

Umweltbelastung, Dysbiose und Schleimhautimmunität

Der Darm als Zentralorgan der systemischen Entzündung?

Claus-Hermann Bückendorf

Die Aufrechterhaltung der Integrität menschlicher Grenzflächen (Haut und Schleimhäute) ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für den Erhalt menschlicher Gesundheit. Bei Störungen der Barrierefunktion (leaky gut) kommt es zur Triggerung nicht nur lokaler, sondern auch systemischer Immunreaktionen, die bei Persistenz auf andere Regulationssysteme Einfluss nehmen können. Funktionelle Störungen wie auch chronische Entzündungen können die Folge sein. In der Frage, welchen Einfluss Umweltfaktoren und Stress auf die Darmschleimhaut und das Mikrobiom haben, gibt es derzeit vorwiegend in vitro und tierexperimentelle Daten, die klinische Beobachtungen stützen. In den existierenden Studien konnte gezeigt werden, dass Xenobiotika und Stress die Zusammensetzung und die Funktion des Mikrobioms verändern. Diese Effekte, häufig mit Einfluß auf die Tight Junctions, führen zur Störungen der Schleimhautbarriere mit der Entwicklung einer „silent inflammation“ mit erheblichem Krankheitspotential nicht nur für den Darm.

Schlüsselwörter: enteritisches Nervensystem, enteritisches Immunsystem, Gut-Brain-Achse, Leaky-Gut-Syndrom, Microscopic Colitis, Tight Junction, Mikrobiom

Keywords: enteritic nervous system, enteritic immune system, gut-brain-axis, leaky gut, microscopic colitis, tight junction, microbiome

Einleitung

Der Magen-Darm-Trakt ist mit einer Oberfläche von 600–800 m² für den Menschen die wichtigste Grenzfläche zur Außenwelt. Die inneren Grenzflächen sind ständig einer Flut von Noxen ausgesetzt. Hierzu zählen Allergene, Schadstoffe, toxische Schwermetalle, Weichmacher, Medikamente, Alkohol und Nikotin, freie Sauerstoffradikale, Bakterien, Viren und Parasiten.

Für diese Aufgaben benötigt die Schleimhaut ein komplexes Schutzsystem bestehend aus dem Mikrobiom, dem Mucus, dem Schleimhautepithel mit Tight-junction-Funktion sowie dem mukosaassoziierten Immunsystem des Darms (GALT = „gut associated lymphoid tissue“). Neben dem GALT zählen noch das NALT(nasal-pharyngeal associated lymphoid tissue) und das

BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) zu dem vernetzten Mukosaimmunsystem (MIS).^{5,8} Kommt es zur Störung der Schleimhautintegrität mit nachfolgend unkontrolliertem Antigeneinstrom in tiefergelegene Schleimhautbereiche, gerät das immunologische Gleichgewicht aus der Balance. Chronische, insbesondere schleimhautassoziierte Entzündungskrankheiten können die Folge sein. Über die Induktion akuter oder chronischer Erkrankungen entscheidet u. a. auch die Vulnerabilität des Schleimhautsystems. Bereits jetzt leiden 20–30 % der Deutschen an abdominellen Beschwerden, ca. 15 % erfüllen die Kriterien des Reizdarmsyndroms.

An der Modulation dieser Vorgänge sind nachfolgende Systeme beteiligt: Mikrobiom, Muzin, enteritisches Immunsystem (EIS), enteritisches Nervensystem (ENS) und die Brain-Gut-Achse.



Abb. 1:

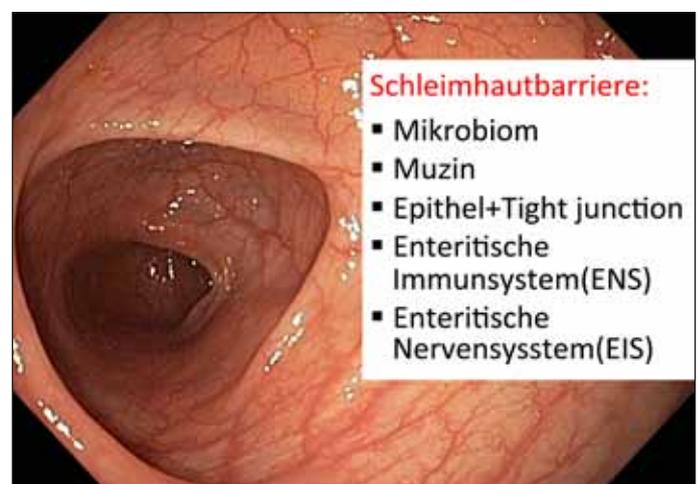


Abb. 2:

Im Zentrum der Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom und Mukosa-assoziierten Immunsystem stehen u.a. enterochromaffine Zellen sowie enteritische Mastzellen. Über eine Aktivierung dieser Zellen kommt es zur Ausschüttung einer Vielzahl von Mediatoren wie Serotonin, Histamin, Leukotriene, Prostaglandine und Entzündungszytokine.^{29,31,36} Endokrine und immunologische Stressmediatoren im Lumen und in der Darmwand können über Mastzelldegranulation die intestinale Permeabilität weiter steigern. Es kommt zur Aktivierung des enteritischen Nervensystems (ENS) mit der Entwicklung einer viszeralen Hypersensitivität. Das ENS reguliert Motilität, Sekretion der Darmschleimhaut, und ist an Abwehrmechanismen beteiligt.

Alle Neurotransmitter, die im ZNS existieren, konnten auch im ENS nachgewiesen werden, was zu der Bezeichnung „Bauchhirn“ oder „little brain“ geführt hat. Viele Störungen im Gastrointestinaltrakt sind assoziiert mit Fehlfunktionen im ENS oder sind ursächlich damit verbunden. Eine intensive Kommunikation zwischen ENS und enteritischem Immunsystem (EIS) ist Voraussetzung für lokale Neuro-Immun-Interaktionen, die bei Eindringen von antigenem Material lokale Abwehrmechanismen initiieren.^{35,36}

Abbildung 3 und 4 zeigen die Immunkaskade, den Circulus vitiosus der Entzündung, der durch die Störung der intestinalen Barriere induziert werden kann.

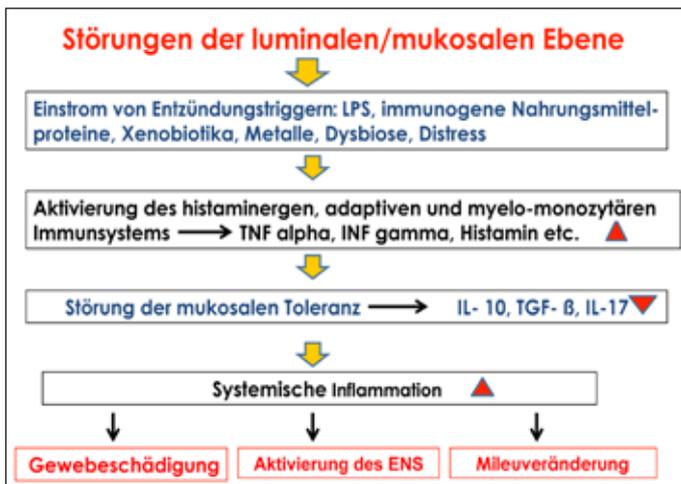


Abb. 3:

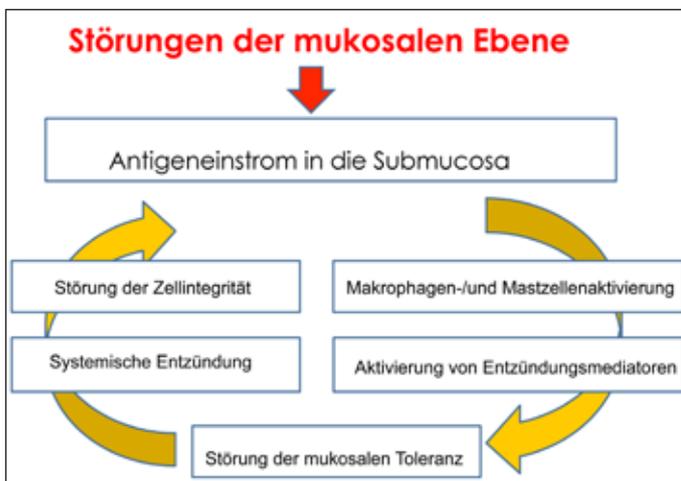


Abb. 4:

Infolge der Barriestörung mit Entwicklung eines Leaky-Gut-Syndroms kann es zum schleichenden Übertritt von gram-negativen bakteriellen Endotoxinen (LPS) aus dem Darm ins Blut kommen. Die Folge ist eine Aktivierung des Toll-like Rezeptors 4 mit Induktion pro-inflammatorischer Zytokine. Dieses Bild der metabolischen Endotoxämie kann zu Leberfunktionsstörung und zur nichtalkoholischen Fettleber(NASH) führen.³⁹

Mikrobiom und Gut-Brain-Achse

Der Magen-Darm-Trakt und das ZNS werden von verschiedenen Neuronensystemen versorgt: man unterscheidet intrinsische Neurone, spinale und vagale afferente Neurone sowie sympathische und parasympathische efferente Neurone.³⁷ Außerdem kommuniziert der Darm mit dem Gehirn über neuronale Signale, Hormone und Zytokine. Über diese Gut-Brain-Achse können Veränderungen im Darm über neuronale und kommensale Signalwege im Gehirn emotionale und kognitive Prozesse beeinflussen (Abb. 5).³¹ Eine Dysbiose des Darmmikrobioms oder eine Aktivierung des schleimhautassoziierten Immunsystems im Darm können das Gehirn ebenso beeinflussen wie locoregionäre Prozesse.³²

Gehirn und ENS verwenden ähnliche Neurotransmitter (Ach, NO, Neuropeptide) und Transmitterrezeptoren. Das Gehirn ist somit in der Lage, Verdauungsprozesse zu modulieren.

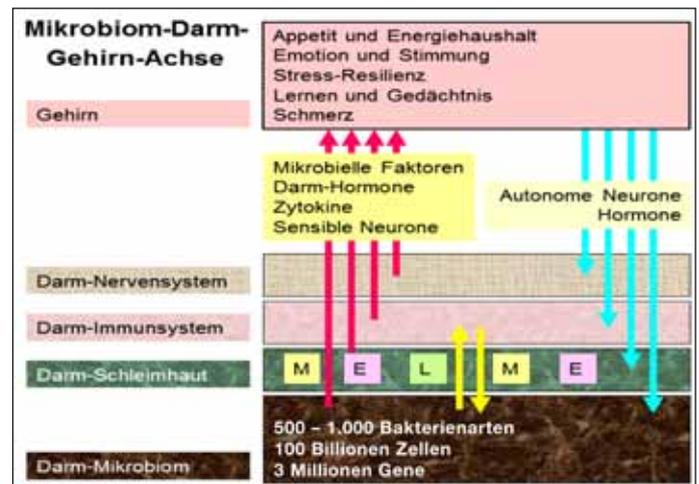


Abb. 5:

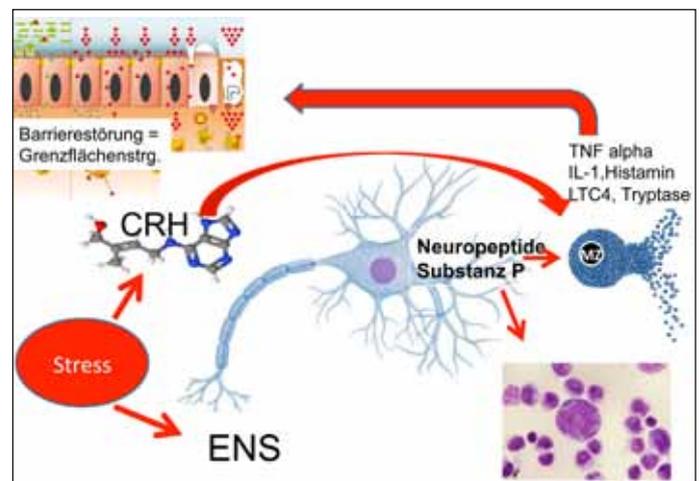


Abb. 6:

Um diese Aufgaben zu erfüllen, existieren Hirn-Darm-Verbindungen (Brain-Gut-Achse). Viszerale Afferenzen leiten Informationen vom Magen-Darm-Trakt zum ZNS, zudem innervieren diese Afferenzen über Kollaterale enteritische Nervenzellen, die über die Ausschüttung von Mediatoren (Substanz P, Calcitonin-Gen-Related Peptide, VIP/vasoaktives intestinales peptid) lokale Darmfunktionen beeinflussen können.³¹ Diese Mediatoren spielen eine Rolle bei der Regulation der Motorik und Sekretion, lokaler Steuerung der Durchblutung sowie der Regeneration einer gestörten Barrierefunktion. Parasympathische bzw. sympathische Nerven übernehmen als efferenter Schenkel der Hirn-Darm-Achse die Aufgabe, Signale vom ZNS zum Gastrointestinaltrakt zu senden.^{32,33,34} Über die Hirn-Darm-Achse können die Aktivitäten des Magen-Darm-Kanals den entsprechenden lokalen Bedürfnissen angepasst werden. Da nur das Gehirn Informationen über den Status anderer Organsysteme besitzt, ist diese Verbindung im Rahmen von adaptiven Prozessen von entscheidender Bedeutung.^{31,35}

Das Verständnis für das Zusammenspiel zwischen dem Gehirn (ZNS) und dem enteralen Nervensystem (ENS) ist wesentlich, um Stressreaktionen und nervale Regulationsvorgänge erklären zu können.^{30,31,36} Neue Erkenntnisse zeigen, dass die Verbindung zwischen ZNS und ENS u. a. über den Cortico-Releasing-Factor (CRF) und seine peripheren Rezeptoren funktioniert. Die Mastzelldegranulation wird dabei aktiviert und es kann in Folge zur Sensibilisierung (viszerale Hypersensitivität) und Steigerung der intestinalen Permeabilität im Gastrointestinaltrakt kommen (Abb. 6).^{31,36} Dies ist vor allem bei den funktionellen gastrointestinalen Störungen, aber vermutlich auch bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen von pathophysiologischer Bedeutung.³⁵

Stress und Darmschleimhaut

Der Magen-Darm-Trakt und das Gehirn sind über vegetative und endokrine Informationswege eng miteinander verbunden, worüber ein multimodaler Informationstransfer möglich ist.

Stress induziert über diverse Veränderungen an der Darmschleimhaut Störungen der Darmbarriere mit der Folge eines Leaky-Gut-Syndroms.^{7,30} Die Folge ist eine Dysbalance in der Interaktion des Mikrobioms mit dem gastrointestinalen Immunsystem. Immunaktivierung, Entzündung sowie Störungen des enteralen Nervensystems mit der Entwicklung einer visceralen Hypersensitivität können die Folge sein. Veränderungen, wie wir sie beim klinischen Bild des Reizdarmsyndroms häufig wiederfinden.

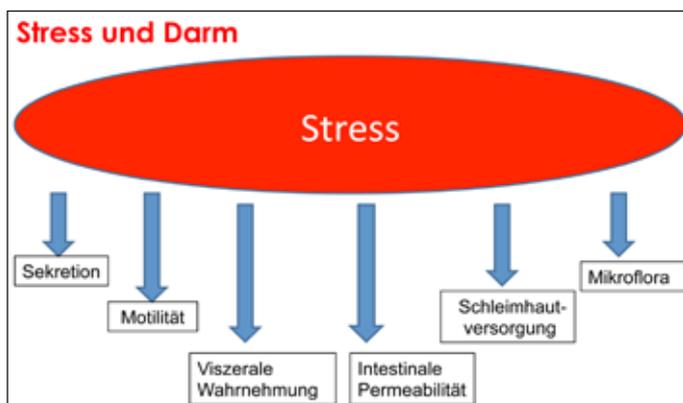


Abb. 7:

Ursächlich für diese Entwicklung können Veränderungen der Muzinschicht der Darmschleimhaut sein. Durch Stresseinwirkung wird nicht nur die Anzahl und Zusammensetzung der Darmbakterien reduziert, sondern auch jene der schleimproduzierenden Becherzellen mit der Folge einer verminderten Synthese von Defensinen, die für die Integrität der Darmschleimhaut verantwortlich sind. Diese Auswirkungen konnten in mehreren Studien gezeigt werden. Stress reduziert im Darmlumen die Anzahl der Milchsäureproduzierenden Symbionten und ermöglicht gramnegativen Keimen wie *E. coli* und *Pseudomonas* eine erhöhte mukosale Aufnahme und verstärkte Affinität an das Darmepithel.

Chronischer Stress hat starke entzündungsfördernde Wirkung.^{29,30,36} Über die Induktion einer biochemischen Kaskade (freie Radikale und ROS) werden Proteine der Tight Junctions verändert bzw. aufgelöst.⁷ Dieses Phänomen wurde bereits vor Jahrzehnten in Biopsien als „Microscopic Colitis“ beschrieben.³⁸ Diese subepithelialen Veränderungen sind endoskopisch nicht erkennbar, messbar aber durch einen Anstieg der Biomarker Alpha-1-Antitrypsin und Zonulin als Zeichen einer Barriestörung. Werden diese Störungen nicht durch gegenläufige Mechanismen kompensiert, setzt ein Ciculus vitiosus ein mit der Folge einer „silent inflammation“ mit Auswirkung auch auf andere Organbereiche. Nach derzeitigem Verständnis sind dabei die Dysbiose des Darm-Mikrobioms sowie die Störung der Schleimhautbarriere entscheidende pathogenetische Faktoren.

Xenobiotika und Darmschleimhaut

Die Darmmikrobiota des Menschen stellt ein komplexes Ökosystem dar, das aus 500–1.000 Bakterienspezies besteht. Die Anzahl der bakteriellen Gene ist 100-fach höher als die des menschlichen Genoms. Die Funktion der Mikrobiota, die Interaktionen der Mikroorganismen untereinander, die Wechselwirkung mit den Darmepithelien und dem Immunsystem sowie der Gesamteinfluss auf den Menschen sind komplex und trotz intensiver Forschung bislang nur in Anfängen verstanden. Ähnlich verhält es sich mit den Interaktionen des Darm-Mikrobioms gegenüber Fremdstoffen. Die bisherigen Erkenntnisse resultieren überwiegend aus tierexperimentellen Studien und sind zwangsläufig nicht 1:1 auf den Menschen übertragbar. Die experimentellen Untersuchungen tragen aber dazu bei, Kausalzusammenhänge zwischen einer Störung des Darm-Mikrobioms und Fremdstoffeinflüssen aufzuzeigen.

Unstrittig ist, dass die Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms von Umweltfaktoren⁹ beeinflusst wird. So hat z. B. die Qualität der Ernährung wesentlichen Einfluss auf die Struktur und Funktion der Mikrobiota und ist bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen (z. B. Darminfektionen, RDS, CED) verändert. Zudem werden Auswirkungen auf das Immunsystem und Gehirn beschrieben. So geht man derzeit auch davon aus, dass eine Reihe von Zivilisationskrankheiten, insbesondere Übergewicht, Fettleibigkeit¹⁰, nichtalkoholische Fettleber (NASH)¹², Typ-2-Diabetes¹¹ und metabolisches Syndrom, aber auch kardiovaskuläre Erkrankungen¹³, Rheuma und Krebs^{14,15} mit einer chronischen Störung der Mikrobengesellschaft im Darm zusammenhängen. Medikamente, Alkohol, Nikotin, freie Sauerstoffradikale und Allergene beeinflussen die Integrität der Darmbarriere, indem sie die Tight junctions öffnen und ein Leaky-Gut-Syndrom induzieren. Ähnliches konnte für toxische Metalle gezeigt werden, die u. a. durch die Entwicklung freier

Sauerstoffradikale Tight-Junctions-Funktionen stören und chronische Entzündungsreaktionen über das Mukosa-Immunsystem auslösen.^{6,27,28} Für Arsen konnte gezeigt werden, dass es die Bildung kurzkettiger Fettsäuren verringert und die Detoxifikation der Phase II chemischer Substanzen beeinflusst.²⁰ Quecksilber induziert Hg- und Antibiotika-resistente Keime. Diese können HG(II) in HG(0) und Methylquecksilber umwandeln.^{22,23} Quecksilber erzeugt überdies gravierende Dysbiosen, dezimiert Bacteroides-Stämme und erhöht Actinobacteria.²⁴ Für Bismuth zeigten die Studien, dass es durch das Darm-Mikrobiom in das toxische, flüchtige Trimethylbismuth umgewandelt werden kann.²⁵ Die Metalle Cadmium und Blei reduzieren Bacteroides und die Produktion von Butyrat.²⁶

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Xenobiotika Einfluss auf die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota haben. So führte die Exposition mit Chlorpyrifos, einem Organophosphat-Insektizid, zu einer Dysbiose mit Abnahme von Laktobazillen und Bifidusbakterien.¹⁶

In einer In-vitro-Studie auf der Basis von Bakterienkulturen konnte dargestellt werden, dass Glyphosat, ein Herbizid, zu einer Verminderung von Enterokokken führte¹⁷, Keime die der Immunflora zugerechnet werden. In einem Mausmodell führte die Exposition mit polychlorierten Biphenylen (PCBs) zu einer Reduktion insbesondere der Proteobakterien.¹⁹ Inwieweit diese Ergebnisse auf die Einflüsse anderer Chemikalien übertragbar sind, ließen die Autoren offen. In weiteren In-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Darm-Mikrobiom Einfluss auf die Metabolisierung chemischer Substanzen im Darm sowie in der Leber nimmt. Bei Dysbiose verliert das Mikrobiom seine Detoxifikations-Eigenschaften. Für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) konnte am Beispiel für Naphthalin, Phenanthren und Benzopyren gezeigt werden, dass sie durch Darmbakterien in weit toxischere, hormonähnliche Metaboliten umgewandelt werden können, die über Eigenschaften verfügen an Östrogenrezeptoren zu binden.²¹ 1-Nitropyren und 6-Nitrobenzopyren, zwei weitere PAK, konnten durch die Mikrobiota des Darms in 1-Nitropyrenoxid (1-NPO) und 6-Nitrosobenzopyren abgebaut werden. Die so entstandenen toxischen Metabolite zeigten auf menschliche Zellen mutagene Eigenschaften. In Kombination mit β -lyase, einem weiteren Metaboliten des Mikrobioms, konnte die Mutagenität von den Konjugaten des 1-NPO weiter gesteigert werden.

Dass Darmbakterien auch entgiftende Eigenschaften haben, konnte in weiteren In-vitro-Studien gezeigt werden. So konnte das Mykotoxin Deoxynivalenol (DON) durch De-epoxidation durch Mikrobiota in Metabolite mit einer deutlich geringeren Toxizität umgewandelt werden. Entzündliche Schleimhautveränderungen erzeugte die Feinstaubexposition des Mikrobioms.¹⁸

Eine interessante Beobachtung machte die Arbeitsgruppe von Professor Reichmann aus der Universitätsklinik Dresden/Neurologie. Das Forscherteam konnte an einem Mausmodell zeigen, dass Insektengifte (eingesetzt wurde Rotenon), wenn sie eingeatmet oder geschluckt werden, im Nervensystem des Magen-Darm-Trakts zur Freisetzung des Parkinson-Proteins Alpha-Synuklein führen.^{1,2} Diese Ablagerungen wurden auch als Lewy-Körper und Lewy-Neuriten beschrieben und wurden bereits durch andere Autoren genannt, die wussten, dass Parkinson-typische Ablagerungen schon frühzeitig im enteritischen Nervensystem zu finden sind.

In einem weiteren Versuch zeigte die Arbeitsgruppe, dass die pathologische Eiweißverbindung entlang vegetativer Fasern (Vagusnerv) ins Zentralnervensystem gelangen und auf andere Nervenzellen übertragen werden kann. Der Krankheitsprozess konnte unterbrochen werden, nachdem der Vagusnerv durchtrennt wurde.^{3,4}

Zusammenfassung

Der Artikel gibt eine Übersicht über die Einflüsse von Xenobiotika und Stress auf das Darm-Mikrobiom und die Darmschleimhaut sowie den komplexen Wechselwirkungen zwischen den Systemen Mikrobiom, Mucus, Epithel mit Tight Junction, enteritisches Immunsystem (EIS), enteritisches Nervensystem (ENS) und die Brain-Gut-Achse. Dabei kann Nachfolgendes festgehalten werden:

- Die Schleimhaut ist als funktionelle Einheit anzusehen.
- Der Erhalt der Schleimhautintegrität spielt für die Entstehung chronischer Erkrankungen eine zentrale Rolle.
- Xenobiotika und Metalle haben Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms, dessen Funktion und die Schleimhautintegrität.
- Xenobiotika können über eine Veränderung des Mikrobioms chronische Entzündungen induzieren.
- Das Mikrobiom hat direkt oder indirekt Einfluss auf die Biotransformation von Xenobiotika.
- Die in diesem Rahmen entstehenden Metabolite können toxischer oder weniger toxisch sein als die Ausgangssubstanz.
- Beim Leaky-Gut-Syndrom wird der Darm zur wichtigsten Entzündungsquelle und kann Einfluss auf andere Regulationssysteme nehmen.
- Die metabolische Endotoxämie als Komplikation der Barrierestörung kann eine chronische Leberbelastung und „silent inflammation“ induzieren.
- Mikrobiom, enteritisches Nervensystem (ENS), Mukosa-assoziiertes Immunsystem beeinflussen sich wechselseitig.
- Die Mastzelldegranulation (bei Stress) und die dabei frei werdenden Mediatoren spielen in den Wechselwirkungen zwischen ZNS und Darmschleimhaut eine wichtige Rolle und können zur Sensibilisierung (viszerale Hypersensitivität) und Steigerung der intestinalen Permeabilität beitragen. Dies kann für die Pathogenese funktioneller und chronisch-entzündliche Darm- und Schleimhauterkrankungen von Bedeutung sein.

Kontakt:

Dr. med. Claus-Hermann Bückendorf
 Facharzt für Innere Medizin, Umweltmedizin
 Wulfsbrook 2
 24113 Kiel
www.praxis-bueckendorf.de
 E-Mail: info@praxis-bueckendorf.de

Literatur

- 1 Reichmann H: View point: Etiology in Parkinson's disease. Dual hit or spreading intoxication. *Journal of Neurological Sciences* 310(2011), 9-11
- 2 Klingelhofer L, Reichmann H: Parkinson's Disease and Gastrointestinal Non Motor Symptoms: Diagnostic and Therapeutic Options-A Practice Guide. *Journal of Parkinson's Disease* 5(2015), 647-658
- 3 Pan-Montojo F, Reichmann H: Considerations of the role of environmental toxins in idiopathic Parkinson's disease pathophysiology. *Translational Neurodegeneration* 2014, 3:10
- 4 Pan-Montojo F, Reichmann F et al.: Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific Reports*, 2:898/ DOI:10.1038, published 29.11.2012.
- 5 Schmidt R: Die muskösle Grenzfläche – Schutz und Stabilisierung durch Tight Junctions. *OM Ernährung* 2009/Nr. 128
- 6 Prozialek WC et al.: The cadmium-induced disruption of tight junctions in LLC-PK1 cells does not result from apoptosis. *Life Sci.* 1995, 57: L199-L204
- 7 Demaude J et al.: Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 2006,55:655-661
- 8 Schmidt-Fuchs R: Schleimhautgrenzflächen-das Funktionelle Feld. *Komplement. integr. Med.* -12/2007
- 9 Kun Lu et al. 2015 : Xenobiotics: Interaction with the Intestinal Mikroflora. *ILAR Journal*, Vol 56, No. 2, 218-227#
- 10 Ley et al. 2006: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444:1022-1023
- 11 Everard A, Cani PD 2013: Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 27:73-83
- 12 Li et al. 2013 : Nonalcoholic fatty liver disease: for better or worse, blame the gut microbiota? *JPEN, J.Parenter Enteral Ther* 94:574-581
- 13 Tang et al. 2013 : Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N.Engl. J.Med.* 368:1575-1584
- 14 Keku et al. 2015: The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *Am.J.Physiol Gastrointest Liver Physiol* 308:G 351-g363
- 15 Ohtani N 2015: Microbiome and cancer. *Semin Immunopathol* 37:65-72
- 16 Joley et al. 2013: Impact of chronic exposure to low doses of chlorpyrifos on the interstitial microbiota in the simulator of the Human intestinal Microbial Ecosystem and in the rat. *Environ Sci Pollut Res Int* 20: 2726-2734
- 17 Shehata et al.: The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *Curr Microbiol* 66: 350-358
- 18 Salim et al. 2014: Air pollution effects on the gut microbiota : a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes* 5:215-219
- 19 Choi et al. 2013: Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environ Health Perspect* 121: 725-730
- 20 Lu et al. 2014: Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: and integrated metagenomics and metabolomics analysis. *Environ Health Perspect* 122:284-291
- 21 Van de Wiele T et al. 2005: Human colon microbiota transform polycyclic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ Health Perspect*, 113:6-10
- 22 Summers AO et al. 1993: Mercury released from dental „silver“ fillings provokes an increase in mercury – and antibiotic-resistant bacteria in oral and intestinal floras of primates. *Antimicrob Agents Chemother*, 37:825-834
- 23 Liebert CA et al. 1997: Phylogeny of mercury resistance (mer) operons of gram-negative bacteria isolated from the fecal flora of primates. *Appl. Environ Microbiol* 63: 1066-1076
- 24 Lapanje A et al. 2010: Long-term Hg pollution-induced structural shifts of bacterial community in the terrestrial isopod gut. *Environ Pollut*, 158: 3186-3193
- 25 Michalke K et al. 2008: Role of intestinal microbiota in transformation of bismuth and other metals and metalloids into volatile methyl and hydride-derivatives in humans and mice. *Appl. Environ Microbiol*, 74: 3069-3075
- 26 Liu Y et al. 2014: Exposing to cadmium stress cause profound toxic effect on microbiota of the mice intestinal tract. *PLoS One* 9:e85323
- 27 Breton J et al. 2013: Ecotoxicology inside the gut: impact of heavy metals on the mouse microbiome. *BMC Pharmacol Toxicol* 14: 62
- 28 Kish L et al. 2013: Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gut microbiome. *PLoS One* 8: e62220
- 29 Moser G 2009: Brain-Gut-Achse: Stress und seine Wirkung auf den Verdauungstrakt. *J Gastroenterolog u. Hepatolog Erkrankg* 7(3), 12-15
- 30 Rensing L 2006: Krank durch Stress. *Biol.Unserer Zeit* 5/2006(36):284-292
- 31 Holzer P et al. 2012: Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 46: 261-274
- 32 Grenham S et al. 2011: Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in Physiology*, Vol 2, Art 94
- 33 Bercik P et al. 2012: Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 24,405-413
- 34 Foster JA et al. 2013: Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences* Vol 36, (5):305-312
- 35 Cryan JF et al. 2014: Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Frontiers in Microbiology*, Vol 5, Art. 146
- 36 Konturek PC et al. 2011: Stress and the gut. *J Physiol Pharmacol* 62(6):591-9
- 37 Pimentel GD et al. 2012: Gut-central nervous system axis is a target for nutritional therapies. *Nutr J* 11:22
- 38 Read NW et al. 2008: The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastrointestinal damage. *Curr Mol Med* 8:282-298
- 39 Chang S et al. 2011: Metabolic Endotoxemia: A Novel Concept in Chronic Disease Pathology. *J Med Sci* 31(5):191-209