



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Λογοθεραπείας

Πτυχιακή εργασία

"Gut – Brain axis

**Ο ρόλος των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στη ΔΑΦ
και στη ΔΕΠ/Υ"**

Σάββας Δραγουδάκης, AM 872

Αναστάσης Εφραίμ Νίκου, AM 931

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Ευτέρπη Παυλίδου

2024

Περιεχόμενα

Λέξεις Κλειδιά	2
Περίληψη	3
Εισαγωγή.....	4
Ορισμός.....	4
ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	7
Ο ρόλος του μικροβιώματος στο ΚΝΣ και το ΕΝΣ	8
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	11
GERM FREE MODELS.....	13
ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	15
Μικροβίωμα και Μεταμόσχευση Μικροβίων Κοπράνων (FMT – fecal microbiota transplantation).....	18
ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ – ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ	24
ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ – ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΔΑΦ	26
ΣΥΜΒΙΩΤΙΚΑ.....	30
Λειτουργίες του Εντερικού Μικροβιώματος.....	32
Γαστρεντερική λειτουργία στις ΔΑΦ και Δυσβίωση.....	36
ΨΥΧΟΒΙΟΤΙΚΑ	37
ΔΕΠ/Υ	40
ΔΕΠ/Υ ΚΑΙ GUT – BRAIN AXIS (άξονας εντέρου – εγκεφάλου).....	47
Προβιοτικά/Πρεβιοτικά στη ΔΕΠ/Υ.....	51
ΕΠΙΛΟΓΟΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	53
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	54

Λέξεις Κλειδιά

- Μικροβιόκοσμος
- ΔΑΦ
- ΔΕΠ/Υ
- Gut – Brain axis

- Προβιοτικά
- Πρεβιοτικά
- Εντερική Μικροχλωρίδα

Περίληψη

Η παρούσα εργασία αφορά τον Άξονα Εντέρου – Εγκεφάλου (Gut-Brain Axis) έναν πολύπλοκο μηχανισμό επικοινωνίας μεταξύ του εντερικού μικροβιόκοσμου και τον εγκέφαλο. Αναλύεται η επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), καθώς και ο ρόλος των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στη ρύθμιση της υγείας του εντέρου και πώς αυτά μπορούν να βοηθήσουν στην ανακούφιση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων και των ψυχιατρικών προβλημάτων. Ακόμη, εξετάζεται ο εντερικός μικροβιόκοσμος, δηλαδή το σύνολο των μικροοργανισμών που ζουν στο έντερο και τονίζεται η σημασία του για τη διατήρηση της υγείας. Αναλύεται πώς η δυσβίωση, δηλαδή η ανισορροπία των βακτηρίων του εντέρου, σχετίζεται με ασθένειες όπως το Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου, ο Σακχαρώδης Διαβήτης και άλλα, καθώς και διάφορες ψυχιατρικές και νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως η Κατάθλιψη και η Νόσος Πάρκινσον. Επιπλέον, γίνεται εκτενής αναφορά στη χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών, τα οποία βοηθούν στην εξισορρόπηση της εντερικής μικροχλωρίδας και στη θεραπεία γαστρεντερικών και ψυχιατρικών διαταραχών. Οι μελέτες δείχνουν πως αυτά τα σκευάσματα μπορούν να βελτιώσουν όχι μόνο τη γαστρεντερική λειτουργία, αλλά και συμπτώματα όπως το άγχος και η κατάθλιψη. Επιπρόσθετα, γίνεται αναφορά τόσο στη ΔΑΦ (Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος) όσο και στη ΔΕΠ/Υ (Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητα), και πώς αυτές οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές συνδέονται με τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου (Gut-Brain Axis). Σημαντικό μέρος της εργασίας επικεντρώνεται επίσης στη μελέτη του ρόλου των αντιβιοτικών, τονίζοντας την αρνητική επίδραση που μπορεί να έχουν στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται υπερβολικά. Τέλος, παρουσιάζεται η σημασία της μικροχλωρίδας στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και η επίδραση που έχει το περιβάλλον, η διατροφή και άλλοι παράγοντες στη σύνθεση της εντερικής χλωρίδας.

Εισαγωγή

Έχει σημειωθεί τεράστια πρόοδος στον χαρακτηρισμό των αμφίδρομων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος, του εντερικού νευρικού συστήματος και του γαστρεντερικού σωλήνα. Μια σειρά από προκλητικές προκλινικές μελέτες έχουν υποδείξει έναν εξέχοντα ρόλο του εντερικού μικροβιόκοσμου σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου. Βάσει μελετών με τρωκτικά που ανατράφηκαν σε περιβάλλον χωρίς μικρόβια, ο εντερικός μικροβιόκοσμος φαίνεται να επηρεάζει την ανάπτυξη της συναισθηματικής συμπεριφοράς, των συστημάτων διαμόρφωσης του στρες και του πόνου και των συστημάτων νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου. Επιπλέον, οι διαταραχές του μικροβιόκοσμου από προβιοτικά και αντιβιοτικά ασκούν διαμορφωτικές επιδράσεις σε ορισμένα από αυτά τα μέτρα σε ενήλικα ζώα. Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι πολλαπλοί μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένων ενδοκρινικών και νευροκρινικών οδών, μπορεί να εμπλέκονται στη σηματοδότηση από τον μικροβιόκοσμο του εντέρου προς τον εγκέφαλο και ότι ο εγκέφαλος μπορεί με τη σειρά του να μεταβάλλει τη μικροβιακή σύνθεση και τη συμπεριφορά μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με το πώς αυτά τα ευρήματα μπορούν να μεταφραστούν σε υγιείς ανθρώπους ή σε καταστάσεις ασθενειών που αφορούν τον εγκέφαλο ή τον άξονα έντερο - εγκέφαλος. Η μελλοντική έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στην επιβεβαίωση ότι τα ευρήματα των τρωκτικών μπορούν να μεταφραστούν στην ανθρώπινη φυσιολογία και σε ασθένειες όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ο αυτισμός, το άγχος, η κατάθλιψη και η νόσος του Πάρκινσον.

Ορισμός

Μέσα από δεκαετίες ερευνών, έχει διαπιστωθεί η ισχυρή σύνδεση μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου, η οποία διαμορφώνεται από νευρώνες, νευροδιαβιβαστές, ορμόνες και ανοσοδιαμεσολαβητές (1). Έχει αναγνωρισθεί ήδη από την Αρχαία Ελλάδα, ότι ο εγκέφαλος και το έντερο συμμετέχουν σε μια συνεχή, αμφίδρομη επικοινωνία. Φιλόσοφοι όπως ο Ιπποκράτης, ο Πλάτωνας αλλά και ο Αριστοτέλης υπήρξαν 'υποστηρικτές' της αντίληψης ότι ο εγκέφαλος και το υπόλοιπο

σώμα είναι από τη γέννηση του ανθρώπου <<συνδεδεμένα>> και για αυτό το λόγο για τη μελέτη των διαδικασιών μιας νόσου (2).

Ωστόσο, τη δεκαετία του 1840, αποδείχθηκε πειραματικά από τον William Beaumont, ότι η συναισθηματική κατάσταση ενός ατόμου επηρεάζει τον ρυθμό της πέψης και επομένως ο εγκέφαλος επηρεάζει το έντερο. Παρόλα αυτά, χρειάστηκε μέχρι και τις αρχές και τα μέσα του 20^{ου} αιώνα για να γίνουν οι πρώτες επιστημονικά τεκμηριωμένες παρατηρήσεις. Πιο πρόσφατα δεδομένα επιβεβαίωσαν τη σύνδεση μεταξύ της υγείας του εγκεφάλου και του εντέρου (2).

Επιπρόσθετα, με βάση το άρθρο, αναφέρεται ότι οι μεταβολές στη γαστρεντερική (ΓΕ) λειτουργία και τα γαστρεντερολογικά συμπτώματα προκαλούν έναν αυξημένο αριθμό διαταραχών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Τέτοια περίπτωση αποτελεί η Νόσος του Πάρκινσον, στην οποία η ΓΕ δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί πριν την έναρξη των κεντρικών νευρολογικών συμπτωμάτων (2). Παρόμοια περίπτωση αποτελεί και το Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου (IBS) όπου τα ΓΕ συμπτώματα αποτελούν σημαντικό παράγοντα των διαταραχών των αλληλεπιδράσεων εγκεφάλου – εντέρου, τα οποία συνδέονται συχνά και με ψυχολογικά συμπτώματα και ψυχιατρικές διαγνώσεις. Ακόμη, με την απεικόνιση του εγκεφάλου, οι αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις εντέρου – εγκεφάλου μπορούν να απεικονιστούν, αποδεικνύοντας ότι τα ερεθίσματα του εντέρου μπορούν να ενεργοποιήσουν βασικές περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες εμπλέκονται στη ρύθμιση των συναισθημάτων (2). Ωστόσο, η έρευνα που αφορά το Gut Brain Axis είναι ακόμη σε εμβρυακή κατάσταση. Οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν τον άξονα εντέρου- εγκεφάλου έχουν διεξαχθεί σε ζωικά μοντέλα όπως ποντίκια που έχουν υποστεί θεραπεία με αντιβιοτικά, σε ποντίκια στείρα μικροβίων ή σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια και όχι τόσο σε ανθρώπους (1).

Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου αποτελεί το σύνολο των μικροοργανισμών που υπάρχουν στον εντερικό σωλήνα. Πολλές διαφορετικές λειτουργίες στο σώμα μας μπορούν να αποδοθούν στον εντερικό μικροβιόκοσμο, με σημαντικότερες την ωρίμανση και την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), καθώς και την ανάπτυξη και διαμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης (6). Αποτελεί

θεμελιώδες τμήμα του δικτύου έντερο – εγκέφαλος (Gut Brain) και επικοινωνεί μέσω του άξονα μικροβιόκοσμος – έντερο – εγκέφαλος.

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος έχει συνδεθεί με τον ανθρώπινο μεταβολισμό, την εντερική ομοιόσταση, την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος (56), καθώς και με τις εγκεφαλικές διεργασίες και τη συμπεριφορά (57, 58). Ένας σταθερός και ποικιλόμορφος εντερικός μικροβιόκοσμος, βέλτιστος για τη διατήρηση της υγείας, παράγει μεταβολίτες που τροφοδοτούν φυσιολογικές και μεταβολικές διεργασίες. Ο προαναφερόμενος πληθυσμός μικροοργανισμών εκτελεί σύνθετες λειτουργίες, όπως η πέψη των τροφίμων και ο μεταβολισμός των φαρμάκων, η διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, η ανοσοτροποποίηση και η προστασία από παθογόνα, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση ενός σταθερού εντερικού οικοσυστήματος (59).

Μεταβολές στη σύνθεση αυτού του μικροβιόκοσμου οδηγεί σε ανισορροπία μεταξύ των παθογόνων και μη παθογόνων μικροοργανισμών (δυσβίωση), σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα ασθενειών όπως το μεταβολικό σύνδρομο (60, 61), η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (62), σακχαρώδης διαβήτης (63), η κοιλιοκάκη (64), ο καρκίνος του παχέος εντέρου (65), καθώς και το άγχος, η κατάθλιψη, ο αυτισμός και σοβαρές νευροεκφυλιστικές ασθένειες (66, 67). Από την άποψη αυτή, έχει δοθεί αξιοσημείωτη προσοχή στις πιθανές μεταβολές του μικροβιόκοσμου, που σχετίζονται με τη φλεγμονή και την εμφάνιση γνωστικών και νευρολογικών διαταραχών. Ωστόσο, παραμένουν ασαφείς οι μηχανισμοί που συνδέουν τα εντερικά βακτήρια και τις νευρολογικές και νευροψυχιατρικές παθήσεις.

Οι μελέτες του άξονα εντέρου – εγκεφάλου έχουν παράσχει ουσιαστικές αναφορές για την κατανόηση της ανθρώπινης νόησης και της σχέσης της με τη νευροενδοκρινολογία ή τις γαστρεντερικές νόσους (68). Ο άξονας αυτός αποτελεί ένα δίκτυο που περιλαμβάνει τον γαστρεντερικό σωλήνα, το εντερικό νευρικό σύστημα και τον εγκέφαλο. Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ του εντερικού μικροβιόκοσμου και του εγκεφάλου δεν έχουν προσδιοριστεί ακόμη πλήρως, υπάρχει ένας αριθμός πιθανών οδών μέσω των οποίων μπορεί να επηρεαστεί η λειτουργία του εγκεφάλου από τον εντερικό μικροβιόκοσμο (69). Η

επικοινωνία μικροβιόκοσμου – εντέρου – εγκεφάλου μπορεί να λάβει χώρα μέσω πολλαπλών συστημάτων που περιλαμβάνουν τον άξονα έντερο – εγκεφάλος (συμπεριλαμβανομένου του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του εντερικού νευρικού συστήματος), τα νευροενδοκρινικά συστήματα και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος είναι το σύνολο των μικροοργανισμών που υπάρχουν στο έντερο και συνδέεται με το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μέσω του άξονα έντερο – εγκεφάλος (GBA). Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει μια οριστική περιγραφή της αρχιτεκτονικής του μικροβιόκοσμου, πολυάριθμες μελέτες έχουν καταδείξει τη συμμετοχή του στην ανθρώπινη συμπεριφορά και τη σχέση του με διάφορες παθολογίες.

Προκλινικά στοιχεία έχουν τεκμηριώσει τις αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις μεταξύ εγκεφάλου, του εντέρου και του εντερικού μικροβιώματος (GBA). Έχουν εντοπισθεί υποψήφια σηματοδοτικά μόρια και τουλάχιστον τρία κανάλια επικοινωνίας. Η επικοινωνία αυτού του συστήματος είναι αμφίδρομη με πολλαπλούς οδούς ανατροφοδότησης και πιθανώς περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών καναλιών. Οι αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις μεταξύ εντέρου – εγκεφάλου (GB) ρυθμίζουν βασικές φυσιολογικές και ομοιοστατικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης τροφής, της ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος και του ύπνου.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Το μικροβίωμα, οι τρισεκατομμύρια δηλαδή μικροοργανισμοί που βρίσκονται στο έντερο, αποτελεί αναπόσπαστο παράγοντα της επικοινωνίας μεταξύ εγκεφάλου και εντέρου και αποτελεί μέρος του άξονα μικροβιώματος – εντέρου – εγκεφάλου (5) (2). Οι συγκεκριμένοι εντερικοί μικροοργανισμοί, ενδέχεται να σχετίζονται με τη μνήμη, τη μάθηση, το στρες, τη διάθεση αλλά και με νευροαναπτυξιακές και νευροεκφυλιστικές διαταραχές (2) (1). Με την πάροδο του χρόνου ο μικροβιόκοσμος έχει συν-εξελιχθεί με τους οργανισμούς του ξενιστή, με αποτέλεσμα να αλληλεξαρτώνται αμοιβαία για την επιβίωσή τους (10). Η πλειονότητα των μικροβίων βρίσκεται στο έντερο και κατά κύριο λόγο

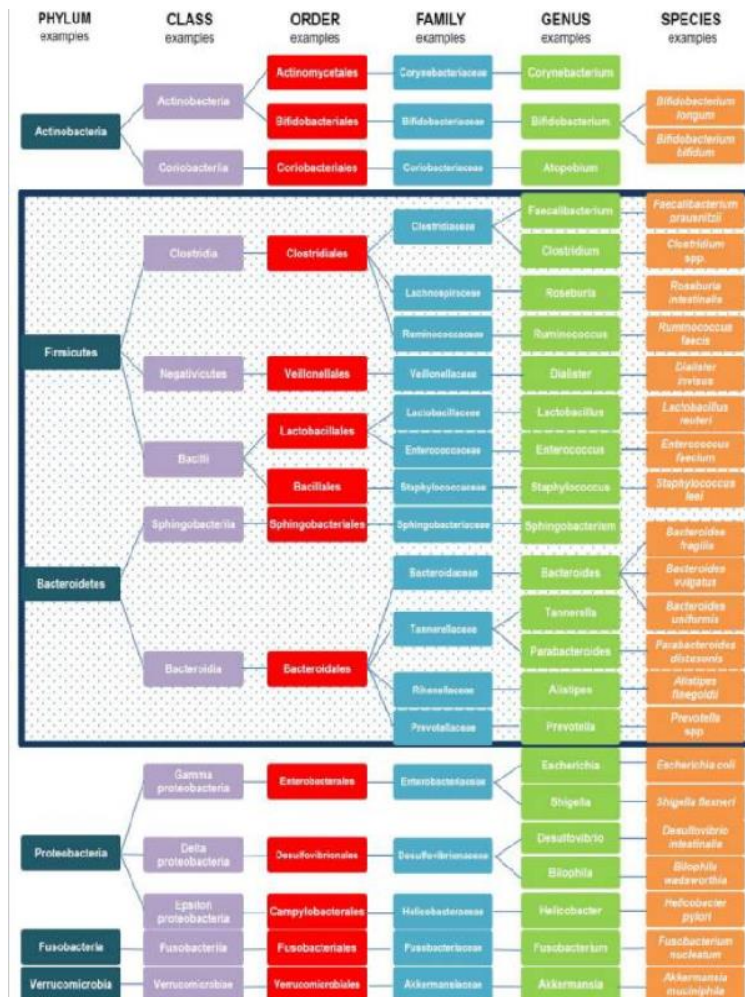
είναι βακτήρια των οποίων ο αριθμός του ξεπερνά τα 3000 διαφορετικά βακτηριακά είδη με κάθε άτομο να φιλοξενεί 200 έως 300 είδη (7). Τα συνηθέστερα είδη ανήκουν στα φύλα Firmicutes και Bacteroides και σε μικρότερο βαθμό Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Cyanobacteria and Tenericutes (70). Αυτή η μικροβιακή μικροχλωρίδα, αποτελεί κρίσιμο σημείο για την ανθρώπινη φυσιολογία και υγεία. Η διαταραχή του μικροβιώματος αυτού συνήθως σχετίζεται με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αλλεργίες, τον διαβήτη, τον καρκίνο, το άσθμα και την παχυσαρκία (71).

Ο ρόλος του μικροβιώματος στο ΚΝΣ και το ΕΝΣ

Το μικροβίωμα του εντέρου στέλνει σήματα στο ΚΝΣ και το ΕΝΣ μέσω διαφόρων οδών, μεταξύ αυτών των μεταβολιτών, των ορμονών, του ανοσοποιητικού συστήματος και των προσαγωγών νεύρων (7). Ορισμένοι μεταβολιτές που παράγονται από το μικροβίωμα αποτελούν το θειικό ινδοξύλιο που παράγεται από τρυπτοφάνη, η παρακρεσόλη η οποία παράγεται από την τυροσίνη καθώς και η προπιονική ιμιδαζόλη, η οποία είναι μεταβολιτής που φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την αντίδραση των κυττάρων της ινσουλίνης (7). Επιπλέον, τα μικρόβια του εντέρου συμβάλλουν στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχέως αλύσου (SCFA), τα οποία αποτελούν πηγή ενέργειας και συμβάλλουν σημαντικά και στην ωρίμανση των μικρογλίων του ΚΝΣ (7). Επιπρόσθετα, μεταβολίζει πρωτεύοντα χολικά οξέα σε δευτερεύοντα χολικά οξέα, τα οποία σε συνδυασμό με τα SCFA συμβάλλουν στην απελευθέρωση εντεροενδοκρινικών ορμονών όπως το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 1 (GLP1) (7). Η συμμετοχή του μικροβιώματος είναι επίσης σημαντική και στην ρύθμιση των επιπέδων στο πλάσμα της 5 – υδροξυτρυπταμίνης ή αλλιώς σεροτονίνη (7). Πειράματα που έγιναν σε Germ Free ποντίκια παρατηρήθηκε ότι είχαν χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης τόσο στον ορό όσο και στο κόλον (7). Τα επίπεδα αυτά ανακτήθηκαν κατά την μικροβιακή αποίκηση. Η αύξηση στην βιοσύνθεση της σεροτονίνης επιτεύχθηκε με τη συμμετοχή μικροβιακά παραγόμενων μεταβολιτών όπως οξικό, βουτυρικό και προπιονικό οξύ καθώς και χολικού και δεοξυχολικού (7).

Εκτός από τους μικροβιακούς μεταβολιτές στο ΚΝΣ και στο ΕΝΣ, δρουν και άλλα προϊόντα βακτηρίων όπως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) αλλά και το ClpB, μια πρωτεΐνη του *E. coli* (7).

Όσον αφορά τις νόσους του ΚΝΣ και το μικροβίωμα, οι ασθενείς με νευροεκφυλιστικές και ψυχικές διαταραχές όπως το Parkinson, το Alzheimer, η Σχιζοφρένεια και η κατάθλιψη εμφανίζουν συχνά γαστρεντερικά προβλήματα (7). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με μια αλλοιωμένη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μικροβιακή δυσβίωση μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεση της νόσου (7). Αρκετές από αυτές τις διαταραχές περιλαμβάνουν νευροφλεγμονή και ενεργοποίηση των μικρογλοίων (7).



Γένη (Μικροβίωμα)	Λειτουργίες	Παθολογία
<i>Actinobacteria</i>	Ανάπτυξη και διατήρηση ομοιόστασης εντέρου, ρύθμιση της διαπερατότητας του εντέρου, ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, του μεταβολισμού και του άξονα εντέρου – εγκεφάλου κ.α	Μια μη ισοροπημένη αφθονία έχει αποδειχθεί σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις κ.α

<i>Firmicutes</i>	Ζύμωση διαιτητικών, ομοιόσταση κ.α	Συσχέτιση αυξημένου αριθμού firmicutes με την παχυσαρκία κ.α
<i>Bacteroidetes</i>	Διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος, σύνδεση με μεταβολικές λειτουργίες σχετικά με την πέψη θρεπτικών συστατικών και απορρόφηση θερμιδών, διατήρηση ομοιόστασης, ρύθμιση άξονα εντέρου – εγκεφάλου κ.α	Νευρολογικές διαταραχές, έκπτωση της διάθεσης, συσχέτιση αυξημένου αριθμού bacteroidetes με την παχυσαρκία κ.α
<i>Proteobacteria</i>		Καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτης, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, συσχέτιση με τη δυσβίωση κ.α
<i>Fusobacteria</i>	Ενεργοποίηση των φλεγμονόδων αποκρίσεων του ξενιστή που έχουν σχεδιαστεί για να προστατεύουν από παθογόνα που προάγουν την ανάπτυξη όγκου κ.α	
<i>Verrucomicrobia</i>	Υψηλή αφθονία σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο παχυσαρκίας κ.α	

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου είναι μια αμφίδρομη οδός επικοινωνίας, η οποία αποτελείται από το κεντρικό, το εντερικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα καθώς και τον άξονα υποθαλάμου – υποφυσιακού – επινεφριδίων (Hypothalamic – Pituitary – Adrenal axis -HPA) (1). Ο άξονας μικροβιώματος – εντέρου εγκεφάλου περιλαμβάνει τα μικρόβια του εντέρου, τα οποία αποτελούνται από βακτήρια, ιούς, μύκητες και

μεταβολίτες καθώς και τα υποπροϊόντα τους, τα οποία συνθέτουν την αμφίδρομη αυτή επικοινωνία (1). Ο εντερικός μικροβιόκοσμος, συμπεριλαμβάνει τα Bacteroides και Firmicutes, τα δύο, δηλαδή σημαντικότερα φύλα βακτηρίων σε υγιή άτομα, επηρεάζοντας τον ξενιστή μέσω νευρικών, ανοσολογικών, νευροενδοκρινικών και μεταβολικών οδών (8). Οι βασικές οδοί επικοινωνίας μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του εγκεφάλου είναι το πνευμονογαστρικό νεύρο, οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης και τα μικροβιακά προϊόντα, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) ή η πεπτιδογλυκάνη (8). Ο εντερικός μικροβιόκοσμος μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του εγκεφάλου ρυθμίζοντας τη σεροτονίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη, γλουταμάτη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) (8).

Με βάση την βιβλιογραφία, ο μικροβιόκοσμος μπορεί είτε να επηρεάσει τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών είτε να παράγει ο ίδιος αυτές τις νευροδραστικές ουσίες. Για παράδειγμα, η Candida, η Escherichia, ο Enterococcus και ο Streptococcus ανήκουν στους παραγωγούς σεροτονίνης ενώ το Bifidobacterium και ο Lactobacillus παράγουν GABA. Ακόμη ο Lactobacillus παράγει ακετυλοχολίνη. Ο Bacillus και Serratia συνθέτουν ντοπαμίνη, ενώ Escherichia και Saccharomyces παράγουν νορεπινεφρίνη (8). Επιπλέον, στην περίπτωση αυξημένης ποσότητας στο έντερο από Bacillus, Enterococcus, Escherichia, Saccharomyces ή Streptococcus θα μπορούσαν να ανιχνευθούν αυξημένα επίπεδα νοραδρεναλίνης (8). Εξαιτίας της παρουσίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood-Brain-Barrier, BBB), είναι αδύνατον οι νευροδιαβιβαστές που παράγονται στο έντερο να φτάσουν στον εγκέφαλο, με εξαίρεση το GABA, καθώς υπάρχουν μεταφορείς του GABA στον BBB (8). Ωστόσο αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι, οι νευροδιαβιβαστές που παράγονται στο έντερο μπορεί να επηρεάσουν τον εγκέφαλο έμμεσα, δρώντας στο Εντερικό Νευρικό Σύστημα. Επίσης, ο εντερικός μικροβιόκοσμος διαθέτει ένζυμα που ελέγχουν τις οδούς μεταβολισμού της τρυπτοφάνης, οδηγώντας σε σεροτονίνη, κυνουρενίνη ή παράγωγα ινδόλης (8). Επομένως, μέσω της επιρροής της ποσότητας της πρόδρομης ουσίας της σεροτονίνης - της τρυπτοφάνης, οι μικροβιόκοσμοι επηρεάζουν την ποσότητα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο. Το μεγαλύτερο μέρος της φυσιολογίας του γαστρεντερικού σωλήνα βρίσκεται υπό νευρικό έλεγχο (2). Ο νευρικός

έλεγχος ασκείται μέσω ενός εκτεταμένου δικτύου ενδογενών εντερικών νευρώνων και γλοιών που εκτείνονται σε όλο το Εντερικό Νευρικό Σύστημα (ΕΝΣ), τους λείους μυς του γαστρεντερικού σωλήνα, τη στιβάδα του βλεννογόνου, καθώς και μέσω της εξωγενής νεύρωσης από πρωτογενείς προσαγωγές και αυτόνομες ίνες που συνδέουν το έντερο με τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (2) (4) (54).

Το ΕΝΣ μπορεί να ρυθμίζει τον γαστρεντερικό περισταλτισμό σε μεγάλο βαθμό, ανεξαρτήτως από το ΚΝΣ, η εισροή και η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα διαμορφώνεται και από εξωγενείς παράγοντες του ΕΝΣ, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου αλλά και άλλων τμημάτων του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ), του σχετιζόμενου με το έντερο ανοσοποιητικό σύστημα και του μικροβιώματος του εντέρου (3). Όπως αναφέρθηκε η επιρροή στο έντερο είναι αμφίδρομη. Το έντερο, επίσης, στέλνει πληροφορίες σε αυτά τα διάφορα συστήματα μέσω πολύπλοκων οδών που λειτουργούν ως αμφίδρομοι αγωγοί για την ομοιόσταση. Επομένως, η σωστή λειτουργία του εντέρου είναι απαραίτητη όχι μόνο για την μακροπρόθεσμη επιβίωση αλλά και για την ομοιόσταση του εγκεφάλου – εντέρου (2). Παρόλα αυτά, ο τρόπος που πραγματοποιείται η επικοινωνία μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου στην υγεία του ανθρώπου, βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

GERM FREE MODELS

Πειράματα που έχουν γίνει σε ζώα, τα οποία ήταν απαλλαγμένα από μικροοργανισμούς, έχουν αποτελέσει ανεκτίμητα εργαλεία για την κατανόηση των σχέσεων μεταξύ του ξενιστή και των μικροβίων (10). Τα “μοντέλα” αυτά καθώς δεν εκτίθενται από τη γέννησή τους σε μικρόβια, μέσω της παρατήρησής τους μπορούμε να λάβουμε γνώσεις για το πώς ο μικροβιόκοσμος είναι αναπόσπαστο μέρος της διαμόρφωσης της συμπεριφοράς, της φυσιολογίας και της νευροβιολογίας του ξενιστή τους (10). Το 1885, ο Λούι Παστέρ έκανε αναφορά ότι ορισμένα μικρόβια ήταν απαραίτητα για την επιβίωση της ζωής εξαιτίας της συνύπαρξης και της εξέλιξης μικροοργανισμών και μακροοργανισμών. Επιπλέον, αναφέρεται στην βιβλιογραφία, ότι το 1971, ο David Vetter, ένα αγόρι με κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια (μια σπάνια ανοσολογική οντότητα που καταστά τον οργανισμό

ευάλωτο και στην πιο απλή λοίμωξη, απομονώθηκε σε ένα πλαστικό χώρο προκειμένου να προστατευτεί από τα μικρόβια και ζούσε σε GF συνθήκες και χαρακτηρίστηκε ως το "αγόρι της φούσκας" (bubble boy). Κατέληξε τελικά σε ηλικία περίπου 12 ετών αποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει GF οργανισμός που να είναι βιώσιμος τουλάχιστον σε βάθος χρόνου (10).

Πιθανότατα, τα πρώτα ζώα που αναφέρθηκαν ως ζώα απαλλαγμένα από μικρόβια ήταν τα ινδικά χοιρίδια, το 1897, τα οποία παρήχθησαν μέσω καισαρικής τομής και διατηρήθηκαν απαλλαγμένα από μικρόβια για δύο εβδομάδες (10). Ακόμη, σε μοντέλα ζώων πραγματοποιείται καισαρική τομή ώστε να αποφευχθεί ο εμβολιασμός τους από τα μικρόβια καθώς και η επαφή μεταξύ των νεογνών και των μικροβίων που βρίσκονται τόσο στον κόλπο όσο και στο δέρμα της μητέρας (10). Από το σημείο αυτό και μετά οι αποικίες διατηρούνταν χωρίς μικρόβια με αποστειρωμένη τροφή, στρωμνή και νερό. Εξετάζονταν, επίσης, τα κλουβιά και τα περιττώματα για την πιθανή παρουσία βακτηρίων (10). Στη συνέχεια, τα επόμενα GF ζώα που θα γεννηθούν θα βρίσκονται απομονωμένα και απαλλαγμένα από μικρόβια. Με βάση την βιβλιογραφία, υπάρχουν ορισμένες διαφορές όσον αφορά την ανάπτυξη των GF models, από τα ζώα που 'φιλοξενούν' κοινά βακτήρια (10). Πιο συγκεκριμένα, τα ζώα GF έχουν μικρότερο σωματικό βάρος και μειωμένη εντερική λειτουργία. Έχουν, επίσης, χαμηλότερες συγκεντρώσεις των περισσότερων γαστρεντερικών luminal αμινοξέων σε σύγκριση με ποντίκια χωρίς ειδικά παθογόνα μικρόβια και μάλιστα ζουν περισσότερο (10). Τα ζώα GF, λόγω της έλλειψης κοινών μικροβίων, έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, ακανόνιστη σηματοδότηση ορμονών, αλλοιωμένο μεταβολισμό και διαφορές στην νευροδιαβίβαση (10). Ακόμη, οι φαινότυποι των GF models, ποικίλλουν από είδος σε είδος, φύλο, την ερευνητική ομάδα αλλά και το στέλεχος, επιβεβαιώνοντας ότι τόσο ο μικροβιόκοσμος όσο και η γενετική του ξενιστή είναι σημαντικοί παράγοντες επιρροής του φαινότυπου (10). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα GF ποντίκια έχουν σημαντικούς περιορισμούς όσον αφορά την ανώμαλη φυσιολογία, νευροανάπτυξη και την ανοσία, όπως και η σύγκριση μεταξύ αυτών και πως αντιστοιχεί αυτό στον ανθρώπινο οργανισμό (10). Επιπρόσθετα, πραγματοποιούνται έρευνες σε αποικισμούς ποντικών στα οποία έχουν χορηγηθεί ορισμένα στελέχη βακτηρίων, αποδεικνύοντας έτσι

μια χρήσιμη προσέγγιση για την εξέταση της φυσιολογίας του μικροβιόκοσμου (10). Από αυτά τα ζώα, εξετάζονται μηχανισμοί επικοινωνίας μεταξύ συγκεκριμένων μελών του μικροβιόκοσμου και του ξενιστή (10). Τα ποντίκια που χρησιμοποιούνται περισσότερο στην έρευνα είναι αυτά με την τροποποιημένη χλωρίδα (Altered Schaedler Flora - ASF). Τα ASF ποντίκια αποικίζονται με οκτώ βακτηριακά είδη, επιτρέποντας μια πιο απλοποιημένη μελέτη που αφορά τη συμμετοχή του μικροβιόκοσμου στη λειτουργία του εγκεφάλου, δίνοντας πιο σαφείς απαντήσεις από αυτές που λαμβάνουμε από τα GF models (10).

Οι έρευνες των ASF ποντικών, ξεπερνούν τα εμπόδια ανάπτυξης του ξενιστή που παρατηρούνται στα GF ποντίκια, όπως και το υποανάπτυκτο ανοσοποιητικό σύστημα, τον βραδύτερο εντερικό επιθηλιακό κύκλο εργασιών, τις διαφορετικές διατροφικές απαιτήσεις και το μικρότερο σωματικό λίπος (10). Επομένως, τα μοντέλα ASF αποτελούν μια πιο προσεγγίσιμη αλλά και εναλλακτική επιλογή, όσον αφορά την έρευνα του άξονα μικροβιώματος εντέρου – εγκεφάλου και πώς αυτό αντιστοιχεί στον ανθρώπινο οργανισμό, ιδίως όσον αφορά το στρες (10).

ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Οι μελέτες που αφορούν την επίδραση των αντιβιοτικών στον άξονα μικροβιώματος – εντέρου – εγκεφάλου θα πρέπει να ερμηνεύονται ανάλογα με ορισμένες διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία, όσον αφορά τη σύνθεση και την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος, καθώς και την ανθεκτικότητα και τη σταθερότητά του (14). Κατά την πρώιμη ζωή αρχίζει ο αποικισμός του εντέρου και διαμορφώνεται ανάλογα με την ηλικία της κύησης, τον τοκετό (κολπικός ή καισαρική τομή), τη μέθοδο σίτισης (θηλασμός/ σίτιση με φόρμουλα) και την έκθεση σε αντιβιοτικά (14),(16).

Η πρώιμη μεταγεννητική περίοδος θεωρείται κρίσιμη για την ανάπτυξη της μικροβιακής κοινότητας αλλά και των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (14). Ακόμη, κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο αναπτύσσεται μορφολογικά και λειτουργικά το ΚΝΣ, το οποίο πιθανότατα να επηρεάζεται τόσο άμεσα όσο και έμμεσα

από το εντερικό μικροβίωμα (14). Όπως έχει αναφερθεί, η πλειονότητα των μελετών που αφορούν τον ρόλο του άξονα μικροβιώματος – εντέρου – εγκεφάλου, προέρχεται από τα GF Models , συμπεριλαμβανομένης της αλλοιωμένης νευρογένεσης του ιππόκαμπου και της μειωμένης έκφρασης των νευροτροφικών παραγόντων που προέρχονται από τον εγκέφαλο ποντικών χωρίς μικρόβια (14).

Η επίδραση των αντιβιοτικών ενδέχεται να είναι συγκεκριμένη για μια ομάδα αντιβιοτικών, την πορεία και τη διάρκεια (14). Σημαντικός παράγοντας στη μελέτη των αντιβιοτικών, είναι και η οδός χορήγησής τους καθώς η χορήγηση από το στόμα έχει προκαλέσει στρες στα ζώα, οδηγώντας σε παρερμηνεία των γαστρεντερικών συμπεριφορών (14). Τα αντιβιοτικά σε σύγκριση με τα μοντέλα GF, προσφέρουν πολύ μεγαλύτερη χρονική ευελιξία και εξειδίκευση, καθώς είναι δυνατόν να χορηγηθούν οξέως ή χρονίως σε οποιοδήποτε στάδιο κατά τη διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού όπως κατά τη διάρκεια περιόδων πιθανής ευπάθειας π.χ. πρώιμη μεταγεννητική περίοδος, την εφηβεία ή την γήρανση (10). Άλλο ένα πλεονέκτημα των αντιβιοτικών είναι ότι μπορούν να στοχεύσουν επιλεκτικά μικροβιακούς πληθυσμούς, γεγονός που συμβάλλει θετικά στον σχεδιασμό ευέλικτων πειραματικών μοντέλων και στον προσδιορισμό στοχευμένων προσεγγίσεων για συγκεκριμένες βακτηριακές ομάδες (14). Αναφέρεται, επίσης, στην βιβλιογραφία ότι πειραματικές μελέτες που αφορούσαν την χρήση πολλών αντιβιοτικών (ευρέος φάσματος) έδειξαν συγκρίσιμα αποτελέσματα σε σχέση με πειράματα που έγιναν σε ποντίκια χωρίς μικρόβια. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούσαν την μειωμένη κοινωνική συμπεριφορά, νευρογέννηση αλλά και μειωμένη γνωστική λειτουργία των πειραματόζωνων , σε συνδυασμό με διαταραχές στην μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου τους(14).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα περισσότερα αντιβιοτικά απορροφούνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα και η απορρόφησή τους θεωρείται κρίσιμη προκειμένου να αξιολογηθεί η άμεση επίδραση των μικροβιακών διαταραχών του εντέρου (14). Χαρακτηριστικό παράδειγμα, η μετρονιδαζόλη, που χορηγείται σε λοιμώξεις του εντέρου γιατί στοχεύει σε αναερόβια μικρόβια και μπορεί να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (14),(10). Παρά τους περιορισμούς αυτούς, τα αντιβιοτικά έχουν διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην επιβεβαίωση των συμπεριφορικών και βιολογικών παρατηρήσεων που

έχουν καταγραφεί σε μοντέλα GF (10). Πράγματι, η χορήγηση αντιβιοτικών σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει συμπεριφορές όπως η κοινωνικότητα και το άγχος (10). Με βάση τη βιβλιογραφία, πρόσφατες διαχρονικές, πειραματικές μελέτες έχουν αναφερθεί στην έκθεση σε αντιβιοτικά κατά τη πρώιμη ζωή, υποστηρίζοντας ότι η έκθεση αυτή συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ψυχιατρικές διαταραχές (11),(14).

Άλλη μία πειραματική μελέτη, η οποία αφορούσε βρέφη, τα οποία είχαν λάβει ενδοφλέβια αντιβιοτικά μετά τον τοκετό, έδειξαν μεταβολή των αποκρίσεων της ακουστικής τους επεξεργασίας καθώς και της μνήμης τους, αναδεικνύοντας τη σημασία του άξονα μικροβιώματος – εντέρου – εγκεφάλου στον άνθρωπο κατά την πρώιμη περίοδο της ζωής του (13),(14).

Ένα σημαντικό πεδίο που μελετάται όσον αφορά τον GBA και την κατάχρηση αντιβιοτικών είναι οι νευροαναπτυξιακές παθήσεις, με κυρίαρχο εκπρόσωπο τις Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος, η οποία έχει συνδεθεί με δυσλειτουργία του GBA, καθώς υποστηρίζεται ότι η προγεννητική έκθεση σε αντιβιοτικά αύξησε σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο ASD (Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος) στα παιδιά (9),(14). Παρόλα αυτά, αποτελεί ενδιαφέρον ότι η θεραπεία με αντιβιοτικά που δεν περνούν εύκολα και στις συνήθεις δόσεις τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπως η βανκομυκίνη, οποία στοχεύει θετικά κατά τα Gram βακτήρια (πχ. Clostridium), οδήγησε τόσο σε βελτιωμένη συμπεριφορά όπως η αυξημένη βλεμματική επαφή, όσο και στην μείωση της δυσκοιλιότητας σε παιδιά με αυτισμό (14),(17).

Όπως έχει αναφερθεί η χρήση αντιβιοτικών κατά την πρώιμη ζωή αποτελεί κρίσιμο σημείο μιας και η διαταραγμένη επίδραση των αντιβιοτικών ενδέχεται να προκαλέσει διαταραχές στον εντερικό μικροβιόκοσμο (14). Μελέτες για την χρήση των αντιβιοτικών που έγιναν σε ενήλικα ζώα έδειξαν διαταραχές στην συμπεριφορά και την εγκεφαλική λειτουργία τους (12,14,15,18,19,20), καθώς και νευροεκφυλιστικές διαταραχές (21), τόσο σε μακροχρόνιες όσο και σε σύντομες περιόδους, αποδεικνύοντας έτσι τον σημαντικό ρόλο του άξονα μικροβιώματος - εντέρου – εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ζωής (14). Αναφέρεται, επίσης, ότι οι διαταραχές που προκύπτουν με τη

χρήση αντιβιοτικών μπορούν να διασωθούν με τη χορήγηση προβιοτικών (14).

Μικροβίωμα και Μεταμόσχευση Μικροβίων Κοπράνων (FMT – fecal microbiota transplantation)

Η μικροχλωρίδα του εντέρου αποτελεί μια πολύπλοκη κοινότητα μικροοργανισμών που ζουν στο πεπτικό σύστημα των ανθρώπων και των ζώων, συμπεριλαμβανομένων των εντόμων. Στους ανθρώπους, η εντερική μικροχλωρίδα διαθέτει τις μεγαλύτερες ποσότητες μικροοργανισμών και τον μεγαλύτερο αριθμό ειδών σε σύγκριση με άλλα μέρη του σώματος (Quigley 2013), καθώς αποτελούνται από χιλιάδες μικροοργανισμούς συμπεριλαμβανομένων ιών, βακτηρίων και μερικών ευκαρυωτών που αποικίζουν το πεπτικό μας σύστημα μετά τη γέννηση (Passos and Moraes-Filho 2017). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η εντερική μικροχλωρίδα αποτελείται από περισσότερα από 1500 είδη, κατανεμημένα σε περισσότερες από 50 διαφορετικές φυλές (Robles-Alonso and Guarner 2013). Έχει αναφερθεί ότι τα Bacteroidetes και Firmicutes ακολουθούμενα από τα Proteobacteria, Fusobacteria, Tenericutes, Actinobacteria και Verrucomicrobia είναι τα πιο κυρίαρχα φύλα, αποτελώντας έως και το 90% του συνολικού ανθρώπινου μικροβιακού πληθυσμού (Jethwani και Grover 2019).

Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα φιλοξενεί μια εκτεταμένη δεξαμενή γενετικών πληροφοριών που κωδικοποιούνται σε – 10 έως 100 – τρισεκατομμύρια μικροβιακά κύτταρα που υπάρχουν στο ανθρώπινο σώμα. Οι περισσότερες από αυτές τις γενετικές πληροφορίες υπάρχουν στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα και συνήθως αναφέρονται ως το «δεύτερο γονιδίωμά μας». Τα περίπου ~ 1100 μικροβιακά είδη του εντέρου έχουν κεντρικό ρόλο στη σωστή ανάπτυξη και λειτουργία πολλών φυσιολογικών διεργασιών, όπως η ανοσία του ξενιστή (Olszak et al., 2012), η διατήρηση της ομοιόστασης στην ακεραιότητα του εντερικού φραγμού (Shi et al., 2017), η σωστή πέψη και ο μεταβολισμός της διατροφής (Nicholson et al., 2012, Rothschild et al. 2018), έλεγχος του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων (Wiley et al. 2017), τροποποίηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και η επίδραση στην έκκρισή της (Kelly et al. 2015a, b) καθώς

και η ρύθμιση των νευροψυχολογικών συμπεριφορών (Diaz Heijtz et al., 2011, Zheng et al. 2019). Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι η σύνθεση του μικροβιώματος προβλέπει βιοδείκτες ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα (Korem et al., 2017, Zeeni et al., 2015) και την απώλεια βάρους (Thaiss et al., 2016) με εξατομικευμένο τρόπο. Επιπρόσθετα, η συσσώρευση δεδομένων από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους υποστήριξαν ότι η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος σχετίζεται με την έναρξη, ανάπτυξη και εξέλιξη γαστρεντερικών (Chang and Lin, 2016), μεταβολικών (Dabke et al., 2019), αυτοάνοσων (Xu et al., 2019, Chu et al. 2017), νευρολογικών (Felice and O'Mahony, 2017), καρδιαγγειακών (Jie et al. 2017), ψυχιατρικών ασθενειών (Cenit et al., 2017), την αλλεργία (Bunyanavich et al. 2016), την παχυσαρκία και το διαβήτη (Karlsson et al. 2013) και φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (IBD) (Nishino et al. 2018). Ωστόσο, η κατανόηση της ακριβούς σημασίας συγκεκριμένων τροφών και συστατικών στη διαμόρφωση της σύνθεσης του μικροβιώματος παραμένει άγνωστη.

Το μικροβιακό οικοσύστημα εντός του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα είναι πολύπλοκο και δυναμικό και είναι γνωστό πως η σύνθεσή του ποικίλλει ευρέως μεταξύ των υγιών ατόμων (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Η πραγματοποίηση μετρήσεων του μικροβιώματος του ίδιου ατόμου σε μια διαχρονική περίοδο παρουσιάζει πως μπορεί να συμβούν μεγάλες αλλαγές στη μικροβιακή σύνθεση, ως απόκριση σε ασθένειες ή περιβαλλοντικές αλλαγές (David et al., 2014a, Flores et al., 2014, Fukuyama et al., 2017). Επίσης, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, έχουν μετρηθεί σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος ως απόκριση σε αλλαγές στη διατροφή, όπως για παράδειγμα η μετάβαση σε διατροφή vegan σε σχέση με δίαιτες με πρόσληψη κρέατος (David et al., 2014b) ή εκείνες που παρατηρούνται μετά την προσθήκη συμπληρωμάτων διατροφής (Maier et al., 2017). Ωστόσο, μελέτες σε επίπεδο πληθυσμού μας δείχνουν ότι η διατροφή αντιπροσωπεύει σταθερά μόνο ένα μικρό ποσοστό παραλλαγής του μικροβιώματος (Falony et al., 2016, Rothschild et al., 2018, Vangay et al., 2018) και μόνο μέτριες διαφορές έχουν εντοπισθεί μεταξύ ομάδων ατόμων που τρέφονται με πολύ διαφορετικά διατροφικά πρότυπα, όπως οι παμφάγοι και οι χορτοφάγοι (Wu et al., 2016). Επιπρόσθετα, η ηλικία σχετίζεται και επηρεάζει σημαντικά τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας. Στο πρωταρχικό στάδιο (της

γέννησης), ο αποικισμός μικροβίων ποικίλλει ανάλογα με την οδό τοκετού (κολπική ή καισαρική τομή). Έπειτα, αμέσως μετά τη γέννηση, τα πρώτα βακτήρια που φαίνεται να εμφανίζονται στα έντερα αποτελούν αερόβια στελέχη όπως τα *Proteobacteria*, τα οποία μειώνουν τη συγκέντρωση οξυγόνου και επιτρέπουν τον αποικισμό αναερόβιων στελεχών, όπως *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroides* (Del Chierico et al. 2015). Το πρώτο έτος της ηλικίας αποτελεί τη σημαντικότερη περίοδο εγκατάστασης και ανάπτυξης της μικροχλωρίδας του εντέρου. Με την πάροδο του χρόνου αυξάνεται η ταξινομική ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας (Schanche et al. 2015). Στην παιδική ηλικία (2 – 5 ετών) σταθεροποιείται η σύνθεση της μικροχλωρίδας με πολλά μέλη από *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ικανότητα παραγωγής βουτυρικού (Fouhy et al. 2019). Κατά την προεφηβική ηλικία (7 – 12 ετών) φαίνεται η μικροχλωρίδα να είναι εμπλουτισμένη σε λειτουργίες που δυνητικά εμπλέκονται στη συνεχή ανάπτυξη, όπως η σύνθεση βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος (Hollister et al. 2015). Κατά την εφηβική ηλικία (11 – 18 ετών) η εντερική μικροχλωρίδα παρουσιάζει σημαντικά υψηλότερη αφθονία των γενών *Clostridium* και *Bifidobacterium* σε σχέση με τους ενήλικες (Agens et al. 2011). Επιπλέον, μια υγιής ενήλικη μικροχλωρίδα κυριαρχείται από τα *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, αλλά περιλαμβάνει επίσης μικρότερες αναλογίες *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* και *Proteobacteria* (Reyes et al. 2010). Η γήρανση επηρεάζει σημαντικά τη σύνθεση και λειτουργία του μικροβιώματος των ηλικιωμένων (<65 ετών). Γενικά, η μικροχλωρίδα των ηλικιωμένων έχει χαρακτηριστεί από μείωση μικροβιακής ποικιλότητας, μείωση των ειδών που παράγουν SCFAs και αύξηση της αφθονίας ευκαιριακών παθογόνων (Biagi et al. 2017). Σε σύνολο, η εντερική μικροχλωρίδα ηλικιωμένων ατόμων παρουσιάζει χαμηλότερη αναλογία *Bacteroidetes* προς *Firmicutes* και αφθονία *Enterobacteriaceae* συγκριτικά με τους ενήλικες (Mariat et al. 2009). Οι λόγοι των αλλαγών αυτών ενδέχεται να σχετίζονται με τη μείωση της ποικιλομορφίας της διατροφής και την αύξηση των φλεγμονωδών παραγόντων (Voreades et al. 2014).

Πέρα από τη διατροφή και την ηλικία, η γενετική του κάθε ξενιστή επηρεάζει το είδος και το πλήθος των μικρο-οργανισμών του μικροβιώματος καθώς επίσης και την ευαισθησία σε παθογόνα. Σύμφωνα με τους Iebba et al. 2016, βρίσκονται αρκετές συσχετίσεις

μεταξύ μικροβιώματος και των γονιδίων που σχετίζονται με την έμφυτη ανοσία του ξενιστή: οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων ανιχνεύουν τους μικροοργανισμούς στο έντερο και επομένως ρυθμίζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος και τη νόσο που συνδέεται με το εκάστοτε μικροβίωμα. Οι Zoetendal et al. 2001 μελέτησαν τη μικροχλωρίδα των κοπράνων ατόμων με διαφορετικούς βαθμούς συγγένειας, που κυμαίνονταν από μονοζυγωτικά δίδυμα έως άσχετα μεταξύ τους άτομα. Τα μονοζυγωτικά δίδυμα έδειξαν υψηλές ομοιότητες στο μικροβιακό τους προφίλ. Οι Kurilshikov et al. 2017 ανέφεραν ότι οι φυλές Firmicutes, Tenericutes, Actinobacteria και Euryarchaeota αποδείχθηκαν αρκετά κληρονομίσιμες, σε αντίθεση με τη φυλή Bacteroidetes. Συνολικά, υποστηρίζεται έντονα μέσω αυτών των μελετών και ευρημάτων πως η γενετική παρέχει ισχυρή δύναμη στη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας.

Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει πως η άσκηση εμπλουτίζει την ποικιλία της εντερικής μικροχλωρίδας και συσχετίζεται με την πρόσληψη πρωτεΐνης και τα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης (Clarke et al. 2014). Τόσο εξωτερικοί όσο και εσωτερικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στον εμπλουτισμό του μικροβιώματος των αθλητών, και φαίνεται να σχετίζεται και με τον υγιεινό τρόπο ζωής. Επίσης, οι εγγενείς προσαρμογές στην προπόνηση αντοχής, όπως η μειωμένη ροή αίματος και η υποξία των ιστών μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στον πεπτικό σωλήνα (Rosa et al. 2005). Τα βακτηριακά είδη που φαίνεται να έχουν απόκριση στην άσκηση είναι τα *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, ενώ άλλα γένη μειώνονται όπως τα *Proteobacteria*, *Turicibacter* και *Rikenellaceae* (Hughes 2020). Περαιτέρω, σύμφωνα με τους Estaki et al. 2016, η άσκηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτική υποστήριξη στη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με τη δυσβίωση, όπως η παχυσαρκία.

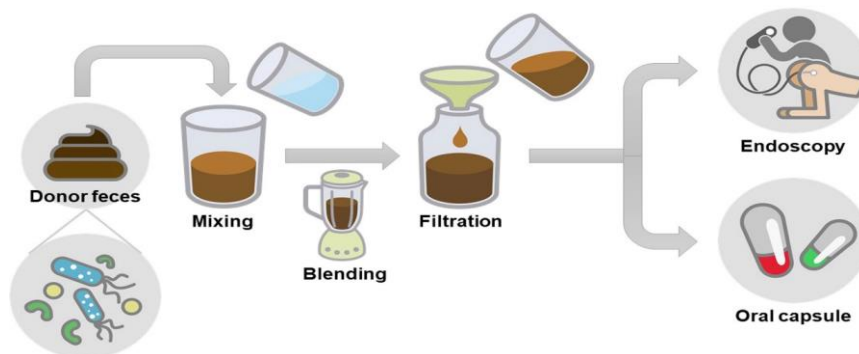
Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει τη σύνθεση της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας είναι το κάπνισμα (Biedermann et al. 2013). Οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη μικροχλωρίδα των κοπράνων υγιών ατόμων που υποβλήθηκαν στη διακοπή του καπνίσματος περιελάμβαναν αύξηση της σχετικής αφθονίας Firmicutes και Actinobacteria και μείωση των Proteobacteria και Bacteroidetes.

Επιπλέον, αξιολογήθηκε να αναφερθεί πως η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζεται από το περιβάλλον και τη γεωγραφική θέση που ζει και βιοπορίζεται ένα άτομο (Schnorr et al. 2014), καθώς κάθε περιοχή έχει διαφορετική ατμόσφαιρα και φέρει τους δικούς της γενετικούς, διατροφικούς και άλλους παράγοντες που συνδέονται με διαφορετικούς τρόπους ζωής (Martinez et al. 2015). Σύμφωνα με μελέτες έχει αποδειχθεί πως τα Firmicutes είναι βελτιωμένα σε ενήλικες μη βιομηχανικών χωρών, ενώ στα δυτικά έθνη υπάρχει υψηλότερη αναλογία Bacteroidetes προς Firmicutes (Zhu et al. 2015).

Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό, τα αντιβιοτικά επηρεάζουν την εντερική μικροχλωρίδα. Αποκαλούνται εύλογα «μαχαίρι με δύο άκρες» καθώς μπορεί να καταστρέψει τόσο παθογόνα όσο και ωφέλιμα για τον οργανισμό μικρόβια προκαλώντας την προαναφερόμενη δυσβίωση (Klingensmith and Coopersmith, 2016). Ο ανταγωνιστικός μηχανισμός αποκλεισμού μέσω του οποίου η μικροχλωρίδα αναστέλλει τα παθογόνα διαταράσσεται από τα αντιβιοτικά (Ramnani et al, 2012). Χρήζει προσοχής η διάρκεια της δοσολογίας και το είδος των αντιβιοτικών που χορηγούνται, ώστε οι ειδικές τους επιδράσεις να είναι επιθυμητές (Dethlefsen and Relman, 2010).

Η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων (Fecal Microbiota Transplantation) αποτελεί μέθοδος για την άμεση αλλαγή της μικροχλωρίδας του εντέρου του λήπτη με στόχο την ομαλοποίηση της σύνθεσης και την απόκτηση θεραπευτικού οφέλους. Η ιστορία του FMT ανιχνεύεται από τον 4^ο αιώνα στην Κίνα, όπου τα ανθρώπινα περιττώματα ονομάζονταν «κίτρινη σούπα» και χρησιμοποιούνταν σε ασθενείς με σοβαρή διάρροια. Η FMT έχει λάβει μεγάλη εκτίμηση από το 2013, όταν η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών ενέκρινε την FMT για τη θεραπεία υποτροπιάζουσας και ανθεκτικής λοίμωξης *Clostridium difficile*. Έκτοτε, το φάσμα εφαρμογών FMT επεκτάθηκε γρήγορα σε γαστρεντερικές διαταραχές. Η επιλογή δότη με ερωτηματολόγιο, αιματολογικές εξετάσεις, συνέντευξη και εξετάσεις κοπράνων θα πρέπει να γίνεται αυστηρά πριν την διαδικασία της μεταμόσχευσης κοπράνων για τη μείωση και πρόληψη εμφάνισης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Η FMT χρήζει προσεκτική προετοιμασία των κοπράνων και του λήπτη βήμα προς βήμα μαζί με την κατάλληλη επιλογή μεθόδων χορήγησης. Αν και τα τρέχοντα στοιχεία θεωρούν την FMT ως μια γενικά ασφαλή θεραπευτική μέθοδο

με περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Επίσης, ο καθορισμός της περιοδικότητας και της διάρκειας της τακτικής παρακολούθησης μετά τη διαδικασία για την παρακολούθηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και των μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών αποτελούν βασικά ζητήματα. Η τρέχουσα χορήγηση υλικού κοπράνων με μέσα περιλαμβάνει την οδό του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, ρινογαστρικού σωλήνα, οδού κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα και στοματική κάψουλα. Το FMT μέσω της οδού του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με φλεγμονή του παχέος εντέρου, ωστόσο υπάρχει αίσθηση δυσφορίας, κίνδυνοι αναρρόφησης και αδυναμία αξιολόγησης του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Η FMT μέσω κολονοσκόπησης υπερτερεί στον επανααποικισμό ολόκληρου του παχέος εντέρου με ευνοϊκά βακτήρια και ο καθαρισμός του εντέρου μπορεί να μειώσει τον αριθμό των υπολειμμάτων, ωστόσο αποτελεί μια σχετικά επικίνδυνη, δαπανηρή και επεμβατική διαδικασία. Το FMT μέσω κλύσματος είναι πιο προσιτό και λιγότερο επεμβατικό από την κολονοσκόπηση, αλλά το υλικό των κοπράνων του δότη δεν μπορεί να χορηγηθεί σε ολόκληρο το κόλον, οι Orenstein and Dubberke et al. έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα αυτής της διαδικασίας. Η από του στόματος κάψουλα για χορήγηση FMT έχει τα πλεονεκτήματα της μικρότερης επέμβασης και υψηλής αποδοχής από τον ασθενή, αλλά το κόστος είναι μεγάλο. Η διαδικασία FMT μπορεί να συμβεί ως θεραπεία εφάπαξ ή με πολλαπλές ενταντικές δόσεις και βασίζεται στην κατάσταση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία και της αποτελεσματικότητάς της. Τέλος, καμία τρέχουσα ισχυρή απόδειξη της βέλτιστης μεθόδου χορήγησης FMT δεν έχει αποδειχθεί στην κλινική πράξη και η απόφαση της κατάλληλης μεθόδου εξαρτάται από την ατομική κλινική κατάσταση.



ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ – ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ

Η διατροφή του ανθρώπου στη ζωή του αποτελεί καθοριστικό ρόλο καθώς μπορεί να βελτιώσει και να θεραπεύσει ασθένειες (23). Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί, κυρίως βακτήρια και ζύμες, που όταν καταναλώνονται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν οφέλη για την υγεία, ιδιαίτερα για το πεπτικό σύστημα, ενισχύοντας την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας. Αντίθετα, τα πρεβιοτικά είναι μη εύπεπτες ουσίες, συνήθως φυτικές ίνες, που λειτουργούν ως τροφή για τα ‘καλά’ βακτήρια στο έντερο, προάγοντας την ανάπτυξη και τη δραστηριότητά τους. Συνδυαστικά, τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά υποστηρίζουν την υγεία του εντέρου και την εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (25). Με βάση τη βιβλιογραφία, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αναφέρουν πιθανά προβλήματα των προβιοτικών και των πρεβιοτικών γενικά (23, 24), καθώς και τις επιδράσεις της επεξεργασίας ορισμένων τροφίμων (23),(26), τις προτιμήσεις των καταναλωτών (23),(27),(28), τα μαθηματικά μοντέλα για τη ζύμωση προβιοτικών (23),(29) και την θεραπεία της μολυσματικής διάρροιας (23),(30). Πιο συγκεκριμένα, ως προβιοτικά ορίζουμε τους ζωντανούς μικροοργανισμούς που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν οφέλη στην υγεία του ξενιστή (23),(31).

Αν και θα εστιάσουμε στον ρόλο των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στο γαστρεντερικό σύστημα αξίζει να αναφερθεί ότι τα βακτήρια αυτά αποικίζουν επίσης, στο δέρμα, στο ουρογεννητικό σωλήνα και στους αεραγωγούς (23). Ακόμη, έχουν ανακαλυφθεί νέες μικροβιακές θέσεις σε όργανα και στους ιστούς που μέχρι τώρα θεωρούνται στείροι, όπως

ο πλακούντας, το αμνιακό υγρό, ο μαστικός αδένας και το ανθρώπινο γάλα (23). Επίσης, πολύ ευαίσθητες γενετικές τεχνικές επιβεβαιώνουν την παρουσία μικροβίων στο αίμα. Πρόκειται για τα Proteobacteria Phylum, τα οποία αποτελούν πάνω από το 80%, καθώς και από Actinobacteria, Firmicutes και Bacteroidetes (23),(33). Τα είδη Lactobacillus είναι από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα βακτήρια ζύμωσης (23),(34),(35).

Με βάση κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, επιβεβαιώνεται η θετική επίδραση των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στη διατήρηση της υγείας και της θεραπείας του ανθρώπινου οργανισμού (23). Θεραπεύουν ασθένειες ορισμένων οργάνων ή ανακουφίζουν τα συμπτώματά τους, όπως για παράδειγμα το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η γαστρίτιδα από *Helicobacter pylori*, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η διάρροια, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και η ατοπική δερματίτιδα (23). Ακόμη, κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην θεραπεία ασθενειών που αφορούν ολόκληρο το σώμα, όπως η παχυσαρκία, το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη και ο διαβήτης τύπου 2 (23),(36),(37). Τα προβιοτικά συμβάλλουν και στην ανοσοτροποποίηση, οδηγώντας σε καλύτερη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (23).

Αναφέρονται, επίσης, οφέλη των προβιοτικών που αφορούν διάφορους τύπους καρκίνου καθώς και παρενέργειες που σχετίζονται με τον καρκίνο (23),(135). Όσον αφορά τις αλλεργίες, η επίδραση των αντιβιοτικών παραμένει ασαφής. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι η μακροχρόνια παρακολούθηση βρεφών που τρέφονται με δημητριακά που περιείχαν προβιοτικά *L. paracasei* spp. *paracasei* F19 και μια ομάδα ελέγχου που τρεφόταν με δημητριακά χωρίς προβιοτικά δεν έδειξε καμία διαφορά στον κίνδυνο αλλεργίας και στις 2 ομάδες (23),(38),(39). Επιπρόσθετα, η διατήρηση του δέρματος σε καλή κατάσταση με σχετικά προβιοτικά βακτήρια φαίνεται πολύ ελπιδοφόρα (23). Πιο συγκεκριμένα, τα βακτήρια του δέρματος προλαμβάνουν τον ερεθισμό του δέρματος, όπως τον ερεθισμό από τον ήλιο, την τοπική αλλεργία, την φλεγμονή, την ακμή, την πιτυρίδα, την αλωπεκία, την ψωρίαση και ενδεχομένως τον καρκίνο του δέρματος (23),(40),(41),(42).

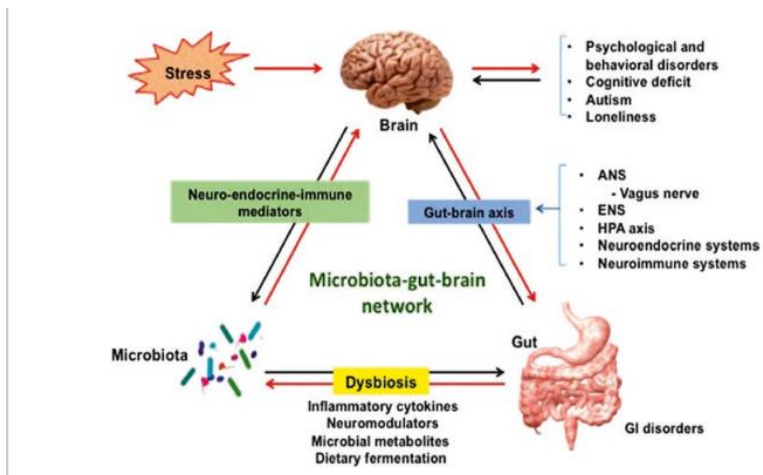
Σε αντίθεση με τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά θεωρούνταν ένα μη βιώσιμο συστατικό τροφίμων που παρέχει ένα όφελος για την υγεία

του ξενιστή που σχετίζεται με τη διαμόρφωση του μικροβιόκοσμου (23). Ωστόσο το 2016, επιστήμονες της Διεθνούς Επιστημονικής Ένωσης για τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά, συνέστησαν έναν νέο ορισμό για τα πρεβιοτικά. Ορίζουν τα πρεβιοτικά ως ένα υπόστρωμα που αξιοποιείται επιλεκτικά από τους μικροοργανισμούς του ξενιστή προσδίδοντας όφελος για την υγεία του (23). Αυτό σημαίνει ότι ένα πρεβιοτικό δεν μπορεί να είναι συστατικό τροφίμου (23). Ο ορισμός των πρεβιοτικών επεκτείνεται σε ένα ευρύ φάσμα ανόργανων και οργανικών ουσιών που διεγείρουν τους μικροοργανισμούς σε όλες τις θέσεις του σώματος και όχι μόνο στο γαστρεντερικό σωλήνα (23). Επίσης, έχει σημαντική επίπτωση στο δέρμα, το ουροποιητικό σύστημα, τον κόλπο κ.ο.κ. (23),(73). Παρόλα αυτά, είναι αναγκαίο να προστεθεί στον ορισμό των πρεβιοτικών οι πιθανές ευεργετικές επιδράσεις των δυνητικών πρεβιοτικών στην υγεία του ανθρώπου. Εκτός του ορισμού, μένουν τα πρεβιοτικά βακτήρια, τα οποία δεν προέρχονται από το ανθρώπινο ή το ζωικό σώμα και υποβάλλονται σε βιολογική επεξεργασία (23).

ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ – ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΔΑΦ

Ως διαταραχή του Αυτιστικού Φάσματος ορίζουμε μια σύνθετη αναπτυξιακή κατάσταση η οποία, συνήθως, χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στην κοινωνική συμπεριφορά και επικοινωνία καθώς και από επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς (32). Ο επιπολασμός της ΔΑΦ κυμαίνεται από το 0,1% έως το 1,8% παγκοσμίως (32),(44). Η αιτιολογία της ΔΑΦ δεν είναι συγκεκριμένη με βεβαιότητα αλλά από διάφορες μελέτες οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για μια περίπλοκη αλληλεπίδραση διαφόρων γενετικών, μεταγεννητικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (32),(45),(46). Τα άτομα με ΔΑΦ αναπτύσσουν, ακόμη, πολλαπλές συννοσηρότητες που κυμαίνονται από ψυχιατρικά ζητήματα όπως το άγχος (32),(47) έως λειτουργικά ζητήματα όπως γαστρεντερικές διαταραχές (32),(48). Τα γαστρεντερικά προβλήματα στις ΔΑΦ είναι συχνά και τα συμπτώματα είναι ποικίλα και εμφανίζονται ως διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ή πρήξιμο (32),(49). Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι τα άτομα που βρίσκονται στο φάσμα του Αυτισμού έχουν διαφορετική σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου (32). Πιο συγκεκριμένα, έχουν παρατηρηθεί

μεγαλύτερες συγκεντρώσεις παθογόνων βακτηρίων Clostridium (32),(50), μειωμένη αναλογία Bacteroides / Firmicutes και αυξημένα είδη Lactobacillus και Desulfovibrio (32),(51),(52). Με βάση παρατηρήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί σε άτομα με αυτισμό έχει τεκμηριωθεί ότι η εμφάνιση γαστρεντερικών (ΓΕ) προβλημάτων στα άτομα αυτά οφείλεται σε μεταβολές στον εντερικό τους μικροβιόκοσμο (22). Όπως έχει αναφερθεί αυτή η επικοινωνία μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου αποτελεί τον άξονα εντέρου – εγκεφάλου ή αλλιώς GBA. Παρακάτω παραθέτουμε μια εικόνα που απεικονίζει την επικοινωνία μεταξύ του GBA, του ανοσοποιητικού συστήματος και της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας (Εικόνα 2).



ΕΙΚΟΝΑ 2

Essa, M. M. et al., (2020)

Μελέτες που αφορούν ζωικά μοντέλα διαφόρων διαταραχών της συμπεριφοράς, όπως ο αυτισμός, το άγχος και η γνωστική δυσλειτουργία, έχουν δείξει ότι η σύσταση του εντερικού μικροβιόκοσμου επηρεάζει τις λειτουργίες του εγκεφάλου (22). Λειτουργεί παρακολουθώντας και ενσωματώνοντας τις λειτουργίες του εντέρου μαζί με τα συναισθήματα και τα γνωστικά κέντρα του εγκεφάλου καθώς και τις περιφερειακές εντερικές λειτουργίες και μηχανισμούς όπως την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, την εντερική διαπερατότητα, το εντερικό αντανακλαστικό και την εντεροενδοκρινική σηματοδότηση (22),(53). Γνωστικές μεταβολές της

συμπεριφοράς, οι οποίες προκαλούνται εξαιτίας διαφόρων νευροδραστικών ενώσεων στον εντερικό αυλό διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό εγκεφάλου (22).

Όπως έχει αναφερθεί, η επίδραση του εντερικού μικροβιόκοσμου στο γαστρεντερικό σύστημα, επηρεάζει την κινητικότητά του, τη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου καθώς και την παραγωγή της βλέννας (32),(72). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί, οι οποίοι όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν οφέλη για την υγεία του ξενιστή (32),(73), αποσκοπώντας στην αποκατάσταση της φυσιολογικής ισορροπίας του ανθρώπινου εντερικού μικροβιόκοσμου, συμβάλλοντας μάλιστα και στην θεραπεία των διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα όπως η διάρροια (32),(74) και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (32),(75). Τα προβιοτικά είναι ευεργετικά και στη θεραπεία διαφόρων ψυχολογικών συμπτωμάτων όπως η κατάθλιψη και το άγχος (32),(76).

Με βάση τα παραπάνω, ανεπίσημες ενδείξεις αναφέρουν ότι τα προβιοτικά έχουν τη δυνατότητα να ανακουφίσουν τα συμπτώματα του γαστρεντερικού σωλήνα όπως και να συμβάλλουν στη βελτίωση των θεμάτων συμπεριφοράς σε παιδιά με αυτισμό (32),(77). Παρόμοια λειτουργία έχουν και τα πρεβιοτικά τα οποία χρησιμοποιούνται επιλεκτικά από τους μικροοργανισμούς του ξενιστή, προσδίδοντας οφέλη για την υγεία του (73, 32). Η επίδρασή τους περιλαμβάνει σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση και το μεταβολισμό του εντερικού μικροβιόκοσμου καθώς και στη βελτίωση των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού συστήματος και της συμπεριφοράς (32),(78).

Ο άξονας εντέρου – εγκεφάλου αποκτώντας πρόσβαση στο σήμα από τον μικροβιόκοσμο του εντέρου επηρεάζει τις λειτουργίες του εγκεφάλου και αντίστροφα (22). Η αμφίδρομη αυτή επικοινωνία δρα μέσω του νευροενδοκρινικού και νευροανοσολογικού μηχανισμού που περιλαμβάνει τόσο το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ANS) όσο και το Εντερικό Νευρικό Σύστημα (ENS) (22) (Εικόνα 2). Τα θεμελιώδη μορφολογικά στοιχεία του εγκεφάλου για τη σηματοδότηση του εντερικού μικροβιόκοσμου είναι τα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα του ANS (22). Το συμπαθητικό σύστημα αναστέλλει τις κινητικές λειτουργίες του εντέρου και μειώνει την εντερική έκκριση (22). Σε στρεσογόνες συνθήκες, το συμπαθητικό σύστημα υπερενεργοποιείται,

η ακεραιότητα του επιθήλιου του εντέρου καταστρέφεται και η κινητικότητα καθώς και οι εκκρίσεις του εντέρου μεταβάλλονται (22),(79). Οι αλλαγές του εντέρου που προκαλούνται από το στρες μεταβάλλουν το περιβάλλον των μόνιμων βακτηρίων και προωθούν μεταβολές στην σύνθεση ή τη δραστηριότητα του μικροβιώματος (22),(80).

Ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (HPA), όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, είναι ένας άλλος κρίσιμος μηχανισμός μέσω του οποίου ο εγκέφαλος επηρεάζει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος (22). Όταν ο άξονας HPA υπερενεργοποιείται, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας κορτιζόλης και των προφλεγμονωδών κυτταρικών αυξάνονται σημαντικά (22),(81). Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι ο ανθρώπινος γαστρεντερικός σωλήνας περιέχει περίπου 104 βακτήρια που ανήκουν σε περίπου 1000 είδη (22). Στους ενήλικες, ένας, υγιής γαστρεντερικός σωλήνας αποτελείται κυρίως από Bacteroidetes και Firmicutes (70%-90% του συνόλου των βακτηρίων) και έπειτα από Actinobacteria, Proteobacteria και Verrucomicrobia (22),(49). Ο συμβιωτικός μικροβιόκοσμος που κατοικεί στο έντερο έχει από καιρό εκτιμηθεί για τις διάφορες ευεργετικές επιδράσεις που προσφέρει στον ξενιστή όπως η παροχή βασικών θρεπτικών συστατικών μέσω του μεταβολισμού δύσπεπτων διαιτητικών ενώσεων, την άμυνα του εντέρου έναντι του αποικισμού από πιθανά παθογόνα μικρόβια καθώς και την παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών και τη συμβολή στον εντερικό επιθηλιακό φραγμό (22). Επιπρόσθετα, μελέτες σχετικά με τα ανοσολογικά ελαττώματα σε ποντίκια χωρίς μικρόβια (GF) έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα του εντέρου είναι απαραίτητο για το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (22),(82). Μια πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε, ακόμη, ότι ο βακτηριακός αποικισμός του εντέρου μπορεί να οδηγήσει στην ωρίμανση και τη λειτουργικότητα του Προσαρμοστικού Ανοσοποιητικού Συστήματος του ξενιστή (22),(83),(84)

Επιπλέον, αναφέρεται ότι το Bifidobacterium, ένα ωφέλιμο δηλαδή βακτήριο, φαίνεται να είναι μειωμένο στα παιδιά με αυτισμό (22), ενώ άλλα προβιοτικά, όπως το Lactobacillus, Bacteroides και Desulfovibrio, αναφέρεται ότι υπάρχουν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις (22),(85). Ακόμη, οι αφθονίες των Blautia, Dialister, Prevotella Turicibacter και Veillonella φαίνονται να ήταν όλες μειωμένες (22),(86). Τέλος, τα παιδιά με αυτισμό είχαν πολύ χαμηλότερα επίπεδα Bifidobacterium, ελαφρώς

χαμηλότερα επίπεδα *Enterococcus* και πολύ υψηλότερα επίπεδα *Lactobacillus* (22),(85). Έχει παρατηρηθεί, επίσης, ότι τα δυνητικά επιβλαβή είδη *Clostridium* ήταν άφθονα στα κόπρανα των παιδιών με αυτισμό (22). Πιο πρόσφατες μελέτες οι οποίες αφορούσαν τα μικροβιακά προφίλ των κοπράνων των ασθενών με αυτισμό έχουν δείξει, ακόμη, δεκαπλάσια ποσοστά *Clostridium* spp., τα οποία παράγουν νευροτοξίνες και συμβάλλουν στην ανάπτυξη συμπεριφορών διαταραχών αυτισμού, σε σύγκριση με ανθρώπους τυπικής ανάπτυξης (22).

Σε άτομα με αυτισμό αυξημένα ήταν επίσης τα βακτήρια *Faecalibacterium* και *Ruminococcus* (22),(87).

Πιο συγκεκριμένα, τα είδη αυτά είναι γνωστό ότι είναι ευέλικτοι μεταβολίτες υδατανθράκων (22),(88). Σημαντικό είναι να αναφέρουμε ότι τα *Blautia* παίζουν σημαντικό ρόλο στην αφομοίωση των θρεπτικών συστατικών καθώς και στην ωρίμανση του εντέρου στα παιδιά (22),(89). Η μείωση αυτών των ευεργετικών βακτηρίων σε άτομα με αυτισμό ενδέχεται να εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου (22). Επιπρόσθετα, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), οι κρίσιμοι μεσολαβητές στον άξονα μικροβιώματος – εντέρου – εγκεφάλου είναι ικανά να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) και να διαμορφώσουν άμεσα την εγκεφαλική δραστηριότητα (22). Ως αποτέλεσμα, έχει υποστηριχθεί ότι διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί σχετίζονται με το μικροβίωμα του εντέρου και τον άξονα του εγκεφάλου σε άτομα με αυτισμό (22).

ΣΥΜΒΙΩΤΙΚΑ

Τα συμβιωτικά είναι ένας συνδυασμός ενός πρεβιοτικού και ενός προβιοτικού. Τα συμβιωτικά:

- Ενισχύουν την αποτελεσματικότητα ενός προβιοτικού, συμπεριλαμβάνοντας ένα πρεβιοτικό το οποίο θα ενισχύσει και το ίδιο την ανάπτυξη των προβιοτικών βακτηρίων
- Επιδρά ευνοϊκά στη συνολική μικροβιακή κοινότητα του εντέρου. (medNutrition, 2024)

Θεωρείται αναμφισβήτητο ότι η κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν προβιοτικά και πρεβιοτικά, έχει θετική επίδραση στον οργανισμό ενός ατόμου (medNutrition, 2024). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι αποτελούν πρόκληση οι κατάλληλοι συνδυασμοί των συμβιωτικών, δηλαδή των προβιοτικών και των πρεβιοτικών, η κατανάλωση των οποίων θα έχει τα μεγαλύτερα οφέλη για την υγεία του καταναλωτή (medNutrition, 2024). Λίγες είναι οι μελέτες οι οποίες έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα διαφορετικών συμβιωτικών συνδυασμών και κατά πόσο είναι πιθανόν οι διάφοροι αυτοί συνδυασμοί να βοηθούν τα ωφέλιμα βακτήρια να επιβιώσουν και να αναπτυχθούν (medNutrition, 2024).

Όπως έχει αναφερθεί, ο εντερικός μικροβιόκοσμος ενός ανθρώπου αποτελείται από 1000 περίπου μικροοργανισμούς, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι βακτήρια (90, 91). Το συλλογικό τους γονιδίωμα αποτελεί το μικροβίωμα του εντέρου (90),(93). Οι μικροοργανισμοί αυτοί ποικίλλουν σε όλη την εντερική οδό, με το μεγαλύτερο μικρο-οικοσύστημα των συμβιωτικών μικροβίων να κατοικεί στο έντερο (περίπου το 95%) (90, 92). Το μικρο-οικοσύστημα αποτελείται από αναερόβια βακτήρια που ανήκουν σε δύο φυλές, τα Bacteroidetes και Firmicutes που αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 90% των βακτηριακών ειδών (90). Εκτός από τα βακτήρια που ανήκουν στις φυλές Proteobacteria, Actinobacteria και Verrucomicrobia, η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου περιλαμβάνει ακόμη ιούς, μύκητες και πρωτόζωα, κυρίως σε παθολογικές καταστάσεις, διατηρώντας τη συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή (90). Ο αριθμός των βακτηρίων καθώς και ο μοναδικός συνδυασμός διαφορετικών τύπων βακτηρίων που εξελίσσονται συνεχώς, αποτελεί τη μόνιμη μικροβιακή κοινότητα του ανθρώπινου εντέρου (90). Αυτή μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες όπως η διατροφή, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τις φαρμακευτικές θεραπείες, την ηλικία κ.ά. (90). Πιο συγκεκριμένα, η διατροφή δυτικού τύπου, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, σχετίζεται με την μείωση των Bacteroides, Bifidobacterium και του γένους Akkermansia (90). Επομένως, επηρεάζεται η ομοιοστάση και η διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος (90). Ακόμη, η δυτική διατροφή αποτελείται από αυξημένη αναλογία Firmicutes/ Bacteroidetes καθώς και αύξηση του σωματικού βάρους, προκύπτοντας

έτσι μια σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου μόλυνσης από το εντερικό παθογόνο *Clostridium difficile* (90),(94). Άλλα παραδείγματα που επηρεάζουν την μόνιμη μικροβιακή κοινότητα είναι:

- Η έκθεση σε αντιβιοτικά από την οποία μπορεί να προκύψουν επιπτώσεις στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος, την έκκριση και τις ανοσολογικές λειτουργίες
- Η πολυφαρμακεία σε ηλικιωμένους
- Η επίδραση της γεωγραφικής απόστασης (όπως οι διατροφικοί, γενετικοί, κλιματικοί παράγοντες καθώς και ο τρόπος ζωής), η οποία έχει αντίκτυπο στις μεταβολές του εντερικού μικροβιόκοσμου (90),(95).

Τέλος, η αναλογία των Firmicutes/ Bacteroidetes μεταβάλλεται με την ηλικία (με αναλογία 0,4 σε βρέφη και έως 10,9 σε ενήλικες) (90). Οι ανισορροπίες στην αφθονία τους προκαλούν δυσλειτουργίες (90),(96,97). Η δυσβίωση σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος, οι γαστρεντερικές παθήσεις, οι νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη, το άγχος καθώς και οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές π.χ η ΔΑΦ (Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος) και η ΔΕΠ/Υ (Διασπαση Ελλειμματικής Προσοχής/υπερκινητικότητα (90, 91, 92).

Λειτουργίες του Εντερικού Μικροβιώματος

Εξαιτίας της συμβιωτικής σχέσης μεταξύ του ανθρώπου και του μικροβιώματος έχουν αναπτυχθεί χαρακτηριστικά που διαδραματίζουν βασικό ρόλο σε βιολογικές διαδικασίες όπως:

- Η χρήση θρεπτικών συστατικών
- Ο μεταβολισμός του ξενιστή
- Η προστασία από λοιμώξεις
- Η ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος (Sharon, G. et al., 2014, 90).

Η ανάπτυξη του εγκεφάλου όπως και η συμπεριφορά αποτελούν, επίσης, μέρος της συμβιωτικής σχέσης μιας και ο μικροβιόκοσμος του εντέρου αλληλεπιδρά με το νευροενδοκρινικό, το νευροάνοσο και το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ) (90, 91).

Έρευνες που αφορούν τους οδούς επικοινωνίας μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του εγκεφάλου, πραγματοποιούνται συνεχώς, συμπεριλαμβανομένων του πνευμογαστρικού νεύρου, της εντερικής ορμονικής σηματοδότησης, του ανοσοποιητικού συστήματος και των μεταβολιτών της τρυπτοφάνης ή μέσω βακτηριακών μεταβολιτών όπως τα λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας (SCFA), στα οποία περιλαμβάνονται το προπιονικό, το βουτυρικό και το οξικό οξύ (90),(99). Ο εντερικός μικροβιόκοσμος ρυθμίζει τους κεντρικούς νευροδιαβιβαστές, μεταβάλλοντας τα επίπεδα των πρόδρομων ουσιών τους στη ΔΑΦ, την κατάθλιψη και το άγχος, ιδίως όμως σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως η ΔΑΦ (90).

Στην παρακάτω Εικόνα 3 φαίνεται η συσχέτιση διαφόρων νευροδιαβιβαστών με συγκεκριμένα είδη μικρο-οργανισμών και η συμμετοχή τους στη διαδικασία της δυσβίωσης σε παιδιά με ΔΑΦ.

Table 1. Neurotransmitter synthesis and release is altered by the dysbiotic gut m

Neurotransmitters *	Taxon Name of Involved Microorganism	Effect on Neurotransmitter Level in Dysbiosis in ASD	Role of Microorganisms in the Human Body
GABA/Acetylcholine Noradrenaline (norepinephrine)/Dopamine	(g) <i>Lactobacillus</i> sp. ¹	Decrease ↓	Improve the brain function and elevated mood.
GABA	(g) <i>Bifidobacterium</i> ¹	Decrease ↓	Regulates emotions and behaviour. Maintains gut homeostasis, produces vitamins and antimicrobial substances and regulates the host immune system.

Με σχόλια [EP1]: Ο τίτλος του πίνακα είναι κομμένος αλλά ουτω η άλλως πρπει να μη λειει πινακας 1 αλλά Εικόνα 3 ως επικεφαλδα

Neurotransmitters *	Taxon Name of Involved Microorganism	Effect on Neurotransmitter Level in Dysbiosis in ASD	Role of Microorganisms in the Human Body
Noradrenaline (norepinephrine)/Serotonin	(g) <i>Escherichia</i> ¹	Decrease ↓	Produces active molecules that may reach and influence the CNS after the secretion into the periphery or by activating afferent neurons.
Noradrenaline (norepinephrine)	(g) <i>Saccharomyces</i> sp. ²	Increase ↑	Involved in ASD pathogenesis through immune factors and may play an essential role in the development of ASD.
Serotonin	(g) <i>Candida</i> ²	Increase ↑	In a dysbiotic environment as frequently observed in the autistic population, the yeast proliferates and produces ammonia and toxins, which increase autistic behaviour.
	(g) <i>Streptococcus</i> sp. ¹	Decrease ↓	Protects tissues from oxidative stress.
	(g) <i>Enterococcus</i> sp. ¹	Decrease ↓	DNA damage in colorectal cancer.
Tryptophan	(g) <i>Clostridium</i> ¹	Increase ↑	Increases the production of antioxidant and neuro-protectant molecules inside the gut; acts as a biomarker for ASD; inhibits the growth of other gut microbiota, promotes the growth or virulence of gut pathogens.

EIKONA 3

***De Sales-Millán,
Amapola, et al., (2023)***

Γαστρεντερική λειτουργία στις ΔΑΦ και Δυσβίωση

Τα γαστρεντερικά προβλήματα στις ΔΑΦ είναι πολύ συχνά και για αυτό το λόγο, οι μελέτες που αφορούν τον εντερικό μικροβιόκοσμο, αποτελούν βασικό σημείο στη διεύρυνση των ΓΕ διαταραχών καθώς και με την ανάπτυξη διαφόρων φαινοτύπων της ΔΑΦ (90). Ο επιπολασμός των ΓΕ προβλημάτων στα παιδιά με αυτισμό, κυμαίνεται από 9% έως 91% (90). Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων στις ΔΑΦ, επηρεάζεται από τον τρόπο γέννησης, την ηλικία της μητέρας κ.ά και συνεπώς αυτό επηρεάζει και την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος (90). Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι δείγματα κοπράνων που συλλέχθηκαν από παιδιά με αυτισμό για έρευνα, βρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά Clostridial και χαμηλότερα ποσοστά Bacteroides και Faecalibacterium, ενώ σε παιδιά με σοβαρού βαθμού αυτισμό βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα Erysipelotrichaceae και Faecalibacterium (67),(90).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σε κανονικές συνθήκες ο εντερικός μικροβιόκοσμος αποτελείται από αναερόβια βακτήρια, τα οποία παίζουν θεμελιώδη ρόλο στη προστασία από παθογόνα μικρόβια και στην εκτέλεση διαφόρων λειτουργιών από τις οποίες επωφελείται ο ξενιστής (90). Τέτοιες λειτουργίες είναι η απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, η ανοσία και η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, βιταμινών καθώς και η σύνθεση αμινοξέων, που συμβάλλουν στη διατήρηση της υγείας του παχέος εντέρου (90, 91). Παρόλα αυτά, όταν υπάρχουν δυσλειτουργίες στον εντερικό μικροβιόκοσμο, η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών στο λεπτό έντερο είναι χαμηλή και έτσι φτάνουν στο παχύ έντερο περισσότεροι μονοσακχαρίτες και δισακχαρίτες, οι οποίοι είναι ωφέλιμοι για τα βακτήρια που ζυμώνουν τα απλά σάκχαρα και παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανάπτυξη σε σύγκριση με τα βακτήρια που αποδομούν τα σύνθετα σάκχαρα, όπως οι πολυσακχαρίτες (90).

Ο μεγάλος αριθμός σακχάρων στο έντερο είναι ικανός να προκαλέσει μετεωρισμό (90). Παρατηρείται στους ασθενείς με αυτισμό αυξημένη εντερική διαπερατότητα, η οποία ενδέχεται να έχει σχέση με αλλαγές

στη μικροβιακή ποικιλομορφία και μείωση της ποσότητας των *Lactobacillus*, βακτηρίων δηλαδή που σχετίζονται με τη διατήρηση της ένωσης του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου (90),(101),(102). Η αυξημένη εντερική διαπερατότητα οδηγεί στην αύξηση των κυκλοφορούντων βακτηριακών λιποπολυσακχαριδίων (LPS), τα οποία πυροδοτούν ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από συστηματική αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (90). Η αύξηση των κυτταροκινών έχει παρατηρηθεί στα άτομα με αυτισμό, κυρίως σε εκείνα με υπότυπους νοητικής παλινδρόμησης (90). Οι κυτταροκίνες καθίστανται αναγκαίες για τη φυσιολογική ανάπτυξη και οι διαταραχές τους μπορούν να επηρεάσουν την διαδικασία αυτή (90, 91). Επιπρόσθετα, αν και τα αποτελέσματα ερευνών που αφορούν τη σχέση νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων των ατόμων με αυτισμό, βρίσκεται σε εμβρυακό στάδιο, η μείωση του GABA θα μπορούσε να ενισχύσει τις νευροφλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες προκαλούνται από την αύξηση των LPS στη ΔΑΦ (90). Το GABA και το γλουταμικό αποτελούν τους βασικούς διεγερτικούς καθώς και ανασταλτικούς νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο (90),(103). Για αυτό η ισορροπημένη αλληλεπίδρασή τους είναι αναγκαία για τη λειτουργία των νευρώνων (90),(103).

ΨΥΧΟΒΙΟΤΙΚΑ

Ο Dinan και οι συνεργάτες του το 2013 έδωσαν τον όρο “Ψυχοβιοτικά” ως μια νέα κατηγορία προβιοτικών που βοηθούν στην θεραπεία ψυχικών διαταραχών (110). Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα ψυχοβιοτικά επιδρούν στην ψυχική υγεία περιλαμβάνουν την παραγωγή νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη, η οποία παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης, αλλά και άλλες ουσίες, όπως το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), που μπορεί να έχουν αγχολυτικές και καταπραϋντικές ιδιότητες (112, 111). Επίσης, τα ψυχοβιοτικά συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής και στην ενίσχυση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία έχουν επίσης σημαντικό αντίκτυπο στην ψυχική υγεία (112, 111).

Οι έρευνες σε αυτόν τον τομέα δείχνουν ότι τα ψυχοβιοτικά μπορεί να βοηθήσουν στη διαχείριση ψυχικών διαταραχών, όπως το άγχος, η κατάθλιψη και η στρεσογόνος αντίδραση, και μπορεί να συμβάλουν στην ενίσχυση της γενικότερης συναισθηματικής ευεξίας (112, 111). Τα ψυχοβιοτικά μπορούν να βρεθούν σε τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως το γιαούρτι, το κεφίρ και άλλα προϊόντα που περιέχουν ζωντανά προβιοτικά, αλλά και σε συμπληρώματα διατροφής (112, 111). Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να καθοριστούν τα ακριβή στελέχη και οι δοσολογίες που έχουν τα βέλτιστα αποτελέσματα για τη ψυχική υγεία.

Η έρευνα πάνω στα ψυχοβιοτικά πραγματοποιείται μέσω μελετών που εφαρμόζονται σε ζώα (110). Στις μελέτες αυτές προκαλείται πειραματικά άγχος στα ζώα καθώς και συμπεριφορικά πειράματα σε τρωκτικά με σκοπό την αξιολόγηση των κινήτρων, του άγχους και της κατάθλιψης (110). Τα ψυχοβιοτικά βοηθούν στη ρύθμιση των νευροδιαβιβαστών και των πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), της σεροτονίνης, του γλουταμινικού και του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) (110). Όλα τα παραπάνω, έχουν καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών, της διάθεσης, των νοητικών λειτουργιών, της μάθησης και των διαδικασιών της μνήμης (110). Ο Sudo και οι συνεργάτες του, διεξήγαγαν πειράματα σε GF Models, καθώς και σε ποντίκια SPF και περιέγραψαν μέσω αυτών των πειραμάτων τον κρίσιμο ρόλο του μικροβιώματος και του Άξονα – Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Επινεφριδίων (ΥΥΕ) (110). Παρατήρησαν ότι η ελαφρά πίεση λόγω περιορισμού προκάλεσε υπερβολική απελευθέρωση κορτικοστερίνης και αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH) στα GF Models σε σχέση με τα ποντίκια SPF (110). Με βάση τη βιβλιογραφία, πρόσφατες μελέτες ανακάλυψαν ότι η σύνθεση σεροτονίνης στο έντερο μπορεί να ρυθμιστεί με μικρόβια (110). Πιο συγκεκριμένα, τα μικρόβια που σχηματίζουν σπόρους από τα μικροβιώματα του εντέρου έχει ανακαλυφθεί ότι προκαλούν βιοσύνθεση σεροτονίνης από εντεροενδοκρινή κύτταρα (110).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα Ψυχοβιοτικά ορίζονται ως ζωντανοί μικροοργανισμοί που παρέχουν οφέλη για την υγεία των ασθενών με ψυχιατρικές διαταραχές, μέσω της αλλαγής της συναισθηματικής τους κατάστασης και των γνωστικών τους λειτουργιών, όταν λαμβάνονται σε επαρκείς ποσότητες (106,107, 104). Έχει ανακαλυφθεί ότι επιλεγμένα διατροφικά συστατικά και συμπληρώματα είναι ικανά να βοηθήσουν στην πρόληψη, ακόμη και στη μείωση του επιπέδου του στρες, του άγχους και της κατάθλιψης (104,105). Για αυτό και ο ρόλος των ψυχοβιοτικών αυξάνεται συνεχώς στην ιατρική και τις φαρμακευτικές επιστήμες. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι οι μη βιώσιμοι μικροοργανισμοί ή τα υποπροϊόντα του βακτηριακού μεταβολισμού ενδέχεται να ασκούν βιολογική δραστηριότητα, γεγονός που εισήγαγε μια νέα ορολογία, τα παραβιοτικά και τα μεταβιοτικά (108, 104). Τα παραπροβιοτικά ή αλλιώς “αδρανοποιημένα προβιοτικά” είναι σπασμένα μικροβιακά κύτταρα ή ακατέργαστα κυτταρικά εκχυλίσματα που ασκούν ευεργετικές επιδράσεις μέσω στοματικής χορήγησης σε επαρκείς ποσότητες (108, 104). Ως μεταβιοτικά ορίζονται τα βιοδραστικά προϊόντα ή τα μεταβολικά παραπροϊόντα προβιοτικών μικροοργανισμών ή ουσίες που απελευθερώνονται μετά τη διάρρηξη του βακτηριακού κυττάρου (π.χ. SCFAs, ένζυμα, πεπτίδια, τειχοϊκά οξέα, πεπτιδογλυκάνες, ενδο – έξωπολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες της κυτταρικής επιφάνειας και βιταμίνες) που προσδίδουν φυσιολογικό όφελος στον άνθρωπο (104),(108,109). Τα μεταβιοτικά και τα παραβιοτικά είναι πιο σταθερά και ασφαλέστερα από τα συνήθη συμπληρώματα (104). Επιπρόσθετα, είναι βιοδραστικά μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά φάρμακα (104).

Αν και τα ευρήματα είναι υποσχόμενα, η έρευνα βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο και απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους για να καθοριστεί η βέλτιστη χρήση τους. Προκαταρκτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ψυχοβιοτικά μπορούν να βοηθήσουν σε περιπτώσεις άγχους, κατάθλιψης, ακόμα και σε νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως η νόσος Αλτσχάιμερ και το Πάρκινσον, αλλά η επίδρασή τους ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και το είδος των βακτηρίων που χρησιμοποιούνται (104).

ΔΕΠ/Υ

Η πρώτη γνωστή περιγραφή της Διάσπασης Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ/Υ) δημοσιεύτηκε το 1775 από τον Γερμανό γιατρό Melchior Adam Weikard (1742 – 1803), με το όνομα “Mangel der Aufmerksamkeit/Attentio volubilis” σε ένα βιβλίο με τίτλο “Der philosophische Arzt”, το οποίο αποτέλεσε αντικείμενο πολλών εκδόσεων. Ο Weikard ξεκίνησε την ιατρική του καριέρα το 1764 στη Βαυαρία στο Bad Brückenau. Το 1784 διορίστηκε γιατρός στην αυλή της αυτοκράτειρας Αικατερίνης Β΄ της Ρωσίας. Ήταν γνωστός ως λόγιος και ως πολυγραφότατος συγγραφέας. Σε μια έκδοση του βιβλίου του το 1799, ο Weikard αφιέρωσε έξι σελίδες στην περιγραφή του ελλείμματος προσοχής. Περιγράφει πως τα αισθητηριακά ερεθίσματα αιχμαλωτίζουν την προσοχή του ασθενή και τον αποσπούν απ’ τις σκέψεις του. Χαρακτηριστικά είπε: *«είναι ευκολότερο να αντιληφθείς εντυπώσεις μέσω των αισθητηριακών οργάνων παρά να σχηματίσεις ή να διατηρήσεις ιδέες, να ανακτήσεις αναμνήσεις του παρελθόντος ή να κάνεις άλλες στοχαστικές πράξεις. Κάθε αίσθηση ενδέχεται να μας ενοχλήσει στις σκέψεις μας, να μας αποσπάσει την προσοχή από το αντικείμενο μας και να την εστιάσει σε κάτι άλλο. Από όλες τις αισθήσεις αυτό συμβαίνει πιο συχνά με την ακοή και την όραση. Το αποτέλεσμα είναι απόσπαση της προσοχής, έλλειψη προσοχής, απροσεξία.»* Ο λατινικός όρος που προαναφέρθηκε “volubilis” προέρχεται από το ρήμα “volvere” (=γυρίζω). Η κυριολεκτική έννοια του Volubilis είναι ‘εύκολα περιστρεφόμενος’ και κατ’ επέκταση ‘άστατος’. Έτσι λοιπόν αυτή η εικόνα της μόνιμης εναλλαγής ιδεών χρησιμοποιείται πολλάκις από μερικούς ασθενείς που αναφέρουν την υποκειμενική αίσθηση ότι η προσοχή τους δεν συγκρατείται αλλά “στροβιλίζεται”.

Σήμερα, κατόπιν πολλών ερευνών και μετά την αναγνώριση και την καταγραφή της ΔΕΠ/Υ στη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας ICD-10 έχει τεκμηριωθεί πως η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας ή εν συντομία ΔΕΠ/Υ είναι μια νευροαναπτυξιακή ετερογενής διαταραχή, με κύρια συμπτώματα τη διάσπαση προσοχής, την υπερκινητικότητα και την παρορμητικότητα, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα λειτουργικές βλάβες που επηρεάζουν αρνητικά την καθημερινότητα των ασθενών με ΔΕΠ/Υ καθώς και των γύρω τους. Η ΔΕΠ/Υ ξεκινά ως επί το πλείστον

στην παιδική ηλικία και μπορεί να συνεχιστεί στην ενηλικίωση (ΔΕΠ/Υ ενηλίκων). Η ΔΕΠ/Υ διαγιγνώσκεται στους άντρες πολύ συχνότερα με την αναλογία των φύλων να κυμαίνεται από 2:1 έως και 10:1. Παγκοσμίως, η ΔΕΠ/Υ αποτελεί την τρίτη πιο συχνή διαταραχή ψυχικής υγείας, μετά την κατάθλιψη και το άγχος.

Συστηματικές ανασκοπήσεις δείχνουν ότι ο επιπολασμός της ΔΕΠΥ παγκοσμίως κυμαίνεται σε ποσοστό 2% - 7%, με μέσο όρο περίπου 5%, καθώς και συνέχιση στην ενηλικίωση σε ποσοστά 15% - 65% των ατόμων. Οι προγνωστικοί παράγοντες επιμονής της ΔΕΠ/Υ περιλαμβάνουν αυξημένη σοβαρότητα συμπτωμάτων, συνδυασμένη απροσεξία – υπερκινητικότητα, συννοσηρότητα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ή άλλη διαταραχή της διάθεσης, γονικό άγχος και γονική διαταραχή αντικοινωνικής προσωπικότητας.

Η ΔΕΠ/Υ αποτελεί μια πολυπαραγοντική διαταραχή, βασισμένη στη γενετική προδιάθεση και στην νευροβιολογική απορρύθμιση. Η διάγνωση της είναι, κατά κύριο λόγο, κλινική. Οι τρέχουσες συστάσεις για τη διεξαγωγή διαγνωστικής αξιολόγησης πιθανούς ΔΕΠ/Υ περιλαμβάνουν την ολοκληρωμένη λήψη προγεννητικού – περιγεννητικού - μεταγεννητικού οικογενειακού ιστορικού του ασθενούς, περιβαλλοντικούς παράγοντες, σχολική επίδοση και μια αναλυτική σωματική ανάλυση καθώς και ενδελεχούς εξέτασης της διαφορικής διάγνωσης και των σχετικών συννοσηροτήτων. Δυστυχώς ως επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαγνωστικά τεστ για ΔΕΠ/Υ και αυτά που είναι διαθέσιμα (νευροψυχολογικά τεστ, ΗΕΓ και νευροαπεικόνιση) είναι ανιχνευτικά. Η ΔΕΠ/Υ αναγνωρίζεται συνήθως στα πρώτα σχολικά χρόνια.

Κλινική εικόνα ΔΕΠ/Υ: Τα παιδιά και οι έφηβοι βιώνουν συχνά αξιοσημείωτη έκπτωση σε πολλούς τομείς της λειτουργικότητας (Barkley 2014). Πολυάριθμες μελέτες αποδεικνύουν δυσμενή λειτουργικά αποτελέσματα που φέρει η ΔΕΠ/Υ σε νεαρούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης της παραβατικής και προβληματικής συμπεριφοράς, της ακαδημαϊκής αποτυχίας, των συχνών οικογενειακών συγκρούσεων, των μειωμένων σχέσεων με συνομηλίκους καθώς και χρόνιων υγειονομικών προβλημάτων (DuPaul and Langberg 2014, Johnston and Mash 2001, Molina et al. 2007, Mannuzza et al. 2004, Hoza et al. 2005). Νεαροί ενήλικες και έφηβοι με ΔΕΠ/Υ παρουσιάζουν

υψηλότερα ποσοστά επικίνδυνων σεξουαλικών συμπεριφορών, τραυματισμών, συμπεριφοράς επικίνδυνης οδήγησης, προβλημάτων χρήσης ουσιών, φυλάκισης, ανεργίας καθώς και διαταραχών σχέσεων σε σύγκριση με τους συνομηλικούς χωρίς ΔΕΠ/Υ (Barkley et al. 2006, Lee et al. 2011, Molina and Pelham 2014). Άτομα με ΔΕΠ/Υ πολλές φορές καταβάλλονται από χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση καθώς νιώθουν πως δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν σε παρόμοιες δραστηριότητες των συνομηλικών τους, ακόμη και σε απλές εργασίες. Τέλος, ενήλικες ασθενείς κυρίως, χαρακτηρίζονται από αστάθεια στην επαγγελματική τους πορεία. Είναι ζωτικής σημασίας άτομα με ΔΕΠ/Υ να λαμβάνουν επαγγελματική κατάρτιση τόσο πριν όσο και μετά την είσοδό τους στον χώρο εργασίας.

Υπάρχουν 3 υποτύποι ΔΕΠ/Υ σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (1994), ένας ελλειμματικής προσοχής («απρόσεκτος τύπος»), ο παρορμητικός – υπερκινητικός τύπος και ο συνδυασμένος τύπος.

Το Μάιο του 2013 εκδόθηκε η Πέμπτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών (DSM-V) με στόχο την καθιέρωση μιας παγκόσμιας δέσμης διαγνωστικών κριτηρίων για ψυχικές διαταραχές. Τα κριτήρια διάγνωσης της ΔΕΠ/Υ κατανέμονται σε δύο τομείς α.) της απροσεξίας και β.) της υπερκινητικότητας/παρορμητικότητας.

A.) Της απροσεξίας

- Απροσεξία
- Αποτυχία επικέντρωσης προσοχής
- Δυσκολία διατήρησης προσοχής
- Δεν ακολουθεί μέχρι τέλους εντολές
- Φαίνεται να μην ακούει
- Δυσκολία οργάνωσης (εργασίες και δραστηριότητες)
- Αποφυγή εμπλοκής σε εργασίες που απαιτούν πνευματική προσπάθεια

- Συχνά χάνει αντικείμενα απαραίτητα για εργασίες και δραστηριότητες
- Διάσπαση προσοχής από εξωτερικά ερεθίσματα
- Ξεχνά καθημερινές δραστηριότητες

B.) Της υπερκινητικότητας/παρορμητικότητας

- Υπερκινητικότητα
- Κινήσεις χεριών/ποδιών αλόγιστες
- Τρέχει αλόγιστα
- Είναι διαρκώς σε κίνηση
- Εκρήξεις ενέργειας εκεί που αναμένεται να μείνει ήρεμος
- Παρορμητικότητα
- Υπερβολική ομιλία
- Δυσκολία αναμονής
- Συχνά διακόπτει άλλους

Για να τεθεί η διάγνωση απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον 5 συμπτωμάτων (προηγουμένως 6 με το DSM – IV) (4 για ηλικίες άνω των 17 ετών) καθώς και την παρουσία τους σίγουρα για διάστημα 6 μηνών. Τέλος, τα συμπτώματα πρέπει να υπάρχουν έως την ηλικία των 12 ετών και όχι των 6 ετών όπως ανέφερε το DSM-IV. Τέλος, το DSM-V αντικατέστησε τους υποτύπους της ΔΕΠ/Υ που πρόσβευε το DSM-IV, με την έννοια των διαφορετικών παρουσιάσεων. Αυτή η αλλαγή τονίζει την ετερογένεια και την ποικιλομορφία της ΔΕΠ/Υ, καθώς πλέον αναγνωρίζεται η αστάθεια στη φαινοτυπική εκδήλωση της απροσεξίας ή των παρορμητικών/υπερκινητικών συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου, σε αντίθεση με την πιο στατική έννοια του “υποτύπου”.

Αδιαμφισβήτητα παίζουν σημαντικό ρόλο και η κληρονομικότητα (60% - 90%) και πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες στην ύπαρξη της ΔΕΠ/Υ

Γενετικοί παράγοντες κινδύνου: Έρευνες δεκαετιών δείχνουν ότι τα γονίδια παίζουν ζωτικό ρόλο στην αιτιολογία της ΔΕΠ/Υ και της συννοσηρότητας της με άλλες διαταραχές. Επειδή τα φάρμακα που θεραπεύουν τη ΔΕΠ/Υ στοχεύουν στη ντοπαμινεργική ή νοραδρενεργική μετάδοση, πολλές μελέτες εξέτασαν υποψήφια γονίδια σε αυτές τις οδούς. Στις μετα-αναλύσεις των Gizer et al, οκτώ

υποψήφιες παραλλαγές DNA παρουσίασαν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη ΔΕΠ/Υ. Αυτές οι παραλλαγές εμπλέκουν έξι γονίδια: το γονίδιο μεταφορέα σεροτονίνης (5HTT), το γονίδιο μεταφορέα ντοπαμίνης (DAT1), το γονίδιο του υποδοχέα ντοπαμίνης D4 (DRD4), το γονίδιο του υποδοχέα ντοπαμίνης D5 (DRD5), το γονίδιο του υποδοχέα σεροτονίνης 1B (HTR1B) και ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει τα συναπτικά κυστίδια γνωστή ως SNAP25. Μια μετα-ανάλυση που καλύπτει όλες τις μελέτες γενετικής συσχέτισης ενηλίκων με ΔΕΠ/Υ ανέφερε σημαντική συσχέτιση με το γονίδιο BAIAP2. Τόσο για τις μετα-αναλύσεις για τα παιδιά όσο και για τους ενήλικες, η ισχύς κάθε συσχέτισης είναι μικρή, μικρότερη από 1,5%. Μελέτες οικογενειών, μελέτες διδύμων καθιστούν ξεκάθαρο πως η ΔΕΠ/Υ εμφανίζεται σε οικογένειες. Η υψηλή κληρονομικότητα της, με ποσοστό που αγγίζει το 74%, ώθησε την αναζήτηση γονιδίων <<ευαίσθητων>> στη ΔΕΠ/Υ. Νευροψυχολογικές και νευροαπεικονιστικές μελέτες εμπλέκουν εγκεφαλικά κυκλώματα που ρυθμίζουν την εκτελεστική λειτουργία, την επεξεργασία ανταμοιβής, την επεξεργασία πληροφοριών που αφορούν το χρόνο και το συγχρονισμό. Έρευνες επικεντρώθηκαν στον εντοπισμό των παραλλαγών των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, τα οποία υποτίθεται ότι “a priori” εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠ/Υ. Έχουν εντοπισθεί περίπου 10 γονίδια που έχουν μεγάλη σημασία, τα οποία μαζί αντιπροσωπεύουν μόνο μια μικρή μερίδα ευθύνης της συνολικής κληρονομικότητας της ΔΕΠ/Υ. Μια σημαντική προσέγγιση, οι «μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS)» επιτρέπει την ανάλυση μεγάλου αριθμού κοινών (δηλαδή που υπάρχουν σε περισσότερο από 5% του πληθυσμού) μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Έτσι, κατάφεραν να εντοπισθούν οι πρώτοι 12 ανεξάρτητοι τόποι μέσω του GWAS. Τέλος, αναπτύχθηκε μια ακόμη πρόσφατη προσέγγιση που εστιάζει σε σπάνιες (δηλαδή <1% συχνότητα στο γενικό πληθυσμό) «παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNV)». Αυτά ορίζονται ως διαγραφές ή αντιγραφές του DNA με μήκος τουλάχιστον 1 kb. Έχουν βρεθεί τα CNVs που υπερεκπροσωπούνται στη ΔΕΠ/Υ, όμως η συμβολή τους μπορεί να εξηγήσει μόνο το 0,2% της κληρονομικότητας μέχρι στιγμής. Μοριακές μελέτες υποδηλώνουν τη συμμετοχή σπάνιων γενετικών μεταλλάξεων (χρωμοσωμικές μεταλλάξεις / διαγραφές) (Satterstrom et al, 2019). Αυτές οι ενδείξεις των μελετών, ωστόσο,

ισχύουν για μια μικρή μειοψηφία περιπτώσεων ΔΕΠ/Υ. Οι μελέτες νευροαπεικόνισης υποδεικνύουν τη ΔΕΠ/Υ ως διαταραχή της πρώιμης ανάπτυξης του εγκεφάλου. Με βάση τις ογκομετρικές και λειτουργικές μελέτες MRI εντοπίζονται διαφορές στη δομική και λειτουργική ενεργοποίηση στον προμετωπιαίο λοβό, στον πρόσθιο λοβό, στα βασικά γάγγλια και στην παρεγκεφαλίδα. Η δραστηριότητα μεταξύ αυτών των περιοχών εξαρτάται από τα κατεχολαμινεργικά κυκλώματα του εγκεφάλου. Παρά τα αδύναμα στοιχεία για ελλείματα σε αυτούς τους νευροδιαβιβαστές, ο ρόλος τους τεκμηριώνεται από την κατανομή τους σε εκείνες τις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ΔΕΠ/Υ και τη θετική απόκριση ασθενών με ΔΕΠ/Υ σε φάρμακα που ρυθμίζουν τη νευροδιαβίβαση των κατεχολαμινών. Έχει τεκμηριωθεί καθυστέρηση στην ωρίμανση του φλοιού, με το μέγιστο πάχος του φλοιού να επιτυγχάνεται στον εγκέφαλο στα 7 χρόνια σε τυπικά αναπτυσσόμενα παιδιά και σε 10 χρόνια σε παιδιά με ΔΕΠ/Υ.

Πρώιμοι παράγοντες κινδύνου (περιβαλλοντικοί): Αρκετοί προγεννητικοί και περιγεννητικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου είναι καλά τεκμηριωμένοι για ΔΕΠ/Υ ωστόσο δεν αφορούν αποκλειστικά αυτή. Το χαμηλό βάρος γέννησης (<2.500 κ.), ο πρόωρος τοκετός, το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ από τη μητέρα και η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες, όπως οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα και ψευδάργυρος, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΔΕΠ/Υ. Η υποξική – ανοξική εγκεφαλική βλάβη, η επιληψία και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη συμβάλλουν επίσης στον κίνδυνο για ΔΕΠ/Υ. Πολλοί παράγοντες από αυτούς χρήζουν περαιτέρω αιτιολογική διερεύνηση.

Οι συχνότερες ψυχιατρικές συννοσηρότητες που συνυπάρχουν με τη ΔΕΠ/Υ στον ενήλικο πληθυσμό είναι οι αγχώδεις διαταραχές, η κατάθλιψη, οι συναισθηματικές διαταραχές, η δυσθυμία, τα SUD (=διαταραχές χρήσης ουσιών), η διπολική διαταραχή, οι διαταραχές προσωπικότητας καθώς και οι μαθησιακές δυσκολίες, ο τραυλισμός και το σύνδρομο Tourette.

Στρατηγικές αντιμετώπισης/διαχείρισης: Η πρώτη φαρμακολογική θεραπεία της ΔΕΠ-Υ αποτελείται από τα διεγερτικά

- Μεθυλφαινιδάτη
- Δεξμεθυλφαινιδάτη
- Δεξτροαμφεταμίνη
- Λισδεξαμφεταμίνη

Οι συνηθέστερες παρενέργειες των διεγερτικών είναι η αυπνία και η ανορεξία. Σπάνια ενδέχεται να έχουν καρδιακές επιδράσεις. Το ποσοστό ανταπόκρισης των διεγερτικών κυμαίνεται στο 70%, ενώ περίπου το 15% εμφανίζει παρενέργειες τόσο σοβαρές ώστε να απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Εάν τα διεγερτικά είναι αναποτελεσματικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν η ατομοξετίνη και η βουπροπιόνη για τη θεραπεία ασθενών με κυρίαρχη την απροσεξία, καθώς η επίδρασή τους στην υπερκινητικότητα είναι λιγότερο έντονη. Η ευερεθιστότητα, η αυπνία και βλάβη στο ήπαρ είναι παρενέργειες της ατομοξετίνης, οπότε χρειάζεται μεγάλη προσοχή.

Η συμπεριφορική θεραπεία είναι επίσης πολύ χρήσιμη στη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠ/Υ, κυρίως στην ανάπτυξη της ικανότητας εκτελεστικών λειτουργιών. Η εκπαίδευση γονέων έχει τη μεγαλύτερη επίδραση σε παιδιά με ΔΕΠ/Υ. Οι δύο πιο κοινές μορφές είναι: Το “Pathways Triple P” (Πρόγραμμα Θετικών Γονέων) και το “The Incredible Years”. Το Triple P αποτελεί πρώιμη γονική παρέμβαση σχεδιασμένη με στόχο την προώθηση θετικών σχέσεων παιδιών-γονέων για τη μείωση των προβλημάτων συμπεριφοράς. Το Incredible Years είναι ένα πολυπλοκότερο πρόγραμμα που δίνει έμφαση στη δημιουργία ευκαιριών για ενεργό συμμετοχή, καθορισμό σαφών ορίων, επικρότηση θετικής συμπεριφοράς, ενίσχυση δεξιοτήτων διδασκαλίας. Όλα τα προαναφερόμενα είναι βασικά για την κοινωνική ανάπτυξη του ατόμου με ΔΕΠ/Υ. Για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, η φαρμακολογική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με συμπεριφορική θεραπεία/διαχείριση.

ΔΕΠ/Υ ΚΑΙ GUT – BRAIN AXIS (άξονας εντέρου – εγκεφάλου)

Τα στοιχεία που υποδηλώνουν τη σύνδεση μεταξύ ΔΕΠ/Υ και του άξονα μικροβίωμα-έντερο – εγκέφαλος συνεχώς αυξάνονται. Θεωρίες για τη νευρολογία της ΔΕΠ/Υ εστιάζουν κυρίως σε δυσλειτουργίες γύρω από τα ντοπαμινεργικά, νοραδρενεργικά αλλά και σεροτονινεργικά και χολινεργικά μονοπάτια (Tripp and Wickens, 2009). Το ντοπαμινεργικό σύστημα αποτελεί τη βάση για τα συμπτώματα της ΔΕΠ/Υ, συμπεριλαμβανομένων των συναισθηματικών, γνωστικών και συμπεριφορικών πτυχών (Cortese, 2012). Η ντοπαμίνη, η οποία συντίθεται στον εγκέφαλο και στα νεφρά, δεν είναι πρόδρομος μόνο για τις κατεχολαμίνες, αλλά επίσης είναι νευροδιαβιβαστής συμπεριφοράς και εκτελεστικής λειτουργίας με κίνητρα ανταμοιβής. Τόσο τα υψηλά όσο και τα χαμηλά επίπεδα νορεπινεφρίνης (=ντοπαμίνης) μειώνουν την ικανότητα επεξεργασίας πληροφοριών καθώς και την ικανότητα επιλεκτικής προσοχής (Berridge and Stalnaker, 2002). Τα σεροτονινεργικά και χολινεργικά συστήματα επίσης επηρεάζουν τις νευροχημικές αλλαγές στη ΔΕΠ/Υ. Η μελέτη στον άξονα του μικροβιώματος του εντέρου αποκάλυψε ότι το επίπεδο της κυκλοεξαδιενυλ αφυδρατάσης που εμπλέκεται στην παραγωγή φαινυλαλανίνης (πρόδρομος της ντοπαμίνης) παραμένει συσχετισμένο με την αφθονία του γένους *Bifidobacterium* στο μικροβίωμα των ασθενών με ΔΕΠ/Υ (Aarts et al, 2017). Πολλά βακτήρια είναι γνωστά για την ικανότητα τους να επηρεάζουν τα επίπεδα ντοπαμίνης, για παράδειγμα τα *Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *E. Coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* (Tsavkelova et al, 2000) και το είδος *Clostridia* (Asano et al, 2012).

Θα αναλύσουμε 5 σημαντικές έρευνες που αφορούν τη σύνδεση του άξονα εντέρου – εγκεφάλου με τη ΔΕΠ/Υ, οι οποίες διεξήχθησαν την περίοδο από το 2017 έως και το 2020. Όλες οι παρακάτω μελέτες συζητούν και αφορούν τη μικροχλωρίδα του εντέρου στη ΔΕΠ/Υ, τα δείγματα στις μελέτες διαγνώστηκαν με βάση το DSM-V ή DSM-IV ή ICD-10 με τον κωδικό F90.9, οι μελέτες διεξήχθησαν σε ανθρώπους και η μικροχλωρίδα ταυτοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δείγματα κοπράνων.

Οι Aarts et al (2017) στην μελέτη τους διερευνήσαν πιθανές διαφορές στο μικροβίωμα μεταξύ περιπτώσεων με ΔΕΠ/Υ και χωρίς, καθώς και τη

σχέση του με την επεξεργασία νευρικής ανταμοιβής (είναι σημαντικό να γνωρίζουμε πως η ΔΕΠ/Υ σχετίζεται με ανωμαλίες στη νευροδιαβίβαση ντοπαμίνης και ελλείματα στην επεξεργασία ανταμοιβής.) Στην έρευνα συμμετείχαν 96 άτομα συνολικά, εκ των οποίων τα 77 ήταν υγιή και τα υπόλοιπα 19 είχαν ΔΕΠ/Υ. Οι Aarts et al χρησιμοποίησαν την αλληλουχία γονιδίου δείκτη 16S rRNA για να αναγνωρίσουν τα βακτηριακά στελέχη και τις προβλεπόμενες γονιδιακές λειτουργίες τους. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI), διερεύνησαν την επίδραση στη λειτουργικότητα του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σχετική αφθονία αρκετών βακτηριακών στελεχών διέφερε μεταξύ ατόμων με ΔΕΠ/Υ και των υγιών ατόμων, αν και όχι σημαντικά. Αναλυτικότερα, η συνολική σύνθεση των 96 μικροβιωμάτων αποτελείται από βακτήρια κυρίως από τη φυλή Firmicutes (77,92%), Actinobacteria (15,68%) και Bacteroidetes (6,05%). Στα άτομα με ΔΕΠ/Υ βρέθηκε αύξηση των Actinobacteria (22,14%), μείωση των Firmicutes (70,29%), καθώς τα Bacteroidetes (7,29%) και άλλα φυλάκια δεν διέφεραν αξιοσημείωτα με τα αντίστοιχα υγιών ατόμων. Ενδιαφέρον αποτελεί ότι το Bifidobacterium του γένους Actinobacteria παρατηρείται σημαντικά αυξημένο σε περιπτώσεις με ΔΕΠ/Υ. Επίσης, η τάξη Clostridiales της φυλής Firmicutes βρέθηκε μειωμένη σε άτομα με ΔΕΠ/Υ. Τα αποτελέσματα επίσης παρουσιάζουν αυξήσεις στην προβλεπόμενη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος της σύνθεσης πρόδρομων ουσιών ντοπαμίνης (όπως φαινυλαλανίνη) μεταξύ των περιπτώσεων ΔΕΠ/Υ και χωρίς ΔΕΠ/Υ. Αυτή η αύξηση στη λειτουργία του μικροβιώματος σχετίζεται με μειωμένες νευρικές αποκρίσεις στην προσμονή της ανταμοιβής.

Κλινικά στοιχεία έχουν δείξει πως η θεραπεία με προβιοτικά στην πρώιμη ζωή σχετίζεται με βελτιωμένα μεταγενέστερα αποτελέσματα, αντιθέτως η πρώιμη έκθεση στα αντιβιοτικά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΔΕΠ/Υ. Επιπλέον, ο τοκετός με καισαρική τομή, που είναι ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει την πρώιμη εντερική μικροχλωρίδα, θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ΔΕΠ/Υ. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι πιθανώς υπάρχει αλλοιωμένη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου σε ασθενείς με ΔΕΠ/Υ. Τέλος, μια ανάλυση σε επίπεδο λειτουργικής ταξινομικής ομάδας (OTU) αποκάλυψε σημαντική μείωση του Faecalibacterium στα παιδιά με ΔΕΠ/Υ σε

σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, το θέμα χρήζει περαιτέρω διερεύνηση.

Νέες πληροφορίες έφεραν στο φως με την μελέτη που πραγματοποίησαν οι Prehn-Kristensen et al (2018). Στην έρευνα συμμετείχαν 31 άνδρες, απ' τους οποίους 14 ασθενείς είχαν ΔΕΠ/Υ (μέση ηλικία 11,9 έτη) και 17 μάρτυρες (μέση ηλικία 13,1 έτη). Η εντερική μικροχλωρίδα τους εξετάστηκε μέσω αλληλουχίας επόμενης γενιάς του 16S rDNA και αναλύθηκε για ποικιλομορφία και βιοδείκτες. Διαπιστώθηκε πως συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες η μικροβιακή ποικιλομορφία των ατόμων με ΔΕΠ/Υ ήταν αξιοσημείωτα μειωμένη και ότι η σύνθεση διέφερε μεταξύ των υγιών μαρτύρων και των ασθενών. Αναλυτικότερα, αυξημένα επίπεδα Bacteroidaceae παρουσιάστηκαν στους ασθενείς με ΔΕΠ/Υ ενώ η βακτηριακή οικογένεια Prevotellaceae συσχετίστηκε με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, τόσο τα είδη Neisseriaceae όσο και Neisseria βρέθηκαν ως πιθανοί βιοδείκτες για νεανική ΔΕΠ/Υ. Υποδεικνύεται λοιπόν μέσω της έρευνας, ότι υπάρχει πιθανή σύνδεση μερικών μικροβιακών στελεχών με τη ΔΕΠ/Υ, ειδικά με το είδος Neisseria να αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο υποψήφιο. Αυτό το εύρημα παρέχει τη βάση για μια διαχρονική και συστηματική αξιολόγηση του μικροβιώματος στη ΔΕΠ/Υ, αποδίδοντας δυνατότητες για πρόληψη αλλά και θεραπευτική παρέμβαση.

Από την άλλη πλευρά, η μετα-ανάλυση που εκπονήθηκε απ' τους Wang et al (2021), με πρωταγωνιστές 30 παιδιά με ΔΕΠ/Υ (μέση ηλικία 8,4 έτη) και 30 υγιείς μάρτυρες (μέση ηλικία 9,3 έτη), η οποία μελέτησε και αξιολόγησε την εντερική μικροχλωρίδα σε περιπτώσεις ΔΕΠ/Υ. Το σύνολο δεδομένων μικροβιώματος του εντέρου από υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με ΔΕΠ/Υ αποκάλυψε συνολικά εννέα φυλές, απ' τις οποίες πέντε αντιπροσώπευαν το 99% όλων των βακτηρίων. Οι υγιείς μάρτυρες επέδειξαν κυριαρχία των Bacteroidetes (73,68%), ακολουθούμενα από Firmicutes (11,71%), Proteobacteria (8,21%), Fusobacteria (0,02%), Actinobacteria (0,33%). Η μικροβιακή σύνθεση στα άτομα με ΔΕΠ/Υ έμοιαζε πολύ με αυτή των υγιών ατόμων. Η αφθονία των Fusobacteria ήταν υψηλότερη στα άτομα με ΔΕΠ/Υ (0,28%) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (0,02%), επιπλέον φάνηκε υψηλότερο επίπεδο του μικρο-οργανισμού Blautia στους ασθενείς με ΔΕΠ/Υ. Αυτός ο μικροοργανισμός παίζει ρυθμιστικό ρόλο σε φλεγμονώδεις και μεταβολικές ασθένειες, καθώς και στον

βιομετασχηματισμό. Μελέτες αναφέρουν, χωρίς ωστόσο επαρκή τεκμηρίωση, πως ο κίνδυνος ανάπτυξης νευροψυχιατρικών διαταραχών θα μπορούσε να μειωθεί μέσω της χορήγησης προβιοτικών συμπληρωμάτων στην πρώιμη ζωή. Οι Pärtty et al (2015) έκαναν γνωστό πως με πρώιμη χορήγηση του *Lactobacillus rhamnosus* GG μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για ΔΕΠ/Υ. Αποδείχτηκε πως το *L. Rhamnosus*, μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, ρύθμιζε τη συναισθηματική συμπεριφορά και την έκφραση του κεντρικού υποδοχέα GABA σε ένα ποντίκι. Συν τοις άλλοις, είναι σημαντική η επίδραση των διατροφικών προτύπων σε ασθενείς με ΔΕΠ/Υ. Η πρόσληψη ωμέγα-3 PUFAς είναι εξίσου σημαντική, ειδικότερα, δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA), αφού και τα δύο είναι απαραίτητα για τη σωστή ρευστότητα της μεμβράνης, τη νευροδιαβίβαση και τη σωστή λειτουργία των υποδοχέων. Σε μελέτη που στηρίχθηκε σε άρρενα άτομα με ΔΕΠ/Υ, τα άτομα με διατροφή εμπλουτισμένη με ωμέγα-3 PUFA παρουσίασαν μειωμένη παρορμητικότητα και βελτιωμένη συγκέντρωση.

Σημαντική αναδείχθηκε και η έρευνα των Wan et al (2020), η οποία αφορούσε παιδιά ηλικίας 6 – 12 ετών με και χωρίς ΔΕΠ/Υ με σκοπό την διερεύνηση της συνδεσιμότητας της μικροχλωρίδας στην παθογένεια της νόσου έτσι ώστε να ανοίξουν νέοι δρόμοι για τη θεραπεία. Η μελέτη διεξήχθη σε 17 παιδιά 6 – 12 ετών με ΔΕΠ/Υ που νοσηλεύονταν στο Παιδιατρικό Εξωτερικό Τμήμα του Πρώτου Ιατρικού Κέντρου του κινεζικού γενικού νοσοκομείου PLA από τον Ιανουάριο έως τον Ιούνιο του 2019 και σε άλλα 17 παιδιά 6 – 12 ετών που επιλέχθηκαν ως υγιείς μάρτυρες. Συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων και συγκρίθηκε η διαφορά στην ποικιλότητα και αφθονία των βακτηρίων μεταξύ των δυο ομάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρχε αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας των δύο ομάδων. Στα παιδιά με ΔΕΠ/Υ παρουσιάστηκαν μειωμένα τα *Faecalibacterium* και *Veillonellaceae*, ενώ τα *Odoribacter* και *Enterococcus* ήταν αυξημένα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Αναλυτικότερα, σε επίπεδο είδους, το βακτήριο *Lachnospiraceae*, το *Ruminococcus gnavus* και το *Faecalibacterium prausnitzii* μειώθηκαν αρκετά στην ομάδα της ΔΕΠ/Υ, αντίθετα τα *Bacteroides caccae*, *Odoribacter splanchnicus*, *Paraprevotella xyliniphila* και *Veillonella*. Συμπερασματικά οι Wan et al κατέληξαν πως οι διαφορές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας σε άτομα

με ΔΕΠ/Υ ενδεχομένως να συμβάλουν σε αλλαγές στον άξονα εγκεφάλου – εντέρου και να επηρεάσουν τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών, τα οποία θα μπορούσαν να συμβάλουν στα συμπτώματα της ΔΕΠ/Υ.

Τέλος, εξίσου σημαντική αποτελεί η έρευνα των Szorinska – Tokon et al (2020). Δεδομένων των συνεχώς αυξανόμενων στοιχείων πως η μικροχλωρίδα του εντέρου εμπλέκεται σε ψυχιατρικές διαταραχές, οι Szorinska – Tokon στόχευσαν να εντοπισθούν διαφορές στη μικροβιακή σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας ατόμων με ΔΕΠ/Υ σε σύγκριση με υγιή άτομα αλλά και να διερευνήσουν το ρόλο της στην απροσεξία και την υπερκινητικότητα/παρορμητικότητα. Συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων από 107 συμμετέχοντες στο σύνολο με εύρος ηλικίας από 13 – 29 ετών. Οι 42 απ' τους οποίους ήταν διαγνωσμένοι με ΔΕΠ/Υ, οι 50 ήταν υγιείς μάρτυρες και οι 15 ήταν άτομα με ασυμπτωματική ΔΕΠ/Υ. Χρησιμοποιήθηκε αλληλουχία ενισχυτικού γονιδίου 16S ριβοσωμικού RNA για τον σχετικό προσδιορισμό των βακτηριακών τάξεων. Η βήτα ποικιλομορφία (=μεταβλητότητα στη σύνθεση της κοινότητας μεταξύ των δειγμάτων εντός ενός οικοτόπου) αποκάλυψε αξιοσημείωτες διαφορές στη βακτηριακή σύνθεση μεταξύ των συμμετεχόντων με ΔΕΠ/Υ και των υγιών μαρτύρων, η οποία ήταν επίσης σημαντική για την απροσεξία, όμως έδειχνε μια τάση μόνο στην περίπτωση υπερκινητικότητας/παρορμητικότητας. Τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η παραλλαγή ενός γένους από την οικογένεια Ruminococcaceae (Ruminococcaceae_UGG_004) σχετίζεται με συμπτώματα απροσεξίας και υποστηρίζει τον πιθανό ρόλο της εντερικής μικροχλωρίδας στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠ/Υ.

Προβιοτικά/Πρεβιοτικά στη ΔΕΠ/Υ

Δεδομένου ότι το μικροβίωμα μπορεί να υποστεί τροποποιήσεις τόσο μέσω προβιοτικών και πρεβιοτικών όσο και με μεταμόσχευση κοπράνων, ο εντοπισμός συγκεκριμένων βακτηρίων για τη θεραπευτική προσέγγιση ανοίγει ευρύ φάσμα δυνατοτήτων για την ανάπτυξη νέων θεραπειών (Mathee et al, 2020). Όπως έχει προαναφερθεί, τα προβιοτικά αποτελούν ζωντανούς μικροοργανισμούς που βρίσκονται σε προϊόντα διατροφής που έχουν υποστεί ζύμωση (όπως το γιαούρτι, το miso και το ξινολάχανο) ή τα συμπληρώματα διατροφής που παρέχουν πολλά οφέλη για την υγεία του ξενιστή. Εκτός από την παραγωγή

λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs) και αντιμικροβιακών ενώσεων, τα προβιοτικά έχουν ποικίλες επιδράσεις στην υγεία, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ενζύμων, της βελτίωσης της ακεραιότητας του φραγμού του εντέρου και της ανοσοποιητικής λειτουργίας. Τα πρεβιοτικά απ' την άλλη πλευρά αποτελούν μη αφομοιώσιμα συστατικά τροφίμων που λειτουργούν ως υπόστρωμα που χρησιμοποιείται επιλεκτικά από μικροοργανισμούς-ξενιστές για να υποστηρίξει τα ωφέλιμα για το έντερο μικρόβια και να βελτιώσει τα οφέλη των προβιοτικών για την υγεία, κατά κάποιον τρόπο τα πρεβιοτικά αποτελούν την τροφή των προβιοτικών. Καλές διατροφικές πηγές πρεβιοτικών περιλαμβάνουν τα λαχανικά, τα φρούτα, όσπρια, δημητριακά, σόγια, πίτουρο και άλλα. Πολλές μελέτες παρουσιάζουν ότι ο χειρισμός της εντερικής μικροχλωρίδας με συμπληρώματα προβιοτικών και πρεβιοτικών μπορεί να επηρεάσει τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα που αφορούν τη γνωστική λειτουργία και τα συμπτώματα της ΔΕΠ/Υ. Οι Pärtty et al (2015) με τη μελέτη τους αξιολόγησαν τα συμπτώματα της ΔΕΠ/Υ σε μια ομάδα παιδιών ηλικίας 6 μηνών έως 13 ετών χρησιμοποιώντας *Lactobacillus rhamnosus* GG και κατέληξαν πως η κατάποση προβιοτικών κατά τη βρεφική ηλικία ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΕΠ/Υ. Επιπρόσθετα, και οι Kumpercak et al (2020) διεξήχθησαν έρευνα σε λίστα με 32 ασθενείς με ΔΕΠ/Υ ηλικίας μεταξύ 4 και 17 ετών, με τη χορήγηση προβιοτικών μορφής *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το LGG βελτίωσε τη συναισθηματική, σωματική, κοινωνική και ακαδημαϊκή λειτουργία και βελτίωσε την ποιότητα ζωής στα παιδιά με ΔΕΠ/Υ. Οι Sepehrmanesh et al (2021) αξιολόγησαν την επίδραση των προβιοτικών συμπληρωμάτων στην ψυχική υγεία και τις μεταβολικές καταστάσεις των παιδιών με ΔΕΠ/Υ. Παρουσιάστηκε πως η συμπλήρωση προβιοτικών κατά τη διάρκεια μιας παρέμβασης 8 εβδομάδων σε παιδιά με ΔΕΠ/Υ είχε θετικά αποτελέσματα στην κλίμακα αξιολόγησης της ΔΕΠ/Υ, της κλίμακας αξιολόγησης άγχους Hamilton (HAM-A). Επιπλέον, οι Wang et al (2022) αξιολόγησαν το προβιοτικό *Bifidobacterium bifidum* (Bf-688). Η έρευνά τους συμπεριέλαβε 30 παιδιά με ΔΕΠ/Υ ηλικίας 4-16 ετών για 8 εβδομάδες. Διαπιστώθηκε πως τα παιδιά είχαν αύξηση στο σωματικό τους βάρος και βελτιώθηκαν τα συμπτώματα απροσεξίας καθώς και τα συμπτώματα υπερκινητικότητας/παρόρμησης μετά τη λήψη Bf-688. Το

προβιοτικό αυτό άλλαξε σημαντικά τη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου των παιδιών, καθώς υπήρξε μείωση των Firmicutes και Bacteroidota, ενώ αυξήθηκαν τα Proteobacteria και Shigella. Τελευταίο αλλά ιδιαίτερα σημαντικό αποτελεί ότι ο παρατεταμένος θηλασμός μπορεί να μειώσει τους κινδύνους απροσεξίας, της υπερκινητικότητας και των προβλημάτων συμπεριφοράς σε πολύ ευάλωτα βρέφη.

Συμπερασματικά, η ΔΕΠ/Υ σχετίζεται με αλλοιωμένη χλωρίδα του εντέρου, άρα η συμπλήρωση με μικροχλωρίδα στο έντερο (προβιοτικά) ενδέχεται να διαδραματίσει ρόλο στη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠ/Υ. Τα πρεβιοτικά και προβιοτικά θεωρούνται ωφέλιμα λόγω των θετικών τους επιδράσεων στις μεταβολικές οδούς οι οποίες εμπλέκονται σε διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές. Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε πλήρως τη λειτουργία της εντερικής μικροχλωρίδας προκειμένου να αναζητηθούν και να αναπτυχθούν θεραπείες στοχευμένες στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Απαιτούνται βεβαίως περαιτέρω μελέτες και έρευνες μεγαλύτερης διάρκειας, συμπεριλαμβανομένου ενός αξιοσημείωτου αριθμού ασθενών και ποικιλίας ηλικιακών ομάδων και με χρήση διαφόρων τεχνικών αξιολόγησης, ώστε να εξεταστούν κατάλληλα οι επιδράσεις των προβιοτικών και πρεβιοτικών στη ΔΕΠ/Υ.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι είναι σημαντική η αλληλεπίδραση μεταξύ του άξονα εντέρου-εγκεφάλου και διαφόρων νευροαναπτυξιακών διαταραχών, όπως η ΔΑΦ (Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος) και η ΔΕΠ/Υ (Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας). Παρόλο που έχουν γίνει πολλές έρευνες, οι ακριβείς μηχανισμοί που συνδέουν το μικροβίωμα του εντέρου με τον εγκέφαλο παραμένουν υπό διερεύνηση. Επίσης, πιστεύουμε ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες που θα επιβεβαιώσουν την αλληλεπίδραση αυτή και θα τεκμηριώσουν τα οφέλη από τη χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Εν κατακλείδι, ενώ οι πρώτες ενδείξεις για τον ρόλο του μικροβιώματος στις νευρολογικές λειτουργίες είναι υποσχόμενες, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη κατανόηση και την εφαρμογή κλινικά τεκμηριωμένων παρεμβάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G, Miani M, Patterson E, Pot B, Shortt C, Vauzour D. 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 Jan 19;79(2):80. doi: 10.1007/s00018-021-04060-w. PMID: 35044528; PMCID: PMC8770392.
2. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1486-1501. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.066. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493503; PMCID: PMC8634751.
3. Browning KN, Travagli RA. Central control of gastrointestinal motility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019 Feb;26(1):11-16. doi: 10.1097/MED.0000000000000449. PMID: 30418187; PMCID: PMC6512320.
4. Margolis KG, Gershon MD, Bogunovic M. Cellular Organization of Neuroimmune Interactions in the Gastrointestinal Tract. *Trends Immunol.* 2016 Jul;37(7):487-501. doi: 10.1016/j.it.2016.05.003. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27289177; PMCID: PMC5003109.
5. Cryan, John F., and Timothy G. Dinan. "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour." *Nature reviews neuroscience* 13.10 (2012): 701-712.
6. Castillo-Álvarez, F., & Marzo-Sola, M. E. (2019). Disease of the holobiont, the example of multiple sclerosis. *Medicina Clínica (English Edition)*, 152(4), 147-153.
7. Γεωργιούλη, Ε. Το εντερικό μικροβίωμα στην κατάθλιψη και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.
8. Socła K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, Poleszak E, Fichna J, Wlaź P. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021 Oct;172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450312.
9. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 29;20(9):2115. doi: 10.3390/ijms20092115. PMID: 31035684; PMCID: PMC6539237.
10. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cusotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018. PMID: 31460832.
11. Lavebratt C, Yang LL, Giacobini M, Forsell Y, Schalling M, Partonen T, Gissler M. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study. *Transl Psychiatry.* 2019 Nov 26;9(1):317. doi: 10.1038/s41398-019-0653-9. PMID: 31772217; PMCID: PMC6879739.

12. Guida, F. et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endo cannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav. Immun.* 67,230–245 (2018).
13. Hickey MK, Miller NC, Haapala J, Demerath EW, Pfister KM, Georgieff MK, Gale CA. Infants exposed to antibiotics after birth have altered recognition memory responses at one month of age. *Pediatr Res.* 2021 May;89(6):1500-1507. doi: 10.1038/s41390-020-01117-7. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32919394; PMCID: PMC7952463.
14. Karakan T, Ozkul C, Küpeli Akkol E, Bilici S, Sobarzo-Sánchez E, Capasso R. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients.* 2021 Jan 27;13(2):389. doi: 10.3390/nu13020389. PMID: 33513791; PMCID: PMC7910879.
15. Zhao Z, Wang B, Mu L, Wang H, Luo J, Yang Y, Yang H, Li M, Zhou L, Tao C. Long-Term Exposure to Ceftriaxone Sodium Induces Alteration of Gut Microbiota Accompanied by Abnormal Behaviors in Mice. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jun 24;10:258. doi: 10.3389/fcimb.2020.00258. PMID: 32714875; PMCID: PMC7344183.
16. Ozkul C, Ruiz VE, Battaglia T, Xu J, Roubaud-Baudron C, Cadwell K, Perez-Perez GI, Blaser MJ. A single early-in-life antibiotic course increases susceptibility to DSS-induced colitis. *Genome Med.* 2020 Jul 25;12(1):65. doi: 10.1186/s13073-020-00764-z. PMID: 32711559; PMCID: PMC7382806.
17. Xiong X, Liu D, Wang Y, Zeng T, Peng Y. Urinary 3-(3-Hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic Acid, 3-Hydroxyphenylacetic Acid, and 3-Hydroxyhippuric Acid Are Elevated in Children with Autism Spectrum Disorders. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9485412. doi: 10.1155/2016/9485412. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27123458; PMCID: PMC4829699.
18. Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jačan A, Wagner B, Zinser E, Bordag N, Magnes C, Fröhlich E, Kashofer K, Gorkiewicz G, Holzer P. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun.* 2016 Aug;56:140-55. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.020. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26923630; PMCID: PMC5014122.
19. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011 Aug;141(2):599-609, 609.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052. Epub 2011 Apr 30. PMID: 21683077.
20. Hoban AE, Stilling RM, M Moloney G, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, Clarke G. Microbial regulation of microRNA expression in the amygdala and prefrontal cortex. *Microbiome.* 2017 Aug 25;5(1):102. doi: 10.1186/s40168-017-0321-3. PMID: 28838324; PMCID: PMC5571609.
21. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease.

- Cell. 2016 Dec 1;167(6):1469-1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018. PMID: 27912057; PMCID: PMC5718049.
22. Essa, M. M., & Qoronfleh, M. W. (Eds.). (2020). *Personalized food intervention and therapy for autism spectrum disorder management* (Vol. 24). Springer Nature.
 23. Tomasik, P., & Tomasik, P. (2020). Probiotics, non-dairy prebiotics and postbiotics in nutrition. *Applied Sciences*, 10(4), 1470.
 24. Yeo, S. K., Ewe, J. A., Tham, C. S. C., & Liong, M. T. (2011). Carriers of probiotic microorganisms. *Probiotics: Biology, Genetics and Health Aspects*, 191-220.
 25. Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., ... & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687-701.
 26. Hassani, A., Procopio, S., & Becker, T. (2016). Influence of malting and lactic acid fermentation on functional bioactive components in cereal-based raw materials: a review paper. *International Journal of Food Science & Technology*, 51(1), 14-22.
 27. Lamsal, B. P., & Faubion, J. M. (2009). The beneficial use of cereal and cereal components in probiotic foods. *Food Reviews International*, 25(2), 103-114.
 28. Martins, E. M. F., Ramos, A. M., Vanzela, E. S. L., Stringheta, P. C., de Oliveira Pinto, C. L., & Martins, J. M. (2013). Products of vegetable origin: A new alternative for the consumption of probiotic bacteria. *Food Research International*, 51(2), 764-770.
 29. Gupta, S., & Abu-Ghannam, N. (2012). Probiotic fermentation of plant based products: possibilities and opportunities. *Critical reviews in food science and nutrition*, 52(2), 183-199.
 30. Szajewska, H. (2007). Probiotics and prebiotics in pediatrics: where are we now?. *The Turkish journal of pediatrics*, 49(3), 231-244.
 31. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386.
 32. Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Soh AYS, Yeo WS. A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 10;55(5):129. doi: 10.3390/medicina55050129. PMID: 31083360; PMCID: PMC6571640.
 33. Asaadi H, Naeimi B, Gharibi S, Khosravi A, Dobaradaran S, Taherkhani R, Tajbakhsh S. Detection of *Acinetobacter* spp. in Blood Cultures by an Improved Fluorescent in Situ Hybridization Assay. *Pol J Microbiol*. 2018 Mar 9;67(1):3-10. doi: 10.5604/01.3001.0011.6137. PMID: 30015419.
 34. Gokavi, S., Zhang, L., Huang, M. K., Zhao, X., & Guo, M. (2005). Oat-based Symbiotic Beverage Fermented by *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* ssp. *casei*, and *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Food Science*, 70(4), M216-M223.
 35. Coda, R., Rizzello, C. G., Trani, A., & Gobbetti, M. (2011). Manufacture and characterization of functional emmer beverages fermented by selected lactic acid bacteria. *Food Microbiology*, 28(3), 526-536.

36. Petersen EBM, Skov L, Thyssen JP, Jensen P. Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2019 Jan 1;99(1):5-11. doi: 10.2340/00015555-3008. PMID: 30085318.
37. Torres, S., Fabersani, E., Marquez, A., & Gauffin-Cano, P. (2019). Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *European journal of nutrition*, 58, 27-43.
38. Chorell, E.; Karlsson Videhult, F.; Hernell, O.; Antti, H.; West, C.E. Impact of probiotic feeding during weaning on the serum lipid profile and plasma metabolome in infants. *Br. J. Nutr.* 2013, 110, 116–126.
39. West, C.E.; Hammarstrom, M.-L.; Hernell, O. Probiotics in primary prevention of allergic disease— follow-up at 8–9 years of age. *Allergy* 2013, 68, 1015–1020.
40. Benhadou F, Mintoff D, Schnebert B, Thio HB. Psoriasis and Microbiota: A Systematic Review. *Diseases.* 2018 Jun 2;6(2):47. doi: 10.3390/diseases6020047. PMID: 29865237; PMCID: PMC6023392.
41. Deidda F, Amoruso A, Nicola S, Graziano T, Pane M, Mogna L. New Approach in Acne Therapy: A Specific Bacteriocin Activity and a Targeted Anti IL-8 Property in Just 1 Probiotic Strain, the *L. salivarius* LS03. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Nov/Dec;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S78-S81. doi: 10.1097/MCG.0000000000001053. PMID: 29782471.
42. Nwanodi O. Skin Protective Nutraceuticals: The Current Evidence in Brief. *Healthcare (Basel).* 2018 May 4;6(2):40. doi: 10.3390/healthcare6020040. PMID: 29734688; PMCID: PMC6023352.
43. Gibson, G.R.; Hutkins, R.W.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.S.; Cani, P.D.; et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Revs. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 14, 491–502.
44. Fombonne, E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatr Res* **65**, 591–598 (2009). <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7203>.
45. Packer A. Neocortical neurogenesis and the etiology of autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 May;64:185-95. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.002. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26949225.
46. Rangasamy, S.; D’Mello, S.R.; Narayanan, V. Epigenetics, autism spectrum, and neurodevelopmental disorders. *Neurotherapeutics* 2013, 10, 742–756.
47. Ollendick, T.H.; White, S.W. The presentation and classification of anxiety in autism spectrum disorder: Where to from here? *Clin. Psychol. Sci. Pract.* 2012, 19, 352–355.
48. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, Whitaker AH, Atkins D, Bauman ML, Beaudet AL, Carr EG, Gershon MD, Hyman SL, Jirapinyo P, Jyonouchi H, Kooros K, Kushak R, Levitt P, Levy SE, Lewis JD, Murray KF, Natowicz MR, Sabra A, Wershil BK, Weston SC, Zeltzer L, Winter H. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report.

- Pediatrics. 2010 Jan;125 Suppl 1:S1-18. doi: 10.1542/peds.2009-1878C. PMID: 20048083.
49. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014 May;133(5):872-83. doi: 10.1542/peds.2013-3995. PMID: 24777214.
 50. Parracho, H.M.; 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.
 51. Finegold SM. *Desulfovibrio* species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses*. 2011 Aug;77(2):270-4. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.032. Epub 2011 May 17. PMID: 21592674.
 52. 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.
 53. Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 6(5), 306-314.
 54. Rao, M., Gershon, M. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **13**, 517–528 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.107>.
 55. Browning, Kirsteen N.; Travagli, R. Alberto. Central control of gastrointestinal motility. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 26(1):p 11-16, February 2019. | DOI: 10.1097/MED.0000000000000449
 56. Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England journal of medicine*, 375(24), 2369-2379.
 57. Mayer, J., Seekamp, E., Casper, J., & Blank, G. (2015). An examination of behavior change theories to predict behavioral intentions of organisms-in-trade hobbyists. *Human ecology review*, 21(2), 65-92.
 58. Morais, L. H., Schreiber IV, H. L., & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241-255.
 59. Ahern, P. P., & Maloy, K. J. (2020). Understanding immune–microbiota interactions in the intestine. *Immunology*, 159(1), 4-14.
 60. Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55-71.
 61. Pascale, A., Marchesi, N., Marelli, C., Coppola, A., Luzi, L., Govoni, S., ... & Gazzaruso, C. (2018). Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, 61, 357-371.
 62. Fasano, A., Cereda, E., Barichella, M., Cassani, E., Ferri, V., Zecchinelli, A. L., & Pezzoli, G. (2020). COVID-19 in Parkinson’s disease patients living in Lombardy, Italy. *Movement Disorders*, 35(7), 1089-1093.
 63. Sorini, C., Cosorich, I., Lo Conte, M., De Giorgi, L., Facciotti, F., Lucianò, R., ... & Falcone, M. (2019). Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(30), 15140-15149.

64. Odenwald, M. A., & Turner, J. R. (2017). The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target?. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 9-21.
65. Fidelle, M., Yonekura, S., Picard, M., Cogdill, A., Hollebecque, A., Roberti, M. P., & Zitvogel, L. (2020). Resolving the paradox of colon cancer through the integration of genetics, immunology, and the microbiota. *Frontiers in immunology*, 11, 600886.
66. Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (2020). The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Frontiers in immunology*, 11, 604179.
67. Ding, X., Xu, Y., Zhang, X., Zhang, L., Duan, G., Song, C., ... & Zhu, C. (2020). Gut microbiota changes in patients with autism spectrum disorders. *Journal of psychiatric research*, 129, 149-159.
68. Maiuolo, J., Gliozzi, M., Musolino, V., Carresi, C., Scarano, F., Nucera, S., ... & Mollace, V. (2021). The contribution of gut microbiota–brain axis in the development of brain disorders. *Frontiers in neuroscience*, 15, 616883.
69. Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, 20(9), 509-518.
70. Heiss, C. N., & Olofsson, L. E. (2019). The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *Journal of neuroendocrinology*, 31(5), e12684.
71. Dogra, S. K., Doré, J., & Damak, S. (2020). Gut microbiota resilience: definition, link to health and strategies for intervention. *Frontiers in microbiology*, 11, 572921.
72. Burger-vanPaassen, N.; Vincent, A.; Puiman, P. J.; VanDerSluis, M.; Bouma, J.; Boehm, G.; VanGoudoever, J. B.; Van Seuningen, I.; Renes, I. B. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: Implications for epithelial protection. *Biochem. J.* 2009, 420, 211–219.
73. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28611480.
74. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis.* 2007 Mar;5(2):97-105. doi: 10.1016/j.tmaid.2005.10.003. Epub 2005 Dec 5. PMID: 17298915.
75. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2004 Jul;38(6 Suppl):S104-6. doi: 10.1097/01.mcg.0000129271.98814.e2. Erratum in: *J Clin Gastroenterol.* 2005 Mar;39(3):261. PMID: 15220671.
76. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013 May;36(5):305-12. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384445.
77. 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 Aug 26;4:2050313X16666231. doi: 10.1177/2050313X16666231. PMID: 27621806; PMCID: PMC5006292.
78. Grimaldi, R.; Gibson, G.R.; Vulevic, J.; Giallourou, N.; Castro-Mejía, J.L.; Hansen, L.H.; Gibson, E.L.; Nielsen, D.S.; Costabile, A. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome* 2018, 6, 133.
 79. Ibrahim, S. H., Voigt, R. G., Katusic, S. K., Weaver, A. L., & Barbaresi, W. J. (2009). Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics*, 124(2), 680-686.
 80. Hediger, M. L., England, L. J., Molloy, C. A., Yu, K. F., Manning-Courtney, P., & Mills, J. L. (2008). Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 38, 848-856.
 81. Sharp, W. G., Jaquess, D. L., Morton, J. F., & Miles, A. G. (2011). A retrospective chart review of dietary diversity and feeding behavior of children with autism spectrum disorder before and after admission to a day-treatment program. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 26(1), 37-48.
 82. Suarez, M. A. (2017). Laboratory food acceptance in children with autism spectrum disorder compared with children with typical development. *The American Journal of Occupational Therapy*, 71(6), 7106220020p1-7106220020p6.
 83. Sharp, W. G., Jaquess, D. L., Morton, J. F., & Herzinger, C. V. (2010). Pediatric feeding disorders: A quantitative synthesis of treatment outcomes. *Clinical child and family psychology review*, 13, 348-365.
 84. Matson, J. L., & Shoemaker, M. (2009). Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Research in developmental disabilities*, 30(6), 1107-1114.
 85. Laud, R. B., Girolami, P. A., Boscoe, J. H., & Gulotta, C. S. (2009). Treatment outcomes for severe feeding problems in children with autism spectrum disorder. *Behavior modification*, 33(5), 520-536.
 86. Zablotzky, B., Black, L. I., Maenner, M. J., Schieve, L. A., & Blumberg, S. J. (2015). Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey.
 87. Aresti-Bartolome, N., & Garcia-Zapirain, B. (2014). Technologies as support tools for persons with autistic spectrum disorder: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 11(8), 7767-7802.
 88. Wang, M., Abbineni, G., Clevenger, A., Mao, C., & Xu, S. (2011). Upconversion nanoparticles: synthesis, surface modification and biological applications. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 7(6), 710-729.
 89. Bellani, M., Fornasari, L., Chittaro, L., & Brambilla, P. (2011). Virtual reality in autism: state of the art. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 20(3), 235-238.
 90. De Sales-Millán A, Aguirre-Garrido JF, González-Cervantes RM, Velázquez-Aragón JA. Microbiome-Gut-Mucosal-Immune-Brain Axis and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Proposal of the Role of the Gut Microbiome in ASD Aetiology. *Behav Sci (Basel)*. 2023 Jun 30;13(7):548. doi: 10.3390/bs13070548. PMID: 37503995; PMCID: PMC10376175.
 91. Fobofou SA, Savidge T. Microbial metabolites: cause or consequence in gastrointestinal disease? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022 Jun

- 1;322(6):G535-G552. doi: 10.1152/ajpgi.00008.2022. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271353; PMCID: PMC9054261.
92. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022 May;71(5):1020-1032. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326789. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35105664; PMCID: PMC8995832.
93. Berg, G.; Rybakova, D.; Fischer, D.; Cernava, T.; Vergès, M.-C.C.; Charles, T.; Chen, X.; Cocolin, L.; Eversole, K.; Corral, G.H.; et al. Microbiome definition revisited: Old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020, 8, 103.
94. Hou, K.; Wu, Z.-X.; Chen, X.-Y.; Wang, J.-Q.; Zhang, D.; Xiao, C.; Zhu, D.; Koya, J.B.; Wei, L.; Li, J.; et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022, 7, 135.
95. Mobeen F, Sharma V, Tulika P. Enterotype Variations of the Healthy Human Gut Microbiome in Different Geographical Regions. *Bioinformation*. 2018 Dec 29;14(9):560-573. doi: 10.6026/97320630014560. PMID: 31223215; PMCID: PMC6563668.
96. Ma B, Liang J, Dai M, Wang J, Luo J, Zhang Z, Jing J. Altered Gut Microbiota in Chinese Children With Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Mar 6;9:40. doi: 10.3389/fcimb.2019.00040. PMID: 30895172; PMCID: PMC6414714.
97. Ha, S.; Oh, D.; Lee, S.; Park, J.; Ahn, J.; Choi, S.; Cheon, K.-A. Altered Gut Microbiota in Korean Children with Autism Spectrum Disorders. *Nutrients* 2021, 13, 3300.
98. Sharon, G.; Garg, N.; Debelius, J.; Knight, R.; Dorrestein, P.C.; Mazmanian, S.K. Specialized Metabolites from the Microbiome in Health and Disease. *Cell Metab.* 2014, 20, 719–730.
99. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 2017 Jan 15;595(2):489-503. doi: 10.1113/JP273106. Epub 2016 Dec 4. PMID: 27641441; PMCID: PMC5233671.
100. Ding, X.; Xu, Y.; Zhang, X.; Zhang, L.; Duan, G.; Song, C.; Li, Z.; Yang, Y.; Wang, Y.; Wang, X.; et al. Gut microbiota changes in patients with autism spectrum disorders. *J. Psychiatr. Res.* 2020, 129, 149–159.
101. Kolodny T, Schallmo MP, Gerdts J, Edden RAE, Bernier RA, Murray SO. Concentrations of Cortical GABA and Glutamate in Young Adults With Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2020 Jul;13(7):1111-1129. doi: 10.1002/aur.2300. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32297709; PMCID: PMC7387217.
102. Iovene, M. R., Bombace, F., Maresca, R., Sapone, A., Iardino, P., Picardi, A., ... & Bravaccio, C. (2017). Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*, 182, 349-363.
103. Yaoyao Xia *et al.* GABA transporter sustains IL-1 β production in macrophages. *Sci. Adv.* 7, eabe9274 (2021). DOI: [10.1126/sciadv.abe9274](https://doi.org/10.1126/sciadv.abe9274)
104. Zagórska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, Wiśniowska B, Paśko P. From probiotics to psychobiotics - the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes*. 2020 Dec 2;11(8):717-732. doi: 10.3920/BM2020.0063. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33191776.

105. Taylor, A.M., Thompson, S.V., Edwards, C.G., Musaad, S.M.A., Khan, N.A. and Holscher, H.D., 2019. Associations among diet, the gastrointestinal microbiota, and negative emotional states in adults. *Nutritional Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1582578>
106. Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T.G., Cryan, J.F., Burnet, P.W.J., 2016. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends Neurosci.* 39 (11), 763–781.
107. Dinan, T.G., Stanton, C., Cryan, J.F., 2013. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol. Psychiatry* 74 (10).
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>.
108. Barros, C.P., Guimarães, J.T., Esmerino, E.A., Duarte, M.C. K., Silva, M.C., Silva, R., Ferreira, B.M., Sant'Ana, A.S., Freitas, M.Q. and Cruz, A.G., 2020. Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science* 32: 1-8.
<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.12.003>
109. Aguilar-Toalá, J.E., García-Varela, R., García, H.S., Mata-Haro, V., González-Córdova, A.F., Vallejo-Cordoba, B. and Hernández Mendoza, A., 2018. Postbiotics: an evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science and Technology* 75: 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.009>
110. <https://psychobiotics.gr/%CF%88%CF%85%CF%87%CE%BF%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC/>
111. Weir, K. (2018, December). The future of psychobiotics. Evidence is mounting that microorganisms in the gut influence mental health—but designing a healthy microbiome won't be easy. <https://www.apa.org/monitor/2018/12/cover-psychobiotics>.
112. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019 Jul;27(3):632-648. doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.002. Epub 2019 Feb 10. PMID: 31324280; PMCID: PMC9307042.
113. Bélanger SA, Andrews D, Gray C, Korczak D. ADHD in children and youth: Part 1-Etiology, diagnosis, and comorbidity. *Paediatr Child Health.* 2018 Nov;23(7):447-453. doi: 10.1093/pch/pxy109. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30681669; PMCID: PMC6199644.
114. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2019 Apr;24(4):562-575. doi: 10.1038/s41380-018-0070-0. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29892054; PMCID: PMC6477889.
115. Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, Aichholzer M, Edwin Thanarajah S, Vargas-Cáceres S, Matura S, Grimm O, Haavik J, Kittel-Schneider S, Ramos-Quiroga JA, Faraone SV, Reif A. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 May;124:100-123. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.017. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33515607.
116. El Malhany N, Gulisano M, Rizzo R, Curatolo P. Tourette syndrome and comorbid ADHD: causes and consequences. *Eur J Pediatr.* 2015 Mar;174(3):279-88. doi: 10.1007/s00431-014-2417-0. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25224657.
117. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020 Mar;22(1):65-72. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq. PMID: 32699506; PMCID: PMC7365295.

118. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 24;23(19):11245. doi: 10.3390/ijms231911245. PMID: 36232548; PMCID: PMC9570195.
119. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Mar;137:105640. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105640. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34942539.
120. Bokoliya SC, Dorsett Y, Panier H, Zhou Y. Procedures for Fecal Microbiota Transplantation in Murine Microbiome Studies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 21;11:711055. doi: 10.3389/fcimb.2021.711055. PMID: 34621688; PMCID: PMC8490673.
121. Johnson AJ, Vangay P, Al-Ghalith GA, Hillmann BM, Ward TL, Shields-Cutler RR, Kim AD, Shmigel AK, Syed AN; Personalized Microbiome Class Students; Walter J, Menon R, Koecher K, Knights D. Daily Sampling Reveals Personalized Diet-Microbiome Associations in Humans. *Cell Host Microbe*. 2019 Jun 12;25(6):789-802.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.05.005. PMID: 31194939.
122. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020 Dec;113(12):2019-2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33136284.
123. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, Hu HM, Hsu PI, Wang JY, Wu DC. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23-S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30181015.
124. Sukmajaya AC, Lusida MI, Soetjipto, Setiawati Y. Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Gen Psychiatry*. 2021 Feb 16;20(1):12. doi: 10.1186/s12991-021-00330-w. PMID: 33593384; PMCID: PMC7888126.
125. Szopinska-Tokov J, Dam S, Naaijen J, Konstanti P, Rommelse N, Belzer C, Buitelaar J, Franke B, Bloemendaal M, Aarts E, Arias Vasquez A. Correction: Szopinska-Tokov et al. Investigating the Gut Microbiota Composition of Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Association with Symptoms. *Microorganisms* 2020, 8, 406. *Microorganisms*. 2021 Jun 23;9(7):1358. doi: 10.3390/microorganisms9071358. Erratum for: *Microorganisms*. 2020 Mar 13;8(3):E406. doi: 10.3390/microorganisms8030406. PMID: 34201905; PMCID: PMC8306196.
126. Jiang HY, Zhou YY, Zhou GL, Li YC, Yuan J, Li XH, Ruan B. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*. 2018 Jul 16;347:408-413. doi: 10.1016/j.bbr.2018.03.036. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580894.
127. Wan L, Ge WR, Zhang S, Sun YL, Wang B, Yang G. Case-Control Study of the Effects of Gut Microbiota Composition on Neurotransmitter Metabolic Pathways in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Neurosci*. 2020 Feb 18;14:127. doi: 10.3389/fnins.2020.00127. PMID: 32132899; PMCID: PMC7040164.
128. Wang LJ, Li SC, Li SW, Kuo HC, Lee SY, Huang LH, Chin CY, Yang CY. Gut microbiota and plasma cytokine levels in patients with attention-

- deficit/hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*. 2022 Feb 23;12(1):76. doi: 10.1038/s41398-022-01844-x. PMID: 35197458; PMCID: PMC8866486.
129. Wang LJ, Yang CY, Chou WJ, Lee MJ, Chou MC, Kuo HC, Yeh YM, Lee SY, Huang LH, Li SC. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Mar;29(3):287-297. doi: 10.1007/s00787-019-01352-2. Epub 2019 May 22. PMID: 31119393.
 130. Szopinska-Tokov J, Dam S, Naaijen J, Konstanti P, Rommelse N, Belzer C, Buitelaar J, Franke B, Aarts E, Arias Vasquez A. Investigating the Gut Microbiota Composition of Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Association with Symptoms. *Microorganisms*. 2020 Mar 13;8(3):406. doi: 10.3390/microorganisms8030406. Erratum in: *Microorganisms*. 2021 Jun 23;9(7):1358. doi: 10.3390/microorganisms9071358. PMID: 32183143; PMCID: PMC7143990.
 131. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiers MP, Boekhorst J, Timmerman HM, Smeekens SP, Netea MG, Buitelaar JK, Franke B, van Hijum SAFT, Arias Vasquez A. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9):e0183509. doi: 10.1371/journal.pone.0183509. PMID: 28863139; PMCID: PMC5581161.
 132. Prehn-Kristensen A, Zimmermann A, Tittmann L, Lieb W, Schreiber S, Baving L, Fischer A. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS One*. 2018 Jul 12;13(7):e0200728. doi: 10.1371/journal.pone.0200728. PMID: 30001426; PMCID: PMC6042771.
 133. Kalenik A, Kardaś K, Rahnama A, Sirojć K, Wolańczyk T. Gut microbiota and probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Aug 30;110:110277. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110277. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33561522.
 134. Allahyari P, Abbas Torki S, Aminnezhad Kavkani B, Mahmoudi Z, Mousavi Hoseini MS, Moradi M, Alami F, Keshavarz Mohammadian M, Bahoo Sele Bani S, Abbasi Mobarakeh K, Shafaei H, Khoshdooz S, Hajipour A, Doaei S, Gholamalizadeh M. A systematic review of the beneficial effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on ADHD. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024 Jun;44(2):300-307. doi: 10.1002/npr2.12437. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38623929; PMCID: PMC11144606.
 135. Nowak, A., Paliwoda, A., & Błasiak, J. (2018). Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(21), 3456–3467. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1494539>