

Gut – brain – behaviour meets Metabolome



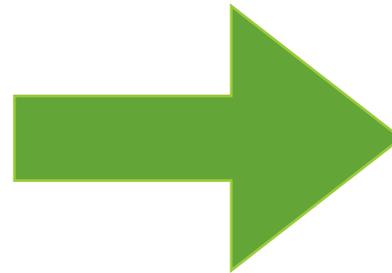
Birgit Schroeder und Andreas Maassen
kPNI-Therapeuten

08.10.2021

Metabolom



- Gesamtheit aller im Körper vorkommende Metaboliten oder niedermolekularen Stoffe bis zu einer bestimmten Größe von 1500 Da.



Lipide, Aminosäuren, kurze Peptide, Zucker, Alkohole oder organische Säuren

Tryptophan

- eine der 9 essentiellen Aminosäuren
- Tagesbedarf für einen Erwachsenen 3,5 bis 6 mg Tryptophan pro kg Körpergewicht (Young et al., 1996), kann aber in Einzelfällen oder während der Schwangerschaft auch höher ausfallen (Lazaris-Brunner et al., 1998).

Tryptophan (*und seine Metaboliten*)

- regulieren physiologische Stressantworten **Cortisol ↑ = Serotonin uptake**

erhöhter Cortisolspiegel aktiviert das Tryptophan-abbauende **Enzym Tryptophan-Pyrrolase**

- beeinflusst die neuropsychiatrische Gesundheit
- reguliert neurochemische Funktionen (kann bei Mangel u.a. zu oxidativen Stress führen)
- reguliert das Immunsystem



Legende

- **5- HTP:** 5- Hydroxy- Tryptophan
- **TDO:** Tryptophan-2,3-Dioxygenase (vorwiegend in der Leber)
- **IDO:** Indolamin-2,3-Dioxygenase (in allen Geweben wirksam, **wobei die Expression vor allem durch das Immunsystem reguliert wird**)
- **KMO:** Kynurenin-3-Monooxygenase
- **KAT:** Kynurenin-Amino-Transferasen (*KAT*) 1-4

Tryptophanstoffwechsel

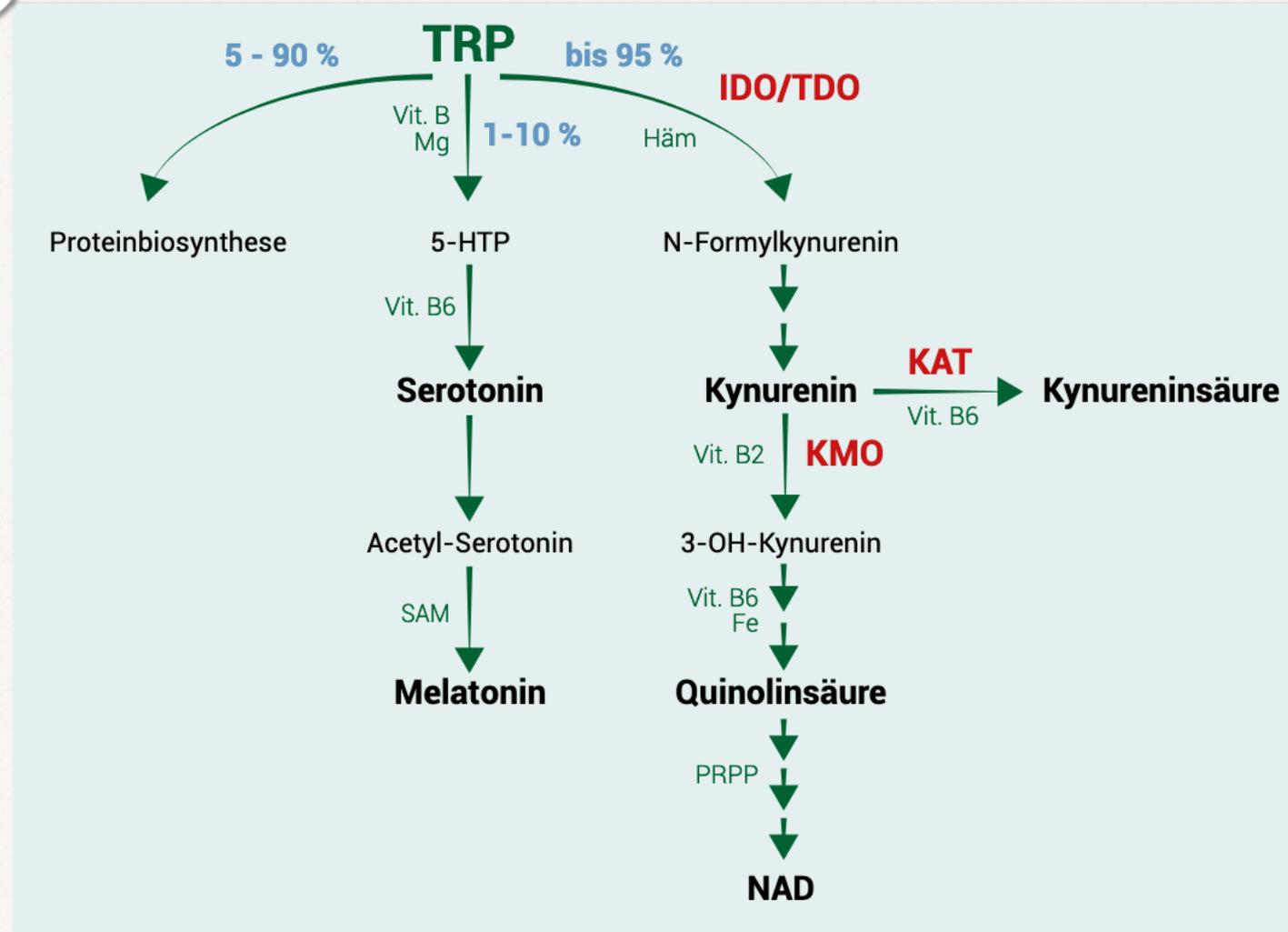


Abb. 1: Stoffwechselweg

Tryptophan Mangel

Nahrung

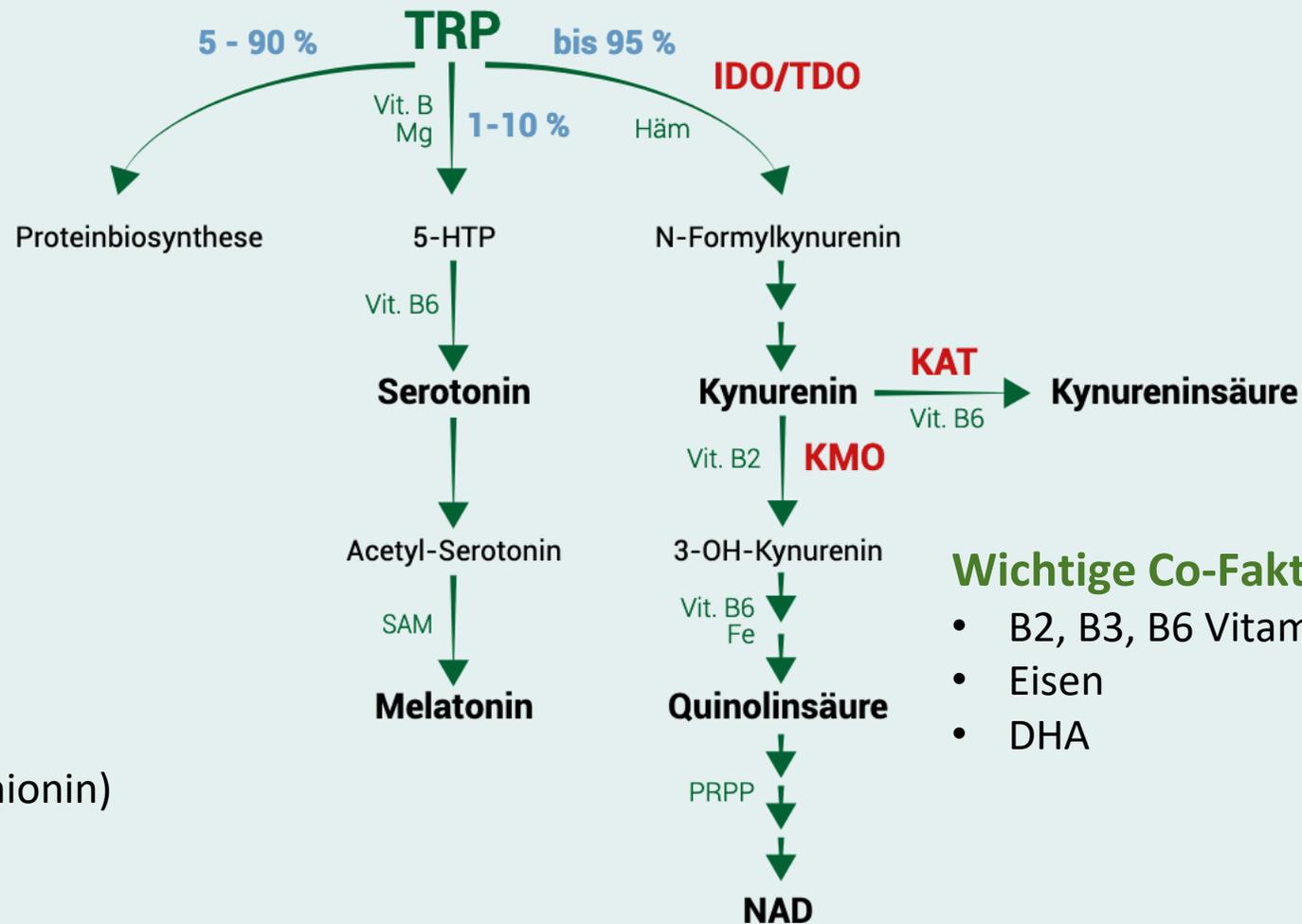
- Fisch (Makrele, Thunfisch, Lachs, Sardinen)
- Käse (Edamer)
- Nüsse (Cashews)
- Hühnerei
- Fleisch (Hähnchen, Rind)
- Hülsenfrüchte (Sojabohnen)
- Kürbiskerne
- (Spirulina) Algen ?

Gestörte Aufnahme

- Fructose-Malabsorption
- entzündliche Schleimhautveränderungen



Tryptophan Mangel: Co-Faktoren



Wichtige Co-Faktoren

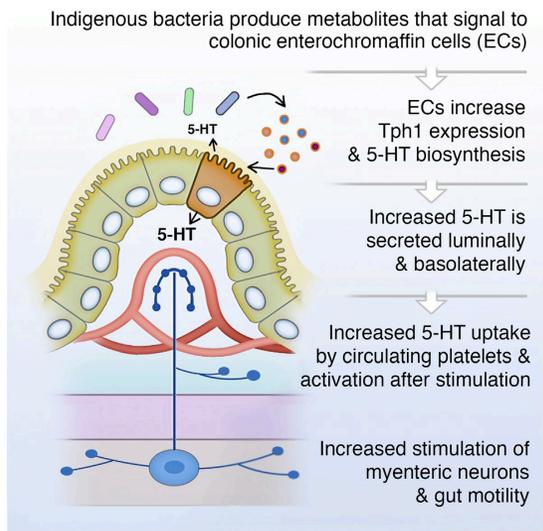
- B Vitamine
- Folsäure
- B6, B2
- Magnesium
- SAM (S-Adenosylmethionin)
- Eisen
- O2

Wichtige Co-Faktoren Kynureninstoffwechsel

- B2, B3, B6 Vitamine
- Eisen
- DHA

Abb. 1: Stoffwechselweg

Tryptophan Mangel: Darmflora



Yano et al., 2015, Cell 161, 264–276
April 9, 2015 ©2015 Elsevier Inc.

- Milchsäurebakterien produzieren Tryptophan u.a. *Bifidobacterium infantis*
- bestimmte Metaboliten des Darmmikrobioms unterstützen die Serotoninproduktion der Zellen in der Dickdarmwand (Yano et al. 2015)
- Mikrobiomveränderungen = Mangel an H₂O₂-bildenden Bakterien (u.a. *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*) hat Einfluss auf Darmschleimhaut = **Irritationen** = TRP geht dem Darm verloren
- keimfreie Mäusen haben einen signifikant erniedrigten Serotoninspiegel im Blut. Lässt sich durch die Übertragung von u.a. Sporen bildende Bakterien steigern, insbesondere durch *Clostridium*-Keime (kurzkettige Fettsäuren)
- Junge Ratten, die täglich für drei Stunden von ihrer Mutter getrennt wurden, zeigten im Forced Swim Test vermehrte Immobilität = depressives Verhalten.

Gabe von *Bifidobacterium*: ↓ depressives Verhalten im Forced Swim Test
Ausmaß wie unter Citalopram (Desbonnet et al., 2010)

Tryptophanstoffwechsel

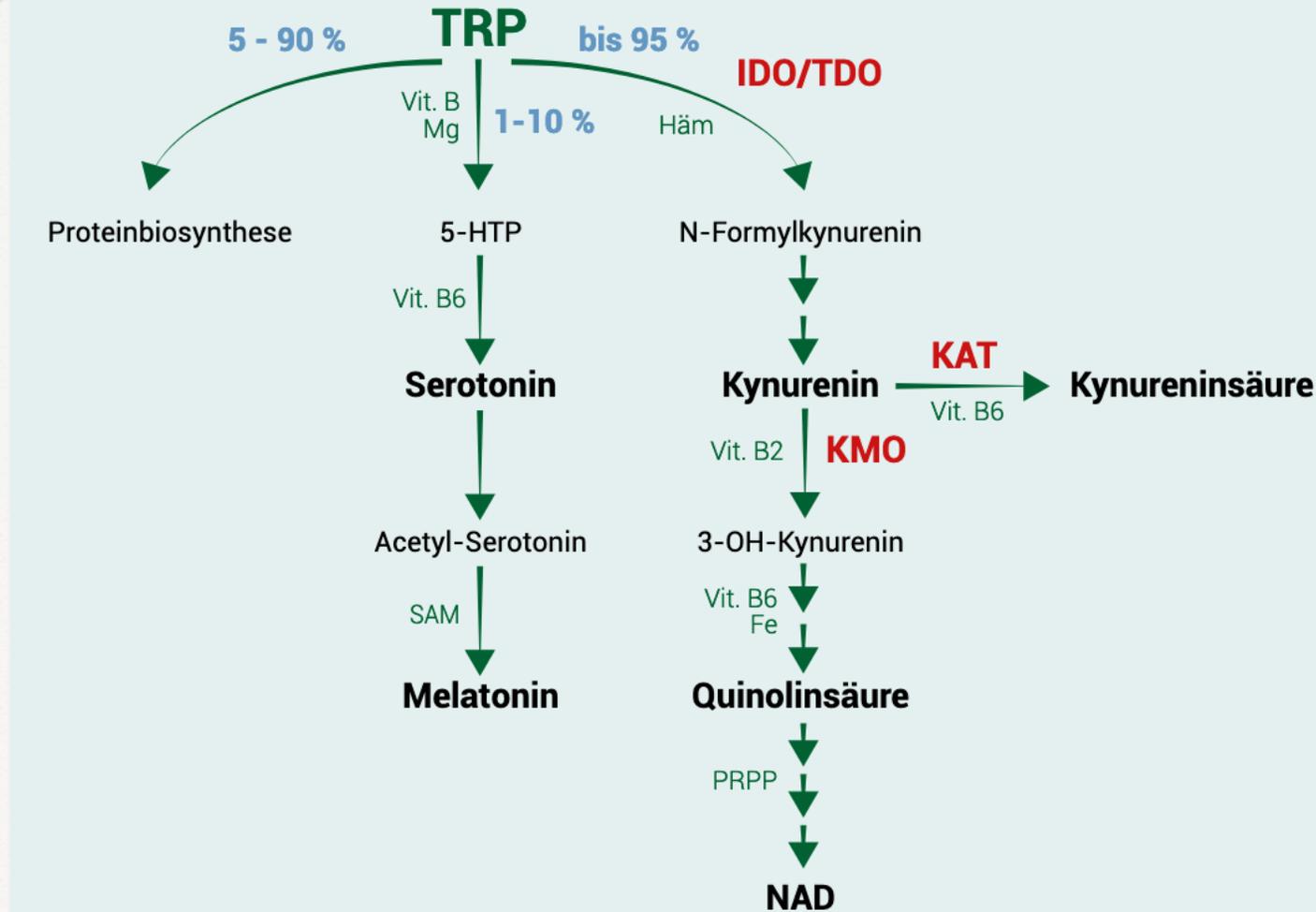


Abb. 1: Stoffwechselweg



A Tryptophan-Deficient Diet Induces Gut Microbiota Dysbiosis and Increases Systemic Inflammation in Aged Mice

by Ibrahim Yusufu ^{1,†} , Kehong Ding ^{1,†} , Kathryn Smith ² , Umesh D. Wankhade ^{3,4} ,
 Bikash Sahay ⁵ , G. Taylor Patterson ¹ , Rafal Pacholczyk ⁶ , Satish Adusumilli ⁷ ,
 Mark W. Hamrick ^{2,8} , William D. Hill ^{9,10} , Carlos M. Isales ^{1,8,*} and
 Sadanand Fulzele ^{1,2,8,*}



defiziente Tryptophan Menge (0,1%)



empfohlene Tryptophan Menge (0,2%)



Tryptophan reiche Ernährung (1,25%)

Darmumgebung / -flora ?

Zytokinproduktion
inflammatorischer Respons ?

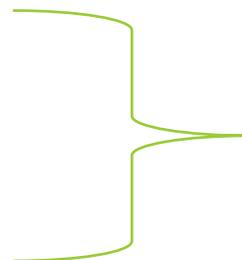


A Tryptophan-Deficient Diet Induces Gut Microbiota Dysbiosis and Increases Systemic Inflammation in Aged Mice

by Ibrahim Yusufu ^{1,†} , Kehong Ding ^{1,†} , Kathryn Smith ² , Umesh D. Wankhade ^{3,4} ,
 Bikash Sahay ⁵ , G. Taylor Patterson ¹ , Rafal Pacholczyk ⁶ , Satish Adusumilli ⁷ ,
 Mark W. Hamrick ^{2,8} , William D. Hill ^{9,10} , Carlos M. Isales ^{1,8,*} and
 Sadanand Fulzele ^{1,2,8,*}



defiziente Tryptophan Menge (0,1%)



Darmmikrobiota ?

Coriobacteriia Spezies, Acetatifactor genus,
Lachnospiraceae, Enterococcus faecalis
species, Clostridium sp genus, and
Oscillibacter genus



A Tryptophan-Deficient Diet Induces Gut Microbiota Dysbiosis and Increases Systemic Inflammation in Aged Mice

by Ibrahim Yusufu ^{1,†} , Kehong Ding ^{1,†} , Kathryn Smith ² , Umesh D. Wankhade ^{3,4} ,
 Bikash Sahay ⁵ , G. Taylor Patterson ¹ , Rafal Pacholczyk ⁶ , Satish Adusumilli ⁷ ,
 Mark W. Hamrick ^{2,8} , William D. Hill ^{9,10} , Carlos M. Isales ^{1,8,*} and
 Sadanand Fulzele ^{1,2,8,*}



defiziente Tryptophan Menge (0,1%)



Zytokinproduktion

- > IL-6, IL-17A, IL-1a
- < IL-27



A Tryptophan-Deficient Diet Induces Gut Microbiota Dysbiosis and Increases Systemic Inflammation in Aged Mice

by Ibrahim Yusufu ^{1,†} , Kehong Ding ^{1,†} , Kathryn Smith ² , Umesh D. Wankhade ^{3,4} ,
 Bikash Sahay ⁵ , G. Taylor Patterson ¹ , Rafal Pacholczyk ⁶ , Satish Adusumilli ⁷ ,
 Mark W. Hamrick ^{2,8} , William D. Hill ^{9,10} , Carlos M. Isales ^{1,8,*} and
 Sadanand Fulzele ^{1,2,8,*}



defiziente Tryptophan Menge (0,1%)



Direkte Assoziation

Tryptophan Menge Nahrung
und Darmmikrosystem
und Entzündungsreaktionen
lokal + systemisch = **silent inflammation**

Quinolin- und Kynureninsäure



Gegenspieler Quinolin- und Kynureninsäure ^{xxii}

Quinolinsäure...

...fördert Bildung von Radikalen Oxidativen Substanzen (ROS)

...hemmt anti-oxidative Enzyme

...reduziert mitochondriale Aktivität

...oxidiert Proteine und Lipide der Mitochondrienmembran

...stört Atmungskomplexe

→ **Quinolinsäure** ist
ein starker Mitochondrienkiller

Kynureninsäure...

...fängt Radikale Oxidative Substanzen (ROS) ab

...schützt anti-oxidative Enzyme

...steigert mitochondriale Aktivität bei Stress

...schützt Proteine und Lipide der Mitochondrienmembran

...belebt Atmungskomplexe

→ **Kynureninsäure** ist
ein wichtiger Mitochondrienschützer



Transfer Patient*in mit Reizdarm-Syndrom

IBS Patienten Erfassung
biovis' Reizdarmprofil

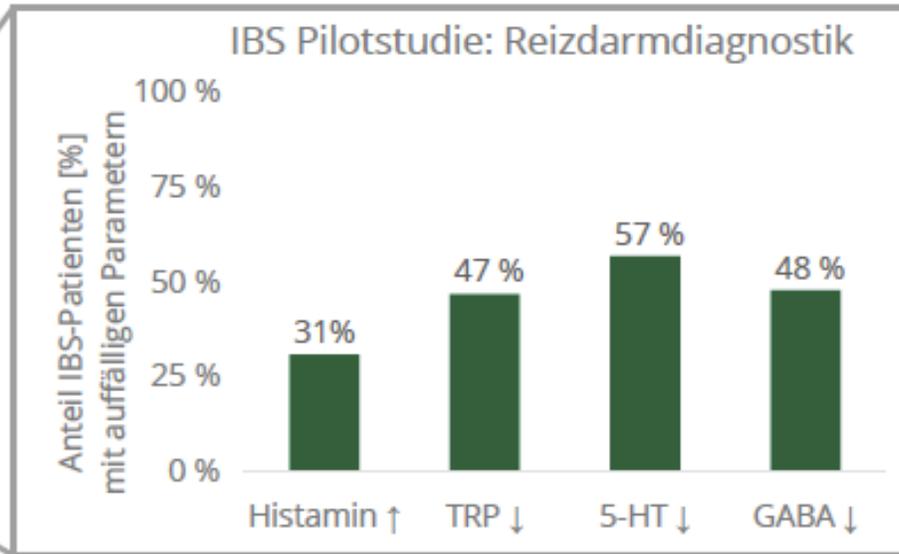
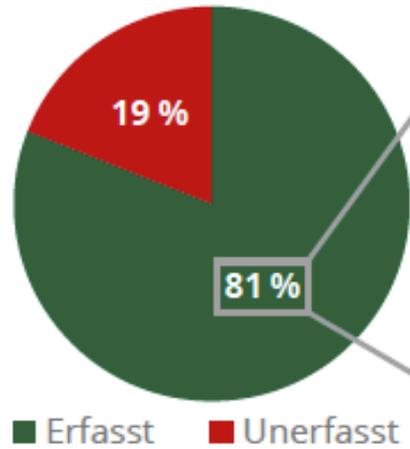


Abb. 6

Pilotstudie mit 45 IBS-Patienten verifiziert wertvolle diagnostische Parameter
(Quelle: Eigene Darstellung nach Schütz et al., 2019)

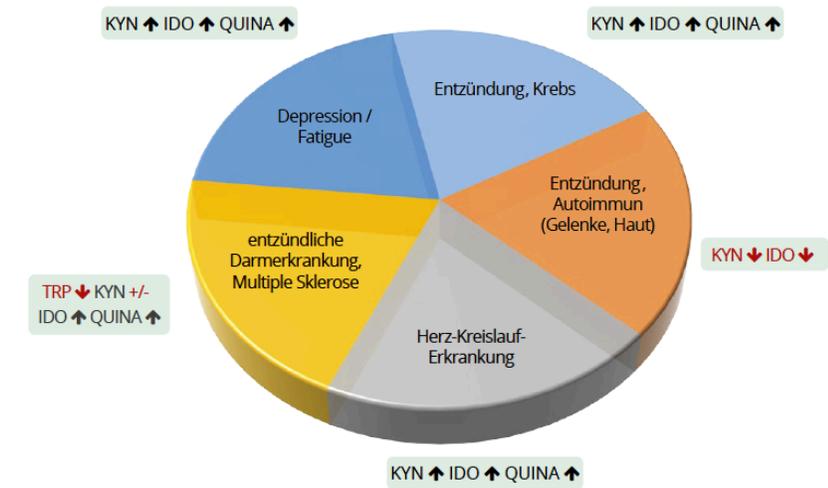


Abb. 2: Erkrankungen mit chronischen Entzündungen

Transfer Therapiemaßnahmen

TRP Mangel Stuhl

- Tryptophan (CAVE bei Einnahme von zB Antidepressiva, Migränemedikamente, MAO-Hemmer)
- Co-Faktoren: B6, Mg, SAM
- Aufbau Darmschleimhaut
- Entzündungshemmend: Omega-3, Curcumin

gesteigerte IDO Aktivität

- Curcumin, Omega-3, Quercetin, Resveratrol, Berberin

erhöhte Ratio Quinolinsäure/Kynureninsäure

- Omega-3 v.a. DHA
- Weihrauchextrakt
- moderater Sport

Umwandlung von Kynurenin in Kynureninsäure fördern:

moderater Ausdauersport (3-4 x Woche über 45-60 min)
ketogene Ernährung
Omega 3-Fettsäuren



Metabolisches System:

- Insulinresistenz
- Diabetes Typ 2
- Fettstoffwechselstörungen

Neuroinflammation:

- Depression
- Konzentrationsstörungen
- „initiation - fatigue“

Kardiovaskuläres System:

- Bluthochdruck
- Arteriosklerose
- KHK

**Take home message
3
„Was im Darm passiert, bleibt nicht im Darm“**

muskulo- skelettal:

- Tendinopathien
- Muskel- Hypertonus
- Arthritis
- Pseudo-
- Rheumatische Beschwerden

Immunologisches System:

- Autoimmun- KH :
- Rheuma
- Hashimoto-
Thyreoditis

Gastro- Intestinal:

- Reizdarm
- CED



Take-home-messages

1 Tryptophan sorgt für Energie

2 Ein aktiviertes Immunsystem klaut Energie

3 Was im Darm passiert, bleibt nicht im Darm



1. Tillisch K. et al., "Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity, Gastroenterology, Juni 2013, (Verzehr von fermentiertem probiotischem Milchprodukt verändert Gehirnaktivität)
2. Parracho H. et al., "Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children, Journal of Medical Microbiology, Oktober 2005
3. Clarke G et al., The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner, Molecular Psychiatry 18, 666-673 (June 2013)
4. Jessica M. Yano,¹ Kristie Yu,¹ Gregory P. Donaldson,¹ Gauri G. Shastri,¹ Phoebe Ann,¹ Liang Ma,² Cathryn R. Nagler,³
5. Rustem F. Ismagilov,² Sarkis K. Mazmanian,¹ and Elaine Y. Hsiao¹, 2015, Cell 161, 264–276, 2015 Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
6. Smith, P. The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature* **526**, 312–314 (2015).
<https://doi.org/10.1038/526312a>
7. Biovis Diagnostik, "Chronischer Stress und seine Folgen", Fachinformation 2/2013
8. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010 Nov 10;170(4):1179-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005. Epub 2010 Aug 6. PMID: 20696216.
9. <https://www.spektrum.de/news/die-darm-hirn-achse/1378268>

