

Gemeinde Henggart

Wylandhalle

27. März 2025

«Bauchgefühle» - Wie das Essen unser Gehirn und unsere Gefühle beeinflusst

Wolfgang Langhans, Professor emeritus

Labor für Physiologie und Verhalten

ETH Zürich

«Bauchgefühle» - Wie das Essen unser Gehirn und unsere Gefühle beeinflusst

- **Darm-Hirn-Achse – das «rote Telefon» zwischen Darm und Gehirn**
- Darmbakterien – wichtiger Bestandteil des «Ökosystems» im Darm
- Magen-Darmhormone – «Interface» zwischen Nahrung und Körper
- Vagusnerv - «Datenautobahn» vom Darm zum Gehirn
- Limbisches System – prominentes Ziel der Information und «Sitz unserer Gefühle»



Unser Darm...

- **Darmoberfläche ~100x grösser als die Hautoberfläche**
- **~40 Billionen Mikroorganismen
~40'000 verschiedene Spezies
~so viele Gene wie das menschliche Genom**
- **~65% aller Immunzellen des Körpers mit Darm assoziiert**
- **Tausende hormonproduzierende Zellen
>20 verschiedene Hormone
viele sind auch Neuropeptide im Gehirn**
- **90% des Serotonins im Körper befindet sich im Darm**
- **400 - 600 Millionen Neurone
= enterisches Nervensystem («little brain»)**

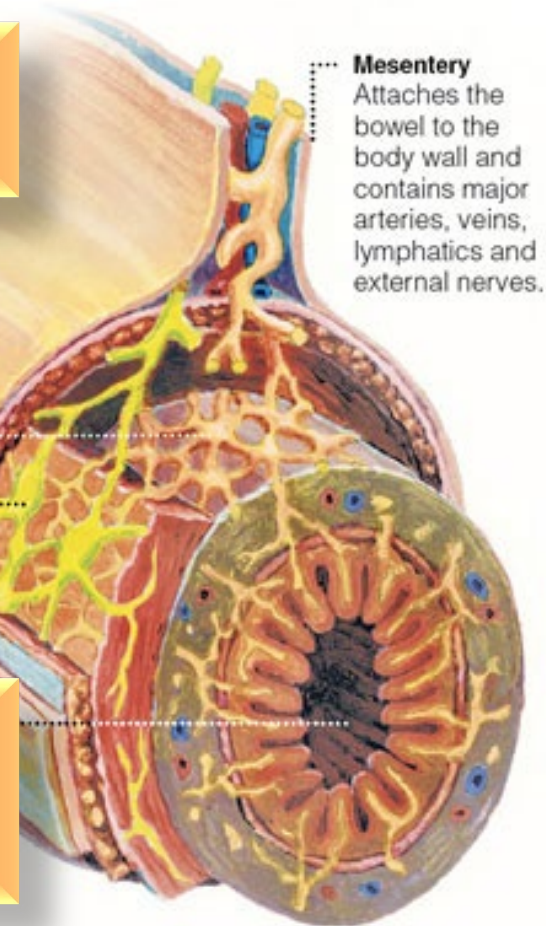
Das Gehirn in unserem Darm («little brain»)

Das enterische Nervensystem, in die verschiedenen Schichten des Verdauungstrakts eingebettet

Der Plexus submucosus, direkt unter der Schleimhaut, mit sensorischen Zellen und motorischen Fasern

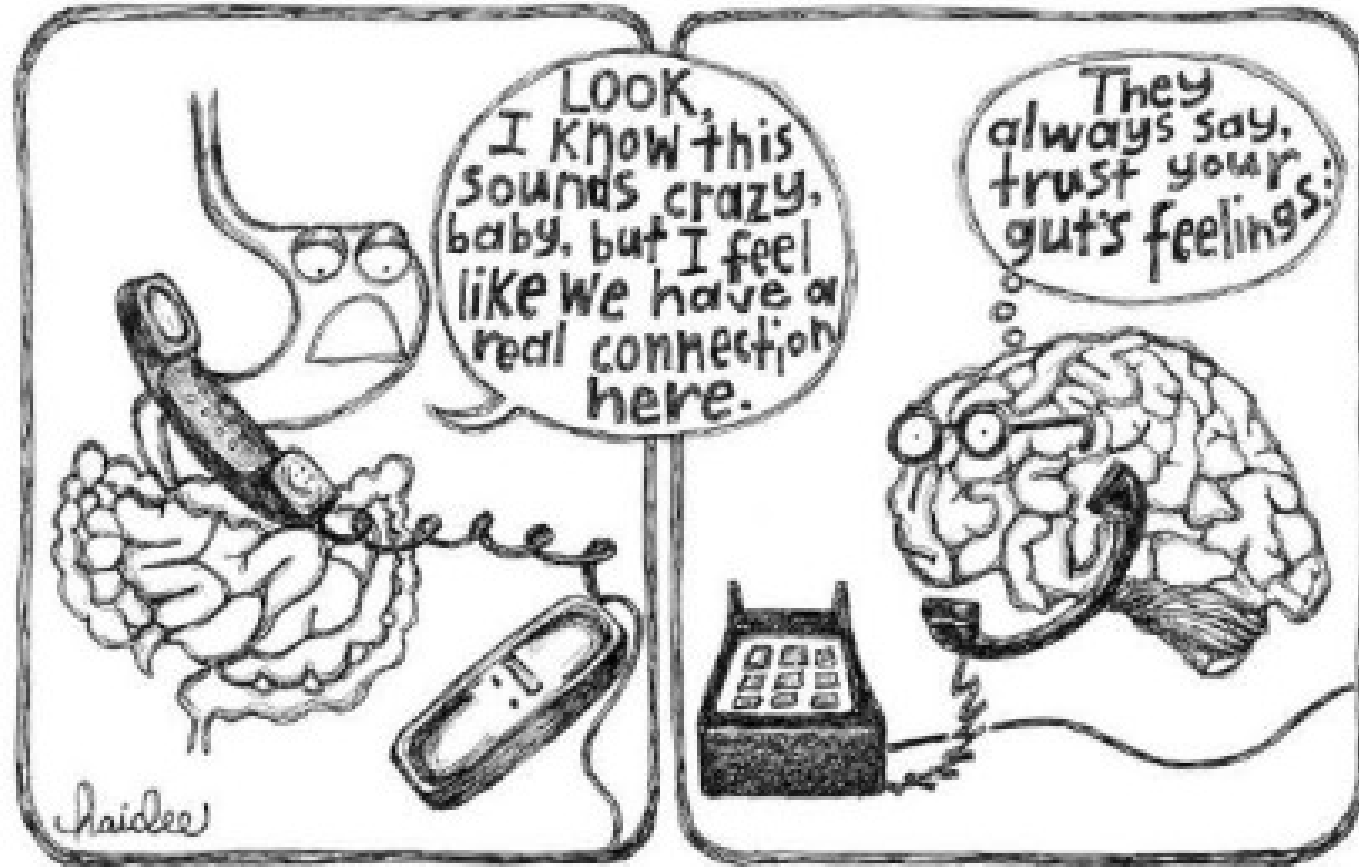
Der Plexus myentericus zwischen den beiden Muskelschichten

Im Darmlumen, keine Nervenfasern «Überwachung» durch Nervenendigungen direkt unter der Schleimhaut



Source: Dr. Michael D. Gershon, Columbia University

«Little Brain» und «Big Brain» stehen in engem Kontakt

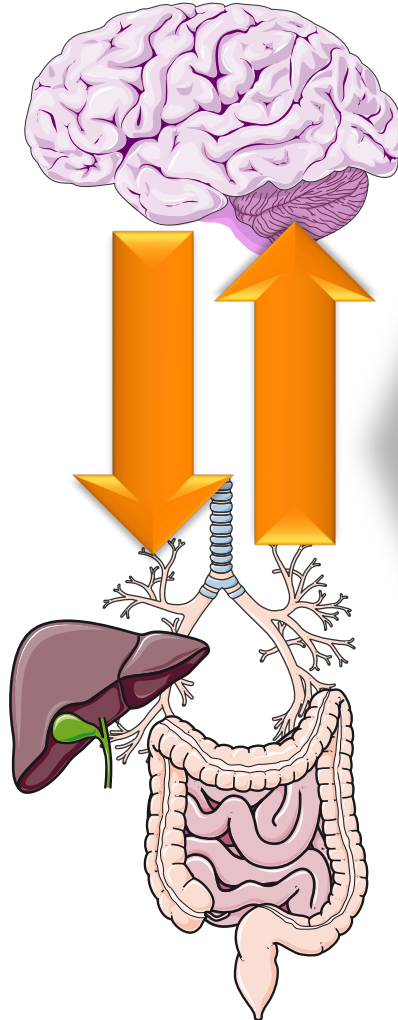


http://leucinerichbio.com/lrb/blog_title?id=100

Bidirektionale Kommunikation zwischen Darm und Gehirn

Top-down:

Das Gehirn steuert die Organfunktion



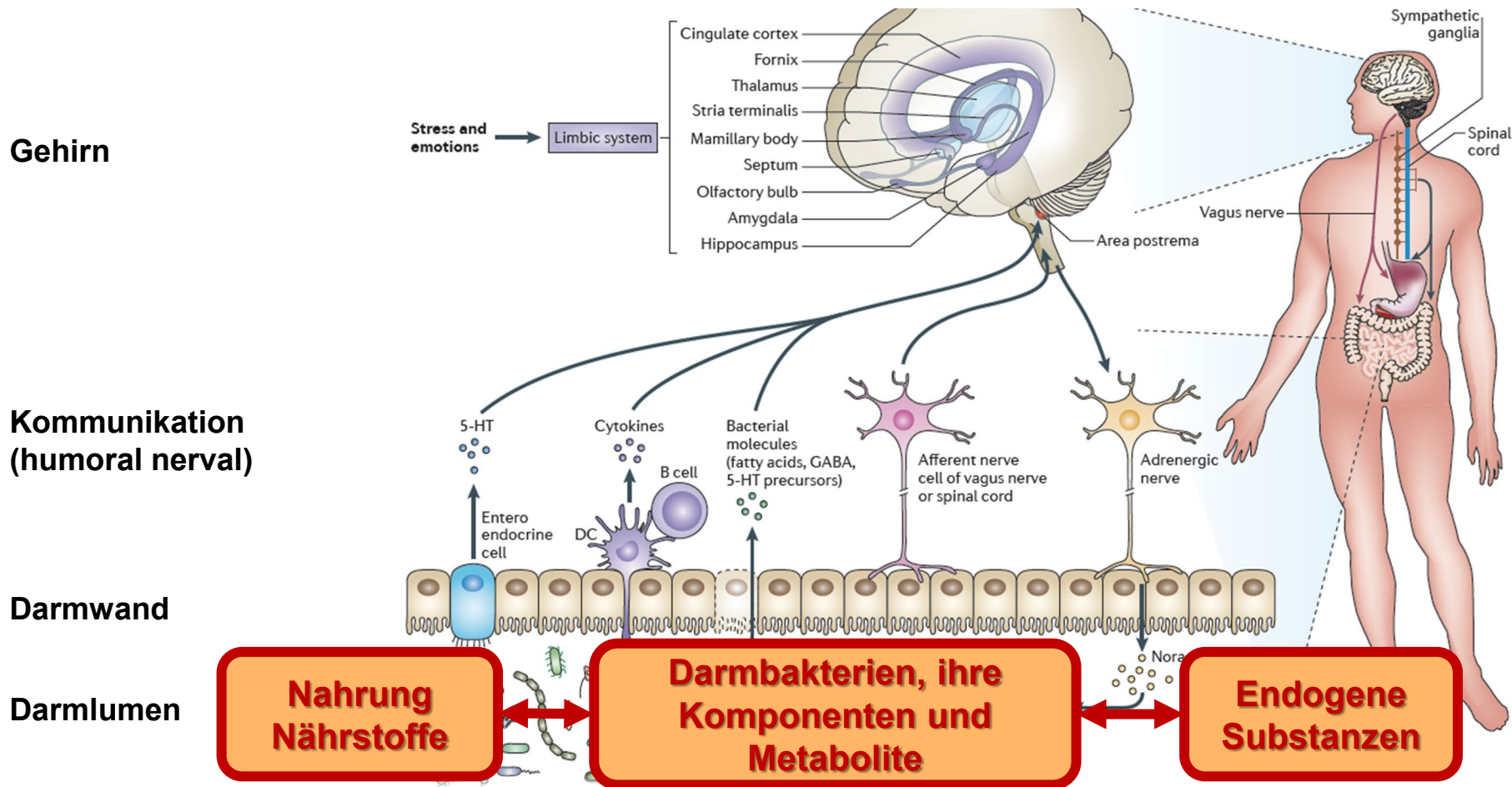
Darm-Hirn-Achse:

- Blutweg Hormone
Metabolite
- Nerven Bakt. Komponenten
Immunmediatoren

Bottom-up:

Der Darm beeinflusst die Funktion des Gehirns

Darm-Hirn-Achse – «Ökosystem» Darmlumen



(Collins et al., Nature Rev. Microbiol. 10:735-742, 2012)

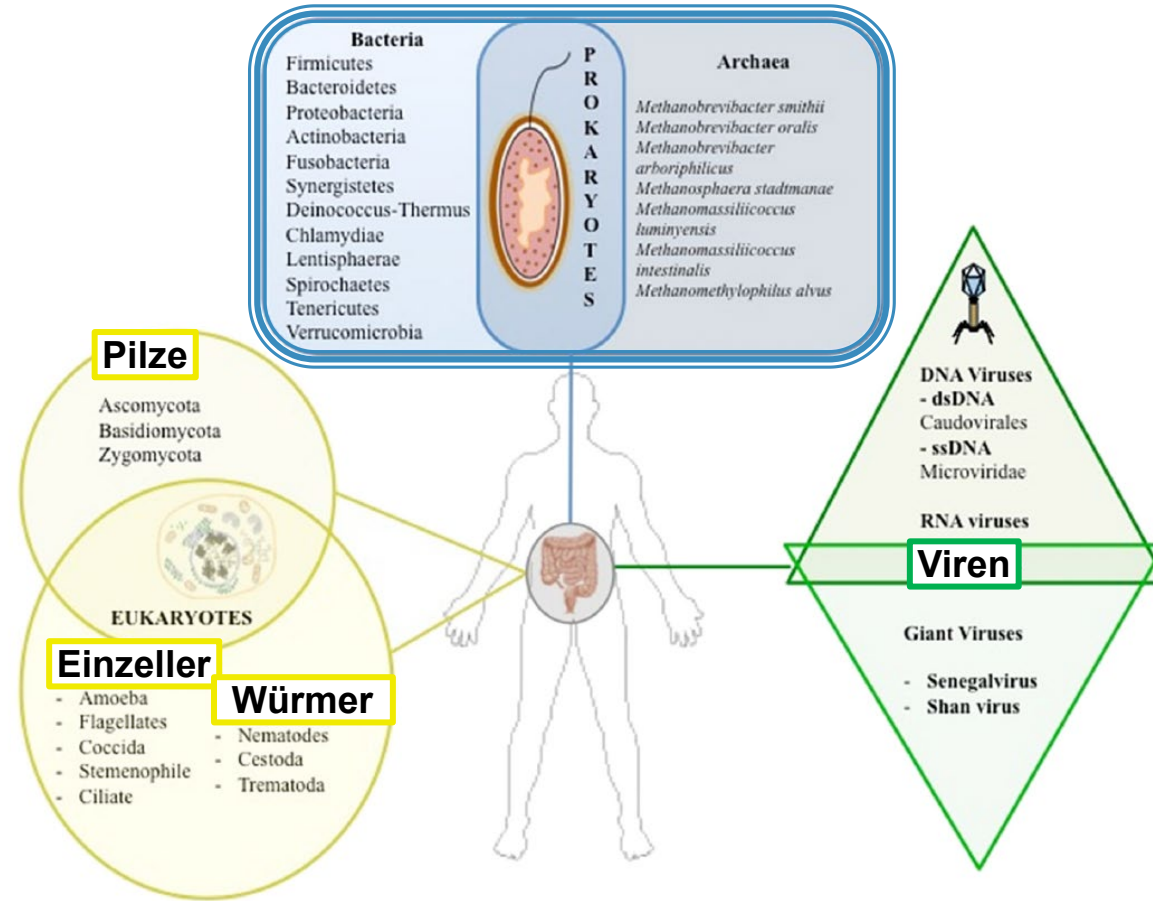


«Bauchgefühle» - Wie das Essen unser Gehirn und unsere Gefühle beeinflusst

- Darm-Hirn-Achse – das «rote Telefon» zwischen Darm und Gehirn
- **Darmbakterien – wichtiger Bestandteil des «Ökosystems» im Darm**
- Magen-Darmhormone – «Interface» zwischen Nahrung und Körper
- Vagusnerv, «Datenautobahn» vom Darm zum Gehirn
- Limbisches System – prominentes Ziel der Information und «Sitz unserer Gefühle»



In unserem Darm leben nicht nur Bakterien



(Hugon et al. Microb. Pathogen. 106:103-112, 2017)

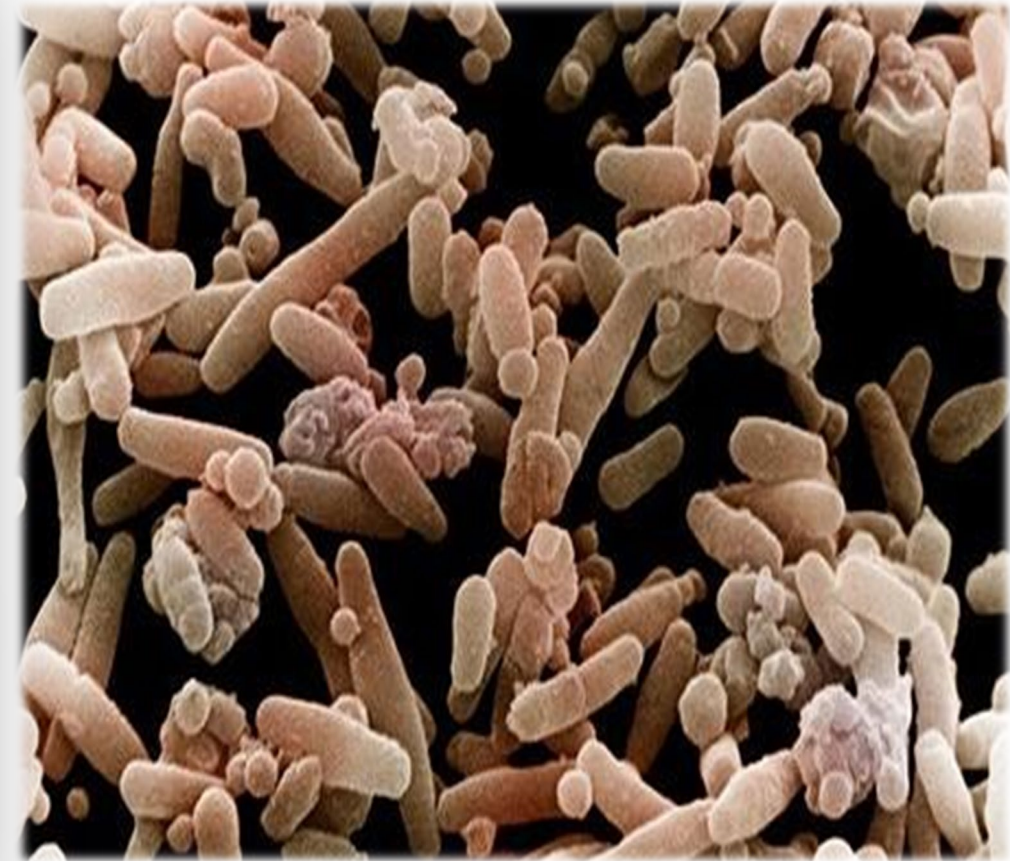


Darmbakterien, die geheimnisvollen «Gäste» in unserem Darm...

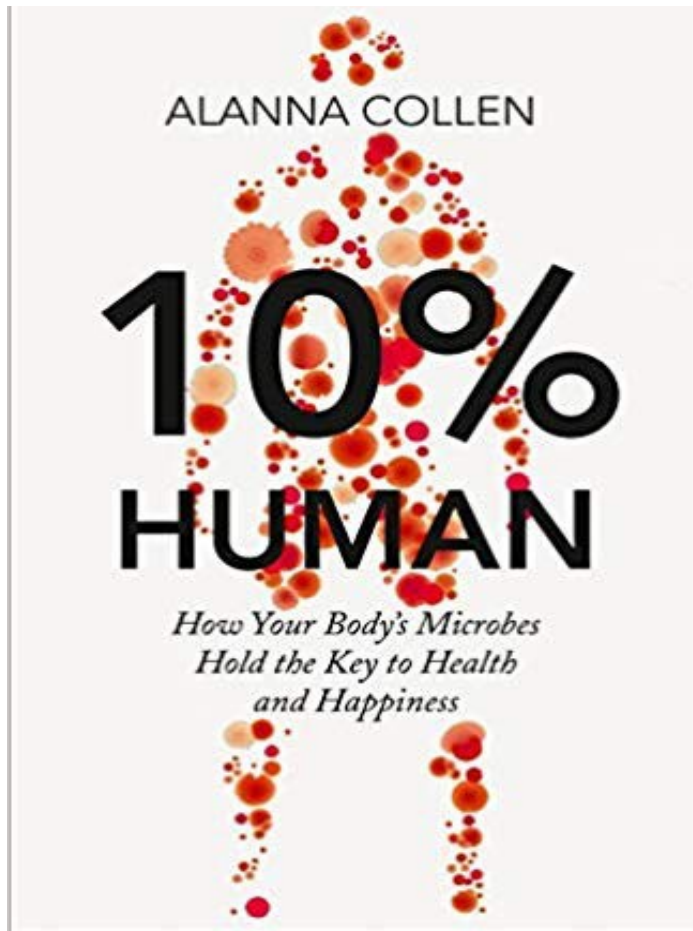
- Ein faszinierendes Forschungsgebiet
- Veränderungen in ihrer Zusammensetzung können physiologische Funktionen beeinflussen und zu Krankheiten beitragen
- Sie kommunizieren mit dem Gehirn
- Sie können Psyche, Kognition und Schmerz beeinflussen
- Ihre Modulation könnte bei der Entwicklung neuer Therapieformen für unterschiedliche Krankheiten helfen

Bakterien «Fact Sheet»

- **Grösse: 1 μm (0.000 001 m)**
- **Masse: 1 pg (0.000 000 000 001 g)**
- Exponentielle Vermehrung (**sie verdoppeln ihre Zahl alle 10-20 min**)
- Bakterien gibt es auf der Erde **seit 3 Milliarden Jahren** (viel länger als uns)
- Die **Biomasse der Bakterien** ist grösser als die aller anderen Organismen zusammen, mit Ausnahme der Pflanzen (der **unsichtbare Riese**)
- Wir **kennen nur einen Bruchteil** der existierenden Bakterien (und können die restlichen nicht kultivieren)



Sie sind zahlreich, aber nicht in der Überzahl



Leading Edge

Commentary

Cell

Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans

Ron Sender,¹ Shai Fuchs,^{2,3,*} and Ron Milo^{1,*}

¹Department of Plant and Environmental Sciences, Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel

²Department of Molecular Genetics, Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel

³Present address: Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON M5G 1X8, Canada

*Correspondence: shai.fuchs@sickkids.ca (S.F.), ron.milo@weizmann.ac.il (R.M.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>

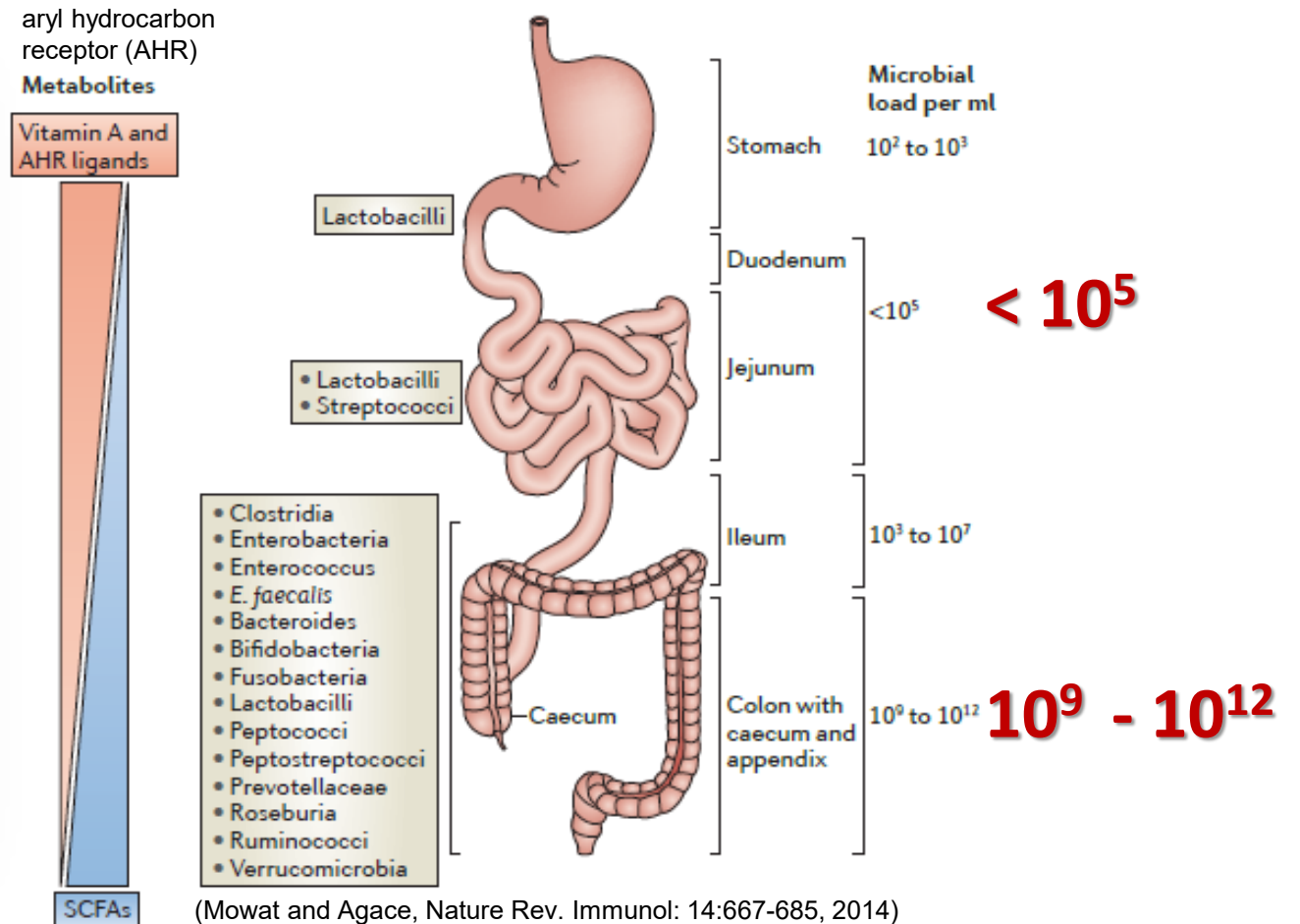
**Die Relation von Bakterienzellen zu Körperzellen
ist etwa 1 : 1**

~ 4 x 10¹³ Zellen

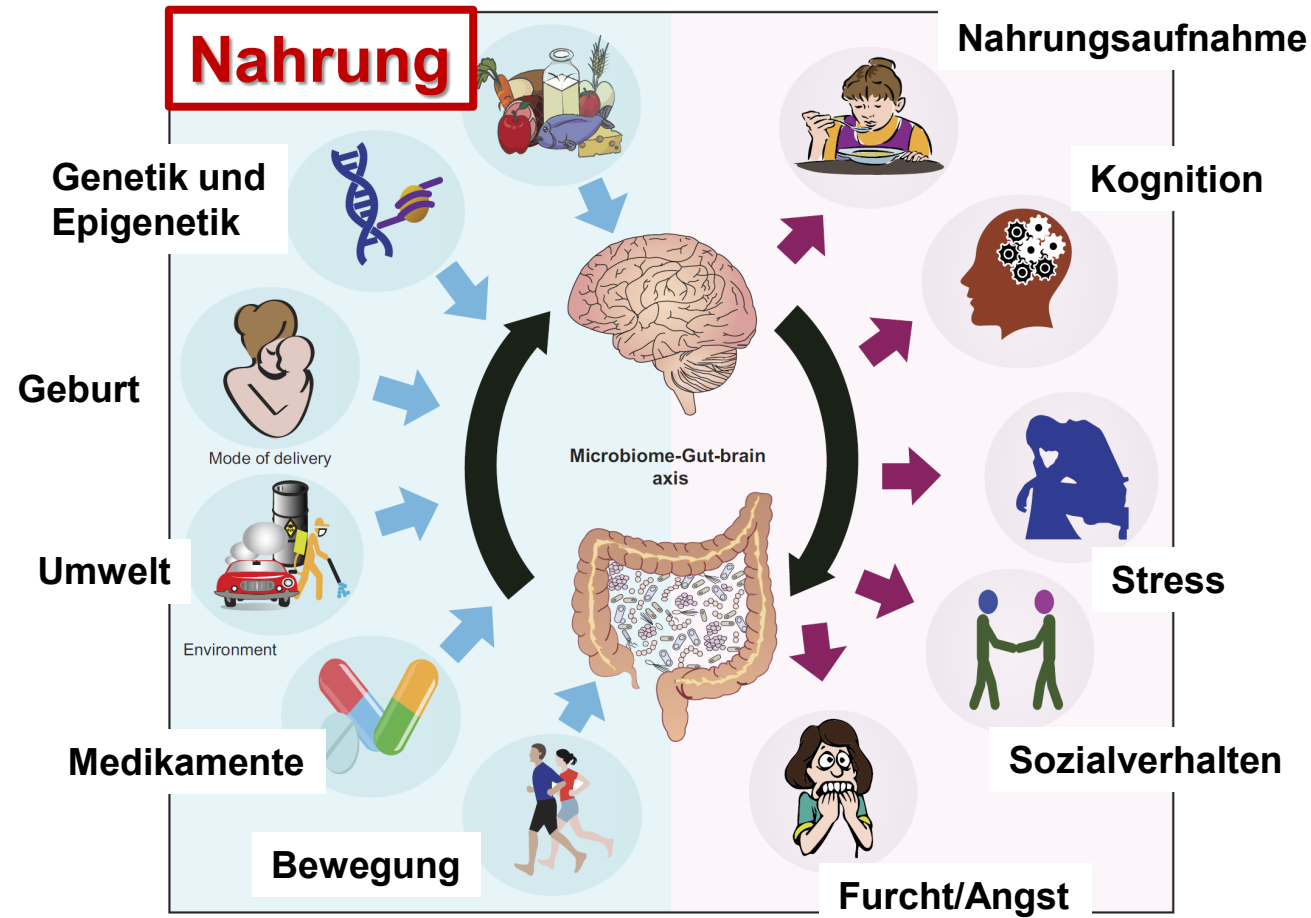


Die meisten Darmbakterien sind im Dickdarm

- Ihre **Zahl und Dichte nehmen von oral nach kaudal zu.**
- Sie **verdauen Nahrungsfasern und produzieren essenzielle Metabolite**, wie Biotin, kurzkettige Fettsäuren und Vitamin-K.
- Sie **gehören zu mehreren Stämmen (Phyla).**
- Die wichtigsten sind **Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria** und **Actinobacteria.**



Einflussfaktoren → Darmbakterien → vermutete Effekte



(Cryan et al., Physiol Rev 99: 1877–2013, 2019)

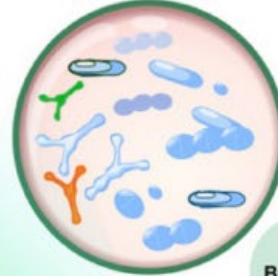


Ernährung und Darmbakterien

Mediterrane Diät



Eubiosis



- ▲ Neuroplasticity
- ▲ Short-chain fatty acids
- ▲ Microbial diversity, e.g. Bifidobacteria, Bacteroides, Prevotella

- ▼ Firmicutes, Beta-glucuronidase
- ▼ Zonulin, i.e. leaky gut
- ▼ Glial activation



Butyrate
Acetate Propionate

«Western Diet»^s



Dysbiosis

- ▼ Neuroplasticity
- ▼ Short-chain fatty acids
- ▼ Microbial diversity, e.g. Bifidobacteria, Bacteroides, Prevotella

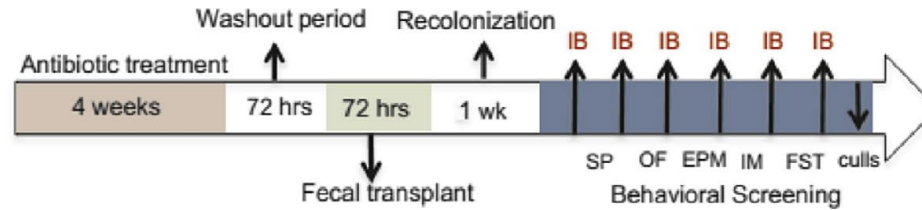
- ▲ Firmicutes, Beta-glucuronidase, Zonulin, i.e. leaky gut
- ▲ Glial activation



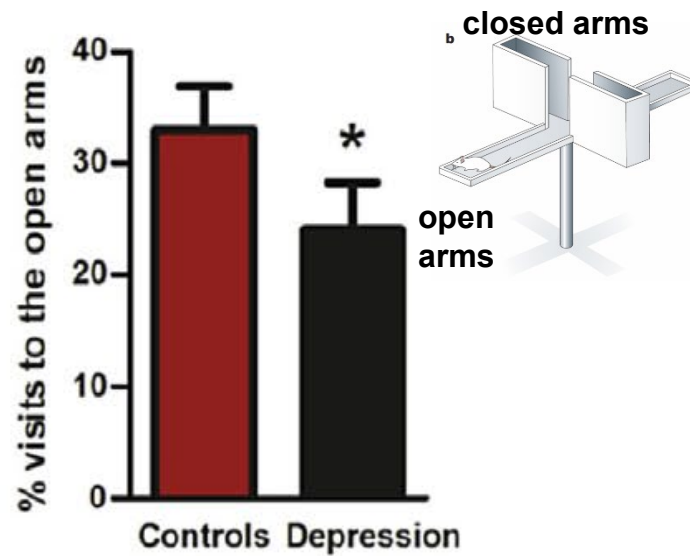
(Toribio-Mateas, Microorganisms 6, 2018 doi:10.3390/microorganisms6020035)



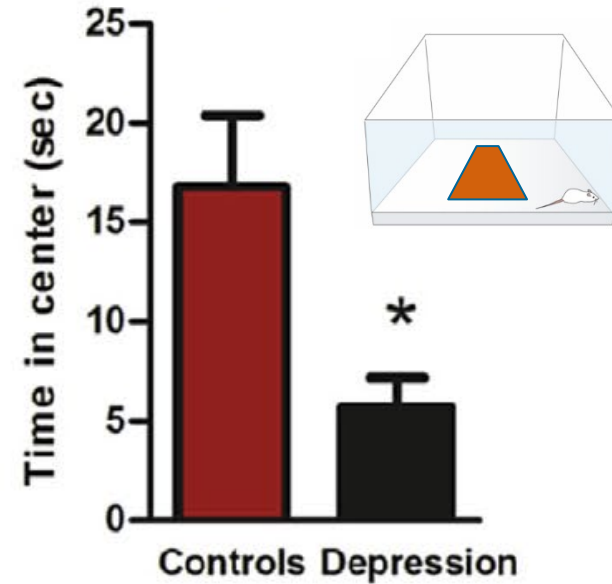
Darmbakterien von Patienten mit Depressionen induzieren Angstverhalten bei Ratten



Erhöhter Plus-Labyrinth-Test



Offenfeld-Test

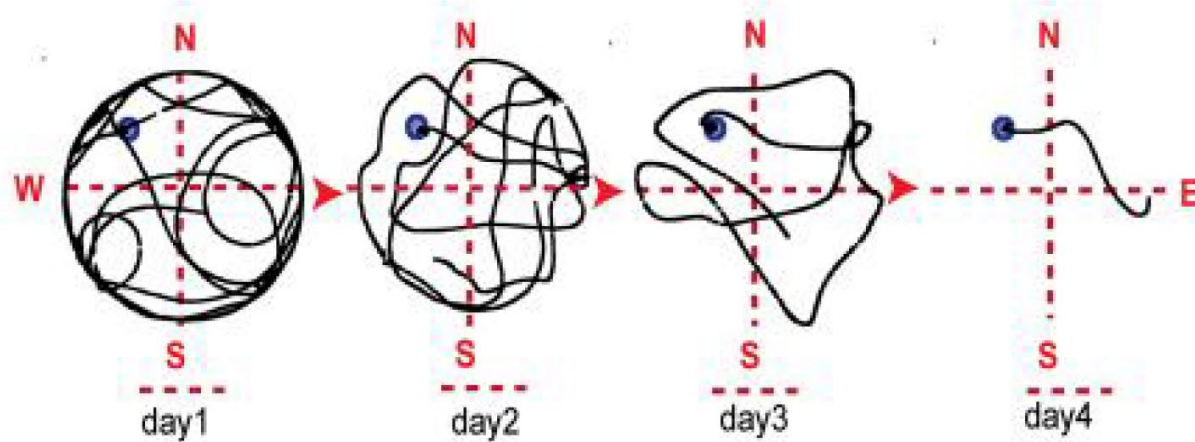


(Kelly et al., Journal of Psychiatric Research 82 (2016) 109e118)

Darmbakterien von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung reduzieren die kognitiven Fähigkeiten von Ratten

Morris Water Maze

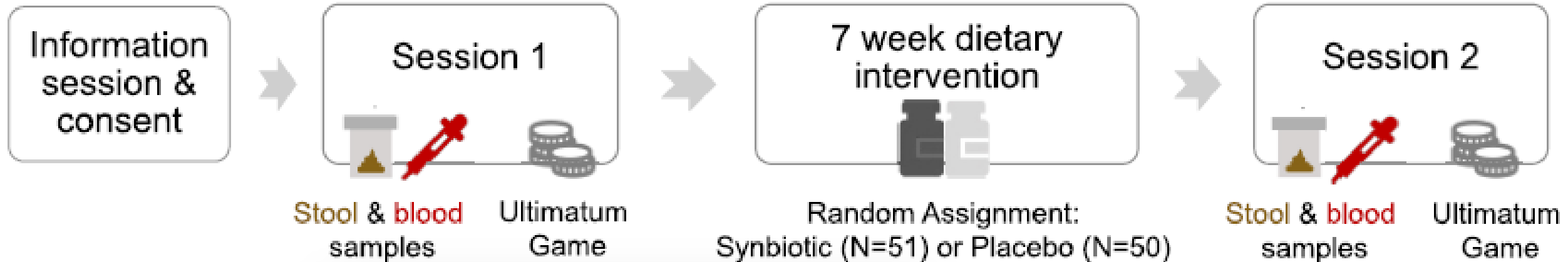
■ control FMT
■ AD FMT



(Grabrucker et al., Brain 146;4916–4934, 2023)

Die Zusammensetzung der Darmbakterien kann «soziale» Entscheide beeinflussen

«Ultimatum game/altruistic punishment»



Klassischer Test der Verhaltensökonomie, bei dem Testpersonen häufig ein monetäres Angebot ablehnen, wenn sie es als unfair empfinden...

<https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae166>

Die Zusammensetzung der Darmbakterien kann «soziale» Entscheide beeinflussen

«Ultimatum game»

A player makes you the following offer:

Keeps 7€



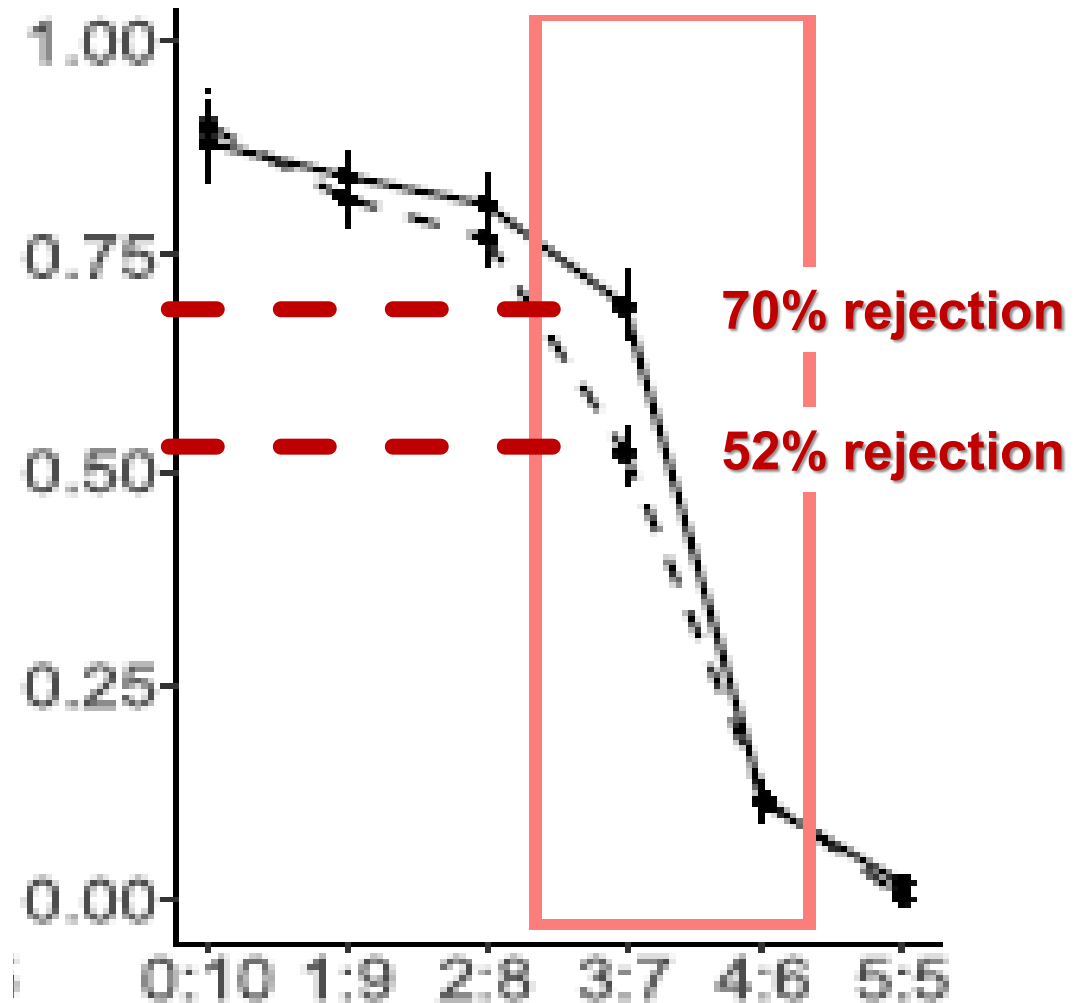
3€ for you



Would you like to accept the offer?

- Yes
- No

(Falkenstein et al., PNAS Nexus, 2024, 3, page 166)

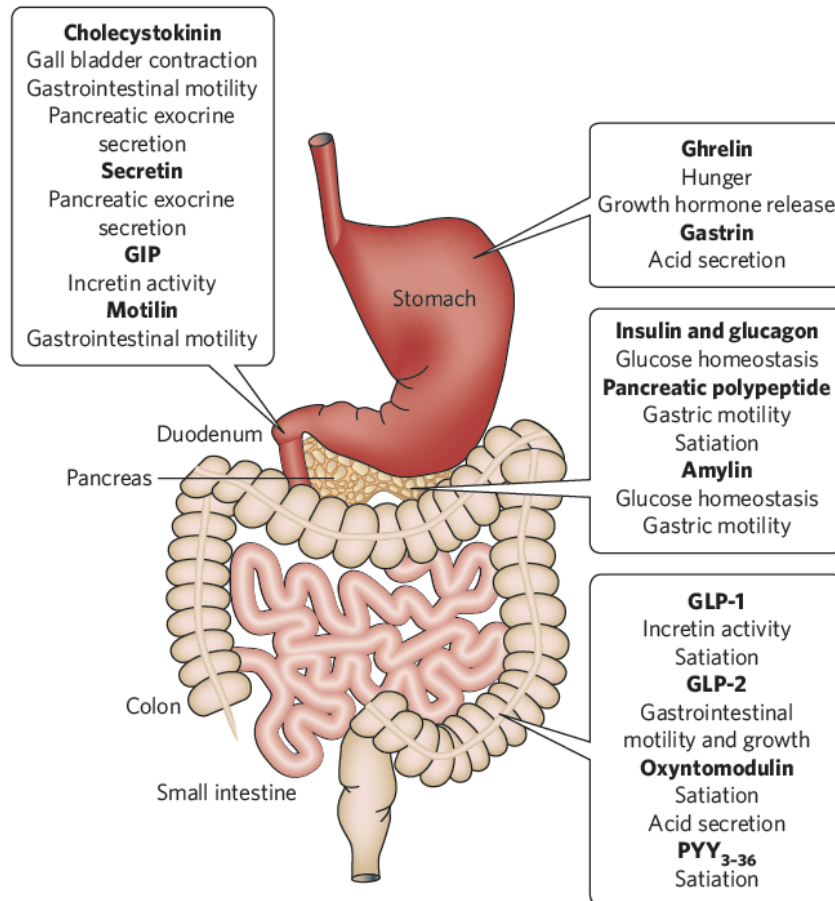


«Bauchgefühle» - Wie das Essen unser Gehirn und unsere Gefühle beeinflusst

- Darm-Hirn-Achse – das «rote Telefon» zwischen Darm und Gehirn
- Darmbakterien – wichtiger Bestandteil des «Ökosystems» im Darm
- **Magen-Darmhormone – «Interface» zwischen Nahrung und Körper**
- Vagusnerv, «Datenautobahn» vom Darm zum Gehirn
- Limbisches System – prominentes Ziel der Information und «Sitz unserer Gefühle»



Magen-Darmhormone – «Interface» zwischen Nahrung und Körper



(Murphy and Bloom, Nature 444:854-859, 2006)

- Die **Zusammensetzung** des Essens **bestimmt, welche Magen-Darmhormone** freigesetzt werden
- Sie **steuern viele Funktionen des Verdauungstrakts einschliesslich Magenentleerung und Nahrungsaufnahme**
- Sie **stimulieren die Freisetzung von Verdauungsenzymen und Insulin** ⇒ sie bereiten den Körper auf die ankommende Nahrung vor
- Sie **fungieren als «Interface»** zwischen Nahrungsumwelt und Körper, einschliesslich Gehirn

Der ganze Darm kann «schmecken»

Geschmacksrezeptorzelle auf der Zunge

Endokrine Zelle im Darm (enteroendokrine Zelle)

Gleiche Rezeptoren

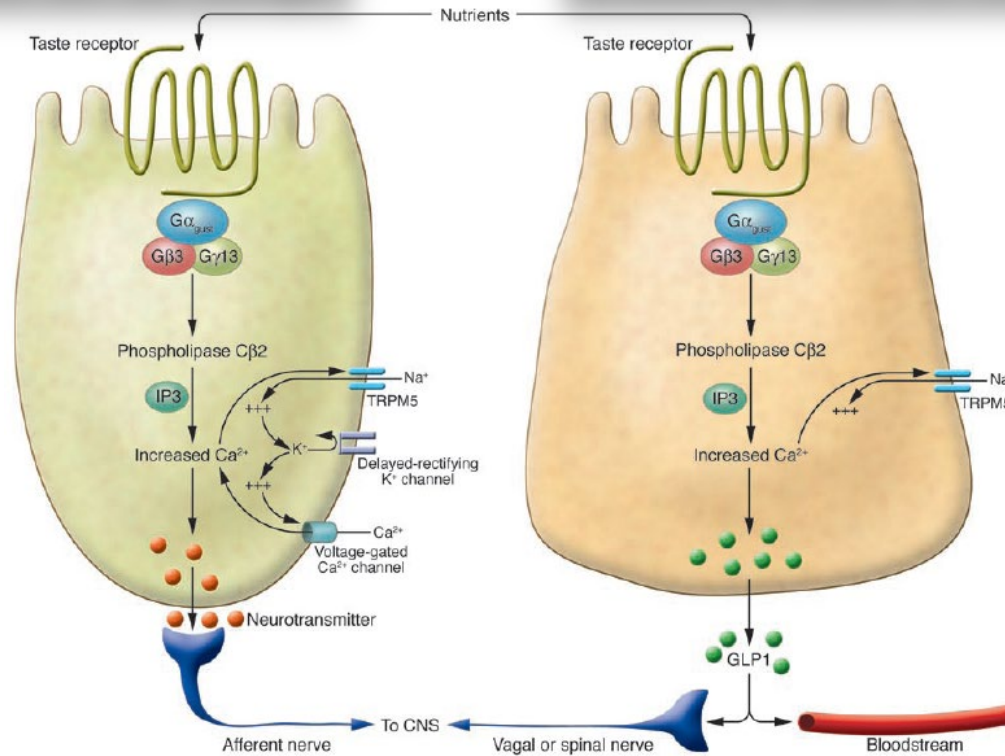
Gleiche Rezeptoren

Gleiche intrazelluläre Signalwege

Gleiche intrazelluläre Signalwege

Transmitter (ATP)

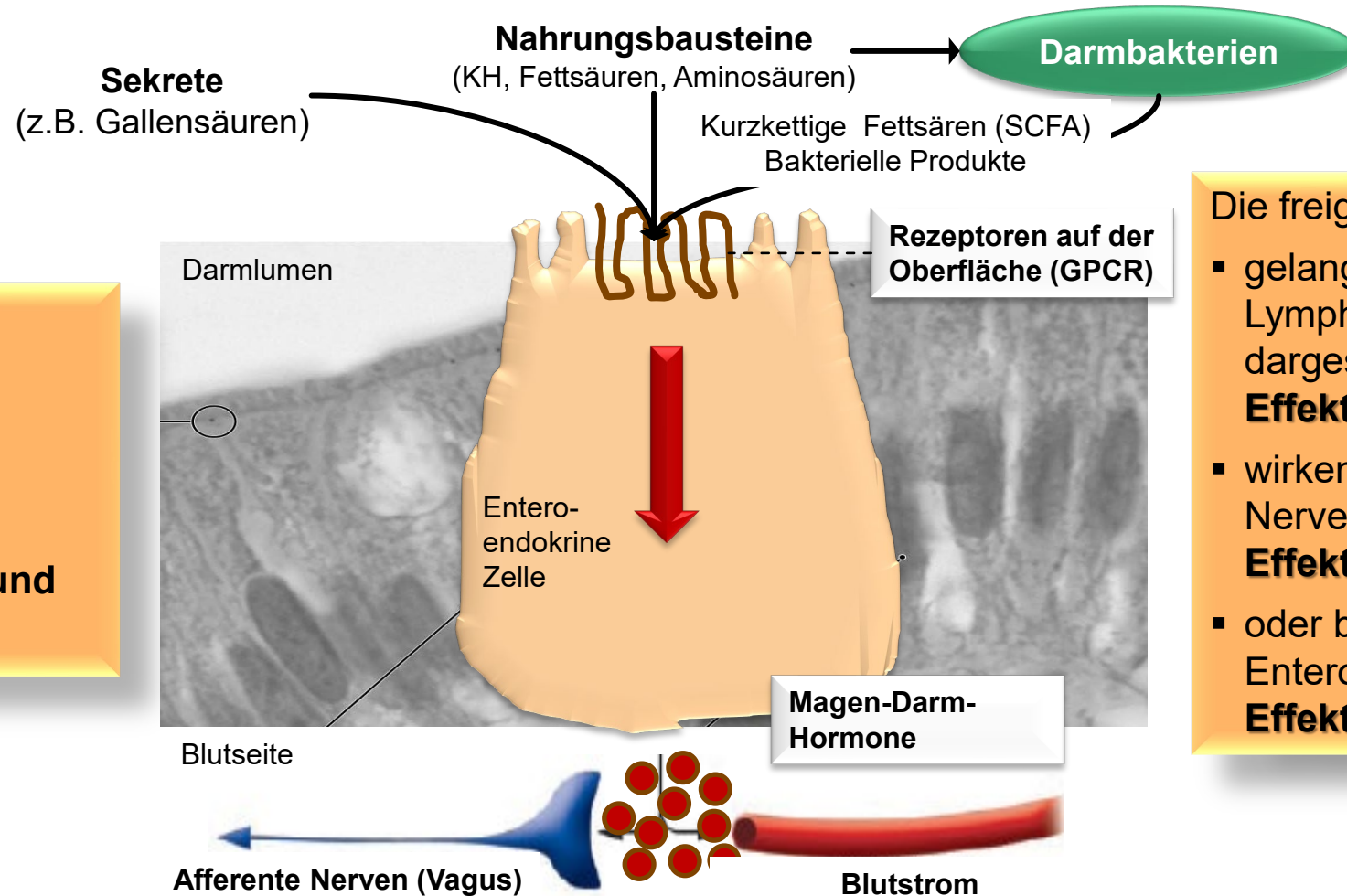
Gastrointestinalhormon



(Cummings and Overduin, J. Clin. Invest. 117:13-23, 2007)



Magen-Darmhormone werden von enteroendokrinen Zellen gebildet



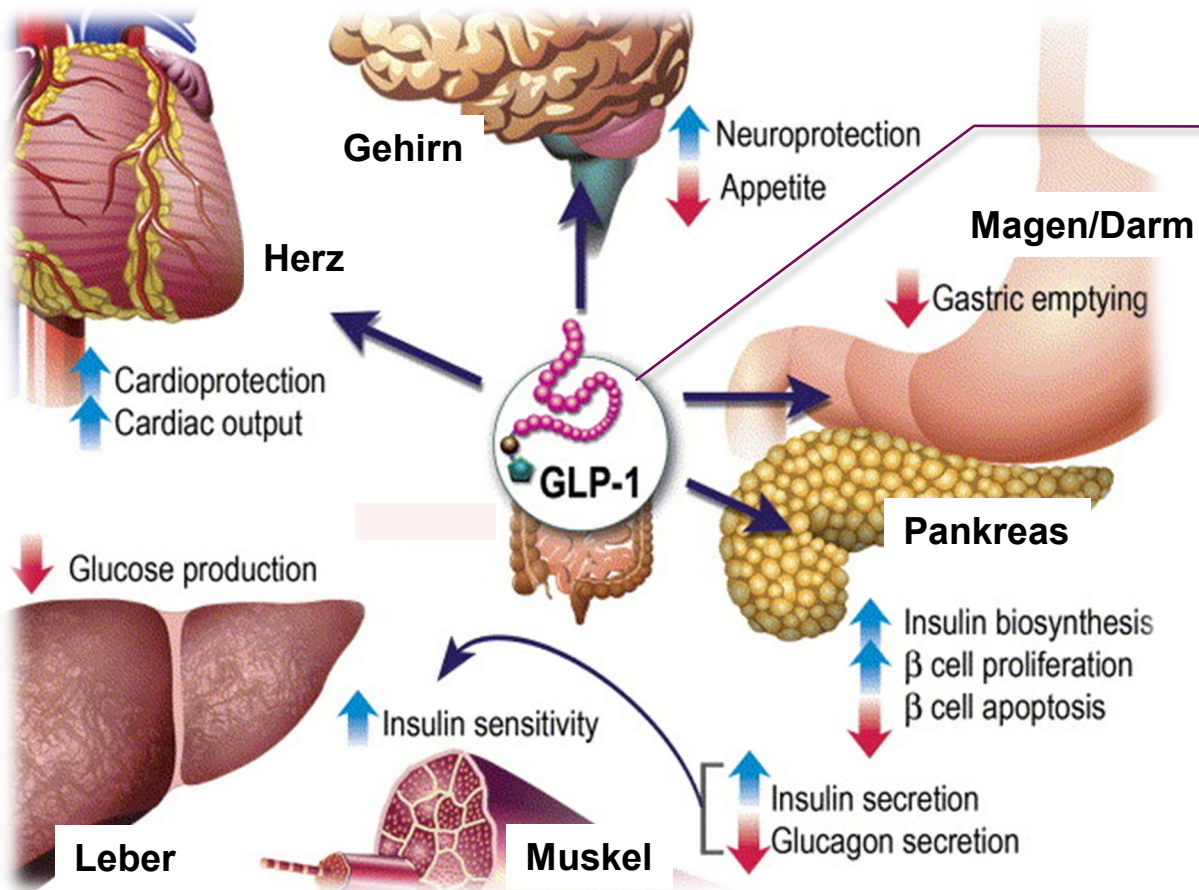
Die Freisetzung der Hormone wird auch beeinflusst durch:

- **efferente Nervensignale**
- **andere Hormone und**
- **Metabolite**

Die freigesetzten Hormone:

- gelangen ins Blut und in die Lymphe (Gefäße nicht dargestellt) (→ **endokriner Effekt**), oder sie
- wirken direkt auf afferente Nerven (→ **neurokriner Effekt**)
- oder benachbarte Enterozyten (→ **parakriner Effekt**).

Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1)



- Produziert im gesamten Darm
- Freisetzung im Dünndarm primär durch Kohlenhydrate und Fette

Wirkungen:

- Verstärkt die Glukose-induzierte Insulinfreisetzung (**Inkretineffekt**) → GLP-1-Rezeptoragonisten → **Therapie des Typ-II-Diabetes**
- Hemmt die Glucagonsekretion
- **Hemmt die Magenentleerung**
- **Induziert Sättigung**

(Drucker, Cell Metab 3:153-165, 2006)

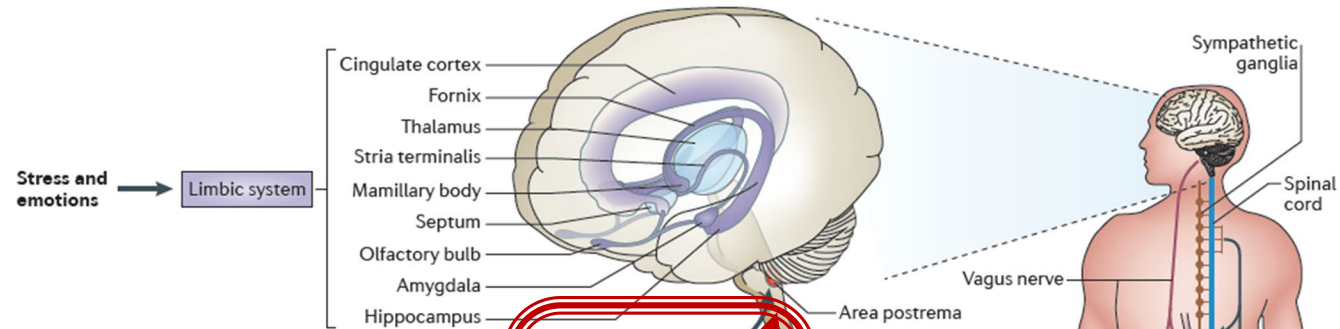
«Bauchgefühle» - Wie das Essen unser Gehirn und unsere Gefühle beeinflusst

- Darm-Hirn-Achse – das «rote Telefon» zwischen Darm und Gehirn
- Darmbakterien – wichtiger Bestandteil des «Ökosystems» im Darm
- Magen-Darmhormone – «Interface» zwischen Nahrung und Körper
- **Vagusnerv, «Datenautobahn» vom Darm zum Gehirn**
- Limbisches System – prominentes Ziel der Information und «Sitz unserer Gefühle»



Darm-Hirn-Achse – «Datenautobahn» Vagusnerv

Gehirn



Kommunikation
(über Blut und Nerven)

**Wichtigste Verbindung:
Vagusnerv**

**Magen-Darmhormone
Serotonin
Kurzkettenige Fettsäuren
Bakterielle Produkte**

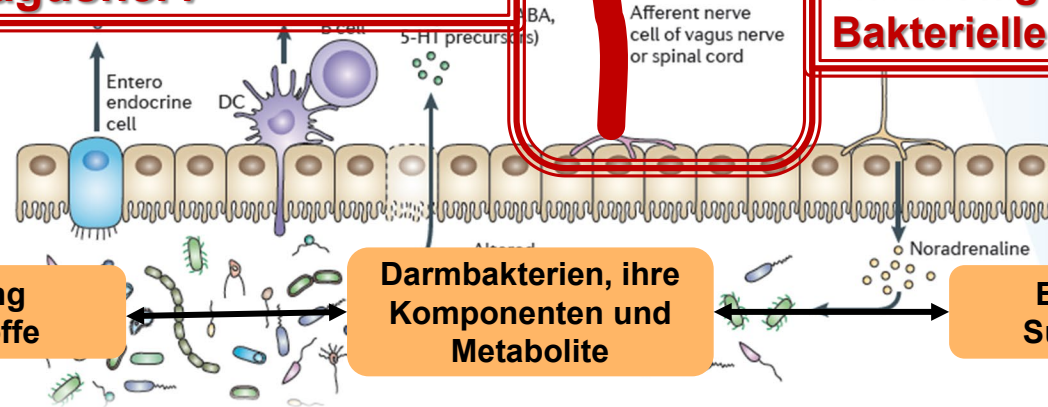
Darmwand

Darmlumen

Nahrung
Nährstoffe

**Darmbakterien, ihre
Komponenten und
Metabolite**

**Endogene
Substanzen**

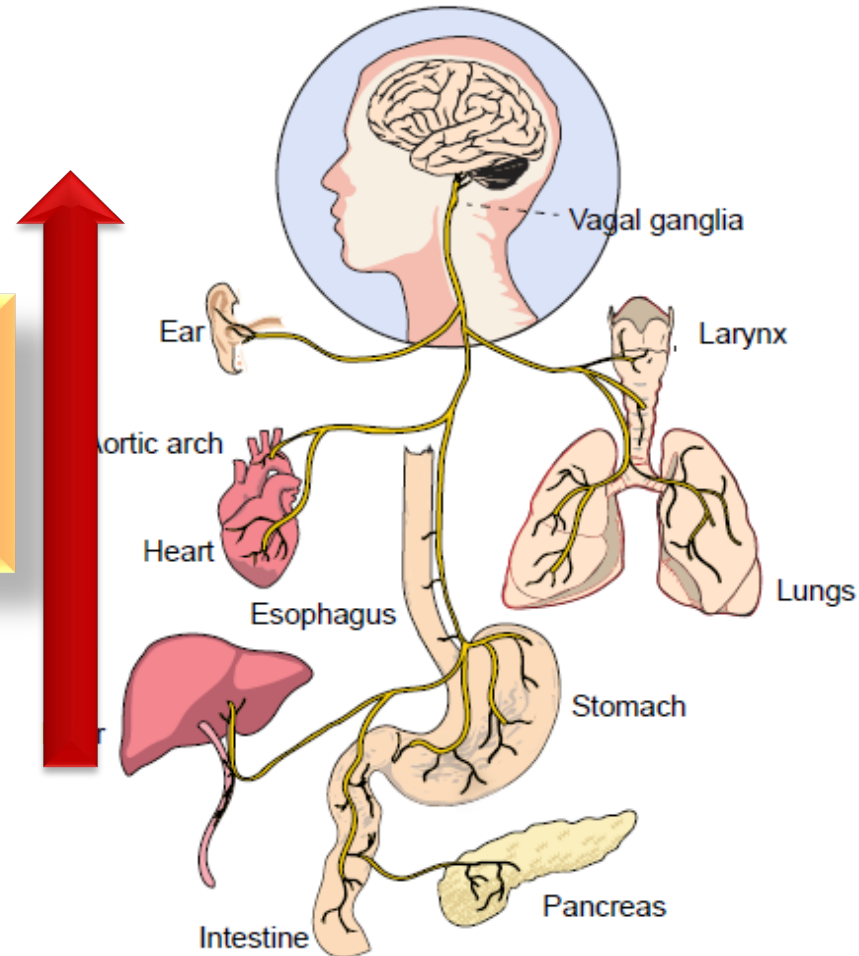


(Collins et al., Nature Rev. Microbiol. 10:735-742, 2012)



«Datenautobahn» Vagusnerv

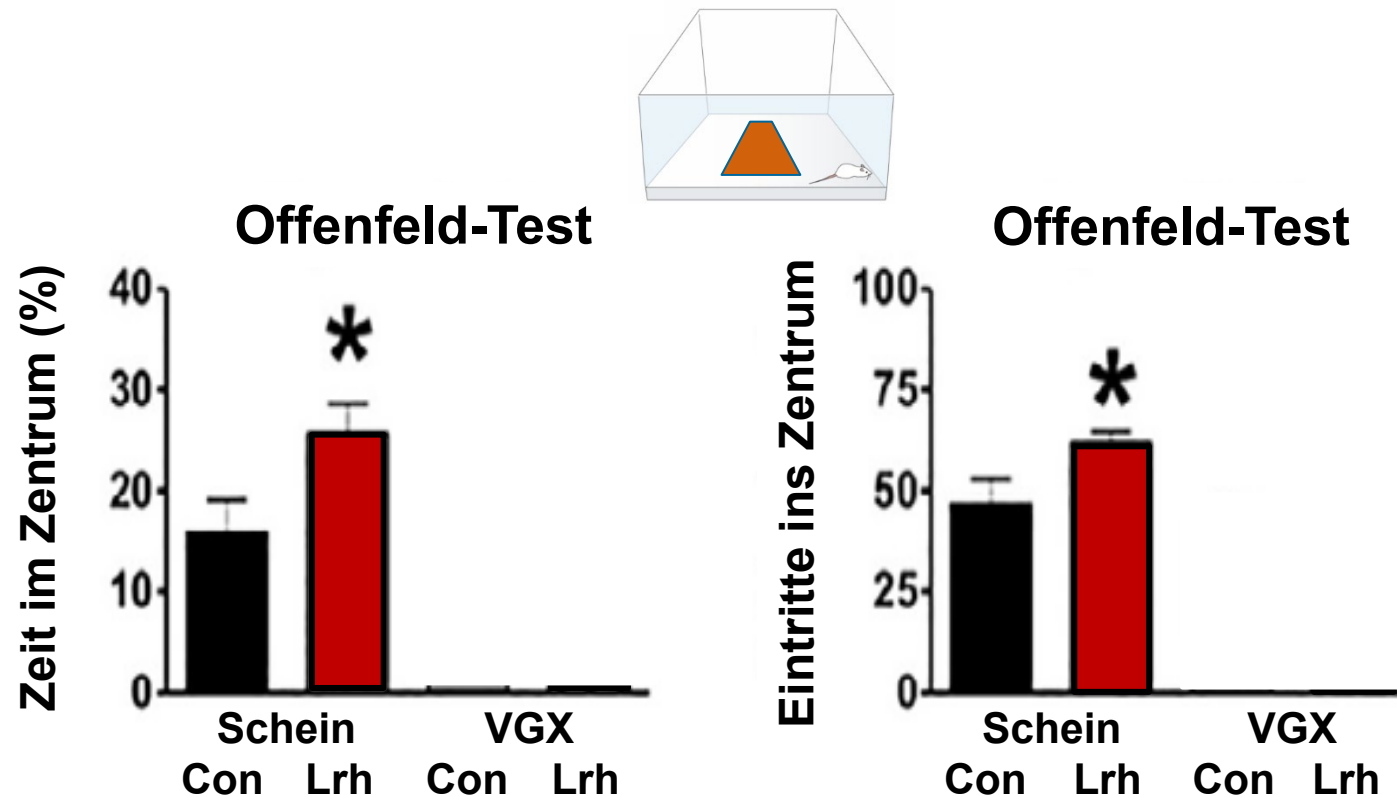
**75-80% der
Vagusfasern
sind afferent !**



(Prescott and Liberless, Neuron 110, 2022)

- Etwa **50'000 Afferenzen** innervieren den Darm beim Menschen
- Für die Informationsaufnahme kommen noch hinzu **bis zu 100 Millionen so genannte intrinsische primäre afferente Neurone (IPAN)** des enterischen Nervensystems

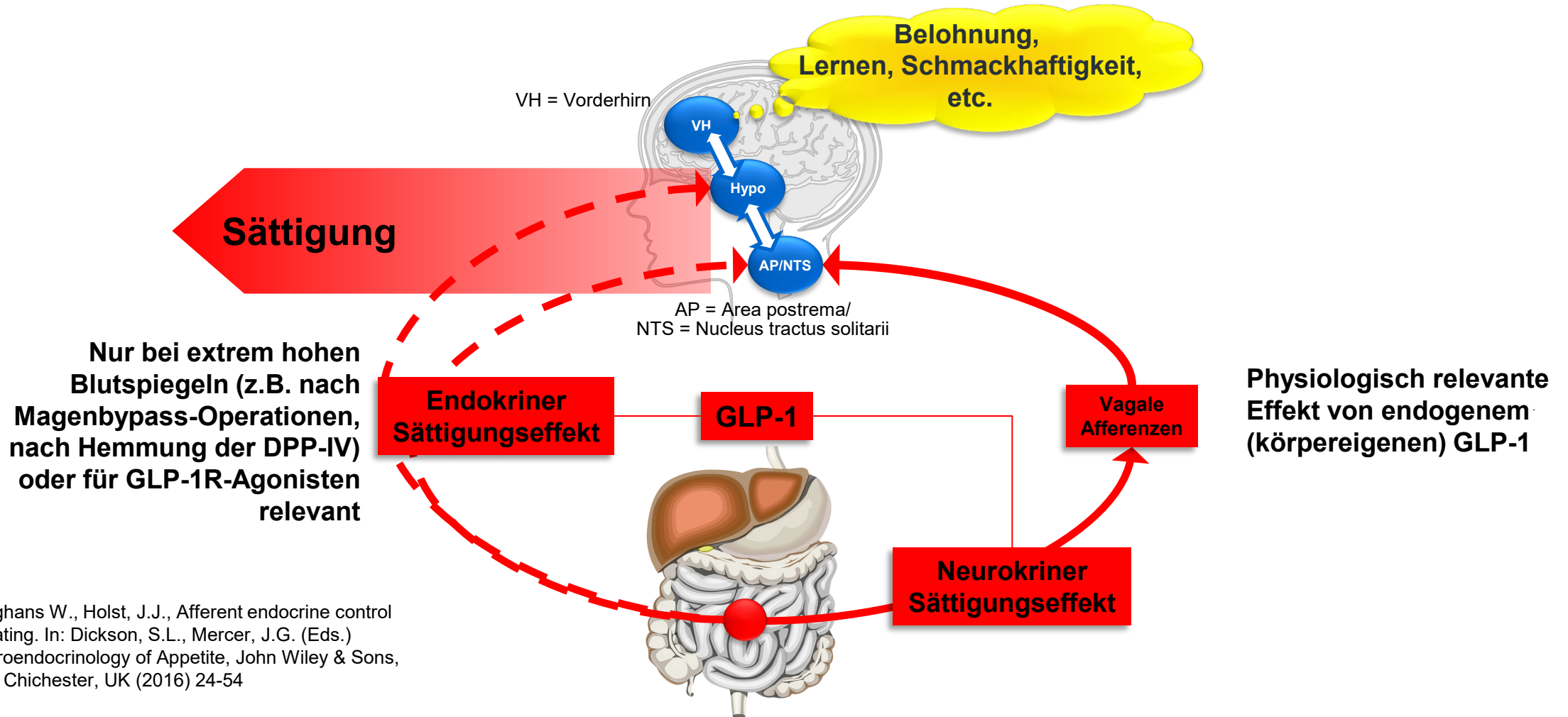
Darmbakterien reduzieren das Angstverhalten von Mäusen über den Vagusnerv



- Supplementation mit *Lactobacillus rhamnosus* (Lrh) reduziert das Angstverhalten bei Mäusen.
- Die Tiere erhielten vor dem Test für 28 Tage eine Brühe mit oder ohne Lrh (Kontrolle).
- Vagotomie (VGX) eliminierte die durch Lrh induzierte Reduktion des Angstverhaltens

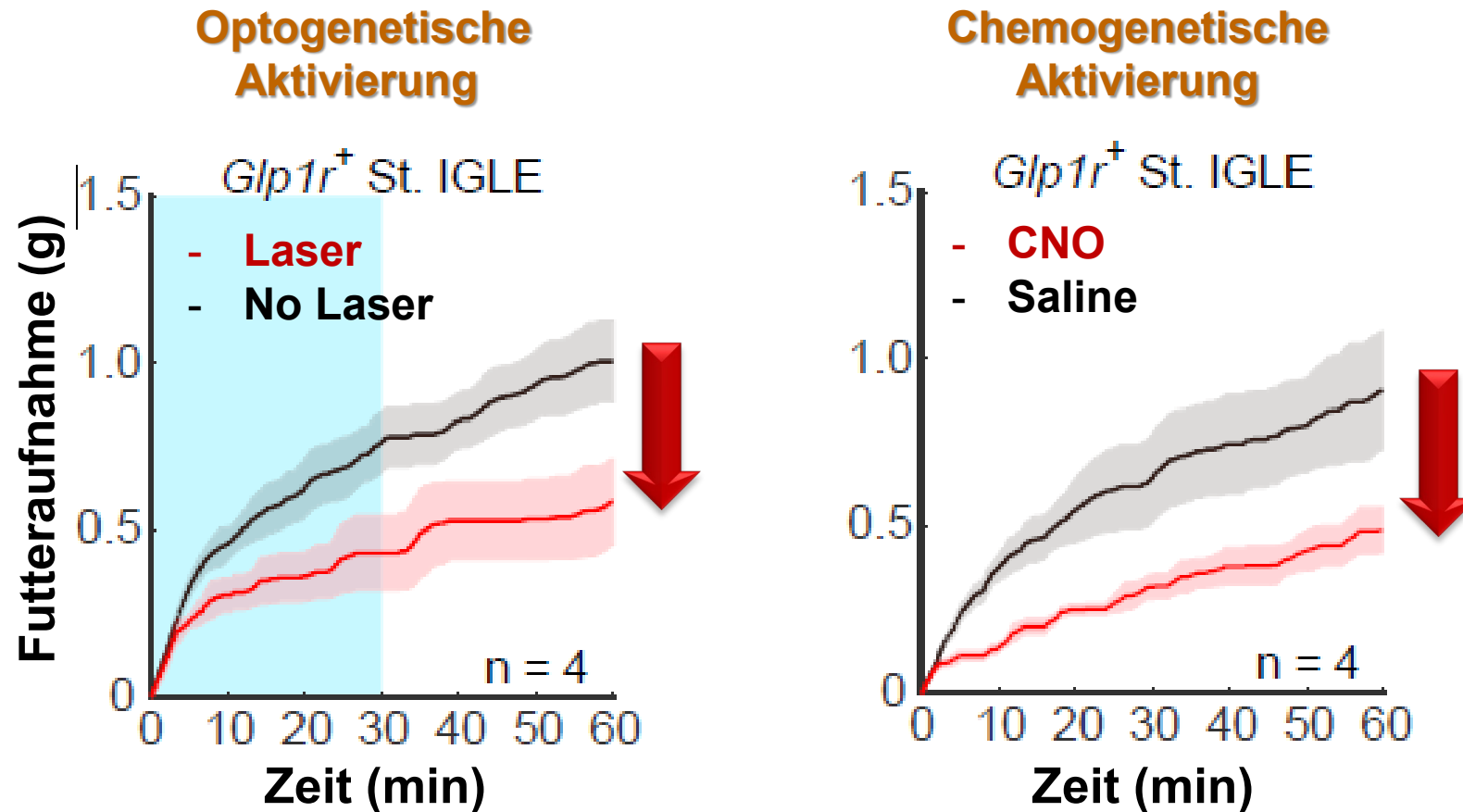
(Cawthon and de La Serre Brain Research 1693:134–139, 2018)

Gastrointestinalhormone (hier GLP-1) informieren das Gehirn ebenfalls über den Vagus



Langhans W., Holst, J.J., Afferent endocrine control of eating. In: Dickson, S.L., Mercer, J.G. (Eds.) Neuroendocrinology of Appetite, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK (2016) 24-54

Der Vagusnerv als Verbindung zwischen Darmhormonen und Gehirn bei der Maus



Aktivierung von Nervenfasern mit Rezeptoren für GLP-1 hemmt den Verzehr

(Bai et al., Cell 179:1129–1143, 2019)

12 Monate intermittierende hochfrequente Stimulation des Vagus führt zu Gewichtsverlust

Gewichts- abnahme (%)	12 Monate Stimulation (N = 147)
≥ 5.0 %	98 (67 %)
≥ 7.5 %	82 (56 %)
≥ 10.0 %	57 (39 %)
≥ 12.5 %	47 (32 %)
≥ 15.0 %	33 (22 %)



(Apovian et al., Obes Surg 27:169–176, 2017)

Eine Unterbrechung der Vagusafferenzen bei der Ratte...

- Beeinflusst:
 - Angstverhalten
 - Kognitive Flexibilität
 - Assoziatives Lernen
- Bewirkt Veränderungen in Neurotransmittersystemen
- Einige davon könnten auch für neuropsychiatrische Erkrankungen (posttraumatisches Stresssyndrom, Schizophrenie) relevant sein

(Klarer et al., J. Neurosci., 2014, 2018; Neurobiol. Learn. Mem. 2017; ...)



Melanie
Klarer

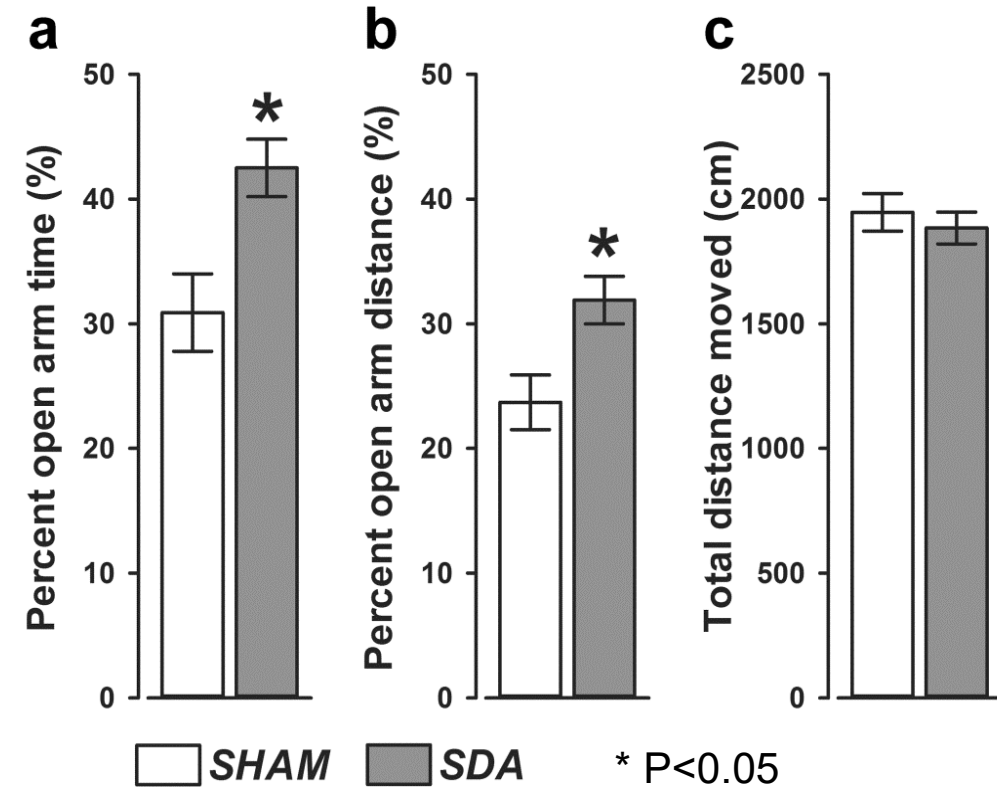
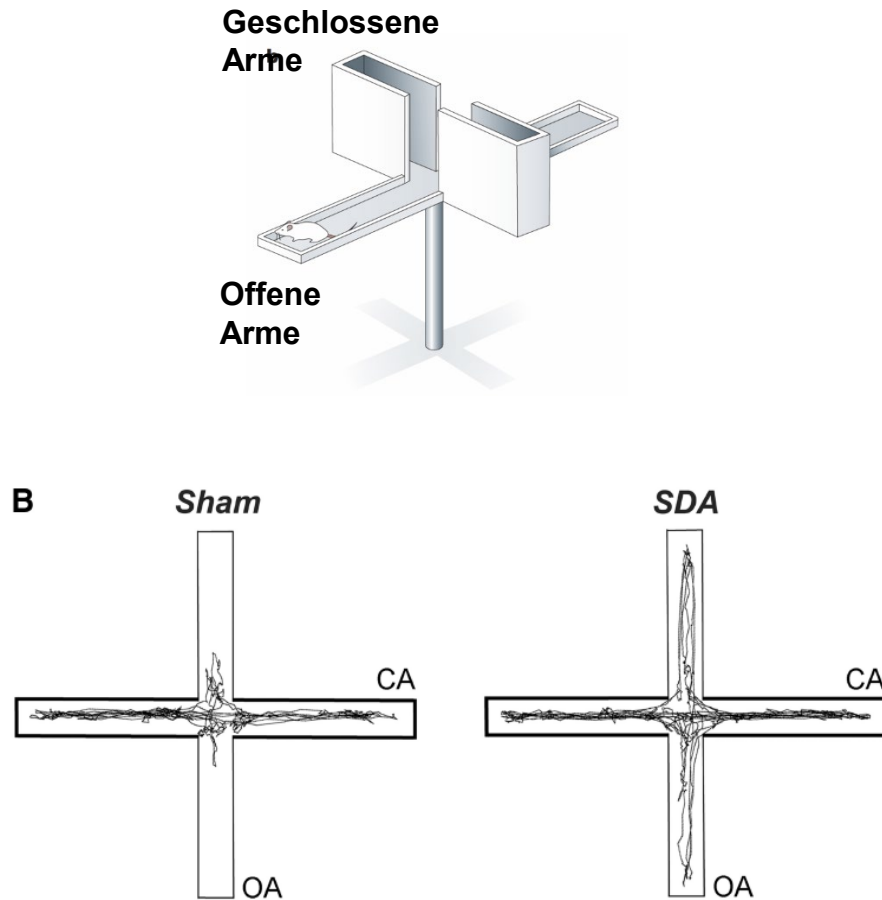


Urs
Meyer



Myrtha
Arnold

Durchtrennung der Vagusafferenzen (SDA) reduziert das angeborene Angstverhalten bei Ratten (erhöhter Plus Labyrinth-Test)



(Klarer et al., J. Neurosci. 34:7067-7076, 2014)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Review article

Vagus nerve stimulation in brain diseases: Therapeutic applications and

bi

Yu

^a D^b D

Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat die Stimulation des Vagus als Behandlungsmethode bei vielen neuropsychiatrischen Krankheiten zugelassen!



ARTICLE INFO

Keywords:

Vagus nerve
Vagus nerve stimulation
Brain diseases
Clinical applications
Inflammation
Central nervous mechanisms

ABSTRACT

Brain diseases, including neurodegenerative, cerebrovascular and neuropsychiatric diseases, have posed a deleterious threat to human health and brought a great burden to society and the healthcare system. With the development of medical technology, vagus nerve stimulation (VNS) has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) as an alternative treatment for refractory epilepsy, refractory depression, cluster headaches, and migraines. Furthermore, current evidence showed promising results towards the treatment of more brain diseases, such as Parkinson's disease (PD), autistic spectrum disorder (ASD), traumatic brain injury (TBI), and stroke. Nonetheless, the biological mechanisms underlying the beneficial effects of VNS in brain diseases remain only partially elucidated. This review aims to delve into the relevant preclinical and clinical studies and update the progress of VNS applications and its potential mechanisms underlying the biological effects in brain diseases.



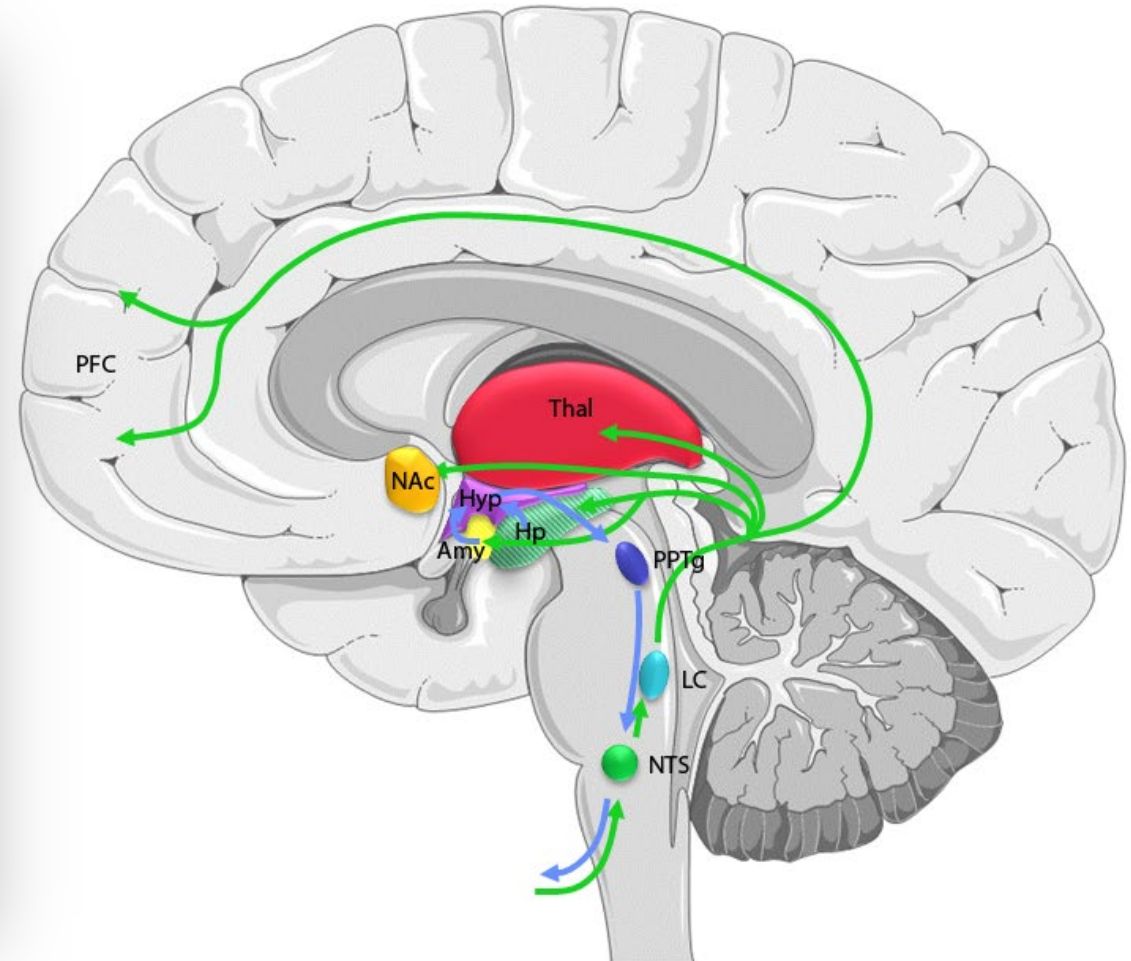
«Bauchgefühle» - Wie das Essen unser Gehirn und unsere Gefühle beeinflusst

- Darm-Hirn-Achse – das «rote Telefon» zwischen Darm und Gehirn
- Darmbakterien – wichtiger Bestandteil des «Ökosystems» im Darm
- Magen-Darmhormone – «Interface» zwischen Nahrung und Körper
- Vagusnerv, «Datenautobahn» vom Darm zum Gehirn
- **Limbisches System – prominentes Ziel der Information und «Sitz unserer Gefühle»**

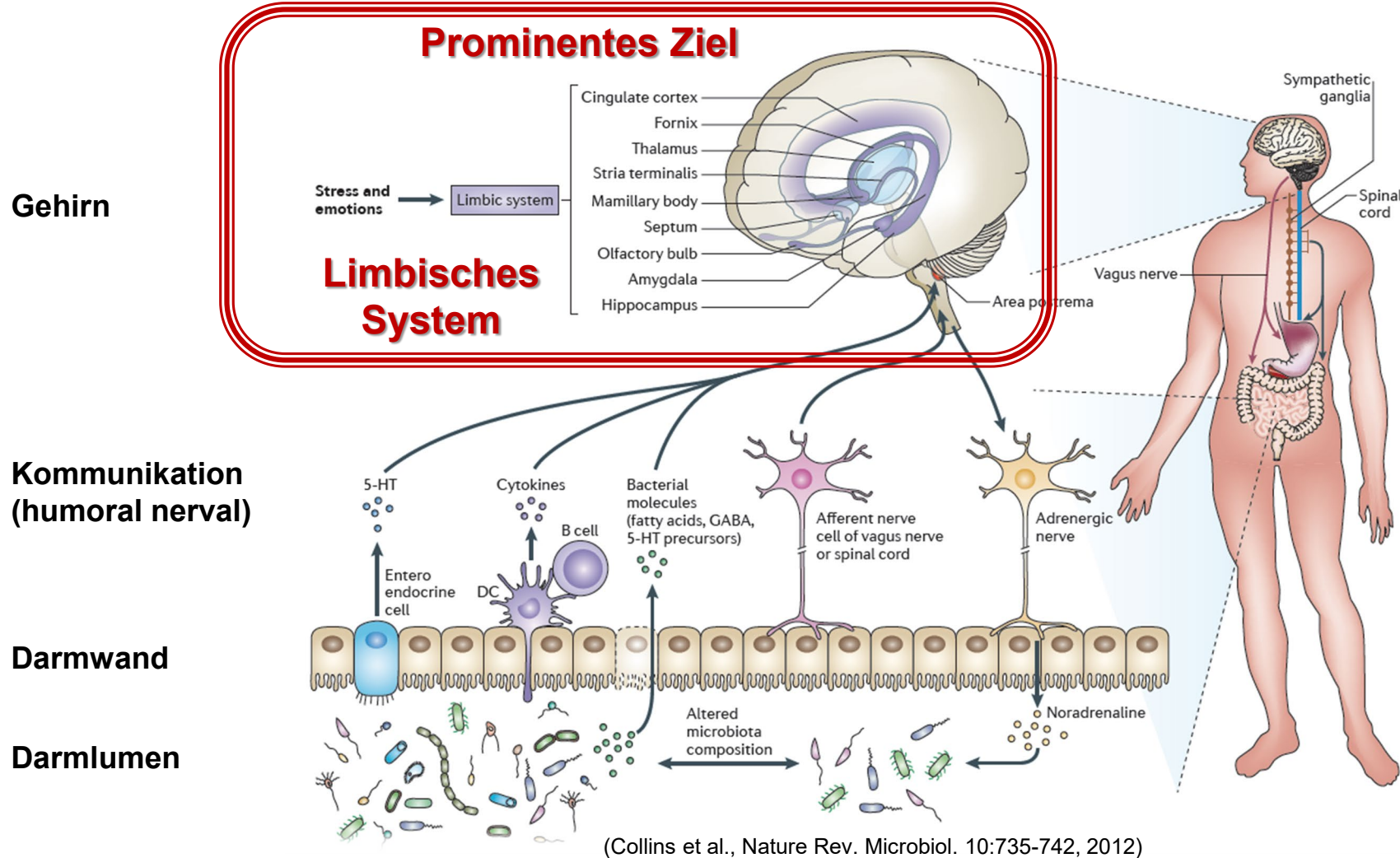


Die Verbindungen des Vagusnervs im Gehirn

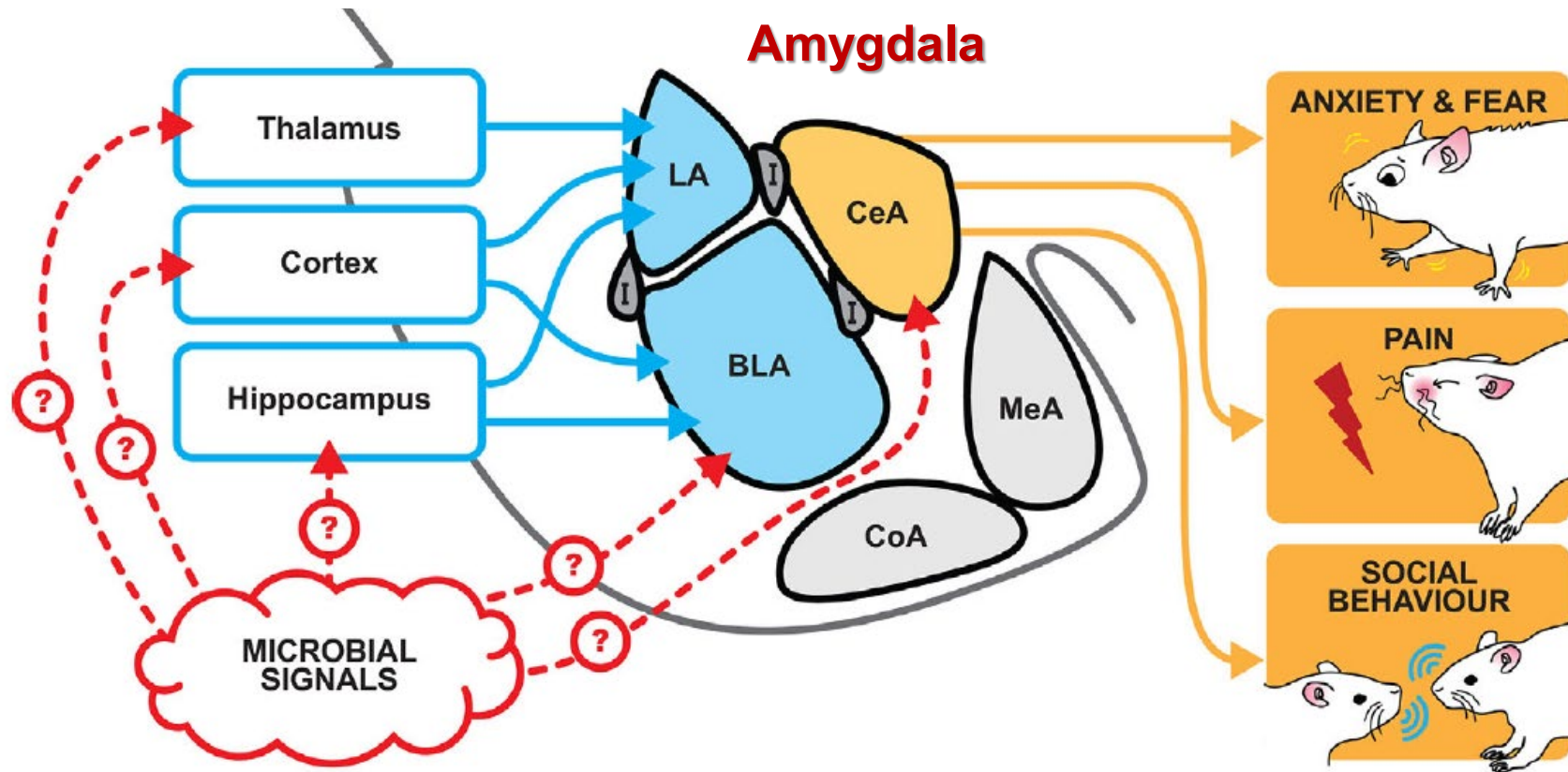
- Der **Nucleus tractus solitarii (NTS)** ist die **Eintrittspforte** für den Vagus ins Gehirn.
- Durch den NTS übermittelt der Vagusnerv **Informationen zu vielen Hirnarealen**, wie
 - **Locus coeruleus (LC)**
 - **Thalamus (Thal)**,
 - **Hypothalamus (Hyp)**
 - **Hippocampus (Hp)**,
 - **Amygdala (Amy)**,
 - **Nucleus accumbens (NAc)**
 - **Präfrontaler Cortex (PFC)**
 - ...



Darm-Hirn-Achse



Die Amygdala – ein «Hot Spot» im Limbischen System



(LA), basal/basolateral (BLA), central (CeA), medial (MeA), and cortical (CoA) nuclei, and the intercalated cells (I).

(Cowan et al. *Bioessays* 40, 2018; DOI: 10.1002/bies.201700172)

Zusammenfassung:

- Was im Darm geschieht, beeinflusst unser Gehirn (z.B. Emotionen, kognitive Leistungen, Verhalten, Persönlichkeitsmerkmale, ...) auf vielfältige Weise
- Dies geht einher mit entsprechenden Veränderungen bei Neurotransmittern und -peptiden
- Darmbakterien, Magen-Darmhormone und der Vagusnerv spielen dabei eine wichtige Rolle
- Wir können (noch) nicht alle diese Phänomene erklären, aber klar scheint...

«Bauchgefühle» sind real !

