



Στρατηγικές  
Αναπτυξιακής  
και Εφηβικής  
Υγείας



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα**

**“Συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με τη Διαταραχή  
Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ). Ο ρόλος των Gram  
θετικών (+) μικροοργανισμών. Συστηματική ανασκόπηση.”**

**Κωνσταντίνος Μητρόπουλος**

**ΑΜ μεταπτυχιακού: 20180498**

**Ιατρός**

**Επιβλέπουσα ΜΔΕ: Μαρία Τσολιά, Καθηγήτρια Β' Παιδιατρική Κλινική,  
Νοσοκομείο "Π. & Α. Κυριακού", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**

**ΑΘΗΝΑ**

**2022**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα**

**“Συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με τη Διαταραχή  
Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ). Ο ρόλος των Gram  
θετικών (+) μικροοργανισμών. Συστηματική ανασκόπηση.”**

**Κωνσταντίνος Μητρόπουλος**  
**ΑΜ μεταπτυχιακού: 20180498**  
**Ιατρός**

**Τριμελής Επιτροπή**

**Επιβλέπουσα ΜΔΕ: Μαρία Τσολιά, Καθηγήτρια Β' Παιδιατρική Κλινική,  
Νοσοκομείο "Π. & Α. Κυριακού", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**

**2ο μέλος: Αρτεμισία Τσίτσικα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Β' Παιδιατρική  
Κλινική, Νοσοκομείο "Π. & Α. Κυριακού", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**

**3ο μέλος: Λωρέττα Θωμαΐδου, Καθηγήτρια, Β' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο  
"Π. & Α. Κυριακού", Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**

**ΑΘΗΝΑ**

**2022**

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία “Συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ). Ο ρόλος των Gram θετικών (+) μικροοργανισμών. Συστηματική ανασκόπηση” στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Στρατηγικές Αναπτυξιακής και Εφηβικής Υγείας».

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς Επιτροπής: την Καθηγήτρια Μαρία Τσολιά, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αρτεμισία Τσίτσικα και την Καθηγήτρια Λωρέττα Θωμαΐδου που με εμπιστεύτηκαν, με βοήθησαν και συνεργάστηκαν μαζί μου στην εκπόνηση της εργασίας. Μου έδωσαν τις αρχικές κατευθύνσεις και με τις καίριες και παραγωγικές υποδείξεις τους συνέβαλαν τα μέγιστα στη ολοκλήρωσή της.

Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω τον επίκουρο Καθηγητή Επιδημιολογίας-Μεθοδολογίας της Έρευνας Θεόδωρο Σεργεντάνη για την πολύτιμη βοήθειά του, την στήριξή του και την ορθή και υπομονετική καθοδήγησή του στην οργάνωση, εξέλιξη και ολοκλήρωση του μεταπτυχιακού μου προγράμματος.

Κλείνοντας, ευχαριστώ και τη νευρολόγο στο Νοσοκομείο Παίδων Πεντέλης Διονυσία Γκούγκα, η οποία με προθυμία στάθηκε αρωγός μου σε ένα πολύ καλό κλίμα συνεργασίας ώστε να εκπονήσω την παρούσα διπλωματική εργασία.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΔΕΠ-Υ

#### 1.1. Συμπτώματα

#### 1.2. Παθοφυσιολογία

##### 1.2.1. Γενετική

##### 1.2.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

##### 1.2.3. Νευροψυχολογία

##### 1.2.4. Διορθωτικές και λειτουργικές ανωμαλίες του εγκεφάλου

#### 1.3. Επιδημιολογία

#### 1.4. Επιπτώσεις της ΔΕΠ-Υ

#### 1.5. Διάγνωση

#### 1.6. Αντιμετώπιση

### 2. Μικροβίωμα εντέρου

#### 2.1. Σύνθεση και δομή του ανθρώπινου μικροβιώματος της γαστρεντερικής οδού

#### 2.2. Ανάπτυξη του μικροβιώματος του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα

#### 2.3. Βιογεωγραφία του ανθρώπινου μικροβιώματος στη γαστρεντερική οδό

#### 2.4. Παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα

##### 2.4.1. Γενετική και τρόπος τοκετού

##### 2.4.2. Διατροφή

##### 2.4.3. Φάρμακα

##### 2.4.4. Τρόπος ζωής

#### 2.5. Ο ρόλος των μικροοργανισμών του γαστρεντερικού σωλήνα στην υγεία

### 3. Ο άξονας εγκεφάλου- έντερο- μικροβίωμα (BGM, Brain- Gut- Microbiome Axis)

#### 3.1. Μηχανισμοί σηματοδότησης από το μικροβίωμα του εντέρου στον εγκεφαλο

##### 3.1.1. Οδοί νευροενδοκρινικής και εντεροενδοκρινικής σηματοδότησης

##### 3.1.2. Σηματοδότηση κυττάρων εντεροχρωμίνης

##### 3.1.3. Νευροανοσολογική σηματοδότηση

##### 3.1.4. Άμεση νευρική σηματοδότηση

#### 3.2. Σηματοδότηση από τον εγκεφαλο στο εντερικό μικροβίωμα

##### 3.2.1. Έμμεση διαμόρφωση μέσω Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος - Διαμεσολαβημένη Αλλαγή στο Μικροβιακό Περιβάλλον

##### 3.2.2. Κινητικότητα γαστρεντερικού σωλήνα

##### 3.2.3. Άμεση διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου με απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών

#### 3.3. Φραγμοί στη σηματοδότηση από κάτω προς τα πάνω

##### 3.3.1. Εντερικός φραγμός

##### 3.3.2. Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

#### 3.4. Ο άξονας εντέρου- εντέρου- μικροβιώματος σε γαστρεντερικές και μεταβολικές διαταραχές

##### 3.4.1. Λειτουργικές διαταραχές του εντέρου

##### 3.4.2. Εντερικό εμπόδιο

##### 3.4.3. Παχυσαρκία/ Εθισμός στο φαγητό

3.5. Ο άξονας εγκέφαλος- έντερο στις Ψυχιατρικές και Νευρολογικές Διαταραχές με γαστρεντερολογικές συννοσηρότητες

3.5.1. Κατάθλιψη και άγχος

3.5.2. Η νόσος Πάρκινσον

3.5.3. Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ)

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή και σκοπός

2. Υλικό και μέθοδος

3. Αποτελέσματα

3.1. Επιλογή και περιγραφή των μελετών

3.2. Αποτελέσματα μελετών

3.3. Συνοπτικά

4. Συζήτηση

5. Συμπεράσματα

III. ΕΙΚΟΝΕΣ

IV. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

V. ΠΙΝΑΚΕΣ

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

VII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

VIII. ABSTRACT

## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΔΕΠ-Υ

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ ή ΔΕΠΥ) (Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder, ADHD), είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Ο όρος «ελλειμματική προσοχή» περιγράφει παιδιά τα οποία εμφανίζουν απόσπαση προσοχής με αποτέλεσμα να δυσκολεύονται να επικεντρωθούν σε δραστηριότητες. Τα χαρακτηριζόμενα ως «παρορμητικά» παιδιά ενεργούν με απερίσκεπτους ή απρόσεκτους τρόπους για την ηλικία τους. Ο όρος «υπερκινητικότητα» αφορά σε παιδιά που είναι ανήσυχα ή κινούνται διαρκώς σε καταστάσεις που δεν είναι σωστό να γίνεται κάτι τέτοιο. Χαρακτηριστικά, οι γονείς ή οι φροντιστές αναφέρουν πως δεν μένουν ακίνητα στο σχολικό περιβάλλον και συχνά έχουν την τάση να σηκώνονται και να περπατούν συνεχώς στην τάξη (1).

Η ΔΕΠ-Υ μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στις καθημερινές δραστηριότητες του παιδιού, αλλά και στην οικογένειά του. Οι πάσχοντες συμπεριφέρονται διαφορετικά από το επιβαλλόμενο για μια κοινωνική κατάσταση, προκαλώντας προβλήματα. Η μειωμένη διάρκεια προσοχής αντανakλάται σε δυσκολίες μάθησης. Ορισμένοι παρουσιάζουν διαταραχές κοινωνικής συμπεριφοράς, άγχος ή κατάθλιψη (1).

Υπάρχουν όμως άτομα με ΔΕΠ-Υ τα οποία έχουν διαφύγει της διάγνωσης. Σε αυτή την περίπτωση, δε λαμβάνουν θεραπεία έγκαιρα ή και καθόλου, η οποία θα μπορούσε να τα βοηθήσει. Επομένως, είναι εξόχως σημαντικό να αφιερώνεται ο απαραίτητος χρόνος για να εξεταστεί το παιδί, ώστε η ΔΕΠ-Υ να μπορεί να διαγνωστεί ή να αποκλειστεί (1).

#### 1.1. Συμπτώματα

Η απροσεξία, η παρορμητική και η υπερκινητική συμπεριφορά γενικά δεν είναι ασυνήθιστα σε παιδιά και εφήβους. Στη ΔΕΠΥ όμως, αυτοί οι τύποι συμπεριφοράς είναι ακραίοι και σαφώς διαφορετικοί από τον τρόπο με τον οποίο εκδηλώνονται στους συνομηλίκους τους (2).

Το απρόσεκτο παιδί μπορεί να δυσκολεύεται στην παρακολούθηση του μαθήματος στο σχολείο, να αφαιρείται εύκολα και να κάνει πολλά λάθη. Επιπρόσθετα, κάποιες φορές παρουσιάζει δυσκολία στο να παραμείνει συγκεντρωμένο καθώς αποσπάται εύκολα από ερεθίσματα ή χάνει αντικείμενα. Το παρορμητικό παιδί συχνά δεν περιμένει τη σειρά του σε δραστηριότητες που είναι αναγκαίο να κάνει, όπως όταν παίζει ή συμμετέχει σε ομαδικές εργασίες. Ενδέχεται να διακόπτει ή να προσπαθεί να επιβληθεί σε άλλα άτομα. Το υπερδραστήριο παιδί προβαίνει σε βεβιασμένες πράξεις χωρίς να το έχει προσχεδιάσει. Επί παραδείγματι, είναι ανήσυχο και εκδηλώνει συμπεριφορές όπως τρέξιμο ή σκαρφάλωμα σε ακατάλληλους ή επικίνδυνους χώρους. Αυτές οι εκδηλώσεις επιδεινώνονται όταν καλείται να ασχοληθεί με έντονη πνευματική εργασία και να διαχειριστεί σύνθετες καταστάσεις (2).

Η βαρύτητα της ΔΕΠΥ και ο επικρατών τρόπος έκφρασης και εκδήλωσής της διαφέρει μεταξύ αρρένων και θήλεων και από άτομο σε άτομο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, προεξάρχουν εκδηλώσεις από την έλλειψη προσοχής. Αντίθετα, σε άλλες περιπτώσεις κυριαρχούν συμπεριφορές εξαιτίας παρορμητικότητας και υπερκινητικότητας. Αναλόγως με το ποια συμπτώματα είναι εμφανέστερα, τα παιδιά με ΔΕΠΥ ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: κυρίως απρόσεκτα ή επί το πλείστον υπερκινητικά-παρορμητικά. Όσα είναι εξαιρετικά απρόσεκτα, αλλά δεν είναι υπερκινητικά, συχνά αναφέρεται ότι έχουν διαταραχή ελλειμματικής προσοχής (3).

## 1.2. Παθοφυσιολογία

### 1.2.1. Γενετική

Η πιθανότητα εμφάνισης ΔΕΠΥ είναι αυξημένη σε μέλη οικογενειών. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΔΕΠΥ από άτομα χωρίς συγγενείς με ΔΕΠΥ (4- 6). Μελέτες σε δίδυμα έχουν δείξει υψηλό βαθμό κληρονομικότητας, με το 70-80% της φαινοτυπικής διακύμανσης να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες και μερικές φορές σε αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες (επιγενετικές αλλαγές στην έκφραση γονιδίων λόγω συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων) (4). Η υπόλοιπη διακύμανση εξηγείται από προ-, περι- και μεταγεννητικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι κοινές περιβαλλοντικές επιπτώσεις είναι δευτερεύουσας σημασίας. Μεταanalύσεις των μελετών υποψήφιων γενετικών πολυμορφισμών έχουν δείξει ότι γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς που

εμπλέκονται σε συστήματα κατεχολαμινεργικών και σεροτονεργικών νευροδιαβιβαστών συνδέονται με τη διαταραχή (4, 7). Μελέτες συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα αποκάλυψαν πολλές άλλες πιθανές παραλλαγές κινδύνου και τα ευρήματά τους υποδηλώνουν ότι ένα ποσοστό της γενετικά προσδιορισμένης διακύμανσης οφείλεται σε κοινές παραλλαγές (δηλαδή, παραλλαγές με συχνότητα μεγαλύτερη από 5%), οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σε μικρό βαθμό (8-9). Τα σπάνια αλληλόμορφα κινδύνου (συχνότητα <1%) και οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο. Αυτά μπορεί να έχουν σχετικά ισχυρές επιπτώσεις σε άτομα ή σε μία μόνο οικογένεια, αλλά αντιπροσωπεύουν μόνο ένα μικρό ποσό της διακύμανσης στο συνολικό πληθυσμό. Τα νικοτινεργικά και γλουταμινεργικά συστήματα νευροδιαβίβασης και τα γονίδια που ρυθμίζουν τη νευρική ανάπτυξη και τη συναπτογένεση παίζουν επίσης ρόλο στην αιτιολογία της ΔΕΠΥ (10- 11). Επιπλέον, υπάρχουν γενετικά σύνδρομα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ, όπως σύνδρομο εύθραυστου X, σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11, οζώδης σκλήρυνση και σύνδρομο Williams (12).

#### 1.2.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ ΔΕΠΥ και διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων. Πρόκειται ως επί το πλείστον για προ- και περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου (μητρικό στρες, ενδομήτρια έκθεση σε κάπνισμα, χαμηλό βάρος γέννησης, προωρότητα), περιβαλλοντολογικές επιβαρυντικές ουσίες (οργανοφωσφορικά, πολυχλωριωμένα διφαινύλια, μόλυβδος), δυσχερείς κοινωνικές περιστάσεις (στερήσεις στην παιδική ηλικία, δυσλειτουργικό οικογενειακό περιβάλλον) και διαιτητικούς παράγοντες (12, 13). Ο αιτιώδης ρόλος των περισσότερων από αυτούς τους πιθανούς περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Οι μεταβλητές δεν κατανέμονται τυχαία στον πληθυσμό και οι παρατηρούμενες συσχετίσεις μπορεί να οφείλονται σε συγχυτικούς παράγοντες και μεροληψία κατά την επιλογή. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις, η ίδια η ΔΕΠΥ μπορεί να ευθύνεται για αυξημένη πιθανότητα επαφής με ορισμένες περιβαλλοντικές επιδράσεις (12).

Σε πολλαπλές έρευνες έχει διαπιστωθεί πως οι αρνητικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε μητέρα και παιδί μπορεί να είναι αιτιατό (αλλά όχι αιτία) των κλινικών εκδηλώσεων ΔΕΠΥ στην πρώιμη παιδική ηλικία. Μάλιστα, όσο χειρότερες είναι αυτές, τόσο



σημαντικότερο είναι το αποτύπωμα στη διαταραχή του παιδιού (14- 15). Οι συσχετίσεις της ΔΕΠΥ με την προγεννητική έκθεση σε στρες και κάπνισμα φαίνεται ότι οφείλονται μερικώς σε συγχυτικούς παράγοντες. Ωστόσο, η συσχέτιση της ΔΕΠΥ με άλλους παράγοντες που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο πιθανώς δεν ερμηνεύεται από συγχυτικές μεταβλητές. Βέβαια, οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στη συνολική διακύμανση (12, 15- 18). Αντιθέτως, έχει αποδειχθεί η αιτιώδης συνάφεια στερητικών καταστάσεων κατά τα πρώτα έτη ζωής (19- 20).

### 1.2.3. Νευροψυχολογία

Μελέτες έχουν δείξει διάφορες νευροψυχολογικές διαταραχές στον τομέα των εκτελεστικών λειτουργιών (ανασταλτικοί μηχανισμοί, μνήμη εργασίας, ικανότητα προγραμματισμού) και μη εκτελεστικών λειτουργιών (ρύθμιση ενεργοποίησης και διέγερσης, χρονική επεξεργασία, μνήμη, μεταβλητότητα χρόνου αντίδρασης) σε παιδιά με ΔΕΠΥ. Οι κινητήριες διαδικασίες και οι μαθησιακοί μηχανισμοί επηρεάζονται επίσης στη ΔΕΠΥ, π.χ. αποστροφή στις καθυστερημένες ανταμοιβές και στους μειωμένους ελέγχους συμπεριφοράς και τους μηχανισμούς επεξεργασίας σφαλμάτων. Ωστόσο, αυτές οι διαταραχές και το προφίλ τους δεν αφορούν ειδικά τη ΔΕΠΥ (21- 23). Καθώς εμφανίζουν μόνο μεσαία μεγέθη επίδρασης, υπάρχει σημαντική επικάλυψη με υγιή άτομα ελέγχου. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα συνηγορούν στο ότι δεν είναι ευδιάκριτο εάν οι σχετικές ανωμαλίες έχουν αιτιώδη συνάφεια ή θα πρέπει να θεωρηθούν ως επιφανόμενα των ανωτέρω μηχανισμών (21, 23- 25).

### 1.2.4. Διαρθρωτικές και λειτουργικές ανωμαλίες του εγκεφάλου

Σε άτομα με ΔΕΠΥ παρατηρείται μειωμένος όγκος του εγκεφάλου κατά 3– 5%, με τη φαιά ουσία να επηρεάζεται περισσότερο (26- 28). Πιο έντονη απώλεια όγκου, που σχετίζεται με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ, παρατηρείται στις προμετωπιαίες περιοχές, στα βασικά γάγγλια και στην παρεγκεφαλίδα (26- 27). Η ωρίμανση του φλοιού καθυστερεί, ιδιαίτερα στις προμετωπιαίες περιοχές (29). Αυτές οι ανωμαλίες εξελίσσονται σε διαφορετικό βαθμό στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Η επιμονή των συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ στην ενηλικίωση συσχετίζεται με την παραμονή αυτών των νευροανατομικών ανωμαλιών (30). Η λειτουργική απεικόνιση αποκαλύπτει μειωμένη ενεργοποίηση στις προμετωπιαίες φλοιώδεις

περιοχές, στον φλοιό του προσαγωγίου και σε δομές του βρεγματικού λοβού και της παρεγκεφαλίδας (26, 29, 31- 33).

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ΔΕΠΥ δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί επαρκώς. Με βάση τα διαθέσιμα ευρήματα, θεωρείται ότι η αιτιοπαθογένεια είναι αποτέλεσμα συσχέτισης διαφορετικών παραγόντων. Οι γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου αλληλεπιδρούν με πολύπλοκους τρόπους για να επηρεάσουν τη δομική και λειτουργική ανάπτυξη του εγκεφάλου και παίζουν σημαντικό ρόλο στον υψηλό βαθμό αιτιολογικής ετερογένειας της νόσου. Κάθε μεμονωμένος παράγοντας αντιπροσωπεύει μόνο ένα μικρό μέρος της διακύμανσης μεταξύ των ασθενών, δηλαδή, ο καθένας σχετίζεται μόνο με ένα μικρό ποσοστό της κλινικής εικόνας ή παρουσιάζει ασθενές αποτέλεσμα. Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν προσδιοριστεί δεν αφορούν αποκλειστικά στη ΔΕΠΥ. Αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο άλλων ψυχικών ασθενειών και την έκταση των υποκλινικών συμπτωμάτων ΔΕΠΥ σε υγιή άτομα, χωρίς την κλινική εικόνα της διαταραχής. Η πολυπαραγοντική αιτιολογία της αντιστοιχεί στο ετερογενές γενικό προφίλ των εγκεφαλικών δομικών ανωμαλιών και των λειτουργικών νευροψυχολογικών και ψυχοπαθολογικών διαταραχών (12).

### 1.3. Επιδημιολογία

Η ΔΕΠΥ αποτελεί μια από τις κύριες νευροαναπτυξιακές διαταραχές στην παιδική ηλικία, αφού το 5 % των παιδιών πάσχει από αυτή (37). Οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στην πρώιμη παιδική ηλικία και παραμένουν με άλλοτε άλλη βαρύτητα και στην ενήλικη ζωή, όπου το 2,5 % έχουν ΔΕΠΥ (37). Η νόσος εντοπίζεται με αναλογία 1,6-2:1 σε άνδρες- γυναίκες ανάλογα με την ηλικία (37). Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι στα θήλεα είναι συχνότερα τα προβλήματα γνωστικού- μαθησιακού τύπου και σπανιότερες οι υπερκινητικές εκδηλώσεις (35).

### 1.4. Επιπτώσεις της ΔΕΠΥ

Η ΔΕΠΥ έχει σοβαρό αντίκτυπο στη ζωή των παιδιών. Τα άτομα με ΔΕΠΥ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για χαμηλή σχολική επίδοση και μερικές φορές συνυπάρχουν αναπτυξιακά προβλήματα, όπως δυσκολίες στην ανάπτυξη της ομιλίας ή στην ανάγνωση και την γραφή. Συχνά, παρουσιάζουν προβλήματα στις διαπροσωπικές

σχέσεις με τους συνομηλίκους και το οικογενειακό τους περιβάλλον, τείνοντας να συμπεριφέρονται προκλητικά, ακόμη και επιθετικά. Οι έφηβοι με ΔΕΠΥ είναι πιο πιθανό να ακολουθούν συμπεριφορές υψηλού κινδύνου, όπως κάπνισμα, χρήση ουσιών ή να υφίστανται τραυματισμούς και τροχαία ατυχήματα. Αυτά τα παιδιά ενδέχεται να εμφανίζουν συναισθηματικές δυσκολίες, για παράδειγμα κατάθλιψη, διαταραχές άγχους, τάσεις αυτοκτονίας (34).

Ενήλικες που πάσχουν από ΔΕΠΥ συνήθως αντιμετωπίζουν προβλήματα στις διαπροσωπικές σχέσεις ή στον εργασιακό τους χώρο. Αποφεύγουν να αναλάβουν ευθύνες, να θέσουν στόχους και να διεκπεραιώσουν όσα τους ανατίθενται (36). Ειδικότερα, όσοι υπήρξαν υπερκινητικοί και παρορμητικοί στην παιδική τους ηλικία τείνουν να δρουν απερίσκεπτα και ως ενήλικες.

#### 1.5. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΔΕΠΥ πρέπει να τίθεται από ειδικούς οι οποίοι είναι εξειδικευμένοι στη διαταραχή. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ιατροί (ψυχίατροι ή ψυχοθεραπευτές) που ειδικεύονται στη θεραπεία παιδιών και εφήβων (34).

Η αρχική διαγνωστική προσπέλαση περιλαμβάνει διεξοδική συζήτηση τόσο με το παιδί όσο και με τους γονείς- κηδεμόνες. Ακολουθεί φυσική εξέταση του παιδιού, ώστε να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες της προβληματικής του συμπεριφοράς. Προβλήματα ύπνου, όρασης ή ακοής ή διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας μπορούν επίσης να ευθύνονται για μειωμένη συγκέντρωση, μαθησιακές δυσκολίες ή υπερκινητικότητα. Επιπλέον, ο επαγγελματίας υγείας οφείλει να αποκλείσει άλλες ψυχικές διαταραχές ως πιθανές αιτίες αυτής της συμπεριφοράς και να διαγνώσει τυχόν συννοσηρότητες.

Ο γιατρός κάνει διάγνωση απευθυνόμενος στους γονείς χρησιμοποιώντας ερωτήσεις όπως:

- Είναι το παιδί ξεχασιάρικο, αποσπάται εύκολα η προσοχή του;
- Είναι υπερδραστήριο, διακόπτει τους άλλους ή θυμώνει πολύ αναίτια;
- Η συμπεριφορά αυτή παρουσιάζεται και στο σχολικό περιβάλλον και στην οικία;

- Πόσο χρονικό διάστημα παρατηρείται αυτό το είδος συμπεριφοράς στο παιδί σας;
- Ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του σχολείου; Είναι δυσχερές για το παιδί να έχει φιλικές σχέσεις λόγω της συμπεριφοράς του και δυσαρεστείται εξαιτίας αυτού;

Η διάγνωση πρέπει να γίνεται βάσει σαφών κριτηρίων, μετά από την κλινική παρατήρηση και τη χρήση κατάλληλων ψυχομετρικών ερωτηματολογίων. Οι εκπαιδευτικοί ίσως κληθούν να δώσουν πληροφορίες για τη δραστηριότητα του παιδιού στο σχολείο, τόσο από άποψη μαθησιακή όσο και από την αλληλεπίδραση με τους συμμαθητές του (34).

Σύμφωνα με την τελευταία έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-V) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΔΕΠΥ είναι τα παρακάτω (37):

#### **Απροσεξία/ Ελλειμματική Προσοχή:**

- Συχνά δεν επικεντρώνει την προσοχή του σε λεπτομέρειες κατά την εκτέλεση εργασιών που του ανατίθενται
- Δυσκολεύεται να παραμείνει προσηλωμένο σε δραστηριότητες ή παιχνίδια
- Συχνά δημιουργεί την εντύπωση ότι δεν προσέχει όταν κάποιος του απευθύνεται
- Βρίσκεται σε δυσχερή θέση όταν καλείται να ακολουθήσει οδηγίες
- Εμφανίζει δυσκολία στην οργάνωση σχολικών εργασιών
- Συχνά διστάζει να αναλάβει ή να συμμετέχει σε εργασίες που απαιτούν αυξημένο πνευματικό έργο για μεγάλο χρονικό διάστημα
- Απεμπολεί αντικείμενα κατά τη διάρκεια εργασιών
- Είναι σύννηθες η προσοχή του να αποσπάται από εξωτερικά ερεθίσματα
- Δε θυμάται να επιτελέσει καθημερινές δραστηριότητές του

#### **Υπερκινητικότητα/ Παρορμητικότητα:**

- Συχνά κινεί τα άκρα του χωρίς λόγο ή δεν παραμένει ακίνητο σε κάθισμα

- Εγείρεται σε περιστάσεις που οφείλει να παραμείνει στη θέση του π.χ σε ακαδημαϊκό περιβάλλον
- Αναπτύσσει έντονη δραστηριότητα σε καταστάσεις που δεν είναι πρόπον παραβιάζοντας κανόνες
- Αδυνατεί να συμμετέχει σε δραστηριότητες χωρίς να προξενεί θόρυβο
- Βρίσκεται σε διαρκή ετοιμότητα
- Ομιλεί ακατάπαυστα
- Είναι σύνηθες να δίνει απάντηση πριν την ολοκλήρωση της ερώτησης
- Δεν περιμένει τη σειρά του και δε σέβεται τους άλλους
- Συχνά παρεμβαίνει ενώ ο λόγος έχει δοθεί σε κάποιον άλλο

**Επιπρόσθετα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για τη διάγνωση της ΔΕΠΥ:**

- Για παιδιά ηλικίας έως 16 ετών: Έξι (ή περισσότερα) από τα παραπάνω συμπτώματα εκδηλώνονται για τουλάχιστον έξι μήνες σε βαθμό που δε συμβαδίζει με το αναμενόμενο για την ηλικία αναπτυξιακό επίπεδο του παιδιού και επηρεάζει αρνητικά τις δραστηριότητές του. Για άτομα άνω των 17 ετών, τουλάχιστον πέντε από τα ανωτέρω συμπτώματα είναι απαραίτητα.
- Παρατηρούνται πριν την ηλικία των 12 ετών
- Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε δύο ή περισσότερα πλαίσια (π.χ. σχολικό περιβάλλον, οικία, εργασιακός χώρος, κτλ)
- Είναι ξεκάθαρο ότι τα συμπτώματα αποτελούν ανασταλτικό παράγοντα στην ευόδωση της κοινωνικής και ακαδημαϊκής λειτουργικότητας του ατόμου
- Δε συνίστανται αποκλειστικά σε εναντιωματική συμπεριφορά, αποτυχία κατανόησης των κανόνων ή δεν ερμηνεύονται στα πλαίσια άλλης ψυχικής διαταραχής (π.χ. αγχώδη ή ψυχωτική συνδρομή, διαταραχή της διάθεσης κτλ)

Σύμφωνα με τα κριτήρια κατά DSM-V ορίζονται 3 υπότυποι ΔΕΠΥ(13, 37):

1. υπότυπος έλλειψης προσοχής
2. υπερκινητικός/ παρορμητικός και
3. συνδυασμένος υπότυπος

## 1.6. Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας εστιάζει στην ενημέρωση των γονέων καθώς και του σχολείου με οδηγίες για τη σωστή καθοδήγηση και αντιμετώπιση του παιδιού σε όλα τα επίπεδα (γνωστικό, κοινωνικοποίησης κλπ.). Περιλαμβάνει μη φαρμακευτικά, φαρμακευτικά μέτρα ή συνδυασμό αυτών. Σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας, ο επαγγελματίας υγείας στοχεύει στην τροποποίηση του οικογενειακού και ακαδημαϊκού πλαισίου ώστε να είναι σταθερό, οριοθετημένο και με επιβράβευση του παιδιού στις θετικές ενέργειές του, ατομικές ή ομαδικές. Στους εφήβους, η ψυχοθεραπεία είναι μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης, με καλά αποτελέσματα. Η τήρηση προγράμματος ύπνου έχει επικουρικό ρόλο (38).

Όσον αφορά στην φαρμακευτική αγωγή, η έναρξή της εξαρτάται από παραμέτρους όπως η ηλικία του παιδιού, η σοβαρότητα της ΔΕΠΥ και αν έχει προηγηθεί προσπάθεια συμπεριφορικής θεραπείας. Τα φάρμακα που χορηγούνται είναι διεγερτικά (αμφεταμίνες, μεθυλφαινιδάτη) και μη διεγερτικά (ατομοξετίνη). Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία συνιστά την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σε παιδιά άνω των έξι ετών ταυτόχρονα με την έναρξη ειδικής αγωγής, ενώ προτείνει φαρμακευτική αγωγή και σε παιδιά κάτω των τεσσάρων ετών σε μη ικανοποιητικά αποτελέσματα των λοιπών παρεμβάσεων (34).

## 2. Μικροβίωμα εντέρου

Η ανθρώπινη γαστρεντερική οδός αντιπροσωπεύει μία από τις μεγαλύτερες εστίες αλληλεπίδρασης (με επιφάνεια 250- 400 m<sup>2</sup>) μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων και ανθρώπινου σώματος. Στη διάρκεια ζωής ενός ατόμου, περίπου 60 τόνοι τροφής περνούν από την γαστρεντερική οδό (39). Το σύνολο των μικροοργανισμών (βακτηριδίων, αρχαίων και ευκαρυωτικών) που αποικίζουν το ανθρώπινο γαστρεντερικό σύστημα ορίζεται ως εντερικό μικροβίωμα. Ο αριθμός αυτών των μικροοργανισμών είχε εκτιμηθεί ότι υπερβαίνει τα 100 δισεκατομμύρια, είναι δηλαδή 10 φορές περισσότερα από τον αριθμό των ανθρώπινων κυττάρων (40, 42). Ωστόσο, σύμφωνα με πρόσφατα αναθεωρημένη εκτίμηση υποστηρίζεται ότι η προαναφερθείσα αναλογία είναι στην πραγματικότητα πιο κοντά στο 1:1 (43). Το αποτέλεσμα είναι ότι ανάμεσα στη μικροβιακή κοινότητα του εντέρου και τον ανθρώπινο οργανισμό έχει αναπτυχθεί μια πολύπλοκη και αμοιβαίως επωφελής σχέση (41- 42, 44).

Το μικροβίωμα φυσιολογικά έχει πολλές συνέργειες στο ανθρώπινο σώμα, διαδραματίζοντας ρόλο σε διαδικασίες όπως η ενίσχυση της ακεραιότητας του εντέρου, η διαμόρφωση του εντερικού επιθηλίου (45), η παραγωγή μεταβολικών ουσιών (46), η προστασία από παθογόνα (47) και η ρύθμιση των ανοσιακών μηχανισμών (48). Ωστόσο, όταν διαταράσσεται η ομοιότητα, προκύπτουν μεταβολές στην εντερική μικροβιακή σύσταση, κατάσταση γνωστή ως δυσβίωση (49).

### 2.1. Σύνθεση και δομή του ανθρώπινου μικροβιώματος της γαστρεντερικής οδού

Μέχρι πριν από κάποια χρόνια, οι περισσότερες γνώσεις σχετικά με το μικροβίωμα στο έντερο ενήλικων ανθρώπων προέρχονταν από μεθόδους καλλιέργειας (51). Πρόσφατα, οι δυνατότητές μας να καταγράφουμε την ποικιλία των μικροβίων του εντέρου έχουν βελτιωθεί σε μεγάλο βαθμό, λόγω της χρήσης διαφορετικών από την απλή καλλιέργεια προσεγγίσεων, που εξασφαλίζουν υψηλότερη αποτελεσματικότητα και μικρότερο κόστος. Η αλληλούχιση του βακτηριακού γονιδίου 16S ριβοσωματικού RNA (rRNA) είναι η ολοένα και περισσότερο χρησιμοποιούμενη εξέταση (51- 53), καθώς αυτό το γονίδιο υπάρχει σε όλα τα βακτήρια και τα αρχαία και περιέχει εννέα εξαιρετικά μεταβλητές περιοχές (V1 – V9), που επιτρέπουν την εύκολη διάκριση των ειδών. Σε μια πρόωμη μελέτη που χρησιμοποιεί τη μέθοδο της αλληλούχισης, επισημάνθηκε μεγάλη ευαισθησία αυτής της μεθόδου, καθώς το 76% των αλληλουχιών rRNA που

ελήφθησαν από ένα δείγμα κοπράνων ενήλικου άντρα ανήκει σε νέα και μη χαρακτηρισμένα είδη (54). Πρόσφατα, η εστίαση της αλληλουχίας στο 16S rRNA έχει μετατοπιστεί στην ανάλυση μικρότερων υποπεριοχών του γονιδίου σε μεγαλύτερο βάθος (53). Ωστόσο, η χρήση μικρότερων μηκών ανάγνωσης μπορεί να προκαλέσει σφάλματα (52). Πιο αξιόπιστες εκτιμήσεις της σύνθεσης και της ποικιλομορφίας των μικροβίων μπορεί να παρέχονται από μεταγονιδιωματική ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος, λόγω της υψηλότερης ανάλυσης και ευαισθησίας αυτών των τεχνικών (52). Τα συνδυασμένα δεδομένα από το MetaHit και το Human Microbiome Project έχουν παράσχει την πιο ολοκληρωμένη εικόνα του ανθρώπινου μικροβιακού προφίλ μέχρι σήμερα (55- 56).

Τα συγκεντρωμένα δεδομένα από μελέτες (55- 56) εντόπισαν 2172 είδη που απομονώθηκαν από ανθρώπους, ταξινομημένα σε 12 διαφορετικά φύλα, εκ των οποίων το 93,5% ανήκει στα Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria και Bacteroidetes. Τρία από τα 12 ταυτοποιημένα φύλα περιείχαν μόνο ένα είδος που απομονώθηκε σε ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένου ενός εντερικού είδους, το *Akkermansia muciniphila*, το μόνο γνωστό εκπρόσωπο του φύλου Verrucomicrobia. Στους ανθρώπους, 386 από τα αναγνωρισμένα είδη είναι αυστηρά αναερόβια και ως εκ τούτου γενικά θα βρεθούν σε περιοχές του βλεννογόνου, όπως η στοματική κοιλότητα και η γαστρεντερική οδός (55).

Εκτός από την απομόνωση μικροβίων, για τον έλεγχο του μικροβιώματος του εντέρου εξετάζεται και η ποικιλομορφία ενός ή περισσότερων δειγμάτων. Ο όρος αποικιομορφία (alpha- diversity) αναφέρεται στον αριθμό και στην αναλογία των πληθυσμών των διαφορετικών μικροοργανισμών σε ένα δείγμα. Για τον προσδιορισμό του αριθμού των μικροβίων, χρησιμοποιούνται οι δείκτες ACE και Chao1. Οι δείκτες Shannon και Simpson προσδιορίζουν την πληθώρα και την αναλογία των ειδών στο εξεταζόμενο δείγμα (57). Η β- ποικιλομορφία (beta- diversity) περιγράφει την διαφοροποίηση των ειδών των μικροοργανισμών ανάμεσα σε διαφορετικά εργαστηριακά δείγματα (57).

Άλλη ταξινόμηση των μικροβίων του εντέρου γίνεται με βάση τη Gram χρώση. Σύμφωνα με αυτήν, τα βακτήρια κατατάσσονται σε Gram θετικά και Gram αρνητικά, ανάλογα με την ικανότητα του κυτταρικού τους τοιχώματος να συγκρατεί ή όχι την χρωστική μετά από επεξεργασία με αλκοόλη (58).



## 2.2. Ανάπτυξη του μικροβιώματος του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα

Γενικά, θεωρείται ότι η ανάπτυξη των μικροβίων ξεκινά από τη γέννηση, αν και σε ολιγάριθμες μελέτες ανιχνεύθηκαν μικρόβια στον πλακούντα (61- 62). Στην πορεία της ζωής ενός ανθρώπου, ο γαστρεντερικός σωλήνας αποικίζεται ταχέως, με καταστάσεις όπως ασθένειες, χρήση αντιβιοτικών και μεταβολές στη διατροφή να προκαλούν χαοτικές αλλαγές στο μικροβίωμα (62- 63, 118). Στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης, το μικροβίωμα είναι γενικά χαμηλής ποικιλομορφίας και κυριαρχείται από δύο κύρια φύλα, τα Actinobacteria και τα Proteobacteria (62). Με την εισαγωγή στερεών τροφών στους 4- 6 μήνες και μέχρι τους 24 μήνες, ζωής του παιδιού, αυξάνονται στελέχη των οικογενειών Ruminococcaceae και Lachnospiraceae, που ανήκουν στο φύλο Firmicutes (59). Κατά τη διάρκεια των πρώτου έτους ζωής, η μικροβιακή ποικιλομορφία αυξάνεται και η σύνθεση του μικροβιώματος συγκλίνει προς ένα ξεχωριστό μικροβιακό προφίλ (70). Σε ηλικία περίπου 3- 5 ετών, η σύνθεση και η ποικιλομορφία του μικροβιώματος του νηπίου μοιάζουν με εκείνες του μικροβιώματος των ενηλίκων (62). Στα παιδιά άνω των 3 ετών, κυριαρχούν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% οι συνομοταξίες Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria και Proteobacteria (83, εικόνα 1). Σε επίπεδο οικογένειας, ανευρίσκονται κυρίως βακτήρια των Lachnospiraceae, Bacteroidaceae, Ruminococcaceae, Prevotellaceae και Bifidobacteriaceae. Όταν το μικροβίωμα εξετάζεται ως προς βακτηριακά είδη, στο μεγαλύτερο ποσοστό εντοπίζονται εκείνα των Bacteroides, Prevotella, Faecalibacterium και Bifidobacterium (59).

Στους ενήλικες, όσον αφορά στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος σε επίπεδο φύλου, κυρίαρχα είναι τα Firmicutes και Bacteroidetes. Σε μικρότερο βαθμό ανιχνεύονται Actinobacteria, Proteobacteria και Fusobacteria. Γένη που ανήκουν στη συνομοταξία Firmicutes είναι τα Clostridium, Lactobacillus, Enterococcus και Ruminococcus, με το πρώτο να είναι το κυρίαρχο. Στο φύλο Bacteroidetes τα κύρια γένη είναι τα Bacteroides και Prevotella, ενώ το βασικό γένος των Actinobacteria είναι το Bifidobacterium (91, εικόνα 2). Αν και στην ενηλικίωση, η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου είναι σχετικά σταθερή, δύναται να υποστεί διαταραχές από διάφορα συμβάντα της ζωής (71). Σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, η μικροβιακή σύσταση διαφοροποιείται, με αυξημένη παρουσία φύλων Bacteroidetes και Clostridium κλάσης IV, σε αντίθεση με νεότερες ηλικίες όπου το σύμπλεγμα XIVa είναι πιο διαδεδομένο (72). Αντίθετα, μια ξεχωριστή μελέτη παρατήρησε ότι το

μικροβίωμα νεαρών και ηλικιωμένων ήταν σχετικά συγκρίσιμα, ενώ η ποικιλομορφία του μικροβιώματος σε υπερήλικα άτομα μειώθηκε σημαντικά (73). Το μικροβίωμα των υπερηλικών παρουσίαζε επίσης διαφορές για συγκεκριμένες ομάδες, όπως αύξηση των προαιρετικά αναερόβιων (π.χ. *Escherichia coli*) και αναδιάταξη των αναλογιών των μικροβίων που παράγουν βουτυρικό οξύ (π.χ. μείωση του *Faecalibacterium prausnitzii*) (73). Σε ηλικιωμένους πληθυσμούς, έχει εντοπιστεί μια σημαντική σχέση μεταξύ της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος και των συνθηκών διαβίωσης, όπως η διαμονή στην κοινότητα ή σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας (74). Συνολικά, η ικανότητα των μικροβίων να πραγματοποιούν μεταβολικές διεργασίες όπως η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (Short-Chain Fatty Acid, SCFA) μειώνεται στους ηλικιωμένους, ενώ η πρωτεολυτική δραστηριότητα αυξάνεται (75). Δεδομένων των αυξανόμενων στοιχείων για το ρόλο των SCFAs ως βασικών μεταβολικών και ανοσοποιητικών μεσολαβητών, η μείωση των SCFAs μπορεί να τροφοδοτήσει τη διαδικασία της φλεγμονής στο έντερο των ηλικιωμένων ατόμων, που σχετίζεται με τη γήρανση (76). Το εντερικό μικροβίωμα κάθε ανθρώπου εμφανίζει διαφορετική σύσταση. Όμως, η πολυδιάστατη ανάλυση 39 δειγμάτων από διάφορες εθνικότητες αποκάλυψε την παρουσία τριών εντεροτύπων: *Bacteroides*, *Prevotella* και *Ruminococcus* (60).

### 2.3. Βιογεωγραφία του ανθρώπινου μικροβιώματος στη γαστρεντερική οδό

Η σύνθεση των μικροβίων στη γαστρεντερική οδό αντανακλά τις φυσιολογικές ιδιότητες σε μια δεδομένη περιοχή και στρωματοποιείται τόσο σε εγκάρσιο όσο και σε διαμήκη άξονα (77). Ο αριθμός και η σύσταση των μικροβίων επηρεάζονται από χημικές, διατροφικές και ανοσολογικές καταστάσεις κατά μήκος του εντέρου. Φυσιολογικά, στο λεπτό έντερο, υπάρχει όξινο περιβάλλον, ενώ ο χρόνος διέλευσης της τροφής είναι σύντομος (78). Αυτές οι ιδιότητες καθιστούν δυσχερή την ανάπτυξη βακτηρίων, έτσι ώστε μόνο τα ταχέως αναπτυσσόμενα, προαιρετικά αναερόβια βακτήρια ανθεκτικά στα παραπάνω και με ικανότητα προσκόλλησης να επιβιώνουν (78). Σε πρόσφατη έρευνα, η μικροβιακή κοινότητα του λεπτού εντέρου κυριαρχείται σε μεγάλο βαθμό από τα *Lactobacillaceae*, *Clostridium*, *Staphylococcus* και *Bacteroides* (79).

Αντίθετα, το παχύ έντερο υποστηρίζει μια πυκνή και ποικίλη κοινότητα βακτηριδίων, κυρίως αναερόβια με την ικανότητα να χρησιμοποιούν πολύπλοκους υδατάνθρακες που δεν έχουν διασπαστεί στο λεπτό έντερο. Στο παχύ έντερο έχει βρεθεί ότι κυριαρχούν τα Prevotellaceae, Lachnospiraceae και Rikenellaceae (78,132).

Σε αντίθεση με τη διαφορετική σύνθεση μικροβίων μεταξύ των διαφόρων οργάνων του γαστρεντερικού συστήματος, το μικροβίωμα διαφορετικών περιοχών του βλεννογόνου του παχέος εντέρου εντός του ίδιου ατόμου διατηρείται χωρικά ως προς τη σύνθεση και την ποικιλομορφία (80- 81). Αυτό το χαρακτηριστικό είναι εμφανές ακόμη και σε περιόδους εντοπισμένης φλεγμονής (81). Από την άλλη πλευρά, οι συνθέσεις κοπράνων/ αυλού και βλεννογόνου είναι σημαντικά διαφορετικές (80- 81). Για παράδειγμα, η αφθονία των *Bacteroides* φαίνεται να είναι υψηλότερη στα δείγματα κοπράνων/ αυλού από ότι στο βλεννογόνο (80). Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν την ανάγκη προσεκτικής εξέτασης κατά την επιλογή μιας μεθόδου δειγματοληψίας κατά την ανάλυση της σύνθεσης του μικροβιώματος.

#### 2.4. Παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα

Για να κατανοηθεί η σύνδεση του μικροβιώματος με μια συγκεκριμένη ιατρική κατάσταση, πρέπει πρώτα να γίνουν κατανοητοί οι παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεσή του. Οι παράγοντες που έχουν αναγνωριστεί ότι επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος είναι η γενετική, ο τρόπος τοκετού, η διατροφή, φάρμακα και ο τρόπος ζωής (87).

##### 2.4.1. Γενετική και τρόπος τοκετού

Η σύνθεση του ανθρώπινου μικροβιώματος είναι μοναδική σε κάθε άτομο και οι διαφορές μεταξύ των ανθρώπων είναι μεγάλες σε σύγκριση με τις τυπικές βιοχημικές διαφορές εντός ενός ατόμου με την πάροδο του χρόνου (88- 89). Τα μονοζυγωτικά δίδυμα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ομοιότητα μεταξύ τους στη μικροβιακή σύνθεση και δομή από ότι τα διζυγωτικά δίδυμα (90). Οι πρώτες μελέτες έδειξαν ότι στα μονοζυγωτικά δίδυμα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ομοιότητα από την άποψη του συνολικού μικροβιώματος του εντέρου (όπως το *Christensenella*) συγκριτικά με τα διζυγωτικά δίδυμα (90).

Η μεγάλη πλειοψηφία του αποικισμού μικροβίων εμφανίζεται στα πρώτα χρόνια της ζωής (94- 95). Κατά τη γέννηση και λίγο μετά, τα νεογνά εκτίθενται σε μητρικά και περιβαλλοντικά μικρόβια που ξεκινούν τη δημιουργία μικροβιώματος στο έντερο (96). Ο τρόπος τοκετού φαίνεται επίσης να επηρεάζει τη σύνθεση των μικροβίων, με το μικροβίωμα των βρεφών που γεννιούνται κολπικά να περιέχουν μεγάλη αφθονία γαλακτοβακίλλων κατά τις πρώτες ημέρες, αντανακλώντας το υψηλό φορτίο γαλακτοβακίλλων στην κολπική χλωρίδα (64- 65). Αντίθετα, σε βρέφη που γεννιούνται με καισαρική τομή παρατηρείται καθυστέρηση στον αποικισμό τους με βακτήρια του γένους *Bacteroides*, ενώ στην ηλικία των 7 ετών αποικίζονται από προαιρετικά αναερόβια είδη, όπως *Clostridium* (66- 67). Ενώ στο 72% των νεογνών που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό τα μικρόβια στα κόπρανά τους μοιάζουν με εκείνα των κοπράνων των μητέρων τους, σε μωρά που γεννιούνται με καισαρική τομή, το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 41% (68). Εντός του πρώτου έτους της ζωής, εκτιμάται ότι  $10^{13}$  έως  $10^{14}$  μικρόβια/ ml που περιλαμβάνουν 500- 1000 είδη αποικίζουν τη γαστρεντερική οδό (97). Στη νηπιακή ηλικία, το μικροβίωμα του εντέρου καταλήγει σε σταθερή μορφή και αποτελεί μια δια βίου υπογραφή σε υγιή άτομα (98). Όμως, μπορεί να μεταβληθεί μετά από την επίδραση περιβαλλοντικών ερεθισμάτων (167).

#### 2.4.2. Διατροφή

Έχουν γίνει εκτενείς μελέτες για τη σχέση διατροφής και μικροβιώματος του εντέρου (116). Η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών είναι μια ιδανική ευκαιρία για χαμηλού κινδύνου και παράλληλα πολιτισμικά και ψυχολογικά αποδεκτή παρέμβαση για αλλαγή του μικροβιώματος. Επομένως, αυτή η περιοχή της έρευνας θα μπορούσε να αποδώσει νέες θεραπευτικές στρατηγικές μέσω στοχευμένων διατροφικών παρεμβάσεων στην περίπτωση που αποδειχθεί ότι διαταραχές σε μικροβίωμα εντέρου παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία ορισμένων ασθενειών. Τα μέχρι σήμερα στοιχεία δείχνουν ότι οι σταθερές διατροφικές συνήθειες έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου (117). Όμως, μια αρκετά ακραία βραχυπρόθεσμη διατροφική αλλαγή μπορεί να κάνει μικροβιώματα διαφορετικών ατόμων να παρουσιάζουν ομοιότητες μεταξύ τους εντός λίγων μόνο ημερών (107). Επιπλέον, οι επιδράσεις του ίδιου διαιτητικού συστατικού στις μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα μπορεί να ποικίλλουν σε διαφορετικούς ανθρώπους, αποτέλεσμα που εν μέρει προκαλείται από το μικροβίωμα (104). Το μικροβίωμα είναι ένα ζωντανό οικοσύστημα

και συνεπώς υφίστανται διακυμάνσεις στο ρυθμό ανάπτυξης και επιβίωσης καθενός από τα συστατικά του. Για παράδειγμα, οι αλλαγές στη διατροφή μπορούν να επιδράσουν σε μεγάλο βαθμό στη διάρθρωση της εντερικής μικροβιακής κοινότητας (107- 108). Θεωρείται ότι το αρχικό μικροβίωμα και η δομή του επανέρχονται, όταν αρθούν οι συνθήκες που οδήγησαν στις μεταβολές του. Ο χρόνος διέλευσης της τροφής μέσω του εντέρου επηρεάζει επίσης τους τύπους μικροβίων που μπορούν να πολλαπλασιαστούν εντός του. Ένας γρήγορος χρόνος διέλευσης οδηγεί σε αποικισμό μικροοργανισμών με λειτουργίες που σχετίζονται με ταχεία διαίρεση κυττάρων (110- 111).

#### 2.4.3. Φάρμακα

Η επίδραση των αντιβιοτικών σε μικροβιώματα αναμένεται να είναι μεγάλη σε σύγκριση με άλλους παράγοντες. Έχουν διεξαχθεί προκαταρκτικές μελέτες για τον προσδιορισμό της επίδρασής τους (85, 118 εικόνα 3). Το μικροβίωμα του εντέρου σε ενήλικες φαίνεται να μην είναι ανθεκτικό στην επαναλαμβανόμενη χορήγηση αντιβιοτικών (119). Παρατηρείται ότι το ίδιο αντιβιοτικό επηρεάζει συγκεκριμένα μικρόβια (120), πιθανώς λόγω διαφορετικών φάσεων ανάπτυξης, μεταβολικών καταστάσεων ή συνολικού μικροβιακού δικτύου στο οποίο βρίσκονται οι μικροοργανισμοί. Ένας ιδιαίτερα ενδιαφέρων τομέας της έρευνας είναι οι αυξανόμενες ενδείξεις ότι η χρήση αντιβιοτικών στην πρώιμη ζωή έχει επίδραση στη μικροβιακή κοινότητα του εντέρου και πιθανόν συντελεί σε μεταγενέστερη ανάπτυξη παχυσαρκίας (121), άσθματος, φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και άλλων διαταραχών. Σύμφωνα με έρευνα (122), η χρήση PPIs (αναστολέων αντλίας πρωτονίων) μπορεί να προκαλέσει υπερανάπτυξη μικροβίων του γαστρεντερικού.

#### 2.4.4. Τρόπος ζωής

Εκτιμάται ότι ο τρόπος ζωής είναι παράγοντας που επηρεάζει τη σύσταση του μικροβιώματος. Η άσκηση φαίνεται να τροποποιεί τη δομή του μέσω της μείωσης της φλεγμονής, με λεπτές αλλαγές στη σύνθεση της μικροβιακής κοινότητας να συσχετίζονται με αλλαγές στα προφίλ κυτοκινών (125). Η στέρηση ύπνου συσχετίζεται με αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου, με μεγαλύτερη αναλογία Firmicutes προς Bacteroidetes και αυξημένη αφθονία Coriobacteriaceae και

Erysipelotrichaceae (126). Λόγω του ψυχολογικού στρες αυξάνεται η διαπερατότητα του εντέρου και παρατηρούνται μεταβολές των Bacteroides και των Actinobacteria, με αντίστοιχες αλλαγές στις συγκεντρώσεις μεταβολιτών και φλεγμονωδών δεικτών (127). Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι και άλλα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής συσχετίζονται με αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος. Μετά τη διακοπή καπνίσματος, έχει παρατηρηθεί αύξηση των βακτηρίων των συνομοταξιών Firmicutes και Actinobacteria και μείωση εκείνων των Bacteroidetes (128, 129). Σε αλκοολικούς, υπάρχει μειωμένο ποσοστό Bacteroidaceae (130). Επιπλέον, σε μια μικρή μελέτη, στελέχη της οικογένειας Peptostreptococcaceae ανευρέθησαν μειωμένα σε βρέφη που συμβίωναν με κατοικίδια ζώα σε σύγκριση με αυτά που δεν είχαν επαφές με κατοικίδιο (131).

## 2.5. Ο ρόλος των μικροοργανισμών του γαστρεντερικού σωλήνα στην υγεία

Λόγω της παραγωγής μεταβολικών ουσιών, τα μικρόβια του εντέρου παρέχουν μια σειρά ευεργετικών ιδιοτήτων στον οργανισμό. Μερικές από τις πιο σημαντικές λειτουργίες τους συνίστανται στη συντήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, στην παροχή θρεπτικών ουσιών όπως βιταμίνες και στην προστασία από παθογόνα. Επιπλέον, η συνέργεια μεταξύ μικροβιακής κοινότητας και ανοσοποιητικών λειτουργιών του εντερικού βλεννογόνου είναι ζωτικής σημασίας για τη συνολική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού (132, 133).

Τα μικρόβια του εντέρου παράγουν ένζυμα για τη διάσπαση υδατανθράκων, με αποτέλεσμα την παραγωγή μεταβολιτών όπως τα SCFAs (82, 132). Τρία κυρίαρχα SCFAs, το προπιονικό, το βουτυρικό και το οξικό, βρίσκονται συνήθως σε αναλογία 1:1:3 στον γαστρεντερικό σωλήνα (134). Αυτά απορροφώνται ταχέως από επιθηλιακά κύτταρα της γαστρεντερικής οδού και εμπλέκονται στη ρύθμιση διεργασιών όπως η έκφραση γονιδίων, η χημειοταξία, η διαφοροποίηση, ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση (135, εικόνα 4).

Το οξικό παράγεται από τα περισσότερα αναερόβια του εντέρου, ενώ το προπιονικό και το βουτυρικό παράγονται από διαφορετικά υποσύνολα βακτηρίων ακολουθώντας διακριτές μοριακές οδούς (136). Το βουτυρικό παράγεται από υδατάνθρακες μέσω γλυκόλυσης και ακετοακετυλο-CoA, ενώ δύο οδοί, οι οδοί σουκινικού και

προπανοδιόλης, είναι γνωστές για το σχηματισμό προπιονικού, ανάλογα με τη φύση του σακχάρου (136).

Στο ανθρώπινο έντερο, το προπιονικό παράγεται κυρίως από Bacteroidetes, ενώ η παραγωγή βουτυρικού γίνεται κυρίως από Firmicutes (136- 137). Για παράδειγμα, η ζύμωση αμύλου από εξειδικευμένα Actinobacteria και Firmicutes, π.χ. το *Eubacterium rectale* ή το *E. hallii*, πιστεύεται ότι συμβάλλουν σημαντικά στην παραγωγή βουτυρικού στο κόλον, τόσο άμεσα όσο και μέσω της μεταβολικής διασταύρωσης (136). Το *A. muciniphila* είναι ένας βασικός παραγωγός προπιονικών που ειδικεύεται στην αποδόμηση της βλεννίνης (139). Το προπιονικό απορροφάται πρωτίστως από το ήπαρ, ενώ το οξικό απελευθερώνεται σε περιφερειακούς ιστούς (140).

Ο ρόλος των SCFAs στον ανθρώπινο μεταβολισμό έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια (138, 141). Σε έρευνες, έχει παρατηρηθεί ότι το βουτυρικό συμμετέχει σε αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές διαδικασίες (141- 142). Το βουτυρικό άλας είναι μια σημαντική πηγή ενέργειας για τα εντεροκύτταρα (135). Στο εντερικό επιθήλιο παρατηρείται μείωση των επιπέδων βουτυρικού από τον αυλό στην κρύπτη, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των εντεροκυττάρων στο κάτω μέρος των κρυπτών, ενώ αυξάνεται η απόπτωση και η αποσύνδεση των κυττάρων πιο κοντά στον αυλό (142). Το βουτυρικό μπορεί να μετριάσει τη βακτηριακή μετατόπιση και να βελτιώσει τη λειτουργία του φραγμού του εντέρου επηρεάζοντας τη συγκρότηση στενής σύνδεσης και τη σύνθεση βλεννίνης (138). Τα SCFA φαίνεται επίσης ότι ρυθμίζουν την ομοιοστάση των ηπατικών λιπιδίων και της γλυκόζης μέσω συμπληρωματικών μηχανισμών. Στο ήπαρ, το προπιονικό μπορεί να ενεργοποιήσει τη νεογλυκογένεση, ενώ το οξικό και το βουτυρικό είναι λιπογόνα (138). Τα SCFA διαδραματίζουν επίσης ρόλο στην οργάνωση του ανοσοποιητικού και της φλεγμονώδους αντίδρασης (138). Επηρεάζουν την παραγωγή κυτοκινών, για παράδειγμα, διεγείροντας την παραγωγή IL-18, η οποία εμπλέκεται στην υποστήριξη και την επιδιόρθωση της ακεραιότητας του επιθηλίου (135). Το βουτυρικό και το προπιονικό είναι αναστολείς της αποακετυλάσης της ιστόνης που ρυθμίζουν επιγενετικά τη γονιδιακή έκφραση (138, 141). Έχει αποδειχθεί επίσης ότι τα SCFA συμβάλλουν στη ρύθμιση της όρεξης και την πρόσληψη ενέργειας μέσω μηχανισμών που προκαλούνται από υποδοχείς (143). Έχει δειχθεί ότι το προπιονικό έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος (144) και εξασθενεί τη διατροφική συμπεριφορά βάσει ανταμοιβής σε τροφές υψηλών θερμίδων που

σηματοδοτείται μέσω του ραβδωτού (145). Μικροβιακοί μεταβολίτες εκτός των SCFA έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν τις λειτουργίες του εντερικού φραγμού, τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου και το ανοσοποιητικό σύστημα (146).

Το μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα είναι επίσης καθοριστικής σημασίας για τη de novo παραγωγή βιταμινών τις οποίες ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να παράγει (147). Τα *Lactobacilli* είναι βασικοί οργανισμοί στη σύνθεση B12, η οποία δεν μπορεί να συντεθεί ούτε από ζώα ούτε από μύκητες (147- 148). Τα *Bifidobacteria* είναι οι κύριοι συνθέτες φυλλικού οξέος, μιας βιταμίνης που εμπλέκεται στη σύνθεση και την επισκευή του DNA από βλάβες (149). Περαιτέρω βιταμίνες, τις οποίες έχει αποδειχθεί ότι συνθέτουν μικρόβια του εντέρου στον άνθρωπο, είναι η βιταμίνη K, η ριβοφλαβίνη κ.ά (150). Τα βακτήρια του παχέος εντέρου μεταβολίζουν τα χολικά οξέα που δεν απορροφώνται σε δευτερογενή (151). Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την υγεία του ξενιστή. Για παράδειγμα, μια μεταβολή του συμμεταβολισμού χολικών οξέων, διακλαδισμένων λιπαρών οξέων, χολίνης, βιταμινών (δηλαδή νιασίνης), πουρινών και φαινολικών ενώσεων έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ασθενειών, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (152).

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι το μικροβίωμα του εντέρου παίζει ρόλο στην επιθηλιακή ομοίωση (45, 69). Τα ποντίκια χωρίς μικροβίωμα εμφανίζουν μειωμένη εναλλαγή επιθηλιακών κυττάρων, η οποία είναι αναστρέψιμη κατά τον αποικισμό με μικροβίωμα (153). Επίσης, σε πειραματόζωα, βακτήρια διαδραματίζουν ρόλο στην προώθηση της ανανέωσης των κυττάρων και της επούλωσης των πληγών, όπως το *Lactobacilli rhamnosus GG* (154). Επιπλέον, πολλά είδη έχουν εμπλακεί στην προώθηση της επιθηλιακής ακεραιότητας, όπως το *A. muciniphila* (155) και το *Lactobacillus plantarum* (156). Εκτός από τη ρύθμιση των επιθηλιακών ιδιοτήτων, έχει δειχθεί ότι τα βακτήρια ρυθμίζουν τις ιδιότητες της βλέννας. Τα ποντίκια που στεγάζονται σε συνθήκες χωρίς μικρόβια έχουν ένα εξαιρετικά λεπτό προσκολλητικό στρώμα βλέννας, αλλά όταν εκτίθενται σε βακτηριακά προϊόντα (πεπτιδογλυκάνη ή LPS), το πάχος του προσκολλημένου στρώματος βλέννας μπορεί να αποκατασταθεί σε επίπεδα που παρατηρούνται σε συμβατικά εκτρεφόμενα ποντίκια (157). Τα *B. thetaiotaomicron* και *F. prausnitzii* έχουν εμπλακεί στο συντονισμό της παραγωγής βλέννας (158). Τα *R. gnavus*, *Lactobacillus casei* και *B. thetaiotaomicron* είναι σε θέση



να επηρεάσουν τη γλυκοζυλίωση της βλεννίνης, για παράδειγμα, τροποποιώντας την έκφραση της γλυκοζυλοτρανσφεράσης (159- 161).

Το ανοσοποιητικό σύστημα των θηλαστικών έχει μια πολύπλοκη και δυναμική αμφίδρομη σχέση με το μικροβίωμα. Αν και πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους υποδηλώνουν ότι το μεγαλύτερο μέρος της μεταβλητότητας στην ανθρώπινη ανοσολογική απόκριση απέναντι σε διάφορους παράγοντες προέρχεται από το γονιδίωμα, οι αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το μικροβίωμα διαδραματίζουν κάποιο ρόλο σε αυτή τη λειτουργία του οργανισμού (92- 93). Το μικροβίωμα του εντερικού σωλήνα έχει πρωτεύοντα ρόλο στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως αναδεικνύεται από την έλλειψη κυττάρων και δομών που παρατηρείται σε ζώα χωρίς μικρόβια. Μια σημαντική ανοσολογική ανεπάρκεια που παρουσιάζεται σε ζώα χωρίς μικρόβια είναι η έλλειψη επέκτασης των CD4 + T κυττάρων. Αυτή η ανεπάρκεια μπορεί να αντιστραφεί πλήρως με τη θεραπεία ποντικών GF (Germ- Free) με πολυσακχαρίτη A από την κάψουλα του *B. fragilis* (162). Αυτή η διαδικασία εκτελείται κυρίως μέσω υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (Pattern Recognition Receptors, PRRs) επιθηλιακών κυττάρων, όπως υποδοχέων τύπου Toll ή Nod, οι οποίοι είναι ικανοί να αναγνωρίζουν τους μοριακούς τελεστές που παράγονται από εντερικά μικρόβια. Αυτοί μεσολαβούν σε διεργασίες που δύνανται να βελτιώσουν ορισμένες φλεγμονώδεις διαταραχές του εντέρου, να κάνουν διάκριση μεταξύ ευεργετικών και παθογόνων βακτηρίων ή να ωθήσουν σε αύξηση των ανοσοκυττάρων ή των PRRs τους (163).

Τα SFB (Segmented Filamentous Bacterium), αναερόβια και σχετιζόμενα με κλωστηρίδια που σχηματίζουν σπόρους, αναπτύσσονται στο γαστρεντερικό σωλήνα των θηλαστικών και αλληλεπιδρούν ενεργά με το ανοσοποιητικό σύστημα (164). Σε αντίθεση με άλλα βακτήρια, το SFB συνδέεται στενά με την επιθηλιακή επένδυση της μεμβράνης του γαστρεντερικού σωλήνα των θηλαστικών και προάγεται η παραγωγή του αμυλοειδούς A1 ορού (146). Ο αποικισμός με SFB μπορεί επίσης να κατευθύνει τη ωρίμανση του λεμφικού ιστού του βλεννογόνου του εντέρου, να προκαλέσει έντονη παραγωγή IgA και να ρυθμίσει τους εντερικούς ενδιάμεσους αμυντικούς παράγοντες. Εξ αυτών, συμπεραίνεται ότι τα SFB διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (141). Το *A. muciniphila* έχει συσχετιστεί με την προστασία από διάφορες ασθένειες (165- 166, 168- 169, 171). Θεωρείται πως παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως (172).

Άτομα με νόσο του Crohn εμφανίζουν δυσβίωση μικροβίων εντέρου, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ποσότητα *F. prausnitzii* σε σχέση με το φυσιολογικό (173). Η παρακολούθηση του *F. prausnitzii* επομένως ίσως μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης εντερικών νόσων (174). Πρόσφατα, μια αντιφλεγμονώδης πρωτεΐνη από το *F. prausnitzii*, το MAM (Microbial Anti-inflammatory Molecule) αποδείχθηκε ότι αναστέλλει την οδό NF- κB στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα (175).

Η παρουσία των μικροβίων στη γαστρεντερική οδό επηρεάζει επίσης τον εποικισμό των παθογόνων, για παράδειγμα ανταγωνιζόμενα θέσεις ανάπτυξης ή πηγές θρεπτικών ουσιών και παράγοντας αντιμικροβιακές ουσίες (47). Τα αντιβιοτικά έχουν βαθιά επίδραση στα μικροβιώματα, αλλάζοντας τη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου και οδηγούν στην ανάπτυξη των παθογόνων (176). Για παράδειγμα, οι *S. Typhimurium* και *C. difficile* χρησιμοποιούν φουκόζη και σιαλικό οξύ που απελευθερώνονται από το μικροβίωμα του εντέρου και η αύξηση των επιπέδων σιαλικού οξέος μετά τη θεραπεία με αντιβιοτικά ευνοεί την ανάπτυξή τους (177). Η *E. coli* έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει πρόσβαση στη φουκόζη ή το σιαλικό οξύ που απελευθερώνεται από το μικροβίωμα του εντέρου (178). Η ανεπάρκεια φυτικών ινών, μαζί με ένα μικρόβιο που διαβρώνει τη βλέννα προάγει μεγαλύτερη επιθηλιακή πρόσβαση και εν τέλει μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή κολίτιδα από το *Citrobacter rodentium* σε ποντίκια (179).

Το μικροβίωμα του γαστρεντερικού, μέσω των δομικών συστατικών και των μεταβολιτών του, διεγείρει επίσης τον ξενιστή να παράγει διάφορες αντιμικροβιακές πρωτεΐνες από τα κύτταρα Paneth του ξενιστή (180). Ο άλλος μηχανισμός με τον οποίο το μικροβίωμα μπορεί να περιορίσει την υπερανάπτυξη του παθογόνου είναι με την επαγωγή sIgA (181). Στη συνέχεια, τα sIgAs αγκυροβολούνται στο εξωτερικό στρώμα της βλέννας του παχέος εντέρου μέσω συνδυασμένων αλληλεπιδράσεων με βλεννίνες και βακτήρια του εντέρου, παρέχοντας έτσι ανοσολογική προστασία έναντι των παθογόνων, ενώ διατηρούν αμοιβαία επωφελείς σχέσεις με τα κοινά βακτήρια (182).

### **3. Ο άξονας εγκέφαλος- έντερο- μικροβίωμα (BGM, Brain- Gut- Microbiome Axis)**

Τα αποτελέσματα από μελέτες που δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία υποστηρίζουν έντονα την έννοια των αμφίδρομων αλληλεπιδράσεων εγκέφαλου- εντέρου- μικροβιώματος (BGM). Μεταβολές σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις έχουν εμπλακεί όχι μόνο στην παθογένεση και την παθοφυσιολογία των κλασικών εγκέφαλο- εντερικών διαταραχών, όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ, IBS- Irritable Bowel Syndrome) και άλλες λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές (183- 184), αλλά και ενός αυξανόμενου καταλόγου ψυχιατρικών και νευρολογικών νοσημάτων (συμπεριλαμβανομένων συναισθηματικών διαταραχών) (185-186), διαταραχών φάσματος του αυτισμού (ΔΑΦ) (185, 187), νόσου του Πάρκινσον (188), σκλήρυνσης κατά πλάκας (189) και χρόνιου πόνου (190).

Παρόλο που οι περισσότερες από τις μελέτες συσχετίζουν στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου με την υγεία του ανθρώπου, την ανάπτυξη και την ασθένεια, τα στοιχεία για την αιτιότητα παραμένουν ελάχιστα. Η διάδραση του άξονα BGM με θεμελιώδεις και ευαίσθητες σε ασθένειες διαδικασίες το καθιστά νέο θεραπευτικό στόχο, αλλά χρειάζονται περισσότερα στοιχεία από νέες έρευνες, ώστε να είναι δυνατή η οργάνωση πιθανών παρεμβάσεων.

#### 3.1. Μηχανισμοί σηματοδότησης από το μικροβίωμα του εντέρου στον εγκέφαλο

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η επιρροή του μικροβιώματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) συμβαίνει κυρίως μέσω ανοσοποιητικών και νευροενδοκρινικών μηχανισμών, που συχνά εμπλέκουν το πνευμονογαστρικό νεύρο (191,193- 194). Αυτή η επικοινωνία διαμεσολαβείται και από αρκετές ενώσεις που παράγονται από εντερικά μικρόβια και περιλαμβάνουν SCFAs, δευτερογενή χολικά οξέα και μεταβολίτες τρυπτοφάνης (101, εικόνα 5, 192, 195-198). Αυτά τα μόρια διαδίδουν σήματα, κυρίως μέσω αλληλεπίδρασης με εντεροενδοκρινικά κύτταρα (EECs), κύτταρα εντεροχρωμίνης (ECCs) και το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου, αλλά μερικά διαπερνούν τον εντερικό φραγμό, εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία και μπορούν να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (101- 103, εικόνα 6).

Δεν είναι απολύτως κατανοητό εάν αυτά τα μόρια φτάνουν απευθείας σε συγκεκριμένες θέσεις του εγκεφάλου ή προκαλούν κεντρικές αποκρίσεις μέσω νευρικής σηματοδότησης μεγάλων αποστάσεων από πνευμονογαστρικά ή/ και νωτιαία νεύρα (191, 199). Εκτός από τη δημιουργία αυτών των μεταβολιτών που ενεργοποιούν τους ενδογενείς μηχανισμούς σηματοδότησης του ΚΝΣ, το μικροβίωμα μπορεί ανεξάρτητα να παράγει ή να συμβάλλει στην παραγωγή ενός αριθμού νευροδραστικών μορίων που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) (86, 200-201), σεροτονίνη (5-HT) (203), νορεπινεφρίνη (203-204) και ντοπαμίνη (203-204), αν και είναι άγνωστο εάν φθάνουν σε σχετικούς υποδοχείς ή εάν επιτυγχάνουν επαρκή επίπεδα για να προκαλέσουν μια κεντρική εγκεφαλική απόκριση.

### 3.1.1. Οδοί νευροενδοκρινικής και εντεροενδοκρινικής σηματοδότησης

Μια σημαντική οδός με την οποία τα μικρόβια του εντέρου και οι μεταβολίτες τους επικοινωνούν με το ΚΝΣ περιλαμβάνει τα κύτταρα που αποτελούν το ενδοκρινικό σύστημα του εντέρου (205). Υπάρχουν τουλάχιστον 12 διαφορετικοί τύποι αυτών των κυττάρων (κυρίως τα κύτταρα A, K και L). Τα EECs διασπείρονται μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου σε όλο το μήκος του και περιέχουν περισσότερους από 20 διαφορετικούς τύπους μορίων σηματοδότησης, τα οποία συχνά εντοπίζονται και απελευθερώνονται μαζί. Τα μόρια αυτά απελευθερώνονται ως απόκριση σε χημικά ή/ και μηχανικά ερεθίσματα. Στη συνέχεια, μπορούν να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία και να φτάσουν σε κέντρα του ΚΝΣ που εμπλέκονται σε συμπεριφορά πρόσληψης τροφής (συμπεριλαμβανομένου του πυρήνα μονήρους δεσμίδας και του υποθαλάμου) ή να ενεργήσουν τοπικά και να ενεργοποιήσουν στενούς γειτονικούς πνευμονογαστρικούς υποδοχείς στο έντερο ή το ήπαρ για τη δημιουργία εγκεφαλικών σημάτων. Μια σειρά υποδοχέων που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κορεσμού και της πείνας έχουν εντοπιστεί σε αυτά τα κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται από μικροβιακούς μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένων των χολικών οξέων και των SCFA.

Παρόλο που τα χολικά οξέα είναι ενδογενή μόρια που συντίθενται από χοληστερόλη στο ήπαρ, το μέγεθος και η σύνθεση αυτών των μορίων επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφική πρόσληψη, ειδικά λίπους (206, 215) και το μεταγενέστερο μεταβολισμό από το μικροβίωμα του εντέρου (207-208). Στο λεπτό έντερο, η έκφραση του υποδοχέα Farnesoid X (FXR), ενός πυρηνικού υποδοχέα, όταν ενεργοποιηθεί,

οδηγεί στην παραγωγή του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 19 (FGF19), ή του ομόλογου FGF15 σε ποντίκια, τα οποία μπορούν να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία και να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό πειραματόζωων (209). Ενεργοποίηση του υποθαλάμου από τη δράση του FXR/ FGF19 έχει εμπλακεί στη βελτιωμένη κεντρική ρύθμιση του μεταβολισμού της ενέργειας και της γλυκόζης (210-212) και στην καταστολή της δραστηριότητας του άξονα του υποθαλάμου-επινεφριδίων- υπόφυσης (213). Υπάρχουν και άλλοι υποδοχείς (214). Μερικά εντερικά L κύτταρα εκφράζουν επιφανειακό υποδοχέα συζευγμένο με πρωτεΐνη χολικού οξέος (TGR5), ο οποίος ενεργοποιείται κυρίως από δευτερογενή χολικά οξέα, τα οποία επηρεάζονται έντονα από τη μικροβιακή δραστηριότητα. Η σηματοδότηση TGR5 ελέγχει την ομοιόσταση της γλυκόζης με μηχανισμούς που περιλαμβάνουν αυξημένη απελευθέρωση GLP-1 (glucagon-like peptide-1) από L κύτταρα (216). Είναι ενδιαφέρον ότι τα κύτταρα L εκφράζουν επίσης FXR, το οποίο μπορεί να ρυθμίσει τη σύνθεση GLP-1.

Τα SCFA έχουν εμπλακεί ως κύρια μόρια σηματοδότησης που μεσολαβούν στην επικοινωνία ξενιστή- μικροβιώματος μέσω EEC και ECC. Αυτά τα μόρια δημιουργούνται με ζύμωση αμύλου και μη αμυλικών πολυσακχαριτών που δε μεταβολίζονται από τον ξενιστή και εξυπηρετούν σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή πρόσληψη του ξενιστή, ενώ ταυτόχρονα διεγείρουν τη ροή του αίματος στο κόλον, την πρόσληψη υγρών και ηλεκτρολυτών (217). Η πρόσληψη φυτικών ινών είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής των συγκεντρώσεων SCFA. Σε περιπτώσεις στις οποίες η διαίτα του ξενιστή είναι χαμηλή σε αυτές, τα μικρόβια τρέφονται με γλυκόζη και χρησιμοποιούν εναλλακτικές, λιγότερο ενεργειακά ευνοϊκές πηγές, με αποτέλεσμα μειωμένη ζυμωτική δραστηριότητα και παραγωγή SCFA (218). Τόσο προκλινικά όσο και κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η μικροβιακή δραστηριότητα, ιδίως η παραγωγή SCFAs, διεγείρει τα κύτταρα L που βρίσκονται στον τελικό ειλεό για να εκκρίνουν τα πεπτίδια YY και GLP-1, τα οποία προκαλούν κορεσμό όρεξης και αλλαγές συμπεριφοράς (192, 197, 219). Οξικό, βουτυρικό και προπιονικό ρυθμίζουν την έκφραση και την έκκριση του GLP-1 μέσω των συμπλεγμάτων FFAR2/ GPR43 και FFAR3/ GPR41 σε κύτταρα L (192), με τα GPR41s να έχουν αναγνωριστεί σε διαφορετικά EEC στο έντερο (220). Η συγκεκριμένη ευρεία κατανομή αυτών των υποδοχέων εντός και εντός των EEC και ECC που εμπλέκονται στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της πέψης είναι σύμφωνη με το σημαντικό ρόλο των μικροβίων

του εντέρου σε αυτές τις διαδικασίες και τις προσδοκίες της συνεξέλιξης του ξενιστή και του μικροβιώματος.

### 3.1.2. Σηματοδότηση κυττάρων εντεροχρωμίνης

Μια από τις πλέον ευρέως μελετημένες περιπτώσεις μικροβιακών διεπαφών με ξενιστές είναι η αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβίων, ECC και κεντρικού νευρικού συστήματος. Η σεροτονίνη παράγεται από τα ECC του γαστρεντερικού σωλήνα, με το 95% αυτής να είναι αποθηκευμένο σε ECC και εντερικούς νευρώνες, και μόνο το 5% να αποθηκεύεται στο ΚΝΣ (221). Λαμβάνοντας υπόψη τον κεντρικό ρόλο της στη ρύθμιση της κινητικότητας και της εκκριτικής λειτουργίας του πεπτικού σωλήνα, υπάρχει πιθανότητα εντερικοί μικροοργανισμοί να δρουν στο σεροτονινεργικό σύστημα (π.χ. επηρεάζοντας τους χρόνους περιφερειακής διέλευσης και τις εκκρίσεις υγρών) (221).

Μια ανάλυση του προφίλ των μεταβολιτών στο πλάσμα των ποντικών χωρίς μικροβίωμα δείχνει περισσότερο από 2 φορές μείωση στα επίπεδα 5-HT σε σχέση με τα συμβατικά αποικισμένα ποντίκια (196). Τα SCFA και 2BA που προέρχονται από βακτήρια ρυθμίζουν ένα σημαντικό ποσοστό της σύνθεσης και απελευθέρωσης σεροτονίνης από ECC (195). Το βασικό αμινοξύ τρυπτοφάνη (Trp) είναι ένα βασικό μόριο στον άξονα BGM, επειδή είναι ο πρόδρομος του νευροδιαβιβαστή 5-HT και μιας σειράς άλλων μεταβολιτών που συμβάλλουν στη νευροενδοκρινική σηματοδότηση εντός του BGM (222, 223). Επειδή ο ξενιστής δεν μπορεί να παράγει τρυπτοφάνη, η διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών που την περιέχουν αποτελεί τον ουσιαστικό ρυθμιστή της διαθεσιμότητάς της. Τα μικροβιώματα του εντέρου συμβάλλουν στην περιφερειακή διαθεσιμότητα της Trp, κάτι που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση της σεροτονίνης του ΚΝΣ. Στο εργαστήριο, σε ποντίκια που ζουν χωρίς μικροβίωμα ανευρέθησαν αυξημένα επίπεδα τρυπτοφάνης πλάσματος και σεροτονίνης στον υπόκαμπο. Ο αποικισμός με βακτήρια ομαλοποιεί τα επίπεδα Trp στον πλάσμα αλλά όχι τα επίπεδα 5-HT στον υπόκαμπο. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί της περιφερειακής ρύθμισης Trp είναι άγνωστοι, η ίδια μελέτη δείχνει ότι το μικροβίωμα διαμόρφωσε τη διάσπαση της Trp στο μονοπάτι της κυνουρενίνης. Σε μια ξεχωριστή μελέτη, αυτή η αλληλεπίδραση μονοπατιού παρατηρήθηκε και συνδέθηκε με φαινοτύπους συμπεριφοράς. Η χορήγηση του *Lactobacillus reuteri* ομαλοποίησε αλλαγές

συμπεριφοράς που προκλήθηκαν από το στρες και συσχετίστηκε με μειωμένη κυκλοφορούσα κυνουρενίνη (224).

### 3.1.3. Νευροανοσολογική σηματοδότηση

Έρευνες σε μοντέλα ποντικών που έπασχαν από πολλαπλή σκλήρυνση ή με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν αναδείξει το σημαντικό ρόλο της εντερικής μικροβιακής ρύθμισης στην αυτοανοσία, τη φλεγμονή και τη δράση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (50, 193, 225- 228). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει την ανάπτυξη και τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων του ΚΝΣ, ειδικά των μικρογλοιακών (229). Όπως και ποντίκια SPF (specific-pathogen-free), ποντίκια GF παρουσιάζουν ανωμαλίες στην ωρίμανση και τη μορφολογία των παραπάνω κυττάρων, οδηγώντας σε εξασθενημένες πρώιμες αποκρίσεις σε παθογόνα (229). Μπορεί να επανέλθει με συμπληρωματική μεταγεννητική χορήγηση SCFA ή αποικισμό με χρήσιμη μικροβιακή κοινότητα. Είναι αξιοσημείωτο ότι η θεραπεία με αντιβιοτικά για την εξάλειψη των βακτηρίων σε πειραματόζωα διαδραματίζει ρόλο στο στάδιο ωρίμανσης των μικρογλοιακών κυττάρων, υποδηλώνοντας ότι απαιτείται ενεργή μικροβιακή επίδραση για την διατήρηση της ωρίμανσής τους (229).

### 3.1.4. Άμεση νευρική σηματοδότηση

Μέχρι σήμερα, τα περισσότερα στοιχεία στηρίζονται σε έρευνες που αφορούν πνευμονογαστρικούς υποδοχείς. Σύμφωνα με αυτές, οι παραπάνω υποδοχείς είναι ευαίσθητοι σε ρυθμιστικά πεπτίδια του εντέρου, φλεγμονώδη μόρια, διαιτητικά συστατικά και βακτηριακούς μεταβολίτες για την αναμετάδοση σημάτων στο ΚΝΣ (230). Υπάρχουν, επίσης, ορισμένες ενδείξεις για άμεση ενεργοποίηση νευρώνων από μικρόβια του εντέρου.

Οι Toll-like υποδοχείς 3 και 7, οι οποίοι αναγνωρίζουν το ιικό RNA, και οι Toll-like υποδοχείς 2 και 4, οι οποίοι σηματοδοτούνται από πεπτιδογλυκάνες και λιποπολυσακχαρίτες, εκφράζονται στα εντερικά νευρικά συστήματα ποντικού και ανθρώπου (231- 232). Το *Lactobacillus rhamnosus*, το *Bacteroides fragilis* και ο πολυσακχαρίτης A του έχουν αποδειχθεί ότι ενεργοποιούν τους εντερικούς προσαγωγείς νευρώνες *ex vivo* (233).

Οι μικροβιακοί μεταβολίτες είναι επίσης πιθανοί υποψήφιοι που μεσολαβούν στην άμεση ενεργοποίηση των νευρώνων. Οι υποδοχείς FXR και TGR5 εκφράζονται σε νευρώνες του εγκεφάλου (234- 235). Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει τους υποδοχείς GPR41/ FFAR3 στο ανώτερο τραχηλικό γάγγλιο (236), σε προ-σπονδυλικά γάγγλια θωρακικά γάγγλια και γάγγλια του πνευμονογαστρικού νεύρου (220) που υποδηλώνουν νευρωνική ενεργοποίηση από SCFAs.

### 3.2. Σηματοδότηση από τον εγκέφαλο στο εντερικό μικροβίωμα

Εδώ και περισσότερα από 40 έτη υπάρχουν δημοσιεύσεις που δείχνουν την επίδραση του στρες στη δομή του μικροβιώματος του εντέρου (237- 238). Η έκθεση σε στρεσογόνο ερέθισμα είναι σε θέση να αλλάξει τη σύσταση του μικροβιώματος ενός οργανισμού (239). Σε πρόσφατη μελέτη, το προγεννητικό άγχος της μητέρας σχετίζεται με ένα διαταραγμένο μικροβίωμα στο βρέφος, πιθανά ενδεικτικό αυξημένης φλεγμονής (240).

#### 3.2.1. Έμμεση διαμόρφωση μέσω Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος - Διαμεσολαβημένη Αλλαγή στο Μικροβιακό Περιβάλλον

Και οι δύο κλάδοι του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) ρυθμίζουν πλήθος λειτουργιών του εντέρου όπως την περιφερειακή κινητικότητα, την έκκριση γαστρικού οξέος, την παραγωγή βλέννας, πεπτιδίων, αντιμικροβιακών πρωτεϊνών και άλλων διαδικασιών, συντελώντας στην ορθή λειτουργία του. Όλα τα παραπάνω επηρεάζουν τη μικροβιακή κοινότητα, μέσω μεταβολών που αφορούν στην σύνθεση και στην δραστηριότητα των μικροβίων (183).

#### 3.2.2. Κινητικότητα γαστρεντερικού σωλήνα

Οι περιφερειακοί χρόνοι εντερικής διέλευσης επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών και το ποσοστό κάθαρσης βακτηρίων. Η σχετικά γρήγορη ροή στο λεπτό έντερο αναστέλλει το μόνιμο αποικισμό του (245). Η συχνότητα των εντερικών προωθητικών κινήσεων, που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εντερική διέλευση περιεχομένου, επηρεάζεται από τα πρότυπα πρόσληψης τροφής, την ποιότητα ύπνου και το άγχος. Η μειωμένη κινητικότητα στο ΓΕΣ μπορεί να μειώσει το ρυθμό ροής, οδηγώντας σε βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο (241). Ο χρόνος διέλευσης



του εντέρου που αξιολογείται χάρη σε κατάλληλες κλίμακες (241- 242) συσχετίζεται στενά με το μικροβιακό πλούτο και τη σύνθεσή του (243). In vitro έρευνες έδειξαν ότι λόγω παρατεταμένου χρόνου διέλευσης στο ΓΕΣ διαταράχτηκε η ποικιλομορφία της βακτηριακής κοινότητας (244).

### 3.2.3. Άμεση διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου με απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών

Εκτός από τις αλλαγές που προκαλούνται από το ΚΝΣ στο εντερικό μικροβιακό περιβάλλον, το νευροενδοκρινικό σύστημα του ξενιστή μπορεί να επικοινωνεί με το μικροβίωμα πιο άμεσα μέσω της απελευθέρωσης ανάλογων μορίων σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων κατεχολαμινών, σεροτονίνης και κυτοκινών, από κύτταρα ανοσοποιητικού και ECCs (246- 247). Αυτή η διαδικασία πιθανώς διαμορφώνεται από το ΚΝΣ (248- 250). Η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη φαίνεται να αυξάνουν τις λοιμογόνες ιδιότητες αρκετών παθογόνων καθώς και μη παθογόνων μικροβίων μέσω διάφορων μηχανισμών (251- 255). Σε άλλα μικρόβια του εντέρου που επηρεάζονται από τη δράση της μελατονίνης (256), οι συγκεντρώσεις στον αυλό έχουν ανευρεθεί μεγαλύτερες από αυτές στον ορό σε αρουραίους και χοίρους (257- 258). In vitro αναλύσεις του *Enterobacter aerogenes*, δείχνουν ότι η μελατονίνη βοηθά στο συγχρονισμό της κίρκαδικής περιόδου σε καλλιέργειες (256). Το μικροβίωμα του εντέρου παρουσιάζει κίρκαδικό ρυθμό τόσο στη σύστασή όσο και στην έκφρασή του, με τρόπο που εξαρτάται από τον ξενιστή και τις συνθήκες διαβίωσης. Για παράδειγμα, σε jet-lag διαταράσσεται η εντερική μικροβιακή κοινότητα, με αποτέλεσμα τη δυσβίωση (259).

### 3.3. Φραγμοί στη σηματοδότηση από κάτω προς τα πάνω

Υπάρχουν δύο φυσικά εμπόδια στη σηματοδότηση εντός του άξονα εγκεφάλου-εντέρου- μικροβιώματος: ο εντερικός φραγμός και ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός. Επειδή το μικροβίωμα του εντέρου, το στρες και η φλεγμονή είναι ικανά να ρυθμίσουν τη διαπερατότητα και των δύο δομών, ο αριθμός των σημάτων που φτάνουν από το έντερο στον εγκέφαλο ποικίλλει, ανάλογα με την κατάσταση του ξενιστή.

### 3.3.1. Εντερικός φραγμός

Ο εντερικός φραγμός χαρακτηρίζεται από δύο στρώματα: μια βασική στιβάδα επιθηλιακών κυττάρων που συνδέονται μεταξύ τους και ένα στρώμα βλέννας του οποίου το πάχος και η σύνθεση αλλάζουν προοπτικά στο χρόνο ενώ περιέχει εκκριτικά IgA και αντιμικροβιακά πεπτιδία (260). Κατά την ανίχνευση συγκεκριμένων μικροβιακών προϊόντων, ορισμένοι υποδοχείς που βρίσκονται σε ολόκληρο το βλεννογόνο του ΓΕΣ μπορούν να μεσολαβούν στην επαγωγή ενισχυμένης αντιμικροβιακής άμυνας και ανοσολογικής ανοχής (261- 262). Όταν επικρατούν ομοιοστατικές συνθήκες, πολλοί μικροοργανισμοί και μακρομόρια εισέρχονται με μηχανισμούς που διεκπεραιώνονται από κύτταρα M (Microfold cells), που βρίσκονται στο έντερο και στο λεμφικό ιστό. Όλα τα παραπάνω καταλήγουν στην επαφή αντιγόνων με κύτταρα του ανοσοποιητικού (263). Τα κύτταρα Paneth ανιχνεύουν παθογόνα χάρη στην ενεργοποίηση του TLR (toll- like receptor), διαδικασία η οποία μεσολαβείται μέσω από MyD88. Τελικά, προάγεται η σύνθεση αντιμικροβιακών παραγόντων και περιορίζεται τυχόν βακτηριακή διείσδυση σε βάρος του ξενιστή (264, 266). Τα βακτήρια του μικροβιώματος και παραγόμενες ουσίες από αυτά συντελούν στη διατήρηση διακυτταρικών συνδέσεων, απαραίτητων για την ομαλή λειτουργία του εντέρου (265).

Το εντερικό στρώμα βλέννας είναι το δεύτερο συστατικό της λειτουργίας του εντερικού φραγμού. Η βλέννα του παχέος εντέρου οργανώνεται σε δύο στρώματα: ένα παχύτερο χαλαρό εξωτερικό στρώμα και ένα εσωτερικό στρώμα στερεωμένο σταθερά στο επιθήλιο (267). Τα κοινά μικρόβια κατοικούν στο εξωτερικό στρώμα, ένα κρίσιμο βιότοπο για το σχηματισμό βιοφίλμ (245). Όταν υπάρχει ανεπαρκής πρόσληψη φυτικών ινών, τα βακτήρια του μικροβιώματος καταφεύγουν στην αξιοποίηση γλυκοπρωτεϊνών της βλέννας για απόκτηση ενέργειας, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα για μειωμένη προστασία του οργανισμού απέναντι σε παθογόνα (268). Το εσωτερικό στρώμα είναι συνήθως απαλλαγμένο από βακτήρια και χρησιμεύει για την προστασία των επιθηλιακών κυττάρων από μικροβιακή επαφή μέσω σύνθεσης αντιμικροβιακών πεπτιδίων και ανοσοποιητικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της εκκριτικής IgA (269).

### 3.3.2. Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (ΑΕΦ) περιορίζει τη μετακίνηση ουσιών μεταξύ του κυκλοφορικού συστήματος και του ΚΝΣ. Σε πειραματόζωα χωρίς μικροβίωμα του εντέρου, λόγω έλλειψης πρωτεϊνών όπως η οκλουδίνη και η κλαδίνη-5, ο ΑΕΦ καθίσταται πιο διαπερατός σε όλη τη ζωή του ποντικού. Όμως, η εισαγωγή φυσιολογικού μικροβιώματος σε ενήλικα ποντίκια GF αποκαθιστά εν μέρει τη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (270). Τα SCFAs ίσως είναι χρήσιμα στην ανάπτυξη και συντήρηση του ΑΕΦ, πιθανώς μέσω σύνδεσης με GPR41 και/ ή GPR43 (271- 272).

### 3.4. Ο άξονας εγκεφάλου- εντέρου- μικροβιώματος σε γαστρεντερικές και μεταβολικές διαταραχές

#### 3.4.1. Λειτουργικές διαταραχές του εντέρου

Ένας αριθμός μελετών έχουν αναφέρει σημαντικές μικροβιακές μεταβολές στη σύνθεση της μικροβιακής κοινότητας των κοπράνων μεταξύ υγιών μαρτύρων και ασθενών με ΣΕΕ, με βάση υποτύπους (ΣΕΕ με διάρροια, ΣΕΕ με δυσκοιλιότητα και ΣΕΕ ανάμεικτου τύπου) και ηλικία (παιδί έναντι ενηλίκου) (273). Πρόσφατες μελέτες έχουν διακρίνει υποομάδες ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για ΣΕΕ, με βάση τη δομή της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου, ενώ μία υποομάδα δεν παρουσίασε διαφοροποίηση από υγιή άτομα ελέγχου (274- 275). Σε μία από αυτές τις μελέτες, η δυσβιοτική υποομάδα ΣΕΕ διέφερε επίσης ως προς τον όγκο δομών εγκεφάλου συγκριτικά με την ευβιοτική ομάδα (274), υποδηλώνοντας πιθανή σχέση μεταξύ της μικροβιακής δομής της κοινότητας και της δομής του εγκεφάλου. Με βάση την ανάλυση δειγμάτων κοπράνων, αρκετές μελέτες ανέφεραν μειωμένη σχετική αφθονία των γενών *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, καθώς και αυξημένη αναλογία *Firmicutes: Bacteroidetes* σε επίπεδο φύλου. Επειδή το άγχος έχει συσχετιστεί με μείωση των *Lactobacilli* σε προκλινικές και κλινικές μελέτες (239,276- 277), μπορεί κανείς να υποθέσει ότι οι αναφερόμενες σχετιζόμενες με το ΣΕΕ αλλαγές στη δομή και τον επακόλουθο μεταβολισμό σε επίπεδο μικροβιώματος οφείλονται εν μέρει στην τροποποιημένη λειτουργία του ΑΝΣ όπως περιγράφεται παραπάνω.

### 3.4.2. Εντερικό εμπόδιο

Το στρες μπορεί να προκαλέσει διατάραξη του επιθηλιακού φραγμού σε ποντίκια με μηχανισμούς όπως: άμεση αύξηση της επιθηλιακής διαπερατότητας και επιβαρυντικές αλλαγές στη λειτουργικότητα του εντερικού βλεννογόνου, οδηγώντας τελικά σε αυξημένη μετατόπιση μικροβίων ή ενώσεων που σχετίζονται με αυτά (278). Μοντέλα τρωκτικών έχουν δείξει ότι η διαπερατότητα του παχέος εντέρου αυξάνεται μετά από έκθεση σε οξύ και χρόνιο στρες (279- 280). Το αποτέλεσμα που παρατηρείται εργαστηριακά είναι η ανάπτυξη προφλεγμονώδους περιβάλλοντος στο έντερο, αν και υπάρχουν ορισμένα αποτελέσματα που πιθανολογούν μεταβολές σε mRNA σχετιζόμενα με συζευκτικές πρωτεΐνες (279- 280). Σε μοντέλα ποντικών με συμπτώματα κατάθλιψης, παρατηρήθηκε αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και ευαισθησία σε φλεγμονή (281).

Το ANS ρυθμίζει την έκκριση βλέννας από εντερικά κύτταρα, επηρεάζοντας το πάχος και την ποιότητα του εντερικού στρώματος. Εκτός από την υπερευαισθησία, το ψυχολογικό στρες οδηγεί σε ένα λιγότερο προστατευτικό στρώμα βλέννας, μέσω διάφορων μηχανισμών, καθορίζοντας τη σύνθεση και το μέγεθος της εκκρινόμενης βλέννας (282- 284). Αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος σε ένα πειραματόζωο με εγκεφαλική βλάβη πιστεύεται ότι προκαλούνται από τροποποιημένη παραγωγή βλεννοπρωτεϊνών και μείωση κυπελλοειδών κυττάρων λόγω αυξημένης ενεργοποίησης του συμπαθητικού (285- 286).

### 3.4.3. Παχυσαρκία/ Εθισμός στο φαγητό

Ο εθισμός στο φαγητό, δηλαδή η διαταραγμένη ρύθμιση της ηδονικής συμπεριφοράς σίτισης κατέχει κεντρικό ρόλο στην εξελισσόμενη επιδημία παχυσαρκίας (287). Τα μικροβιώματα του εντέρου και οι μεταβολίτες του παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των σημάτων κορεσμού και στις διατροφικές συμπεριφορές (192, 288-289). Σε προκλινικές μελέτες, η μεταμόσχευση κοπράνων από υπερφαγικά παχύσαρκα ποντίκια σε ποντίκια χωρίς μικροβίωμα μπόρεσε να προκαλέσει υπερβολική κατανάλωση τροφής και αύξηση βάρους στους παραλήπτες (290- 291). Η χορήγηση προβιοτικών τροποποιεί τη λειτουργία του εγκεφάλου, ακόμη και τους μεταβολίτες του, συμπεριλαμβανομένου του GABA και του γλουταμινικού (292- 293). Μερικές μελέτες δείχνουν μια δραματική αλλαγή στη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου μετά

από βariatρική χειρουργική επέμβαση (294- 298). Αξιοσημείωτα είναι τα ευρήματα μελετών που αναφέρουν ότι η μεταμόσχευση κοπράνων από άτομα που υπεβλήθησαν σε βariatρική χειρουργική επέμβαση είχε ως καταληκτικό αποτέλεσμα την απώλεια βάρους σε ένα πειραματόζωο δέκτη χωρίς μικροβίωμα, επιτυγχάνοντας μειωμένη πρόσληψη τροφής (299- 300). Σε ορισμένες έρευνες (84, 170) έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στη σύσταση του μικροβιώματος παχύσαρκων ανθρώπων. Όμως, σύμφωνα με μια συστηματική ανάλυση (99), δεν είναι σαφείς οι συσχετίσεις μεταξύ των μελετών. Αυτό μπορεί να οφείλεται στις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις τους (99) και στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων στις έρευνες (100).

### 3.5. Ο άξονας εγκέφαλος- έντερο στις Ψυχιατρικές και Νευρολογικές Διαταραχές με γαστρεντερολογικές συννοσηρότητες

Ασθενείς με αρκετές ψυχιατρικές διαταραχές (κατάθλιψη, άγχος), νευρολογικές διαταραχές (νόσος Πάρκινσον) και διαταραχές του φάσματος του αυτισμού έχουν σημαντικές γαστρεντερικές συννοσηρότητες. Αρκετές πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν έναν σημαντικό ρόλο των μικροβίων του εντέρου όχι μόνο στην παθοφυσιολογία των γαστρεντερικών συμπτωμάτων, αλλά επιπρόσθετα αναδεικνύουν και έναν πιθανό ρόλο στην πρωτοπαθή διαταραχή.

#### 3.5.1. Κατάθλιψη και άγχος

Το άγχος και η κατάθλιψη συχνά είναι συννοσηρές καταστάσεις σε ασθενείς με ΣΕΕ. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει την ικανότητα των μικροβίων να ρυθμίζουν τις συναισθηματικές συμπεριφορές και να επηρεάζουν παραμέτρους που είναι σημαντικές στην παθογένεση και τη σοβαρότητα της κατάθλιψης (301- 305). Αν και μελέτες που εξετάζουν το μικροβίωμα του εντέρου σε άτομα με ιστορικό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής έναντι υγιών έχουν αποτυπώσει διαφορές (105- 106), δύο άλλες ίσως υποδηλώνουν αιτιότητα: οι μικροβιακές μεταμοσχεύσεις κοπράνων καταθλιπτικών ανθρώπων έχουν προκαλέσει καταθλιπτική συμπεριφορά στα ζωικά μοντέλα (306) και η χορήγηση προβιοτικών βελτιώνει το άγχος και τη διάθεση (202).

### 3.5.2. Η νόσος Πάρκινσον

Αν και οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου Πάρκινσον είναι τα κινητικά ελλείμματα, υπάρχουν γαστρεντερικά συμπτώματα (εκτός από άλλα μη κινητικά) που έχουν βαρύνοντα ρόλο στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Αυτά τα μη κινητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν προβλήματα που σχετίζονται με δυσλειτουργικά αυτόνομα και εντερικά νευρικά συστήματα, όπως δυσκοιλιότητα λόγω βραδείας διέλευσης εντερικού περιεχομένου (308) και αισθητηριακές αλλοιώσεις. Σε μελέτη, η μειωμένη παρουσία Prevotella στο μικροβίωμα ασθενών με τη νόσο Parkinson συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης γαστρεντερικών συμπτωμάτων παρόμοιων με αυτά που υπάρχουν στο ΣΕΕ (307).

Μέχρι σήμερα, οι κλινικές μελέτες του μικροβιώματος ασθενών με Πάρκινσον παραμένουν κυρίως προσανατολισμένες στον προσδιορισμό των διαφορών έναντι υγιών μαρτύρων. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι σωματικές βλάβες ενός μοντέλου τρωκτικών του Πάρκινσον ενισχύονται από μικροβιώματα που προέρχονται από ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον αλλά όχι υγιείς (188). Τα πρώιμα γαστρεντερικά συμπτώματα, επομένως, μπορεί να είναι προδρομικά, καθιστώντας το μικροβίωμα του εντέρου ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας για τυχόν διάγνωση, πρόγνωση και ενδεχομένως παθογένεση της νόσου.

### 3.5.3. Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ)

Εκτός από τα βασικά συμπτώματα της ΔΑΦ, δηλαδή έκπτωση στην κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία, όπως και στερεότυπες συμπεριφορές και δραστηριότητες, τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι κοινά και συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα των προσβεβλημένων ασθενών. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού συστήματος συσχετίζεται έντονα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ΔΑΦ, καθώς και με το στρες και την υπεραπόκριση που διαμορφώνονται από το μικροβίωμα του εντέρου σε έρευνες (187, εικόνα 7). Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος είναι ένα όλο και περισσότερο ανευρισκόμενο εύρημα σε άτομα με ΔΑΦ (309).

Συνοπτικά, υπάρχει σημαντικός και ολοένα αυξανόμενος όγκος δεδομένων που εμπλέκουν το μικροβίωμα του εντέρου όχι μόνο στη φυσιολογική ανάπτυξη και

λειτουργία του νευρικού συστήματος αλλά και σε μια σειρά από οξείες και χρόνιες ασθένειες που επηρεάζουν το έντερο, καθώς και το νευρικό σύστημα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Απομένει να προσδιοριστεί εάν το μικροβίωμα του εντέρου συμμετέχει σε αιτιώδεις μηχανισμούς, αλλά η διευκόλυνση της παθογένεσης και η ενίσχυση της σοβαρότητας σε μοντέλα ασθενειών υποδηλώνει ότι ίσως δεν είναι απλώς ένα δευτερεύον αποτέλεσμα της υποκείμενης αιτιολογίας (310).

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Εισαγωγή- Σκοπός**

Στην παρούσα, πρωτότυπη εργασία γίνεται συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση των θετικών κατά Gram βακτηρίων στο εντερικό μικροβίωμα με την εμφάνιση Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής- Υπερκινητικότητας.



## 2. Υλικό και Μέθοδος

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας διεξοδικά τη βάση δεδομένων PubMed. Επιπρόσθετα, εξετάστηκαν τα 1000 πρώτα πιο σχετικά αποτελέσματα που προέκυψαν από αναζήτηση στο Google Scholar. Για την αναζήτηση εφαρμόστηκε ο ακόλουθος αλγόριθμος αναζήτησης: (microbiome OR microbiota OR gut OR microflora OR microbes OR microbe OR micro-organism OR micro-organisms) AND ("attention deficit" OR ADHD). Δεν τέθηκε περιορισμός σχετικά με τη γλώσσα ή την ημερομηνία δημοσίευσης. Στην παρούσα μελέτη η ημερομηνία λήξης της αναζήτησης ήταν η 31η Δεκεμβρίου 2020. Εκτός από τα άρθρα που προέκυψαν από την αρχική αναζήτηση, μελετήθηκε και η βιβλιογραφία αυτών και άλλων σχετικών άρθρων με σκοπό τον εντοπισμό πρόσθετων μελετών, με τη μέθοδο της "χιονοστιβάδας".

Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση, εξετάστηκαν μελέτες κοόρτης, μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μελέτες διατομής, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους. Οι μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά του εντερικού μικροβιώματος: i) ποικιλομορφία ii) φύλο iii) κλάση iv) τάξη v) οικογένεια vi) γένος vii) είδος και viii) χρώση κατά Gram

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν επιπλέον μελέτες που διερευνούν την επίδραση της χορήγησης προβιοτικών σε ασθενείς με ΔΕΠΥ, όμως παρουσιάζονται σε διαφορετικό πίνακα. Από την παρούσα ανασκόπηση αποκλείστηκαν μελέτες για ζώα, αναφορές περιπτώσεων και σειρές περιπτώσεων. Σε περίπτωση αλληλεπικαλυπτόμενων δημοσιεύσεων, διατηρήθηκε η μεγαλύτερη μελέτη και τα πιο πρόσφατα αποτελέσματα.

Από τις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής ανακτήθηκαν τα εξής δεδομένα: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, όνομα περιοδικού, χώρα στην οποία διεξήχθη η μελέτη, σχεδιασμός μελέτης, περίοδος μελέτης, μέγεθος δείγματος, αριθμός ατόμων με ΔΕΠΥ, αριθμός συμμετεχόντων χωρίς ΔΕΠΥ, μέση ηλικία, ηλικιακό εύρος, κριτήρια επιλογής για τον πληθυσμό της μελέτης, μέθοδος διάγνωσης ΔΕΠΥ, σοβαρότητα ΔΕΠΥ, τεχνική μελέτης μικροβιώματος του εντέρου, λεπτομέρειες σχετικά με την παρέμβαση (εάν υπάρχει) και στοιχεία που σχετίζονται με τα

χαρακτηριστικά του εντερικού μικροβιώματος (ποικιλομορφία α και β, φύλο, κλάση, τάξη, οικογένεια, γένος και είδη). Καθώς ο σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης θετικών κατά Gram βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος με την εμφάνιση ΔΕΠΥ, στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν θετικά κατά Gram βακτήρια. Η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών της ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα Newcastle- Ottawa στις επιλεγμένες μελέτες (πίνακας 2, 3). Όσον αφορά στις μελέτες κούρτης, μια μέση περίοδος παρακολούθησης μεγαλύτερη ή ίση με 5 έτη θεωρήθηκε ικανοποιητική, ενώ ποσοστό φθοράς 10% ή λιγότερο κρίθηκε επαρκές.

### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1. Επιλογή και περιγραφή των μελετών

Μετά την έρευνα στις βάσεις PubMed και Google Scholar, όπως αυτή περιγράφεται παραπάνω, προέκυψαν συνολικά 1197 αποτελέσματα. Μετά την αφαίρεση των διπλοτύπων παρέμειναν 1085 μοναδικά αποτελέσματα, τα οποία εξετάστηκαν σχετικά με την πλήρωση των κριτηρίων επιλογής που αναφέρονται βάσει τίτλου και περίληψης. Στο στάδιο αυτό αποκλείστηκαν 1043 μελέτες ως μη σχετικές με το θέμα της ανασκόπησης. Για τις υπόλοιπες 42 μελέτες πραγματοποιήθηκε ανάγνωση και αξιολόγηση του πλήρους κειμένου. Ύστερα από αξιολόγηση του πλήρους κειμένου, αποκλείστηκαν ακόμη 31 μελέτες. Αναλυτικά, εξαιρέθηκαν 21 μελέτες γιατί αναφέρονταν στη ΔΕΠΥ αλλά όχι στο μικροβίωμα, 7 γιατί αναφέρονταν στο μικροβίωμα και όχι στη ΔΕΠΥ, μια μελέτη στην οποία όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ΔΕΠΥ και δύο μελέτες που αφορούσαν έρευνα σε ζώα (πίνακας 1). Τελικά, οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και περιλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι 11. Στις 11 επιλέξιμες μελέτες, 10 ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων, όπου συγκρίνονταν παιδιά, έφηβοι και ενήλικες με ΔΕΠΥ με υγιή άτομα. Δύο από αυτές τις έρευνες ήταν διαθέσιμες μόνο σε προεκτυπώσιμη μορφή πριν από την ολοκλήρωση της αξιολόγησης από ομοτίμους (314- 315). Επιπλέον, εντοπίστηκε μια επεμβατική μελέτη στην οποία διερευνήθηκε η ανάπτυξη ΔΕΠΥ σε σχέση με τις διαφορές του μικροβιώματος του εντέρου μετά από χορήγηση προβιοτικών σε μια ομάδα παιδιών, έναντι μιας ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο (321). Στο Διάγραμμα 1 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της επιλογής των μελετών.

### 3.2. Αποτελέσματα μελετών

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συγκρίνονται τα αποτελέσματα των έντεκα επιλεγμένων μελετών, ως προς τις διαφοροποιήσεις των Gram θετικών βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος σε άτομα με ΔΕΠΥ. Δέκα από αυτές είναι μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μία είναι μελέτη κοόρτης. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα επιμέρους χαρακτηριστικά τους, όπως διαμορφώνονται μετά την εφαρμογή των κριτηρίων που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπηση. Σε αυτήν, συγκρίνονται τα ευρήματα των έντεκα παρακάτω μελετών σχετικά με τις διαφοροποιήσεις των Gram θετικών βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος σε ασθενείς με ΔΕΠΥ. Όλες οι μελέτες οι οποίες αναφέρουν αποτελέσματα σε επίπεδο φύλου περιλαμβάνουν τα Gram θετικά Firmicutes και Actinobacteria. Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται ενδελεχώς τα ευρήματα κάθε έρευνας και τα Gram θετικά βακτήρια εμφανίζονται με μπλε χρώμα.

Η έρευνα των Aarts et al. (2017) (311) είναι μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Σύμφωνα με αυτήν, δεν εντοπίστηκε σημαντική διαφορά ως προς την α-ποικιομορφία και τη β-ποικιομορφία στους ασθενείς με ΔΕΠΥ έναντι των υγιών μαρτύρων. Αναφέρθηκε, όμως, διαφοροποίηση στη σύσταση Gram θετικών βακτηρίων σε επίπεδο φύλου. Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε μεγαλύτερη σύσταση Gram θετικών βακτηρίων των Actinobacteria και μικρότερη των Firmicutes σε μικροβίωμα ασθενών με ΔΕΠΥ έναντι υγιών μαρτύρων. Ειδικότερα, τα Clostridiales, που ανήκουν στο φύλο Firmicutes, ανευρέθησαν σε μειωμένη αναλογία στους πάσχοντες. Αντίθετα, τα Bifidobacteriales ήταν σε αυξημένη αναλογία σε αυτή την κατηγορία εξεταζομένων. Σε επίπεδο οικογένειας, τα Bifidobacteriaceae ήταν περισσότερα σε άτομα με ΔΕΠΥ, σε αντίθεση με τα Ruminococcaceae και Lachnospiraceae, τα οποία ήταν σε μεγαλύτερη αναλογία σε υγιείς. Όταν έγινε έλεγχος σε επίπεδο γένους, τα Gram θετικά Bifidobacterium και Eggerthella ήταν σε αυξημένη αναλογία σε πάσχοντες από ΔΕΠΥ, ενώ τα επίσης Gram θετικά Ruminococcus and Coprococcus ανευρέθησαν σε μεγαλύτερο αριθμό σε υγιή άτομα. Όσον αφορά στα είδη, τα Bifidobacterium (longum, adolescentis, pseudocatenulatum) και τα Coprococcus eutactus εντοπίστηκαν σε αυξημένη αναλογία σε ανθρώπους με και χωρίς ΔΕΠΥ αντίστοιχα.

Η επόμενη μελέτη των Akram et al. (2017) (312) είναι επίσης ασθενών-μαρτύρων. Οι δείκτες α και β-ποικιομορφίας των δειγμάτων των δύο ομάδων δεν είχαν σημαντική

διαφοροποίηση. Αναφέρθηκαν διαφορές στην τάξη των Gram θετικών *Erysipelotrichaceae* ανάμεσα στους ασθενείς και στους υγιείς που εξετάστηκαν, αλλά δεν διευκρινίστηκε σε ποιους από αυτούς είναι αυξημένα.

Στην τρίτη έρευνα των Cheng et al (2019) (313) παρατηρήθηκε ότι η τάξη των Gram θετικών *Clostridiales* ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΔΕΠΥ. Όμως, σε αυτήν δεν περιλαμβάνονταν δεδομένα για είδη βακτηρίων.

Στη μελέτη ασθενών- μαρτύρων των Fan et al. (2019) (314), παρατηρήθηκαν διαφορές σε δείκτες της  $\alpha$ - ποικιλομορφίας ανάμεσα σε ασθενείς με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής – υπερκινητικότητας και σε υγιείς. Ειδικότερα, οι δείκτες ACE, Shannon, Chao1 ήταν μειωμένοι στον υπότυπο έλλειψης προσοχής της ΔΕΠΥ, ενώ ο δείκτης Simpson ήταν αυξημένος στον υπότυπο έλλειψης προσοχής και στο συνδυασμένο υπότυπο. Επιπλέον, οι ερευνητές εντόπισαν διαφοροποίηση ως προς τη  $\beta$ - ποικιλομορφία ανάμεσα στις ομάδες της ΔΕΠΥ και των υγιών μαρτύρων. Gram θετικά μικρόβια της οικογένειας *Ruminococcaceae* ήταν μειωμένα στον υπότυπο ελλειμματικής προσοχής και στο συνδυασμένο υπότυπο ΔΕΠΥ ενώ εκείνα της οικογένειας *Lachnospiraceae* ήταν ελαττωμένα μόνο στον υπότυπο ελλειμματικής προσοχής. Όσον αφορά σε βακτήρια του γένους *Coprococcus*, ανευρέθηκαν σε μειωμένη αναλογία στους ασθενείς με συνδυασμένο υπότυπο της ΔΕΠΥ συγκριτικά με υγιείς. Επιπλέον, στην ανωτέρω μελέτη τα γένη *Marvinbryantia*, *Intestinimonas*, *Eggerthella* ήταν αυξημένα και το γένος *Faecalibacterium* ελαττωμένο σε πάσχοντες από συνδυασμένο υπότυπο, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Στελέχη των Gram θετικών οικογενειών *Ruminococcaceae* και *Lachnospiraceae* και των γενών *Eubacterium*, *Anaerotruncus*, *Coprococcus* 1, *Ruminoclostridium* εντοπίστηκαν σε μειωμένη αναλογία στον υπότυπο ελλειμματικής προσοχής της ΔΕΠΥ.

Όσον αφορά στη μελέτη των Jiang et al. (2018) (315), δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην  $\alpha$ - και στη  $\beta$ - ποικιλομορφία ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών και των μαρτύρων. Επιπρόσθετα, εντοπίστηκε αυξημένη σύσταση βακτηρίων από τις οικογένειες, *Peptostreptococcaceae* και *Peptococcaceae* και μειωμένη από τα γένη *Faecalibacterium* και *Lachnoclostridium* στην ομάδα ασθενών με ΔΕΠΥ. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα του *Faecalibacterium* συσχετίστηκαν αρνητικά με τη σοβαρότητα της ΔΕΠΥ και την υπερκινητικότητα.

Οι Li et al (316) εντόπισαν μικρότερο αριθμό γονιδιωμάτων μικροβίων σε ασθενείς με ΔΕΠΥ έναντι των υγιών μαρτύρων, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί διαφορά στην αποικιομορφία. Στη συγκεκριμένη μελέτη ασθενών- μαρτύρων, αναφέρεται ελλειμμένος αριθμός Gram θετικών βακτηρίων της τάξης Bacillales στην ομάδα των ασθενών. Σε επίπεδο γένους, στελέχη *Scardovia* ήταν σε μεγαλύτερα ποσοστά στο μικροβίωμα ασθενών με ΔΕΠΥ, ενώ *Adlercreutzia* και *Gemella* ήταν σε αυξημένη αναλογία σε υγιείς. Τα είδη *Bifidobacterium breve* και *bifidum* εντοπίστηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό σε ασθενείς με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητας. Οι Li et al (316) διερεύνησαν τη διαφοροποίηση του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς με διαφορετικούς υπότυπους διαταραχής ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητας. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη σύσταση σε *Listeriaceae* του μικροβιώματος ασθενών με ΔΕΠΥ συνδυασμένου υποτύπου, έναντι υγιών μαρτύρων, αλλά και ασθενών με ΔΕΠΥ υποτύπου έλλειψης προσοχής. Αντιθέτως, βακτήρια της οικογένειας *Lachnospiraceae* βρέθηκαν σε μεγαλύτερη αφθονία σε υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με ΔΕΠΥ υποτύπου έλλειψης προσοχής σε σχέση με έχοντες συνδυασμένο υπότυπο ΔΕΠΥ. Επιπλέον, Gram θετικά μικρόβια του γένους *Listeria* και του γένους *Bifidobacterium* παρατηρήθηκαν σε αυξημένη αναλογία σε συνδυασμένο υπότυπο και υπότυπο έλλειψης προσοχής ΔΕΠΥ, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με συνδυασμένο υπότυπο ΔΕΠΥ παρουσίαζαν αυξημένη συγκέντρωση των ειδών *Bifidobacterium breve* και *Bifidobacterium bifidum* σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Αναφέρεται επιπλέον ότι η πληθώρα αυτών των ειδών συσχετιζόταν θετικά με τα συμπτώματα της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητας. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι το είδος *Listeria marthii* παρατηρείται σε μεγαλύτερη αφθονία στο συνδυασμένο υπότυπο σε σχέση με τον υπότυπο έλλειψης προσοχής ΔΕΠΥ ή τους υγιείς.

Οι Prehn-Kristensen et al. (2018) (317) εντόπισαν διαφοροποίηση στο εντερικό μικροβίωμα μεταξύ ασθενών με ΔΕΠΥ και υγιών μαρτύρων όσον αφορά στην αποικιομορφία, καθώς ο δείκτης Shannon βρέθηκε χαμηλότερος στην πρώτη κατηγορία συμμετεχόντων. Ωστόσο, άλλοι δείκτες που μελετήθηκαν στην ίδια έρευνα, όπως ο Chao1 και ο αριθμός των παρατηρούμενων ειδών, δεν παρουσίαζαν διαφοροποίηση. Οι διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα ανάμεσα στις δύο ομάδες είχαν ως αποτέλεσμα διαφορές στην β- ποικιλομορφία. Άλλο εύρημα ήταν η αυξημένη αναλογία των στελεχών της οικογένειας *Catabacteriaceae* σε υγιείς μάρτυρες σε σχέση

με όσους έπασχαν από ΔΕΠΥ. Στη μελέτη των Prehn-Kristensen et al. (2018) (317), τα επίπεδα της υπερκινητικότητας συσχετίστηκαν σημαντικά με αλλαγές στην αποικιομορφία.

Οι συγγραφείς της έρευνας των Szopinska-Tokov et al (2020) (318) παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με ΔΕΠΥ είχαν μικρότερη διακύμανση στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερη ομοιότητα σε επίπεδο φύλων σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Άλλο εύρημα της ίδιας μελέτης ήταν ότι τα Gram θετικά είδη *Ruminoclostridium* 9, *Ruminococcus* 2, *Clostridiales* g, *Ruminococcaceae* NK4A214 group, *Ruminococcaceae* UCG 003, *Ruminococcaceae* UCG 004, *Ruminococcaceae* U11 και *Gococcaceae* UCG, παρουσίαζαν αυξημένη συγκέντρωση σε ασθενείς με ΔΕΠΥ. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι διαφορές στην β- ποικιλότητα σχετίζονταν με το βαθμό ελλειμματικής προσοχής. Επιπρόσθετα, τα είδη *Ruminococcus* 2 και *Ruminococcaceae* UCG 004 συσχετίστηκαν με υψηλότερα επίπεδα ελλειμματικής προσοχής.

Οι Wan et al. (2020) (319), στη μελέτη ασθενών- μαρτύρων, παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με ΔΕΠΥ τα μικρόβια του γένους *Faecalibacterium* ήταν σημαντικά μειωμένα, σε αντίθεση με αυτά του γένους *Enterococcus* που ανευρέθησαν αυξημένα. Ειδικότερα, τα είδη *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae* bacterium, and *Ruminococcus gnavus* βρέθηκαν σε μικρότερο ποσοστό στους συμμετέχοντες με ΔΕΠΥ.

Στην έρευνα των Wang et al. (2019) (320), δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη β- ποικιλομορφία. Καταγράφηκαν διαφορές σε επίπεδο αποικιομορφίας στο μικροβίωμα ασθενών με ΔΕΠΥ. Ειδικότερα, σε αυτή την κατηγορία εξεταζόμενων, οι δείκτες Shannon και Chao1 παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές, ενώ ο δείκτης Simpson χαμηλότερες. Αντίθετα, ο δείκτης ACE ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες συμμετεχόντων. Όταν έγινε έλεγχος σε επίπεδο φύλου, Gram θετικά *Lactobacillus* ήταν σε αυξημένο ποσοστό στο μικροβίωμα των υγιών.

Η ενδέκατη και τελευταία μελέτη είναι των Pärtty et al. (2015) (321). Οι ερευνητές διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά- τυφλή, προοπτική μελέτη κοόρτης, όπου χορηγήθηκε προβιοτικό *Lactobacillus rhamnosus* ή εικονικό φάρμακο σε μητέρες πριν και μετά τον τοκετό. Έπειτα, καταγράφηκαν οι διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα των

παιδιών στις δύο ομάδες σε συγκεκριμένες ηλικίες και η επίπτωση της ΔΕΠΥ σε αυτά. Η διερεύνηση της σύστασης του μικροβιώματος έδειξε ότι τα παιδιά που παρουσίασαν νευροψυχιατρικές διαταραχές εμφάνιζαν σημαντική διαφοροποίηση στη σύσταση των Gram θετικών βακτηρίων. Στην ηλικία των 3 μηνών, οι μετρήσεις έδειξαν σημαντικά χαμηλότερη παρουσία του είδους *Bifidobacterium longum* σε παιδιά με νευροψυχιατρικές διαταραχές έναντι υγιών. Η παρέμβαση με προβιοτικά ολοκληρώθηκε στην ηλικία των 6 μηνών. Σε αυτήν, στελέχη του γένους *Bifidobacterium* ήταν σημαντικά λιγότερο συχνά σε άτομα με νευροψυχιατρικές διαταραχές συγκριτικά με μη πάσχοντες. Στην ηλικία των 18 μηνών, τα βακτήρια των γενών *Lactobacillus* και *Enterococcus* εντοπίστηκαν σε μικρότερο βαθμό στο εντερικό μικροβίωμα των παιδιών με ΔΕΠΥ έναντι των υγιών παιδιών. Στους 24 μήνες ζωής, η σύσταση του μικροβιώματος στο είδος *Clostridium histolyticum* ήταν ελαττωμένη στους ασθενείς. Τέλος, στην ηλικία των 13 ετών, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου μεταξύ παιδιών με ή χωρίς ΔΕΠΥ. Επισημαίνεται ότι στην ανωτέρω έρευνα δεν παρουσιάστηκαν δεδομένα σχετικά με την ποικιλότητα (α- και β-) και τη σύσταση σε επίπεδο τάξης, φύλου και οικογένειας.

### 3.3. Συνοπτικά

Η α- ποικιλομορφία εξετάστηκε σε οκτώ έρευνες που μελετήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Στις τρεις, των Fan et al. (2019) (314), Prehn-Kristensen et al. (2018) (317) και Wang et al. (2019) (320), αναφέρθηκαν διαφορές ανάμεσα στα δείγματα εντερικού μικροβιώματος των ασθενών με ΔΕΠΥ και αυτά των υγιών μαρτύρων. Τα ευρήματά τους όμως διέφεραν, επομένως δεν προκύπτουν σαφή συμπεράσματα σε σχέση με την α - ποικιλομορφία.

Η β- ποικιλομορφία εξετάστηκε επίσης σε οκτώ μελέτες. Οι μελέτες των Fan et al. (2019) (314), Li et al. (2020) (316), Prehn-Kristensen et al. (2018) (317) και Szopinska-Tokon et al (2020) (318) έδειξαν ότι υπάρχουν διαφορές στην σύσταση του μικροβιώματος ανάμεσα στις δύο εξεταζόμενες ομάδες. Αντίθετα, αυτές των Aarts et al. (2017) (311), Jiang et al. (2018) (315), Wan et al. (2020) (319) και Wang et al. (2019) (320), ανέφεραν παρόμοια σύσταση. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα ήταν μη καταληκτικά.



Η σύνθεση του μικροβιώματος στο επίπεδο του φύλου αξιολογήθηκε σε όλες τις έρευνες εκτός των Cheng et al (2019) (313) και Wan et al. (2020) (319). Στις τρεις μελέτες, των Fan et al. (2019) (314), Li et al. (2020) (316), Wang et al. (2019) (320) και Pärtty et al. (2015) (321) εντοπίστηκε διαφοροποίηση μόνο στη σύσταση σε Gram αρνητικά βακτήρια αλλά όχι σε Gram θετικά. Μόλις μία μελέτη, αυτή των Aarts et al. (2017) (311) αναφέρει διαφορές στον αριθμό Gram θετικών βακτηρίων. Συγκεκριμένα, εντοπίζεται μεγαλύτερη σύσταση του μικροβιώματος των ασθενών με ΔΕΠΥ έναντι υγιών μαρτύρων σε Gram θετικά βακτήρια του φύλου Actinobacteria και μικρότερη σε αυτά του φύλου Firmicutes. Στις υπόλοιπες μελέτες που έγινε έρευνα σε επίπεδο συνομοταξίας, δεν αναφέρθηκαν διαφοροποιήσεις.

Τέσσερις από τις μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη σύσταση του μικροβιώματος σε επίπεδο τάξης είναι των Aarts et al. (2017) (311), Akram et al. (2017) (312), Cheng et al (2019) (313) και Li et al. (2020) (316). Οι τρεις πρώτες παρουσιάζουν διαφοροποίηση στη σύσταση Gram θετικών βακτηρίων αλλά δεν καταλήγουν στα ίδια αποτελέσματα. Επομένως, εξ' αυτών δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα.

Σε επίπεδο οικογένειας, οι διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος ασθενών με ΔΕΠΥ και υγιών μαρτύρων σε Gram θετικά βακτήρια αναφέρονται σε πέντε μελέτες. Συγκεκριμένα, οι Aarts et al. (2017) (311) διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με ΔΕΠΥ βακτήρια της οικογένειας Bifidobacteriaceae εντοπίστηκαν σε αυξημένη αναλογία, ενώ αυτά των οικογενειών Ruminococcaceae και Lachnospiraceae σε μικρότερη, έναντι υγιών μαρτύρων. Οι Fan et al. (2019) (314) ανέφεραν μείωση των επιπέδων Ruminococcaceae στο μικροβίωμα ασθενών με υπότυπο έλλειψης προσοχής και υπερκινητικό υπότυπο ΔΕΠΥ. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ελάττωση των επιπέδων Lachnospiraceae στο μικροβίωμα ασθενών με υπότυπο έλλειψης προσοχής ΔΕΠΥ έναντι υγιών ατόμων. Στις υπόλοιπες τρεις έρευνες των Jiang et al. (2018) (315), Li et al. (2020) (316) και Prehn-Kristensen et al. (2018) (317), τα στοιχεία για άλλες Gram θετικές οικογένειες δεν ήταν κοινά.

Όλες οι έρευνες, οι οποίες επελέγησαν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση, εξέτασαν τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος σε επίπεδο βακτηριακού γένους. Ωστόσο, σε τρεις από αυτές, των Akram et al. (2017) (312), Cheng et al (2019) (313) και Prehn-Kristensen et al. (2018) (317) υπήρξε διαφοροποίηση μόνο σε Gram

αρνητικά βακτήρια. Gram θετικά βακτήρια του γένους *Eggerthella* ήταν αυξημένα σε ασθενείς με ΔΕΠΥ σε δύο μελέτες, των Aarts et al. (2017) (311) και Fan et al. (2019) (314). Σύμφωνα με την έρευνα των Szopinska-Tokov et al (2020) (318), το γένος *Ruminococcus* βρέθηκε σε αυξημένη αναλογία σε πάσχοντες από ΔΕΠΥ. Αντίθετα, οι Aarts et al. (2017) (311) ανέφεραν αυξημένο αριθμό αυτού του γένους σε υγιείς. Επομένως, τα αποτελέσματα των προαναφερθεισών ερευνών για το *Ruminococcus* είναι αντικρουόμενα. Όσον αφορά στο γένος *Bifidobacterium* παρουσιάζεται αυξημένο σε ασθενείς με ΔΕΠΥ στις μελέτες των Aarts et al. (2017) (311) και Li et al (316). Επιπλέον, στις τρεις έρευνες των Fan et al. (2019) (314), Jiang et al. (2018) (315) και Wan et al. (2020) (319), το γένος *Faecalibacterium* ανευρέθηκε σε μειωμένα ποσοστά σε πάσχοντες από ΔΕΠΥ. Τέλος, προέκυψαν στοιχεία και για άλλα Gram θετικά βακτηριακά γένη από μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης, αλλά δεν επαναλαμβάνονταν σε διαφορετικές έρευνες.

Η σύνθεση του μικροβιώματος όσον αφορά τα είδη αναφέρεται σε τέσσερις από τις μελέτες που εντοπίστηκαν στη βιβλιογραφία και συγκεκριμένα των Aarts et al. (2017) (311), Li et al. (2020) (316), Wan et al. (2020) (319) και Wang et al. (2019) (320). Εξ αυτών, μόνο στις τρεις πρώτες σημειώθηκαν διαφοροποιήσεις του μικροβιώματος όσον αφορά σε Gram θετικά είδη. Ειδικότερα, οι Aarts et al. (2017) (311) και Li et al. (2020) (316) διαπίστωσαν αυξημένη αναλογία από είδη *Bifidobacterium* σε πάσχοντες από ΔΕΠΥ. Όμως, τα επιμέρους είδη ήταν διαφορετικά στις δύο προαναφερθείσες μελέτες. Τα δεδομένα για άλλα Gram θετικά είδη βακτηρίων δεν συνέπιπταν μεταξύ των τριών μελετών.

## 4. Συζήτηση

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας είναι υπό διερεύνηση. Ένα ερευνητικό πεδίο με αυξανόμενο ενδιαφέρον είναι αν μεταβολές στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος συμμετέχουν στους παραπάνω μηχανισμούς ή είναι αποτέλεσμα αυτών. Μικρόβια του εντέρου επιτελούν σημαντικές λειτουργίες για τον ανθρώπινο οργανισμό όπως η παροχή θρεπτικών ουσιών, η προστασία από παθογόνα και η διατήρηση της ομοιόστασης. Παρακάτω θα αναφερθούν οι δράσεις ορισμένων μικροοργανισμών οι οποίοι ανευρέθησαν σε διαταραγμένη αναλογία στις μελέτες.

Το γένος *Eggerthella* εντοπίζεται στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα. Η L- ντοπαμίνη είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νόσου Parkinson. Το γένος *Eggerthella* διαδραματίζει ρόλο στο μεταβολισμό της από το εντερικό μικροβίωμα. Συγκεκριμένα, η L- ντοπαμίνη μετατρέπεται σε ντοπαμίνη από το *Enterococcus Faecalis* και αυτή στη συνέχεια μετασχηματίζεται σε m- τυραμίνη από την *Eggerthella* (109). Επίσης, μελέτη έχει δείξει αυξημένους πληθυσμούς του παραπάνω γένους στο μικροβίωμα πασχόντων από πολλαπλή σκλήρυνση (112) και κατάθλιψη (113).

Το γένος *Faecalibacterium* ανήκει στη συνομοταξία Firmicutes, με κύριο στέλεχος το είδος *Faecalibacterium prausnitzii*. Το *Faecalibacterium* είναι από τα κύρια μικρόβια του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος που παράγουν βουτυρικό οξύ, το οποίο παίζει ρόλο σε αντιφλεγμονώδεις διαδικασίες (141- 142). Μειωμένη αναλογία του *Faecalibacterium prausnitzii* ανευρίσκεται σε άτομα με νόσο Crohn (173), σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (174), μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (106) και νόσο Parkinson (114).

Τα βακτήρια της οικογένειας Lachnospiraceae υδρολύουν σάκχαρα για την παραγωγή βουτυρικού οξέος και άλλων SCFAs. Αυξημένη αναλογία τους έχει συσχετιστεί με αυξημένο μεταβολισμό σακχάρων σε άτομα με αυξημένο BMI και σε όσους πάσχουν από μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (115). Αντίθετα, μειωμένα επίπεδα Lachnospiraceae έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και σε πάσχοντες από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (115).

Τα στελέχη του γένους *Bifidobacterium* έχουν μελετηθεί σε πολλές έρευνες. Μειωμένα επίπεδα ή παρουσία άτυπων ειδών έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένες νόσους όπως

φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και παχυσαρκία, όμως τα αποτελέσματα δεν είναι καταληκτικά (123). Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα *Bifidobacterium*. Μερικά είδη από αυτά, λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία αυτών των νοσημάτων. Οι έρευνες είναι λίγες και τα αποτελέσματά τους περιορισμένα, αλλά αρκετά υποσχόμενα (124).

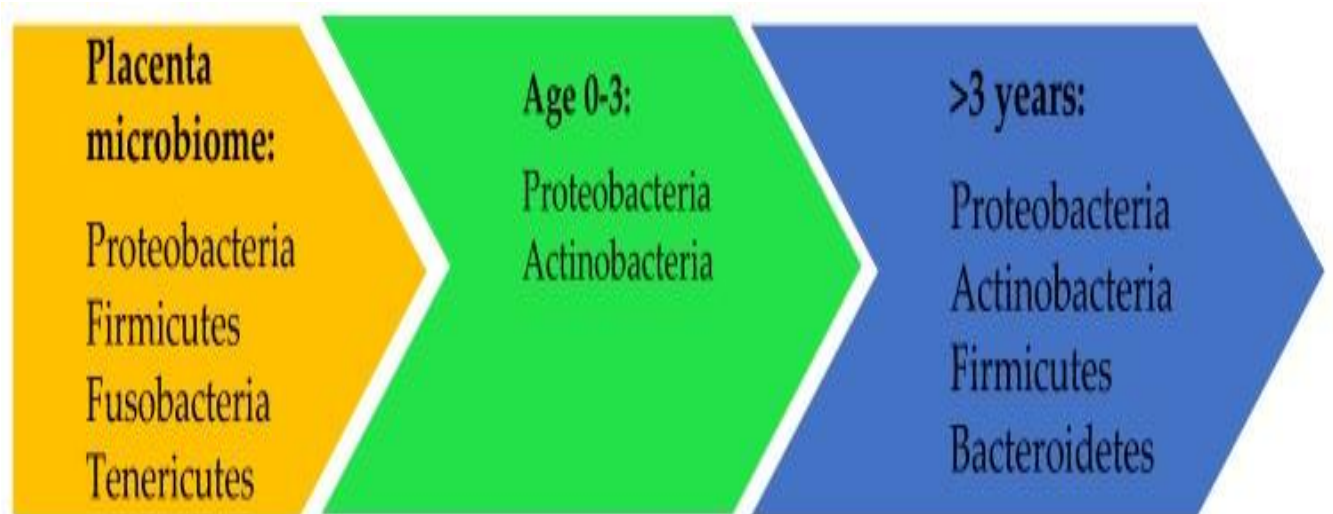
## 5. Συμπεράσματα

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής- Υπερκινητικότητας είναι μια από τις συχνότερες νευροαναπτυξιακές διαταραχές και αφορά όλο και μεγαλύτερο αριθμό ανθρώπων. Υπάρχει αυξημένη ερευνητική δραστηριότητα ώστε να εντοπιστούν και να αναλυθούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι συμβάλουν στην εκδήλωσή της.

Ένας από τους μηχανισμούς που διερευνάται από την επιστημονική κοινότητα είναι η πιθανή σχέση ανάμεσα στη ΔΕΠΥ και στο εντερικό μικροβίωμα. Μάλιστα, πραγματοποιούνται ολοένα και περισσότερες μελέτες για τις μεταβολές της εντερικής χλωρίδας σε ασθενείς με ΔΕΠΥ.

Στην συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση συγκρίνονται αποτελέσματα που προέκυψαν από έντεκα μελέτες που σχετίζονται με διαφορές του εντερικού μικροβιώματος ανάμεσα σε υγιείς και σε πάσχοντες από ΔΕΠΥ. Από αυτές, οι δέκα είναι του τύπου ασθενών- μαρτύρων και μία είναι παρεμβατική μελέτη κούρτης. Καταδείχτηκαν διαφορές που εμφανίζονται στην εντερική μικροβιακή κοινότητα μεταξύ των ατόμων των δύο προαναφερθεισών ομάδων. Από αυτές συνάγεται -όχι με απόλυτη ασφάλεια- ότι ανάμεσα στη ΔΕΠΥ και στο εντερικό μικροβίωμα υπάρχει κάποιου βαθμού σχέση. Βέβαια υπογραμμίζεται ότι οι διαφορές δεν ταυτίζονταν πλήρως ούτε οδηγούσαν σε τελικό συμπέρασμα. Απαιτείται περαιτέρω ενδεδειγμένη διερεύνηση, ώστε να καταδειχθεί ποια ακριβώς είναι η μεταξύ τους σχέση και πώς αυτή θα συνέβαλε στην πρόληψη και στην θεραπεία της ΔΕΠΥ. Προς αυτή την κατεύθυνση στρέφονται οι έρευνες της επιστημονικής κοινότητας.

### III. ΕΙΚΟΝΕΣ

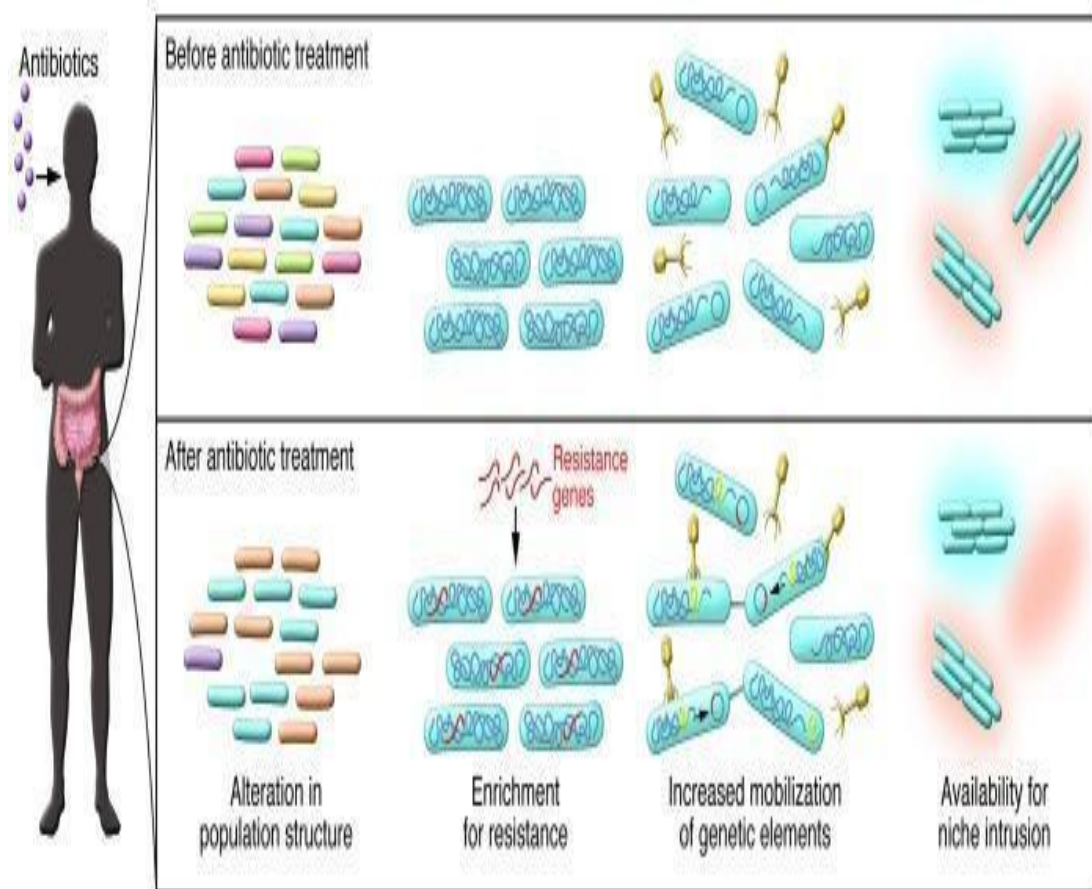


Εικόνα 1: Κυρίαρχες συνομοταξίες στο εντερικό μικροβίωμα ανά ηλικία (83)



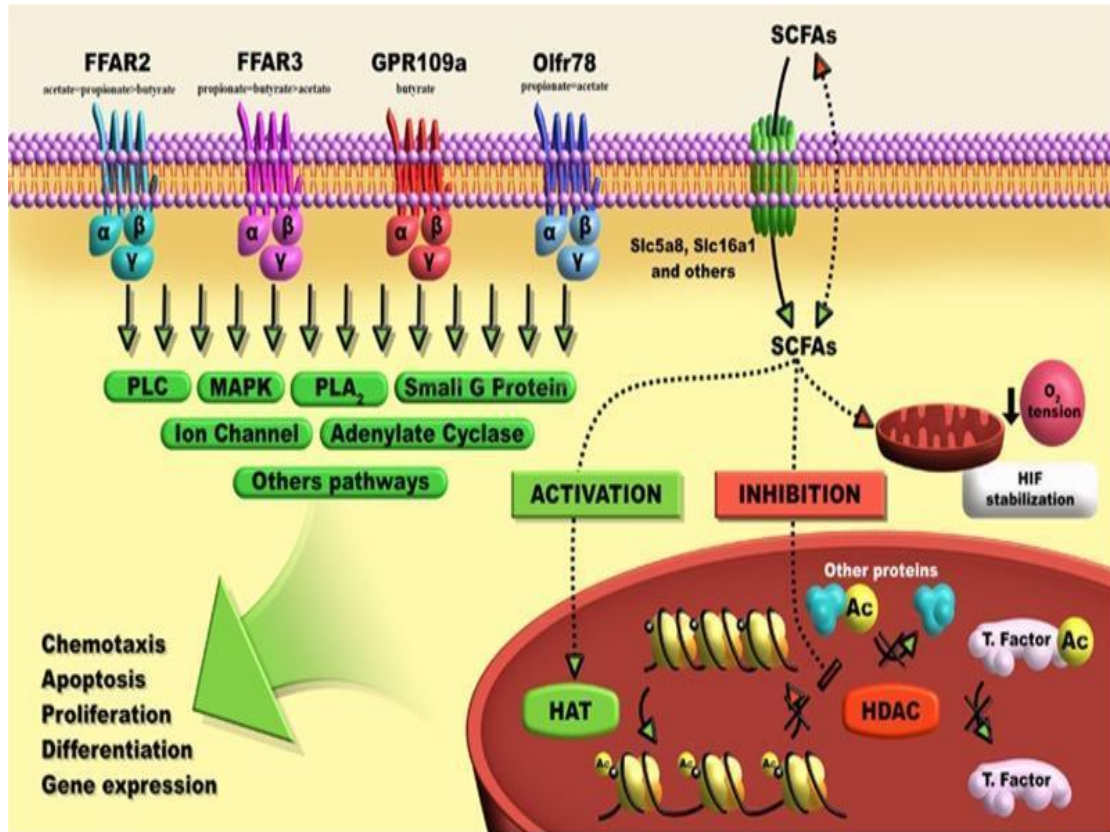
Εικόνα 2: Βασική σύσταση του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος (τα στελέχη εντός του πλαισίου αντιστοιχούν στο 90% του μικροβιώματος (91)



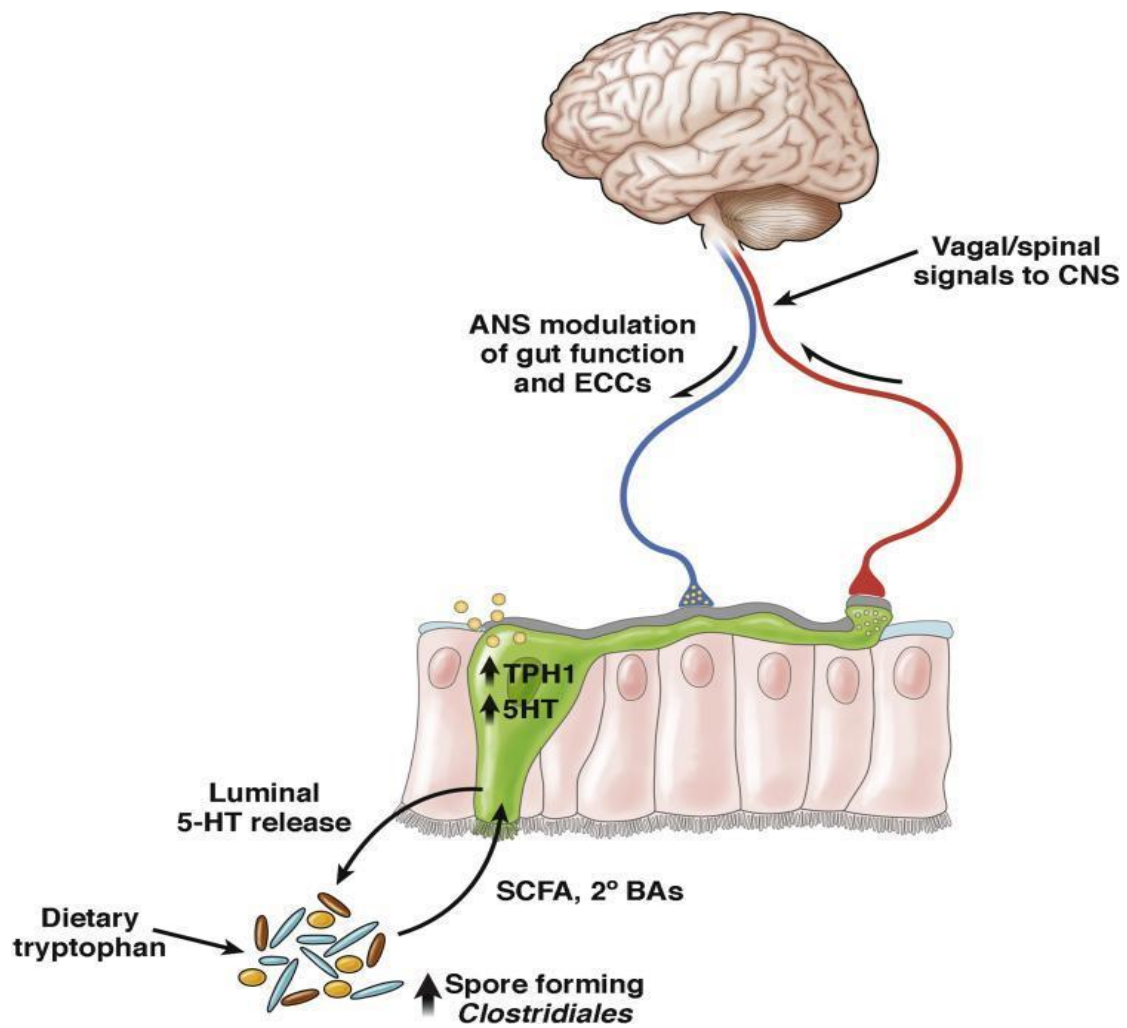


Εικόνα 3: Επίδραση αντιβιοτικής αγωγής στο εντερικό μικροβίωμα (118)

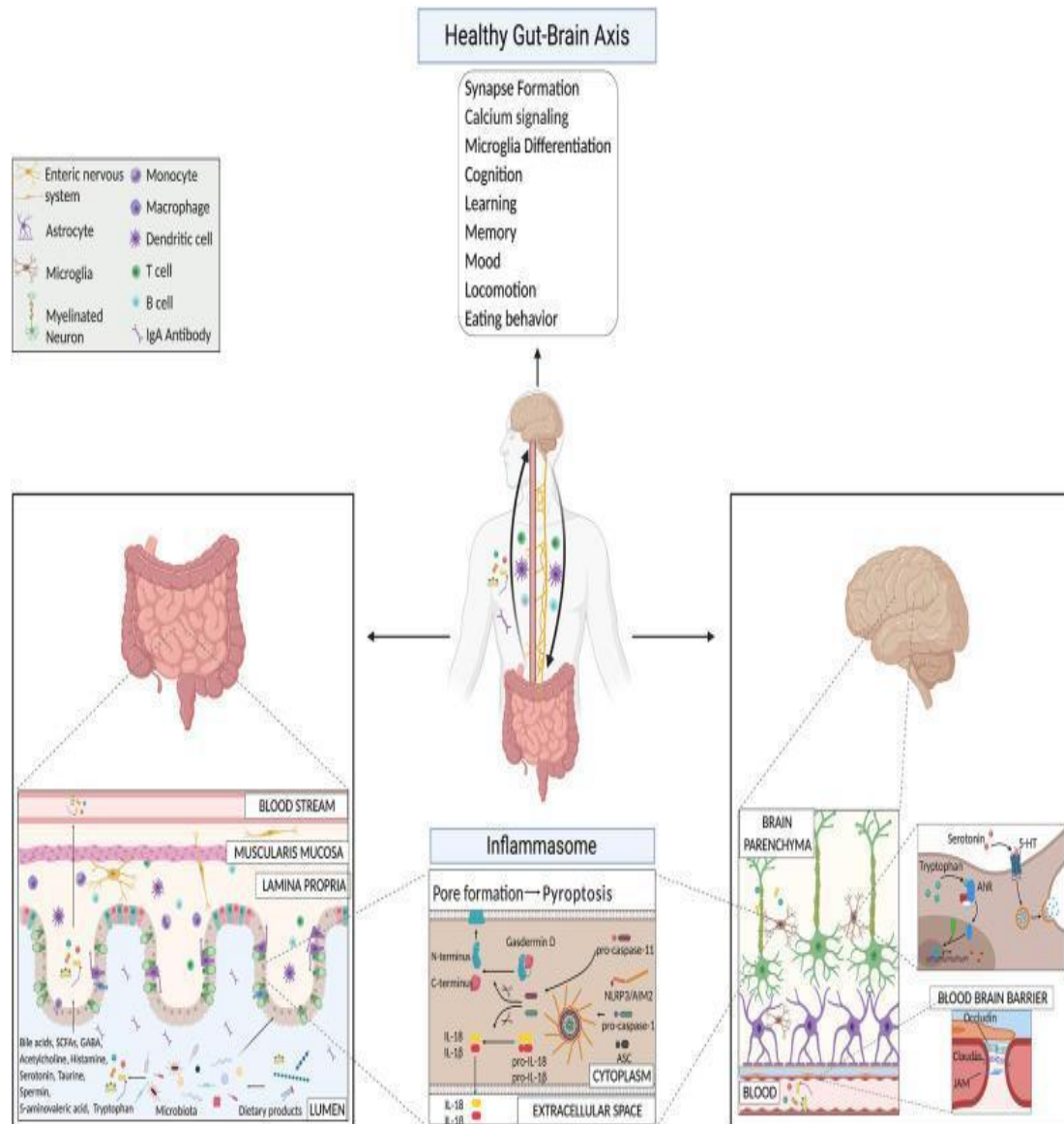




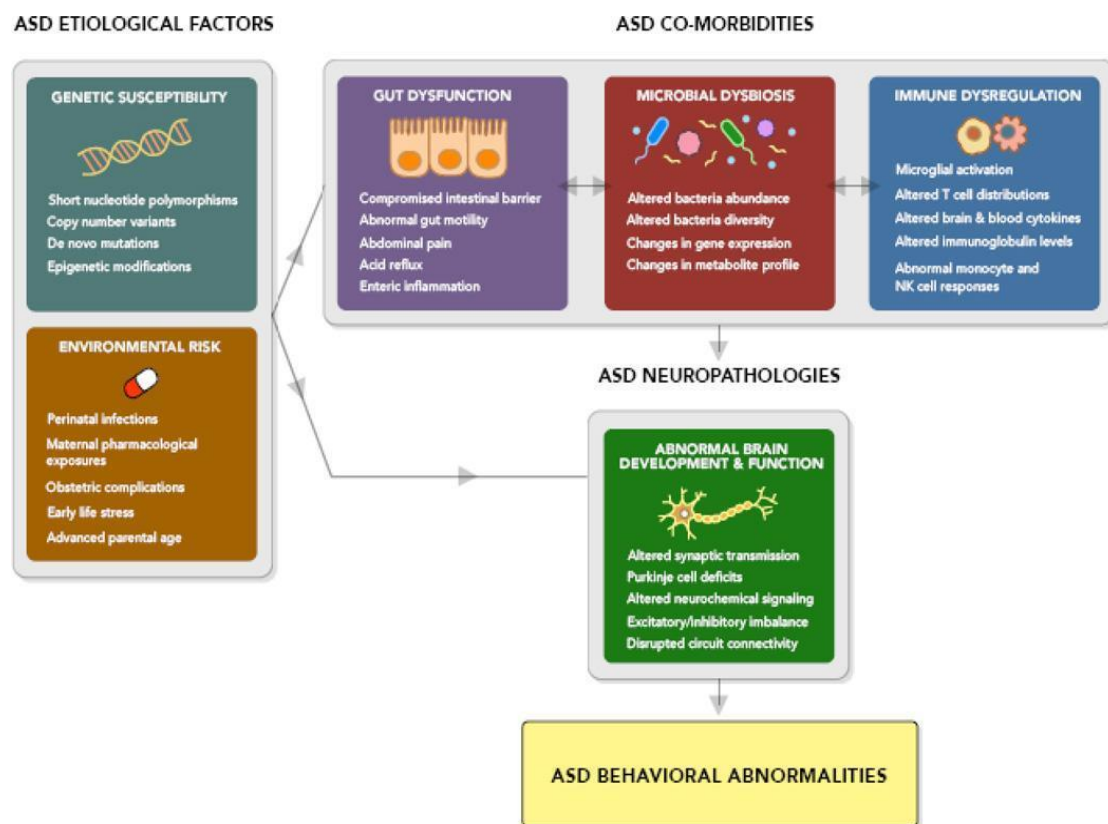
Εικόνα 4: Μηχανισμοί δράσης των SCFAs (135)



Εικόνα 5: Αλληλεπιδράσεις εγκεφάλου- εντερικού μικροβιώματος μέσω σεροτονινεργικών μηχανισμών (101)

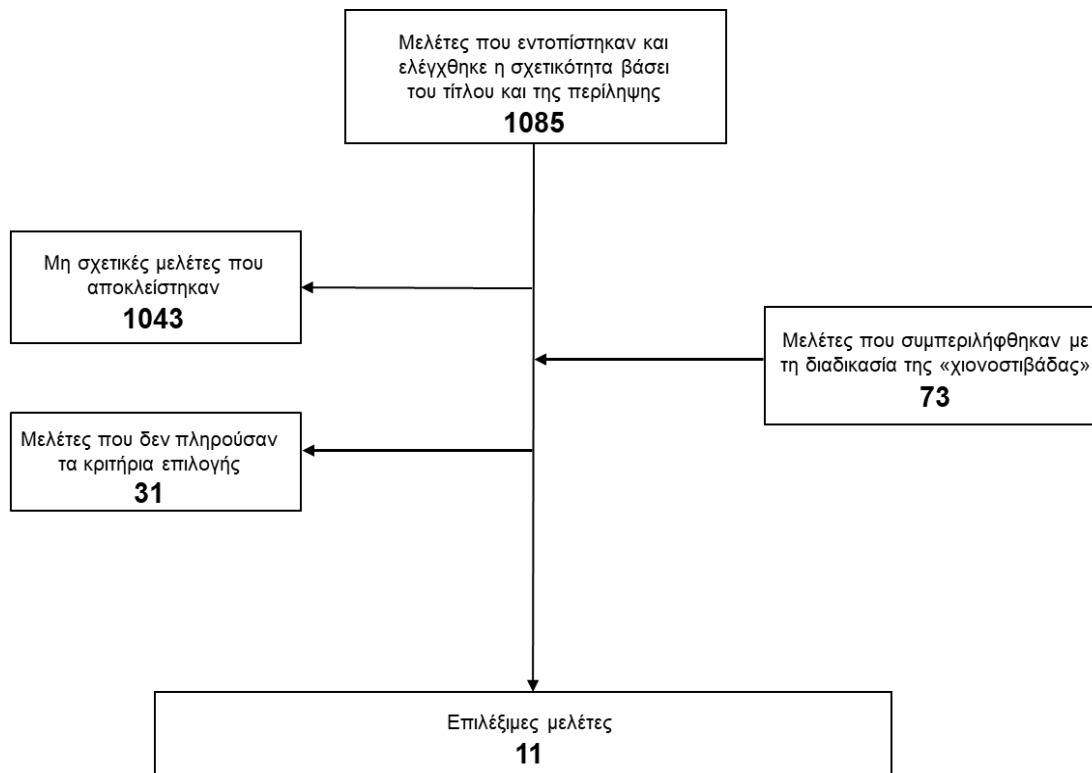


Εικόνα 6: Μηχανισμοί άξονα εντέρου- εγκεφάλου υπό φυσιολογικές συνθήκες (102)



Εικόνα 7: Πιθανό μοντέλο για το ρόλο του μικροβιώματος στη Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (187)

#### IV. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ



Διάγραμμα 1: Το διάγραμμα ροής της επιλογής των μελετών

## V. ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: μελέτες που απορρίφθηκαν βάσει κριτηρίων

	Μελέτες που αναφέρονται στη ΔΕΠΥ, αλλά όχι στο εντερικό μικροβίωμα	
Συγγραφέας	Τίτλος	Περιοδικό, Τόμος, Τεύχος, Σελίδα
Fernandez-Lopez, 2020	Indole Tryptophan Metabolism and Cytokine S100B in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Daily Fluctuations, Responses to Methylphenidate, and Interrelationship with Depressive Symptomatology	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY ,20(20),1-12
Hamad, 2019	Antibiotic Exposure in the First Year of Life and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Population-Based Cohort Study	American Journal of Epidemiology, 188 (11), 1923-1931
Slykerman ,2019	Exposure to antibiotics in the first 24 months of life and neurocognitive outcomes at 11 years of age	Psychopharmacology (2019) 236:1573-1582
Özyurt, 2018	Increased ZONULIN is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder	Comprehensive Psychiatry
Axelsson ,2018	Investigating the effects of cesarean delivery and antibiotic use in early childhood on risk of later attention deficit hyperactivity disorder	Journal of Child Psychology and Psychiatry
Ming ,2018	A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorders	Child Neurology Open, 5: 1-6
Bolte, 2014	The Roots of Autism and ADHD Twin Study in Sweden (RATSS)	Research and Human Genetics , 17(3), 164-176
Pike , 2012	Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotising enterocolitis: the ORACLE Children Study	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed ;97:F318-F322.
Mimouni-Bloch, 2013	Breastfeeding May Protect from Developing Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	BREASTFEEDING MEDICINE ,8(4)
Arnold, 2000	Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder?	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY , 10(2),111-117
Holtkamp ,2004	Overweight and obesity in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	International Journal of Obesity, 28, 685-689
Parletta , 2016	Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls	PLoS ONE 11(5): e0156432.
Derks,2008	Genetic and Environmental Influences on the Relation Between Attention Problems and Attention Deficit Hyperactivity Disorder	Behav Genet 38:11-23
PATEL, 2007	A Comprehensive Approach to Treating Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Pre-pilot Study	THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE 13, (10), 1091-1097

Malek ,2012	Associated factors with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a case-control study	Archives of Iranian Medicine, 15( 9)
Talge ,2016	Gestational Age at Term, Delivery Circumstance, and Their Association with Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms	Paediatric and Perinatal Epidemiology, 30, 171-180
Niederhofer ,2006	A Preliminary Investigation of ADHD Symptoms in Persons With Celiac Disease	Journal of Attention Disorders 10: 200
Pelsser, 2020	Retrospective Outcome Monitoring of ADHD and Nutrition (ROMAN): The Effectiveness of the Few-Foods Diet in General Practice	Frontiers in Psychiatry, 11,96
Gregoric Kumperscak, 2020	A Pilot Randomized Control Trial With the Probiotic Strain <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG) in ADHD: Children and Adolescents Report Better Health-Related Quality of Life	Frontiers in Psychiatry, 11,181
Loewen, 2020	Adherence to Life-Style Recommendations and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Population-Based Study of Children Aged 10 to 11 Years	Psychosomatic Medicine, 82(3):305-315
Nudel,2019	A large population-based investigation into the genetics of susceptibility to gastrointestinal infections and the link between gastrointestinal infections and mental illness	Human Genetics, 139, 593-604
	Μελέτες που αναφέρονται στο εντερικό μικροβίωμα, αλλά όχι στη ΔΕΠΥ	
Slykerman, 2016	Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes	Acta Paediatrica, 106 (1), 87-94
Aatsinki ,2019	Gut microbiota composition is associated with temperament traits in infants	Brain, Behavior, and Immunity 80,849-858
Verdi ,2018	An Investigation Into Physical Frailty as a Link Between the Gut Microbiome and Cognitive Health	Frontiers in Aging Neuroscience ,10,398
Kapitansky, 2020	Microbiota changes associated with ADNP deficiencies: rapid indicators for NAP (CP201) treatment of the ADNP syndrome and beyond	Journal of Neural Transmission 127, 251-263
Joller , 2020	Influence of a Dietary Supplement on the Gut Microbiome of Overweight Young Women	Functional Foods in Health and Disease,10 (10)
Hagerty, 2020	An empirically derived method for measuring human gut microbiome alpha diversity: Demonstrated utility in predicting health- related outcomes among a human clinical sample	PLoS ONE 15(3): e0229204.
Talbott,2020	Modulation of Gut-Brain Axis improves Microbiome, Metabolism, and Mood	<i>Functional Foods in Health and Disease</i> ; 10(1): 37-54
	Μελέτες στις οποίες όλοι οι συμμετέχοντες έχουν ΔΕΠΥ	
Stevens ,2019	Human gut microbiome changes during a 10 week Randomised Control trial for micronutrient supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder	Scientific Reports,9(1):10128
	Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα	
Tengeler, 2020	Gut microbiota from persons with attention-deficit/hyperactivity disorder affects the brain in mice	Microbiome, 8:44

Dam, 2019	Brain and Behavioral Changes in Mice Colonized with Human ADHD Gut Microbiota	j.euroneuro.2019.08.104
-----------	---	-------------------------

Πίνακας 2: Αξιολόγηση της επιλεγμένης παρεμβατικής μελέτης κοόρτης βάσει της κλίμακας Newcastle - Ottawa

Study	Selection				Comparability		Outcome			Total
	Representativeness	Selection of non-exposed	Ascertainment of exposure	Outcome not present at start	On gender	On other risk factors	Assessment of outcome	Long enough follow-up (median $\geq 5$ years)	Adequacy (completeness) of follow-up	
Party (2015)	1	1	1	1	(age)	(others)	1	1	0(no information)	6



Πίνακας 3: Αξιολόγηση των επιλεγμένων μελετών ασθενών- μαρτύρων βάσει της κλίμακας Newcastle– Ottawa

Study	Selection				Comparability		Exposure			Total
	Case definition	Representativeness of the cases	Selection of controls	Definition of controls	On age	On other risk factors	Assessment of exposure	Same method of ascertainment for cases and controls	Non-response rate	
Aarts (2017)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Akram (2017)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Cheng(2019)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Fan (2019)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
Jiang (2018)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Li (2020)	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
Prehn-Kristensen (2018)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Szopinska-Tokov (2020)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Wan (2020)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6
Wang (2019)	1	1	1	1	0	1	1	1	0	7

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά επιλεγμένων μελετών

Πρώτος συγγραφέας (χρονολογία)	Περιοχή Χώρα	Γλώσσα	Περίοδος μελέτης	Σχεδιασμός μελέτης	Μέγεθος δείγματος	Είδος παρέμβασης	Νο εκτεθειμένων	Νο ΔΕΠ-Υ	Νο μαρτύρων	Μέση ηλικία (έτη)	Ηλικιακό εύρος (έτη)	Πληθυσμός μελέτης	Μέθοδος διάγνωσης ΔΕΠΥ	Μέθοδος μελέτης εντερικού μικροβιώματος	Χρόνος αξιολόγησης
Aarts (2017)	Ολλανδία	Αγγλικά	δεν αναφέρεται	ασθενών - μαρτύρων	96	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	19	77	19.5 για ΔΕΠΥ, 27.1 για υγιείς μάρτυρες	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρεται	DSM-IV χρησιμοποιώντας το Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children	16S rRNA marker γονιδιακή αλληλούχιση(16S ) για τον εντοπισμό βακτηριακών τάξεων και τις γονιδιακές τους δράσεις	δεν εφαρμόζεται
Akram (2017)	ΗΠΑ	Αγγλικά	δεν αναφέρεται	ασθενών - μαρτύρων	34 (19 γυναίκες, 15 άνδρες)	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	14	20	δεν αναφέρεται	18-28	δεν αναφέρεται	Adult ADHD Self-Reported (ASRS) Questionnaire	Γονιδιακή αλληλούχιση βακτηριακού 16S ριβοσομικού RNA	δεν εφαρμόζεται
Cheng (2019)	Κίνα	Αγγλικά	δεν αναφέρεται	ασθενών - μαρτύρων	53293	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	19099	34 194	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρεται	στοιχεία λευκών Ευρωπαίων από το Psychiatric GWAS Consortium website ( <a href="https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads">https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads</a> )	DSM	Τα γονίδια του ξενιστή που σχετίζονται με το εντερικό μικροβίωμα συλλέχθηκαν από την πρόσφατη δημοσίευση GWAS του εντερικού μικροβιώματος (GWASGM)	δεν εφαρμόζεται

Fan (2019)	Κίνα	Αγγλικά	6/2017-5/2018	ασθενών - μαρτύρων	73	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	49 (7 γυναίκες)	24 (3 γυναίκες)	δεν αναφέρεται	6-12	Κινέζοι	Τα παιδιά με ΔΕΠΥ πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV και σκόραραν άνω του ορίου της ΔΕΠΥ στα Strength and Difficulty Questionnaire (SDQ)	άλληλούχιση 16S rRNA γονίδιο 44	δεν εφαρμόζεται
------------	------	---------	---------------	--------------------	----	-----------------	-----	-----------------------	-----------------------	----------------	------	---------	--	---------------------------------	-----------------

Jiang (2018)	Κίνα	Αγγλικά	5/2015-12/2016	ασθενών - μαρτύρων	83	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	51 (13 γυναίκες)	32 (10 γυναίκες)	8.47 για ΔΕΠΥ, 8.5 για υγιείς μάρτυρες	6 - 10	Κινέζοι	Κλιμακα Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version (Kiddie-SADS - PL) , η οποία είναι μια ημι-δομημένη διαγνωστική συνέντευξη που πραγματοποιείται σύμφωνα με το DSM-IV .Οι γονείς όλων των μετεχόντων παιδιών συμπλήρωσαν τις Connors Parent Rating Scales (CPRS) για να αξιολογηθεί η βαρότητα της ΔΕΠΥ	Συλλογή μικροβιακού DNA από περιττώματα από 200 mg περιττωμάτων χρησιμοποιώντας το QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen; Hilden, Germany), σε συσχέτιση με επεξεργασία glass-bead beating steps σε Mini-beadbeater (FastPrep; Thermo Electron Corp.; Boston, MA, USA).	δεν εφαρμόζεται
--------------	------	---------	----------------	--------------------	----	-----------------	-----	------------------	------------------	--	--------	---------	---	---	-----------------

Li (2020)	Κίνα	Αγγλικά	20/ 3/ 2018- 27/ 2/ 2020	ασθενών - μαρτύρων	207	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	98	109	9 για ΔΕΠΥ, 8,9 για υγιείς μάρτυρες	6-15	Κινέζοι	DSM IV	<p>Ολικό βακτηριακό DNA απομονώθηκε από κάθε δείγμα περιττωμάτων με το NucleoSpin (R) Soil kit.Οι τελικές βιβλιοθήκες DNA μελετήθηκαν και ποσοτικοποιήθη- καν με ένα Real- Time PCR σύστημα. Το προφίλ της μικροβιακής σύνθεσης κάθε δείγματος υπολογίστηκε με MetaPhlan2(v2. 0) για να υπολογιστεί η σχετική ποικιλομορφία των βακτηριακών τάξεων</p>	δεν εφαρμόζεται
--------------	------	---------	-----------------------------------	-----------------------	-----	--------------------	-----	----	-----	---	------	---------	--------	--	--------------------

Prehn-Kristensen (2018)	Κιέλο, Γερμανία	Αγγλικά	δεν αναφέρεται	ασθενών - μαρτύρων	31	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	14 άνδρες	17 άνδρες	11.9 για ΔΕΠΥ, 13.1 για υγείς μάρτυρες	δεν αναφέρεται	Καυκάσιοι	Τα παιδιά και οι γονείς τους ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας μια γερμανική μετάφραση του Revised Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children: Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), του Child Behavior Checklist (CBCL) και της γερμανικής κλίμακας ταξινομήσεως ΔΕΠΥ (Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen, FBB-HKS), συμπληρώθηκαν από τους γονείς για να αξιολογηθούν τυχόν ψυχιατρικά συμπτώματα στα παιδιά τους. Σύμφωνα με το DSM-IV-TR, όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια της ΔΕΠΥ	Αλληλούχιση επόμενης γενιάς του 16S rDNA και ανάλυση για ποικιλομορφία και βιοδείκτες, Ολικό DNA από δείγματα περιττωμάτων απομονώθηκε χρησιμοποιώντας FastDNATM SPIN KIT FOR SOIL (Qbiogene, Carlsbad, CA, USA)	δεν εφαρμόζεται
-------------------------	-----------------	---------	----------------	--------------------	----	-----------------	-----	-----------	-----------	--	----------------	-----------	--	--	-----------------

Szopinska-Tokov (2020)	Ολλανδία	Αγγλικά	δεν αναφέρεται	ασθενών - μαρτύρων	107	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	41 (+15 οριακή ή ΔΕΠ Y)	47	20.2 για ΔΕΠΥ, 20.5 για υγιείς μάρτυρες	13-29	Ολλανδοί (Καυκάσιοι)	Εφαρμόστηκε ημισταθμισμένη συνέντευξη βάσει των κριτηρίων του DSM-IV στους συμμετέχοντες και τους γονείς τους χρησιμοποιώντας το Kiddie-Schedule for Affective and Schizophrenia (K-SADS) σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV. Η κλινική διάγνωση επιβεβαιώθηκε χρησιμοποιώντας διαγνωστικό αλγόριθμο, ο οποίος συνδυάζει τη διαγνωστική συνέντευξη (K-SADS) με τις Connors rating scales. Συνεχείς μετρήσεις βαρύτητας απροσεξίας (IA) και υπερκινητικότητας/παρορμητικότητας (HI)	Τα δείγματα περιττωμάτων συλλέχθηκαν από τους συμμετέχοντες στο σπίτι και φυλάχθηκαν στους 4 °C. Καθαρισμός DNA με(AS1220; Promega, Leiden, The Netherlands). Το καθαρό DNA μετρήθηκε με ένα NanoDrop ND-2000 φασματοφωτόμετρο (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, USA), και ετοιμάστηκαν δείγματα 20 ng/μL για τις αντιδράσεις 2-step Polymerase Chain Reaction (PCR) (συμπεριλαμβανομένων αρνητικών μαρτύρων)	δεν εφαρμόζεται
------------------------	----------	---------	----------------	--------------------	-----	-----------------	-----	-------------------------	----	---	-------	----------------------	---	--	-----------------

													προέχον ταν από τις Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS; ≥ 16 ετών) και Conners Teacher Rating Scale (CTRS; < 16 ετών).		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--



Wan (2020)	Πεκίνο, Κίνα	Αγγλικά	1/2019 - 6/2019	ασθενών - μαρτύρων	34	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	17 (14 άνδρες, 3 γυναίκες)	17 (13 άνδρες, 4 γυναίκες)	8	6-12	δεν αναφέρεται	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS, Present and Lifetime Version scales) και τα διαγνωστικά κριτήρια του (DSM-5) βασισμένα στη γνώμη έμπειρου παιδοψυχιάτρου	Ανάλυση περιττωματικών δειγμάτων με αλληλούχιση shotgun metagenomics.	δεν εφαρμόζεται
Wang (2019)	Ταϊβάν	Αγγλικά	δεν αναφέρεται	ασθενών - μαρτύρων	60	δεν εφαρμόζεται	δ/ε	30 (23 άνδρες, 7 γυναίκες)	30 (18 άνδρες, 12 γυναίκες)	8.4 για ΔΕΠΥ, 9.3 για υγιείς μάρτυρες	6-16	δεν αναφέρεται	DSM-IV-TR και K-SADS-E από ψυχίατρο	Αλληλούχιση δειγμάτων περιττωμάτων με 16S rRNA V3V4	δεν εφαρμόζεται

Pärty (2015)	Φινλανδία	Αγγλικά	2/1997 - 1/1998	τυχαιοποιημ ένη, ελεγγόμενη, διπλή τυφλή, με εικονικό φάρμακο, προοπτική μελέτη	75	Οι μητέρες των παιδιών έλαβαν 1x10 (10) μονάδες δημοουργίας αποικιών Lactobacillus rhamnosus GG ή εικονικό φάρμακο (μικροκρυ- στάλ- λους κερατίνης) κάθε μέρα για 4 εβδομάδες πριν τον τοκετό. Μετά τον τοκετό, οι κάψουλες δίνονταν είτε στα παιδιά, είτε στις μητέρες, αν θήλαζαν, για 6 μήνες..	40	δ/ε	35	νεογνά	δεν αναφέρε- ται	δεν αναφέρεται	Διαγνωστι- κά κριτήρια του ICD- 10	Λήψεις δειγμάτων περιττωμάτων στις 3 εβδομάδες, στους 3, 6, 12, 18, 24 μήνες, και στα 13 χρόνια.Εξαγωγή DNA με έναν αυτοματοποιημέν ο σύστημα εξαγωγής DNA KingFisher. Έγιναν ποσοτικές PCR. Συλλέχθηκαν βακτηριακά κύτταρα, σταθεροποιήθηκ αν και έγινε FISH με fluorophore (indocarbocyanin e Cy3)-labeled oligonucleotide probes.Προσδιο- ρίστηκαν ολικοί αριθμοί κυττάρων με nucleic acid stain 4', 6-diamidino- 2-phenylindole (DAPI). Τα κύτταρα μετρήθηκαν οπτικά με μικροσκόπιο Olympus SZX9 epifluorescence.	3 μήνες, 6 μήνες , 12 μήνες , 18 μήνες , 24 μήνες , 13 χρόνια
-----------------	-----------	---------	--------------------	---	----	---	----	-----	----	--------	------------------------	-------------------	--	---	--

Πίνακας 5: αποτελέσματα επιμέρους μελετών που πληρούν τα κριτήρια ένταξης στην συστηματική ανασκόπηση. Με μπλε χρώμα σημειώνονται τα Gram θετικά στελέχη (όπου YM: υγιείς μάρτυρες, ΔΕΠΥ-ΕΠ: υπότυπος έλλειψης προσοχής της ΔΕΠΥ, ΔΕΠΥ-Υ: υπερκινητικός/ παρορμητικός υπότυπος της ΔΕΠΥ, ΔΕΠΥ-Μ: μεικτός ή συνδυασμένος υπότυπος της ΔΕΠΥ)

Πρώτος συγγραφέας (έτος)	α-ποικιλομορφία	β-ποικιλομορφία	Συνομοταξία	Τάξη	Οικογένεια	Γένος	Είδος	Αποτελέσματα στην βαρύτητα της ΔΕΠΥ	Αποτέλεσμα
Aarts (2017)	χωρίς σημαντικές διαφορές [Chao 1 index: mean ADHD=604.5, mean HC=579.7, p=μη σημαντικό. Shannon index: mean ADHD=5.3, mean HC=5.2, p=μη σημαντικό]	Χωρίς σημαντικές διαφορές	Και στις δύο ομάδες οι βασικές συνομοταξίες ήταν: <b>Firmicutes</b> (77.92%), <b>Actinobacteria</b> (15.68%) και <b>Bacteroidetes</b> (6.05%). Αύξηση των <b>Actinobacteria</b> (YM:14.08% προς ΔΕΠΥ:22.14%; p = 0.002) εις βάρος των <b>Firmicutes</b> (YM:79.80% και ΔΕΠΥ:70.29%; p = 0.001), ενώ <b>Bacteroidetes</b> δεν διέφεραν σημαντικά (YM:5.74% προς ΔΕΠΥ:7.29%; p = 0.166.) <b>Proteobacteria</b> επίσης δεν διέφεραν σημαντικά.	<b>Clostridiales</b> , εντός της συνομοταξίας <b>Firmicutes</b> , ήταν μειωμένα στην ΔΕΠΥ (YM:77.37% προς ΔΕΠΥ: 69.02%; p = 0.003). <b>Bifidobacteriales</b> ήταν αυξημένα στην ΔΕΠΥ (p<0.01)	<b>Rikenellaceae</b> , <b>Porphyromonadaceae</b> και <b>Bifidobacteriaceae</b> ήταν αυξημένα στη ΔΕΠΥ (p<0.01). <b>Ruminococcaceae</b> , <b>Eggerthella</b> , <b>Lachnospiraceae</b> ήταν αυξημένα στους YM (p<0.05)	<b>Bifidobacterium</b> ήταν σημαντικά αυξημένα στη ΔΕΠΥ (YM:12.66% to ΔΕΠΥ:20.47%; p = 0.002), <b>Eggerthella</b> ήταν ελαφρά αυξημένα στην ΔΕΠΥ (p<0.001), όπως και τα <b>Alistipes</b> , <b>Parabacteroides</b> , <b>Odoribacter</b> (p<0.05). <b>Subdoligranulum</b> , <b>Ruminococcus</b> , <b>Coprococcus</b> ήταν αυξημένα στους YM (p<0.05)	<b>Coprococcus eutactus</b> ήταν αυξημένα στους YM (p<0.01), <b>Bacteroides (vulgatus, ovatus, uniformis)</b> , <b>Bifidobacterium (longum, adolescentis, pseudocatenum)</b> ήταν αυξημένα στη ΔΕΠΥ (p<0.05)	δεν αναφέρονται	δεν εφαρμόζεται
Akram (2017)	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρεται	<b>Firmicutes</b> , <b>Bacteroidetes</b> , <b>Actinobacteria</b> , <b>Proteobacteria</b> ήταν οι βασικές συνομοταξίες χωρίς σημαντικές διαφορές.	<b>Burkholderiales</b> , <b>Alcaligenaceae</b> , <b>Erysipelotrichaceae</b> ήταν διαφορετικά στις δύο ομάδες	δεν αναφέρονται	<b>Phascolarctobacterium</b> , <b>Paraprevotella</b> , <b>Veillonella</b> , <b>Odoribacter</b> ήταν διαφορετικά στις δύο ομάδες	δεν αναφέρονται	δεν αναφέρονται	δεν εφαρμόζεται

Cheng (2019)	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρονται	Clostridiales υψηλότερα στην ΔΕΠΥ (p=0.034)	δεν αναφέρονται	Desulfovibrio υψηλότερα στην ΔΕΠΥ-Y (p=0.031)	δεν αναφέρονται	δεν αναφέρονται	δεν εφαρμόζεται
Fan (2019)	Σε σύγκριση με YM (mean±SD:Chao1 =220.48±46.32, ACE=215.91±43. 47, Shannon=3.39±0. 36, Simpson=0.07±0. 03) ACE (176.34±49.72), Chao1 (176.49±49.87), Shannon (2.83±0.38) ήταν χαμηλότερη στην ΔΕΠΥ-ΕΠ και ο Simpson (0.14±0.07) ήταν υψηλότερος στην ΔΕΠΥ-ΕΠ και ο Simpson ήταν υψηλότερος ( 0.19±0.05) στην ΔΕΠΥ-M. (p<0.05).	Διαφορές στην σύσταση μεταξύ των δύο ομάδων	Και στις δύο ομάδες οι βασικές συνομοταξίες ήταν οι Firmicutes και Bacteroidetes, ακολουθούμενες από Proteobacteria, Actinobacteria και Verrucomicrobia. Μόνο στα παιδιά με ΔΕΠΥ-ΕΠ υπήρχαν σημαντικά λιγότερα Verrucomicrobia (που αποδίδεται στην μείωση του γένους Akkermansia)	δεν αναφέρονται	Ruminococcaceae είναι σημαντικά μειωμένα στην ΔΕΠΥ-ΕΠ και στην ΔΕΠΥ-Y, Lachnospiraceae , Verrucomicrobi aceae και Rikenellaceae μειωμένα στην ΔΕΠΥ-ΕΠ. Αύξηση των Prevotellaceae στην ΔΕΠΥ-M και ΔΕΠΥ-Y	Μεγαλύτερη πληθώρα Megamonas, Coprococcus 2 και Paraprevotella στην ΔΕΠΥ-M σε σχέση με YM. Μικρότερα ποσοστά Faecalibacterium, και υψηλότερα Marvinbryantia , Intestinimonas, Prevotella 9 και Eggerthella στην ΔΕΠΥ-Y σε σχέση με YM. Μειωμένα Akkermansia, Ruminococcaceae UCG002, Lachnospiraceae NK4A136 group, Eubacterium coprostanoligen es group, Christensenella ceae R-7 group, Ruminococcaceae UCG014, Ruminococcaceae UCG005, Unclassified f Lachnospiraceae, Anaerotruncus, Coprococcus 1, Ruminoclostridium 5, Alistipes, norank f Bacteroidales S24-7 group στην ΔΕΠΥ-ΕΠ (p<0.05)	δεν αναφέρονται	δεν αναφέρονται	δεν εφαρμόζεται

Jiang (2018)	Χωρίς σημαντικές διαφορές. ACE: mean ADHD = 247.01(54.646), mean YM = 229.08(52.249), p=0.143. Chao1 Index : mean ΔEΠΥ = 246.12(58.394), mean YM = 229.97(54.492), p = 0.212. Shannon index : mean ΔEΠΥ = 3.361(0.437), mean YM = 3.337(0.398), p = 0.8. Simpson Index : mean ΔEΠΥ = 0.082(0.041), mean YM = 0.081(0.04), p = 0.974	Χωρίς σημαντικές διαφορές	Χωρίς σημαντικές διαφορές (οι βασικές συνομοταξίες και στις δύο ομάδες: <b>Firmicutes</b> , <b>Bacteroidetes</b> , <b>Proteobacteria</b> , <b>Actinobacteria</b> ) p<0.05	δεν αναφέρονται	Χαμηλότερα ποσοστά <b>Alcaligenaceae</b> αλλά αυξημένη πληθώρα <b>Peptostreptococaceae</b> , <b>Moraxellaceae</b> , <b>Xanthomonadaceae</b> , και <b>Peptococcaceae</b> στην ομάδα της ΔEΠΥ (p<0.05)	<b>Faecalibacterium</b> , <b>Lachnoclostridium</b> , <b>Sutterella</b> και <b>Dialister</b> , ήταν μειωμένα στην ομάδα ΔEΠΥ (p<0.05)	δεν αναφέρονται	<b>Faecalibacterium</b> σχετιζόταν αρνητικά με την βαρύτητα της ΔEΠΥ και την υπερκνητικότητα	δεν εφαρμόζεται
--------------	---	---------------------------	--	-----------------	--	--	-----------------	--	-----------------

<p>Li (2020)</p> <p>Σημαντικά μειωμένοι αριθμοί γονιδίων στους ασθενείς με ΔΕΠΥ (p = 0.042), αν και η ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος ήταν παρόμοια (Shannon index, p = 0.076). Χαμηλότερη ανομοιογένεια ανάμεσα στην ΔΕΠΥ-ΕΠ και YM (p = 0.11) από ό,τι ανάμεσα στην ΔΕΠΥ-Μ και YM (p = 0.017). Παρόλα αυτά η ανάλυση της αποικιομορφίας δεν ανέδειξε διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.</p>	<p>σημαντικές διαφορές μεταξύ των ΔΕΠΥ-Μ και YM (p = 0.020)</p>	<p>Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria και Actinobacteria ήταν οι βασικές συνομοταξίες. Οι YM έδειξαν αυξημένη πληθώρα <b>Fusobacteria</b> από τους ασθενείς με ΔΕΠΥ (mean±SD: ΔΕΠΥ= 0.03 ± 0.09, YM= 0.22 ± 1.19, p=0.01)</p>	<p><b>Fusobacteriales</b>, <b>Flavobacteriales</b>, <b>Rhodocyclales</b> και <b>Sphingomonadales</b> ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με ΔΕΠΥ σε σχέση με τους YM. <i>Υπότυποι: Rhizobiales</i> ήταν υψηλότερα στους YM και στην ΔΕΠΥ-ΕΠ σε σχέση με την ΔΕΠΥ-Μ (p&lt;0.05)</p>	<p><b>Fusobacteriaceae</b>, <b>Flavobacteriaceae</b>, <b>Rhodocyclaceae</b>, <b>Sphingomonadales</b> και <b>Bacillales</b> ήταν χαμηλότερα στην ΔΕΠΥ, <b>Prevotellaceae</b> ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΔΕΠΥ. <i>Υπότυποι: Rhizobiales</i> ήταν υψηλότερα στους YM και στην ΔΕΠΥ-ΕΠ σε σχέση με την ΔΕΠΥ-Μ (p&lt;0.05). <b>Listeriaceae</b>, <b>Prevotellaceae</b> και Veillonellaceae ήταν υψηλότερα στη ΔΕΠΥ-Μ σε σχέση με την ΔΕΠΥ-ΕΠ και τους YM (p&lt;0.05).</p>	<p><b>Prevotella</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ= 10.8422 ± 23.6450, YM= 5.7004 ± 16.6239, p=0.0001) και <b>Scardovia</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ=0.0011 ± 0.0025, YM=0.0007 ± 0.0018, p= 0.0423) ήταν υψηλότερα στη ΔΕΠΥ ενώ τα <b>Subdoligranulum</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ= 1.0550 ± 1.4859, YM= 1.5567 ± 2.0861, p=0.0158), <b>Phascolarctobacterium</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ= 0.0515 ± 0.3612, YM=0.0478 ± 0.2903, p=0.0173), <b>Adlercreutzia</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ= 0.0392 ± 0.0812, YM=0.0554 ± 0.0862, p=0.0177), <b>Fusobacterium</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ=0.0257 ± 0.0937, YM=0.2223 ± 1.1925, p=0.0065), <b>Gemella</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ= 0.0028 ± 0.0062, YM=0.0031 ± 0.0045, p=0.0114), <b>Methyloversatilis</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ= 0.0006 ± 0.0013, YM=0.0008 ± 0.0014, p=0.0216) και <b>Brevundimonas</b> (mean±SD: ΔΕΠΥ=0.0001 ± 0.0005, YM=0.0003 ± 0.0007,</p>	<p><b>Bacteroides (ovatus, fragilis, thetaiotaomicron, intestinalis, cellulolyticus, salyersiae, fluxus, nordii)</b> υψηλότερα στους YM, <b>Bifidobacterium (breve, bifidum)</b> και <b>Prevotella (ammii, buccae, copri)</b> υψηλότερα στη ΔΕΠΥ (p&lt;0.05). <i>Υπότυποι: Bacteroides (cellulosilyticus, fluxus, nordii, ovatus), Lachnospiraceae bacterium, Bilophila wadsworthia, Oscillibacter unclassified</i> και <b>Subdoligranulum unclassified</b> ήταν υψηλότερα στους YM και ΔΕΠΥ-ΕΠ σε σύγκριση με την ΔΕΠΥ-Μ (p&lt;0.05). <b>Listeria marthii</b> ήταν υψηλότερα στη ΔΕΠΥ-Μ σε σχέση με την ΔΕΠΥ-ΕΠ και YM (p&lt;0.05).</p>	<p>τα είδη σε πληθώρα στην ΔΕΠΥ-Μ σε σχέση με τους YM, <b>Prevotella buccae, Bifidobacterium breve, και Bifidobacterium bifidum</b> σχετιζόνταν θετικά με τα αποτελέσματα σε CPRS και DSM. Αυξημένη σχετική πληθώρα <b>Bacteroides nordii, Bacteroides cellulolyticus</b> και <b>Bacteroides intestinalis</b> σχετιζόνταν με λιγότερα συμπτώματα υπερκνηνητικότητας/παρορμητικότητας (DSM HD scores) και ελλειμματικής προσοχής (DSM AD scores). Ενώ τα <b>Bacteroides thetaiotaomicron</b> και <b>Bacteroides ovatus</b> ήταν σε αρνητική συνάρτηση μόνο με τα αποτελέσματα του.</p>	<p>δεν εφαρμόζεται</p>
--	---	--	---	--	--	--	---	------------------------

						<p>p=0.0432) ήταν υψηλότερα στους YM.</p> <p><i>Υτότυποι:</i></p> <p><b>Prevotella</b> ( mean±SD: ΔΕΠΥ- ΕΠ=7.7403 ± 21.4784, ΔΕΠΥ- Μ=14.3709 ± 26.1057, ΗC=5.7004 ± 16.6239, p=0.0004) και</p> <p><b>Listeria</b> ( mean±SD: ΔΕΠΥ- ΕΠ=0.0000 ± 0.0001, ΔΕΠΥ- Μ=0.0002 ± 0.0006, YM=0.0000 ± 0.0001, p=0.0027) ήταν υψηλότερα στην ΔΕΠΥ-Μ ενώ</p> <p><b>Bifidobacterium</b> ( mean±SD: ΔΕΠΥ-ΕΠ= 3.5763 ± 3.3021, ΔΕΠΥ-Μ= 2.3468 ± 2.9024, YM=2.6185 ± 2.5194, p=0.0357),</p> <p><b>Subdoligranulum</b> ( mean±SD: ΔΕΠΥ-ΕΠ= 1.4957 ± 1.7370, ΔΕΠΥ-Μ= 0.8076 ± 1.3133, YM=1.5567 ± 2.0861, p=0.0014),</p> <p><b>Bilophila</b> ( mean±SD: ΔΕΠΥ-ΕΠ = 0.4680 ± 0.5646, ΔΕΠΥ- Μ = 0.2805 ± 0.4379, YM=0.3801 ± 0.3711, p=0.035)</p> <p><b>Oscillibacter</b> ( mean±SD: ΔΕΠΥ- ΕΠ=0.6648 ± 0.9545, ΔΕΠΥ- Μ=0.2475 ± 0.3046, YM=0.4252 ± 0.4613, p=0.0007) και</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p><b>Acidaminococcus</b></p> <p>( mean±SD:  ΔΕΠΥ-ΕΠ= 0.0384 ± 0.1357,  ΔΕΠΥ-Μ=0.0048 ± 0.0281, YM=0.0071 ± 0.0276,p=0.0059 )  ήταν υψηλότερα στην ΔΕΠΥ-ΕΠ σε σχέση με την ΔΕΠΥ-Μ</p>			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--



Prehn-Kristensen (2018)	Shannon index σημαντικά μειωμένος στην ΔΕΠΥ σε σχέση με τους μάρτυρες (p=0.036), ενώ τα είδη που παρατηρούνται (p=0.25) και ο Chao 1 index (p=0.17) δεν έδειξαν διαφορές.	βρέθηκαν διαφορές στις δύο ομάδες (p=0.033).	Χωρίς σημαντικές διαφορές (οι βασικές συνομοταξίες και στις δύο ομάδες: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Actinobacteria</i> )	δεν αναφέρονται	Αυξημένα επίπεδα <b>Prevotellaceae</b> , <b>Catabacteriaceae</b> και <b>Porphyromonadaceae</b> για τους YM και <b>Neisseriaceae</b> και <b>Bacteroidaceae</b> για τα παιδιά με ΔΕΠΥ.	<b>Prevotella</b> και <b>Parabacteroides</b> εντοπίστηκαν σαν δείκτες για τους YM και οι <b>Neisseria</b> για την ομάδα της ΔΕΠΥ.	δεν αναφέρονται	Τα επίπεδα υπερκνηκίκτης ήταν σημαντικά σε συνάρτηση με διαφορές στην αποικιομορφία (p=0.03), τα επίπεδα του είδους <b>Bacteroides</b> σχετίζονται με τα επίπεδα υπερκνηκίκτης και παρορμητικότητας	δεν εφαρμόζεται
Szopinska-Tokov (2020)	χωρίς σημαντικές διαφορές [παρατηρούμενα OTUs (P=0.08), Shannon index (P=0.16) και Φυλογενετική ποικιλομορφία (P=0.15)]	Η ομάδα ΔΕΠΥ είχε μικρότερη διαφοροποίηση στην σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, που σημαίνει μεγαλύτερη ομοιότητα σε επίπεδο τάξης (εντός της ομάδας) σε σχέση με τους YM (p=0.004)	Χωρίς σημαντικές διαφορές ( <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> and <i>Verrucomicrobia</i> ήταν οι βασικές συνομοταξίες και στις δύο ομάδες)	δεν αναφέρονται	δεν αναφέρονται	<b>Ruminoclostridium 9</b> , <b>Ruminococcus 2</b> , <b>Clostridiales g</b> , <b>Ruminococcaceae NK4A214 group</b> , <b>Ruminococcaceae UCG 003</b> , <b>Ruminococcaceae UCG 004</b> , <b>Ruminococcaceae UCG 005</b> , <b>Ruminococcaceae g uncultured</b> , <b>Family XIII AD3011 group</b> ήταν αυξημένα στη ΔΕΠΥ και ο <b>Haemophilus</b> ήταν αυξημένος στους YM	δεν αναφέρονται	Η διαφοροποίηση στην β-ποικιλομορφία εξηγείται από κατάσταση διαταραχής (p=0.033) και ελλειμματικής προσοχής (p=0.014), ενώ η υπερκνηκίκτης/παρορμητικότητα ήταν φυσιολογική (p=0.059). <b>Ruminococcus 2</b> [B(SE): 1.525 (0.454), 95% CI: 0.675 - 2.362, p=0.001] και <b>Ruminococcaceae UCG_004</b> [B(SE): 43.920 (13.348), 95% CI: 19.372 - 69.095, p=0.001] σχετίζεται με ελλειμματική προσοχή. καμία συσχέτιση με υπερκνηκίκτης/παρορμητικότητα	δεν εφαρμόζεται

Wan (2020)	Χωρίς σημαντικές διαφορές. Shannon index (ΔΕΠΥ=9.67 ± 0.42, ΥΜ=9.52 ± 0.25), Chao1 index (ΔΕΠΥ=61.5 ± 11.6, ΥΜ=57.5 ± 9.8) και Simpson index (ΔΕΠΥ=0.89 ± 0.07, ΥΜ=0.88 ± 0.06)	παρόμοια	δεν αναφέρονται	δεν αναφέρονται	<b>Odoribacteraceae</b> και <b>Enterococcaceae</b> ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα της ΔΕΠΥ, ενώ τα <b>Ruminococcaceae</b> ήταν σημαντικά μειωμένα	<b>Faecalibacterium</b> και <b>Veillonella</b> ήταν σημαντικά μειωμένα στη ΔΕΠΥ, ενώ τα <b>Odoribacter</b> ήταν σημαντικά υψηλότερα (p<0.05). Τα στελέχη του <b>Enterococcus</b> ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα της ΔΕΠΥ	<b>Faecalibacterium prausnitzii</b> , <b>Lachnospiraceae bacterium</b> , και <b>Ruminococcus gnavus</b> ήταν σημαντικά μειωμένα στην ΔΕΠΥ, ενώ τα <b>Bacteroides caccae</b> , <b>Odoribacter splanchnicus</b> , <b>Paraprevotella xylaniphila</b> , και <b>Veillonella parvula</b> ήταν σημαντικά αυξημένα (p<0.05)	δεν αναφέρεται	δεν εφαρμόζεται
------------	---	----------	-----------------	-----------------	---	--	---	----------------	-----------------

Wang (2019)	Chao 1 index ήταν αυξημένος στην ΔΕΠΥ (mean ΔΕΠΥ = 2789 ± 212.0, mean YM = 2144 ± 168.1, p=0.0351), Shannon index ήταν επίσης αυξημένος στην ΔΕΠΥ (mean ΔΕΠΥ = 2.92 ± 0.08, mean YM = 2.65 ± 0.08, P=0.0378), Simpson index ήταν χαμηλότερος στην ΔΕΠΥ (mean ΔΕΠΥ = 0.13 ± 0.01, mean YM = 0.17 ± 0.01, p= 0.0339). ACE ήταν ίδιος και στις δύο ομάδες (mean ΔΕΠΥ=7587 ± 667.3, mean YM=5933 ± 514.3, p=0.0905).	παρόμοια	<b>Fusobacteria</b> ήταν υψηλότερα στην ομάδα ΔΕΠΥ [median=0.28% (0.02-3.28) in ΔΕΠΥ και 0.02%(0.00-0.45) στους YM και p=0.041]. Οι YM έδειξαν κυριαρχία των Bacteroidetes [median= 72.04(63.51-76.63) στην ΔΕΠΥ και median= 73.68%(67.82-80.64) στους YM, p=0.220], ακολουθούμενοι από <b>Firmicutes</b> [median=10.61 (8.15-12.97) στην ΔΕΠΥ, median = 11.71(8.06-16.20) στους YM, p=0.9471], Proteobacteria [median= 10.32(4.83-13.21) στην ΔΕΠΥ και median= 8.21(5.50-11.61) στους YM, p=0.311], <b>Fusobacteria</b> (0.02%), και <b>Actinobacteria</b> [median= 0.36(0.17-2.35) στην ΔΕΠΥ και median = 0.33(0.01-1.15) στους YM, p=0.225]. Αυτές οι συνομοταξίες αντιπροσωπεύουν το 99% και στις δύο ομάδες.	δεν αναφέρονται	δεν αναφέρονται	<b>Fusobacterium</b> ήταν αυξημένα στην ομάδα της ΔΕΠΥ [median = 0.28(0.02-3.28) στην ΔΕΠΥ και median = 0.02((0.00-0.45) στους YM, p=0.041], ενώ η σχετική πληθώρα των <b>Lactobacillus</b> ήταν μεγαλύτερη στους YM.	<b>Bacteroides coprocola</b> στην ομάδα ΔΕΠΥ ήταν σημαντικά λιγότερα από τους YM (p=0.028), ενώ η σχετική πληθώρα των <b>Bacteroides uniformis</b> (p=0.021) , <b>Bacteroides ovatus</b> (p=0.023) , και <b>Sutterella stercoricanis</b> (p=0.001) στην ομάδα ΔΕΠΥ ήταν σημαντικά υψηλότερη από τους YM.	αυξημένη αναλογία <b>B. uniformis</b> , <b>B. ovatus</b> και <b>S. stercoricans</b> και μειωμένη αναλογία <b>B. coprocola</b> μπορεί να σχετίζεται με ευαισθησία στην εμφάνιση ΔΕΠΥ	δεν εφαρμόζεται
-------------	--	----------	---	-----------------	-----------------	---	--	---	-----------------

Pärty (2015)	δεν αναφέρεται	δεν αναφέρεται	<p>Στην ηλικία των 18 μηνών: mean (SD) των <b>Bacteroides</b> και <b>Lactobacillus-Enterococcus</b> ήταν χαμηλότερα στα παιδιά με ΔΕΠΥ σε σχέση με τα υγιή (7.28 (0.85) log cells/g vs. 8.13 (0.51) log cells/g, P = 0.008; 7.71 (0.78) log cells/g vs. 8.40 (0.40) log cells/g, P = 0.01, αντίστοιχα.</p>	δεν αναφέρονται	δεν αναφέρονται	<p>Στην ηλικία των 6 μηνών (όταν η παρέμβαση με προβιοτικά ολοκληρώθηκε): ο mean (SD) αριθμός κυττάρων που άνοιξαν στο γένος <b>Bifidobacterium</b> ήταν σημαντικά μικρότερος σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε σχέση με αυτά χωρίς (8.26 (1.24) log cells/g vs. 9.12 (0.64) log cells/g, αντίστοιχα, P = 0.03).</p>	<p>Στην ηλικία των 3 μηνών: σημαντικά λιγότερα <b>Bifidobacterium longum</b> στα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε σχέση με τα υγιή παιδιά (4.35 (3.99–10.40) log/g and 10.18 (8.88–10.88) log/g, αντίστοιχα, P = 0.045).</p> <p>Στην ηλικία των 24 μηνών: αριθμοί κυττάρων των <b>Clostridium histolyticum</b> ήταν λιγότερα στα παιδιά με ΔΕΠΥ ή ΔΑΦ από τα υγιή παιδιά, (7.46 (0.44) log cells/g vs. 8.16 (0.55) log cells/g; P = 0.04).</p>	δεν εφαρμόζεται	<p>Στην ηλικία των 13 ετών: 3 παιδιά είχαν διαγνωστεί με ΔΕΠΥ (4%) και 2 παιδιά με ΔΑΦ ταυτόχρονα (2.7%). Όλα αυτά τα παιδιά ήταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0.008).</p> <p>Στην ηλικία των 13 ετών: δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιόματός ανάμεσα στα παιδιά με ή χωρίς νευροαναπτυξιακές διαταραχές</p>
--------------	----------------	----------------	--	-----------------	-----------------	---	---	-----------------	---

## VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Magnus W, Nazir S, Anilkumar AC, Shaban K. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. [Updated 2021 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/>
2. Emser TS, Johnston BA, Steele JD, Kooij S, Thorell L, Christiansen H. Assessing ADHD symptoms in children and adults: evaluating the role of objective measures. *Behav Brain Funct.* 2018;14(1):11
3. Kates N. Attention deficit disorder in adults. Management in primary care. *Can Fam Physician* 2005;51(1):53-9.
4. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1313-23.
5. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Tsuang MT. Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(7):633-42
6. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Arch Gen Psychiatry* 1995;152(3):431-5
7. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126(1):51-90
8. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(9):884-97
9. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54(1):3-16
10. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry* 2010;15(6):637-46
11. Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, Shtir CJ, Hadley D et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor

- gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2011;44(1):78-84
12. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2016;387(10024):1240-50
  13. CDC. Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD). <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/facts.html>
  14. Grizenko N, Shayan YR, Polotskaia A, Ter-Stepanian M, Joobar R. Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33(1):10-6
  15. Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(1):58-65.
  16. D' Onofrio BM, Rickert ME, Langstrom N, Donahue KL, Coyne CA, Larsson H et al. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and offspring substance use and problems. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(11):1140-50
  17. Groen-Blokhuis MM, Middeldorp CM, Van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Evidence for a causal association of low birth weight and attention problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50(12):1247-54.e2
  18. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, Van den Bree M et al. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry* 2009;66(8):722-7
  19. Kreppner JM, O'Connor TG, Rutter M, English and Romanian Adoptees Study Team. Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? *J Abnorm Child Psychol* 2001;29(6):513-28
  20. Kennedy M, Kreppner J, Knights N, Kumsta R, Maughan B, Golm D et al. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57(10):1113-25
  21. Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention

- deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med* 2014;44(9):1989-2001
22. Willcutt E, Sonuga-Barke EJ, Nigg J, Sergeant JA. et al. Recent developments in neuropsychological models of childhood psychiatric disorders *Biological child psychiatry recent trends and developments*. Basel: Karger. 2008:195–226.
  23. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1336-46
  24. Coghill DR, Hayward D, Rhodes SM, Grimmer C, Matthews K. A longitudinal examination of neuropsychological and clinical functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): improvements in executive functioning do not explain clinical improvement. *Psychol Med* 2014;44(5):1087-99
  25. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:125-34
  26. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288(14):1740-8
  27. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(2):114-26
  28. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, Van Hulzen KJ, Rommelse N et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2015;72(5):490-9
  29. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19649-54

30. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012;72(3):191-7
31. Shaw P, Malek M, Watson B, Greenstein D, De Rossi P, Sharp W. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74(8):599-606
32. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012;169(10):1038-55
33. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013;70(2):185-98.
34. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019;144(4):e20192528
35. <https://adhd-institute.com/burden-of-adhd/>
36. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Overview. 2015 Sep 9 [Updated 2018 Sep 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321129/>
37. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. 2013
38. Kemper AR, Maslow GR, Hill S, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Treatment in Children and Adolescents [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2018;Report No.: 18-EHC005-EF
39. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998;42, 2-7
40. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307(5717):1915-20



41. Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):65-80
42. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312(5778): 1355–1359.
43. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533
44. Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr* 1972;25(12):1292-4
45. Natividad JMM, Verdu EF Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications *Pharmacol Res* 2013;69(1):42-51
46. Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res* 2013;54(9):2325-40
47. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016;535(7610):85-93
48. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016;352(6285):539-44
49. Chang C, Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(1):3-15
50. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.* 2016;22(10):1079-1089
51. Moore WE, Holdeman LV Human fecal flora- normal flora of 20 Japanese-hawaiians. *Appl. Microbiol.* 1974;27(5):961-79
52. Poretsky R, Rodriguez-R LM, Luo C, Tsementzi D, Konstantinidis KT. Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dynamics. *PLoS One* 2014;9(4):e93827
53. Mizrahi-Man O, Davenport ER, Gilad Y. Taxonomic classification of bacterial 16S rRNA genes using short sequencing reads: evaluation of effective study designs. *PLoS One* 2013;8(1):e53608
54. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals

- many novel molecular species within the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999;65(11):4799-807
55. Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect. Dis* 2015;15(10):1211-1219
  56. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.* 2014;32(8):834-41
  57. Finotello F, Mastrorilli E, Di Camillo B. Measuring the diversity of the human microbiota with targeted next-generation sequencing. *Brief Bioinform* 2018;19(4):679-692
  58. Coico R. Gram staining. *Curr Protoc Microbiol* 2005;Appendix 3:Appendix 3C
  59. Deering KE, Devine A, Sullivan TA, Lo J, Boyce MC, Christophersen CT. Characterizing the Composition of the Pediatric Gut Microbiome: A Systematic Review. *Nutrients* 2020; 12(1): 16
  60. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. 2011;473(7346):174-80
  61. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014;6(237):237ra65
  62. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015;26:26050
  63. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108(Suppl 1), 4578–4585
  64. Avershina E, Storrø O, Øien T, Johnsen R, Pope P, Rudi K Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014;87, 280–290
  65. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T.-A, Coarfa C et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS ONE* 2012;7(6):e36466

66. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014 Apr;63(4):559-66
67. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004 Sep;53(9):1388-9
68. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015 May 13;17(5):690-703
69. Schluter J, Foster KR. The evolution of mutualism in gut microbiota via host epithelial selection. *PLoS Biol.* 2012;10(11):e1001424
70. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007 Jul; 5(7): e177
71. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-61
72. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4586-91
73. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE* 2010;5(5):e10667
74. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488(7410):178-84
75. Woodmansey EJ, McMurdo MET, Macfarlane GT, Macfarlane S Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl. Environ. Microbiol* 2004 Oct; 70(10): 6113–6122
76. Biagi E, Candela M, Turrioni S, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol. Res* 2013;69(1):11-20

77. Macpherson AJ, McCoy KD Stratification and compartmentalisation of immunoglobulin responses to commensal intestinal microbes. *Semin. Immunol* 2013 Nov 30;25(5):358-63
78. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat. Rev. Microbiol* 2016;14(1):20-32
79. Kastl AJ, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9(1): 33–45
80. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308(5728): 1635–1638
81. Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, Docherty N, Balfe A, Maguire A et al. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut* 2015;64(10):1553-61
82. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
83. Bull-Larsen S, Mohajeri MH. The Potential Influence of the Bacterial Microbiome on the Development and Progression of ADHD. *Nutrients* 2019;11(11):2805
84. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(7228):480-4
85. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 2013;62(11):1591-6011
86. Galland L. The Gut Microbiome and the Brain. *J Med Food*. 2014; 17(12): 1261–1272.
87. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24(4):392-400.
88. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe* 2014;16(3):276-89

89. Lax S, Smith DP, Hampton-Marcell J, Owens SM, Handley KM, Scott NM et al. Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science* 2014;345(6200):1048-52
90. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell*. 2014; 159(4): 789–799
91. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019;7(1):14
92. Karczewski J, Poniedziałek B, Adamski Z, Rzymiski P. The effects of the microbiota on the host immune system. *Autoimmunity* 2014;47(8):494-504
93. Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell* 2016;167(4):1125-1136
94. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415): 220–230.
95. O’Toole PW. Changes in the intestinal microbiota from adulthood through to old age. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 4:44-6.
96. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4578-85
97. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J. Dev. Orig. Health Dis* 2013;4(3):203-14.
98. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* Maynard CL, Elson CO, Hatton RD & Weaver CT Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489(7415): 231–241
99. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shiove STE et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol* 2018;2018:4095789
100. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486(7402): 222–227.

101. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018;6(2):133-148
102. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol* 2020;11:604179
103. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(19):2373-80
104. Gérard C, Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:29
105. A. Naseribafrouei, K. Hestad, E. Avershina, M. Sekelja, A. Linlokken, R. Wilson et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(8):1155-62
106. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015;48:186-94
107. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-63
108. Maier TV, Lucio M, Lee LH, VerBerkmoes NC, Brislawn CJ, Bernhardt J et al. Impact of Dietary Resistant Starch on the Human Gut Microbiome, Metaproteome, and Metabolome. *mBio* 2017;8(5):e01343-17
109. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019;364(6445):eaau6323
110. Vandeputte D, Kathagen G, D'hoel K, Vieira-Silva S, Valles-Colomer M, Sabino J et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature* 2017;551(7681):507-511
111. Vandeputte D, Falony G, v, Tito RY, Joossens M, Raes J. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut* 2016;65(1):57-62
112. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant* 2019;28(12):1507-1527

113. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2020;11:541
114. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 2017;60(11):1223-1233
115. Vacca M, Celano G, Calabrese FM, Portincasa P, Gobbetti M, De Angelis M. The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms* 2020;8(4):573.
116. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 2014;146(6):1564-72.
117. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334(6052):105-8.
118. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J. Clin. Invest* 2014;124(10):4212-8.
119. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4554-61
120. Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell*. 2013 Jan 17; 152(1-2): 39–50
121. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(1):16-23
122. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(6):504-8
123. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol* 2014;20(41):15163-76

124. O'Neill I, Schofield Z, Hall LJ. Exploring the role of the microbiota member *Bifidobacterium* in modulating immune-linked diseases. *Emerg Top Life Sci* 2017;1(4):333-349
125. Cook MD, Allen JM, Pence BD, Wallig MA, Gaskins HR, White BA et al. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunol. Cell Biol* 2016;94(2):158-63
126. Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schürmann A et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol. Metab* 2016;5(12):1175-1186
127. Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, Murphy NE, Castellani JW, Gundersen Y et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312(6):G559-G571.
128. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ et al. Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. *PLoS One* 2013;8(3):e59260
129. Biedermann L, Brülisauer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(9):1496-501
130. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(9):G966-78
131. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Sears MR et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9(1):15
132. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017;474(11):1823-1836
133. Musso G, Gambino R, Cassader M Obesity, diabetes, and gut microbiota: The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010;33(10):2277-84



134. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014;12(10):661-72
135. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016;5(4):e73
136. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2017;19(1):29-41
137. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003;62(1):67-72
138. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016;7(3):189-200
139. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, De Vos WM *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;54(Pt 5):1469-1476
140. Guarner F, Malagelada JR Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003 Feb 8;361(9356):512-9.
141. Lin L, Zhang J Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* 2017;18(1):2
142. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ The warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell* 2012;48(4):612-26
143. Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? *Proc Nutr Soc* 2015;74(3):328-36
144. Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(2):257-265
145. Byrne CS, Chambers ES, Alhabeeb H, Chhina N, Morrison DJ, Preston T et al. Increased colonic propionate reduces anticipatory reward responses in the human striatum to high-energy foods. *Am J Clin Nutr* 2016;104(1):5-14

146. Nagai M, Obata Y, Takahashi D, Hase K. Fine-tuning of the mucosal barrier and metabolic systems using the diet-microbial metabolite axis. *Int Immunopharmacol* 2016;37:79-86
147. LeBlanc JG, Milani C., De Giori GS, Sesma F, Van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24(2):160-8
148. Martens JH, Barg H, Warren M, Jahn D. Microbial production of vitamin B-12. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002;58(3):275-85
149. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzzi D, Rossi M. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(1):179-85
150. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 1997;6 Suppl 1:S43-5
151. Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol* 2017;101(1):47-64
152. Palau-Rodriguez M, Tulipani S, Isabel Queipo-Ortuño M, Urpi-Sarda M, Tinahones FJ, Andres-Lacueva C. Metabolomic insights into the intricate gut microbial-host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front Microbiol* 2015;6:1151
153. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol* 2007;19(2):59-69
154. Swanson PA 2nd, Kumar A, Samarin S, Vijay-Kumar M, Kundu K, Murthy N et al. Enteric commensal bacteria potentiate epithelial restitution via reactive oxygen species-mediated inactivation of focal adhesion kinase phosphatases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(21):8803-8
155. Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, Ottman N, Belzer C, Huhtinen H et al. *Akkermansia muciniphila* adheres to enterocytes and strengthens the integrity of epithelial cell layer. *Appl Environ Microbiol* 2015;81(11):3655-62
156. Chen HQ, Yang J, Zhang M, Zhou YK, Shen TY, Chu ZX et al. *Lactobacillus plantarum* ameliorates colonic epithelial barrier dysfunction by modulating the

- apical junctional complex and PepT1 in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010 Dec;299(6):G1287-97
157. Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, Gendler SJ, Velcich A, Lundberg JO et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300(2):G327-33
158. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol* 2013;11:61
159. Graziani F, Pujol A, Nicoletti C, Dou S, Maresca M, Giardina T et al. *Ruminococcus gnavus* E1 modulates mucin expression and intestinal glycosylation. *J Appl Microbiol* 2016;120(5):1403-17
160. Varyukhina S, Freitas M, Bardin S, Robillard E, Tavan E, Sapin C et al. Glycan-modifying bacteria-derived soluble factors from *bacteroides thetaiotaomicron* and *lactobacillus casei* inhibit rotavirus infection in human intestinal cells. *Microbes Infect* 2012;14(3):273-8.
161. Freitas M, Cayuela C, Antoine JM, Piller F, Sapin C, Trugnan G. A heat labile soluble factor from *bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 specifically increases the galactosylation pattern of HT29-MTX cells. *Cell Microbiol* 2001;3(5):289-300
162. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122(1):107-18
163. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular players involved in the interaction between beneficial bacteria and the immune system. *Front Microbiol* 2015;6:1285
164. Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Gros M, Friedman R, Moya-Nilges M, Nigro G et al. Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria in vitro. *Nature* 2015;520(7545):99-103
165. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB et al. Cross-talk between *akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium

- controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(22):9066-71
166. Zhao S, Liu W, Wang J, Shi J, Sun Y, Wang W et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *J Mol Endocrinol* 2017;58(1):1-14
167. Candela M, Biagi E, Maccaferri S, Turrone S, Brigidi P. Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. *Trends Microbiol* 2012;20(8):385-91
168. Ellekilde M, Krych L, Hansen CHF, Hufeldt MR, Dahl K, Hansen LH et al. Characterization of the gut microbiota in leptin deficient obese mice - correlation to inflammatory and diabetic parameters. *Res Vet Sci* 2014;96(2):241-50
169. Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sørensen SJ et al. Early life treatment with vancomycin propagates *akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia* 2012;55(8):2285-94
170. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500(7464):541-6
171. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Anglely MT, Conlon MA. Low relative abundances of the mucolytic bacterium *akkermansia muciniphila* and *bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(18):6718-21
172. Derrien M, Belzer C, De Vos WM. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. *Microb Pathog* 2017;106:171-181
173. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L et al. Low counts of *faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(8):1183-9
174. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J* 2017;11(4):841-852
175. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *faecalibacterium*

- prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016;65(3):415-425.
176. Ferreyra JA, Wu KJ, Hryckowian AJ, Bouley DM, Weimer BC, Sonnenburg JL et al. Gut microbiota-produced succinate promotes *C. difficile* infection after antibiotic treatment or motility disturbance. *Cell Host Microbe* 2014;16(6):770-7
177. Ng KM, Ferreyra JA, Higginbottom SK, Lynch JB, Kashyap PC, Gopinath S et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature* 2013;502(7469):96-9.
178. Huang YL, Chassard C, Hausmann M, Von Itzstein M, Hennet T. Sialic acid catabolism drives intestinal inflammation and microbial dysbiosis in mice. *Nat Commun* 2015;6:8141
179. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016;167(5):1339-1353.e21
180. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 2010;10(3):159-69
181. Mathias A, Pais B, Favre L, Benyacoub J, Corthésy B. Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria. *Gut Microbes* 2014;5(6):688-95
182. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8787-803
183. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(8):453-66
184. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(5):306-14
185. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(10):701-12
186. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(9):733-e575
187. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2017;81(5):411-423

188. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016;167(6):1469-1480.e12
189. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011;479(7374):538-41
190. Amaral FA, Sachs D, Costa VV, Fagundes CT, Cisalpino D, Cunha TM et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(6):2193-7
191. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(38):16050-5
192. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012;61(2):364-71
193. Wang Y, Telesford KM, Ochoa-Reparaz J, Haque-Begum S, Christy M, Kasper EJ et al. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun* 2014;5:4432.
194. Singh V, Roth S, Llovera G, Sadler R, Garzetti D, Stecher B et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J Neurosci* 2016;36(28):7428-40
195. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161(2):264-76
196. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(10):3698-703
197. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(43):16767-72

198. Haghikia A, Jorg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity* 2015;43(4):817-29
199. Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 2005;19(4):334-44
200. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113(2):411-7
201. Minuk GY. Gamma-aminobutyric-acid (Gaba) production by 8 common bacterial pathogens. *Scand J Infect Dis* 1986;18(5):465-7
202. Steenbergen L, Sellaro R, Van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015;48:258-64
203. Shishov VA, Kirovskaya TA, Kudrin VS, Oleskin AV. Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of *Escherichia coli* K-12. *Appl Biochem Micro.* 2009;45:494–497
204. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303(11):G1288-95
205. Furness JB, Rivera LR, Cho HJ, Bravo DM, Callaghan B. The gut as a sensory organ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(12):729-40
206. Morton GJ, Kaiyala KJ, Foster-Schubert KE, Cummings DE, Schwartz MW. Carbohydrate feeding dissociates the postprandial FGF19 response from circulating bile acid levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):E241-5
207. De Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* 2013;17(5):657-69
208. Wahlstrom A, Sayin SI, Marschall HU, Backhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab* . 2016;24(1):41-50

209. Hsueh H, Pan W, Kastin AJ. Fibroblast growth factor 19 entry into brain. *Fluids Barriers CNS* 2013;10(1):32
210. Tomlinson E, Fu L, John L, Hultgren B, Huang X, Renz M et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology* 2002;143(5):1741-7
211. Fu L, John LM, Adams SH, Yu XX, Tomlinson E, Renz M et al. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes. *Endocrinology* 2004;145(6):2594-603
212. Ryan KK, Kohli R, Gutierrez-Aguilar R, Gaitonde SG, Woods SC, Seeley RJ. Fibroblast growth factor-19 action in the brain reduces food intake and body weight and improves glucose tolerance in male rats. *Endocrinology* 2013;154(1):9-15
213. Perry RJ, Lee S, Ma L, Zhang D, Schlessinger J, Shulman GI. FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Nat Commun* 2015;6:6980
214. Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, Tamai Y, Okada H, Sugiyama E et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298(5):714-9
215. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006;47(2):241-59
216. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009;10(3):167-77
217. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001;81(3):1031-64
218. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011;93(5):1062-72
219. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1236-43



220. Nohr MK, Egerod KL, Christiansen SH, Gille A, Offermanns S, Schwartz TW et al. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience* 2015;290:126-37
221. Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2698-709
222. Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med* 2006;8(20):1-27
223. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013;18(6):666-73
224. Marin IA, Goertz JE, Ren T, Rich SS, Onengut-Gumuscu S, Farber E et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep* 2017;7:43859
225. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Begum-Haque S, Dasgupta S et al. Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* depends on polysaccharide A expression. *J Immunol* 2010;185(7):4101-8
226. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Foureau DM, Haque-Begum S et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2009;183(10):6041-50
227. Benakis C, Brea D, Caballero S, Faraco G, Moore J, Murphy M et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma$  T cells. *Nat Med* 2016;22(5):516-23
228. Winek K, Engel O, Koduah P, Heimesaat MM, Fischer A, Bereswill S et al. Depletion of cultivatable gut microbiota by broad-spectrum antibiotic pretreatment worsens outcome after murine stroke. *Stroke* 2016;47(5):1354-63
229. Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015;18(7):965-77

230. De Lartigue G, De La Serre CB, Raybould HE. Vagal afferent neurons in high fat diet-induced obesity; intestinal microflora, gut inflammation and cholecystokinin. *Physiol Behav* 2011;105(1):100-5
231. Barajon I, Serrao G, Arnaboldi F, Opizzi E, Ripamonti G, Balsari A, et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. *J Histochem Cytochem* 2009;57(11):1013-23
232. Brun P, Giron MC, Qesari M, Porzionato A, Caputi V, Zoppellaro C, et al. Toll-like receptor 2 regulates intestinal inflammation by controlling integrity of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2013;145(6):1323-33
233. Mao YK, Kasper DL, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. *Bacteroides fragilis* polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nat Commun* 2013;4:1465
234. Huang C, Wang J, Hu W, Wang C, Lu X, Tong Let al. Identification of functional farnesoid X receptors in brain neurons. *FEBS Lett* 2016;590(18):3233-42
235. Keitel V, Gorg B, Bidmon HJ, Zemtsova I, Spomer L, Zilles K, et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia* 2010;58(15):1794-805
236. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(19):8030-5
237. Aguilera M, Vergara P, Martinez V. Stress and antibiotics alter luminal and wall-adhered microbiota and enhance the local expression of visceral sensory-related systems in mice. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(8):e515-29
238. Tannock GW, Savage DC. Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun* 1974;9(3):591-8.
239. Galley JD, Nelson MC, Yu Z, Dowd SE, Walter J, Kumar PS et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol* 2014;14:189
240. Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, De Vos WM, De Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 2015;53:233-45

241. Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, Verheem A, Harmsen W, Visser MR et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15(3):267-76
242. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(9):920-4
243. Saad RJ, Rao SS, Koch KL, Kuo B, Parkman HP, McCallum RW et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2010;105(2):403-11
244. Tottey W, Feria-Gervasio D, Gaci N, Laillet B, Pujos E, Martin JF et al. Colonic transit time is a driven force of the gut microbiota composition and metabolism: in vitro evidence. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23(1):124-134
245. Macfarlane S, Dillon JF. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *J Appl Microbiol* 2007;102(5):1187-96
246. Lyte M. The role of microbial endocrinology in infectious disease. *J Endocrinol* 1993;137:343–345.
247. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146(6):1500-12
248. Santos J, Saperas E, Nogueiras C, Mourelle M, Antolin M, Cadahia A et al. Release of mast cell mediators into the jejunum by cold pain stress in humans. *Gastroenterology* 1998;114(4):640-8
249. Stephens RL, Tache Y. Intracisternal injection of a TRH analogue stimulates gastric luminal serotonin release in rats. *Am J Physiol* 1989;256(2 Pt 1):G377-83
250. Yang H, Stephens RL, Tache Y. TRH analogue microinjected into specific medullary nuclei stimulates gastric serotonin secretion in rats. *Am J Physiol* 1992;262(2 Pt 1):G216-22
251. Clarke MB, Hughes DT, Zhu C, Boedeker EC, Sperandio V. The QseC sensor kinase: a bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(27):10420-10425
252. Lyte M. The role of catecholamines in gram-negative sepsis. *Med Hypotheses* 1992;37(4):255-8

253. Alverdy J, Holbrook C, Rocha F, Seiden L, Wu RL, Musch M et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for in vivo virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Surg* 2000;232(4):480-9
254. Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol* 2008;6(2):111-20
255. Cogan TA, Thomas AO, Rees LE, Taylor AH, Jepson MA, Williams PH et al. Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni*. *Gut* 2007;56(8):1060-5. doi: 10.1136/gut.2006.114926
256. Paulose JK, Wright JM, Patel AG, Cassone VM. Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity. *PLoS One* 2016;11(1):e0146643
257. Bubenik GA, Brown GM. Pinealectomy reduces melatonin levels in the serum but not in the gastrointestinal tract of rats. *Biol Signals* 1997;6(1):40-4
258. Bubenik GA, Pang SF, Hacker RR, Smith PS. Melatonin concentrations in serum and tissues of porcine gastrointestinal tract and their relationship to the intake and passage of food. *J Pineal Res* 1996;21(4):251-6
259. Thaïss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell* 2014;159(3):514-29
260. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015;9:392
261. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U et al.. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009;139(3):485-98
262. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011;332(6032):974-7
263. Kucharzik T, Lugering N, Rautenberg K, Lugering A, Schmidt MA, Stoll R et al. Role of M cells in intestinal barrier function. *Ann NY Acad Sci* 2000;915:171-83

264. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(52):20858-63
265. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host- microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291(5505):881-4
266. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118(2):229-41
267. Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280(5):G922-9
268. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016;167(5):1339-1353.e21
269. Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4659-65
270. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014;6(263):263ra158
271. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003;278(13):11312-9
272. Michel L, Prat A One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier. *Ann Transl Med* 2016;4(1):15
273. Simren M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S. Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62(1):159-76
274. Labus JS, Hollister EB, Jacobs J, Kirbach K, Oezguen N, Gupta A et al. Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome* 2017;5(1):49

275. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012;61(7):997-1006
276. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 2011;25(3):397-407
277. Knowles SR, Nelson EA, Palombo EA. Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: a possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biol Psychol* 2008;77(2):132-7
278. Santos J, Yang PC, Soderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut* 2001;48(5):630-6
279. Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 2006;55(5):655-61
280. Lauffer A, Vanuytsel T, Vanormelingen C, Vanheel H, Salim Rasool S, Toth J et al. Subacute stress and chronic stress interact to decrease intestinal barrier function in rats. *Stress* 2016;19(2):225-34
281. Varghese AK, Verdu EF, Bercik P, Khan WI, Blennerhassett PA, Szechtman H et al. Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology* 2006;130(6):1743-53
282. Da Silva S, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubiere M, Salvador-Cartier C et al. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;307(4):G420-9
283. Rubio CA, Huang CB. Quantification of the sulphomucin-producing cell population of the colonic mucosa during protracted stress in rats. *In Vivo* 1992;6(1):81-4
284. Soderholm JD, Yang PC, Ceponis P, Vohra A, Riddell R, Sherman PM et al. Chronic stress induces mast cell-dependent bacterial adherence and initiates

- mucosal inflammation in rat intestine. *Gastroenterology* 2002;123(4):1099-108
285. Houlden A, Goldrick M, Brough D, Vizi ES, Lenart N, Martinecz B et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun* 2016;57:10-20
286. Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12(5):319-30
287. Pedram P, Wadden D, Amini P, Gulliver W, Randell E, Cahill F et al. Food addiction: its prevalence and significant association with obesity in the general population. *PLoS One* 2013;8(9):e74832
288. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 2012;7(4):e35240
289. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011;60(11):2775-86
290. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010;328(5975):228-31
291. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027-31
292. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144(7):1394-401, 1401.e1-4
293. Janik R, Thomason LAM, Stanisz AM, Forsythe P, Bienenstock J, Stanisz GJ. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage* 2016;125:988-995

294. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(7): 2365–2370
295. Li JV, Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, Le Roux CW et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut* 2011;60(9):1214-23
296. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Konigsrainer A et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int* 2015;2015:806248
297. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59(12):3049-57
298. Graessler J, Qin Y, Zhong H, Zhang J, Licinio J, Wong ML et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J* 2013;13(6):514-22
299. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013;5(178):178ra41
300. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Stahlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab* 2015;22(2):228-38
301. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558(Pt 1):263-75
302. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23(3):255-64, e119



303. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(7):3047-52
304. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013;18(6):666-73
305. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Ann Epidemiol* 2016;26(5):366-72
306. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016;82:109-18
307. Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P et al. More than constipation- bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol* 2017;24(11):1375-1383
308. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015;14(6):625-39
309. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;5(1):10
310. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(10):592-605
311. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiers MP, Boekhorst J, Timmerman HM et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS One* 2017;12(9):e0183509
312. Akram, H. Characterizing A Link Between Gut Microbiome and Attention Deficit Hyperactive Disorder. Honors College Research Collection. 4 (2017)
313. Cheng S, Han B, Ding M, Wen Y, Ma M, Zhang L et al. Identifying psychiatric disorder-associated gut microbiota using microbiota-related gene set enrichment analysis. *Brief Bioinform* 2020;21(3):1016-1022
314. Fan C, Li S, Wang R, Fan X, Liang A, Kemin Qi. SCFA producing bacteria shape the subtype of ADHD in children. *Research Square* 2019 DOI: 10.21203/rs.2.16337/v1

315. Jiang HY, Zhou YY, Zhou GL, Li YC, Yuan J, Li XH et al. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2018;347:408-413
316. Li Y, Sun H, Huang Y, Yin A, Wang P, Ha J et al. Gut metagenomics discriminates unique microbial signatures in diverse symptomatic profiles with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Research Square* 2020 DOI: 10.21203/rs-28862/v1
317. Prehn-Kristensen A, Zimmermann A, Tittmann L, Lieb W, Schreiber S, Baving L et al. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLoS One* 2018;13(7):e0200728
318. Szopinska-Tokov J, Dam S, Naaijen J, Konstanti P, Rommelse N, Belzer C et al. Investigating the Gut Microbiota Composition of Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Association with Symptoms. *Microorganisms* 2020;8(3):406
319. Wan L, Ge WR, Zhang S, Sun YL, Wang B, Yang G. Case-Control Study of the Effects of Gut Microbiota Composition on Neurotransmitter Metabolic Pathways in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Neurosci* 2020;14:127
320. Wang LJ, Yang CY, Chou WJ, Lee MJ, Chou MC, Kuo HC et al. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020;29(3):287-297
321. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res* 2015;77(6):823-8

## VII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ ή ΔΕΠΥ) είναι από τις συχνότερες διαταραχές νευροαναπτυξιακού χαρακτήρα στα παιδιά. Στα πρώτα χρόνια της ζωής διαμορφώνεται το εντερικό μικροβίωμα. Πρόκειται για το σύνολο των μικροοργανισμών που υπάρχουν στον ανθρώπινο εντερικό σωλήνα. Έκτοτε, η σύστασή του παραμένει σχετικά σταθερή, αλλά μπορεί να μεταβληθεί με την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων όπως διατροφή, τρόπος ζωής, φάρμακα, ασθένειες κλπ. Είναι πλέον δεδομένη η σχέση του εντερικού σωλήνα με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (άξονας εγκέφαλος- έντερο- μικροβίωμα). Ορισμένες παθήσεις νευρολογικού και νευροαναπτυξιακού χαρακτήρα έχουν συσχετιστεί με μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος.

### ΜΕΘΟΔΟΣ:

Διενεργήθηκε έρευνα στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar που κατέληξε σε 1197 άρθρα. Αφού αφαιρέθηκαν τα διπλότυπα, έγινε έλεγχος σε 1085 άρθρα. Εξ' αυτών, τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση πληρούνταν σε 11 άρθρα, εκ των οποίων τα 10 αφορούσαν μελέτες ασθενών-μαρτύρων σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες με ΔΕΠΥ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Η μία μελέτη ήλεγχε την εμφάνιση ΔΕΠΥ και τις μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος σε παιδιά που πριν τους είχαν χορηγηθεί προβιοτικά συγκριτικά με παιδιά στα οποία είχε δοθεί εικονικό φάρμακο.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Οι εγκεκριμένες έρευνες δεν έδωσαν αποτελέσματα σχετικά με την α- και τη β-ποικιλομορφία του μικροβιώματος και δεν ανέδειξαν διαφοροποιήσεις σε επίπεδο συνομοταξίας, τάξης και είδους, χωρίς όμως να είναι καταληκτικά για τα Gram θετικά βακτήρια. Σε επίπεδο οικογένειας, παρατηρήθηκε μείωση των Lachnospiraceae στο μικροβίωμα ασθενών με ΔΕΠΥ. Gram θετικά στελέχη του γένους Eggerthella και του γένους Bifidobacterium ήταν αυξημένα σε πάσχοντες από ΔΕΠΥ. Αντίθετα, το γένος Faecalibacterium ανευρέθηκε σε μειωμένα ποσοστά σε άτομα με ΔΕΠΥ.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:**

Μετά τη μελέτη των ερευνών αυτής της συστηματικής ανασκόπησης διαφαίνεται πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στο εντερικό μικροβίωμα και τη ΔΕΠΥ. Περαιτέρω διεξοδική διερεύνηση θα δείξει την ακριβή μεταξύ τους σχέση.

Λέξεις-κλειδιά: ΔΕΠ-Υ, μικροβίωμα, Gram (+)

## VIII. ABSTRACT

### **Introduction:**

Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most frequent neurodevelopmental disorders in childhood. The gut microbiome – the sum of bacteria which colonise in the gut tube- is being formed within the first years of life. Once established, the microbiome's composition remains stable, but it may be altered by the impact of environmental factors such as diet, lifestyle, medicines, diseases etc. Hence, the relationship between the intestine and the Central Nervous System (gut-brain axis) is well formed. Several neurologic and neurodevelopmental diseases have been linked with changes of the gut microbiota.

### **Method:**

A search that was conducted through the databases of Pubmed and Google Scholar, resulted in 1197 publications. After the removal of 12 duplicates, search was conducted at 1085 publications. From that sample, an audit took place, where the acceptance criteria in the current systemic review were fulfilled by 11 publications, 10 of those were case- control studies relating to microbiota of children, teenagers and young adults with Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder and healthy controls. One study was referring to appearance of ADHD and changes of the gut microbiota in children to which prebiotics treatment had been granted in comparison with children to which placebo had been granted.

### **Results:**

The selected studies did not concluded in results relating to a- and b- diversity of microbiome and resulted differentiations in phylum, order and species levels, without being concluding for the Gram positive bacteria. In family level, a reduction of Lachnospiraceae was noticed in patients' microbiome with ADHD. In addition, it was noticed that Gram positive genres Eggerthella and Bifidobacterium were increased in patients suffering ADHD. On the contrary, Faecalibacterium genus was detected in reduced levels in patients with ADHD.

**Conclusion:**

Following the search of the studies mentioned above in this systematic review, evidence can be given with regards to the relationship between the human gut microbiome and ADHD. A further investigation will result in accurate conclusions regarding their relationship.

Keywords: ADHD, microbiome, Gram (+)