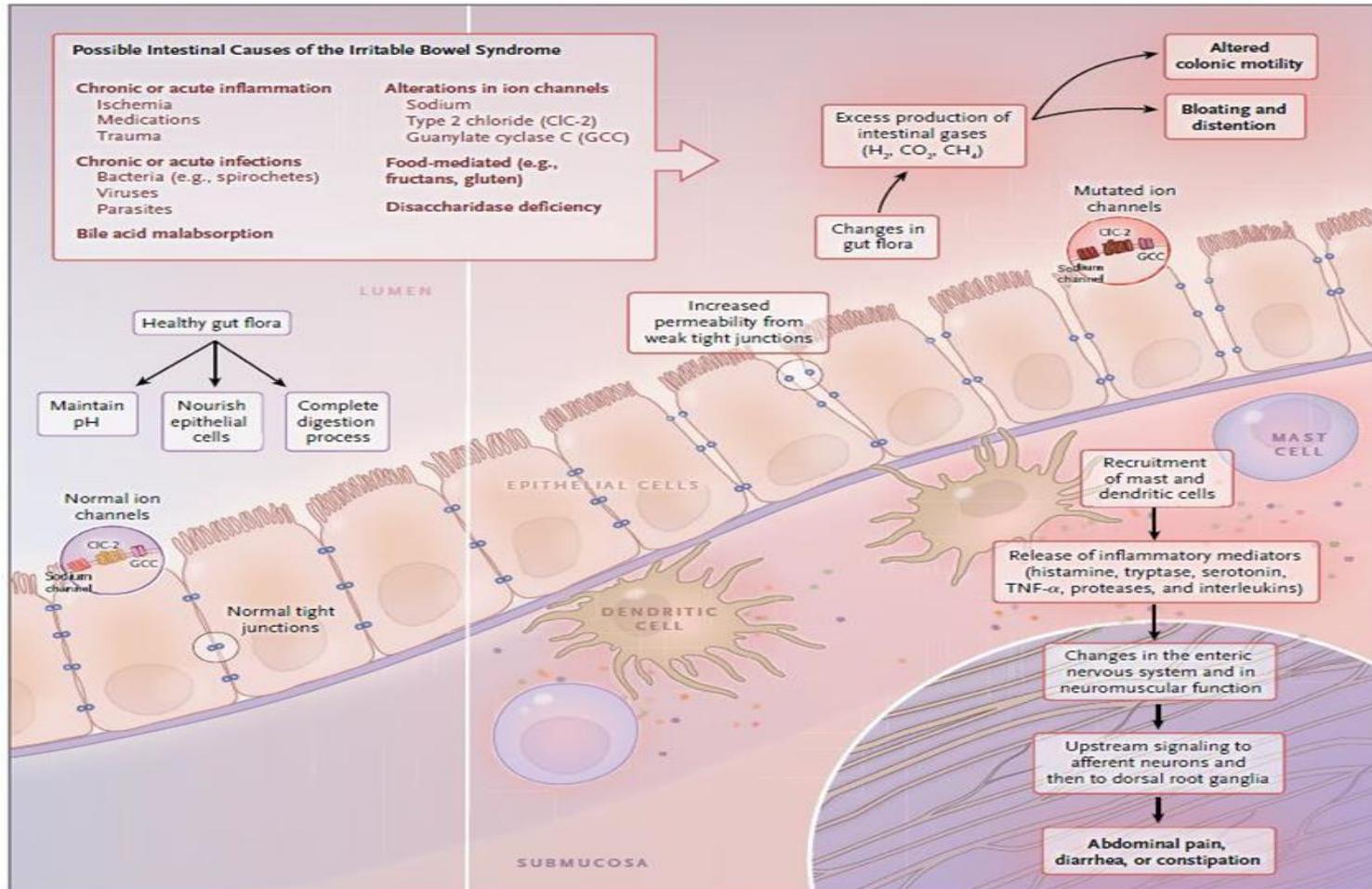
- GF Mäuse ohne jeden Kontakt mit (Darm-) Bakterien
- Beeinträchtigung Hirnentwicklung
 - Veränderter brain-derived neurotropic factor (BDNF) insbesondere im Hippocampus

Darmpermeabilität

- Kommt es zu einer Störung der Darmbarriere beispielsweise durch einen stressbedingt erhöhten Kortisolspiegel, wie er auch bei AN gefunden wird, kann es zur vermehrten Translokation von Darmbakterien oder deren Bestandteilen in die systemische Zirkulation kommen (Vanuytsel et al., 2014)
- Dadurch können Immunreaktionen und Entzündungsprozesse im Körper ausgelöst werden
- Bestimmte Darmmikroben sind ferner darauf spezialisiert, die schützende Muzinschicht der Darmwand abzubauen
- Wenn diese Bakterien vermehrt vorkommen, kann dies eine Erhöhung der Darmpermeabilität nach sich ziehen



Bei anfälligen Personen wird postuliert, dass eine Infektion oder ein Verzehr bestimmter Lebensmittel (z. B. Fructose oder Gluten enthaltend) die Darmpermeabilität durch Veränderung der Verbindungen erhöht. Dann entwickelt sich eine lokale Entzündung



Darmpermeabilität

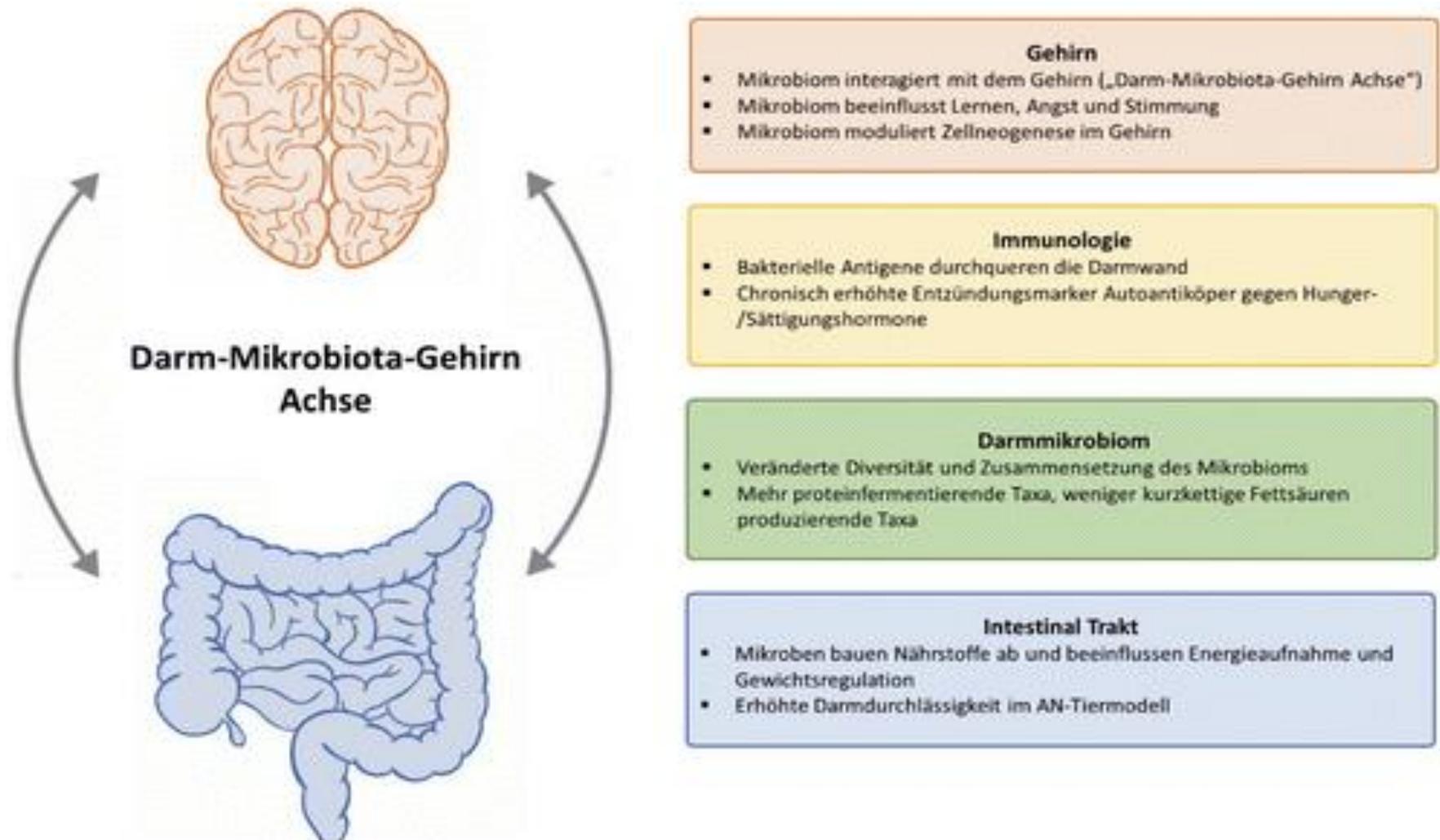
- In einer Metaanalyse bei Patientinnen mit AN wurde ebenfalls eine chronische niedriggradige Entzündung (*low grade inflammation*) nachgewiesen, die durch einen Anstieg bestimmter Entzündungsmarker wie Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor- α im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gekennzeichnet war (Dalton et al., 2018)
- Interessanterweise können beispielsweise Laktobazillen entzündungshemmend wirken, indem sie die Produktion von inflammatorischen Zytokinen reduzieren (Dai et al., 2013)
- Ähnliche Entzündungsmarker, beispielsweise Interleukin-6, sind in Adipositas und entzündlichen Darmerkrankungen erhöht, bei Letzterem jedoch deutlich ausgeprägter als bei AN (Mudter & Neurath, 2007; Raymond et al., 2000)

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

Autoantikörper

- Das Durchqueren von Darmbakterien oder deren Bestandteile kann zur Induktion von spezifischen Antikörpern führen (Fetissov, 2017)
- Diese Antikörper können ihrerseits Kreuzreaktionen mit körpereigenem Gewebe hervorrufen und so möglicherweise Autoimmunerkrankungen verursachen
- Autoimmunerkrankungen kommen bei AN verstärkt vor, z.B. M. Crohn viermal häufiger in AN als in Kontrollen (Hedman et al., 2019; Raevuori et al., 2014)
- Spezielle Darmbakterien bewirken die Bildung von kreuzreaktiven Antikörpern gegen Peptidhormone, die Hunger und Sättigung regulieren (z. B. Ghrelin und alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon [α -MSH]) (Fetissov, 2017)
- Erhöhte Level von Autoantikörpern gegen verschiedene appetitregulierende Hormone in Patient*innen mit Essstörungen
- Die Menge der gebildeten Autoantikörper korreliert mit dem Schweregrad der Krankheitssymptome (Tennoune et al., 2014)

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

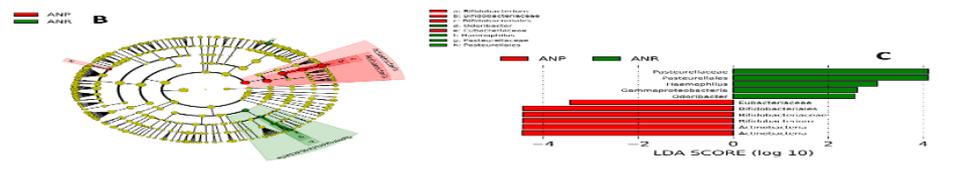
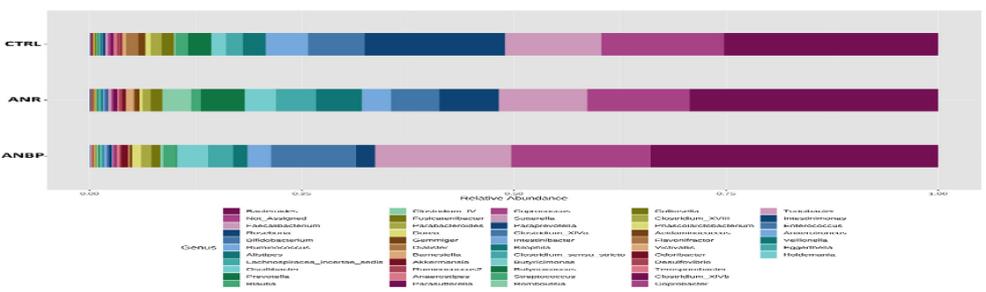
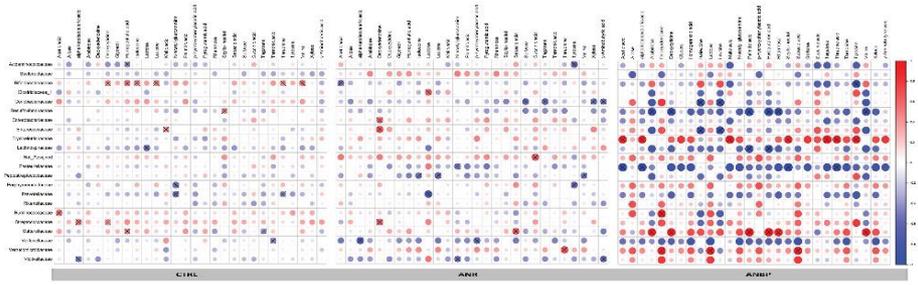
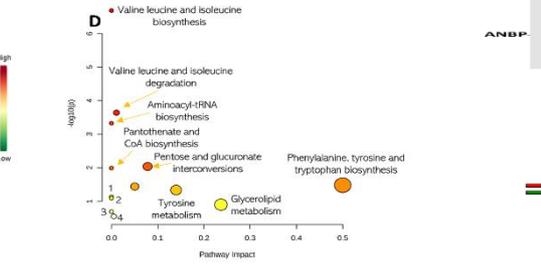
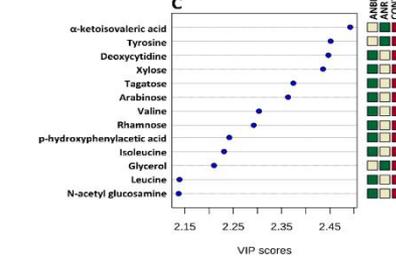
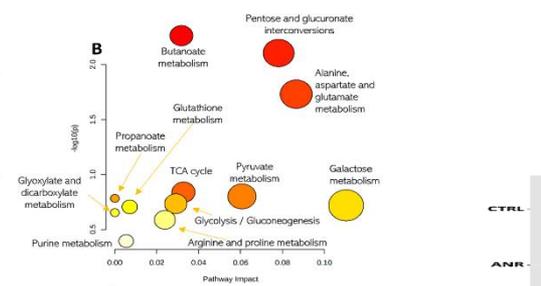
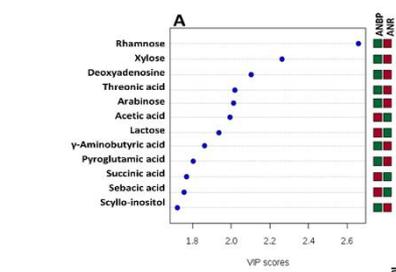
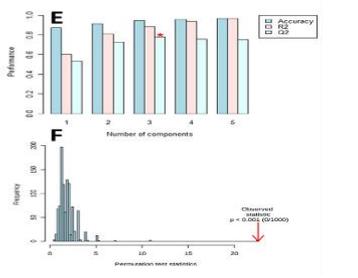
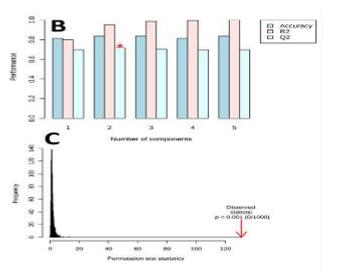
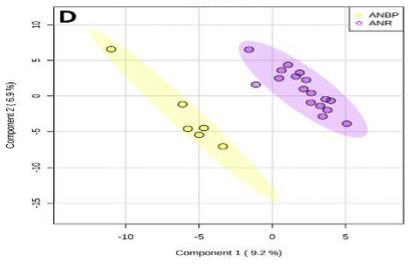
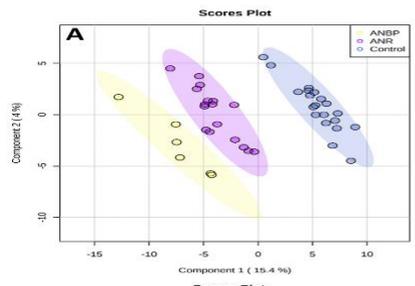
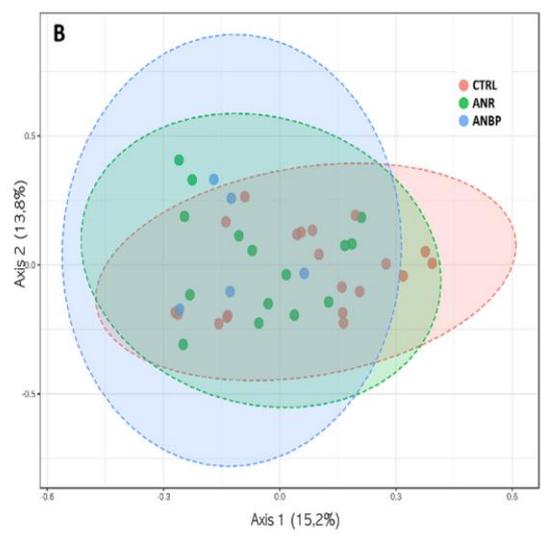
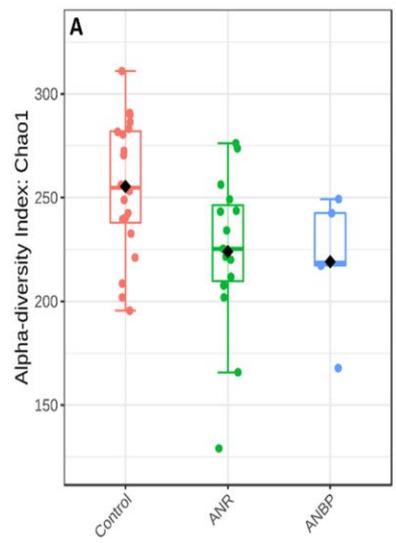


Bei der AN liegen Interaktionen des Mikrobioms mit Nahrungsverwertung, Hunger und Sättigung, Darmpermeabilität, Entzündungsprozessen, Hormonen und neurokognitiven Funktionen vor

Wie wird das Mikrobiom charakterisiert?

- Eine der häufigsten Sequenzierungsmethoden ist die 16S rRNA Genamplikon-Sequenzierung
- Die Berechnungen der Vielfalt werden als α -Diversität bezeichnet und die β -Diversität beschreibt Unterschiede zwischen mikrobiellen Profilen mehrerer Individuen basierend auf der phylogenetischen Verwandtschaft der Bakterienspezies
- Metagenomik-Analyse ermöglicht Studien über die eigentlichen Funktionen der Gene der Darmmikroben beispielsweise bei der Nahrungsverwertung oder Immunantwort
- Metabolom- und Transkriptomstudien in Stuhl- oder Serumproben können schliesslich die tatsächlich aktiven Gene und deren Auswirkungen auf den Organismus ermitteln und mit dem mikrobiellen Ökosystem in Beziehung setzen

The heatmaps of the relationships of selected fecal metabolites with microbial families

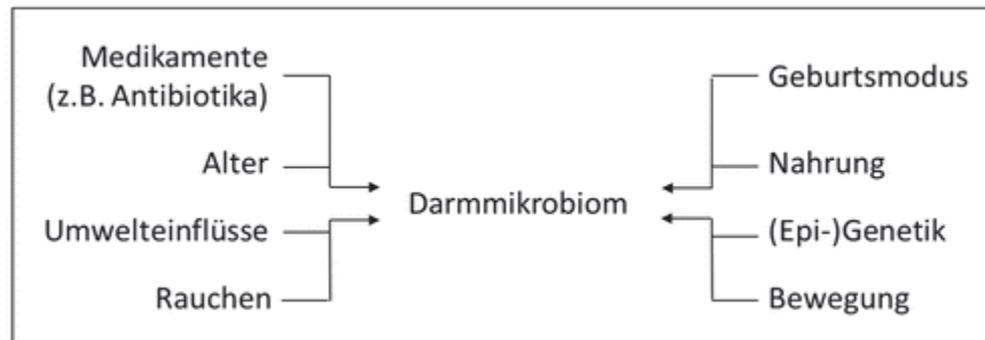


Veränderungen des Mikrobioms in AN

- Verringerte α -Diversität (geringe Anzahl an verschiedenen Mikroben unvorteilhaft, da die mikrobielle Population dadurch weniger flexibel auf Veränderungen reagieren kann)
- Nach Gewichtsrehabilitation wurde ein signifikanter Anstieg in der α -Diversität bei Patientinnen mit AN festgestellt (Mack et al. 2016)
- Assoziation von Gehirnvolumenreduktion und α -Diversität: *Odoribacter* negativ, *Lactobazillen* aber positiv mit dem Gehirnvolumen korreliert: interessanten Kandidaten für eine Supplementierung (Trinh et al., 2021)
- *Akkermansia muciniphila* und *Roseburia*, die kurzkettige Fettsäuren produzieren, in AN besonders häufig reduziert: Beeinträchtigung der Integrität der Darmwand (Speranza et al., 2018)
- Bestimmte Bakterien, wie z. B. *Lachnospiraceae*, waren mit einer kürzeren Therapiedauer assoziiert (Schulz et al., 2020)
- Nachkommen von keimfreien Mäusen, die mit Stuhl von Patientinnen mit AN behandelt wurden: geringere Nahrungsaufnahme und Futtereffizienz (gemessen als Gewichtszunahme pro Futtermenge) als Nachkommen von Kontrolltieren, die Stuhl von gesunden Kontrollprobandinnen erhalten hatten (Hata et al., 2019)

Wie kann man die Darmflora beeinflussen?

- Ernährungsweise (Auswahl an Nahrungssubstraten, je vielfältiger, desto besser)
- Präbiotika: Bakterienfutter (Di-, Oligo und Polysaccharide: Oligofruktose, Lactulose, Inulin Galaktooligosaccharide)
- Probiotika = Bakterienpräparate (etablierte Flora schwierig zu beeinflussen)
- Antimikrobielle Therapie (Breitbandantibiotikum, reduziert die Biodiversität, Mikrobiom gestört)
- Stuhltransplantation (bisherige Evidenz: Clostridium difficile)



Wie kann das Mikrobiom beeinflusst werden?

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

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

Medikamentöse Behandlung

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

Therapeutische Implikation des Mikrobioms bei AN

- Patient*innen mit AN nehmen vor Behandlungsbeginn häufig eine vegane oder vegetarische Nahrung zu sich, die kalorien-, kohlenhydrat- und fettarm ist
- Während der Gewichtsrehabilitation findet eine deutliche und rasche Veränderung in der Nahrungszusammensetzung statt, die eine Auswirkung auf das Darmmikrobiom der Patient*innen hat (Herpertz-Dahlmann, Seitz, Baines, 2017)
- Umstellung von einer rein vegetarischen Diät auf eine tierische Ernährung -> messbare Veränderung der Bakterienzusammensetzung binnen 1–2 Tagen (David et al., 2014)
- Eine Mikrobiom-zentrierte Intervention könnte so künftig die bestehende Behandlung der AN ergänzen und potenziell die Chronifizierung dieser schwerwiegenden Essstörung reduzieren helfen

Mikrobiom in der Anorexia nervosa-Therapie

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

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

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

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

Probiotikapräparate

- Symbioflor 2 für IBS Symptome und Omnibiotic 10/stressrepair für psych. Symptome

Oder

- Omnibiotics stressrepair oder Omnibiotics 10 bei Reizdarm mit Typ Diarrhoe oder Mischform. Bei Obstipationstyp mehr Präbiotika
- Per se ist es unklar, ob die neuen Bakterien sich wirklich langfristig ansiedeln: deshalb ist es einerseits wichtig bei gutem Ansprechen das Probiotikum mind. 3 Monate einzunehmen sowie begleitend eine nahrungsfaserreiche Ernährung zu etablieren

Stuhltransplantation

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

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**