



**ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΤΡΟΦΙΜΑ, ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**«Ο Άξονας Μικροβίωμα-Έντερο-Εγκέφαλος και η Διαταραχή Αυτιστικού  
Φάσματος»**

**Πετρόπουλος Ανδρέας, ΑΕΜ:3382  
Αναπτυξιακός Παιδίατρος**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Μπεζιρτζόγλου Ευγενία, Καθηγήτρια  
Τμήματος Ιατρικής ΔΠΘ**

**Αλεξανδρούπολη, 2024**



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ  
DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE

**ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ ΤΜΗΜΑ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΤΡΟΦΙΜΑ, ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ»

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**  
**«Ο Άξονας Μικροβίωμα-Έντερο-Εγκέφαλος και η Διαταραχή  
Αυτιστικού Φάσματος»**

**Πετρόπουλος Ανδρέας, ΑΕΜ:3382**

**Αναπτυξιακός Παιδίατρος**

**Μέλη τριμελούς εξεταστικής επιτροπής**

1. Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Μπεζιρτζόγλου Ευγενία, Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής ΔΠΘ
2. Σταυροπούλου Ελισάβετ, Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος
3. Τσίγαλου Χριστίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής ΔΠΘ

**Αλεξανδρούπολη, 2024**



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ  
DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE

**DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE  
SCHOOL OF MEDICINE**

LABORATORY OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL PROTECTION

POSTGRADUATE COURSE:  
«FOOD, NUTRITION AND MICROBIOME»

**MASTER DISSERTATION**

**The Microbiome-Gut-Brain Axis and Autism Spectrum Disorder**

**Petropoulos Andreas, AEM:3382**

**Developmental Pediatrician**

**COMMITTEE OF EXAMINERS**

1. Supervisor: Bezirtzoglou Evgenia, Professor, Department of Medicine, Democritus University of Thrace
2. Stavropoulou Elizabeth, Internist - Infectious Diseases Specialist
3. Christina Tsigalou, Associate Professor, Department of Medicine, Democritus University of Thrace

**Alexandroupolis, 2024**

## Περίληψη

Ο άξονας μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος αντιπροσωπεύει το αμφίδρομο δίκτυο επικοινωνίας που συνδέει το μικροβίωμα του εντέρου, το γαστρεντερικό σύστημα και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Πρόσφατες έρευνες έχουν επισημάνει τον πιθανό ρόλο του στις διαταραχές αυτιστικού φάσματος (ΔΦΑ), γεγονός που υποδηλώνει ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεάσει τη νευροανάπτυξη και τη συμπεριφορά, καθώς και τις γνωστικές διαδικασίες. Τα άτομα με ΔΦΑ εκτός από ποιοτικά ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία που συνοδεύονται από επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, συχνά εμφανίζουν γαστρεντερικά συμπτώματα λόγω δυσβίωσης. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η διαταραχή στην ισορροπία των βακτηρίων του εντέρου μπορεί να σχετίζονται με τη σοβαρότητα των αυτιστικών χαρακτηριστικών. Το μικροβίωμα του εντέρου πιστεύεται ότι επηρεάζει τη λειτουργία του εγκεφάλου μέσω διαφόρων μηχανισμών, νευροανατομικών και ενδοκρινικών μονοπατιών, καθώς και την παραγωγή νευροδιαβιβαστών και φλεγμονωδών μεσολαβητών.

Μελέτες έχουν δείξει ότι συγκεκριμένα μικροβιακά προφίλ διαφέρουν σε άτομα με ΔΦΑ σε σύγκριση με τα άτομα τυπικής ανάπτυξης, αυξάνοντας την πιθανότητα ότι η διατροφή ή οποιαδήποτε άλλη παρέμβαση θα μπορούσε να οδηγήσει στη διαφοροποίηση αυτών των μικροβιωμάτων και να βελτιώσει την αυτιστική συμπτωματολογία. Ενώ η σύνδεση μεταξύ του μικροβιώματος και της ΔΦΑ είναι ακόμα υπό διερεύνηση, αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη οδό για την κατανόηση της αιτιολογίας του αυτισμού και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

**Λέξεις κλειδιά:** Αυτισμός, άξονας μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος, μικροβίωμα, δυσβίωση, λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές.

## **Summary**

The microbiome-gut-brain axis represents the bidirectional communication network linking the gut microbiota, the gastrointestinal system and the central nervous system. Recent research has highlighted its potential role in autism spectrum disorders (ASD), suggesting that the gut microbiome may influence neurodevelopment and behavior as well as cognitive processes. Individuals with ASD apart from qualitative deficits in social communication accompanied with repetitive behaviors, often exhibit gastrointestinal symptoms due to dysbiosis. There is an emerging evidence that imbalances in gut bacteria might be associated with severity of autistic traits. The gut microbiome is thought to affect brain function through various mechanisms, neuronatomic and endocrinal pathways, as wells as the production of neurotransimtters and inflammatory mediators.

Studies have shown that specific microbial profiles differ in individuals with ASD when compared to neurotypical individuals, raising the possibility that dietary or other intervention could lead to the modulation of these microbiomes and ameliorate symptomatology. While the connection between the microbiome and ASD is still under investigation, it presents a promising avenue for understanding the etiology of autism and developing novel therapeutic strategies.

**Keywords:** Autism, microbiome-gut-brain axis, microbiome, dysbiosis, functional gastrointestinal disorders.

## ΔΗΛΩΣΗ ΠΕΡΙ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ (COPYRIGHT)

Δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία έχει συγγραφεί από εμένα τον ίδιο, είναι βασισμένη σε βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν αποτελεί προϊόν λογοκλοπής (plagiarism) από οποιανδήποτε πηγή, αλλά είναι δημιουργία μου σύμφωνα με την ακαδημαϊκή δεοντολογία.

Η έγκριση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής από το Ιατρικό Τμήμα ΔΠΘ δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα βάσει του Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.

Ημερομηνία	Δεκέμβριος 2024
Ονοματεπώνυμο	Πετρόπουλος Ανδρέας

## Περιεχόμενα

1. Πρόλογος.....	8
2. Σκοπός της μελέτης.....	8
3. Ο Άξονας Μικροβίωμα-Έντερο-Εγκέφαλος.....	9
4. Ανασκόπηση και φυσιολογία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου-μικροβιώματος.....	9
4.1. Νευροανατομικό επίπεδο.....	10
4.2. Νευροενδοκρινικό επίπεδο.....	11
4.3. Ανοσολογικό επίπεδο.....	12
4.4. Μεταβολικό επίπεδο.....	12
4.4.1 Μικροβιακοί μεταβολίτες.....	12
4.4.2 Νευροδιαβιβαστές.....	13
4.4.3 Ορμόνες.....	14
5. Εντερικό μικροβίωμα.....	15
5.1. Ρόλος του εντερικού μικροβιώματος.....	16
5.2. Διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας.....	17
6. Δυσβίωση.....	18
7. Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ): ορισμός και επιδημιολογία.....	19
7.1. Αιτιολογία της ΔΦΑ.....	20
8. Η εντερική μικροχλωρίδα στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές.....	21
8.1. Η εντερική μικροχλωρίδα στην ΔΦΑ.....	22
8.2. Εντερική μικροβιακή ποικιλομορφία σε άτομα με ΔΦΑ.....	24
9. Λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές-Άξονας ΜΕΕ-ΔΦΑ.....	28
9.1. Αιτιολογία και παθοφυσιολογία των ΛΓΕΔ.....	29
10. Η διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος σαν δυνητική θεραπευτική προοπτική σε παιδιά με ΔΦΑ.....	31
10.1. Προβιοτικά.....	31
10.2. Πρεβιοτικά.....	31
10.3. Μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (FMT).....	33
10.4. Θεραπεία μεταφοράς μικροβιώματος (MTT).....	34
10.5. Αντιβιοτικά.....	34
10.6. Διατροφή.....	34
11. Συμπεράσματα.....	35
12. Βιβλιογραφία.....	37

## **1. Πρόλογος**

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια αξιοσημείωτη αύξηση του επιστημονικού ενδιαφέροντος γύρω από τον άξονα μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος (ΜΕΕ), ο οποίος αναπαριστά ένα πολύπλοκο αμφίδρομο σύστημα επικοινωνίας μεταξύ του εντερικού μικροβιόκοσμου, του γαστρεντερικού σωλήνα, του εντεροενδοκρινικού συστήματος και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο άξονας ΜΕΕ βάσει μελετών σχετίζεται με την διατήρηση της οργανικής και ψυχικής υγείας και πιθανά διαδραματίζει δυνητικό ρόλο σαν θεραπευτικό μέσο (Liu, L., et al., 2022; Ghezzi, L.; et al., 2022).

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος μπορεί μέσω του εγκεφαλοεντερικού άξονα να επηρεάσει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και να συσχετισθεί με την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών (ΝΑΔ) όπως η διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΦΑ) που χαρακτηρίζεται από ελλείμματα σε επίπεδο κοινωνικής αλληλεπίδρασης με συνοδά περιορισμένα ενδιαφέροντα (Principi et al., 2016; Szandruk-Bender, M. Et al.; 2022).

Στον άξονα ΜΕΕ η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση μέσω της παραγωγής μεταβολιτών και νευροδιαβιβαστών από τους εντερικούς οργανισμούς (Fung, T.C.;2017). Ο εγκέφαλος μέσω του εντερικού νευρικού συστήματος (ΕΝΣ) και του νευροενδοκρινικού συστήματος, μπορεί να επηρεάσει την κινητικότητα του εντέρου, να διαταράξει την εντερική μικροχλωρίδα, να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και να επηρεάσει την ομοίωση (Cryan, J.F., et al.; 2012). Η ανισορροπία των μικροβίων που ζουν στο γαστρεντερικό σύστημα, η εντερική δυσβίωση, μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του εντέρου και του εγκεφάλου και να συμβάλει στην ανάπτυξη συμπτωμάτων Διαταραχής Φάσματος Αυτισμού (ΔΦΑ). Κατά την δυσβίωση διαταράσσεται ο εντερικός και ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός με αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου εντερικής διαπερατότητας, η οποία συμμετέχει στην παθοφυσιολογία αρκετών νευρολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των ΝΑΔ (Bojovic, K, et al.; 2020).

## **2. Σκοπός της μελέτης**

Στόχος αυτής της μελέτης είναι να παρουσιάσει μια επισκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο του άξονα ΜΕΕ στην διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Επιμέρους στόχοι είναι η διερεύνηση της μικροχλωρίδας του εντέρου σε άτομα με ΔΦΑ, τα επιμέρους μονοπάτια επικοινωνίας και η πιθανή θεραπευτική προσέγγιση.

### **3. Άξονας ΜΕΕ**

Ο άξονας μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος (ΜΕΕ) αναφέρεται σε ένα αμφίδρομο βιοχημικό σύστημα επικοινωνίας μεταξύ του ΚΝΣ, του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του πνευμονογαστρικού, του ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος, του άξονα υποθάλαμου-υπόφυση-επινεφρίδια (ΥΥΕ) και του εντερικού μικροβιόκοσμου το οποίο έχει μεγάλη σημασία στην διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού (Chakrabarti et al., 2022). Αυτό το αμφίδρομο σύστημα αποτελείται από απαγωγά σήματα (εντεροενδοκρινικό σύστημα, μεταβολίτες, κυτταροκίνες, νευροενεργά μόρια, εντερικά προϊόντα) και προσαγωγά σήματα (νευροενδοκρινικό και αυτόνομο νευρικό σύστημα). Αποτελεί ουσιαστικά ένα σύστημα επικοινωνίας και ανταλλαγής πληροφοριών μεταξύ του εγκεφάλου και του εντέρου, ένα σύστημα σύνδεσης μεταξύ συναισθηματικών και γνωστικών κέντρων του εγκεφάλου με τις περιφερικές εντερικές λειτουργίες, οπότε και οποιαδήποτε διαταραχή του εντερικού μικροβιόκοσμου (δυσβίωση) μπορεί να το επηρεάσει αμφίδρομα (Cryan et al., 2019).

### **4. Ανασκόπηση και φυσιολογία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου-μικροβιώματος**

Η σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιώματος, του εντέρου και του εγκεφάλου έχει γίνει αντικείμενο εκτενούς μελέτης τα τελευταία χρόνια. Οι μηχανισμοί αυτής της αλληλεπίδρασης περιλαμβάνουν ένα ισορροπημένο συντονισμό του ΚΝΣ, την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, τον ρόλο του νευροενδοκρινικού συστήματος, την χημική επικοινωνία μέσω νευροδιαβιβαστών και την παραγωγή μεταβολιτών (Quigley, E.; et al., 2018). Μέσω αυτών των μονοπατιών υπάρχει μια αμφίδρομη επιρροή και ρύθμιση μεταξύ του γνωστικού τομέα, της συμπεριφορά και του συναισθήματος με την λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος (Johnson, K.V.A.; et al., 2020). Η αμφίδρομη αυτή σχέση του άξονα ΜΕΕ μπορεί να επηρεαστεί από και από εξωγενείς παράγοντες όπως η διατροφή, η χρήση φαρμάκων, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το στρες. Καθώς οι ερευνητές συνεχίζουν να ανακαλύπτουν τις λεπτομέρειες αυτών των μονοπατιών, γίνεται σαφές ότι η κατανόηση της αλληλοεπίδρασης αυτής μπορεί να προσφέρει νέες στρατηγικές για τη θεραπεία διαταραχών όπως το άγχος, η κατάθλιψη, οι λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές και άλλες σωματικές και ψυχιατρικές καταστάσεις (Carabotti M.; et al., 2015).

Η επικοινωνία εντός αυτού του συστήματος είναι δομημένη σε τέσσερα διακριτά επίπεδα: Νευροανατομικό, νευροενδοκρινικό, ανοσολογικό και ένα επίπεδο που

περιλαμβάνει νευροδιαβιβαστές και μεταβολικά προϊόντα που προέρχονται από μικροβίωμα. Κάθε επίπεδο έχει την δική του μοναδική λειτουργία και απώτερο στόχο την ομοιόσταση του. Επίσης υπάρχουν δύο διακριτές οδοί. Η πρωταρχική άμεση οδός συνδέει το γαστρεντερικό σωλήνα με τον ΚΝΣ και περιλαμβάνει το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) και το πνευμονογαστρικό νεύρο. Η έμμεση οδός συνδέει το εντερικό νευρικό σύστημα (ΕΝΣ) με το αυτόνομο νευρικό σύστημα ΑΝΣ (Spencer R.L.; et al., 2016). Πολλαπλές μελέτες προσπαθούν να συσχετίσουν αυτές τις οδούς με διάφορες νευροαναπτυξιακές, νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές.

#### **4.1 Νευροανατομικό επίπεδο**

Το ΚΝΣ αλληλοεπιδρά με το έντερο μέσω νευρωνικών, ανοσολογικών, ορμονικών και μεταβολικών ουδών. Το ΚΝΣ επηρεάζει το εντερικό νευρικό σύστημα μέσω του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια με τελικό αποτέλεσμα την μεταβολή και ανισορροπία της εντερικής ποικιλομορφίας. Αυτή η ανισορροπία ανακατευθύνει παθολογικά σήματα πίσω στον εγκέφαλο με απώτερο αποτέλεσμα την μεταβολή στην παραγωγή βλέννας, την μεταβολή της κινητικότητας του εντέρου, την μεταβολή της εντερικής διαπερατότητας και τέλος την μεταβολή της ανοσολογικής λειτουργίας. Από την άλλη πλευρά, παθολογικά σήματα από τον εντερικό μικροβίωμα προς τον εγκέφαλο σχετίζονται με την παραγωγή και έκφραση διαφόρων νευροδιαβιβαστών, του νευροτροφικού παράγοντα, με την προστασία και ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, την παραγωγή μικροβιακών μεταβολιτών και την ανοσολογική ρύθμιση του εντερικού βλεννογόνου.

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα που περιλαμβάνει το συμπαθητικό (ΣΝΣ) και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ), συνδέει το ΚΝΣ και το έντερο. Ανάμεσα στις λειτουργίες του συμπεριλαμβάνεται η διατήρηση της ομοιόστασης του εντέρου μέσω διαχείρισης ενδοκρινικών, κινητικών και συμπεριφορικών σημάτων και ο έλεγχος των σημάτων που λαμβάνονται τόσο από το ΚΝΣ όσο και από το νευρο-ενδοκρινικό σύστημα με στόχο την εξασφάλιση της φυσιολογικής διαπερατότητας, κινητικότητας και οσμωτικότητας, τις κατάλληλες ανοσολογικές αποκρίσεις και την φυσιολογική κατάσταση του εντερικού βλεννογόνου (Collins, S.M. et al., 2012). Το εντερικό μικροβίωμα από την δική του πλευρά αλληλοεπιδρά με το αυτόνομο νευρικό σύστημα μέσω μικροβιακών μεταβολιτών. Ως κύρια ουδός επικοινωνίας αναφέρεται το πνευμονογαστρικό νεύρο το οποίο μεταφέρει σήματα τόσο τοπικά στο έντερο όσο και

περιφερικά στον εγκέφαλο ενώ επίσης ρυθμίζει τις φλεγμονώδεις και συναισθηματικές αποκρίσεις στην τοπική δυσλειτουργία του εντέρου (Bonaz B., et al., 2018).

Το εντερικό νευρικό σύστημα αποτελεί σημαντικό διαβιβαστή πληροφοριών προς τον εγκέφαλο, μεταδίδει την αίσθηση του κορεσμού και μπορεί να μεταβάλλει την διάθεση και τις γνωστικές λειτουργίες. Έχει επίσης την ικανότητα να λειτουργεί αυτόνομα ακόμα και εάν διακοπεί η σύνδεση του με τον εγκέφαλο συνεχίζοντας να διατηρεί την ομοιόσταση (Szabo, I.L.; et al., 2016). Σε ένα έντερο με ισορροπία σε μικροβιακό επίπεδο, οι τοπικές διαταραχές του εντέρου θα σηματοδοτήσουν τον εγκέφαλο και θα ενεργοποιηθούν αντανακλαστικά (κυρίως το πνευμονογαστρικό) με σκοπό την ρύθμιση της κινητικότητας του εντέρου, την αποκατάσταση της εντερικής χλωρίδας και του εντερικού βλεννογόνου. Το εντερικό νευρικό σύστημα σύμφωνα με μελέτες εμπλέκεται σε νευροψυχιατρικές καταστάσεις όπως το φάσμα του αυτισμού, γεγονός που ενισχύεται από τον αυξημένο επιπολασμό των λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών σε άτομα με ΔΑΦ (Perez-Burgos, A.; et al., 2013).

#### **4.2 Νευροενδοκρινικό επίπεδο**

Ο άξονας ΥΥΕ έχει σαν στόχο, μεταξύ άλλων, την απελευθέρωση κορτικοειδών σαν απόκριση το στρες (Chrousos & Pervanidou 2014). Ο υποθάλαμος εκκρίνει την κορτικοτροπίνη, η οποία με την σειρά της διεγείρει την υπόφυση και οδηγεί στην παραγωγή και απελευθέρωση αδρενοκορτικοτροπίνης στην κυκλοφορία της. Η αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη ωθεί τα επινεφρίδια να συνθέσουν και να απελευθερώσουν κορτιζόλη. Το κεντρικό νευρικό σύστημα επικοινωνεί μέσω απαγωγών και προαγωγών αυτόνομων οδών με το εντερικό νευρικό σύστημα, τα μυϊκά στρώματα και τον εντερικό βλεννογόνο επηρεάζοντας την κινητικότητα και την διαπερατότητα του εντέρου καθώς και την έκκριση βλέννας. Η εντερική μικροχλωρίδα έχει αμφίδρομη επικοινωνία με αυτές τις ουδούς του εντέρου, ρυθμίζοντας τις γαστρεντερικές λειτουργίες και διαμορφώνεται από τις αλληλεπιδράσεις εγκέφαλου-εντέρου (Carabotti M, 2015). Η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει την έκκριση βιολογικά ενεργών πεπτιδίων από εντεροενδοκρινικά κύτταρα, υποδηλώνοντας την ύπαρξη νευρορυθμιστικών μηχανισμών που πιθανά μεσολαβούν σαν απάντηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε στρεσογόνα ερεθίσματα (Flores-Burgess, A.; et al., 2021).

Το νευροενδοκρινικό εντερικό σύστημα φαίνεται να συνδέεται με το εντερικό νευρικό σύστημα και το μικροβίωμα μέσω νευροενδοκρινικών εκπροσώπων όπως είναι

τα κύτταρα εντερο-χρωμαφίνης και των εντεροενδοκρινικών L κύτταρων. Τα κύτταρα αυτά έχουν κατανομή σε όλο το γαστρεντερικό σύστημα και αλληλοεπιδρούν με το εντερικό νευρικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα (Cryan, J.F.; et al., 2019). Οι μικροβιακοί μεταβολίτες προκαλούν νευροενδοκρινικές αποκρίσεις μέσω συγκεκριμένων κυττάρων. Τα κύτταρα εντερο-χρωμαφίνης έχουν την ιδιότητα να ρυθμίζουν την περισταλτικότητα, την ουδό του πόνου και φλεγμονή καθώς και να αλληλοεπιδρούν με τον εντερο-εγκεφαλικό άξονα ενώ τα εντεροενδοκρινικά L κύτταρα είναι υπεύθυνα για την έκφραση διαφόρων πεπτιδίων (Martin et al., 2017).

### **4.3 Ανοσολογικό επίπεδο**

Ο εντερικός ιστός και το μικροβίωμα εφάπτονται μέσω ενός προστατευτικού πυκνού στρώματος βλέννας. Η διατήρηση της συμβιωτικής αυτής κατάστασης πραγματοποιείται μέσω ανοσοποιητικών μηχανισμών με παραγωγή αυτό-αντιγόνων και ενεργοποίηση ανοσολογικών αποκρίσεων με απελευθέρωση προφλεγμονωδών ουσιών (Abdel-Haq, R.; et al., 2019). Η κύρια ανοσολογική ρύθμιση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου βρίσκεται στη δράση της μικρογλοίας η οποία στην ενεργοποίηση ανοσολογικών αποκρίσεων όπως παραγωγή κυτταροκινών, ανοσοσφαιρινών, ιντερλευκινών, λεμφοκυττάρων και TNF. Η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει στη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, να οδηγήσει σε δομική αλλοίωση του ΚΝΣ και να προκαλέσει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος από την μικρογλοία και να επηρεάσει την φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου. Οι νευρογλοιακές λειτουργίες επηρεάζονται από την μικροχλωρίδα του εντέρου μέσω νευρικών και χημικών οδών σηματοδότησης, που δυνητικά μπορούν να οδηγήσουν σε νευροφλεγμονή, η οποία σχετίζεται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Carlessi, A.S.; et al., 2021). Νεότερες μελέτες αναδεικνύουν τον ρόλο του μικροβιώματος στις νευροάνοσες αντιδράσεις που μπορεί να σχετιστούν ακόμα και με γνωστικές, συναισθηματικές και αναπτυξιακές διαταραχές (Brown,D.G.; et al., 2019).

### **4.4 Μεταβολικό επίπεδο**

#### **4.4.1 Μικροβιακοί μεταβολίτες**

Οι μικροβιακοί μεταβολίτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον άξονα ΜΕΕ μέσω της επιρροής τους και της αλληλοεπίδρασης τους με διάφορους υποδοχείς. Σαν κύριος μεταβολίτης αναφέρονται τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA) που παράγονται από την ζύμωση διαλυτών ινών. Τα SCFA δρουν ως πηγή ενέργειας για τα

επιθηλιακά κύτταρα, απελευθερώνουν σεροτονίνη, απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες, διατηρούν την ομοιόσταση του ΚΝΣ και επηρεάζουν τις γνωστικές και επιτελικές λειτουργίες του εγκεφάλου. Επίσης αναφέρεται η τρυπτοφάνη που ρυθμίζει τον κυτταρικό κύκλο, διαφοροποιεί τα T-κύτταρα ώστε να παρέχουν ανοσία στο ΚΝΣ και η επάρκεια της σχετίζεται με ικανοποιητικές γνωστικές λειτουργίες (Spiljar, M.; et al., 2017; Sonner, JK.; et al., 2019). Άλλοι μεταβολίτες με ρόλο στον άξονα ΜΕΕ είναι τα χολικά οξέα, οι πολυφενόλες, βιταμίνες του συμπλέγματος Β, τα οποία συνολικά έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση και καταστέλλουν την ανάπτυξη επιβλαβών μικροβίων (Aguirre, A.M.; et al., 2021).

Σαν κύρια μικροβιακά προϊόντα με σημαντικό ρόλο στον άξονα ΜΕΕ αναφέρονται οι λιποπολυσακχαρίτες οι οποίοι σχετίζονται με την παραγωγή και τον πολλαπλασιασμό των προφλεγμονωδών κυτοκινών που οδηγούν σε νευροφλεγμονή, σε γνωστικές διαταραχές και συναισθηματικές διαταραχές όπως άγχος και κατάθλιψη (Zhao J, et al., 2019).

#### **4.4.2 Νευροδιαβιβαστές**

Οι νευροδιαβιβαστές είναι ενδογενείς χημικές ουσίες που επιτρέπουν στους νευρώνες του εγκεφάλου να επικοινωνούν μεταξύ τους σε όλο το σώμα και έχουν σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση των ανθρωπίνων λειτουργιών. Νεότερες μελέτες αναδεικνύουν την σύνδεση τους με τα λειτουργικά γαστρεντερικά συμπτώματα και την επιρροή που ακούν σε γνωστικό επίπεδο καθώς και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Rizo J.; 2018). Ο εγκεφαλοεντερικός άξονας αλληλοεπιδρά με το μικροβίωμα μέσω βακτηρίων που παράγουν νευροδιαβιβαστές όπως η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη καθώς και κατεχολαμίνες που προωθούν την νευροενδοκρινική επικοινωνία μεταξύ εγκεφάλου και εντέρου. Η ισορροπία αυτών των νευροδιαβιβαστών είναι σημαντική για τη διατήρηση της ομοιόστασης του άξονα ΜΕΕ.

Το γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ένα μη πρωτεϊνικό αμινοξύ με σημαντικές νευροανασταλτικές ιδιότητες. Η παραγωγή του συνδέεται με μερικά στελέχη λακτοβακίλλων (*Lactobacillus* και *Bifidobacterium*) οι οποίοι ενισχύουν την λειτουργία του εντερικού φραγμού, μειώνοντας το βακτηριακό φορτίο και την φλεγμονή που προκαλούν τα παθογόνα βακτήρια. Τα προβιοτικά βακτήρια ρυθμίζουν επίσης την εντερική μικροχλωρίδα και ενισχύουν την ευβίωση (Kaur, S.; et al., 2023)

Η σεροτονίνη που παράγεται στο έντερο μέσω του μετασχηματισμού της τρυπτοφάνης, αποτελεί σημαντικό νευροδιαβιβαστή του άξονα ΜΕΕ ρυθμίζοντας την φυσιολογική του λειτουργία μέσω της επίδραση της στον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης και στο σεροτονινεργικό σύστημα. Η φυσιολογική παραγωγή της σεροτονίνης σχετίζεται με συμπεριφορές που επηρεάζονται από τον ΜΕΕ, με τις διαταραχές διάθεσης, με την φυσιολογική νευροδιαβίβαση του ΚΝΣ, με φυσιολογική κινητικότητα του εντέρου και έχει ρόλο στην φλεγμονή. Μελέτες έδειξαν επίσης ότι τα βακτήρια *Bifidobacterium infantis* στο έντερο επηρεάζουν το επίπεδο και το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης (Cryan, J.F.; et al., 2019).

Η ισταμίνη που παράγεται από τα κύτταρα εντεροχρωμαφίνης και βακτήρια όπως ο *Lactobacillus*, επηρεάζει τις ομοιοστατικές λειτουργίες, έχει ανοσολογικό ρόλο και συνδέεται με την φλεγμονή του εντέρου και την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού (Chen H.; et al., 2019).

#### **4.4.3 Ορμόνες**

Σύμφωνα με μελέτες το εντερικό μικροβίωμα εμπλέκεται στον μεταβολισμό των ορμονών χωρίς ωστόσο να είναι ακόμα ξεκάθαρος ο τρόπος. Οι ορμόνες ασκούν επίδραση στην λειτουργία του εντέρου και του εγκεφάλου. Σημαντική θεωρείται η κορτιζόλη η οποία παράγεται σαν απόκριση σε στρεσογόνα ερεθίσματα μέσω του άξονα ΥΥΕ και δείχνει να μπορεί να επηρεάσει την βλεννογονική λειτουργία καθώς και την διαπερατότητα του εντέρου (Mudd, A.T.; et al., 2017). Η γρελίνη είναι μια ορεξιγόνο ορμόνη με ρόλο στην ρύθμιση της όρεξης, το ενεργειακό ισοζύγιο και την ομοίωση και σχετίζεται με την φυσιολογική λειτουργία του ΜΕΕ (Leeuwendaal, N.K.; et al., 2021)

Συνοπτικά, για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού, ο γαστρεντερικός σωλήνας αξιοποιεί έναν δυναμικό εντερικό φραγμό, ο οποίος περιλαμβάνει επιθηλιακά και βλενώδη στρώματα, βιοχημικά συστατικά όπως ένζυμα, ανοσολογικούς παράγοντες και ειδικά ανοσοκύτταρα (Ley et al., 2006). Ήδη από τη γέννηση, οι κυτταροκίνες, οι νευροδιαβιβαστές και τα νευροπεπτίδια έχουν σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, επηρεάζοντας παράλληλα τη συμπεριφορά, την νευροανάπτυξη και τις γνωστικές λειτουργίες. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν ένζυμα, νευροδιαβιβαστές, λιπαρά οξέα βραχείς αλύσου, μικροβιακά συστατικά όπως οι λιποπολυσακχαρίτες και οι πεπτιδογλυκάνες και ορμόνες, όπως τα χολικά οξέα και η τρυπτοφάνη. Η εντερική

μικροχλωρίδα απελευθερώνει εντεροενδοκρινικές ορμόνες οι οποίες συνδέουν τον εντερικό μικροβιόκοσμο με το ΚΝΣ μέσω πολύπλοκων νευροενδοκρινικών μονοπατιών (Cryan et al., 2019).

## 5. Εντερικό μικροβίωμα

Ο γαστρεντερικός σωλήνας, όντας η μεγαλύτερη επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος, φιλοξενεί τρισεκατομμύρια μικρό-οργανισμούς οι οποίοι διαχωρίζονται από τον εντερικό φραγμό (Redinbo, M.R. et al., 2014). Ο έντερο-εγκεφαλικός άξονας αποτελεί ένα πολύπλευρο άξονα επικοινωνίας που εξασφαλίζει την επαρκή διατήρηση της γαστρεντερικής ομοιόστασης. Η επικοινωνία του άξονα αυτού πραγματοποιείται μέσω νευρο-ανοσο-ενδοκρινικών διαμεσολαβητών. Ωστόσο, νέες μελέτες έχουν εστιάσει στην σημασία των βακτηρίων του εντέρου σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις καθώς τα προϊόντα των μικροβίων και οι μεταβολίτες του δρουν ως μόρια σηματοδότησης που έχουν άμεσες ή έμμεσες επιδράσεις στο ΚΝΣ και το ΕΝΣ (Rhee S.H., et al., 2009).

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος (microbiota) αναφέρεται στους τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς που ζουν στο έντερο του ανθρώπου υπό την έννοια της οικολογικής κοινότητας σε συμβιωτική κατάσταση. Οι μικροοργανισμοί αυτοί που βρίσκονται σε αρμονία με τους υπόλοιπους ιστούς, αποτελούνται από ποικίλα είδη βακτηρίων, ιών, μυκήτων, αρχαίων και πρωτόζωων, ζυγίζουν περίπου ένα κιλό και αποτελούν την εντερική μικροχλωρίδα. (Li, J. et al., 2014 ; Eckburg, P.B. et al., 2005). Το γονιδιωματικό περιεχόμενο του εντερικού μικροβιόκοσμου (γονίδια και γονιδιακά προϊόντα) που βρίσκεται σε μια συγκεκριμένη περιοχή στο ανθρώπινο σώμα, αναφέρεται ως μικροβίωμα (Proctor, L.M., et al., 2011). Μεταγονιδιωματικές αναλύσεις αποκαλύπτουν ότι το έντερο κωδικοποιεί περίπου 3,3 εκατομμύρια γονίδια μικροβίων, ποσοστό που είναι 150 φορές μεγαλύτερο από αυτό του ανθρώπινου γονιδιώματος στην ολότητα του (Settanni, C.R, et al., 2021).

Βάσει των δεδομένων από το Human Microbiome Project and Metagenomics of the Human Intestinal Tract ο εντερικός μικροβιόκοσμος ενός υγιούς ενήλικα κατηγοριοποιείται σε 12 βακτηριακά φύλα. Από αυτά κυριαρχούν 4 φύλα που στο σύνολο τους αντιπροσωπεύουν πάνω από το 90% του βακτηριακού πληθυσμού και συνυπάρχουν μεταξύ τους σε σχετικά σταθερή αναλογία. Κυρίαρχα φύλα είναι τα Firmicutes, τα Bacteroidetes, τα Proteobacteria και τα Actinobacteria ενώ ακολουθούν και άλλα

δευτερεύοντα φύλλα όπως τα Fusobacteria και τα Verrucomicrobia. Το παχύ έντερο φιλοξενεί την πιο πλούσια βακτηριακή ποικιλία. (Principi N, et al., 2016). Η σύνθεση της μικροχλωρίδας είναι ποικιλόμορφη μεταξύ διαφορετικών σημείων του σώματος και το κάθε άτομο έχει μοναδική μικροβιωματική υπογραφή-ούτε καν τα μονοζυγωτικά δίδυμα δεν παρουσιάζουν την ίδια μικροβιωματική υπογραφή (Yang J et al., 2023).

### **5.1 Ρόλος του εντερικού μικροβιώματος**

Σε μια κατάσταση φυσιολογικής ευεξίας, η συνεργασία και συμβιωτική συνεργασία μεταξύ μικροοργανισμών και ξενιστή είναι απαραίτητη για την διατήρηση της υγείας και την επιβίωση, καθώς η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης και της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού. Αυτή η ισορροπία είναι απαραίτητη για τη βέλτιστη λειτουργία των διασυνδεδεμένων βιολογικών συστημάτων (Foster, J.A.; et al., 2013). Μέρος αυτής την συμβίωσης αποτελεί και η ανάπτυξη και η συμπεριφορά του εγκεφάλου καθώς η μικροχλωρίδα του εντέρου αλληλοεπιδρά με τον άξονα μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος μέσω του νευροενδοκρινικού, ανοσοποιητικού και κεντρικού νευρικού συστήματος (Fobofou, S.A.; et al., 2022).

Η μικροχλωρίδα αποτελεί πρωταρχικό φράγμα κατά του πολλαπλασιασμού παθογόνων οργανισμών καθώς ρυθμίζει την διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου, ενισχύει την παραγωγή ωφέλιμων μικροβίων και ευνοεί τον μεταβολισμό τοξινών, φαρμάκων και διατροφικών προϊόντων, παρέχοντας παράλληλα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Επίσης η εντερική μικροχλωρίδα ρυθμίζει τους κεντρικούς νευροδιαβιβαστές μεταβάλλοντας τα επίπεδα των προδρόμων τους μορφών σε ψυχιατρικές και νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως η ΔΑΦ, η κατάθλιψη και το άγχος (Umbrello, G. Et al., 2016).

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος εμπλέκεται στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος παράγοντας λεμφοκύτταρα, διεγείροντας τοπική και συστηματική ανοσολογική απόκριση και διατηρώντας το ανοσοποιητικό σε μια κατάσταση «χαμηλού βαθμού φλεγμονής». Άλλες ιδιότητες είναι η διατήρηση της ομοιόστασης, η ενεργή εμπλοκή στον μεταβολισμό και στην νευροανάπτυξη. Επιπλέον λειτουργίες του περιλαμβάνουν την παραγωγή μεταβολικών προϊόντων με αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες που συμβάλλουν στην ευημερία και την διατήρηση της υγείας του ξενιστή και που ενισχύουν την σύνθεση θρεπτικών ουσιών ορμονών και βιταμινών

(Sun, J., et al., 2016; Hillman et al., 2017). Δεδομένου ότι τα θηλαστικά δεν μπορούν να συνθέσουν και να μεταβολίσουν αρκετά θρεπτικά συστατικά, τα μικρόβια του εντέρου παρέχουν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για τον άνθρωπο όπως βιταμίνες, αφομοιώνουν διαιτητικές ενώσεις και προστατεύουν από ευκαιριακά μικρόβια.

## 5.2 Διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας

Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας μεταβάλλεται με μεγάλη ποικιλομορφία από την στιγμή της γέννησης έως την ενήλικη ζωή, και η ανάπτυξη της θεωρείται ότι ξεκινά από την στιγμή του τοκετού. Ωστόσο υπάρχουν νέες μελέτες που αναφέρουν ότι ο αρχικός αποικισμός του εμβρυϊκού εντέρου συμβαίνει κατά την προγεννητική περίοδο την γέννηση, στηριζόμενες στην παρουσία μικροβίων στη μήτρα, τον πλακούντα, στο αμνιακό υγρό και στο μηκόνιο (D'Argenio, V, et al., 2018). Ο γαστρεντερικός σωλήνας αποικίζεται άμεσα μετά την γέννηση και η μικροβιακή κοινότητα μπορεί να επηρεαστεί από διάφορα συμβάματα όπως το είδος του τοκετού, το βάρος γέννησης, η ηλικία κύησης, η σίτιση με θηλασμό ή χρήση φόρμουλας, το μητρικό άγχος, νοσήματα του νεογνού ή η χορήγηση αντιβιοτικών (Rodriguez et al. 2015). Παράγοντες που αφορούν την μητέρα όπως η διατροφή της, το άγχος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παχυσαρκία και ο διαβήτης κύησης δομούν το νεογνικό μικροβίωμα σε ανθρώπους και ζωικά μοντέλα (Tamburini et al., 2016).

Αναφορικά με τον τρόπο τοκετού ως παράγοντα που επηρεάζει την διαμόρφωση του μικροβιώματος πρέπει να σημειωθεί ότι τα νεογνά που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό έχουν αρχικά υψηλή αφθονία λακτοβακίλλων λόγω της μικροχλωρίδας της μητέρας, ενώ τα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή αποικίζονται πρώτα από αναερόβιους μικροοργανισμούς (Backhed, et al., 2015). Η εντερική χλωρίδα των νεογνών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό προσομοιάζει κατά 75% με την μικροχλωρίδα της μητέρας τους, ενώ στα νεογνά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή το ποσοστό αυτό υπολογίζεται σε περίπου 40%. Η βιοποικιλότητα της εντερικής χλωρίδας τους πρώτους μήνες ζωής είναι χαμηλή, όμως μετά το πρώτο έτος ζωής αυξάνεται και προσομοιάζει αυτής των ενηλικών στην ηλικία των 3 περίπου ετών (Backhed, et al., 2015). Οι δυναμικές αλλαγές του μικροβιόκοσμου είναι σημαντικά διαφορετικές μεταξύ διαφορετικών ατόμων, όμως σαν κοινό αποτέλεσμα σημειώνεται η μάκρο-ισορροπία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η περίοδος αύξησης της μικροβιακής βιοποικιλότητας

αλληλοκαλύπτεται με το χρονικό διάστημα που αναπτύσσεται και ο εγκέφαλος (Claesson MJ, et al., 2012).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μικροχλωρίδα του εντέρου της μητέρας μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρυικού εγκεφάλου μέσω πολλών παραγόντων όπως τα μεταβολικά προϊόντα των μικροβίων και οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Περιγεννητικά, η χλωρίδα του εμβρύου επηρεάζεται από τον τρόπο γέννησης, τον τρόπο διατροφής, την χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας, τον μητρικό αποχωρισμό κτλ. Σε μια πρόσφατη μελέτη αποδείχθηκε ότι νεογνά με κολικούς παρουσίασαν μείωση της εντερικής μικροχλωρίδας, με αύξηση των πρωτεοβακτηρίων και μείωση του αριθμού των βακτηριοειδών σε σύγκριση με υγιή μωρά, κατάσταση που θα μπορούσε να συνδεθεί με συναισθηματικές δυσκολίες όπως το άγχος ή την ανάπτυξη συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου στην ενήλικη ζωή (de Weerth, C.; et al., 2013).

## **6. Δυσβίωση**

Ως εντερική δυσβίωση ορίζεται η ανισορροπία του εντερικού μικροβιώματος ή η διαταραχή της δομής του, η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της συνολικής μικροβιακής ποικιλομορφίας, απώλεια των ωφέλιμων βακτηρίων όπως τα *Bacteroides* και τα *Firmicutes* και αύξηση των παθογόνων φύλων όπως τα *Prevotellaceae* και τα *Enterobacteriaceae*, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους. (Laterza et al., 2016).

Η διαταραχή αυτής της ισορροπίας μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ξενιστή καθώς συνδέεται με εμφάνιση αρκετών ασθενειών. Ανάμεσα στα νοσήματα που σχετίζονται με την δυσβίωση αναφέρονται: 1) οι λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές, 2) τα νοσήματα του μεταβολισμού όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, 3) Συστηματικές και αυτοάνοσες καταστάσεις (ρευματοειδής αρθρίτιδα, υπέρταση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και 4) φλεγμονώδεις καταστάσεις (Lee et al., 2021).

Η εντερική δυσβίωση όπως προαναφέρθηκε έχει σημαντική επίδραση στην υγεία του εντέρου καθώς οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου, αύξηση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων και φλεγμονώδη απόκριση του με συνεπακόλουθη εμφάνιση του συνδρόμου της εντερικής διαπερατότητας (leaky gut syndrome, LGS). Το LGS επιτρέπει στα επιβλαβή μικρόβια και στις τοξίνες τους να μειώσουν την ακεραιότητα του εντέρου, να περάσουν αρχικά στην κυκλοφορία του αίματος και στην συνέχεια να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με αποτέλεσμα την

νευροφλεγμονή και την διαταραχή των λειτουργιών του εγκεφάλου (Dargenio et al., 2023). Άλλες καταστάσεις του ΚΝΣ που συνδέονται με τη δυσβίωση μέσω του άξονα μικροβιώματος-εγκεφάλου αποτελούν η διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού, η ΔΕΠ-Υ, το άγχος, η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια και πιθανώς αρκετές νευροεκφυλιστικές και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Keita et al., 2010).

Η εντερική δυσβίωση μπορεί να οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες, με σημαντικές επιπτώσεις για τη μικροβιακή υγεία, όπως τα μη ισορροπημένα διατροφικά σχήματα με αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών και σακχάρων, η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και η παχυσαρκία. Αν και η παχυσαρκία συνδέεται με διαφοροποίηση της ποικιλομορφίας του του μικροβιώματος, η άσκηση μπορεί να αύξηση την παραγωγή των ωφέλιμων εντερικών βακτηρίων (Clarke et al., 2014). Οι επιλογές του σύγχρονου τρόπου ζωής, όπως το χρόνιο στρες με συνεπακόλουθα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, οι διαταραχές του ύπνου και η παχυσαρκία μπορούν επίσης να επηρεάσουν την δομή της μικροχλωρίδας (Liu et al., 2019). Το στρες επηρεάζει τον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια και σχετίζεται με την δυσβίωση, ωστόσο η αποκατάσταση της μικροβιοκόσμου μπορεί να αναστρέψει αυτές τις επιπτώσεις της στην υγεία του ξενιστή (Madison et al., 2019). Οι εντερικές λοιμώξεις σχετίζονται με την διαταραχή του μικροβιώματος όπως και η χρήση αντιβιοτικών (Sonnenburg et al., 2014). Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση αντιβιοτικών εξοντώνει αρκετά ωφέλιμα κατά την καταπολέμηση παθογόνων βακτηρίων με αποτέλεσμα την μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας και την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών όπως το *Clostridioides difficile* που σχετίζονται με γαστρεντερικές διαταραχές (Kesavelu et al., 2023). Άλλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις όπως η χημειοθεραπεία μπορούν να διαταράξουν το εντερικό μικροβίωμα (Hincir et al., 2022).

## **7. Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ): : ορισμός και επιδημιολογία.**

Σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM-5), οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές (ΝΑΔ) χαρακτηρίζονται ως ελλείμματα στην νευροανάπτυξη με συνοδή δυσκολία στην κατάκτηση οροσήμων που σχετίζονται με την απόκτηση γνωστικών, κινητικών, επικοινωνιακών και κοινωνικών δεξιοτήτων καθώς και γνωστικές και συμπεριφορικές διαταραχές. Τα ελλείμματα αυτά προκαλούν δυσλειτουργία σε κοινωνικό, προσωπικό,

ακαδημαϊκό ή επαγγελματικό επίπεδο. Σύμφωνα με το DSM-5 στις κυριότερες ΝΑΔ συγκαταλέγεται η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (ΔΦΑ), η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), τη νοητική αναπηρία ή υστέρηση (ΝΑ), η ειδική μαθησιακή διαταραχή (ΕΜΔ) και οι κινητικές διαταραχές (American Psychiatric Association, DSM-5, 2013).

Η διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού (ΔΦΑ) είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επίμονα ελλείμματα σε επίπεδο κοινωνικής επικοινωνίας και αλληλοεπίδρασης καθώς και περιορισμένα ή/και επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες. Τα συμπτώματα θα πρέπει να έχουν εμφανιστεί στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο (πριν την ηλικία των τριών ετών) και πρέπει να προκαλούν δυσλειτουργία της κοινωνικής, γνωστικής, ακαδημαϊκής και επαγγελματικής ικανότητας του ατόμου (American Psychiatric Association, 2013; Halfon et al., 2013).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ο επιπολασμός της ΔΦΑ σε παγκόσμιο επίπεδο πλησιάζει το 0,76% (Baxter et al., 2015) ενώ σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων στις ΗΠΑ 1 στα 36 παιδιά ηλικίας 8 ετών έχει διαγνωστεί με αυτισμό. Ο επιπολασμός της ΔΦΑ είναι πιο συχνός στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και συγκεκριμένα σε αναλογία 4:1 (Maenner et al., 2023).

### **7.1 Αιτιολογία της ΔΦΑ**

Η αιτιολογία της ΔΦΑ είναι πολυπαραγοντική και στην παθογένεση της διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς και ο συνδυασμός τους. Σε γενετικό επίπεδο παρατηρούνται υψηλά επίπεδα κληρονομικότητας τα οποία υποστηρίζονται από επιδημιολογικές μελέτες διδύμων. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ο επιπολασμός μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων ο οποίος κυμαίνεται στο 70-90% (Abrahams et al., 2008). Η ΔΦΑ μπορεί να έχει συνδρομικό ή μη συνδρομικό χαρακτήρα. Η συνδρομική ΔΦΑ συνδέεται συχνά με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, με το σύνδρομο εύθραυστου Χ, το σύνδρομο Rett, την τρισωμία 21 κ.α. ενώ η μη συνδρομική οφείλεται στην αλληλοεπίδραση προγεννητικών, μεταγεννητικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Sztainberg et al., 2016). Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΔΦΑ συμπεριλαμβάνονται η ηλικία των γονέων (κυρίως η πατρική), η διατροφή της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το προγεννητικό στρες, η

χρήση φαρμάκων κατά την κύηση, η έκθεση σε ορισμένες βλαβερές ουσίες, η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης και η καισαρική τομή (Agrawal et al., 2018; Newschaffer et al., 2007).

Η ΔΦΑ παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ιατρικών και ψυχιατρικών συννοσηροτήτων, οι οποίες ωστόσο δεν εμφανίζονται ταυτόχρονα, ούτε με την ίδια ένταση σε όλα τα παιδιά με αυτισμό. Από τις πιο συχνές γενετικές διαταραχές που σχετίζονται με την ΔΑΦ είναι το σύνδρομο εύθραυστου Χ ενώ στις πιο συχνές νευρολογικές διαταραχές αναφέρεται η επιληψία, ο υδροκέφαλος, η μακροκεφαλία και οι ημικρανίες ((Fulceri et al., 2016). Οι λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές εμφανίζονται σε ένα ποσοστό 46% έως 91% των παιδιών με ΔΑΦ με πιο κοινές την δυσκοιλιότητα, την διάρροια, την αεροφαγία, την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, την κατακράτηση κοπράνων, την ναυτία, τον μετεωρισμό και τον έμετο (Petrooulos A., et al., 2024) Διαταραχές ύπνου και σίτισης έχουν επίσης αναφερθεί σε αυξημένο ποσοστό σε παιδιά με ΔΑΦ. Άλλες καταστάσεις περιλαμβάνουν τις εγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού, την ατοπία και την δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος. Σε αναπτυξιακό επίπεδο η ΔΦΑ παρουσιάζει σαν συννοσηρότητα την νοητική αναπηρία, την ΔΕΠΥ, την διαταραχή κινητικού συντονισμού και την αισθητηριακή δυσλειτουργία. Τέλος συχνά συνυπάρχουν προβλήματα εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, εικόνα άγχους και κατάθλιψη (Al-Beltagi M, 2021).

## **8. Η εντερική μικροχλωρίδα στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές**

Ένα αυξανόμενο πλήθος μελετών συσχετίζουν τον άξονα ΜΕΕ με την παθογένεση της ΔΦΑ. Η εντερική χλωρίδα, «ο δεύτερος εγκέφαλος» επηρεάζει το ΚΝΣ μέσω του νευροενδοκρινικού, ανοσοποιητικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος και μέσω της παραγωγής βακτηριακών τοξικών προϊόντων (Grenham et al., 2011). Η παραγωγή μεταβολιτών, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, οι τοξίνες των βακτηρίων και ορισμένα βακτήρια όπως ο *Lactobacillus* μπορούν να διαπεράσουν το έντερο (σύνδρομο εντερικής διαπερατότητας) και να επηρεάσουν την νευροβιολογία του εγκεφάλου οδηγώντας σε αυτιστικόμορφες συμπεριφορές. Επιπλέον, διάφορες νευροδραστικές ενώσεις αλλά και το στρες που παράγεται κατά την διάρκεια της δυσβίωσης, ενεργοποιούν τον άξονα ΥΥΕ, τον άξονα του στρες με συνοδή απάντηση με παραγωγή και κυκλοφορία αυξημένων επιπέδων κορτιζόλης. Οι μεταβολίτες επίσης

μπορούν μέσω του πνευμονογαστρικού να επηρεάσουν την λειτουργία του εγκεφάλου (Li, Q.; et al., 2017).

Πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της σύνθεσης της εντερικής χλωρίδας και της υγείας του ξενιστή (Petersen et al., 2014). Η ανισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας έχει σχετισθεί με αρκετές νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως ο αυτισμός, ενώ η μείωση της βακτηριακής ποικιλομορφίας συνδέεται με νευροεκφυλισμό (Giri, R.; et al., 2022). Σε περίπτωση ανισορροπίας της μικροχλωρίδας του εντέρου παρατηρείται αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού και του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, παραγωγή νευροδραστικών μεταβολιτών, προφλεγμονωδών κυτταροκινών ή φλεγμονωδών παραγόντων, μεταβολές στην εντερική βλάννα με ενεργοποίηση της μικρογλοίας και μετατόπιση των μικροβίων του εντέρου που σηματοδοτούν το πνευμονογαστρικό νεύρο με συνεπακόλουθη νευροφλεγμονή που εμπλέκεται στην ανάπτυξη των ΝΑΔ (Lin, X., et al., 2021; Tomova, A.; et al., 2016).

### **8.1 Η εντερική μικροχλωρίδα στην ΔΦΑ**

Η πρωταρχική υπόθεση συσχέτιση των βακτηρίων με την διαταραχή του αυτιστικού φάσματος πραγματοποιήθηκε από την Ellen Bolte, μητέρα ενός παιδιού που με ΔΦΑ. Η Bolte ανέφερε συνολική βελτίωση της αυτιστικής συμπτωματολογίας του γιού της, όταν αυτός έλαβε αγωγή με αντιβιοτικά για την καταπολέμηση λοίμωξης από Clostridiales, αναερόβιων δηλαδή μικροβίων που έχουν την δυνατότητα να παράγουν νευροτοξίνες (Rodakis, J.; 2015).

Τα παιδιά με αυτισμό εμφανίζουν συχνά γαστρεντερικές διαταραχές και εικάζεται ότι η παθοφυσιολογία της ΔΦΑ επηρεάζεται από την εντερική μικροχλωρίδα και τους μεταβολίτες της καθώς και την συμμετοχή του άξονα ΜΕΕ. Η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου (leaky gut syndrome) θεωρείται πρωταρχικής σημασίας παράγοντας σε επίπεδο συσχέτισης του εντέρου με τον αυτισμό (Quigley, E.; 2016). Ο De Magistris και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι ένα ποσοστό 36,7% των παιδιών με ΔΦΑ παρουσιάζουν σύνδρομο εντερικής διαπερατότητας, ποσοστό πολύ υψηλότερο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από παιδιά τυπικής ανάπτυξης που βρισκόταν στο 5% (De Magistris, L.; et al., 2010). Παρόμοια δεδομένα παρατηρήθηκαν από τους D'Eufemia και τους συνεργάτες της, οι οποίοι παρατήρησαν ότι το 43% των παιδιών ΔΦΑ και ΛΓΕΔ είχαν εικόνα συνδρόμου εντερικής διαπερατότητας (D'Eufemia, P.; ; et al., 2010). Σε

πρόσφατη μελέτη ο Teskey και οι συνεργάτες του συσχέτισαν την εντερική διαπερατότητα και την συμπεριφορά, μέσω μετρήσεων εντερικών πρωτεϊνών που δεσμεύουν τα λιπαρά οξέα. Η αύξηση τους συνδεόταν με ελλείμματα σε κοινωνική επικοινωνία και μονότονες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (Teskey, G.; et al., 2021). Μελέτες σε ζωικά μοντέλα με ΔΑΦ έχουν ανακαλύψει ελαττώματα του εντερικού φραγμού με συνεπακόλουθη τοξιναιμία, ικανή να επηρεάσει την λειτουργία του εγκεφάλου. Η διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε αυτά τα ζωικά μοντέλα είναι αυξημένη (Onore, C.; et al., 2012). Αντίστροφα, υπάρχουν μικροβιακά προϊόντα όπως το οξικό οξύ τα οποία έχουν την ικανότητα να ενισχύσουν την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Branisteetal.,2014).

Ο De Angelis και ο συνεργάτες του αναφέρουν στην μελέτη του ότι η εντερική μικροχλωρίδα συνδέεται άμεσα ή έμμεσα με την εμφάνιση αυτιστικής συμπτωματολογίας, επηρεάζοντας εν μέρη το ανοσοποιητικό σύστημα και στο σύστημα του μεταβολισμού (De Angelis, M.; et al., 2013). Η αυξημένη εντερική διαπερατότητα οδηγεί σε αύξηση του αντιγονικού φορτίου και αύξηση λεμφοκυττάρων και κυτταροκινών που σχετίζονται με τον αυτισμό και οι οποίες μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλέσουν ανοσολογικές βλάβες (de Theije, GC; et al., 2011). Σε ζωικά μοντέλα, η εκτίμηση της εντερικής διαπερατότητας μέσω του τεστ λακτόζη-μανιτόλη, δείχνει πάντα αυξημένη (Branisteetal et al.,2014).

Επιπρόσθετα, η δυσβίωση οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή και μεταβολισμό νευροδραστικών ουσιών όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, οι λιποπολυσακχαρίτες, οι φαινολικές ενώσεις, τα ελεύθερα αμινοξέα και η τρυπτοφάνη και αύξηση των τοξικών μεταβολιτών. Αυτά δείχνουν να επηρεάζουν συμπεριφορές παρόμοιες με του αυτισμού λόγω της επιρροής που ασκούν μέσω των πνευμονογαστρικών οδών. (Qamar, N; et al., 2019).

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (οξικό οξύ, προπριονικό οξύ, βουτυρικό και ισοβουτυρικό οξύ κα.α) παράγονται ως προϊόντα ζύμωσης από τα μικρόβια του εντέρου, ασκούν ρυθμιστικές επιδράσεις στη νευροφλεγμονή και την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ενώ ταυτόχρονα ρυθμίζουν ανοσολογικές απαντήσεις επηρεάζοντας ενδεχομένως τη γονιδιακή έκφραση που σχετίζεται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Verhaar et al., 2021). Συνολικά σε μελέτες έχουν παρατηρηθεί χαμηλότερες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου σε παιδιά με ΔΦΑ που υποδηλώνουν

μειωμένη ικανότητα ζύμωσης της εντερικής χλωρίδας (Wang et al., 2012). Σε μελέτη του Ossenkopp παρατηρήθηκε ότι λιπαρά οξέα όπως το προπριονικό οξύ μπορεί να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλέσει αυτιστικόμορφες συμπεριφορές όπως μειωμένη κοινωνική συμπεριφορά και επαναλαμβανόμενες κινήσεις (Ossenkopp, K. P.; et al., 2012). Επιπρόσθετα ρυθμίζουν την παραγωγή των νευροδιαβιβαστών ντοπαμίνη και σεροτονίνη οι οποίοι παρουσιάζουν αλλοιωμένη σηματοδότηση σε επίπεδο μεσοκορτικομεταιχμιακών κυκλωμάτων στα άτομα με ΔΦΑ (Mandic-Maravic, V.; et al., 2022).

Ο μεταβολισμός της εντερικής χλωρίδας επηρεάζει μεταβολίτες από την οδό τρυπτοφάνης, οι οποίοι συσχετίζονται με την γνωστική έκπτωση που σχετίζεται με ΝΑΔ καθώς και με συναισθηματικές δυσκολίες (Noto et al., 2014). Οι λιποπολυσακχαρίτες βρίσκονται αυξημένοι στον ορό αυτιστικών ατόμων και σχετίζεται με μειωμένα σκορ κοινωνικής συμπεριφοράς (Emanuele et al., 2010).

## **8.2 Εντερική μικροβιακή ποικιλομορφία σε άτομα με ΔΦΑ**

Αρκετές μεταγονιδιωματικές μελέτες έχουν αποκαλύψει πολλές, ωστόσο ασυνεπείς, παραλλαγές στη μικροβιακή ποικιλομορφία ατόμων με ΔΦΑ σε σχέση με άτομα τυπικής ανάπτυξης. Σε αυτό θα μπορούσε να οφείλεται μεταξύ άλλων η φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια της διαταραχής που σχετίζεται με την κατηγοριοποίηση των υποτύπων της (Xu, M.; et al., 2019).

Στα άτομα με ΝΑΔ παρατηρούνται σταθερές μεταβολές στην σύνθεση της εντερικής χλωρίδας όπως μείωση των ωφέλιμων φύλων (Firmicutes, Bacteroidetes) και ταυτόχρονη αύξηση των παθογόνων φύλων (*Escherichia coli*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*) [Pavan et al., 2023]. Πολύ σύντομα να αναφερθεί ότι τα βακτηριοειδή παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας και οι μεταβολίτες τους μπορεί να επηρεάσουν τη συμπεριφορά του ΚΝΣ και του αυτισμού ρυθμίζοντας τον άξονα ΜΕΕ. Τα Firmicutes διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό του ξενιστή μέσω της σύνθεσης λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού. Τα *Bifidobacterium* θα μπορούσαν να έχουν προστατευτικό ρόλο στον αυτισμό μέσω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του.

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει αλλαγές στο μικροβιακό οικοσύστημα του εντέρου ατόμων με αυτισμό ωστόσο δεν είναι σαφές εάν η δυσβίωση προηγείται ή όχι από την έναρξη της συμπτωματολογίας της ΔΦΑ (Taniya et al., 2022). Η αυξημένη μικροχλωρίδα και η μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία μπορούν να οδηγήσουν σε

υπερανάπτυξη επιβλαβών βακτηρίων που συμβάλλουν στη σοβαρότητα των αυτιστικών συμπτωμάτων και χαρακτηρίζουν το εντερικό οικοσύστημα ατόμων με ΔΦΑ (Kang, D.W.; et al., 2013). Οποιαδήποτε αλλαγή στη σύνθεση της μικροχλωρίδας σε παιδιά με ΔΦΑ μπορεί να έχει βιοχημικές και λειτουργικές συνέπειες στον ξενιστή. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι διαφορές μεταξύ μελετών σε επίπεδο εντερικής ποικιλομορφίας μπορεί να οφείλεται στα διαφορετικά επίπεδα του γαστρεντερικού σωλήνα από τα οποία ελήφθησαν τα δείγματα. Ως εκ τούτου, σε μελλοντικές μελέτες, για καλύτερη αναπαράσταση του εντερικού μικροβιόκοσμου θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα βλεννογόνου από όλο το γαστρεντερικό σωλήνα (Mayer, E.A.; et al., 2012).

Επιπρόσθετα, η δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε υπερέκφραση των επιπέδων νευροδραστικών μορίων (πχ λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου και λιποπολυσακχαρίτες) που μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στο ΚΝΣ ατόμων με ΔΦΑ (Wang,L.; et al., 2014). Σε πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη του 2019, οι Sharon et al., διαπίστωσαν ότι τα ποντίκια ελεύθερα μικροβίων εμφανίζουν συμπεριφορά που ομοιάζει με αυτισμό μετά τον αποικισμό της χλωρίδας τους με τη μικροχλωρίδα κοπράνων ατόμων με αυτισμό. Σε επίπεδο μικροβιακής ισορροπίας σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα άτομα με αυτισμό είχαν αφθονία των φύλων Clostridiaceae, Lactobacillales, Enterobacteriaceae και Bacteroides σε σύγκριση με την ομάδα τυπικής ανάπτυξης (Sharon, G.;et al., 2019).

Η βιβλιογραφία αναδεικνύει μικρότερη ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιόκοσμου ατόμων με ΔΦΑ. Ερευνητικά δεδομένα παρουσιάζουν σε μεγάλο βαθμό αλλοιωμένη εντερική μικροβιακή σύνθεση σε σχέση με νευροτυπικά άτομα, με κατά κύριο λόγο αφθονία των Bacteroidetes και μείωση των Bifidobacterium και των Firmicutes σε άτομα με ΔΦΑ (Lefter, R.; et al., 2021; Sivamaruthi, B.S.; et al., 2020). Σε αφθονία στα άτομα με ΔΦΑ βρίσκονται επίσης τα μικρόβια Aeromonas, Akkermansia muciniphila, Anaerophilum, Barnesiella intestinihominis, Clostridium, Dorea, Enterobacteriaceae, Faecalibacterium, Odirobacter, Parabacteroides Parasutterella, Prevotella, Roseburia, Pseudomonas και Turicibacter. Αντίστοιχα, σε μείωση στα άτομα με ΔΑΦ βρίσκονται τα βακτήρια Escherichia coli, Bifidobacterium, Fusobacterium, Oscillospira, Sporobacter, Streptococcus και Subdoligranulum (De Angelis, M.; et al., 2013). Η αφθονία του Faecalibacterium συσχετίζεται με την δυσλειτουργία της συστηματικής ανοσίας. Τα Bifidobacterium παράγουν γαλακτικό οξύ, περιορίζουν την ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων στο επιθήλιο και συνεπώς της φλεγμονής και ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Η μείωση τους φαίνεται μέσω μελετών ότι συμβάλει στην

παθογένεση της ΔΦΑ. Μια χαμηλότερη αφθονία *Akkermansia* σε παιδιά με ΔΦΑ σχετίζεται με μειωμένη εντερική διαπερατότητα σε παιδιά με ΔΦΑ (De Angelis, M.; et al., 2013).

Οι συγγραφείς προτείνουν ότι η ύπαρξη δυσβίωσης στα παιδιά με ΔΦΑ πιθανά επηρεάζει την νευροανάπτυξη και την σοβαρότητα της αυτιστικής συμπτωματολογίας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι ακόμα αμφιλεγόμενα μεταξύ των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί. Όσον αφορά στα *Bacteroidetes*, οι περισσότερες μελέτες εντόπισαν υψηλότερη αφθονία σε αυτιστικά παιδιά, ενώ άλλες ανέφεραν τα ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα. Για το φύλο *Firmicutes*, μερικές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερα ποσοστά ηλικίας σε παιδιά με ΔΦΑ, ενώ άλλες δεν δείχνουν διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων (Plaza-Díaz, J.; et al., 2019).

Οι μελέτες παρουσιάζουν διαφορές στην μικροβιακή σύνθεση μεταξύ ατόμων με ΔΦΑ όταν αυτά συγκρίνονται με υγιείς μάρτυρες. Ο Kang και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι η εντερική μικροχλωρίδα αυτιστικών ατόμων παρουσιάζει χαμηλότερη βιοποικιλότητα σε σχέση με τα άτομα τυπικής ανάπτυξης, αναδεικνύοντας χαμηλότερα επίπεδα *Prevotella* και *Coprococcus*. Διαπίστωσαν επίσης ότι η σημαντικά χαμηλότερη βιοποικιλότητα που βρέθηκε στα παιδιά με ΔΦΑ συσχετίζεται με τη σοβαρότητα των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (Kang DW.; et al., 2013). Αντίστοιχα ο De Angelis και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι το μικροβίωμα παιδιών με αυτισμό αυξημένη αφθονία των φύλων *Sarcina*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Clostridium* και *Barnesiella intestihominis* (De Angelis, M.; et al., 2013). Σε μια πρόσφατη συστηματική μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τον Iglesias-Vázquez και τους συνεργάτες του, διαπιστώθηκε ότι σε άτομα με ΔΦΑ το εντερικό μικροβίωμα είχε μεγαλύτερη αφθονία στα γένη *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* και *Firmicutes*, σε σχέση με το μικροβίωμα ατόμων τυπικής ανάπτυξης (Iglesias-vázquez, L.; et al., 2020).

Τα παιδιά με ΔΦΑ παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά *Clostridium* σε σύγκριση με άτομα τυπικής ανάπτυξης, η οποία έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της νόσου σύμφωνα με τη βαθμολογία *Childhood Autism Rating* (βαθμολογία CARs). Τα κλωστηρίδια μπορούν να παράγουν τοξίνες οι οποίες έχουν συνδεθεί με περισσότερες γαστρεντερικές ανωμαλίες, όπως τροφική δηλητηρίαση και διάρροια αλλά και μειωμένη συναπτική δραστηριότητα που σχετίζεται με διαταραγμένη κοινωνική συμπεριφορά που να συναντάται στον αυτισμό (Alshammari, M.K.; et al., 2020). Παρόμοια ευρήματα

παρουσίασε και ο Parracho με τους συνεργάτες του οι οποίοι ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης *Clostridium histolyticum* σε σχέση με τα παιδιά τυπικής ανάπτυξης (Parracho, H.M.R.T.; et al., 2005).

Σε μελέτη όπου εληφθησαν βιοψίες από το κατώτερο τμήμα του εντέρου, παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά *Sutterella* σε παιδιά με ΔΦΑ και απουσία αποικισμού της σε παιδιά τυπική ανάπτυξης (Williams, B.L.; et al., 2012)

Τέλος θα πρέπει να γίνει μια μικρή αναφορά και στους μύκητες σαν αίτια δυσβίωσης. Ο *Candida albicans* παράγει τοξίνες που πιθανώς σχετίζονται με την αυτιστικόμορφη συμπεριφορά και βρίσκεται σε αφθονία στο μικροβίωμα των παιδιών με ΔΦΑ. Σε άτομα με ΔΦΑ, η δυσβίωση ευοδώνει την αύξηση της *Candida*, η οποία εμποδίζει να ομαλοποιηθεί η τυπική μικροχλωρίδα (Kantarcioglu, A.S.; et al., 2016).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε πολλές μελέτες δεν ήταν δυνατό να προσδιορισθεί εάν οι διαφορές στην βιοποικιλότητα της μικροχλωρίδας του εντέρου σχετίζονται περισσότερο με τη δυσλειτουργία του εντέρου των παιδιών με ΔΑΦ ή στην ίδια την διάγνωση του αυτισμού. Πιθανή απάντηση σε αυτό το ερώτημα έρχεται να δώσει η μελέτη του Williams και των συνεργατών, σύμφωνα με την οποία η παραλλαγή στον εντερικό μικροβίωμα παιδιών με ΔΑΦ οφείλεται σε διακριτή σύνθεση του μικροβιώματος που σχετίζεται με την διάγνωση του αυτισμού. Σύμφωνα με τις βιοψίες εντέρου που πραγματοποιήθηκαν σε αυτή την μελέτη η εντερική χλωρίδα παιδιών με αυτισμό παρουσίασε αφθονία των *Bacteroidetes*, των *Firmicutes*, των *Proteobacteria* και της *Sutterella*, αποδεικνύοντας ότι οι διαφορές στο μικροβίωμα μεταξύ παιδιών με αυτισμό και παιδιών τυπικής ανάπτυξης είναι ανεξάρτητες από τη δυσλειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος (Wang, L.; et al., 2013). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι το εντερικό μικροβίωμα παιδιών με αυτισμό τροποποιείται εάν αυτά παρουσιάζουν ή όχι ΛΓΕΔ, αποδεικνύοντας ότι υπάρχουν μοναδικά μικροβιακά πρότυπα για παιδιά με ΔΦΑ και συνοσηρότητα ΛΓΕΔ.

Οι μικροβιακές ανισορροπίες μεταξύ των φύλων δεν είναι πάντα ίδιες μεταξύ ατόμων με ΔΦΑ ούτε υπάρχει κάποιο μικροβιοματικό πρότυπο που να σχετίζεται με την ΔΦΑ, πιθανά λόγω της υψηλής ποικιλομορφίας και της υψηλής μεταβλητότητας των ατόμων με ΔΦΑ, την έλλειψη ηλικιακής ομοιογένειας στις μελέτες, την χρήση φαρμακευτικής αγωγής, την διατροφή, την συνοσηρότητα και την σοβαρότητα των γαστρεντερικών συμπτωμάτων των ατόμων με ΔΦΑ.

## 9. Λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές–Άξονας ΜΕΕ-ΔΦΑ

Από την γέννηση ως την ενηλικίωση, το εντερικό μικροβίωμα, το γαστρεντερικό σύστημα και το νευρικό σύστημα αναπτύσσονται και λειτουργούν συμβιωτικά με στόχο την ομοιοστάση του οργανισμού. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου, του γαστρεντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος αντιπροσωπεύει ένα τριαδικό σύμπλεγμα ξεχωριστών οντοτήτων, καθεμία από τις οποίες επηρεάζει την άλλη μέσω πολλαπλών οδών σηματοδότησης (Son, JS.; et al., 2015). Οποιαδήποτε αλλαγή σε καθεμία από αυτές τις οντότητες ακολουθεί φυσιολογικές αντιδράσεις και αποστολή σημάτων στις άλλες δύο και σχετίζεται με εμφάνιση αρκετών συννοσηρών οργανικών και ψυχολογικών καταστάσεων. Ανάμεσα στις οργανικές συννοσηρές καταστάσεις συγκαταλέγονται και οι ΛΓΕΔ. Σημάδια διαταραγμένης αλληλεπίδρασης εγκεφάλου-εντέρου που σχετίζονται στενά με λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές (ΛΓΕΔ) εμφανίζονται συχνά σε παιδιά με αυτισμό (Luna, RA.; et al., 2016).

Οι Λειτουργικές Γαστρεντερικές Διαταραχές (ΛΓΕΔ) αποτελούν μια ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από χρόνια γαστρεντερικά συμπτώματα που παρουσιάζονται με επίμονο και επαναλαμβανόμενο μοτίβο απουσία αποδεδειγμένης παθολογίας, βιοχημικών ή δομικών αλλαγών στις συμβατικές εξετάσεις (Lewis et al., 2016). Παρατηρείται ποικιλομορφία στην γεωγραφική κατανομή τους ωστόσο οι διαταραχές αυτές παρουσιάζονται ανεξαρτήτως φύλου και εθνικότητας και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ατόμων. Τα πιο συχνά γαστρεντερικά συμπτώματα που παρατηρούνται στις βιβλιογραφικές μελέτες είναι το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η δυσκοιλιότητα, ο μετεωρισμός και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Lacy et al., 2016).

Οι ΛΓΕΔ είναι συχνές στα παιδιά και πρόσφατη μελέτη στον ελληνικό παιδικό πληθυσμό αναφέρει ότι το 23% των ελληνόπουλων παρουσιάζει οποιαδήποτε ΛΓΕΔ, την στιγμή που σε παγκόσμιο επίπεδο ο επιπολασμός τους ανέρχεται περίπου στο 30%. Η πιο συχνή ΛΓΕΔ στον ελληνικό παιδικό πληθυσμό είναι η δυσκοιλιότητα και ακολουθεί το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η αεροφαγία και το κοιλιακό άλγος (Bouziou et al., 2016).

Η κατηγοριοποίηση και η διάγνωση των ΛΓΕΔ βασίζεται στα κριτήρια της Ρώμης, με πιο πρόσφατο σύστημα κατηγοριοποίησης τα ROME-IV κριτήρια. Τα κριτήρια αυτή είναι βασισμένα σε γαστρεντερικά συμπτώματα (33 για τους ενήλικες και 20 για τον παιδικό πληθυσμό) και σημειώνεται ότι ένα άτομο μπορεί να φέρει ένα

μόνο σύμπτωμα ή συνδυασμό συμπτωμάτων από διαφορετικά μέρη του γαστρεντερικού σωλήνα (Drossman et al., 2022). Η τελευταία επικαιροποίηση δίνει βάση στην νευροβιολογία της συμπτωματολογίας και στον άξονα ΜΕΕ ενώ αναφέρει ξεκάθαρα ότι οι ΛΓΕΔ ορίζονται καλύτερα ως διαταραχές της αλληλεπίδρασης εντέρου-εγκεφάλου αναγνωρίζοντας τον ρόλο των ψυχολογικών πτυχών στη φυσιοπαθολογία των ΛΓΕΔ, καθώς πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών πάσχουν από συμπεριφορικές και συναισθηματικές συννοσηρότητες (Kraimi N; et al., 2024).

### **9.1 Αιτιολογία και παθοφυσιολογία των ΛΓΕΔ**

Η υποκείμενη αιτιολογία των ΛΓΕΔ παραμένει αόριστη, αρκετοί όμως ερευνητές ενοχοποιούν σαν κύριο παράγοντα εμφάνισης τους όπως προαναφέρθηκε την διαταραχή αλληλοεπίδρασης εντέρου-εγκεφάλου. Η ταξινόμηση των ΛΓΕΔ πραγματοποιείται με οποιοδήποτε συνδυασμό των παρακάτω παθοφυσιολογικών μηχανισμών: διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος, διαταραχή του άξονα ΥΥΕ και του ΚΝΣ, διαταραχή της κινητικότητας του εντέρου, διαταραγμένη ανοσολογική λειτουργία, αυξημένη εντερική διαπερατότητα, χαμηλού βαθμού ανοσολογική απάντηση, σπλαχνική υπερευαισθησία, διαταραχή στο εντερικό μικροβίωμα και διαταραχή στην λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (Sperber et al., 2021).

Ο εντερο-εγκεφαλικός άξονας και οι επιπτώσεις της ανισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας στις ΛΓΕΔ βρίσκονται στο επίκεντρο μελετών την τελευταία δεκαετία. Η ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας έχει σαφή συμμετοχή στις ΛΓΕΔ καθώς η αύξηση των επιβλαβών μικροβίων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εντερική κινητικότητα και μειωμένη παραγωγή ωφέλιμων μικροβίων. Σε μεταβολή της εντερικής κινητικότητας μπορεί να οδηγήσουν συγκεκριμένοι μικροβιακοί μεταβολίτες (πχ λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, χολικά οξέα) αλλά και ορισμένες δίαιτες που ενισχύουν την παραγωγή λιπαρών οξέων και των χολικών οξέων (Niesler, B.; et al., 2021).

Η σπλαχνική ευαισθησία μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην αντίληψη του πόνου στις ΛΓΕΔ και μελέτες αναδεικνύουν ότι η σπλαχνική ευαισθησία μπορεί να μεταφερθεί από ζωικά μοντέλα με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου σε ζωικά μοντέλα ελεύθερα μικροβίων (Koenig, J.E.; et al., 2011). Το τοίχωμα του εντέρου χρησιμεύει σαν φράγμα κατά των λοιμώξεων, διευκολύνει την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και ενισχύει την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων. Η βλάβη του φραγμού του εντερικού

τοιχώματος και η αυξημένη διαπερατότητα του έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ΛΓΕΔ απευθείας μέσω του μικροβιώματος λόγω υπερανάπτυξης επιβλαβών μικροβίων και εικόνας φλεγμονής (Pärtty, A.; et al., 2015). Ένα ποσοστό 36,7% ατόμων με ΔΦΑ παρουσιάζουν αυξημένη εντερική διαπερατότητα ενώ επίσης υψηλό ποσοστό εντερικής διαπερατότητας παρουσιάζουν και οι άμεσοι συγγενείς το (21%) de Magistris et al., 2010).

Το ΕΝΣ το οποίο αποτελείται από εντερικά υποβλεννογόνια και μυεντερικά πλέγματα, λειτουργεί ανεξάρτητα από το ΚΝΣ και ρυθμίζει την πέψη και την απορροφητική ικανότητα του εντέρου. Το ΕΝΣ συνδέεται με το ΚΝΣ και την εντερική μικροχλωρίδα για να σχηματίσουν τον αμφίδρομο άξονα μικροβιώματος-εγκεφάλου-εντέρου, ο οποίος στα άτομα με αυτισμό είναι επηρεασμένος και μπορεί να δημιουργήσει συναισθηματικές και συμπεριφορικές διαταραχές στα άτομα με ΔΑΦ. Οι ΛΓΕΔ που προκαλούνται από την δυσλειτουργία του ΕΝΣ επηρεάζουν την γαστρεντερική λειτουργία και υπάρχουν μελέτες που τις εμπλέκουν γνωστικές διαταραχές και διαταραχές της διάθεσης (Li JH; et al., 2020). Σημαντικό ρόλο στην επίταση των συμπτωμάτων του αυτισμού διαδραματίζει η δυσβίωση λόγω της φλεγμονής του εντερικού σωλήνα και της ανοσιακής διαταραχής που προκαλεί καθώς και το σύνδρομο της εντερικής διαπερατότητας κατά το οποίο οι τοξίνες επιβλαβών μικροβίων διαπερνούν τον τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και οδηγούν σε νευροφλεγμονή με απόρροια συμπεριφορικές δυσκολίες (Dargenio et al., 2023).

Οι ψυχοκοινωνικές και ψυχολογικές συνιστώσες συγκαταλέγονται μεταξύ των βασικών παραγόντων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των ΛΓΕΔ με το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο των ΛΓΕΔ να υποστηρίζει ότι τα βιολογικά, κοινωνικά, συμπεριφορικά και συναισθηματικά χαρακτηριστικά του ατόμου επηρεάζουν τις ΛΓΕΔ μέσω της μεταξύ των αλληλεπίδρασης (Van Oudenhove et al., 2013). Άλλες καταστάσεις που συνδέονται με την εμφάνιση των ΛΓΕΔ αποτελούν τα συμβάματα κατά την πρώιμη ζωή όπως το στρες που σχετίζεται με αυξημένη εντερική κινητικότητα, παραγωγή κορτιζόλης σαν απόκριση στα στρεσογόνα γεγονότα και διαταραχή του μικροβιώματος (O'Mahony et al., 2011). Στους ψυχολογικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση ΛΓΕΔ περιλαμβάνονται η παραμέληση και οποιαδήποτε μορφή κακοποίησης ενώ στους περιβαλλοντικούς παράγοντες αναφέρονται το χαμηλό κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο, οι διαταραχές των

βιολογικών αναγκών όπως η σίτιση και ο ύπνος, η απουσία υποστηρικτικού περιβάλλοντος κ.α. (Helgeland et al., 2010).

Ο επιπολασμός των ΛΓΕΔ μεταξύ παιδιών με ΔΦΑ κυμαίνεται μεταξύ μελετών σε ποσοστό 9%-91% με ποιο κοινά συμπτώματα την δυσκοιλιότητα, την διάρροια, την σπλαχνική υπερευαισθησία, την γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, τον μετεωρισμό κ.α. Ο άξονας ΜΕΕ συχνά διαταραγμένος στα άτομα με ΔΦΑ λόγω αλλοιωμένης κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, διαταραχής του ανοσιακού συστήματος, διαταραγμένου εντερικού μικροβιώματος και διαταραχής του νευροενδοκρινικού συστήματος (Al-Beltagi et al., 2023).

## **10. Η διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος σαν δυνητική θεραπευτική προοπτική σε παιδιά με ΔΦΑ.**

Η μελέτη του άξονα μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος παρέχει ελπίδα για τη βελτίωση των αυτιστικών συμπεριφορών καθώς και των συννοσηρών καταστάσεων που σχετίζονται με την ΔΦΑ (πχ ΛΓΕΔ) μέσω της χειραγώγησης του μικροβιώματος του εντέρου. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα αλλά και κλινικές μελέτες αναδεικνύουν αλλαγές σε νευροβιολογικό και συμπεριφορικό επίπεδο μετά την εφαρμογή παρεμβάσεων που τροποποιούν το εντερικό μικροβίωμα. Η αποκατάσταση του μικροβιώματος σε ζωικά μοντέλα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές θα μπορούσε να αποτελέσει νέα θεραπευτική οδό για μια σειρά ασθενειών. Κατά την παρούσα φάση, τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις διαταραχής μικροβιώματος περιλαμβάνουν την χρήση προβιοτικών, διατροφικών παρεμβάσεων, την χρήση αντιβιοτικών και σαν ύστατη λύση, εφόσον όλα τα προηγούμενα έχουν αποτύχει, την μεταμόσχευση κοπράνων από υγιή δότη (Wei et al., 2021)

### **10.1 Προβιοτικά**

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που η κατανάλωση τους παρέχει όφελος προάγοντας την συνολική υγεία. Μερικά από τα οφέλη τους είναι η ενίσχυση της ανοσίας και η βελτίωση της υγείας του εντέρου καθώς ενισχύουν τον εντερικό φραγμό, ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση, διεγείρουν την σύνθεση νευροδιαβιβαστών, μειώνουν την φλεγμονή, αυξάνουν την παραγωγή βλέννας και ρυθμίζουν τους μικροβιακούς πληθυσμούς προωθώντας την ανάπτυξη ωφέλιμων μικροβίων και μειώνοντας την υπερανάπτυξη παθογόνων μικροβίων (Sherwin, E.; et al., 2016). Η αποκατάσταση μιας διαταραγμένης μικροβιακής χλωρίδας μετά από την χρήση

προβιοτικών μπορεί να συνεισφέρει σε βελτίωση και σε ανακούφιση της εκάστοτε συμπτωματολογίας και προώθηση της συνολικής υγείας του εντέρου (Aragon et al., 2010).

Τα προβιοτικά ενδείκνυνται επικουρικά στην θεραπεία ποικίλων ιατρικών καταστάσεων και είναι καλά ανεκτά από τον ανθρώπινο οργανισμό. Ωστόσο αντενδείκνυνται σε ορισμένες παθήσεις όπως η ανοσοκαταστολή και το σύνδρομο βραχέος εντέρου (Snydman DR.;2008).

Επειδή τα προβιοτικά έχουν την ικανότητα να μειώσουν τη φλεγμονή του εντέρου και να βελτιώσουν τα γαστρεντερικά συμπτώματα, έχει δημιουργηθεί η υπόθεση ότι θα μπορούν να μειώσουν την νευροφλεγμονή και να οδηγήσουν σε βελτίωση των συμπεριφορικών δυσκολιών παιδιών με ΔΦΑ (Navarro, F.; et al, 2015).

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προβιοτικά σε μελέτες αλλά και στην καθημερινή πράξη είναι τα *Bifidobacterium* και οι *Lactobacillus* καθότι η αύξηση τους συσχετίζεται με διάφορες αναπτυξιακές και νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Fond, G.; et al, 2015). Πολύμηνη χρήση τους σε παιδιά με αυτισμό είχε ως αποτέλεσμα την ομαλοποίηση της αναλογίας αναλογία *Bacteroidetes/Firmicutes*, αύξηση των *Bifidobacterium* και *Desulfovibrio* στα κόπρανα αυτιστικών παιδιών, μείωση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης όγκων και μετατόπιση των μικροβιακών αναλογιών του εντέρου (Grossi, E.; 2015). Πολύ σημαντική πολυετής μελέτη απέδειξε ότι η χρήση προβιοτικού από την κυοφορούσα μητέρα καθόλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης (στέλεχος λακτοβάκιλου), είχε σαν αποτέλεσμα τα παιδιά τους να παρουσιάζουν χαμηλό ρίσκο για εμφάνιση ΔΦΑ (Pärtty et al., 2015).

Υπάρχουν επίσης μελέτες που πιθανά συσχετίζουν την χρήση προβιοτικών με ενίσχυση της ικανότητας των παιδιών να εκτελούν εντολές ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τεκμηρίωση (Kałuzna-Czaplinska, J.; et al., 2012). Ένα σημαντικό όφελος από την χρήση προβιοτικών είναι η βελτίωση των συννοσηρών λειτουργικών γαστρεντερικών διαταραχών που παρατηρούνται στα παιδιά με αυτισμό (De Angelis, M.; et al, 2015). Άλλες μελέτες συσχετίζουν την χρήση τους με αυξημένη παραγωγή ωκυτοκίνης από την οπίσθια υπόφυση, η οποία σχετίζεται με βελτίωση των κοινωνικών συμπεριφορών (Dinan, T.G.; et al, 2017).

Η χορήγηση του *Bifidobacterium* σε ζωικά μοντέλα οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης λιπαρών οξέων η οποία ενισχύει την νευρογένεση, την διαβίβαση

νευρικών σημάτων, ενισχύει την μάθηση και την μνήμη και προλαμβάνει το οξειδωτικό στρες (Liu, X.; et al., 2015). Η χορήγηση του *Lactobacillus rhamnosus* σε ζωικά μοντέλα μείωσε τα επίπεδα κορτιζόλης με συνεπακόλουθη βελτίωση της εικόνας κατάθλιψης και μείωση των επιπέδων άγχους. Παρόμοια ευρήματα ανέδειξε και ο Hsiao και οι συνεργάτες του, όταν μετά από χορήγηση προβιοτικών κατάφεραν να αντιμετωπίσουν την εντερική διαπερατότητα και να βελτιώσουν τα αυτιστικόμορφα χαρακτηριστικά (Hsiao, E.Y.; et al, 2013).

## **10.2 Πρεβιοτικά**

Τα πρεβιοτικά είναι μη εύπεπτοι ολιγοσακχαρίτες τα οποία χρησιμοποιούνται επιλεκτικά από τα ωφέλιμα μικρόβια του παχέος εντέρου. Η βακτηριακή ζύμωση τους από την εντερική χλωρίδα παράγει λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που έχουν δράση στο ΚΝΣ και συνολικά ευεγερτικά οφέλη για την υγεία. Οι μεταβολίτες της ζύμωσης των πρεβιοτικών παρουσιάζουν επίσης αντιφλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικές ικανότητες. Η ζύμωση τους επηρεάζει το μικροβίωμα του εντέρου, οδηγεί σε μείωση του pH, μειώνει την παραγωγή επιβλαβών μικροβίων και προάγει την παραγωγή ωφέλιμων μικροβίων όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* (Guarino et al., 2020). Σε in vitro μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα πρεβιοτικά μπορούν ρυθμίζοντας την εντερική χλωρίδα να οδηγήσουν σε ανακούφιση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (Fattorusso, A.; et al., 2019).

## **10.3 Μεταμόσχευση μικροβιώματος κοπράνων (FMT)**

Η μεταμόσχευση κοπράνων τροποποιεί την σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου με μεταμόσχευση-μεταφορά κοπράνων από έναν υγιή δότη σε άτομα με σοβαρή δυσβίωση. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται η μεταφορά εκατοντάδων μικροβιακών στελεχών από έντερο σε κατάσταση ευβίωσης. Η διαδικασία επιλέγεται όταν όλα τα υπόλοιπα πρωτόκολλα έχουν αποτύχει (Mohajeri, M.H.; et al, 2018). Στόχος της μεταμόσχευσης είναι η αποκατάσταση της ισορροπίας του μικροβιόκοσμου. Στην παρούσα φάση αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία σε υποτροποιάζουσα λοίμωξη από *Clostridium difficile* με βελτίωση της συνολικής υγείας του εντέρου και βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης ενώ ταυτόχρονα δίνει υποσχόμενα αποτελέσματα στις ΛΓΕΔ που είναι κοινή συνοσηρότητα στις ΔΦΑ (Skosnik, P.D.; et al, 2016 ; Ianiri et al., 2019). Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της FMT είναι ο πυρετός, η διάρροια, ο μετεωρισμός και πιο σπάνια η λοίμωξη από παθογόνους παράγοντες του δότη (Wang S et al., 2016).

#### **10.4 Θεραπεία μεταφοράς μικροβιώματος (MTT)**

Η Θεραπεία μεταφοράς μικροβιώματος αποτελεί τροποποιημένο πρωτόκολλο της FMT και περιλαμβάνει την χορήγηση του αντιβιοτικού βανκομυκίνη για 14 ημέρες, πλύση του εντέρου και χορήγηση υψηλής αρχικής δόσης τυποποιημένου ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος (SHGM) για 7-8 ημέρες. Σε άτομα με αυτισμό η MTT οδήγησε σε σαφή μείωση των γαστρεντερικών τους προβλημάτων κατά 80%, βελτίωση του διαταραγμένου μικροβιώματος αλλά και βελτίωση των συμπεριφορικών τους δυσκολιών. Κύρια παρενέργεια της MTT ήταν η αφθονία σε βακτήρια όπως τα γένη *Bifidobacterium*, *Prevotella* και *Desulfovibrio* (Kang, D.W.; 2013).

#### **10.5 Αντιβιοτικά**

Τα αντιβιοτικά, γνωστά και ως αντιμικροβιακά φάρμακα, είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να εξολοθρεύσουν τα παθογόνα βακτήρια ή να αναστέλλουν την ανάπτυξή τους, με σκοπό τη θεραπεία των λοιμώξεων. Η χρήση τους δεν είναι ακίνδυνη καθώς έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στο εντερικό μικροβίωμα, αλλάζοντας την σύνθεση του, επηρεάζονται της ανοσολογική απόκριση και οδηγώντας σε νευρολογικές βλάβες. Μελέτες συνδέουν την χρήση αντιβιοτικών με γαστρεντερικές, ανοσολογικές και νευροαναπτυξιακές δυσκολίες (Hu, Y.; et al., 2010). Η δυσβίωση του εντέρου που προκαλείται από αντιβιοτικά μπορεί να προκαλέσει υποτροπιάζουσες λοιμώξεις που προκαλούνται από *Clostridioides difficile*. Η χρήση βανκομυκίνης σε λοίμωξη από *Clostridiaceae* σε παιδιά με ΔΦΑ οδηγεί σε βελτίωση των αυτιστικών συμπτωμάτων, κατάσταση που υποδηλώνει σύνδεση μεταξύ του βακτηρίου και την αυτιστικής συμπεριφοράς. η βανκομυκίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει ωφέλιμη επίδραση στην εντερική μικροχλωρίδα μέσω της αύξησης του αριθμού των στελεχών *Akkermansia*. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η βελτίωση της συμπτωματολογίας διήρκεσε όσο υπήρχε συστηματική χορήγηση της βανκομυκίνης (De Angelis, M.; et al., 2013).

#### **10.6 Διατροφή**

Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος. Μια ισορροπημένη διατροφή, όπως η μεσογειακή, έχει συνδυαστεί με ευβίωση και με αφθονία σε βακτήρια που παράγουν λιπαρά οξέα ή βακτήρια όπως η

Prevotella και έχει προστατευτικό ρόλο έναντι αρκετών νοσημάτων. Η πλειοψηφία παιδιών με ΔΦΑ καταναλώνουν μικρότερες ποσότητες (ή τις αποκλείουν τελείως) από φρούτα, λαχανικά και πρωτεΐνες και συνεπώς λαμβάνουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμινών, φυτικών ινών και ιχνοστοιχείων. Επίσης, τα παιδιά με ΔΦΑ παρουσιάζουν τροφική επιλεκτικότητα ή έχουν έντονες αισθητηριακές δυσκολίες που περιορίζουν την πρόσληψη κατηγοριών τροφίμων (Guasch-Ferré et al., 2021).

Έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορες δίαιτες με σκοπό την τροποποίηση του μικροβιώματος και την βελτίωση της ΔΦΑ συμπτωματολογίας. Οι κετογονικές δίαιτες (υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά) έχουν κάποιες θετικές επιδράσεις στα συμπτώματα της ΔΦΑ, όταν αυτή συνδυάζεται με νευρολογικές συνδρομές όπως η επιληψία (Sivamaruthi, B.S.; et al.,2020). Διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες σχετίζεται με χαμηλή ανοσολογική απάντηση και χαμηλά επίπεδα φλεγμονής ενώ δίαιτα πτωχή σε φυτικές ίνες οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας (Daïen et al., 2017). Δίαιτα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα πιθανά βελτιώνει τις κοινωνικές δυσκολίες παιδιών με ΔΦΑ (Ooi, Y.P.; et al.,2015). Δίαιτες ελεύθερες γλουτένης και καζεΐνης δείχνουν να έχουν ευεγερτική δράση στα παιδιά με ΔΦΑ επηρεάζοντας θετικά τις κοινωνικές και γνωστικές τους δυσκολίες ωστόσο παρουσιάζει αρκετές παρενέργειες όπως μειωμένη οστική πυκνότητα λόγω ανεπάρκειας ασβεστίου (Sivamaruthi, B.S.; et al.,2020).

## **11. Συμπεράσματα**

Η εξερεύνηση του άξονα ΜΕΕ και η συσχέτιση του με την ΔΦΑ έχει αναδειχθεί ως μια καθοριστική περιοχή έρευνα που διαπλέκει διάφορες επιστήμες, συμπεριλαμβανομένων της νευροεπιστήμης, της μικροβιολογίας και της ψυχολογίας. Ο άξονας ΜΕΕ αντιπροσωπεύει ένα πολύπλοκο δίκτυο επικοινωνίας μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος, του γαστρεντερικού συστήματος και του εγκεφάλου, επηρεάζοντας σημαντικά διάφορες φυσιολογικές και ψυχολογικές διαδικασίες. Η περίπλοκη αλληλεπίδραση εντός αυτού του άξονα υποδηλώνει ότι οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να έχουν βαθιές επιπτώσεις στην νευροανάπτυξη και στην συμπεριφορά, ιδίως ε άτομα με αυτισμό.

Η έρευνα έχει τονίσει όλο και περισσότερο τον ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στην ρύθμιση των φλεγμονωδών αντιδράσεων, της παραγωγής νευροδιαβιβαστών και των μεταβολικών οδών, οι οποίες είναι καθοριστικές στο πλαίσιο της ΔΦΑ. Μελέτες δείχνουν ότι τα άτομα με αυτισμό συχνά παρουσιάζουν λειτουργικά

γαστρεντερικά ενοχλήματα και συμπτώματα, τα οποία μπορεί να συνδέονται με ανισορροπίες στην σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου (δυσβίωση). Αυτή η δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα, γνωστή και ως «σύνδρομο εντερικής διαπερατότητας», η οποία μπορεί να διευκολύνει την μεταφορά επιβλαβών ουσιών στην κυκλοφορία του αίματος, ενδεχομένων επιδεινώνοντας την νευροφλεγμονή και επηρεάζοντας την λειτουργία του εγκεφάλου.

Επιπλέον, μια καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι διατροφικές παρεμβάσεις, τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά μπορούν να ρυθμίσουν το μικροβίωμα, μπορεί να ανοίξει τον δρόμο για καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα μετριάσουν ορισμένα από τα συμπεριφορικά συμπτώματα που σχετίζονται με τον αυτισμό.

Παρά τα υποσχόμενα ευρήματα, είναι σημαντικό να προσεγγίσουμε τον άξονα ΜΕΕ με προσοχή, αναγνωρίζοντας την ανάγκη για αξιόπιστες κλινικές μελέτες και δοκιμές προκειμένου να καθοριστούν αιτιολογικές σχέσεις και θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

## 12. Βιβλιογραφία

- Abdel-Haq, R.; Schlachetzki, J.C.M.; Glass, C.K.; Mazmanian, S.K. Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. *J. Exp. Med.* **2019**, 216, 41–59.
- Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet.* **2008**;9(5):341–55. <https://doi.org/10.1038/nrg2346>.
- Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: a metaanalysis. *Pediatrics* **2018**;142:e20180134.
- Aguirre, A.M.; Yalcinkaya, N.; Wu, Q.; Swennes, A.; Tessier, M.E.; Roberts, P.; Miyajima, F.; Savidge, T.; Sorg, J.A. Bile acid independent protection against *Clostridioides difficile* infection. *PLoS Pathog.* **2021**, 17, e1010015.
- Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities. *World J Clin Pediatr.* **2021** May 9;10(3):15-28. doi: 10.5409/wjcp.v10.i3.15. PMID: 33972922; PMCID: PMC8085719.
- Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R, Alhawamdeh R. Role of gastrointestinal health in managing children with autism spectrum disorder. *World J Clin Pediatr.* **2023** Sep 9;12(4):171-196. doi: 10.5409/wjcp.v12.i4.171. PMID: 37753490; PMCID: PMC10518744.
- Alshammari, M.K.; AlKhulaifi, M.M.; Al Farraj, D.A.; Somily, A.M.; Albarrag, A.M. Incidence of *Clostridium perfringens* and its toxin genes in the gut of children with autism spectrum disorder. *Anaerobe* **2020**, 61, 102114.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). **2013** Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Aragon G, Graham DB, Borum M, Doman DB. Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* **2010**; 6: 39–44.
- Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. et al. (2015) Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17, 852 doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012

- Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med* **2015**
- Bojovic, K.; Ignjatovic, Đ. d. ica; Sokovic Bajic, S.; Vojnovic Milutinovic, D.; Tomic, M.; Golic, N.; Tolinacki, M. Gut Microbiota Dysbiosis Associated With Altered Production of Short Chain Fatty Acids in Children With Neurodevelopmental Disorders. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2020**, 10, 502340.
- Bonaz, B.; Bazin, T.; Pellissier, S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front. Neurosci.* **2018**, 12, 49.
- Bouziou, I.; Chouliaras, G.; Chrousos, G.; Roma, E.; Gemou-Engesaeth, V. Functional gastrointestinal disorders in Greek Children based on ROME III criteria: Identifying the child at risk. *Neurogastroenterology & Motility* **2016** 10.1111/nmo.12951
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., et al. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 158r–263r. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759
- Brown, D.G.; Soto, R.; Yandamuri, S.; Stone, C.; Dickey, L.; Gomes-Neto, J.C.; Pastuzyn, E.D.; Bell, R.; Petersen, C.; Buhrke, K.; et al. The microbiota protects from viral-induced neurologic damage through microglia-intrinsic TLR signaling. *eLife* **2019**, 8, e47117.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* **2015** Apr-Jun;28(2):203-209. PMID: 25830558; PMCID: PMC4367209.
- Carlessi A.S., Borba L.A., Zugno A.I., Quevedo J., Réus G.Z. Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *Eur. J. Neurosci.* **2021**;53:222–235. doi: 10.1111/ejn.14631.
- Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G, et al.. The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cell Mol Life Sci* (2022) 79:1–15. doi: 10.1007/s00018-021-04060-w
- Chen H., Nwe P.-K., Yang Y., Rosen C.E., Bielecka A.A., Kuchroo M., Cline G.W., Kruse A.C., Ring A.M., Crawford J.M., et al. A Forward Chemical Genetic Screen

- Reveals Gut Microbiota Metabolites That Modulate Host Physiology. *Cell*. **2019**;177:1217–1231.e18. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.036.
- Chrousos, G. P., & Pervanidou, P. (2014). Stress and Endocrine Physiology. Reference Module in Biomedical Research. *Elsevier Inc.* <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.03751-X>
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O’Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* **2012**;488:178-84. doi: 10.1038/nature11319.
- Clarke SF, Murphy EF, O’Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al.. Exercise and Associated Dietary Extremes Impact on Gut Microbial Diversity. *Gut* (2014) 63:1913–20. 10.1136/gutjnl-2013-306541
- Collins, S.M.; Surette, M.; Bercik, P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, 10, 735–742.
- Cryan, J.F.; Dinan, T.G. Mind-Altering Microorganisms: The Impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* **2012**, 13, 701–712
- Cryan JF, O’riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al.. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* (2019) 99:1877–2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018
- Cryan, J.F.; O’Riordan, K.J.; Cowan, C.S.M.; Sandhu, K.V.; Bastiaanssen, T.F.S.; Boehme, M.; Codagnone, M.G.; Cusotto, S.; Fulling, C.; Golubeva, A.V.; et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* **2019**, 99, 1877–2013.
- Daïen, C.I.; Pinget, G.V.; Tan, J.K.; Macia, L. Detrimental Impact of Microbiota-Accessible Carbohydrate-Deprived Diet on Gut and Immune Homeostasis: An Overview. *Front. Immunol.* **2017**, 8, 548.
- D’Argenio, V. The Prenatal Microbiome: A New Player for Human Health. *High-Throughput* **2018**, 7, 38.
- Dargenio VN, Dargenio C, Castellaneta S, De Giacomo A, Laguardia M, Schettini F, Francavilla R, Cristofori F. Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota-Gut-Brain Axis: Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Nutrients.* **2023**;15

- De Angelis, M.; Piccolo, M.; Vannini, L.; Siragusa, S.; De Giacomo, A.; Serrazanetti, D.I.; Cristofori, F.; Guerzoni, M.E.; Gobbetti, M.; Francavilla, R. Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e76993.
- De Angelis, M.; Piccolo, M.; Vannini, L.; Siragusa, S.; De Giacomo, A.; Serrazanetti, D.I.; Cristofori, F.; Guerzoni, M.E.; Gobbetti, M.; Francavilla, R. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e76993.
- De Angelis, M.; Francavilla, R.; Piccolo, M.; De Giacomo, A.; Gobbetti, M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes* **2015**, *6*, 207–213.
- D'Eufemia, P.; Celli, M.; Finocchiaro, R.; Pacifico, L.; Viozzi, L.; Zaccagnini, M.; Cardi, E.; Giardini, O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **1996**, *85*, 1076–1079.
- de Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., et al. (2010). Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* *51*, 418–424. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5
- de Theije CG, Wu J, da Silva SL, Kamphuis PJ, Garssen J, Korte SM, Kraneveld AD. Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *Eur J Pharmacol.* **2011** Sep;668 Suppl 1:S70-80. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.013. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21810417.
- de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* **2013**;131(2):e550–e558.
- Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J. Physiol.* **2017**, *595*, 489–503.
- Drossman DA, Tack J. Rome Foundation Clinical Diagnostic Criteria for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* **2022** Mar;162(3):675-679. doi: 10.1053/j.gastro.2021.11.019. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34808139.

- Eckburg, P.B.; Bik, E.M.; Bernstein, C.N.; Purdom, E.; Dethlefsen, L.; Sargent, M.; Relman, D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* **2005**, 308, 1635–1638.
- Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., Broglia, D., Brondino, N., Barale, F., et al. (2010). Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci. Lett.* 471, 162–165. doi: 10.1016/j.neulet.2010.01.033
- Fattorusso, A.; Di Genova, L.; Dell’Isola, G.B.; Mencaroni, E.; Esposito, S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients* **2019**, 11, 521.
- Flores-Burgess A., Millón C., Gago B., García-Durán L., Cantero-García N., Puigcerver A., Narváez J.A., Fuxe K., Santín L., Díaz-Cabiale Z. Galanin (1-15) Enhances the Behavioral Effects of Fluoxetine in the Olfactory Bulbectomy Rat, Suggesting a New Augmentation Strategy in Depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2021**;25:307–318. doi: 10.1093/ijnp/pyab089.
- Fobofou, S.A.; Savidge, T. Microbial metabolites: Cause or consequence in gastrointestinal disease? *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* **2022**, 322, G535–G552.
- Fond, G.; Boukouaci, W.; Chevalier, G.; Regnault, A.; Eberl, G.; Hamdani, N.; Dickerson, F.; Macgregor, A.; Boyer, L.; Dargel, A.; et al. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol. Biol. (Paris)* **2015**, 63, 35–42.
- Foster, J.A.; McVey Neufeld, K.-A. Gut–brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* **2013**, 36, 305–312.
- Fulceri F, Morelli M, Santocchi E, Cena H, Del Bianco T, Narzisi A, Calderoni S, Muratori F. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Dig Liver Dis.* **2016** Mar;48(3):248-54. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.026. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26748423.
- Fung, T.C.; Olson, C.A.; Hsiao, E.Y. Interactions between the Microbiota, Immune and Nervous Systems in Health and Disease. *Nat. Neurosci.* **2017**, 20, 145–155.
- Ghezzi, L.; Cantoni, C.; Rotondo, E.; Galimberti, D. The Gut Microbiome–Brain Crosstalk in Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines* **2022**, 10, 1486.

- Giri, R.; Hoedt, E.C.; Khushi, S.; Salim, A.A.; Bergot, A.-S.; Schreiber, V.; Thomas, R.; McGuckin, M.A.; Florin, T.H.; Morrison, M.; et al. Secreted NF- $\kappa$ B suppressive microbial metabolites modulate gut inflammation. *Cell Rep.* **2022**, 39, 110646.
- Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F., and Dinan, T. G. (2011). Brain gut-microbe communication in health and disease. *Front. Physiol.* 2:94. doi: 10.3389/fphys.2011.00094
- Grossi, E.; Melli, S.; Dunca, D.; Terruzzi, V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Med. Case Rep.* **2016**, 4, 4.
- Guarino MPL, Altomare A, Emerenziani S, Di Rosa C, Ribolsi M, Balestrieri P, Iovino P, Rocchi G, Cicala M. Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients.* **2020** Apr 9;12(4):1037. doi: 10.3390/nu12041037. PMID: 32283802; PMCID: PMC7231265.
- Guasch-Ferré, M.; Willett, W.C. The Mediterranean diet and health: A comprehensive overview. *J. Intern. Med.* **2021**, 290, 549–566.
- Halfon N, Kuo AA. What DSM-5 could mean to children with autism and their families. *JAMA Pediatr* **2013**;167:608-13.
- Helgeland H., L. Sandvik, K.S. Mathiesen, *et al.* Childhood predictors of recurrent abdominal pain in adolescence: a 13-year population-based prospective study. *J Psychosom Res*, 68 (2010), pp. 359-367
- Hillman, E. T., Lu, H., Yao, T. & Nakatsu, C. H. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ.* 32, 300–313 (2017).
- Hrcir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms.* **2022** Mar 7;10(3):578. doi: 10.3390/microorganisms10030578. PMID: 35336153; PMCID: PMC8954387.
- HuY, Zhang M, Tian N, et al. The antibiotic clofoctol suppresses glioma stem cell proliferation by activating KLF13. *J Clin Invest.* **2019**;129(8):3072–3085.
- Hsiao, E.Y.; McBride, S.W.; Hsien, S.; Sharon, G.; Hyde, E.R.; McCue, T.; Codelli, J.A.; Chow, J.; Reisman, S.E.; Petrosino, J.F.; et al. Microbiota modulate behavioral

- and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* **2013**, 155, 1451–1463.
- Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2019**; 50: 240–8
- Iglesias-vázquez, L.; Riba, G.V.G.; Arija, V.; Canals, J. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* **2020**, 12, 792.
- Johnson, K.V.A.; Burnet, P.W.J. Opposing effects of antibiotics and germ-free status on neuropeptide systems involved in social behaviour and pain regulation. *BMC Neurosci.* **2020**, 21, 32
- Kałuzna-Czaplinska, J.; Błaszczuk, S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition* **2012**, 28, 124–126.
- Kang, D.W.; Park, J.G.; Ilhan, Z.E.; Wallstrom, G.; LaBaer, J.; Adams, J.B.; Krajmalnik-Brown, R. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS ONE* **2013**, 8, e68322.
- Kang, D.W.; Adams, J.B.; Gregory, A.C.; Borody, T.; Chittick, L.; Fasano, A.; Khoruts, A.; Geis, E.; Maldonado, J.; McDonough-Means, S.; Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* **2017**, 5, 10.
- Kantarcioglu, A.S.; Kiraz, N.; Aydin, A. Microbiota-Gut-Brain Axis: Yeast Species Isolated from Stool Samples of Children with Suspected or Diagnosed Autism Spectrum Disorders and In Vitro Susceptibility Against Nystatin and Fluconazole. *Mycopathologia* **2016**, 181, 1–7.
- Kaur, S., Sharma, P., Mayer, M.J. *et al.* Beneficial effects of GABA-producing potential probiotic *Limosilactobacillus fermentum* L18 of human origin on intestinal permeability and human gut microbiota. *Microb Cell Fact* **22**, 256 (2023).  
<https://doi.org/10.1186/s12934-023-02264-2>
- Keita, Å.v.; Söderholm, J.D. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol. Motil.* **2010**, 22, 718–733.

- Kesavelu D, Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Ther Adv Infect Dis.* **2023** Feb 24;10:20499361231154443. doi: 10.1177/20499361231154443. PMID: 36860273; PMCID: PMC9969474.
- Koenig, J.E.; Spor, A.; Scalfone, N.; Fricker, A.D.; Stombaugh, J.; Knight, R.; Angenent, L.T.; Ley, R.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 4578–4585.
- Kraimi N, Ross T, Pujo J, De Palma G. *The gut microbiome in disorders of gut-brain interaction.* *Gut Microbes.* **2024** Jan-Dec;16(1):2360233. doi: 10.1080/19490976.2024.2360233. Epub **2024** Jul 1. PMID: 38949979; PMCID: PMC11218806.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* **2016**;150(6):1393-407. e5
- Laterza L., Rizzatti G., Gaetani E., Chiusolo P., Gasbarrini A. The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* **2016**;8:e2016025. doi: 10.4084/mjhid.2016.025.
- Lee, M.; Chang, E.B. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the microbiome— Searching the crime scene for clues. *Gastroenterology* **2021**, 160, 524–537.
- Leeuwendaal, N.K.; Cryan, J.F.; Schellekens, H. Gut Peptides and the Microbiome: Focus on Ghrelin. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* **2021**, 28, 243–252.
- Lefter, R.; Ciobica, A.; Timofte, D.; Stanciu, C.; Trifan, A. A descriptive review on the prevalence of gastrointestinal disturbances and their multiple associations in autism spectrum disorder. *Medicina* **2020**, 56, 11.
- Lewis, M.L.; Palsson, O.S.; Whitehead, W.E.; van Tilburg, M.A. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J. Pediatr.* **2016**, 177, 39–43.e3.
- Li, J.; Jia, H.; Cai, X.; Zhong, H.; Feng, Q.; Sunagawa, S.; Arumugam, M.; Kultima, J.R.; Prifti, E.; Nielsen, T.; et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.* **2014**, 32, 834–841

- Li JH, Duan R, Li L, Wood JD, Wang XY, Shu Y, Wang GD. [Unique characteristics of "the second brain" - The enteric nervous system]. *Sheng Li Xue Bao*. **2020** Jun 25;72(3):382-390. Chinese. PMID: 32572435.
- Li Q, Han Y, Dy ABC and Hagerman RJ (2017) The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 11:120. doi: 10.3389/fncel.2017.00120
- Liu, L.; Huh, J.R.; Shah, K. Microbiota and the Gut-Brain-Axis: Implications for New Therapeutic Design in the CNS. *EBioMedicine* **2022**, 77, 103908.
- Liu, X.; Cao, S.; Zhang, X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 7885–7895.
- Lin, X.; Liu, Y.; Ma, L.; Ma, X.; Shen, L.; Ma, X.; Chen, Z.; Chen, H.; Li, D.; Su, Z.; et al. Constipation Induced Gut Microbiota Dysbiosis Exacerbates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in C57BL/6 Mice. *J. Transl. Med.* **2021**, 19, 317.
- Liu, X.; Cao, S.; Zhang, X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 7885–7895. Liu B, Lin W, Chen S, et al. Gut microbiota as a subjective measurement for auxiliary diagnosis of insomnia disorder. *Front Microbiol.* **2019**;10:1770. doi:10.3389/fmicb.2019.01770
- Luna RA, Savidge TC, Williams KC. The Brain-Gut-Microbiome Axis: What Role Does It Play in Autism Spectrum Disorder? *Curr Dev Disord Rep.* 2016 Mar;3(1):75-81. doi: 10.1007/s40474-016-0077-7. *Epub* **2016** Feb 26. PMID: 27398286; PMCID: PMC4933016.
- Madison A, Kiecolt-Glaser JK. Stress, depression, diet, and the gut microbiota: human-bacteria interactions at the core of psychoneuroimmunology and nutrition. *Curr Opin Behav Sci.* **2019** Aug;28:105-110. doi: 10.1016/j.cobeha.2019.01.011. *Epub* 2019 Mar 25. PMID: 32395568; PMCID: PMC7213601.
- Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ* **2023**;72(No. SS-2):1–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- Mandic-Maravic V, Grujicic R, Milutinovic L, Munjiza-Jovanovic A, Pejovic-Milovancevic M. Dopamine in Autism Spectrum Disorders-Focus on D2/D3 Partial

- Agonists and Their Possible Use in Treatment. *Front Psychiatry*. **2022** Feb 3;12:787097. doi:
- Mayer, E.A.; Knight, R.; Mazmanian, S.K.; Cryan, J.F.; Tillisch, K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J. Neurosci*. **2014**, 34, 15490–15496.10.3389/fpsy.2021.787097. PMID: 35185637; PMCID: PMC8850940.
- Mohajeri, M.H.; Brummer, R.J.M.; Rastall, R.A.; Weersma, R.K.; Harmsen, H.J.M.; Faas, M.; Eggersdorfer, M. The role of the microbiome for human health: From basic science to clinical applications. *Eur. J. Nutr*. **2018**, 57 (Suppl. 1), 1–14.
- Mudd, A.T.; Berding, K.; Wang, M.; Donovan, S.M.; Dilger, R.N. Serum Cortisol Mediates the Relationship between Fecal Ruminococcus and Brain N-Acetylaspartate in the Young Pig. *Gut Microbes* **2017**, 8, 589–600.
- Navarro, F.; Liu, Y.; Rhoads, J.M. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J. Gastroenterol*. **2016**, 22, 10093–10102.
- Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* **2007**;28:235-58
- Niesler, B.; Kuerten, S.; Demir, I.E.; Schäfer, K.H. Disorders of the enteric nervous system—A holistic view. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. **2021**, 18.
- Noto, A., Fanos, V., Barberini, L., Grapov, D., Fattuoni, C., Zaffanello, M., et al. (2014). The urinary metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 27(Suppl. 2), 46–52. doi: 10.3109/14767058.2014.954784
- O'Mahony S.M., N.P. Hyland, T.G. Dinan, *et al*. Maternal separation as a model of brain–gut axis dysfunction. *Psychopharmacology* (Berl), 214 (2011), pp. 71-88
- Onore, C., Careaga, M., and Ashwood, P. (2012). The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav. Immun*. 26, 383–392. doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.007
- Ooi, Y.P.; Weng, S.-J.; Jang, L.Y.; Low, L.; Seah, J.; Teo, S.; Ang, R.; Lim, C.G.; Liew, A.; Fung, D.S.; et al. Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: Findings from an open-label pilot study in Singapore. *Eur. J. Clin. Nutr*. **2015**, 69, 969–971.

- Ossenkopp, K. P., Foley, K. A., Gibson, J., Fudge, M. A., Kavaliers, M., Cain, D. P., et al. (2012). Systemic treatment with the enteric bacterial fermentation product, propionic acid, produces both conditioned taste avoidance and conditioned place avoidance in rats. *Behav. Brain Res.* 227, 134–141. doi: 10.1016/j.bbr.2011.10.045
- Parracho, H.M.R.T.; Bingham, M.O.; Gibson, G.R.; McCartney, A.L. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J. Med. Microbiol.* 2005, 54, 987–991.
- Pärty, A.; Kalliomäki, M.; Wacklin, P.; Salminen, S.; Isolauri, E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial. *Pediatr. Res.* 2015, 77, 823–828.
- Pavan S., Gorthi S.P., Prabhu A.N., Das B., Mutreja A., Vasudevan K., Shetty V., Ramamurthy T., Ballal M. Dysbiosis of the Beneficial Gut Bacteria in Patients with Parkinson's Disease from India. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2023; 26:908–916. doi: 10.4103/aian.aian\_460\_23.
- Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16:1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308.
- Petropoulos A, Anesiadou S, Michou M, Lymperatou A, Roma E, Chrousos G, Pervanidou P. Functional Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism and ADHD: Profiles of Hair and Salivary Cortisol, Serum Leptin Concentrations and Externalizing/Internalizing Problems. *Nutrients.* 2024 May 20;16(10):1538. doi: 10.3390/nu16101538. PMID: 38794776; PMCID: PMC11124526.
- Perez-Burgos, A.; Wang, B.; Mao, Y.-K.; Mistry, B.; Neufeld, K.-A.M.; Bienenstock, J.; Kunze, W. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013, 304, G211–G220.
- Plaza-Díaz, J.; Gómez-Fernández, A.; Chueca, N.; de la Torre-Aguilar, M.J.; Gil, Á.; Perez-Navero, J.L.; Flores-Rojas, K.; Martín-Borreguero, P.; Solis-Urra, P.; Ruiz-Ojeda, F.J.; et al. Autism spectrum disorder (ASD) with and without mental regression is associated with changes in the fecal microbiota. *Nutrients* 2019, 11, 337.

- Principi N, Esposito S. Gut microbiota and central nervous system development. *J Infect.* (2016) 73:536–46. doi: 10.1016/j.jinf.2016.09.010
- Proctor, L.M. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011, 10, 287–291.
- Qamar, N.; Castano, D.; Patt, C.; Chu, T.; Cottrell, J.; Chang, S.L. Meta-Analysis of Alcohol Induced Gut Dysbiosis and the Resulting Behavioral Impact. *Behav. Brain Res.* 2019, 376, 112196.
- Quigley, E. The gut-brain axis and the microbiome: Clues to pathophysiology and opportunities for novel management strategies in irritable bowel syndrome (IBS). *J. Clin. Med.* 2018, 7, 6.
- Redinbo, M.R. The microbiota, chemical symbiosis, and human disease. *J. Mol. Biol.* 2014, 426, 3877–3891.
- Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;6:306–314. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35.
- Rizo J. Mechanism of neurotransmitter release coming into focus. *Protein Sci.* 2018 Aug;27(8):1364-1391.
- Rodakis J An n = 1 case report of a child with autism improving on antibiotics and a father’s quest to understand what it may mean. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26382.
- Rodriguez J.M., et al. (2015) The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 26, 26050
- Settanni, C.R.; Bibbò, S.; Ianiro, G.; Rinninella, E.; Cintoni, M.; Mele, M.C.; Cammarota, G.; Gasbarrini, A. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: Focus on gut microbiota. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, 15, 599–622
- Sharon, G.; Cruz, N.J.; Kang, D.W.; Gandal, M.J.; Wang, B.; Kim, Y.M.; Zink, E.M.; Casey, C.P.; Taylor, B.C.; Lane, C.J.; et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* 2019, 177, 1600–1618.e17.

- Sherwin, E.; Sandhu, K.V.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs* **2016**, *30*, 1019–1041.
- Sivamaruthi, B.S.; Suganthy, N.; Kesika, P.; Chaiyasut, C. The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 2647.
- Skosnik, P.D.; Cortes-Briones, J.A. Targeting the ecology within: The role of the gut-brain axis and human microbiota in drug addiction. *Med. Hypotheses* **2016**, *93*, 77–80.
- Snydman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* **2008** Feb 01;46 Suppl 2:S104-11; discussion S144-51.
- Son JS, Zheng LJ, Rowehl LM, Tian X, Zhang Y, Zhu W, et al. Comparison of Fecal Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorders and Neurotypical Siblings in the Simons Simplex Collection. *PLoS One.* **2015**; 10(10):e0137725.
- Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving Our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metab* (**2014**) 20:779–86. 10.1016/j.cmet.2014.07.003
- Sonner JK, Keil M, Falk-Paulsen M, Mishra N, Rehman A, Kramer M, Deumelandt K, Röwe J, Sanghvi K, Wolf L, von Landenberg A, Wolff H, Bharti R, Oezen I, Lanz TV, Wanke F, Tang Y, Brandao I, Mohapatra SR, Epping L, Grill A, Röth R, Niesler B, Meuth SG, Opitz CA, Okun JG, Reinhardt C, Kurschus FC, Wick W, Bode HB, Rosenstiel P, Platten M. Dietary tryptophan links encephalogenicity of autoreactive T cells with gut microbial ecology. *Nat Commun.* **2019** Oct 25;10(1):4877. doi: 10.1038/s41467-019-12776-4. PMID: 31653831; PMCID: PMC6814758.
- Spencer R.L., Deak T. A users guide to HPA axis research. *Physiol. Behav.* **2017**;178:43–65. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.11.014.
- Sperber, A.D.; Bangdiwala, S.I.; Drossman, D.A.; Ghoshal, U.C.; Simren, M.; Tack, J.; Whitehead, W.E.; Dumitrascu, D.L.; Fang, X.; Fukudo, S.; et al. Worldwide

- Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* **2021**, 160, 99–114.e3
- Spiljar M, Merkle D, Trajkovski M. The Immune System Bridges the Gut Microbiota with Systemic Energy Homeostasis: Focus on TLRs, Mucosal Barrier, and SCFAs. *Front Immunol.* **2017** Oct 30;8:1353. doi: 10.3389/fimmu.2017.01353. PMID: 29163467; PMCID: PMC5670327.
- Sun,J.; Chang, E.B. Exploring gut microbes in human health and disease: Pushing the envelope. *Genes Dis.* **2014**, 1, 132–139
- Szabo, I.L.; Czimmer, J.; Mozsik, G. Cellular energetical actions of ‘chemical’ and ‘surgical’ vagotomy in gastrointestinal mucosal damage and protection: Similarities, differences and significance for brain-gut function. *Curr. Neuropharmacol.* **2016**, 14, 901–913.
- Szandruk-Bender, M.; Wiatrak, B.; Szeląg, A. The Risk of Developing Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2022**, 11, 3704.
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., and Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.* 22, 713–722. doi: 10.1038/nm.4142
- Taniya MA, Chung HJ, Al Mamun A, Alam S, Aziz MA, Emon NU, Islam MM, Hong SS, Podder BR, Ara Mimi A, Aktar Suchi S, Xiao J. Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol.* **2022** Jul 22;12:915701. doi: 10.3389/fcimb.2022.915701. PMID: 35937689; PMCID: PMC9355470.
- Teskey, G.; Anagnostou, E.; Mankad, D.; Smile, S.; Roberts, W.; Brian, J.; Bowdish, D.M.E.; Foster, J.A. Intestinal permeability correlates with behavioural severity in very young children with ASD: A preliminary study. *J. Neuroimmunol.* **2021**, 357, 577607.
- Tomova, A.; Husarova, V.; Lakatosova, S.; Bakos, J.; Vlkova, B.; Babinska, K.; Ostatnikova, D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol. Behav.* **2015**, 138, 179–187

- Van Oudenhove L, Aziz Q: The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2013**;10:158-167.
- Verhaar B.J.H., Hendriksen H.M.A., de Leeuw F.A., Doorduijn A.S., van Leeuwenstijn M., Teunissen C.E., Barkhof F., Scheltens P., Kraaij R., van Duijn C.M., et al. Gut Microbiota Composition Is Related to AD Pathology. *Front. Immunol.* **2021**;12:794519. doi: 10.3389/fimmu.2021.794519
- Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* **2013**; 4(1):42.
- Wang, S.; Xu, M.; Wang, W.; Cao, X.; Piao, M.; Khan, S.; Yan, F.; Cao, H.; Wang, B. Systematic review: Adverse events of fecal microbiota transplantation. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0161174.
- Wei L, Singh R, Ro S, Ghoshal UC. Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open.* **2021** Mar 23;5(9):976-987. doi: 10.1002/jgh3.12528. PMID: 34584964; PMCID: PMC8454481.
- Yang J, He Q, Lu F, Chen K, Ni Z, Wang H, Zhou C, Zhang Y, Chen B, Bo Z, Li J, Yu H, Wang Y, Chen G. A distinct microbiota signature precedes the clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes.* **2023** Jan-Dec;15(1):2201159. doi: 10.1080/19490976.2023.2201159. PMID: 37089022; PMCID: PMC10128432.
- Umbrello, G.; Esposito, S. Microbiota and neurologic diseases: Potential effects of probiotics. *J. Transl. Med.* **2016**, *14*, 298
- Wang,L.; Christophersen, C.T.; Sorich, M.J.; Gerber, J.P.; Angley, M.T.; Conlon, M.A. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.* **2012**, *57*, 2096–2102.
- Williams, B.L.; Hornig, M.; Parekh, T.; Lipkin, W.I. Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *mBio* **2012**, *3*, e00261-11.

Xu, M., Xu, X., Li, J. & Li, F. Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front. Psychiatry* 10, 473 (2019)

Zhao J, Bi W, Xiao S, Lan X, Cheng X, Zhang J, Lu D, Wei W, Wang Y, Li H, Fu Y, Zhu L. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Sci Rep.* 2019 Apr 8;9(1):5790. doi: 10.1038/s41598-019-42286-8. PMID: 30962497; PMCID: PMC6453933.

Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashardes S, Kotler E, Zur M, Regev-Lehavi D, Brik RB, Federici S, Cohen Y, Linevsky R, Rothschild D, Moor AE, Ben-Moshe S, Harmelin A, Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet O, Shapiro H, Pevsner-Fischer M, Sharon I, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell.* 2018 Sep 6;174(6):1388-1405.e21. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.041. PMID: 30193112.