



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών

Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία



Παιδαγωγικό τμήμα

Διδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

**Επιστήμες της Αγωγής μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών**

**Προσεγγίσεων**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ανθρώπινο μικροβίωμα και γνωστική λειτουργία**

POST GRADUATE THESIS

**Human microbiome and cognitive function**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

**Ιωάννης Σοφός**

Ioannis Sofos

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Μαρία Τράπαλη**

Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Faculty of Administrative, Financial and Social Sciences  
Department of Early Childhood Education and Care



Department of Pedagogy



Inter-Institutional Post Graduate Program  
**Pedagogy through innovative Technologies and Biomedical approaches**

POST GRADUATE THESIS

## **Human microbiome and cognitive function**

IOANNIS SOFOS

21890

[mscedt21890@uniwa.gr](mailto:mscedt21890@uniwa.gr); [johnsofos@outlook.com.gr](mailto:johnsofos@outlook.com.gr)

FIRST SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

SECOND SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

AIGALEO 2024

## **Επιτροπή εξέτασης**

Ημερομηνία εξέτασης: Παρασκευή 16 Φεβρουαρίου 2024

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1<sup>ος</sup> Εξεταστής Μαρία Τράπαλη

2<sup>ος</sup> Εξεταστής Πέτρος Καρκαλούσος

## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Ιωάννης Σοφός του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου 21890 φοιτητής του Διδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Παιδαγωγική μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων των Τμημάτων Βιοϊατρικών Επιστημών/ Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία/Παιδαγωγική τμήμα των Σχολών Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας/Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και της Ανώτατης Σχολής Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Εκπαίδευσης, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών

Ιωάννης Σοφός

## **Ευχαριστίες**

Ευχαριστώ τη σύντροφό μου και μητέρα του παιδιού μου, Ειρήνη Φώτη του Κωνσταντίνου, για τη στήριξή της, καθώς επίσης για την υπομονή της κατά την περίοδο της εκπόνησης της εργασίας αυτής. Ακόμα ευχαριστώ τον θείο μου, Γεώργιο Σαμπανίδη του Ιωάννη, για όλα αυτά τα απλά και τα σύνθετα που έχει κάνει για να με βοηθήσει σε όλα τα χρόνια των σπουδών μου. Τέλος ευχαριστώ την πρωτότοκη κόρη μου, Κωνσταντίνα Σοφού του Ιωάννη, για την κατανόηση και την ενσυναίσθηση που επέδειξε, παρά το ιδιαίτερα νεαρό της ηλικίας της. Σας ευχαριστώ διότι η στάση σας αποτελεί αναντικατάστατο παράγοντα για την ολοκλήρωση των μέχρι τώρα σπουδών μου.

## **Αφιερώσεις**

Θέλω να αφιερώσω την παρούσα εργασία στη μνήμη όλων όσων αγωνίστηκαν ή ακόμα και θυσιάσαν τη ζωή τους για την απελευθέρωση της ανθρωπότητας από τα δεσμά των θηρίων της εκμετάλλευσης, της φτώχειας, του σκοταδισμού, της ασθένειας, του πολέμου και από τα φέροντα ανθρωπόμορφα προσωπεία, κτήνη που τα συντηρούν.

## Περίληψη

Το ανθρώπινο μικροβίωμα, ιδιαίτερα το μικροβίωμα του εντέρου, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο για το ρόλο του στην υγεία του ανθρώπου. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως εκτελείται ένας σημαντικός ρόλος από το μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα ασκώντας επιρροή στη συμπεριφορά και στην εγκεφαλική λειτουργία, καταλήγοντας έτσι στη σύλληψη της ολιστικής έννοιας ενός άξονα μεταξύ γαστρεντερικού μικροβιώματος και εγκεφάλου. Αυτή η βιβλιογραφική ανασκόπηση στοχεύει να συνοψίσει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τη σχέση μεταξύ του ανθρώπινου μικροβιώματος και της γνωστικής λειτουργίας. Η γαστρεντερική χλωρίδα αποτελεί ένα πολύπλοκο οικοσύστημα με ποικίλη σειρά μικροοργανισμών, αποτελούμενη από μεγάλη ποικιλία αρχαίων, βακτηρίων, ιών, μυκήτων και πρώτιστων που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και με τον ξενιστή. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές δύνανται να επηρεάσουν διάφορες φυσιολογικές διεργασίες στον ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής λειτουργίας. Χωρίς να συγχέεται με άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η εντερική διαπερατότητα. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για το πώς το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της νευροφλεγμονής, της παραγωγής νευροδραστικών μεταβολιτών και της ρύθμισης της νευρογένεσης. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ αλλαγών στο μικροβίωμα του εντέρου και διαφόρων γνωστικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ), της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής με ή χωρίς υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ) και της διανοητικής αναπηρίας (ΔΑ) αλλιώς γνωστής ως νοητική υστέρηση. Για παράδειγμα, τα παιδιά με ΔΑΦ έχει βρεθεί ότι έχουν ξεχωριστά μικροβιακά προφίλ του εντέρου σε σύγκριση με τα νευροτυπικά παιδιά. Ομοίως, τα άτομα με ΔΕΠΥ και ΔΑ εμφανίζουν επίσης αλλοιώσεις στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πρόκειται για συσχετισμούς και δεν συνεπάγονται απαραίτητα αιτιότητα. Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Επιπλέον, παραλλαγές μεταξύ των ατόμων στο μικροβίωμα του εντέρου και άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, ο τρόπος γέννησης, η διατροφή, η σωματική άσκηση και το γενετικό υπόβαθρο μπορούν επίσης να επηρεάσουν αυτές τις συσχετίσεις. Συμπερασματικά, ενώ υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο του μικροβιώματος του εντέρου στη γνωστική λειτουργία, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την πλήρη κατανόηση αυτής της περίπλοκης σχέσης και των συνεπειών της στη γνωστική υγεία και νόσο.

**Λέξεις κλειδιά: μικροβίωμα, χλωρίδα, εγκεφαλος, λειτουργία, γνωστική, γαστρεντερικό**

## **Abstract**

Recent studies show that the gut microbiome plays an important role in influencing behavior and brain function, leading to the holistic concept of a gut-microbiome-brain. This literature review aims to summarise current knowledge on the relationship between the human microbiome and cognitive function. The gastrointestinal flora is a complex ecosystem with a diverse array of microorganisms, consisting of a wide variety of archaea, bacteria, viruses, fungi and protists that interact with each other and with the host. These interactions can affect various physiological processes in the host, including cognitive function. Not to be confused with other pathological conditions such as intestinal permeability. Several mechanisms have been proposed for how the gut microbiome may influence cognition, including the regulation of neuroinflammation, the production of neuroactive metabolites, and the regulation of neurogenesis. Recent studies have shown associations between changes in the gut microbiome and various cognitive disorders, including autistic spectrum disorder (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and intellectual disability (ID) otherwise known as mental retardation. For example, children with ASD have been found to have distinct gut microbial profiles compared to neurotypical children. Similarly, people with ADHD and ID also show alterations in the gut microbiota. However, it is important to note that these are correlations and do not necessarily imply causation. The exact mechanisms through which the gut microbiome affects cognition are not yet fully understood and require further investigation. In addition, inter-individual variations in the gut microbiome and other factors such as age, mode of delivery, diet, exercise and genetic background can also influence these associations. In conclusion, while there is growing evidence to support the role of the gut microbiome in cognition, more research is needed to fully understand this complex relationship and its implications for cognitive health and disease.

**Key words: microbiome, flora, brain, function, cognitive, gut**



## Περιεχόμενα

|   |      |
|---|------|
| Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας .....   | iv   |
| Ευχαριστίες.....  | v    |
| Αφιερώσεις.....   | vi   |
| Περίληψη.....   | vii  |
| Λέξεις κλειδιά: μικροβίωμα, χλωρίδα, εγκέφαλος, λειτουργία, γνωστική, γαστρεντερικό ....        | vii  |
| Abstract.....   | viii |
| Key words: microbiome, flora, brain, function, cognitive, gut.....                              | viii |
| Συνομογραφίες.....  | x    |
| Πρόλογος.....   | 1    |
| Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....   | 3    |
| Κεφάλαιο 2. Θεωρητικό υπόβαθρο .....  | 5    |
| Κεφάλαιο 3. Ανθρώπινο μικροβίωμα και γνωστική λειτουργία .....                                  | 18   |
| Κεφάλαιο 4. Ανθρώπινο μικροβίωμα και ΔΑΦ.....   | 24   |
| Κεφάλαιο 5. Ανθρώπινο μικροβίωμα και ΔΕΠΥ.....  | 28   |
| Κεφάλαιο 6. Ανθρώπινο μικροβίωμα και λοιπές νευροαναπτυξιακές ή ψυχιατρικές διαταραχές<br>..... | 30   |
| Συμπεράσματα .....  | 31   |
| Αναφορές.....   | 34   |

## Συντομογραφίες

|      |      | Αγγλική ορολογία                         | Ελληνική ορολογία  |
|------|------|--|--|
| ADHD | ΔΕΠΥ | Attention deficit hyperactivity disorder | Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής με ή χωρίς υπερκινητικότητα |
| ASD  | ΔΑΦ  | Autistic spectrum disorder               | Διαταραχή αυτιστικού φάσματος                                |
| ID   | ΔΑ   | Intellectual disability                  | Διανοητική αναπηρία  |
| MD   | ΝΑ   | Mental disability                        | Νοητική αναπηρία   |

## Πρόλογος

Αυτή η διπλωματική εργασία με τίτλο «Ανθρώπινο μικροβίωμα και γνωστική λειτουργία» ολοκληρώθηκε στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, στην πόλη της Αθήνας. Πραγματοποιήθηκε ως εργασία για το Διδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Επιστήμες της Αγωγής μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων» του τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και του Παιδαγωγικού τμήματος της Ανώτατης Σχολής Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Εκπαίδευσης.

Γενικά οι νευρολογικές και ψυχικές διαταραχές εν τω συνόλω τους έχουν μεγάλο βαθμό πολυπλοκότητας, όσον αφορά τον τρόπο εκδήλωσης ή τα αίτια, ενώ είναι χρόνιες παθήσεις. Έχουν σοβαρότατες συνέπειες στη ζωή του παθόντα και ο αντίκτυπός τους στο οικογενειακό περιβάλλον των ανθρώπων αυτών αλλά και στην κοινωνία γενικότερα είναι πολύ σφοδρός. Η φροντίδα, θεραπεία, αποκατάσταση, συμπερίληψη και γενικά η διαχείριση των διαταραχών αυτών απαιτεί σύγκρουση με αναχρονιστικές αντιλήψεις και την προώθηση μιας νέας πιο ολιστικής κοσμοθεώρισης βασισμένης στον ανθρωπισμό, δηλαδή στην πραγματική αγάπη για τον άνθρωπο, σε αρμονία με το περιβάλλον του, δηλαδή σε ισορροπία μεταξύ ανθρώπου – κοινωνίας – φύσης. Ακόμα συνεπάγονται τεράστιο κόστος, που ο υπολογισμός τους και μόνο, όταν γίνεται σε λογική περικοπών ή σε λογική κόστους – οφέλους οδηγεί εύκολα σε συλλογισμούς περί ηθικής γενικότερα αλλά και πιο συγκεκριμένα περί βιοηθικής. Σαφώς υπάρχουν και πολιτικές προεκτάσεις σε όποιο θέμα άπτεται της αναπηρίας. Η φροντίδα και υποστήριξη των ανθρώπων αυτών είναι επίσης μια υπόθεση που χρίζει ορθολογικής, διαχρονικής αντιμετώπισης. Δηλαδή οι προσεγγίσεις και παρεμβάσεις πρέπει να έχουν ολιστική και διαχρονική χροιά σε όλα τα επίπεδα.

Είναι δεδομένη η ήδη αλματώδης ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας και ακόμα αναμενόμενη είναι η έκρηξη της βιοπληροφορικής. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναδειχθεί από πλευράς επιστημονικής κοινότητας το ζήτημα της σχέσης του ανθρώπινου μικροβιώματος με τη γνωστική λειτουργία. Η σχέση αυτή μεταξύ των δύο μέχρι στιγμής φαίνεται να είναι αμφίδρομη καθώς αλληλοεπηρεάζονται, και έχουν καθοριστεί και συγκεκριμένα κανάλια, τρόποι δηλαδή, που εκτελείται αυτό. Από τη μια πλευρά μελετώνται διάφορα είδη ανθρώπινου μικροβιώματος με προεξέχον το μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα, συγκεκριμένα προφίλ μικροβιωμάτων δηλαδή συγκεκριμένες συνθέσεις ειδών ή πληθυσμοί ειδών και μελέτη της απαρτίας, αγγλιστί quorum, όπου αλλάζει η συμπεριφορά με ενεργοποίηση ή περιστολή γονιδίων. Από την άλλη γίνονται μελέτες σε ζώα ή σε ανθρώπους με διάφορες μεταβλητές όπως ο τρόπος γέννησης, η διατροφή, η χορήγηση ουσιών, η ηλικία, η παρουσία νευροψυχικής διαταραχής ή η απουσία αυτής και πολλές άλλες. Ένα ακόμα πεδίο όπου οι ερευνητές μπορούν να μελετούν είναι αυτό του περιβάλλοντος, όπως γεωγραφική τοποθεσία, το αστικό ή το αγροτικό περιβάλλον και άλλα. Σήμερα πλέον μπορούμε να

μιλάμε για πιθανότερα, ακόμα ταχύτερη μελέτη σε συσχετίσεις παραγόντων και επικέντρωση σε ακόμα περισσότερο πιθανούς για μελέτη παράγοντες ή ακόμα και περιορισμό προκαταλήψεων από πλευράς ερευνητών με τη χρήση των νέων τεχνολογιών και την ενσωμάτωσή τους στα ερευνητικά εργαλεία βιοπληροφορικής, στο άμεσο μέλλον.

Αυτή η προσπάθεια αποτελεί μια ανασκόπηση και μελέτη βιβλιογραφίας στην ελληνική και σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στην αγγλική γλώσσα, περί θεματολογίας που άπτεται πιθανής σχέσης του ανθρώπινου μικροβιώματος και της γνωστικής λειτουργία του ανθρώπου.

Στο πρώτο μέρος της εργασίας λαμβάνει χώρα η περιγραφή τους προβλήματος και της σημασίας του. Έπειτα αναφέρονται ο σκοπός και οι στόχοι προς επίτευξη. Και τέλος δίνονται οι ορισμοί και που άπτονται του θέματος καθώς γίνεται ενασχόληση επ' αυτών.

Στο επόμενο μέρος γίνεται αναφορά, συλλογή και ανάλυση των βιβλιογραφικών πηγών που ανασκοπήθηκαν, ανά ομοειδείς ομάδες, και παράθεση κυρίων συμπερασμάτων αυτών των εργασιών.

Τέλος με βάση αυτά και λαμβάνοντας υπόψη μια ολιστική προσέγγιση διατυπώνονται τα γενικότερα συμπεράσματα.

# Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

## Περιγραφή του προβλήματος και της σημασίας του

Τις τελευταίες δεκαετίες όλο και περισσότεροι ερευνητές ασχολούνται με τη σχέση του ανθρώπινου μικροβιώματος και των διάφορων πτυχών της γνωστικής λειτουργίας. Στην πάροδο του χρόνου δείχνει να περιορίζεται σιγά – σιγά το πεδίο αναζήτησης σε πιο συγκεκριμένα κομμάτια τα οποία παρουσιάζουν αποτελέσματα. Έτσι πλέον η έρευνα σε παγκόσμιο επίπεδο επικεντρώνεται στο γαστρεντερικό μικροβίωμα, στον άξονα που σχηματίζεται μεταξύ αυτού και του εγκεφάλου, στις διόδους επικοινωνίας μεταξύ αυτών και τέλος στο πως αλληλοεπιδρούν.

Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι το σύνολο των μικροοργανισμών που κατοικούν στο σώμα μας και επηρεάζουν την υγεία, τη διατροφή και τη συμπεριφορά μας. Ανάμεσα στα άλλα, το γαστρεντερικό μικροβίωμα έχει κυριαρχήσει στην προσοχή των επιστημόνων εξ αιτίας της στενής σχέσης του με τη γνωστική λειτουργία. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι το γαστρεντερικό μικροβίωμα επικοινωνεί με τον εγκέφαλο μέσω διάφορων δίοδων, όπως ο αιματικός, ο ενδοκρινικός και ο ανοσολογικός άξονας. Αυτή η επικοινωνία επηρεάζει τη φυσιολογία, τη χημεία και τη πλαστικότητα του εγκεφάλου, και κατ' επέκταση τη μάθηση, τη μνήμη, τη συγκέντρωση, τη διάθεση και άλλες γνωστικές λειτουργίες.

Κυριότερο πρόβλημα που αντιμετωπίζει η επιστημονική κοινότητα είναι ότι δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως το *modus operandi* αυτού, δηλαδή το πώς ακριβώς γίνεται αυτή η επίδραση, καθώς επίσης το πόσο σημαντική είναι και το με ποιο τρόπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βελτιώσουμε τη γνωστική υγεία. Κρίνονται πλέον επιβεβλημένες οι περαιτέρω έρευνες που θα μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε σε μεγαλύτερο βάθος τα προτσές, τους παράγοντες και τους ρόλους που διαδραματίζουν τόσο το γαστρεντερικό μικροβίωμα όσο και ο εγκέφαλος, στη γνωστική λειτουργία. Η σημασία του παραπάνω προβλήματος είναι λοιπόν το ότι θα μπορούσε να ανοίξει νέους ορίζοντες για πρόληψη, διάγνωση και ίσως γιατί όχι, τη θεραπεία διάφορων γνωστικών και νευρολογικών διαταραχών, όπως η νόσος Αλτσχάιμερ, η σχιζοφρένεια, η διαταραχή αυτιστικού φάσματος και η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής με ή χωρίς υπερκινητικότητα.

## Σκοπός της εργασίας

Η κατανόηση της σχέσης μεταξύ του ανθρώπινου μικροβιώματος και της γνωστικής λειτουργίας, καθώς και της επίδρασης πιθανών παραγόντων όπως ο αυτισμός και οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι το ζητούμενο.

Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι μέσω της βιβλιογραφικής ανασκόπησης να συγκεντρώσει και να μελετήσει πληροφορίες και να φωτιστούν οι εκείνες οι πλευρές της σχέσης του ανθρώπινου μικροβιώματος που έχουν να κάνουν με τη γνωστική λειτουργία, ως όλον, δηλαδή με μια

ολιστική προσέγγιση που θέλει το μικροβίωμα, τον άνθρωπο – ξενιστή, και το περιβάλλον, κρίκους σε μια αλυσίδα ενός ζωντανού οικοσυστήματος. Ενός συστήματος που όταν βρίσκεται σε ισορροπία προάγεται η υγεία του ατόμου, ενώ αντίθετα όταν το σύστημα βρίσκεται εκτός ισορροπίας, δύσκολα επανέρχεται σε μια νέα υγιή κατάσταση, ασθενεί, ή παρεκκλίνει, τόσο σε σωματικό όσο και σε πνευματικό επίπεδο. Έτσι έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της θέσης του ατόμου απέναντι στον εαυτό, το περιβάλλον, την οικογένεια και την κοινωνία γενικότερα.

### **Η μέθοδος που ακολουθήθηκε**

Η μέθοδος ήταν η αναζήτηση βιβλιογραφίας με τη χρήση συγκεκριμένων όρων και λέξεων κλειδιά που σχετίζονται με το ανθρώπινο μικροβίωμα και τη γνωστική λειτουργία αλλά και πιο συγκεκριμένοι όροι όπως αυτισμός, νευροαναπτυξιακές διαταραχές, γαστρεντερικό μικροβίωμα, αντιβιοτικά.

Για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν μηχανές αναζήτησης όπως Google Scholar, PubMed, Elsevier, National Institute of Mental Health και άλλα αποθετήρια. Ύστερα από αναζήτηση με χρήση των όρων ΔΑΦ, αυτισμός, μικροβίωμα, μικροχλωρίδα σε διάφορους συνδυασμούς ή κατά μόνα.

Ύστερα από την περιήγηση μεταξύ των βιβλιογραφιών και των αποθετηρίων τους δημιουργήθηκε ένα σύνολο κλινικών μελετών, δημοσιεύσεων, συστηματικών ανασκοπήσεων και μεταanalύσεων. Αυτό το σύνολο αποτελεί τη βάση για την περαιτέρω ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων που συλλέχθηκαν.

### **Στοχοθεσία της εργασίας**

Οι στόχοι τέθηκαν αφού ορίστηκε ο σκοπός και η επίτευξη αυτών, στον οποίο βαθμό αυτοί επιτυγχάνονται εξυπηρετούν την ολοκλήρωση του σκοπού. Κάθε βήμα προς την ολοκλήρωση της εργασίας έκανε όλο και περισσότερο, ακόμα πιο ξεκάθαρη τη στοχοθεσία στο σύνολό της. Επίσης τα βήματα που έλαβαν χώρα βοήθησαν στον καθορισμό του κάθε ένα επιμέρους στόχου δηλαδή μεμονωμένα.

Ο πρώτος στόχος που τέθηκε ήταν η συγκέντρωση εργασιών για ανασκόπηση για το ανθρώπινο μικροβίωμα. Που απαντάται, τι διακρίσεις υπάρχουν, από τι αποτελείται, τι το επηρεάζει, αν επιδρά στη γνωστική λειτουργία γενικότερα και φυσικά τον τρόπο με τον οποίο γίνεται αυτό. Η συγκέντρωση βοήθησε κατά την επισκόπηση και την καταγραφή των κύριων ερωτημάτων. Κατά την ανασκόπηση, καθώς ο όγκος των δημοσιεύσεων είναι πολύ μεγάλος, κρίθηκε αναγκαίο να περιοριστεί το εύρος των μελετών από όλο το φάσμα της γνωστικής λειτουργίας του ανθρώπου και

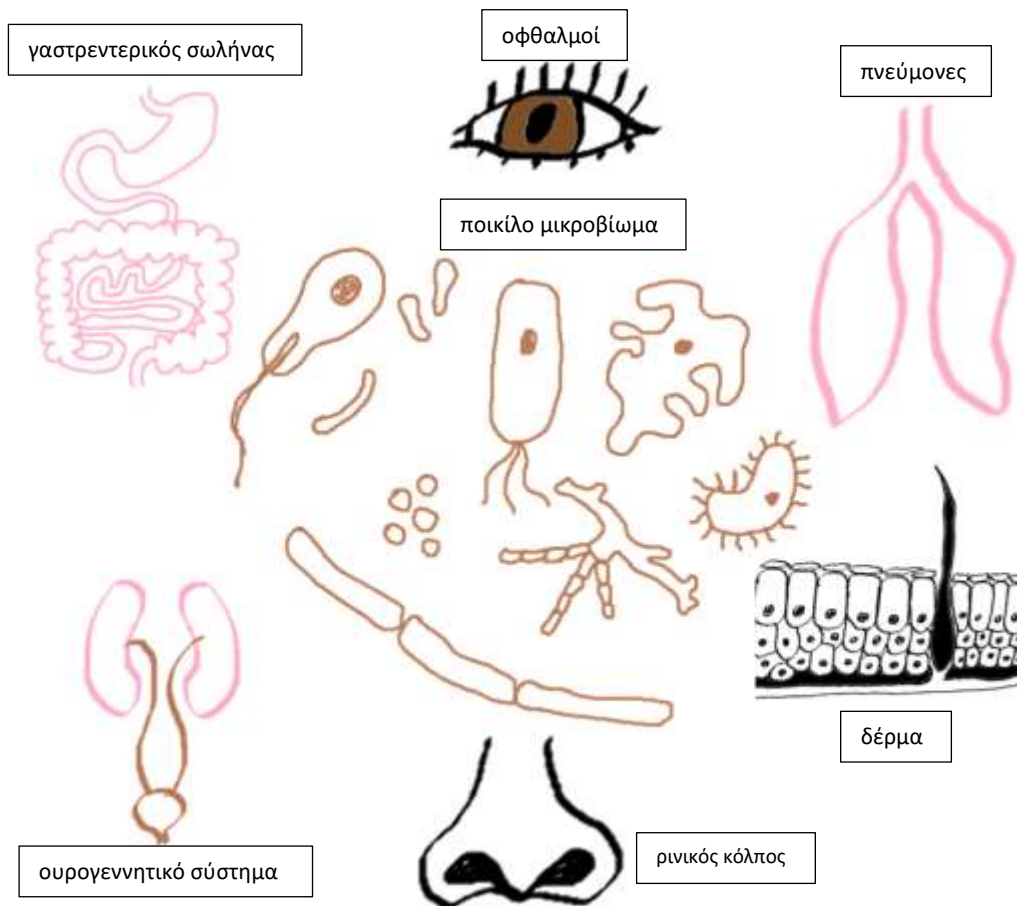
να στοχευθούν ορισμένες μόνο νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Η επιλογή έγινε με γνώμονα το πλήθος των σύγχρονων μελετών και το πλήθος των ιδεών που περιγράφονταν στις σελίδες αυτών. Ομοίως, για τον ίδιο λόγο, έγινε περιορισμός του εύρους και στην άλλη πλευρά του φάσματος του περί ου ο λόγος ζητήματος. Τοιουτοτρόπως επ' αυτής της πλευράς στοχεύθηκε σχεδόν αποκλειστικά το γαστρεντερικό μικροβίωμα. Καθώς με τον ίδιο γνώμονα όπως προηγουμένως αυτό, δηλαδή το μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα του ανθρώπου, είναι και το αντικείμενο των περισσότερων μελετών.

Επόμενος στόχος ήταν η ανασκόπηση του είδους της επίδρασης στη γνωστική λειτουργία. Δηλαδή εάν και κατά πόσο σχετίζεται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως οι διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές, ή με ψυχιατρικές διαταραχές όπως σχιζοφρένεια, ή άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως η άνοια και η νόσος Αλτσχάιμερ. Κατά την αναζήτηση εντοπίστηκε μεγάλος όγκος εργασιών από ερευνητές προερχόμενους από ιδιαίτερα μεγάλο εύρος επιστημονικών καταβολών τόσο από τις λεγόμενες θετικές επιστήμες, όσο και από της θεωρητικές επιστήμες. Αξίζει να σημειωθεί πως σεβαστό μέρος των επιστημονικών μελετών γίνεται και από ερευνητές των εφαρμοσμένων επιστημών.

## **Κεφάλαιο 2. Θεωρητικό υπόβαθρο**

### **Ορισμός και περιγραφή του ανθρώπινου μικροβιώματος**

Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι το σύνολο των γονιδίων των μικροοργανισμών που έχουν ως ενδιαίτημα το ανθρώπινο σώμα είτε αυτά διαβιούν επιφανειακά, όπως στο δέρμα είτε σε διάφορες κοιλότητες όπως ο κόλπος, ο ορθός ή το στόμα καθώς επίσης και στο εσωτερικό όπως ο γαστρεντερικός σωλήνας ή οι πνεύμονες. Ο κύριος όγκος δηλαδή το μεγαλύτερο πλήθος αλλά επίσης και ο μεγαλύτερος αριθμός μοναδικών ειδών των μικροβίων αυτών βρίσκεται στο γαστρικό σωλήνα και ιδίως στο έντερο (βλ. εικ. 1). Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα έχει πολύ μεγάλο αριθμό ειδών μορφών ζωής με ιδιαίτερα μεγάλη γενετική παραλλακτικότητα σε αυτές. Αν και αποτελείται κυρίως από βακτήρια στο ανθρώπινο μικροβίωμα συγκαταλέγονται μύκητες, αρχαία, πρωτόζωα και ιοί (Chenhuichen et al., 2022; Jandhyala et al., 2015; Thursby & Juge, 2017; Wong & Osborne, 2022).

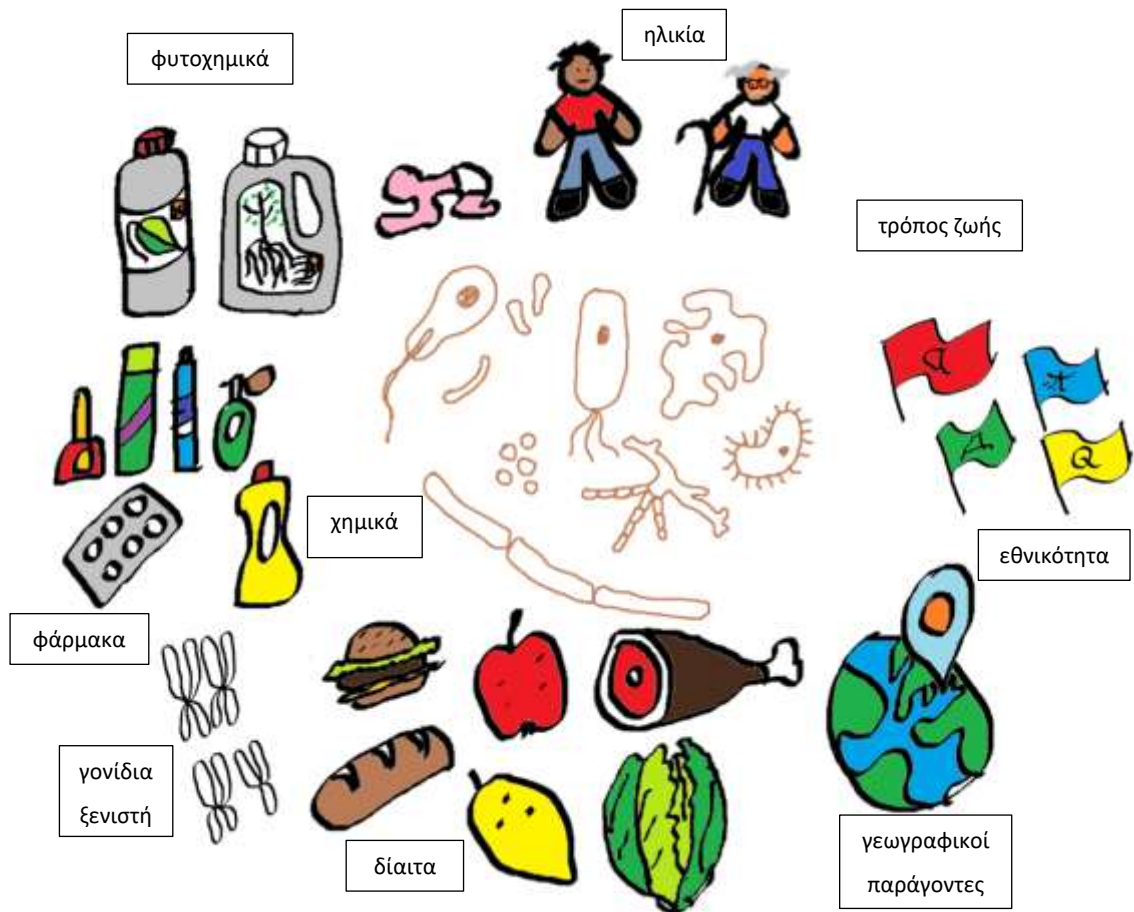


**Εικόνα 1.** Ορισμένα σημεία που του ανθρώπινου σώματος που φιλοξενούν μικροβίωμα. Πηγή: Προσωπικό αρχείο.

Πιο συγκεκριμένα περισσότεροι από  $10^4$  μικροοργανισμούς αποτελούν το γαστρεντερικό μικροβίωμα που ταξινομούνται σε 300 έως 3.000 μοναδικά είδη. Από την προαναφερθείσα μικροχλωρίδα το μέρος εκείνο που ανήκει στα βακτήρια ταξινομείται κυρίως στα παρακάτω φύλα: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinomycetes, Verrucomicrobia και Fusobacteria, με τα δύο πρώτα φύλα να είναι και τα κυρίαρχα (Checa-Ros et al., 2021; Eckburg et al., 2005).

Μια ευρέως διαδεδομένη εικόνα σήμερα είναι πως το ανθρώπινο μικροβίωμα όσον αφορά την ποικιλία των μορφών ζωής αλλά καθώς επίσης την έκτασή του, επηρεάζεται από μια σειρά παραγόντων όπως το γενετικό προφίλ του ξενιστή, την άσκηση, το στρες, την ηλικία, τη γεωγραφική τοποθεσία καθώς επίσης και από τα αντιβιοτικά αλλά και μεγάλο πλήθος από άλλες χημικές ουσίες όπως φυτικές ορμόνες σαν τις αυξίνες ή το αμπισικό οξύ και ζιζανιοκτόνα σαν τη γλυφοσάτη (βλ. εικ. 2) (Borre et al., 2014; Chanclud & Lacombe, 2017; Huch et al., 2022; Long-Smith et al., 2020b; Tran & Mohajeri, 2021).

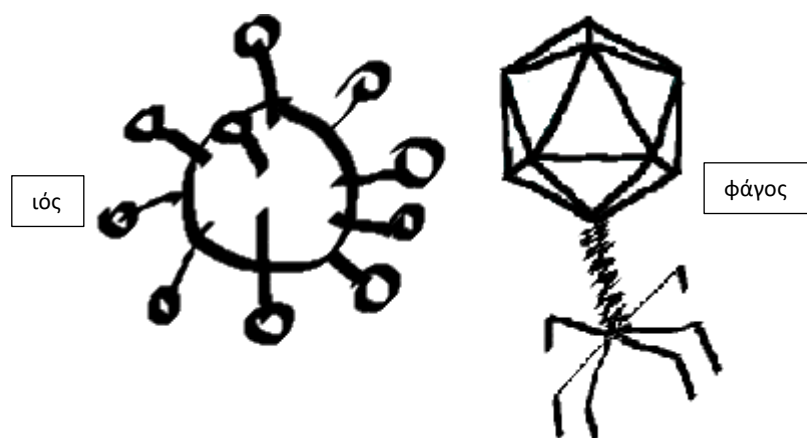




**Εικόνα 2.** Μερικοί από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση και τον πληθυσμό των ειδών στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Πηγή: Προσωπικό αρχείο.

### Το ικό μέρος του μικροβιώματος

Το ικό μέρος του ανθρώπινου μικροβιώματος εντοπίζεται κυρίως στο γαστρεντερικό σωλήνα, τους πνεύμονες, το δέρμα, ρινική κοιλότητα και το στόμα. Αυτό αποτελείται από παθογόνους ιούς ζώνων είναι χρόνιας είτε παροδικής φύσης και από βακτηριοφάγους (βλ. εικ. 3) (Stern et al., 2019).



**Εικόνα 3.** Κάποια από τα στοιχεία του ικού μέρους του ανθρώπινου μικροβιώματος. Πηγή: Προσωπικό αρχείο.

Το ικό αυτό μέρος του ανθρώπινου μικροβιώματος θεωρείται από πολλούς ως υπεύθυνο για διάφορες παθήσεις όπως η περιοδοντίτιδα, η κυστική ίνωση, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και η δυσθρεψία. Το υποσύνολο αυτό του μικροβιώματος αλληλοεπιδρά στο βακτηριακό μέρος επηρεάζοντας τη σύνθεση και τη λειτουργία του δευτέρου. Επηρεάζεται κι αυτό όπως όλη η μικροχλωρίδα, στην περίπτωση του γαστρεντερικού μικροβιώματος, από τη μεταμόσχευση μικροβιώματος των κοπράνων (Kang et al., 2017; Stern et al., 2019).

Ένας από τους πιο σημαντικούς ρόλους του είναι το ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη των καρκίνων. Πολλοί ιοί όπως οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C, ή ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 έχουν σχετιστεί με καρκίνους όπως ο ρινοφαρυγγικός και το σάρκωμα Karosi. Αυτοί οι ιοί εμπλέκονται στην καρκινογένεση με διάφορους τρόπους. Παράδειγμα αποτελούν η ενσωμάτωση του ιικού γενετικού υλικού στο γενετικό υλικό του ξενιστή, ή παραγωγή τοξινών αναφερόμενα μεταξύ άλλων τρόπων. Αξίζει να σημειωθεί πως μπορεί να συσχετιστεί με την εκδήλωση καρκίνων και έμμεσα καθώς είναι γνωστό το ότι επηρεάζει το βακτηριακό μέρος του μικροβιώματος. Αυτό συμβαίνει γιατί συμβάλλει στην ογκογένεση μέσω της παραγωγής ποικίλων τοξικών ουσιών που μπορούν να προσβάλλουν την αριότητα της αλυσίδας του DNA του ξενιστή, την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και τέλος επιταχύνοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Stern et al., 2019).

Το υποσύνολο αυτό είναι ένα περίπλοκο και δυναμικό μέρος του ανθρώπινου μικροβιώματος με σημαντικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία. Δύναται να ρυθμίσει το ανοσοποιητικό σύστημα, το μεταβολισμό καθώς επίσης τη συμπεριφορά του ανθρώπου – ξενιστή (Stern et al., 2019).

Από σύγχρονες μελέτες παρουσιάζεται η δυναμική πως το ικό μέρος του μικροβιώματος του ανθρώπου να αποτελέσει κατόπιν περεταίρω έρευνας πιθανή βάση για τη θεραπεία ή τη διαχείριση των συμπτωμάτων ευρέως φάσματος παθολογικών καταστάσεων όπως διάφοροι τύποι καρκίνου και τα συμπεριφορικά και γαστρεντερικά συμπτώματα στη διαταραχή αυτιστικού φάσματος (Kang et al., 2017; Stern et al., 2019).

### **Ποικίλοι παράγοντες που επιδρούν στο μικροβίωμα**

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως μια σειρά από συνθετικές ή φυσικές χημικές ουσίες έχουν επίδραση επί του μικροβιώματος του ανθρώπου. Πιο συγκεκριμένα η γλυφοσάτη είναι το πιο διαδεδομένο και αποτελεσματικό ζιζανιοκτόνο από το 1970 μέχρι σήμερα. Είναι αυτό το ζιζανιοκτόνο για την αντοχή στο οποίο έχουν τροποποιηθεί γενετικά καλαμπόκι, σόγια, σακχαρότευτλα, σίτος και πολλά άλλα ευρέως καλλιεργούμενα φυτά. Είναι μια ουσία που στοχεύει στο ένζυμο 5-ενολοπυροσταφυλλοσυκιμάτη-3-φωσφορική συνθάση, το οποίο συνθέτει τις ουσίες φαινυλαλανίνη, τυροσίνη και τρυπτοφάνη που είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τα φυτά. Επηρεάζει όμως και άλλες μορφές ζωής όπως προκαρυωτικά και μύκητες. Έτσι, μέσω της ευρείας χρήσης της, επηρεάζει τη

σύνθεση και τη γενετική παραλλακτικότητα του ανθρώπινου μικροβιώματος. Γίνεται λόγος για ευαισθησία στη γλυφωσάτη να παρουσιάζει το 54% του ανθρώπινου μικροβιώματος και αυτό αντιστοιχεί στο 20% του συνόλου των ειδών των βακτηρίων στο γαστρεντερικό σύστημα. Από αυτά που μελετήθηκαν ευαισθησία παρουσιάζουν το σύνολο των ειδών που ανήκουν στα γένη *Actinomyces*, *Anaerofustis*, *Anaerotruncus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Catenibacterium* μεταξύ άλλων. Ανθεκτικότητα παρουσιάζουν μεταξύ άλλων είδη των γενών *Clostridium*, *Coprococcus*, *Enterococcus*, *Helicobacter*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* (Leino et al., 2021).

Το περιορισμένο σε έκταση και παραλλακτικότητα μικροβίωμα, σε μελέτες με ποντίκια στείρα από μικρόβια έδειξε πως τα μικρογλοιακά κύτταρα παρουσιάζουν γενικευμένα ελαττώματα, με διαφοροποιημένες κυτταρικές αναλογίες και ανώριμους φαινοτύπους που οδηγούν σε ανάσχεση της εκκίνησης των ανοσολογικών αντιδράσεων (Erny et al., 2015).

Η γεωγραφική τοποθεσία επηρεάζει και τους μύκητες και τα βακτήρια που ανήκουν στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Εντοπίζονται μεγαλύτερες διαφορές στα είδη των μυκήτων απ' ότι στο βακτηριακό μέρος του μικροβιώματος. Η σύνθεση εκείνου του τμήματος του γαστρεντερικού μικροβιώματος, που ανήκει στους μύκητες επηρεάζεται από την τοποθεσία με εμφάνιση διαφορών ανάμεσα στην πόλη και την ύπαιθρο καθώς επίσης και από άλλους παράγοντες όπως ο θηλασμός και το κάπνισμα. Αυτό γίνεται μέσω της επίδρασης πάνω σε άλλους παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες και ο τρόπος ζωής π.χ. το κάπνισμα (Deschasaux et al., 2018; Kabwe et al., 2020).

Η εθνική καταγωγή ως παράγοντας φαίνεται να επηρεάζει το μικροβίωμα μέσω της επίδρασης επί άλλων παραγόντων (Deschasaux et al., 2018) ή άλλες έρευνες αναφέρουν πως οι γονιδιακές παραλλαγές του ανθρώπου συσχετίζονται με τη σύνθεση του μικροβιώματος σε διάφορα σημεία του σώματος, όπως δέρμα, στόμα, και έντερο και αναφέρεται ότι οι γονιδιακές παραλλαγές που συσχετίζονται με την ανοσολογική απόκριση επηρεάζουν τη σύνθεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος και τη λειτουργία αυτού, ωστόσο δεν αναφέρονται ποιες συγκεκριμένες γονιδιακές παραλλαγές σχετίζονται (New et al., 2022).

### **Η ηλικία και το στάδιο ανάπτυξης ως παράγοντας επηρεασμού του μικροβιώματος**

Ως παράγοντες επηρεασμού του μικροβιώματος αναφέρονται επίσης η ηλικία και η γήρανση. Καθώς η ποικιλότητα των μικροβιακών μορφών ζωής μειώνεται με την γήρανση. Ενώ η παρουσία των πληθυσμών του φύλου Proteobacteria, της οικογένειας Enterobacteriaceae και των γενών *Escherichia* και *Klebsiella* είναι αυξημένη σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό (Leite et al., 2021).

Αλλαγές στο μητρικό και στο νεογνικό ανθρώπινο μικροβίωμα επισυμβαίνουν κατά τις ολοκλήρωση των κύριων διαδικασιών της νευροανάπτυξης τόσο ενδομητρίως και μετά τη γέννηση. Έχει εξεταστεί η σχέση των διαδικασιών αυτών με τις αλλαγές στο μικροβίωμα της μητέρας και

του νεογνού και το κατά πόσο επηρεάζεται η ανάπτυξη του εγκεφάλου και άρα κατ' επέκταση η εμφάνιση διαταραχών. Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος επισημαίνεται ως ενδιαφέρον πεδίο έρευνας για νέες πιθανές θεραπείες (Sharon et al., 2016).

Στην ίδια εργασία με παραπάνω, σε άλλο σημείο γίνεται περιγραφή του τρόπου που η σύνθεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος και του μικροβιώματος του κόλπου της εγκύου ασκεί επίδραση επί της ανάπτυξης και της συμπεριφοράς του εμβρύου. Ξεχωρίζουν τα σημεία που αναφέρονται παρακάτω. Η μικροχλωρίδα του εντέρου της γυναίκας αλλάζει πολύ κατά την εγκυμοσύνη όπου παρατηρείται αύξηση των βακτηριακών ειδών που είναι υπεύθυνα για τη φλεγμονή και παράλληλα παρατηρείται μια μείωση των πληθυσμών βακτηριακών ειδών που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, αλλιώς ονομαζόμενα βραχυκυκλικά λιπαρά οξέα όπου παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η μεταφορά του μικροβιώματος γίνεται μέσω του πλακούντα και του αμνιακού υγρού. Και έχει αποδειχθεί ότι το μικροβίωμα της εγκυμονούσας μητέρας δύναται να επηρεάσει τη συμπεριφορά του εμβρύου, τη μνήμη, την εκπαιδευσιμότητα και την ανταπόκριση στη φλεγμονή (Sharon et al., 2016).

Τα νεογνά από στη γέννησή τους παρουσιάζουν ομοιογενές μικροβίωμα σε όλα τα μέρη του σώματός τους, με εξαίρεση το μηκόνιο. Ο τρόπος γέννησης επηρεάζει τη σύνθεση του μικροβιώματος των νεογνών. Τα νεογνά που γεννούνται με το φυσιολογικό τοκετό παρουσιάζουν μικροβίωμα παρόμοιο με αυτό των μητέρων τους στο οποίο κυριαρχούν είδη γενών βακτηρίων όπως *Lactobacillus*, *Prevotella* και *Sneathia* που κυριαρχούν και στο μητρικό κολπικό μικροβίωμα. Αντίθετα στα νεογνά που γεννούνται με καισαρική τομή, το μικροβίωμά τους κυριαρχείται από βακτηριακά είδη γενών όπως *Staphylococcus*, *Corynebacterium* και *Proionibacterium* προσομοιάζοντας έτσι με το μικροβίωμα του δέρματος των μητέρων. Η καισαρική τομή διαταράσσει τη μεταφορά των μητρικών βακτηρίων του γένους *Bacteroides* και έτσι οδηγεί σε εμφάνιση μεγαλύτερων πληθυσμών παθογόνων. Έως την έκτη εβδομάδα ζωής στα νεογνά παρατηρείται μια εμφανής αλλαγή στο μικροβίωμά τους, το οποίο διαφοροποιείται κατά τόπους και αρχίζει να εκτελεί τις διάφορες λειτουργίες του. Το μικροβίωμα διαφοροποιείται ανάλογα με τον τρόπο γέννησης, επειδή όμως αυτό είναι αδιαφοροποίητο στα περισσότερα μέρη του σώματος μέχρι την έκτη εβδομάδα ζωής και επειδή εξειδικεύεται και καθορίζεται από πολλούς παράγοντες όπως ο θηλασμός ή η σωματική επαφή παρουσιάζει ουσιαστική σημασία στον καθορισμό του και τη διαφοροποίησή του το σημείο του σώματος περισσότερο από τον τρόπο γέννησης. (Chu et al., 2017; Dominguez-Bello et al., 2010; Shao et al., 2019)

## **Η άσκηση και το στρες ως παράγοντες επηρεασμού του μικροβιώματος**

Η άσκηση με μέτρο έχει γενικά θετικές επιδράσεις στους ασκούμενους καθώς με αυτήν επιτυγχάνεται μείωση της φλεγμονής και της εντερικής διαπερατότητας. Ακόμη προκαλεί θετικές αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος και στην παραγωγή μικροβιακών μεταβολιτών στο γαστρεντερικό σωλήνα. Αντίθετα η έντονη άσκηση αυξάνει τη διαπερατότητα του επιθηλιακού τοιχώματος και μειώνει τη βλέννα του εντέρου. Στην περίπτωση των κορυφαίων αθλητών παρουσιάζεται αυξημένη παρουσία βακτηριακών ειδών που εμπλέκονται στη σύνθεση και το μεταβολισμό αμινοξέων, υδατανθράκων και φυτικών ινών παράγοντας έτσι μεταβολίτες όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (Clauss et al., 2021).

Το στρες είναι ένας παράγοντας που έχει βεβαιωθεί πως επιδρά στη σύνθεση του μικροβιώματος μειώνοντας τον πληθυσμό των βακτηρίων του γένους *Bacteroides* σε σχέση με τα βακτήρια του γένους *Clostridium*. Αυτό επιβεβαιώνεται επίσης από μια μελέτη που διεξήχθη σε ποντίκια. Εντοπίζεται παρουσία βακτηρίων στο λεμφικό σύστημα, στον σπλήνα και στο συκώτι ποντικών που υπέστησαν στρες, ενώ δεν εντοπίζεται αυτή η παρουσία σε εκείνον το πληθυσμό που δεν υπέστη το στρες (Bailey et al., 2006, 2011). Αυτό σημαίνει ότι το στρες μπορεί να προκαλέσει αλλαγή στην κατανομή τουλάχιστον του βακτηριακού μέρους του μικροβιώματος, μειώνοντας την ποικιλομορφία και την ισορροπία μεταξύ των πληθυσμών αυτού.

Τα συγκεκριμένα βακτήρια που σχετίζονται με την άσκηση παραμένουν ακόμη άγνωστα και τα αποτελέσματα έρευνας δείχνουν πως το μικροβίωμα των πιο ενεργών πληθυσμών παρουσιάζει μεγαλύτερη αποδοτικότητα και μεγαλύτερη μεταδοτικότητα. Καθώς επίσης εντοπίστηκαν είδη που μπορούμε να θεωρούμε πως εκτελούν ρόλο κλειδί στη μετατροπή του μικροβιωμάτων του πληθυσμού που παρουσιάζει συνήθειες καθιστικής ζωής σε εκείνο το μικροβίωμα που παρουσιάζει ο πληθυσμός του ενεργού τρόπου ζωής αλλά και το αντίστροφο. Στη μετατροπή του μικροβιώματος από ενεργού σε καθιστικού τύπου ρόλο κλειδί παίζουν τα βακτηριακά είδη *Roseburia faecis*, ένα μη ταξινομημένο είδος του γένους *Roseburia*, καθώς επίσης και μη ταξινομημένα είδη των οικογενειών Rikenellaceae και Erysipelotrichaceae μεταξύ άλλων. Υπεύθυνα για την αντίστροφη μεταβολή, δηλαδή αλλαγή του μικροβιώματος από καθιστικού τύπου σε ενεργού τύπου ρόλο κλειδί εκτελούν *Sutterella*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*, *Ruminococcus gnavus*, είδη του γένους *Streptococcus*, του γένους *Odoribacter* είδη της οικογένειας Christensenellaceae και του είδη του γένους *Clostridium* (Castellanos et al., 2020).

### **Ανθρώπινο μικροβίωμα και άνθρωπος ξενιστής, μια αμφίδρομη σχέση**

Όπως σε καμιά μικροβιακή κοινότητα στη φύση δεν έχει λάβει χώρα η ολοκλήρωση της δειγματοληψίας και καταγραφής του συνόλου της (Eckburg et al., 2005) έτσι και η ταυτοποίηση, ο καθορισμός και η μελέτη των γονιδίων της μικροχλωρίδας απέχουν πολύ από την ολοκλήρωσή τους με

αποτέλεσμα να παραμένουν ανοιχτά τα ενδεχόμενα πολλά υποσχόμενων δυνατικών μελλοντικών θεραπειών, μέχρι και αντικαρκινικών (Li & Chen, 2022).

Η σχέση ανθρώπου και μικροβιώματος είναι μια κυρίως συμβιωτική σχέση που βρίσκεται σε φυσιολογική κατάσταση όταν είναι σε ισορροπία. Η ισορροπία αυτή συμβάλλει στην ομοιοσταση, δηλαδή στη σταθερότητα των εσωτερικών συνθηκών ενός οργανισμού. Αντίθετα όμως, όταν η ισορροπία αυτή, λόγω διαφόρων αιτιών, διαταραχθεί και βρεθεί σε αυτό που λέμε ανισορροπία τότε έχουμε εκδήλωση νόσων, όπως δυσθρεψία και νευρική ανορεξία (Jensen et al., 2020; Wong & Osborne, 2022).

Όπως σε αυτό το φαινόμενο, έτσι ακριβώς συμβαίνει και στα φυσικά οικοσυστήματα. Η ποικιλία ειδών καθιστά το οικοσύστημα ανθεκτικότερο και το βοηθά να ανακάμψει ταχύτερα ξανά στο προηγούμενο ή σε ένα πλέον νέο σημείο ισορροπίας.

Το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα έχει εξελιχθεί παράλληλα με το μικροβίωμα στα διάφορα σημεία του σώματος μας, έτσι ώστε να αναγνωρίζει κάθε τι ξένο και να ενεργοποιείται κατά περίπτωση, όταν εντοπίζει δηλαδή παθογόνα και να τους επιτίθεται καταπολεμώντας τις διάφορες νόσους (Jandhyala et al., 2015; Wong & Osborne, 2022).

Όταν παρουσιάζεται η βακτηριακή δυσβίωση, όταν δηλαδή έχουμε ανισορροπία ανάμεσα στους πληθυσμούς των ωφέλιμων και των βλαβερών βακτηρίων είναι δυνατό να παρουσιαστεί καρκινογένεση. Η κατάσταση αυτή συμβαίνει μέσω διάφορων μηχανισμών όπως της παραγωγής βλαβερών – τοξικών ουσιών ή μέσω της φλεγμονής και της βλάβης του γονιδιώματος στον πυρήνα των κυττάρων του ξενιστή. Μερικά βακτηριακά είδη όπως τα *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Streptococcus gallolyticus* και *Bacteroides fragilis* έχουν σχετιστεί με συγκεκριμένα είδη καρκίνων σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα όπως ο καρκίνος του στόματος, του στομάχου, του παχέος εντέρου. Η βαθύτερη γνώση επί του θέματος αυτού δύναται να δώσει βήμα στην ανακάλυψη νέων μεθόδων θεραπείας και διάγνωσης (Stern et al., 2019).

Στα ποικίλα οφέλη του μικροβιώματος στον ξενιστή συγκαταλέγονται η ενίσχυση ή ο σχηματισμός του εντερικού επιθηλίου, η συλλογή ενέργειας, καθώς επίσης η καταπολέμηση παθογόνων (Thursby & Juge, 2017). Η αλληλεπίδραση του μικροβιώματος και του ανθρώπου – ξενιστή γίνεται κυρίως μέσω χημικών ουσιών, πιο συγκεκριμένα αναφέρονται τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας και συμβάλλει πέραν των προαναφερθέντων, στην παραγωγή ορμονών και την υγεία των οστών (Jensen et al., 2020; Lagod & Naser, 2023). Με έρευνες να σχετίζουν συγκεκριμένα είδη βακτηρίων με αυξημένες ή μειωμένες τιμές ορισμένων ορμονών όπως FT4 και TSH (Xie et al., 2023) μπορούμε πιθανολογήσουμε πως το μικροβίωμα ίσως επηρεάζει έμμεσα ό,τι επηρεάζουν οι ορμόνες αυτές δηλαδή, μεταξύ άλλων την ανάπτυξη του εγκεφάλου και των νευρώνων ή την ενεργοποίηση κατεχολαμίνων. Κάτι τέτοιο μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και την

ευεξία του ανθρώπου – ξενιστή. Επομένως η κατανόηση της σχέσης μεταξύ του ανθρώπου και του μικροβιώματος που φιλοξενεί είναι ζωτικής σημασίας για την ανθρώπινη υγεία.

Οι όροι μικροβίωμα, μικροχλωρίδα, μικροβιοκοινότητα χρησιμοποιούνται σε όλη τη βιβλιογραφία σχεδόν αποκλειστικά κατ' εναλλαγή (Jensen et al., 2020; Ursell et al., 2012). Παρά ταύτα στην επιστημονική κοινότητα δεν επικρατεί σύμπνοια σε ορισμένα ζητήματα. Ενώ από τη μία επί παραδείγματι υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες σχετίζεται η περιβαλλοντική βιοποικιλότητα μέσω του μικροβιώματος με τις νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως αγχώδης διαταραχή και κατάθλιψη, σε άλλες παρά το ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα αν και κατά γενική ομολογία παραμένει σχετικά σταθερό άμα του καθορισμού αυτού δεν επικρατεί σύμπνοια περί του ποιους παράγοντες και μεταβλητές θα πρέπει να λάβουν υπόψη οι ερευνητές με σκοπό τον περιορισμό παραπλανητικών παραγόντων (Ursell et al., 2012; Wong & Osborne, 2022).

Το μικροβίωμα του εντέρου είναι ύψιστης σημασίας, καθώς έχει εκτεταμένες επιπτώσεις σε πολλές λειτουργίες. Συμμετέχει στο μεταβολισμό και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, όπως υδαάνθρακες, πρωτεΐνες, βιταμίνες και άλλες βιοδραστικές ουσίες. Επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου, την ωρίμανση του ανοσοποιητικού και του νευροενδοκρινικού συστήματος. Πράγματα που συμβαίνουν κατά την περίοδο ανάπτυξης και δεν μπορούν να αντιστραφούν στη συνέχεια (Checa-Ros et al., 2021; Gensollen et al., 2016).

Ακόμα σύγχρονες μελέτες δείχνουν πως ιδιαίτερα το γαστρεντερικό μικροβίωμα παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο κανάλι επικοινωνίας του άξονα γαστρεντερικού μικροβιώματος - εγκεφάλου παράγοντας χημικές ουσίες που επιδρούν στους νευρώνες όπως για παράδειγμα νευροδιαβιβαστές, μερικοί εκ των οποίων καθορίζουν δυσλειτουργικές συμπεριφορές σε άτομα με νευροψυχιατρικές διαταραχές. Προς την άλλη κατεύθυνση του εν λόγω καναλιού επικοινωνίας έχουμε τον επηρεασμό του γαστρεντερικού μικροβιώματος από ενεργοποίηση σημάτων από τον εγκέφαλο που τελικά ασκεί επίδραση στον πληθυσμό και τη σύνθεση του (Mathee et al., 2020; Osadchiy et al., 2019; Petra et al., 2015).

Επιπρόσθετα μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα από το 2016 έως το 2021, συμφωνούν πως υπάρχουν εμφανείς και επιβεβαιωμένοι δεσμοί μεταξύ του γαστρεντερικού μικροβιώματος και νευροψυχιατρικών διαταραχών. Ακόμα υπάρχουν και πιθανές παθοφυσιολογικές διόδους που υποδηλώνουν σχέση και που καταδεικνύουν σε αυτισμό, κατάθλιψη, διπολική διαταραχή, αγχώδη διαταραχή, άνοια, σχιζοφρένεια, νευρική ανορεξία κ.α. (Wong & Osborne, 2022).

Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη εντερική διαπερατότητα συνδέεται με τη διαταραχή του εντερικού φραγμού. Αποδεικνύεται επίσης πως υπάρχει παρουσία της διαταραχής του εντερικού φραγμού σε πολλές ψυχιατρικές ασθένειες. Η χρήση συγκεκριμένων βιοδεικτών έχει αποκαλύψει πως υπάρχει αυξημένη εντερική διαπερατότητα σε ασθενείς με ΔΕΠΥ, ΔΑΦ, σχιζοφρένεια και άλλες διαταραχές. Πέραν του ότι, σύμφωνα με τα τις εκτιμήσεις των επιστημόνων, η

αυξημένη εντερική διαπερατότητα μπορεί να ευνοεί την εμφάνιση ψυχασθένειας πρέπει να σημειωθεί επίσης ότι μπορεί να υπάρχει και αντίστροφη σχέση. Δηλαδή η ψυχασθένεια να οδηγεί μέσω διάφορων παραγόντων, όπως διατροφή ή κατανάλωση αλκοόλ, σε επιβάρυνση και αύξηση της εντερικής διαπερατότητας (Wasiak & Gawlik-Kotelnicka, 2023).

### **Περιγραφή της γνωστικής λειτουργίας.**

Η ανθρώπινη γνωστική λειτουργία δεν εξετάζει μόνο το υλικό – πραγματικό – από όργανο του νου, τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Η γνωστική λειτουργία εξετάζει όλες τις διαδικασίες που συμβαίνουν στον ανθρώπινο νου και κατά την εκτέλεση της σκέψης, της αποθήκευσης της πληροφορίας, της επεξεργασίας και της χρήσης της γνώσης, καλύπτοντας έτσι πολλά πεδία όπως εκείνο της αντίληψης, ή το πεδίο της μνήμης, εκείνο της μάθησης, το άλλο της προσοχής, το πεδίο της λήψης απόφασης και τέλος το πεδίο της γλώσσας. Έτσι καλύπτει τη εξέταση του πως αντιλαμβανόμαστε τον κόσμο γύρω μας, πως αποθηκεύουμε αλλά και ανακαλούμε πληροφορίες όταν θυμόμαστε, πως αποκτούμε τη νέα γνώση, πως επικεντρώνουμε την προσοχή μας σε κάποια ερεθίσματα, πως εξάγουμε συμπεράσματα και λαμβάνουμε αποφάσεις και τέλος πως επικοινωνούμε και κατανοούμε τη γλώσσα.

Η γνωστική λειτουργία αποτελεί έναν ευρύ όρο που αναφέρεται στα διανοητικά προτσές που συμπεριλαμβάνονται στην απόκτηση γνώσης, στη διαχείριση πληροφοριών και στο συλλογισμό. Περιλαμβάνει τα πεδία της αντίληψης, της μνήμης, της μάθησης, της προσοχής, της λήψης αποφάσεων και της γλώσσας (Kiely, 2014).

Στα κλασσικά μοντέλα της ανθρώπινης συνείδησης επικρατεί η προσέγγιση μέσω του μεταφορικού παραδείγματος του ηλεκτρονικού υπολογιστή και της ανάλογης αντιστοίχισης αυτού ως εξής. Όπως σε έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή έχουμε το υλισμικό, αγγλιστί hardware, και το λογισμικό, αγγλιστί software, έτσι έχουμε στον άνθρωπο το κεντρικό νευρικό σύστημα και τη συνείδηση. Ανάλογα με την εξήγηση που απέδιδαν οι ερευνητές τότε κατατάσσονταν αντίστοιχα στα ρεύματα του γνωστικισμού, αγγλιστί cognitivism και του συνδεδετισμού, αγγλιστί connectionism αντίστοιχα. Οι ύστερες γνωστικιστικές ή αλλιώς μετα-γνωσιακές θεωρήσεις στην εξέλιξή τους απέρριψαν αυτή την προσέγγιση και αντιθέτως οι σύγχρονες θεωρήσεις δίνουν βάση στη δυναμική αλληλεπίδραση των ενσωματωμένων συστημάτων και των περιβαλλοντικών τους πλαισίων (Kiely, 2014; Paco & Gomila, 2009).

Οι ψυχολόγοι έχουν δώσει σημαντικές γνώσεις για τη γνωστική λειτουργία, ιδιαίτερα στη μέτρηση και στην αξιολόγηση της. Συχνά ονομάζονται γνωστικές ικανότητες ή νοημοσύνη. Χαρακτηρίζονται από ιεραρχική και πολυδιάστατη φύση. Δηλαδή οι ανώτερες λειτουργίες είναι υπεύθυνες για το σχεδιασμό, την εφαρμογή και το συντονισμό ενώ οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι υπεύθυνες για την κρίση, τη λήψη απόφασης, την επίλυση προβλημάτων και την εκτίμηση της



κατάστασης (Salthouse et al., 1997). Οι εκτελεστικές λειτουργίες σχετίζονται με την καθημερινότητα και ως αποτέλεσμα αυτού η υποβάθμισή τους επηρεάζει τη ζωή του ατόμου (Kiely, 2014).

Η μελέτη της γνωστικής γήρανσης έχει αναδείξει ζητήματα που σχετίζονται με τις επιπτώσεις της γήρανσης στη γνωστική εξέλιξη. Από πλευράς νευροφυσιολογίας από τη μέση ηλικία κι έπειτα επισυμβαίνουν σειρά καταπτώσεων στη γνωστική λειτουργία που σχετίζονται με τη γήρανση και επιταχύνουν με το πέρασμα του χρόνου παράλληλα με τη γήρανση του εγκεφάλου στον προμετωπιαίο φλοιό και τον έσω κροταφικό λοβό. Ως αποτέλεσμα έχουμε την έκπτωση στη βραχυπρόθεσμη αποθήκευση, το χειρισμό πληροφοριών, την ταχύτητα επεξεργασίας κ.α. (Kiely, 2014).

Αν και η γνωστική λειτουργία δεν θεωρείται ισχυρός προσδιορισμός της ποιότητας ζωής έχει συσχετιστεί με πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία μεταξύ άλλων. Επίσης φαίνεται να μπορεί να αποτελέσει τροχοπέδη σε νευροπαθολογικές καταστάσεις όπως παραδείγματος χάριν τη νόσο Αλτσχάιμερ, μέσω της δημιουργίας ενός είδους γνωστικού δυναμικού που στηρίζεται μεταξύ άλλων και στους βιολογικούς μηχανισμούς της συναπτογένεσης και της νευρογένεσης (Hurt et al., 2010; Kennell & C, 1978; Kiely, 2014).

### **Περιγραφή ΔΑ**

Ο όρος διανοητική αναπηρία (ΔΑ), παλαιότερα ήταν γνωστή και ως νοητική υστέρηση (NY), αναφέρεται στον επίπεδο γνωστικής λειτουργίας που παρουσιάζουν ορισμένα παιδιά. Είναι η παρεμποδιζόμενη κατάσταση στην οποία βρίσκεται η γνωστική λειτουργία αυτών των παιδιών έως του σημείου εκείνου όπου προκαλείται σημαντική αδυναμία στη λήψη πληροφορίας από το περιβάλλον τους, στην επεξεργασία αυτής, στην επίλυση των προβλημάτων και τέλος στην προσαρμογή των ατόμων στην πληροφορία αυτή. Ο όρος χρησιμοποιείται επίσης για να περιγράψει τη μειωμένη νοημοσύνη και τη μειωμένη κοινωνική λειτουργικότητα (Shree & Shukla, 2016).

Είναι ένας όρος που έχει αλλάξει πολλές φορές αντικατοπτρίζοντας την πρόοδο στον τρόπο αντιμετώπισης της κατάστασης και των ίδιων των ατόμων σε επιστημονικό, κοινωνικό και πολιτικό επίπεδο. Παλαιότερα η NY οριζόταν σε ένα μοντέλο ανεπάρκειας, δηλαδή αν είχαμε βαθμολογία ίση ή χαμηλότερη του 70 στο δείκτη νοημοσύνης, αγγλιστί intelligence quotient (IQ). Δηλαδή όποιος είχε δείκτη χαμηλότερου του 70 θεωρείτο είχε NY. Πλέον ο ορισμός δίνει μεγαλύτερη έμφαση στις προσαρμοστικές ικανότητες του ατόμου και στις ανάγκες για περιβαλλοντική υποστήριξη (Fredericks & Williams, 1998).

Η ΔΑ εμφανίζεται στο 2 έως 3 % του πληθυσμού και μπορεί να διακριθεί σε πέντε κατηγορίες την οριακή, την ήπια, τη μέτρια, τη σοβαρή και τη βαριά. Η κατηγοριοποίηση βασίζεται σε

βαθμολογική κλίμακα και η μέτρηση λαμβάνεται μέσα από τυποποιημένα τεστ γνωστικής ικανότητας ανά ηλικία. Αν και μπορεί να εμφανιστεί σαν συνοδό ενός συνδρόμου ή διαταραχής συνήθως εντοπίζεται μεμονωμένα (Daily et al., 2000).

Δυστυχώς για το 30 – 50 % των περιπτώσεων τα αίτια της ΝΥ δεν μπορούν να εντοπιστούν κατά τη διαγνωστική αξιολόγηση. Κάποια άτομα με ΔΑ έχουν συγγενείς ανωμαλίες στον εγκέφαλο, άλλοι παρουσίασαν εγκεφαλική βλάβη κατά την προγεννητική ή μεταγεννητική περίοδο ανάπτυξης. Γνωστά προγεννητικά αίτια είναι η μόλυνσεις από ιούς, τοξόπλασμα και άλλα, καθώς επίσης η νεογνική πρωιμότητα, ειδικότερα το εξαιρετικά χαμηλό βάρος του βρέφους, ή η μεταγεννητική έκθεση σε μόλυβδο. Οι μεταβολικές διαταραχές είναι ένα ακόμα πιθανό αίτιο, καθώς με έγκαιρη θεραπεία προλαμβάνεται η υστέρηση. Υπάρχουν και γενετικοί παράγοντες που οδηγούν σε ΝΥ όπως σύνδρομο του εύθραυστου Χ μεταξύ άλλων (Daily et al., 2000).

### **Περιγραφή ΝΔ**

Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές (ΝΔ) είναι μια ομάδα τύπων διάφορων διαταραχών που επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία και το *modus operandi* αυτής, τροποποιεί δηλαδή τον τρόπο με τον οποίο αναπτύσσεται το νευρικό σύστημα. Παρουσιάζονται περισσότερο σε άρρενα παρά σε θήλεα άτομα και είναι κάτι που πιθανόν να οφείλεται σε γενετικούς, βιολογικούς ή άλλους παράγοντες (May et al., 2019). Είναι ιδιαίτερα σύνηθες να παρουσιάζεται συνοσηρότητα και ιδίως σε ΝΔ που ανήκουν στον ίδιο τύπο (Hansen et al., 2018). Είναι ευρέως αποδεκτό στις μέρες μας πως η πλειοψηφία των ψυχικών ασθενειών έχουν βάση στη μη φυσιολογική ανάπτυξη – ωρίμανση του νευρικού συστήματος και της αλληλεπίδρασης αυτού με το περιβάλλον από τη στιγμή της σύλληψης. Οι ΝΔ έχουν πολύ αρνητικές επιπτώσεις στη ζωή του ατόμου που έχει μια εξ αυτών και ο αντίκτυπός τους προκαλεί πολύ μεγάλο πόνο στην οικογένεια και μεγάλο κόστος κοινωνία γενικότερα. Οι επιπτώσεις αυτές αφορούν στη λειτουργία των εν λόγω ατόμων στο κοινωνικό, στο γνωστικό καθώς επίσης στο συναισθηματικό πεδίο (Hansen et al., 2018). Οι ΝΔ μπορούν προφανώς να επηρεάσουν την ικανότητα του παθόντα ή της παθούσης να μαθαίνει αλλά και όπως προαναφέρθηκε, να επικοινωνεί και να λειτουργεί τυπικά διατηρώντας τυπική συμπεριφορά. Αν και από τις μέχρι τώρα έρευνες τα αίτια των ΝΔ δεν έχουν ακόμη καθοριστεί πλήρως, διαφαίνεται πως σημαντικό ρόλο έχουν βιολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες και πως η πιθανή γενετική προδιάθεση κάποιων ενεργοποιείται από το στρες ή την πιθανή ασθένεια ή τραυματισμό.

Γενικά οι ΝΔ παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξημένο επίπεδο πολυπλοκότητας και επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες. Τέτοιοι παράγοντες είναι το γενετικό προφίλ, η ανάπτυξη του εγκεφάλου, το μικροβίωμα, το ανοσοποιητικό σύστημα και μεγάλη ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων.

Είναι προφανές πως η καθημερινή ζωή για ένα άτομο με μιας κάποιας μορφής ΝΔ είναι μια πρόκληση. Μια πρόκληση να υπερβεί πολύ μεγάλα εμπόδια. Στην ασταμάτητη αυτή προσπάθεια επιβίωσης το άτομο συνήθως έχει ως συνοδοιπόρους τους κοντινούς του ανθρώπους και πρώτα απ' όλα την οικογένειά του. Η αντιμετώπιση των δυσκολιών που αντιμετωπίζει το άτομο με ΝΔ αποτελεί πρόκληση και γεννά στρες στην οικογένεια του, που ενέχει πιθανούς κινδύνους για την ψυχική υγεία όλης της οικογένειας, δηλαδή και των υπολοίπων μελών (Dykens, 2015; Karst & Van Hecke, 2012).

Στην δημοσίευση με τίτλο “Family adjustment and interventions in neurodevelopmental disorders” γίνεται εξέταση της επίδρασης των ΝΔ στις οικογένειες και προτείνεται σειρά παρεμβάσεων για την αντιμετώπισή τους (Dykens, 2015).

### **Περιγραφή ΔΑΦ**

Ως διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ) ορίζουμε το σύμπλεγμα νευροαναπτυξιακών παθολογικών καταστάσεων που χαρακτηρίζεται από δυσκολία στη λεκτική επικοινωνία και την αλληλεπίδραση καθώς επίσης την έλλειψη ενδιαφέροντος, που συνήθως ακολουθούνται από στερεοτυπικές συμπεριφορές. Στα άτομα με ΔΑΦ συνυπάρχουν πέραν των προαναφερθέντων κι άλλα συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνονται γαστρεντερικά (έως και 70%), κινητικά (79%), προβλήματα ύπνου (50-80%) και διανοητική αναπηρία (45%). Τα ποσοστά όπου διαγιγνώσκεται ΔΑΦ παγκοσμίως ανεβαίνουν όλο και περισσότερο και ειδικά σε μέρος των αρρένων (Alharthi et al., 2022)

Τα αίτια των ΔΑΦ δεν έχουν ακόμα διαλευκανθεί πλήρως. Οι ΔΑΦ δεν γνωρίζουν όρια και διαφορές σε φύλο, φυλή, εθνικότητα και τάξη. Τα άτομα με ΔΑΦ δυσκολεύονται στις καθημερινότητά τους καθώς καθίσταται αδύνατη ή πολύ περιορισμένη η αυτοεξυπηρέτησή τους με μειωμένη επίδοση στις κινητικές και κοινωνικές δραστηριότητές τους (Lewandowska-Pietruszka et al., 2023; National Institute of Mental Health, 2022).

Συνοψίζοντας πρόκειται για μια νευρολογική και αναπτυξιακή διαταραχή που επηρεάζει τον τρόπο αλληλεπίδρασης με τους άλλους, τον τρόπο επικοινωνίας, τον τρόπο μάθησης και τον τρόπο συμπεριφοράς. Τα άτομα με ΔΑΦ παρουσιάζουν περιορισμένα και επαναλαμβανόμενα μοτίβα στο τι τους κεντρίζει το ενδιαφέρον και πως διαχειρίζονται το ερέθισμα. Επίσης παρουσιάζουν εξίσου περιορισμένα και επαναλαμβανόμενα μοτίβα στον τρόπο που συμπεριφέρονται, γνωστά ευρέως ως στερεοτυπικές συμπεριφορές ή απλώς στερεοτυπίες. Στον αυτισμό συμπεριλαμβάνεται ποικίλη συμπτωματολογία με διάφορους βαθμούς σοβαρότητας. Η διάγνωση βασίζεται στην παρατήρηση του ατόμου που υποψιαζόμαστε πως έχει ΔΑΦ. Η θεραπεία περιορίζεται κυρίως στη μείωση των συμπτωμάτων που επηρεάζουν την ζωή του ατόμου με ΔΑΦ (Karst & Van Hecke, 2012; Lewandowska-Pietruszka et al., 2023; National Institute of Mental Health, 2022; Taniya et al., 2022).

## Περιγραφή ΔΕΠΥ

Ως διαταραχή ελλειμματικής προσοχής με ή χωρίς υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ) ορίζεται η νευροαναπτυξιακή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μόνιμη απροσεξία ή και υπερκινητικότητα που παρεμποδίζει τη λειτουργία του ατόμου ή την ανάπτυξη του παιδιού. Τα άτομα με ΔΕΠΥ είναι απρόσεκτα, έτσι δυσκολεύονται να παραμείνουν προσηλωμένα στην εργασία τους. Είναι παρορμητικά, πράγμα που σημαίνει πως παρουσιάζουν απουσία αυτοσυγκράτησης και δεν λαμβάνουν υπόψη τις ύστερες συνέπειες των πράξεών τους. Συχνά εμφανίζουν υπερκινητικότητα που μπορεί να εκδηλώνεται με υπερβολική ανησυχία ή ακατάπαυστη ομιλία (National Institute of Mental Health, 2023).

Η ΔΕΠΥ επηρεάζει το 7,2% των παιδιών παγκοσμίως και παρουσιάζει αυξητική τάση την τελευταία εικοσαετία. Η πλειοψηφία των ατόμων με ΔΕΠΥ είναι λειτουργικοί παρά ταύτα όμως χωρίς τις κατάλληλες παρεμβάσεις η ΔΕΠΥ μπορεί να οδηγήσει σε μια σειρά δυσκολίες στη ζωή του ανθρώπου με αυτή τη διαταραχή. Στη ΔΕΠΥ αποδίδονται διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες κυρίως γενετικοί αλλά και περιβαλλοντικοί, συμπεριλαμβανομένων περιγεννητικών παραγόντων όπως προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης, αλλά και ψυχοκοινωνικών παραγόντων όπως υιοθεσία και παραμέληση (Checa-Ros et al., 2021).

Συνοψίζοντας η ΔΕΠΥ είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που επηρεάζει τη συμπεριφορά, τη συγκέντρωση και την οργάνωση των παθόντων. Έχει διάφορα πιθανά αίτια όπως γενετικά και περιβαλλοντικά, αλλά και νευροβιολογικά. Συσχετίζεται με άλλες διαταραχές όπως μαθησιακές, συναισθηματικές και αγχώδεις, παρουσιάζοντας συνοσηρότητα. Η ΔΕΠΥ αντιμετωπίζεται στις μέρες μας ποικιλοτρόπως. Κυρίως αντιμετωπίζεται με χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και με ψυχοθεραπεία, συμβουλευτική, εκπαιδευτικές παρεμβάσεις και άλλες αλλαγές στον τρόπο ζωής ανάλογα με τη σοβαρότητα και την ηλικία του κάθε περιστατικού. Καθώς υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν τη ΔΕΠΥ με τις διατροφικές συνήθειες και προτιμήσεις. Κύριος στόχος των θεραπειών είναι η βελτίωση της ζωής των πασχόντων μέσα από την βελτίωση της λειτουργικότητά τους. Ακόμα αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχουν μελέτες που ερευνούν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ΔΕΠΥ και χημικών ουσιών που έχουν σημασία στη νευρολογία, όπως ένζυμα και άλλες ρυθμιστικές ουσίες που επιδρούν στην νευροδιαβίβαση, πράγμα που τις κάνει νευροδραστικές και κατ' επέκταση σχετίζονται με τη φλεγμονή. (Aarts et al., 2017; Alharthi et al., 2022; Checa-Ros et al., 2021; Hansen et al., 2018; Kim et al., 2018; National Institute of Mental Health, 2023; Sukmajaya et al., 2021).

## Κεφάλαιο 3. Ανθρώπινο μικροβίωμα και γνωστική λειτουργία

Υποθετικά ο τρόπος ζωής επιδρά με διάφορους τρόπους επί της γνωστικής λειτουργίας. Η φλεγμονή αποτελεί παράγοντα για τη γνωστική εξασθένηση και την άνοια. Η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να είναι αυτό που με την κατάλληλη παρέμβαση όπως η διατροφή και η άσκηση να μειώσει τη δυσβίωση και την εντερική φλεγμονή, οι οποίες αποτελούν παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο Αλτσχάιμερ (Harding & Bishop, 2022). Στη βιβλιογραφία που έγινε συλλογή και ανασκόπηση γίνεται λόγος για διάφορους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους επηρεάζεται το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως η αλλαγή του μικροβιακού προφίλ, η ενεργοποίηση ανοσοποιητικού, το πνευμονογαστρικό νεύρο, ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης, οι μικροβιακοί μεταβολίτες και μικροβιακοί νευρομεταβολίτες. Για να μπορέσουμε να κατανοήσουμε όμως τις επιπτώσεις του μικροβιώματος στη συμπεριφορά αλλά και τη γνωστική λειτουργία έχουν χρησιμοποιηθεί ζώα στείρα μικροβίων, ζώα με βακτηριακές λοιμώξεις, και ζώα που έχουν εκτεθεί σε προβιοτικά και αντιβιοτικά. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες υπογραμμίζεται η σημασία του μικροβιώματος στη ρύθμιση του στρες, κυρίως ως παράγοντα σε ψυχιατρικές διαταραχές (Cryan & Dinan, 2012).

### **Οι οδοί επικοινωνίας και σχέσης μεταξύ μικροβιώματος και ανθρώπινου σώματος**

Στις μέρες μας ο άξονας εγκεφάλου – γαστρεντερικού συστήματος μελετάται ευρέως καθώς γίνεται περισσότερο κατανοητή η αμφίδρομη σχέση μικροβιώματος και εγκεφάλου (Sukmajaya et al., 2021).

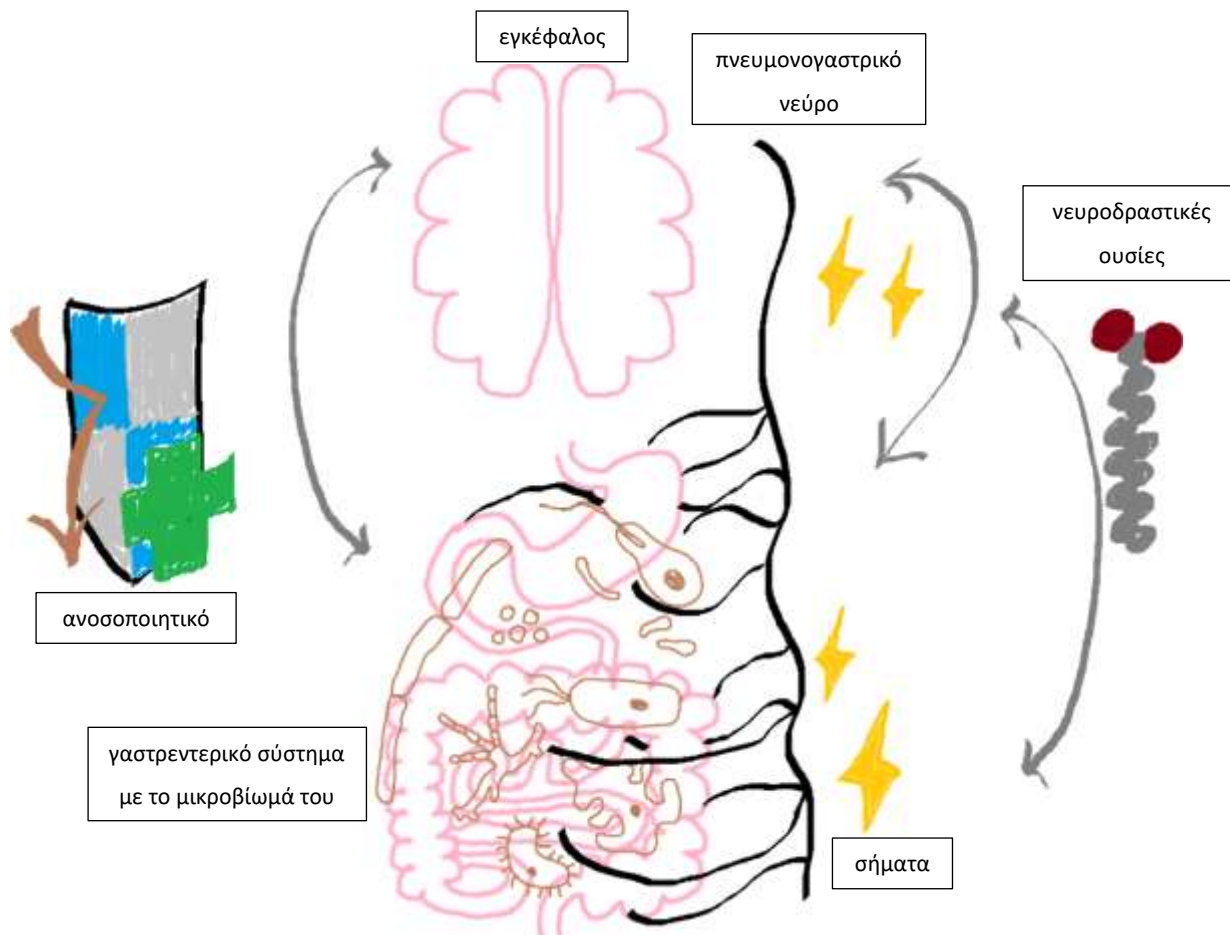
Τα προβιοτικά σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί ωφέλιμοι στην υγεία και ιδιαίτερα στο πεπτικό σύστημα του ανθρώπου, φαίνεται να επηρεάζουν θετικά τη γνωστική λειτουργία τόσο σε άτομα με φυσιολογική όσο και σε άτομα με μη φυσιολογική γνωστική λειτουργία. Επίσης τα προβιοτικά είναι δυνατό να επηρεάσουν το γαστρεντερικό μικροβίωμα και κατ' επέκταση τον εγκέφαλο, μέσω των οδών που αναφέρονται. Πιο συγκεκριμένα όλο και περισσότερο αποδεικνύεται πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του γαστρεντερικού μικροβιώματος και γνωστικής δυσλειτουργίας, από σειρά μελετών σε ποντίκια τα οποία έχουν υποβληθεί σε κατάσταση δυσβίωσης με τη χρήση αντιβιοτικών, με μετρήσιμα αποτελέσματα σε χημικές ουσίες του νευρικού συστήματος όπως γ-αμινοβουτυρικό οξύ, τρυπτοφάνη κ.α. (Bagga et al., 2018; Eastwood et al., 2021). Η τρυπτοφάνη ένα αμινοξύ που είναι απαραίτητο για τη παραγωγή άλλων χημικών ενώσεων στον ανθρώπινο οργανισμό και εμπλέκεται μέσω της οδού της τρυπτοφάνης – κινουρενίνης με τη φλεγμονή, τη νευροδιαβίβαση και την ανοσολογική αντίδραση και το κατά πόσο και αν αυτή, ή άλλες ουσίες σαν αυτή, μεταβολίζονται από τη μικροχλωρίδα μπορεί να έχει ρυθμιστικό ρόλο (Sun et al., 2020).

Στον άνθρωπο το γαστρεντερικό μικροβίωμα εκτελεί ένα σημαντικό ρόλο στη γαστρεντερική λειτουργία καθώς επίσης στη ρύθμιση της διάθεσης και του άγχους μέσω διόδων επικοινωνίας με τον εγκέφαλο. Οι δημοσιεύσεις επ' αυτού του θέματος καταδεικνύουν πως το μικροβίωμα

παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου καθώς επίσης πως αποτελεί δυνητικό εργαλείο για τη θεραπεία του δυσλειτουργιών της γνωστικής λειτουργίας. Τα περισσότερα στοιχεία είναι βασισμένα σε μελέτες σε ζώα, με μερικές μόνο από τις μελέτες να στηρίζουν παρόμοια σχέση και στους ανθρώπους. Ύστερα από πειράματα με το γαστρεντερικό μικροβίωμα βρέθηκε ότι τροποποιείται η συμπεριφορά και η νευροδιαβίβαση σε ποντίκια. Επίσης πειραματικές μελέτες σε υγιείς ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκαν προβιοτικά έδειξαν αλλαγές στον τρόπο ενεργοποίησης του εγκεφάλου, όταν οι άνθρωποι αυτοί υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία, πράγμα που ανοίγει το δρόμο για περαιτέρω έρευνα με σκοπό την αξιοποίησή τους ως θεραπειών (Bagga et al., 2018).

Ο άξονας εντέρου – εγκεφάλου αλλιώς γνωστός ως άξονας γαστρεντερικού μικροβιώματος – εγκεφάλου έχει τρία μονοπάτια, τρεις διαύλους επικοινωνίας, το νευρικό, το ενδοκρινικό και τέλος το μονοπάτι του ανοσοποιητικού συστήματος (βλ. εικ.4) (Cryan & Dinan, 2012).

Για το εντερικό μονοπάτι κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί πως το έντερο περιβάλλεται από κλάδους του πνευμονογαστρικού νεύρου. Το μικροβίωμα του εντέρου έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τις συναισθηματικές και συμπεριφορικές αντιδράσεις του ξενιστή επιδρώντας στο πνευμονογαστρικούς προσαγωγούς. Ένα ακόμα δίκτυο νευρώνων είναι το εντερικό νευρικό σύστημα που συνδέεται με το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω προσαγωγών νευρώνων και είναι υπεύθυνο για το συντονισμό των λειτουργιών του εντέρου. Η ωρίμανση και οι λειτουργίες του εντερικού νευρικού συστήματος φαίνεται να επηρεάζεται από το μικροβίωμα του εντέρου όπως έδειξαν μελέτες σε ποντίκια. Το γαστρικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, ουσιών που εμπλέκονται στη γνωστική λειτουργία, το άγχος και άλλα, όπως ουσίες που επιδρούν στη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε κινουρενίνη. Επίσης επηρεάζονται τα επίπεδα ντοπαμίνης στον πρόσθιο λοβό των τρωκτικών (Checa-Ros et al., 2021).



**Εικόνα 4.** Οι κύριες οδοί επικοινωνίας του γαστρεντερικού μικροβιώματος με τον εγκέφαλο στον άνθρωπο. Πηγή: Προσωπικό αρχείο.

Το γαστρεντερικό μικροβίωμα είναι απαραίτητο στην ανάπτυξη και λειτουργία του άξονα μεταξύ υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων, που είναι υπεύθυνος για το στρες. Το μικροβίωμα επηρεάζει την παραγωγή γλυκοκορτικοστεροειδών που ενεργοποιούν τον παραπάνω άξονα. Ακόμα το μικροβίωμα ρυθμίζει την έκκριση πεπτιδίων που εμπλέκονται στη μεταβολική διαδικασία όπως η ινσουλίνη, η λεπτίνη κ.α. καθώς επίσης επενεργεί στο σύστημα ανοχής πόνου. Επίσης το μικροβίωμα παράγει λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, μέσω της διάσπασης των ινών και των άπεπτων σακχάρων και λειτουργούν ως καύσιμα για τα μιτοχόνδρια. Τέλος είναι υπεύθυνο για την παραγωγή άλλων ουσιών, από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των αμινοξέων όπως η αμμωνία, που σε περιπτώσεις υπεραμμωναιμίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα για νευρολογικές ασθένειες όπως ο αυτισμός (Checa-Ros et al., 2021).

Ένας ακόμα πιθανός σύνδεσμος μεταξύ της γνωστικής δυσλειτουργίας είναι η φλεγμονή που παρουσιάζεται σε περιπτώσεις δυσβίωσης γαστρικής μικροχλωρίδας όπου παρουσιάζεται συσχέτιση με διάφορες παθολογικές καταστάσεις μεταξύ άλλων και του νευρικού συστήματος όπως η νόσος Αλτσχάιμερ ή η νόσος Πάρκινσον (Hurt et al., 2010; Sun et al., 2020). Η ανάπτυξη και η ακέραιη σύσταση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και το κατά πόσο ο γαστρικός σωλήνας είναι διαπερατός εξαρτάται από το μικροβίωμα καθώς παράγει ουσίες που ενισχύουν τους δεσμούς σε

αυτά και έτσι καθίστανται στεγανότερα. Έτσι το παθογόνα δεν περιορίζονται και έτσι περιορίζεται και η φλεγμονή (Checa-Ros et al., 2021). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ημιδιαπερατός και αποτελείται από εξειδικευμένα κύτταρα, διαχωρίζει το κεντρικό νευρικό σύστημα από το περιφερειακό, κυκλοφορούν αίμα. Η δυσλειτουργία του σχετίζεται όπως προείπαμε με την νόσο Αλτσχάιμερ, τη ΔΑΦ και τη σχιζοφρένεια (Zhu et al., 2020).

Αν και η διαφορά στη σύνθεση του μικροβιώματος έχει σχετιστεί με αρκετά προβλήματα ψυχικής υγείας, μέχρι σήμερα οι περισσότερες έρευνες βασίζονται στις αποδείξεις αυτές είτε σε μελέτες σε ζώα είτε σε μεσαίου μεγέθους δείγματα. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε η μεγαλύτερη μελέτη που έχει λάβει χώρα μέχρι σήμερα. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε δείγμα 1.784 δεκάχρονων παιδιών πολυεθνικής καταγωγής και στοχεύθηκε ο χαρακτηρισμός των σχέσεων του γαστρεντερικού μικροβιώματος με τα προβλήματα παιδικής ψυχικής υγείας. Σε αυτήν την εργασία έγινε χρήση αλληλουχιών RNA, 16S rRNA sequencing σε δείγματα κόπρου. Ακόμα επικεντρώθηκαν τόσο σε γενική συμπτωματολογία ψυχιατρικής φύσης καθώς επίσης σε συγκεκριμένα πεδία συναισθηματικών και συμπεριφορικών προβλημάτων με τη χρήση λίστας παιδικής συμπεριφοράς την οποία συμπλήρωναν οι μητέρες. Αν και παρατηρήθηκε διαφοροποίηση του μικροβιώματος σε σχέση με τα προβλήματα ψυχικής υγείας η διαφορά δεν ήταν σημαντική. Καθώς επίσης δεν εντοπίστηκε ταξινομικό χαρακτηριστικό που να σχετίζεται με τα προβλήματα ψυχικής υγείας. Ακόμη, οι διαφορές που εντοπίστηκαν είναι παρόμοιες σε όλα τα προβλήματα υγείας. Συμπερασματικά φαίνεται πως δεν υπάρχει σαφής ένδειξη συσχέτισης της ποικιλομορφίας, των συγκεκριμένων ειδών αλλά και των λειτουργιών που επιτελεί το γαστρεντερικό μικροβίωμα με τα συνήθη προβλήματα ψυχικής υγείας στο γενικό παιδικό πληθυσμό. Αν και υπάρχουν ενδείξεις για τη σχέση αυτή η επίδρασή της είναι πιθανόν ήσσονος σημασίας (Kraaij et al., 2023).

Οι περισσότερες έρευνες λαμβάνουν υπόψη την αρχική αλλά και τη μετεπεμβατική γνωστική κατάσταση, ορίζοντας το χρησιμοποιούμενο προβιοτικό, ενώ κάποιες έλαβαν χώρα με παράλληλη χρήση φαρμάκων. Το ηλικιακό προφίλ των ανθρώπων στις έρευνες παγκοσμίως ποικίλει από την νεογνική, την παιδική, την νεαρή ενήλικη και την ενήλικη ζωή (Eastwood et al., 2021; Jacobs et al., 2017; Román et al., 2019; Volkova et al., 2021).

Έχει αναφερθεί επίσης πως η χορήγηση προβιοτικών σε πολύ πρόωρα βρέφη δεν επηρεάζει αρνητικά την νευροαναπτυξιακή τους πορεία ή τη συμπεριφορά τους όταν έφτασαν στην πρώιμη παιδική ηλικία. (Jacobs et al., 2017)

Από ταξινομικής πλευράς τα στελέχη των μικροοργανισμών που μελετήθηκαν περιλαμβάνονται κυρίως στα γένη βακτηρίων *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* στην περίπτωση χορήγησης προβιοτικού ενός στελέχους. Ενώ όταν χορηγήθηκε συνδυασμός στελεχών βρίσκουμε αντιπροσώπους από τα γένη *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus* και *Streptococcus*. Ακόμη υπάρχουν μελέτες που επικεντρώνουν σε επίπεδο στελέχους ερευνώντας διαφορετικά στελέχη του είδους



*Lactobacillus planarum*. Έτσι αναδεικνύεται η ανάγκη στο μέλλον να διερευνηθεί το νευροενεργό δυναμικό που παρουσιάζουν συγκεκριμένες ομάδες στελεχών. Από την άλλη πλευρά οι μελέτες με χρήση πολυστέλεχων συμπληρωμάτων προβιοτικών χαρακτηρίζονται από απουσία περιγραφής των στελεχών αλλά και των συνδυασμών που χρησιμοποιήθηκαν (Eastwood et al., 2021).

Η δοσολογία και η διάρκεια των επεμβάσεων ποικίλει καθώς δεν επικρατεί σύμπνοια απόψεων στο συγκεκριμένο θέμα μεταξύ των επιστημόνων στην παγκόσμια κοινότητα. Τα στοιχεία καταδεικνύουν πως λαμβάνονται θετικά αποτελέσματα σε πολύ μεγάλο εύρος δοσολογίας. Αν και δοκιμές αναφέρουν πως δόσεις μικρότερες των  $10^{10}$  CFU ανά ημέρα παρουσιάζουν μη σημαντική διαφορά, θετικά αποτελέσματα στη γνωστική λειτουργία έχουν αναφερθεί σε δοσολογίες από  $10^9$  CFU/ημέρα και λιγότερο. Όσον αφορά τη χρονική διάρκεια οι περισσότερες μελέτες λαμβάνουν χώρα σε περιόδους μεταξύ των τριών εβδομάδων μέχρι των έξι μηνών. Σταθερά σημαντική θετική επίδραση παρουσιάζεται σε μελέτες διάρκειας μεταξύ τεσσάρων και εβδομάδων έως έξι μηνών (Eastwood et al., 2021).

Τι είναι όμως αυτό που μετράμε για τον καθορισμό της βελτίωσης της γνωστικής λειτουργίας; Οι παράγοντες που θα μπορούσαν να καθορίσουν μια προσέγγιση σε συλλογικό επίπεδο επί του θέματος, όπως για παράδειγμα ο τρόπος που σχεδιάζεται μια πειραματική διαδικασία ή το ποια γνωστικά καθήκοντα τελικά επιλέγονται προς εκτέλεση, παραμένουν αποκεντρωμένοι και γενικά ασαφείς (Eastwood et al., 2021).

Βεβαίως ένας άλλος τρόπος επέμβασης στον άξονα που σχηματίζεται μεταξύ του γαστρεντερικού μικροβιώματος και του εγκεφάλου είναι μέσω της σωματικής άσκησης που σαν σκοπό έχει τον περιορισμό της χρόνιας φλεγμονής αλλά και της γνωστικής δυσλειτουργίας. Παρόλα αυτά δεν έχει λάβει χώρα ο απαιτούμενος αριθμός ελεγχόμενων δοκιμών με ανθρώπους και άρα τα ευρήματα είναι περιορισμένα. Καθώς επίσης απουσιάζει η συγκεκριμενοποίηση της μεθοδολογίας όσον αφορά συχνότητα, ένταση και τύπο άσκησης, πράγμα που οδηγεί σε ανάσχεση του καθορισμού συγκεκριμένων θεραπευτικών στρατηγικών για τη γνωστική λειτουργία (Sun et al., 2020).

Η ολιστική προσέγγιση πως η σπλαχνική υγεία επιδρά στον άνθρωπο ως σύνολο, δηλαδή και πέραν των σπλάχνων, γίνεται ολοένα και περισσότερο αποδεκτή από μεγαλύτερο μέρος της επιστημονικής κοινότητας σε παγκόσμιο επίπεδο. Κατ' επέκταση ο προσδιορισμός εκείνων των στοιχείων μιας δίαιτας που είναι αποτελεσματική στη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου καθίσταται μείζονος σημασίας. Αφού η διατροφή έχει ήδη αναδειχθεί ως ένας εξαιρετικά σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας στον καθορισμό και στη διαμόρφωση του μικροβιώματος του γαστρεντερικού συστήματος των θηλαστικών (Sun et al., 2020).

## Κεφάλαιο 4. Ανθρώπινο μικροβίωμα και ΔΑΦ

Στο κεφάλαιο αυτό θα εξεταστεί η σχέση του γαστρεντερικού μικροβιώματος με τη ΔΑΦ, μέσα από την παράθεση σημαντικών στοιχείων και ιδεών διατυπωμένων σε δημοσιεύσεις που συγκεντρώθηκαν από την περιήγηση και αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία.

Το γαστρεντερικό μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία και ανάπτυξη του εγκεφάλου καθώς ορισμένα από τα βακτήρια που το αποτελούν παράγουν νευροδιαβιβαστές που σχετίζονται με την εκδήλωση ψυχιατρικής συμπτωματολογίας. Τέτοιες ουσίες είναι η σεροτονίνη, η νοραδρεναλίνη, η ντοπαμίνη και η ακετυλοχολίνη. Επίσης είναι αποδεδειγμένο πως επηρεάζει τα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων του εγκεφάλου που προωθούν την νευρωνική αύξηση και ανάπτυξη (Harding & Bishop, 2022).

Όλο και περισσότερο εντοπίζονται ανισορροπίες στο γαστρεντερικό μικροβίωμα σε άτομα με ΔΑΦ. Οι καταστάσεις αυτές μπορούν να επιδεινώσουν ορισμένα χαρακτηριστικά του αυτισμού. Στα παιδιά με ΔΑΦ η έρευνα που αφορά στη σύνθεση του μικροβιώματος σε σχέση με νευροτυπικά είναι εκτεταμένη καθώς τα ζητήματα αυτά ερευνώνται σε πολλές χώρες του κόσμου. Τα συμπεράσματα των ερευνών αυτών είναι αμφίβολα εξ αιτίας του μεγάλου εύρους μεταβλητών προς μελέτη, της ετερογένειας στη μεθοδολογία και άλλων παραγόντων. Ύστερα από ανάλυση σαράντα τεσσάρων μελετών (μετα-αναλύσεις, ανασκοπήσεις, πρωτότυπες έρευνες) διαφαίνεται σχέση μεταξύ ΔΑΦ και μικροβιώματος, με πληθώρα διαφορών. Συγκεκριμένα στα παιδιά με ΔΑΦ η παρουσία των φύλων Firmicutes και Pseudomonadota είναι αυξημένη ενώ στο φύλο Bacteroidetes είναι μειωμένη. Επίσης ο λόγος Bacteroidetes προς Firmicutes είναι χαμηλότερος στα νευροτυπικά παιδιά, πράγμα που συνδέεται με συμπεριφορικές και γαστρεντερικές αποκλείσεις. Στο φύλο Actinobacteria τα γένη *Bifidobacterium* και *Eggerthella* ήταν μειωμένα. Στο φύλο Bacteroidetes το γένος *Alistipes* παρουσίαζε τη μεγαλύτερη μείωση. Τα προβιοτικά και ιδιαίτερα ορισμένα στελέχη των γενών *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Streptococcus* φαίνονται υποσχόμενα όσον αφορά στην ανακούφιση ορισμένων συμπτωμάτων καθώς επίσης υποσχόμενη φαίνεται η θεραπεία με μεταφορά μικροβιώματος. Παρά του ότι η σύνθεση του μικροβιώματος παρουσίασε μικρή συσχέτιση με την παρουσία κοινωνικών δυσκολιών σχετίζεται ξεκάθαρα με τα συμπτώματα της γαστρεντερικής δυσλειτουργίας (Lewandowska-Pietruszka et al., 2023). Πέραν του βακτηριακού μέρους του γαστρεντερικού μικροβιώματος, υπάρχουν αποδείξεις πως και το μέρος των μυκήτων συνεισφέρει στη διαφορετικότητά τους στα άτομα με ΔΑΦ (Strati et al., 2017).

Στην έρευνα “Altered gut microbiota and activity in a murine model for autism spectrum disorders” αναφέρεται ξεκάθαρα το ότι η κάθε αλλαγή της μικροβιακής κοινότητας στο ανθρώπινο έντερο είναι πιθανόν να συμβάλει στη ΔΑΦ (de Theije et al., 2014).

Στην εργασία των Lewandowsk-Pietruszka κ.α. παρατίθενται πολλά στοιχεία και συγκρίσεις μεταξύ πλήθους εργασιών. Σε αυτήν παρατίθενται αναλυτικά αλλά και συνοπτικά σε πίνακες παράγοντες που αφορούν στο δείγμα όπως το πλήθος του δείγματος και του μάρτυρα ή η ηλικία. Παράγοντες που αφορούν στην αξιολόγηση του μικροβιώματος και αυτοί είναι η σύνθεση του μικροβιώματος, η γαστρεντερική συμπτωματολογία, και η συμπεριφορά. Καθώς και άλλες πληροφορίες όπως η χώρα διεξαγωγής, ο τίτλος και η μέθοδος που ακολουθήθηκε σε κάθε μία εξ αυτών.

Μελέτες στο μικροβίωμα παιδιών και νεογνών ανέτρεψαν την πρότερη αντίληψη περί στείρου γαστρικού σωλήνα. Με τα βακτήρια να εντοπίζονται στο μηκόνιο, τα πρώτα κόπρανα από τη γέννηση του νεογνού, μπορούμε πλέον να κάνουμε λόγο για προγεννητική έκθεση σε βακτήρια όπου μπορεί πιθανόν να εκκινούν τη διαδικασία σχηματισμού του ανοσοποιητικού, ακόμα και πριν τη γέννηση του ανθρώπου (Buie, 2015).

### **Χημικές ουσίες, η σύνθεση και η αλληλεπίδραση τους με το μικροβίωμα και τη ΔΑΦ**

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας είναι κορεσμένα λιπαρά οξέα, παράγωγα της ζύμωσης των ινών. Η πλειοψηφία τους αποτελείται από οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ. Μεταξύ των βακτηρίων στα οποία οφείλεται η παρουσία των ουσιών αυτών είναι τα *Bifidobacteria* των Bacterioidetes και Firmicutes Clostridia. Τα Firmicutes είναι υπεύθυνα κυρίως για την παραγωγή βουτυρικού οξέος ενώ τα *Bifidobacteria* είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του οξικού οξέος. Είναι γνωστό πως τα λιπαρά οξέα αυτά επιδρούν στην εντερική διαπερατότητα μέσω πρωτεϊνών, πράγμα που έχει μελετηθεί σε σχέση με παθήσεις του γαστρεντερικού όπως το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, η νόσος του Κρον και άλλες. Οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν επίσης τμήμα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ύστερα από μελέτες σε ποντίκια επιβεβαιώνεται πως οι ουσίες αυτές επιδρούν επί του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επί παραδείγματι το προπιονικό οξύ προστατεύει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό από το οξειδωτικό στρες. Παρόμοια, το *Clostridium butyricum* μπορεί να μειώσει τη διαπερατότητα του φραγμού με την παραγωγή βουτυρικού οξέος. Πέραν της άμεσης επίδρασή τους έχουν και έμμεση, μειώνοντας την εντερική διαπερατότητα εμποδίζουν την κυκλοφορία στα παθογόνα που προκαλούν τη νευροφλεγμονή (Tran & Mohajeri, 2021).

Ο ρόλος του υγιούς μικροβιώματος να συνθέτει ουσίες που δημιουργούν ενώσεις με πρωτεΐνες και έτσι να μειώνει τη διαπερατότητα του εντέρου ενδέχεται να βελτιώνει καταστάσεις σαν τη διαταραχή του εντερικού φραγμού που σχετίζεται με τα σοβαρότερα συμπτώματα της ΔΑΦ (Wasiak & Gawlik-Kotelnicka, 2023).

Σε σχέση με τα λιπαρά οξέα ακόμη πρέπει να αναφερθεί το παρακάτω. Πρόσφατες μελέτες του γαστρεντερικού μικροβιώματος και των μεταβολιτών τους δείχνουν πως οι ασθενείς με ΔΑΦ παρουσιάζουν σημαντική μετατόπιση στη σύνθεση του μικροβιώματος, ειδικά σε είδη που είναι

υπεύθυνα για την παραγωγή προπιονικού οξέος, όπως τα *Bacteroides*, *Desulfovibrio*, και *Clostridium*. Μοντέλα με τρωκτικά έδειξαν πως η χορήγηση με μικροβίωμα ασθενών με ΔΑΦ είχε ως αποτέλεσμα την αλλαγή της συμπεριφοράς των ποντικών. Ακόμη έδειξαν πως η απευθείας χορήγηση προπιονικού οξέος προκαλεί συμπτώματα που προσομοιάζουν με ΔΑΦ στα τρωκτικά, καθώς επίσης επιφέρουν στον εγκέφαλο μοριακές αλλαγές που σχετίζονται με τη ΔΑΦ. Συμπερασματικά η αλλαγή στο μικροβίωμα επιφέρει αλλαγές στις λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας και ιδίως στο προπιονικό οξύ που πιθανόν συμβάλλει στην εξέλιξη της ΔΑΦ, καθώς η αποφυγή του προπιονικού οξέος και η επέμβαση επί του μικροβιώματος πιθανώς συμβάλλει στον περιορισμό του κινδύνου εκδήλωσης ΔΑΦ και τη βελτίωση όσον αφορά στη σφοδρότητα των συμπτωμάτων της διαταραχής (Lagod & Naser, 2023).

Πιο συγκεκριμένα περί των ΔΑΦ εμφανίζεται γενικά μείωση στα επίπεδα των λιπαρών οξέων στα κόπρανα χωρίς όμως από τη βιβλιογραφία να μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα περί των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας. Τέτοια μπορούν να εξαχθούν μόνο για άλλες ουσίες που είναι παράγωγα της βακτηριακής ζύμωσης των πρωτεϊνών, όπως η παρακρεσόλη, μια οργανική ένωση που εμφανίζεται αυξημένη στα κόπρανα, τα ούρα και το αίμα των εξεταζόμενων ανθρώπων με ΔΑΦ (Tran & Mohajeri, 2021).

Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί αλλαγή στη συμπεριφορά των παιδιών με ΔΑΦ με εκδήλωση αρχικών συμπτωμάτων έπειτα από χορήγηση αντιβιοτικών και διάρροια πολλών ημερών (Petra et al., 2015; Sandler et al., 2000). Η χορήγηση αντιβιοτικών βελτιώνει τα συμπτώματα σε γαστρεντερικό σύστημα και τα συμπτώματα των ΔΑΦ, όμως για μικρό χρονικό διάστημα, ίσως πιθανόν λόγω του σχηματισμού σπορίων από πλευράς βακτηρίων τα οποία δραστηριοποιούνται εκ νέου μετά την πάροδο της θεραπείας (Finegold et al., 2002; Kang et al., 2017). Εδώ και αρκετό καιρό η θεραπεία με αντιβιοτικά θεωρείται πως έχει μηδαμινές δυσμενείς επιπτώσεις στα αρχικά στάδια της ζωής του παιδιού. Μια υπόθεση που εξετάστηκε είναι πως η έκθεση σε αντιβιοτικά μπορεί να διαγράψει την αρχική οργάνωση της μικροχλωρίδας κατά το σχηματισμό του μικροβιώματος κατά τα αρχικά στάδια της ζωή και κατά συνέπεια να αλλάξει η σηματοδότηση κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Οι αναλύσεις αυτές συχνά έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα και δεν υποδεικνύουν αιτιώδη συνάφεια. Αυτό αναδεικνύει απλά την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα επί του αντικειμένου. Τα αποτελέσματα των μελετών παρέχουν στοιχεία πως η έκθεση σε αντιβιοτικά νωρίς στη ζωή στους ανθρώπους μπορεί να έχει επιπτώσεις όχι μόνο στο μικροβίωμα του παιδιού αλλά επίσης στην έκφραση γονιδίων μέσα σε εγκεφαλικές δομές κριτικής σημασίας όπως ο μετωπιαίος λοβός και η αμυγδαλή. Πρέπει λοιπόν να γίνει μια αλλαγή στην προσέγγιση της χρήσης αντιβιοτικών καθώς μπορεί να μην έχει τις αναμενόμενες συνέπειες (Volkova et al., 2021).

## Προβιοτικά και ΔΑΦ

Κάποια στελέχη προβιοτικών υπόσχονται τη βελτίωση συμπεριφορικών και νευροχημικών διαταραχών, όμως η μελέτη σε σχέση με ασθενείς που έχουν ΔΑΦ επικεντρώνονται στη βελτίωση της γαστρεντερικής συμπτωματολογίας (Long-Smith et al., 2020a).

Η χορήγηση προβιοτικών, συγκεκριμένων ή όχι στελεχών, επηρεάζει θετικά τη λειτουργικότητα των ατόμων με ΔΑΦ. Καθώς φαίνεται να βελτιώνουν διάφορες πλευρές στη δυσκολία συμπεριφοράς, όπως ευερεθιστότητα, στερεοτυπίες, κοινωνική αποφυγή, υπερκινητικότητα και μη συμμόρφωση. Όπως και μείωση της δριμύτητας σε δυσκολίες επικοινωνίας, αισθητηριακές δυσκολίες και γνωστική αντίληψη. Η χορήγηση *Lactobacillus acidophilus* επηρεάζει θετικά στη συγκέντρωση. Ενώ αντίθετα αρνητική επίπτωση στη συμπεριφορά είχε η χορήγηση προβιοτικών των ειδών *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*. Ενώ γενικά φαίνεται να ενισχύουν την ισορροπία του λόγου Bacteroidetes/Firmicutes (Lewandowska-Pietruszka et al., 2023). Η παρουσία εννέα ειδών του γένους *Clostridium* παρατηρείται σε αυτιστικά άτομα ενώ απουσιάζουν από τα νευροτυπικά καθώς επίσης παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις στην ανώτερη και στην κατώτερη γαστρική χλωρίδα (Finegold et al., 2002). Η από στόματος χορήγηση *Bacteroides fragilis* μπορεί να διορθώσει την εντερική διαπερατότητα κι έτσι να μετριάσει τη συμπτωματολογία της ΔΑΦ (Zhu et al., 2020).

## Μεταφορά – Μεταμόσχευση μικροβιώματος και ΔΑΦ

Ένας άλλος τρόπος παρέμβασης στο γαστρεντερικό μικροβίωμα είναι η θεραπεία μεταφοράς μικροβιώματος, με την οποία μεταφέρεται στο άτομο με ΔΑΦ υγιές μικροβίωμα και λαμβάνει χώρα μεταμόσχευση κοπράνων. Όπου συμπεραίνεται πως σε παιδιά με ΔΑΦ, ηλικίας επτά έως δεκαέξι ετών, υπάρχει βελτίωση και στα συμπτώματα γαστρεντερικής φύσης των αυτιστικών όπως και στα συμπτώματα τα οποία είναι χαρακτηριστικά των ΔΑΦ. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως βελτίωση αυτή είχε παρατεταμένη διάρκεια και εντοπίστηκε για τουλάχιστον οκτώ εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Ακόμα παράλληλα με τη βελτίωση της κλινικής εικόνας, το μικροβίωμα των δωρητών εμβολίασε αυτό των ληπτών, τουλάχιστον μερικώς, και με τους βακτηριοφάγους του. Έτσι η σύνθεση του μικροβιώματος των παιδιών με ΔΑΦ μεταβλήθηκε προς εκείνο των νευροτυπικών παιδιών, πράγμα που συνάδει με την υπόθεση πως το μικροβίωμα είναι τουλάχιστον μερικώς υπεύθυνο για την εκδήλωση των συμπτωμάτων των ΔΑΦ σε γαστρικό σωλήνα και συμπεριφορά (Kang et al., 2017).

Σε μελέτη όπου έγινε μεταφορά μικροβιώματος από ασθενείς με ΔΑΦ σε ποντίκια τυπικής ανάπτυξης, στείρα μικροβίων βρέθηκε πως αυτή είναι αρκετή από μόνη της για να οδηγήσει του ποντικού να παρουσιάσουν χαρακτηριστική αυτιστική συμπεριφορά. Επίσης οι εγκέφαλοι των

ποντικών στους οποίους μεταφέρθηκε το μικροβίωμα των ανθρώπων με ΔΑΦ, παρουσίασαν διαφορετική γονιδιακή συναρμογή, αγγλιστί gene splicing (Sharon et al., 2019).

Εν συνεχεία αναφέρεται η ολική μεταμόσχευση γαστρεντερικής χλωρίδας, αγγλιστί total gastrointestinal transplantation, η οποία είναι μια μέθοδος κατά την οποία ταυτόχρονα μεταφέρεται χλωρίδα από περίπου τριάντα διαφορετικά ανατομικά σημεία στο γαστρεντερικό σωλήνα από υγιείς δωρητές στο αντίστοιχο ανατομικό σημείο του ασθενούς με τη χρήση ενδοσκοπικής πλύσης. Άξιο αναφοράς είναι το ότι και οι εννέα ασθενείς με ΔΑΦ που υποβλήθηκαν σε ολική μεταμόσχευση γαστρεντερικής χλωρίδας παρουσίασαν σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων του αυτισμού και εξαφάνιση της επιθετικότητας, καθώς επίσης παρουσίασαν κοινωνική και μαθησιακή βελτίωση (Kanlioz et al., 2022).

### **Η επίδραση της γεωγραφικής τοποθεσίας στη ΔΑΦ μέσω του μικροβιώματος**

Άξιος λόγος ως παράγοντας παραλλακτικότητας του μικροβιώματος είναι η γεωγραφική τοποθεσία. Καθώς φαίνεται να καταγράφεται μεγαλύτερη επίδραση του παράγοντα γεωγραφική τοποθεσία επί του μικροβιώματος απ' ότι ο αυτισμός. Πράγμα που καταγράφεται και σε άλλες μελέτες, ενώ στη συγκεκριμένη περίπτωση καταγράφεται και διαφοροποίηση και στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Fouquier et al., 2021).

## **Κεφάλαιο 5. Ανθρώπινο μικροβίωμα και ΔΕΠΥ**

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται παράθεση και συζήτηση των ιδεών και των συμπερασμάτων που εντοπίστηκαν ύστερα από περιαγωγή και αναζήτηση επί της παγκόσμιας, αγγλόγλωσσης βιβλιογραφίας που αφορά στη σχέση γαστρεντερικού μικροβιώματος και της ΔΕΠΥ.

Όπως αναφέρθηκε και πρωτίτερα, έρευνες επιβεβαιώνουν την αμφίδρομη σχέση μεταξύ γαστρεντερικού μικροβιώματος και κεντρικού νευρικού συστήματος και υπάρχει ανάμειξη με διάφορες νευροψυχιατρικές ασθένειες σε παιδιά και ενήλικες. Αν και οι περισσότερες έρευνες επικεντρώνουν στη ΔΑΦ υπάρχουν λιγοστά και αντιφατικά στοιχεία για το ρόλο που παίζει ο άξονας γαστρεντερικού μικροβιώματος και εγκεφάλου στη ΔΕΠΥ. Σήμερα όμως υπάρχει αύξηση του αριθμού των στοιχείων που αφορούν στους αιτιολογικούς παράγοντες που σχετίζουν νευροχημικές διαφοροποιήσεις ως υπεύθυνες για τη ΔΕΠΥ. Πιο συγκεκριμένα σε άτομα με ΔΕΠΥ παρατηρήθηκε χαμηλή συγκέντρωση αντιοξειδωτικών και αυξημένα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού και νιτροδωτικού στρες, καθώς επίσης διαφοροποίηση στη μιτοχονδριακή λειτουργία πράγμα που οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου, αγγλιστί reactive oxygen species (ROS) και reactive nitrogen species (RNS) και εκείνων που επενεργούν με τη σειρά τους στην παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης, αλλιώς γνωστής ως ATP εκ του αγγλικού adenosine

triphosphate, αυξάνωντάς την. Επίσης οξειδώνουν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που αποτελούν δομικά στοιχεία των μεμβρανών των νευρώνων, οδηγώντας σε νευροφλεγμονή (Checa-Ros et al., 2021).

Το γαστρεντερικό μικροβίωμα μπορεί να συμβάλει στην αιτιολογία της ΔΕΠΥ, μέσω του άξονα γαστρεντερικού μικροβιώματος – εγκεφάλου. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας σε νεαρούς ενήλικες με ΔΕΠΥ, στην Ολλανδία ήταν διαφορετική. Το γένος *Bifidobacterium* παρουσίασε σημαντική αύξηση σε σχέση το μάρτυρα και υπήρξε επίσης συσχέτιση του πληθυσμού του βακτηρίου με σημαντική αύξηση στο ένζυμο κυκλοεξαδιένυλο αφυδατάση που εμπλέκεται στη σύνθεση φαιναλανίνης. Επίσης εντοπίστηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας κυκλοεξαδιένυλο αφυδατάση και της προσδοκίας για ανταμοιβή συνδέοντας πιθανά τη διαφορετικότητα στο μικροβίωμα με τη διαφοροποιημένη προσδοκία για ανταμοιβή (Aarts et al., 2017).

Σε άλλη έρευνα αποδεικνύεται πως υπάρχει σημαντική αύξηση του πληθυσμού του γένους *Ruminococcaceae\_UCG\_004* της οικογένειας *Ruminococcaceae* όπου βρέθηκε πως υπάρχει σχέση με συμπτώματα ελλειμματικής προσοχής και πως έχει τη δυνατότητα να καταναλώνει νευροδιαβιβαστές. Καθώς επίσης επιβεβαιώνεται και εδώ πως υπάρχει διαφοροποίηση στο μικροβίωμα μεταξύ των ασθενών με ΔΕΠΥ και του τυπικού πληθυσμού (Checa-Ros et al., 2021; Szorinska-Tokon et al., 2020).

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες φέρνουν στοιχεία πως παιδιά και ενήλικες με τροφικές αλλεργίες, έκζεμα ή άσθμα έχουν σχετιζόμενα προβλήματα συμπεριφοράς και διαταραχές συμπεριλαμβανόμενης και της ΔΕΠΥ. Το γαστρεντερικό μικροβίωμα είναι γνωστό πως σχετίζεται στην εκδήλωση των αλλεργιών ειδικά των τροφικών. Αναφέρεται επίσης πως κατά την εφαρμογή της δίαιτας Kaiser - Permanente στην οποία αποκλείονται συγκεκριμένες ουσίες όπως τεχνητές χρωστικές και συντηρητικά, επιτυγχάνεται μείωση της υπερκινητικότητας στα παιδιά με ΔΕΠΥ. Γενικά όταν γίνεται προσπάθεια θεραπείας των αλλεργικών διαταραχών μέσω της διατροφής μειώνεται σημαντικά και η συμπεριφορά που σχετίζεται με τη ΔΕΠΥ (Petra et al., 2015).

Παρά την κληρονομικότητα της η ΔΕΠΥ δεν παύει να είναι μια διαταραχή που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και την αλληλεπίδρασή τους όπως η διαίτα. Έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση μεταξύ της συμπτωματολογίας της ΔΕΠΥ και της αυξημένης κατανάλωσης γρήγορου φαγητού, αναψυκτικών και στιγμιαίων γευμάτων κινέζικων ζυμαρικών. Καθώς επίσης υπήρχε αρνητική συσχέτιση με τη μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Η υπερκατανάλωση τροφής και ο ταχύς ρυθμός κατανάλωσης συσχετίστηκαν επίσης με τα συμπτώματα (Kim et al., 2018).

Τα παραπάνω στοιχεία που παρατέθηκαν όπως και στοιχεία που αναφέρονται στη σχετική βιβλιογραφία πως υπάρχει και σε σχέση με τη ΔΕΠΥ ετερογένεια στα συμπεράσματα. Καθώς επίσης πως είναι πολλοί οι παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα των ερευνών όπως η γεωγραφική τοποθεσία, οι συνήθειες του πληθυσμού, διαφορά στις ομάδες προς μελέτη από τους

ερευνητές, η λήψη φαρμακευτικής αγωγής για τη ΔΕΠΥ αναφέρονται μεταξύ άλλων (Checa-Ros et al., 2021).

## **Κεφάλαιο 6. Ανθρώπινο μικροβίωμα και λοιπές νευροαναπτυξιακές ή ψυχιατρικές διαταραχές**

Στην παρούσα εργασία κρίνεται σκόπιμο να γίνει αναφορά και στη σχέση του ανθρώπινου μικροβιώματος με νευροαναπτυξιακές και ψυχιατρικές διαταραχές που όμως λόγω του μικρού εύρους και αριθμού εργασιών επ' αυτών καθίσταται αδύνατη η ολοκληρωμένη και λεπτομερής παρουσίαση τους σε ξεχωριστά κεφάλαια. Αντ' αυτού θα γίνει αναφορά και συζήτηση σε ορισμένες άξιες λόγου ιδέες που εντοπίστηκαν κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, αναζήτηση και περιαγωγή.

Οι πρόσφατες ανακαλύψεις σε αυτό το πεδίο καθώς επίσης η διευρυμένη έκταση των μελετών σε σχέση με το παρελθόν δείχνουν το δρόμο για την εξέταση νέων μοντέλων και πιθανών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ειδικά για τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας αναφέρεται στην έγκαιρη διάγνωση και στην έγκαιρη και στοχευμένη παρέμβαση. Χρειάζεται να υπογραμμιστεί πως το αναπτυξιακό παράθυρο μεταξύ της γέννησης και της ηλικίας των τριών ετών παίζει καθοριστικό ρόλο και πως είναι σε αυτό το ευαίσθητο και περιορισμένο χρονικό περιθώριο που πρέπει να ασκηθούν οι παρεμβάσεις, στοχευμένα, καθώς σε αυτό έχουμε τα βέλτιστα αποτελέσματα. Ιδανικά, όπως αναφέρεται, οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές και οι νευροψυχιατρικές ασθένειες θα πρέπει να προβλέπονται παρά να θεραπεύονται, χρησιμοποιώντας τον πανίσχυρο άξονα γαστρικού μικροβιώματος – εγκεφάλου κατά το αναπτυξιακό παράθυρο των 0 – 3 ετών το οποίο προσφέρει απίστευτες δυνατότητες για μελλοντική έρευνα (Laue et al., 2022).

Γίνεται εξέταση του ρόλου του μικροβιώματος στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και της επίδρασής του νευροαναπτυξιακές διαταραχές στη δημοσίευση με τίτλο “Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders” (Borre et al., 2014)

Η σχιζοφρένεια είναι η μια νευροψυχιατρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ψευδαισθήσεις, παραλήρημα, κοινωνική απόσυρση, ανηδονία και γνωστική εξασθένηση, με την πρώτη εκδήλωση της νόσου κατά την εφηβεία. Η μελέτη έδειξε πως οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν μειωμένο πλήθος ειδών στο μικροβίωμά τους. Καθώς επίσης υπογραμμίζεται η ένδειξη πως υπάρχει εμπλοκή του μονοπατιού κυνουρενίνης καθώς η παρουσία νευροτοξικών μεταβολικών κινολινικού οξέος ήταν αυξημένη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Καθώς επίσης σημαντική φαίνεται να είναι για τη γνωστική λειτουργία η σύνθεση τυροσίνης (Florence et al., 2023).

Η νευρική ανορεξία είναι μια σοβαρή ψυχική ασθένεια που μπορεί να απειλήσει τη ζωή του παθόντα. Σχετίζεται με χαμηλό σωματικό βάρος και βιοχημικές, μεταβολικές, ανοσολογικές



και αισθητηριακές ανωμαλίες. Σε σχετικές μελέτες εντοπίστηκε πως τα εντερικό βακτηρίωμα των ασθενών με νευρική ανορεξία έχει λιγότερη ποικιλία μοναδικών ειδών και είναι διαφορετικό από των υγιών ανθρώπων. Καθώς επίσης εντοπίστηκε το ότι το εντερικό βακτηρίωμα των ασθενών διέφερε σε σχέση με τη διάθεσή τους και την εκδήλωση των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της διαταραχής. Το γαστρεντερικό μικροβίωμα παίζει ακόμα πιο σημαντικό ρόλο στην περίπτωση των ασθενών με νευρική ανορεξία καθώς εκείνο είναι υπεύθυνο για την πρόσληψη των θρεπτικών ουσιών, την ενέργεια καθώς επίσης και για τη διαχείριση της διάθεσής τους περιορίζοντας το άγχος (Kleiman et al., 2015).

Η νόσος Αλτσχάιμερ σχετίζεται με τη σοβαρή γνωστική διαταραχή. Χαρακτηρίζεται από κατάπτωση των γνωστικών δεξιοτήτων όπως η μνήμη ή η γλώσσα και οδηγεί σε άνοια. Παθολογικά παρουσιάζεται νευροφλεγμονή και συσσωρεύεται β-αμυλοειδές που με τη σειρά του προκαλεί νέα φλεγμονή. Επίσης έχει αναφερθεί πως το *Helicobacter Pylori* μπορεί να ενεργοποιήσει την απελευθέρωση τόσο ουσιών που προκαλούν φλεγμονή, όσο και αμυλοειδή, καθώς επίσης σχετίζεται με την. Από μελέτες σε ζώα έχει σχετιστεί η γνωστική λειτουργία με τα προβιοτικά. Αυτές οι δύο ιδέες μελετήθηκαν συνδυαστικά σε τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή με χορήγηση προβιοτικού γάλακτος για 12 εβδομάδες. Το προβιοτικό συμπλήρωμα όγκου 200mL, που χορηγήθηκε ημερησίως εμπεριείχε  $2 \times 10^9$  CFU/g *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, και *Lactobacillus fermentum*. Η γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε με το τεστ Mini – mental state examination. Και εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά (Akbari et al., 2016; Long-Smith et al., 2020a). Γνωρίζουμε πως στους ασθενείς με τη νόσο αυτή παρουσιάζεται διαφοροποιημένο γαστρεντερικό μικροβίωμα με μειωμένο αριθμό ειδών καθώς επίσης παρουσιάζεται και εδώ διαφορά στο λόγο μεταξύ Firmicutes/Bacteroidetes (Long-Smith et al., 2020a).

## Συμπεράσματα

Η σχέση μεταξύ ανθρώπινου μικροβιώματος και γνωστικής λειτουργίας είναι ένα πεδίο που διερευνάται ενεργά στις μέρες μας. Μάλιστα η έρευνα στον τομέα τελευταία εξελίσσεται ταχύτατα. Στο πεδίο της σχέσης του ανθρώπινου μικροβιώματος και της γνωστικής λειτουργίας παρατηρούνται δύο κύριοι άξονες επί της έρευνας

Από τη μία οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί κατά κύριο λόγο στην μελέτη του γαστρεντερικού μικροβιώματος. Από την άλλη ερευνώνται συνηθέστερα οι επιδράσεις του γαστρεντερικού μικροβιώματος στον εγκέφαλο καθώς επίσης με τους τρόπους όπου λαμβάνει χώρα αυτή η επίδραση.

Πλέον είναι πιο κατανοητός ο κρίσιμος ρόλος του μικροβιώματος στη διατήρηση της υγείας και γίνεται ευρύτερη η αποδοχή μιας ολιστικής προσέγγισης. Έχουν αποδειχτεί πλέον σειρά σχέσεων της μεταβολής της μικροχλωρίδας με διάφορες νόσους, όπως λόγου χάρη φλεγμονώδεις

παθήσεις. Παρά τις ενδείξεις για μια πιθανή σύνδεση μεταξύ του ανθρώπινου μικροβιώματος και της γνωστικής λειτουργίας, η ακριβής φύση καθώς επίσης οι μηχανισμοί αυτής της σχέσης παραμένουν ακόμα ακαθόριστοι.

Ο σκοπός της εργασίας είναι να συγκεντρώσει πληροφορίες και να φωτίσει τη σχέση του ανθρώπινου μικροβιώματος με τη γνωστική λειτουργία μέσω μιας ολιστικής προσέγγισης. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την επίτευξη αυτού του σκοπού ήταν η αναζήτηση και ανασκόπηση βιβλιογραφίας με τη χρήση σχετικών όρων και λέξεων κλειδίων σε αποθετήρια και των πηγών των σχετικών μελετών. Οι στόχοι που τέθηκαν ήταν η συγκέντρωση εργασιών για ανασκόπηση για το ανθρώπινο μικροβίωμα στο σύνολό του και η ανασκόπηση του είδους της επίδρασης στη γνωστική λειτουργία γενικότερα. Η εργασία επικεντρώθηκε σε συγκεκριμένες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, καθώς και στο γαστρεντερικό μικροβίωμα.

Συνολικά, η εργασία αυτή επιδιώκει να κατανοήσει καλύτερα τον τρόπο με τον οποίο το ανθρώπινο μικροβίωμα επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία και την υγεία γενικότερα. Η εργασία αυτή θέλει να συμβάλει στην προαγωγή της υγείας και την πρόληψη των ασθενειών.

Συμπεραίνουμε τελικά πως η έρευνα επί του πεδίου της γνώσης αυτού ακόμη είναι πολύ πίσω από τις ανάγκες του σήμερα. Επίσης πιο συγκεκριμένα, πρέπει να σημειωθεί πως εκκρεμεί ακόμα η μελέτη της πιθανής σχέσης του μικροβιώματος επί ή εντός άλλων ανατομικών σημείων του ανθρώπινου σώματος, πέραν του γαστρεντερικού μικροβιώματος, γενικά επί της υγείας του ανθρώπου, πόσο μάλλον με τη γνωστική λειτουργία που αποτελεί τμήμα της πνευματικής υγείας του. Όπως παράλληλα εκκρεμεί ο καθορισμός των ειδών των μορφών ζωής και η εξολοκλήρου καταγραφή του γονιδιώματος αυτών, με σκοπό την χρήση του ως βάση πάνω στην οποία θα οικοδομηθεί η νέα επιστημονική γνώση. Ο ρόλος της βιοπληροφορικής, που είναι εξαιρετικά πιθανό να οδηγήσει σε νέα συμπεράσματα, είναι ήδη ξεκάθαρα αναμφισβήτητος. Ακόμα παρατηρήθηκε πως παρουσιάζεται μεγάλη ανομοιογένεια στους παράγοντες προς μελέτη από τους ερευνητές, πράγμα που μαζί με τα μικρά δείγματα και την απουσία μεγάλου αριθμού μελετών στον άνθρωπο χαμηλώνουν τον πήχη στην εγκυρότητα και την συνολικότερη αποδοχή των αποτελεσμάτων ακόμα κι όταν δεν έρχονται αντικρουόμενα μεταξύ των διάφορων ερευνητικών ομάδων. Αυτή η κατάσταση παρατηρήθηκε περισσότερο στην πρώτη φάση, ενώ τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται μια πιο θετική εικόνα προς την υπόλοιπη επιστημονική κοινότητα, με πιο καθορισμένα τα πεδία μελέτης. Επίσης θα άξιζε να σημειωθεί πως σε αυτό παίζει σημαντικό ρόλο η αντίληψη και ο καθορισμός των όρων. Όπως το τι είναι αναπηρία ή τι είναι νοητική αναπηρία ή τι είναι γνωστική λειτουργία. Επειδή μεν, οι διάφοροι μελετητές έχουν, ο καθένας τους ως αφετηρία διαφορετικά πεδία γνώσης έχουν διαφορετική προσέγγιση, τρόπο μελέτης και ορίζουν διαφορετικά αρκετά πράγματα που συν τω χρόνο θα γίνουν κοινά. Καθώς επίσης επειδή δε, είναι ζητήματα που άπτονται του ανθρώπου ως κοινωνικό ον και είναι πάντοτε μεταβαλλόμενα.

Οφείλουμε να αναδείξουμε τους ρόλους μιας ολιστικής προσέγγισης παράλληλα με μια διαχρονικής αντιμετώπισης του προβλήματος προσπαθώντας έτσι να βοηθήσουμε να γίνουν ευρύτερα αποδεκτές ως σύμμαχοι της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας στην ανακάλυψη των πιθανών σχέσεων και στην επίλυση των προβλημάτων, γιατί όχι ακόμα και στην εφεύρεση νέων τεχνολογιών. Επιτυγχάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο να υπερκεράσουμε δυο εμπόδια· από την μια τον κατακερματισμό τις γνώσης στη μορφή των απλών μεμονωμένων πληροφοριών ενώ από την άλλη αποφεύγονται η ίσως τυχαία, στην περίπτωση μεμονωμένων ερευνητών, ή η καμπανιακή, στην περίπτωση οργανισμών, ενασχόληση επ' αυτού. Τοιουτοτρόπως ο επιστημονικός διάλογος αποκτά συνοχή και συνέχεια, στοιχεία απαραίτητα και αναντικατάστατα στην επίλυση πολυσύνθετων ζητημάτων και ζητημάτων που επιδέχονται πολύτροπης παρέμβασης και επηρεάζονται από πολλαπλούς παράγοντες. Ένα τέτοιου είδους ζήτημα είναι και το ζήτημα που εξετάστηκε στην παρούσα βιβλιογραφική εργασία, δηλαδή αυτό της σχέσης του ανθρώπινου μικροβιώματος και της γνωστικής λειτουργίας.

Παρά τις όποιες ενδείξεις για πιθανή σύνδεση του μικροβιώματος με τη γνωστική λειτουργία του ανθρώπου, η ακριβής φύση της συσχέτισης και οι μηχανισμοί αυτής παραμένουν ακόμη ακαθόριστοι.

## Αναφορές

- Aarts, E., Ederveen, T. H. A., Naaijen, J., Zwiets, M. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Smeekens, S. P., Netea, M. G., Buitelaar, J. K., Franke, B., Hijum, S. A. F. T. van, & Vasquez, A. A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLOS ONE*, *12*(9), e0183509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183509>
- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., & Salami, M. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, 229544. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
- Al-Asmakh, M., Anuar, F., Zadjali, F., Rafter, J., & Pettersson, S. (2012). Gut microbial communities modulating brain development and function. *Gut Microbes*, *3*(4), 366–373. <https://doi.org/10.4161/gmic.21287>
- Alharthi, A., Alhazmi, S., Alburai, N., & Bahieldin, A. (2022). The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/ijms23031363>
- Bagga, D., Reichert, J. L., Koschutnig, K., Aigner, C. S., Holzer, P., Koskinen, K., Moissl-Eichinger, C., & Schöpf, V. (2018). Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2018.1460015>
- Bailey, M. T., Dowd, S. E., Galley, J. D., Hufnagle, A. R., Allen, R. G., & Lyte, M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, *25*(3), 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023>
- Bailey, M. T., Engler, H., & Sheridan, J. F. (2006). Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary lymphoid organs of C57BL/6 mice. *Journal of Neuroimmunology*, *171*(1–2), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.09.008>
- Bonder, M. J., Kurilshikov, A., Tigchelaar, E. F., Mujagic, Z., Imhann, F., Vila, A. V., Deelen, P., Vatanen, T., Schirmer, M., Smeekens, S. P., Zhernakova, D. V., Jankipersadsing, S. A., Jaeger, M., Oosting, M., Cenit, M. C., Masclee, A. A. M., Swertz, M. A., Li, Y., Kumar, V., ... Zhernakova, A. (2016). The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nature Genetics*, *48*(11), 1407–1412. <https://doi.org/10.1038/ng.3663>
- Borre, Y. E., O'Keefe, 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. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
- Buie, T. (2015). Potential Etiologic Factors of Microbiome Disruption in Autism. *Clinical Therapeutics*, *37*(5), 976–983. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.04.001>
- Castellanos, N., Diez, G. G., Antúnez-Almagro, C., Bressa, C., Bailén, M., González-Soltero, R., Pérez, M., & Larrosa, M. (2020). Key Bacteria in the Gut Microbiota Network for the Transition between Sedentary and Active Lifestyle. *Microorganisms*, *8*(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050785>
- Chanclud, E., & Lacombe, B. (2017). Plant Hormones: Key Players in Gut Microbiota and Human Diseases? *Trends in Plant Science*, *22*(9), 754–758. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2017.07.003>

- Checa-Ros, A., Jeréz-Calero, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C., & Muñoz-Hoyos, A. (2021). Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*, *13*(1). <https://doi.org/10.3390/nu13010249>
- Chenhuichen, C., Cabello-Olmo, M., Barajas, M., Izquierdo, M., Ramírez-Vélez, R., Zambom-Ferraresi, F., & Martínez-Velilla, N. (2022). Impact of probiotics and prebiotics in the modulation of the major events of the aging process: A systematic review of randomized controlled trials. *Experimental Gerontology*, *164*, 111809. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111809>
- Chu, D. M., Ma, J., Prince, A. L., Antony, K. M., Seferovic, M. D., & Aagaard, K. M. (2017). Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Medicine*, *23*(3), 314–326. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>
- Clauss, M., Gérard, P., Mosca, A., & Leclerc, M. (2021). Interplay Between Exercise and Gut Microbiome in the Context of Human Health and Performance. *Frontiers in Nutrition*, *8*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.637010>
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*(10), 701–712. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
- Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, *99*(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Daily, D. K., Ardinger, H. H., & Holmes, G. E. (2000). Identification and Evaluation of Mental Retardation. *American Family Physician*, *61*(4), 1059–1067.
- de Theije, C. G. M., Wopereis, H., Ramadan, M., van Eijndthoven, T., Lambert, J., Knol, J., Garssen, J., Kraneveld, A. D., & Oozeer, R. (2014). Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, *37*, 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.005>
- Deschasaux, M., Bouter, K. E., Prodan, A., Levin, E., Groen, A. K., Herrema, H., Tremaroli, V., Bakker, G. J., Attaye, I., Pinto-Sietsma, S.-J., van Raalte, D. H., Snijder, M. B., Nicolaou, M., Peters, R., Zwinderman, A. H., Bäckhed, F., & Nieuwdorp, M. (2018). Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nature Medicine*, *24*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0160-1>
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(26), 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- Dykens, E. M. (2015). Family adjustment and interventions in neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, *28*(2), 121–126. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000129>
- Eastwood, J., Walton, G., Van Hemert, S., Williams, C., & Lampion, D. (2021). The effect of probiotics on cognitive function across the human lifespan: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *128*, 311–327. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.032>
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York, N.Y.)*, *308*(5728), 1635–1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
- Erny, D., Hrabě de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mahlakoiv, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E.,

- Garrett, W. S., McCoy, K. D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 965–977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
- Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M.-L., Bolte, E., McTeague, M., Sandler, R., Wexler, H., Marlowe, E. M., Collins, M. D., Lawson, P. A., Summanen, P., Baysallar, M., Tomzynski, T. J., Read, E., Johnson, E., Rolfe, R., Nasir, P., ... Kaul, A. (2002). Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clinical Infectious Diseases*, *35*(Supplement\_1), S6–S16. <https://doi.org/10.1086/341914>
- Florence, T., Speyer, H., Hansen, T. H., Nielsen, T., Fan, Y., Le Chatelier, E., Fromentin, S., Magali, B., Plaza Oñate, F., Pons, T., Forslund, S. K., Vestergaard, H., Hansen, T., Nordentoft, M., Mors, O., Benros, M. E., Pedersen, O., & Ehrlich, S. D. (2023). Alteration of Gut Microbiome in Patients With Schizophrenia Indicates Links Between Bacterial Tyrosine Biosynthesis and Cognitive Dysfunction. *Biological Psychiatry Global Open Science*, *3*(2), 283–291. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.01.009>
- Fouquier, J., Huizar, N. M., Donnelly, J., Glickman, C., Kang, D.-W., Maldonado, J., Jones, R. A., Johnson, K., Adams, J. B., Krajmalnik-Brown, R., & Lozupone, C. (2021). The Gut Microbiome in Autism: Study-Site Effects and Longitudinal Analysis of Behavior Change. *mSystems*. <https://doi.org/10.1128/msystems.00848-20>
- Francino, M. P. (2015). Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Frontiers in Microbiology*, *6*, 1543. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>
- Fredericks, D. W., & Williams, W. L. (1998). New Definition of Mental Retardation for the American Association of Mental Retardation. *Image: The Journal of Nursing Scholarship*, *30*(1), 53–56. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.1998.tb01236.x>
- Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, *20*(2), 145–155. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science (New York, N.Y.)*, *352*(6285), 539–544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, *24*(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
- Gomila, T., & Calvo, P. (2008). Directions for an Embodied Cognitive Science: Toward an Integrated Approach. In *Handbook of Cognitive Science* (pp. 1–25). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-046616-3.00001-3>
- Hansen, B. H., Oerbeck, B., Skirbekk, B., Petrovski, B. É., & Kristensen, H. (2018). Neurodevelopmental disorders: Prevalence and comorbidity in children referred to mental health services. *Nordic Journal of Psychiatry*, *72*(4), 285–291. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1444087>
- Harding, S. L., & Bishop, J. (2022). The Gut Microbiome, Mental Health, and Cognitive and Neurodevelopmental Disorders: A Scoping Review. *The Journal for Nurse Practitioners*, *18*(7), 719–725. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2022.04.019>
- Hayes, C. L., Peters, B. J., & Foster, J. A. (2020). Microbes and mental health: Can the microbiome help explain clinical heterogeneity in psychiatry? *Frontiers in Neuroendocrinology*, *58*. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100849>
- Huch, M., Stoll, D. A., Kulling, S. E., & Soukup, S. T. (2022). Metabolism of glyphosate by the human fecal microbiota. *Toxicology Letters*, *358*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.12.013>

- Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, *486*(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- Hurt, C. S., Banerjee, S., Tunnard, C., Whitehead, D. L., Tsolaki, M., Mecocci, P., Kłoszewska, I., Soininen, H., Vellas, B., & Lovestone, S. (2010). Insight, cognition and quality of life in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *81*(3), 331–336. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.184598>
- Hyun, J. P., Hyun-soo, S., Gyeonran, L., Kyunghee, Y., Jung, H. K., Jae-min, L., Mira, S., Chang Shik, Y., Changyeol, P., Young-mi, K., Bae, J. L., & Insop, S. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the memory-enhancing effect of lactobacillus fermented *Saccharina japonica* extract. *European Journal of Integrative Medicine*, *28*, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2019.04.006>
- Jacobs, S. E., Hickey, L., Donath, S., Opie, G. F., Anderson, P. J., Garland, S. M., Cheong, J. L. Y., & ProPramsStudy Groups. (2017). Probiotics, prematurity and neurodevelopment: Follow-up of a randomised trial. *BMJ Paediatrics Open*, *1*(1), e000176. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000176>
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, N. D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(29). <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Jensen, E. A., Young, J. A., Jackson, Z., Busken, J., List, E. O., Carroll, R. K., Kopchick, J. J., Murphy, E. R., & Berryman, D. (2020). Growth Hormone Deficiency and Excess Alter the Gut Microbiome in Adult Male Mice. *Endocrinology*, *161*(4). <https://doi.org/10.1210/endo-cr/bqaa026>
- Kabwe, M. H., Vikram, S., Mulaudzi, K., Jansson, J. K., & Makhalanyaane, T. P. (2020). The gut mycobiota of rural and urban individuals is shaped by geography. *BMC Microbiology*, *20*(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01907-3>
- Kang, D.-W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome*, *5*(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
- Kanlioz, M., Ekici, U., Ferhatoğlu, M. F., Kanlioz, M., Ekici, U., & Ferhatoğlu, M. F. (2022). Total Gastrointestinal Flora Transplantation in the Treatment of Leaky Gut Syndrome and Flora Loss. *Cureus*, *14*(11). <https://doi.org/10.7759/cureus.31071>
- Karst, J. S., & Van Hecke, A. V. (2012). Parent and family impact of autism spectrum disorders: A review and proposed model for intervention evaluation. *Clinical Child and Family Psychology Review*, *15*(3), 247–277. <https://doi.org/10.1007/s10567-012-0119-6>
- Kennell, M., & C, A. (1978). Cognition and affect in perceptions of well-being. *Social Indicators Research*, *5*(1), 389–426. <https://doi.org/10.1007/BF00352941>
- Keough, N. (2014). Calgary, Sustainable. In A. C. Michalos (Ed.), *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* (pp. 483–484). Springer Netherlands. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5\\_2939](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_2939)
- Kiely, K. M. (2014). Cognitive Function. In A. C. Michalos (Ed.), *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* (pp. 974–978). Springer Netherlands. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5\\_426](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_426)
- Kim, K. M., Lim, M. H., Kwon, H.-J., Yoo, S.-J., Kim, E., Kim, J. W., Ha, M., & Paik, K. C. (2018). Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and dietary habits in elementary school children. *Appetite*, *127*, 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.05.004>

- Kleiman, S. C., Watson, H. J., Bulik-Sullivan, E. C., Huh, E. Y., Tarantino, Lisa M., Bulik, C. M., & Carroll, I. M. (2015). The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Psychosomatic Medicine*, 77(9). <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000247>
- Kraaij, R., Schuurmans, I. K., Radjabzadeh, D., Tiemeier, H., Dinan, T. G., Uitterlinden, A. G., Hillegers, M., Jaddoe, V. W. V., Duijts, L., Moll, H., Rivadeneira, F., Medina-Gomez, C., Jansen, P. W., & Cecil, C. A. M. (2023). The gut microbiome and child mental health: A population-based study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 108, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.12.006>
- Lagod, P. P., & Naser, S. A. (2023). The Role of Short-Chain Fatty Acids and Altered Microbiota Composition in Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), Article 24. <https://doi.org/10.3390/ijms242417432>
- Laue, H. E., Coker, M. O., & Madan, J. C. (2022). The Developing Microbiome From Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.815885>
- Leino, L., Tall, T., Helander, M., Saloniemi, I., Saikkonen, K., Ruuskanen, S., & Puigbò, P. (2021). Classification of the glyphosate target enzyme (5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase) for assessing sensitivity of organisms to the herbicide. *Journal of Hazardous Materials*, 408, 124556. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124556>
- Leite, G., Pimentel, M., Barlow, G. M., Chang, C., Hosseini, A., Wang, J., Parodi, G., Sedighi, R., Rezaie, A., & Mathur, R. (2021). Age and the aging process significantly alter the small bowel microbiome. *Cell Reports*, 36(13), 109765. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109765>
- Lewandowska-Pietruszka, Z., Figlerowicz, M., & Mazur-Melewska, K. (2023). Microbiota in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), Article 23. <https://doi.org/10.3390/ijms242316660>
- Li, W., & Chen, T. (2022). An Insight into the Clinical Application of Gut Microbiota during Anti-cancer Therapy. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8183993>
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
- Long-Smith, C., O’Riordan, K. J., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020a). Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60(1), 477–502. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628>
- Marx, W., Scholey, A., Firth, J., D’Cunha, N. M., Lane, M., Naumovski, N., Berk, M., Dean, O. M., & Jacka, F. (2020). Prebiotics, probiotics, fermented foods and cognitive outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 472–484. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.036>
- Mathee, K., Cickovski, T., Deoraj, A., Stollstorff, M., & Narasimhan, G. (2020). The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: Implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Medical Microbiology*, 69(1). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001112>
- May, T., Adesina, I., McGillivray, J., & Rinehart, N. J. (2019). Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurology*, 32(4), 622–626. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000714>
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F., & Tillisch, K. (2014). Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *The Journal of Neuroscience*, 34(46), 15490. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014>



- Mitreá, L., Nemeş, S.-A., Szabo, K., Teleky, B.-E., & Vodnar, D.-C. (2022). Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Frontiers in Medicine*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.813204>
- Mohajeri, M. H., La Fata, G., Steirnert, R. E., & Weber, P. (2018). Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews*, *76*(7). <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy009>
- National Institute of Mental Health. (2022). *Autism Spectrum Disorder—National Institute of Mental Health (NIMH)*. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/autism-spectrum-disorder>
- National Institute of Mental Health. (2023). *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—National Institute of Mental Health (NIMH)*. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/attention-deficit-hyperactivity-disorder-adhd>
- New, F. N., Baer, B. R., Clark, A. G., Wells, M. T., & Brito, I. L. (2022). Collective effects of human genomic variation on microbiome function. *Scientific Reports*, *12*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07632-3>
- Novotný, M., Klimova, B., & Valis, M. (2019). Microbiome and Cognitive Impairment: Can Any Diets Influence Learning Processes in a Positive Way? *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00170>
- Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. A. (2019). The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *17*(2), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002>
- Paco, C., & Gomila, A. (2009). *Handbook of Cognitive Science*. ScienceDirect. Retrieved 22 December 2023, from <http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780080466163/handbook-of-cognitive-science?via=ihub=>
- Peng, H.-H., Tsai, T.-C., Huang, W.-Y., Wu, H.-M., & Hsu, K.-S. (2019). Probiotic treatment restores normal developmental trajectories of fear memory retention in maternally separated infant rats. *Neuropharmacology*, *153*, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.04.026>
- Petra, A. I., Panagiotidou, S., Hatziagelaki, E., Stewart, J. M., Conti, P., & Theoharides, T. C. (2015). Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clinical Therapeutics*, *37*(5), 984–995. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.04.002>
- Román, E., Nieto, J. C., Gely, C., Vidal, S., Pozuelo, M., Poca, M., Juárez, C., Guarner, C., Manichanh, C., & Soriano, G. (2019). Effect of a Multistrain Probiotic on Cognitive Function and Risk of Falls in Patients With Cirrhosis: A Randomized Trial. *Hepatology Communications*, *3*(5), 632–645. <https://doi.org/10.1002/hep4.1325>
- Salthouse, T. A., Toth, J. P., Hancock, H. E., & Woodard, J. L. (1997). Controlled and Automatic Forms of Memory and Attention: Process Purity and the Uniqueness of Age-Related Influences. *The Journals of Gerontology: Series B*, *52B*(5), P216–P228. <https://doi.org/10.1093/geronb/52B.5.P216>
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M.-F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, *167*(6), 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- Sampson, T. R., & Mazmanian, S. K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host & Microbe*, *17*(5), 565–576. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011>

- Savignac, H. M., Tramullas, M., Kiely, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behavioural Brain Research*, *287*, 59–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.044>
- Schwarcz, R., & Stone, T. W. (2017). The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology*, *112*, 237–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.003>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, *14*(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Shao, Y., Forster, S. C., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., Kumar, N., Stares, M. D., Rodger, A., Brocklehurst, P., Field, N., & Lawley, T. D. (2019). Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*, *574*(7776), Article 7776. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>
- Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D.-W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y.-M., Zink, E. M., Casey, C. P., Taylor, B. C., Lane, C. J., Bramer, L. M., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Noecker, C., Sweredoski, M. J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J. K., Knight, R., ... Mazmanian, S. K. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, *177*(6), 1600-1618.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
- Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., & Mazmanian, S. K. (2016). The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*, *167*(4), 915–932. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>
- Shree, A., & Shukla, P. (2016). Intellectual Disability: Definition, classification, causes and characteristics. *Learning Community-An International Journal of Educational and Social Development*, *7*, 9. <https://doi.org/10.5958/2231-458X.2016.00002.6>
- Stern, J., Miller, G., Li, X., & Saxena, D. (2019). Virome and bacteriome: Two sides of the same coin. *Current Opinion in Virology*, *37*, 37. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.007>
- Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabrò, A., & De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, *5*(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1>
- Sukmajaya, A. C., Lusida, M. I., Soetjipto, & Setiawati, Y. (2021). Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of General Psychiatry*, *20*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00330-w>
- Sun, Y., Baptista, L. C., Roberts, L. M., Jumbo-Lucioni, P., McMahon, L. L., Buford, T. W., & Carter, C. S. (2020). The Gut Microbiome as a Therapeutic Target for Cognitive Impairment. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *75*(7). <https://doi.org/10.1093/gerona/glz281>
- Szopinska-Tokov, J., Dam, S., Naaijen, J., Konstanti, P., Rommelse, N., Belzer, C., Buitelaar, J., Franke, B., Bloemendaal, M., Aarts, E., & Arias Vasquez, A. (2020). Investigating the Gut Microbiota Composition of Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Association with Symptoms. *Microorganisms*, *8*(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030406>
- Taniya, M. A., Chung, H.-J., Al Mamun, A., Alam, S., Aziz, A., Emon, N. U., Islam, M., Hong, S.-T. shool, Podder, B. R., Mimi, A. A., Suchi, S. A., & Xiao, J. (2022). Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.915701>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical Journal*, *474*(11). <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

- Tran, S. M.-S., & Mohajeri, M. H. (2021). The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease. *Nutrients*, *13*(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/nu13030732>
- Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews*, *70 Suppl 1*(Suppl 1), S38-44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, *361*, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Villavicencio-Tejo, F., Olesen, M. A., Navarro, L., Calisto, N., Iribarren, C., García, K., Corsini, G., & Quintanilla, R. A. (2023). Gut-Brain Axis Deregulation and Its Possible Contribution to Neurodegenerative Disorders. *Neurotoxicity Research*, *42*(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s12640-023-00681-0>
- Volkova, A., Ruggles, K., Schulfer, A., Gao, Z., Ginsberg, S. D., & Blaser, M. J. (2021). Effects of early-life penicillin exposure on the gut microbiome and frontal cortex and amygdala gene expression. *iScience*, *24*(7). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102797>
- Wasiak, J., & Gawlik-Kotelnicka, O. (2023). Intestinal permeability and its significance in psychiatric disorders – A narrative review and future perspectives. *Behavioural Brain Research*, *448*, 114459. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114459>
- Wilmanski, T., Diener, C., Rappaport, N., Patwardhan, S., Wiedrick, J., Lapidus, J., Earls, J. C., Zimmer, A., Glusman, G., Robinson, M., Yurkovich, J. T., Kado, D. M., Cauley, J. A., Zmuda, J., Lane, N. E., Magis, A. T., Lovejoy, J. C., Hood, L., Gibbons, S. M., ... Price, N. D. (2021). Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. *Nature Metabolism*, *3*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00348-0>
- Wong, Y. S., & Osborne, N. J. (2022). Biodiversity Effects on Human Mental Health via Microbiota Alterations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(19). <https://doi.org/10.3390/ijerph191911882>
- Xie, L., Zhao, H., & Chen, W. (2023). Relationship between gut microbiota and thyroid function: A two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in Endocrinology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1240752>
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, *161*(2), 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
- Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., Jin, L., & Chen, X. (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of Neuroinflammation*, *17*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z>
- Ένγκελς, Φ. (1984). *Η διαλεκτική της φύσης*. Σύγχρονη Εποχή.