

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η συμμετοχή του εντερικού μικροβιώματος σε νευροψυχιατρικές παθήσεις

Ευρήματα από πειραματικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του οργανισμού γενικά και στην ανάπτυξη και στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος ειδικότερα. Παράλληλα, υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία ότι το μικροβίωμα σχετίζεται με την παθογένεση νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων, όπως νευροεκφυλιστικά νοσήματα, πολλαπλή σκλήρυνση, αυτισμός, μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα, σχιζοφρένεια, κατάθλιψη. Ειδικότερα, ασθενείς με τις παραπάνω παθήσεις έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν διαφορές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος σε σύγκριση με υγιή άτομα, καθώς και διαφορές σε προϊόντα της εντερικής μικροχλωρίδας (π.χ. λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, λιποπολυσακχαρίτες). Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει την παραγωγή παθολογικών μορίων, επιδράσεις στη διαδικασία της συναπτογένεσης, αλλά και την τροποποίηση της παραγωγής κυτταροκινών. Παρεμβάσεις που στοχεύουν στην τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας, όπως η χορήγηση προβιοτικών και η μεταμόσχευση κοπράνων, μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις αλλά το θέμα χρήζει περισσότερης συστηματικής μελέτης.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπολογίζεται ότι περίπου $3,9 \times 10^{13}$ βακτήρια αποικίζουν το παχύ έντερο ενός τυπικού ανθρώπου και περίπου $0,9 \times 10^{11}$ ανιχνεύονται ανά g κοπράνων.¹ Ο αποικισμός του εντέρου αρχίζει αμέσως μετά τη γέννηση και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η διατροφή (θηλασμός ή ξένο γάλα), η χρήση αντιβιοτικών, η ηλικία, η γεωγραφική θέση.² Ο ρόλος που διαδραματίζει η μικροχλωρίδα του εντέρου στην ομοίωση του οργανισμού είναι τεράστιος. Ειδικότερα, το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλλει στην παραγωγή ενέργειας μέσω της ζύμωσης άπεπτων υδατανθράκων και της επακόλουθης απορρόφησης λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (βουτυρικό, οξικό, προπιονικό). Συγχρόνως, συμμετέχει στη σύνθεση βιταμινών, καθώς και στον μεταβολισμό χολικών οξέων, στερολών και ξενοβιοτικών, ενώ συνιστά και ένα είδος φυσικού εντερικού φραγμού, προστατεύοντας από την εισβολή ξένων παθογόνων. Παράλληλα, η μικροχλωρίδα του εντέρου διεγείρει την αναγέννηση του επιθηλίου, ασκεί τροφική επίδραση στη στιβάδα του βλεννογόνου και εμποδίζει την ανάπτυξη παθολογικού μικροβιακού πληθυσμού. Επί πλέον, το εντερικό μικροβίωμα ενισχύει την ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος τόσο σε επίπεδο φυσικής (λεμφικός ιστός

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(5):628-635
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(5):628-635

Μ. Γώγου

Β' Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

The involvement of the intestinal
microbiome in neuropsychiatric
diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Άξονας εγκεφάλου-εντέρου
Εντερικό μικροβίωμα
Νευροεκφυλιστικές παθήσεις
Νευρολογικές παθήσεις
Ψυχιατρικά νοσήματα

Υποβλήθηκε 8.11.2016

Εγκρίθηκε 5.12.2016

σχετιζόμενος με το έντερο [gut-associated lymphoid tissue, GALT]) όσο και σε επίπεδο επίκτητης ανοσίας.^{3,4}

Για τη μελέτη του εντερικού μικροβιώματος χρησιμοποιείται συχνά η ανάλυση του γονιδίου *16s rDNA* (που κωδικοποιεί ριβοσωμικό RNA) σε δείγματα κοπράνων. Η χρησιμότητα του συγκεκριμένου γονιδίου οφείλεται στην ιδιαιτερότητά του να περιέχει τόσο ταχέως εξελισσόμενες όσο και εξαιρετικά διατηρημένες αλληλουχίες μεταξύ των διαφόρων μικροβιακών ειδών, γεγονός που επιτρέπει την αποτελεσματικότερη ανάλυση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος ενός ατόμου.⁵ Παράλληλα, τα τελευταία έτη πληθαίνουν οι ενδείξεις ότι τροποποιήσεις της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου (π.χ. μέσω χορήγησης προβιοτικών ή μέσω μεταμόσχευσης κοπράνων) μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε διάφορα νοσήματα.^{6,7}

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση δεδομένων από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη συμμετοχή του εντερικού μικροβιώματος στην παθοφυσιολογία νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων, καθώς και δεδομένα σχετικά με πιθανές εφαρμογές αυτής της γνώσης στη θεραπευτική αντιμετώπιση των συγκεκριμένων νοσημάτων. Ως κύρια πηγή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε

το PubMed και έγινε προσπάθεια αξιοποίησης πρόσφατων ερευνητικών μελετών επί του θέματος, χωρίς βέβαια να παραλειφθεί και η αναφορά ορισμένων σημαντικών ανασκοπήσεων, όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Τα νοσήματα στα οποία γίνεται αναφορά στην παρούσα ανασκόπηση είναι τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα (νόσος Alzheimer και Parkinson, πλάγια μυατροφική σκλήρυνση), η πολλαπλή σκλήρυνση, ο ατιπισμός, η μείζων κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια και η μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα.

2. ΑΞΟΝΑΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ-ΕΝΤΕΡΟΥ (GUT-BRAIN AXIS)

Εκτός από το γαστρεντερικό σύστημα, η σημασία του εντερικού μικροβιώματος είναι εξ ίσου εμφανής και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), με το οποίο φαίνεται ότι έχει μια αμφίδρομη σχέση. Η σχέση αυτή έχει μελετηθεί κατά κύριο λόγο σε μοντέλα πειραματοζώων από τα οποία έχει αφαιρεθεί η εντερική μικροχλωρίδα. Πιο συγκεκριμένα, το εντερικό μικροβίωμα επιδρά άμεσα στη διαδικασία της συναπτογένεσης, στην ανάπτυξη του ντοπαμινεργικού συστήματος, στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών (π.χ. σεροτονίνη) και ενίοτε τροποποιεί τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Συγχρόνως, προϊόντα των μικροβίων του εντέρου (λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, λιποπολυσακχαρίτες) μπορεί να υπεισέλθουν στη λειτουργία συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου.

Από την άλλη, το ΚΝΣ μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων αλλά και μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλεί μεταβολές σε μια σειρά από παραμέτρους του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η διαπερατότητα του εντέρου, η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και η εκκριτική δραστηριότητα. Οι μεταβολές αυτές, όπως είναι αναμενόμενο, τροποποιούν με τη σειρά τους τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου.⁸⁻¹⁰

3. ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ο ρόλος που διαδραματίζει η μικροχλωρίδα του εντέρου στην εμφάνιση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων μπορεί να είναι τόσο ευεργετικός όσο και επιβλαβής. Αρχικά, την άποψη ότι το εντερικό μικροβίωμα παρουσιάζει στενή σύνδεση με το νευρικό σύστημα ενισχύουν εμμέσως ευρήματα από επιδημιολογικές μελέτες που διαπιστώνουν σημαντική θετική συσχέτιση του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου με τον κίνδυνο για άνοια σε άτομα ηλικίας >50 ετών.¹¹ Εξ άλλου, τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα εμφανίζονται κατά κύριο λόγο σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς, ενώ με την πάροδο της ηλικίας παρατηρούνται χαρακτηριστικές αλλαγές και στον μικροβιακό πληθυσμό του εντέρου (π.χ. ελάττωση της ποικιλομορφίας).¹²

Γενικά, το εντερικό μικροβίωμα έχει σχετιστεί με τη συγκέντρωση β-αμυλοειδούς, γεγονός που σηματοδοτεί την έναρξη της εκφυλιστικής διαδικασίας στη νόσο Alzheimer. Ειδικότερα, τα ίδια τα μικρόβια του εντέρου είναι ικανά για παραγωγή β-αμυλοειδούς, ενώ παράγουν και ποσότητες λιποπολυσακχαριτών, οι οποίοι με τη σειρά τους ρυθμίζουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες, όπως είναι γνωστό, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Το εντερικό μικροβίωμα, όμως, είναι σε θέση να παράγει και άλλου είδους εξωκυττάριας αμυλοειδείς πρωτεΐνες, διαδικασία που είναι καλά διατηρημένη μεταξύ των οργανισμών. Λάθη στην αναδίπλωση των εν λόγω πρωτεϊνών κατά τη διαμόρφωση της τεταρτοταγούς δομής τους είναι δυνατόν να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς μοριακής μίμησης και να αναγνωριστούν ως PAMPS (pathogen associated molecular patterns), διεγείροντας τον TLR2 υποδοχέα και πυροδοτώντας φλεγμονώδη απάντηση. Η εν λόγω διαδικασία ενισχύει την αντίδραση του ανοσοποιητικού και έναντι ενδογενών αμυλοειδών, όπως του Αβ και, τελικά, επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου Alzheimer. Αμυλοειδείς πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ανωτέρω διεργασία παράγονται κατά κύριο λόγο από τα *Firmicutes*, *Bacteroidetes* και *Proteobacteria*.¹³⁻¹⁵

Από την άλλη πλευρά, το μικροβίωμα του εντέρου μετατρέπει πολλές από τις άπεπτες πολυφαινόλες που λαμβάνονται με τη διατροφή σε φαινολικά οξέα, ορισμένα από τα οποία [π.χ. 3-υδροξυβενζοϊκό και 3-(3'-υδροξυφαινυλ)-προπιονικό οξύ] έχουν αποδεδειγμένες ευεργετικές συνέπειες για τον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, τα δύο προαναφερθέντα οξέα αλληλεπιδρούν με τα πεπτίδια του Αβ αμυλοειδούς και μπορούν να αποτρέψουν τη μετατροπή τους σε πεπτίδια με νευροτοξικές ιδιότητες.¹⁶ Τα παραπάνω δεδομένα αναμένεται στο μέλλον να προσθέσουν περισσότερες θεραπευτικές δυνατότητες στην αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer.¹⁷

Σημαντικός, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, είναι ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας και στη νόσο του Parkinson. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν δείξει ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ πασχόντων και υγιών ατόμων. Ειδικότερα, στους πάσχοντες διαπιστώνονται ελαττωμένες συγκεντρώσεις στα κόπρανα των *Bacteroidetes*, *Prevotellaceae*, καθώς και των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, ενώ, αντίθετα, η συγκέντρωση των *Enterobacteriaceae* είναι αυξημένη. Μάλιστα, η σχετική «αφθονία» των *Enterobacteriaceae* παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τη βαρύτητα ορισμένων συμπτωμάτων της νόσου (π.χ. αστάθεια θέσης, διαταραχές βάδισης). Επί πλέον, οι συγκεντρώσεις βακτηρίων με δυνητικά αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (βακτήρια του γένους *Blautia*, *Coprococcus* και *Roseburia*) εμφανίζονται αυξημένες

στους υγιείς μάρτυρες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω περιγραφείσες μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα είναι εμφανείς κυρίως σε δείγματα κοπράνων παρά σε δείγματα που έχουν ληφθεί με ενδοσκόπηση από το σιγμοειδές. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι παρατηρείται σημαντική μεταβλητότητα και από άτομο σε άτομο.¹⁸⁻²²

Παράλληλα, η ελάττωση των βραχείας αλυσού λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραγμένη έκφραση γονιδίων τα οποία υπεισέρχονται στην ενδοκυττάρια και στην εξωκυττάρια κάθαρση α-συνουκλεϊνών. Θα πρέπει, επίσης, να τονιστεί ότι διαιτητικές και μη συνήθειες που επηρεάζουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος (π.χ. κατανάλωση καφεΐνης, πλούσιες σε φυτικές ίνες τροφές, κάπνισμα) συνιστούν γνωστούς παράγοντες κινδύνου ή προστασίας από τη νόσο Parkinson.²³ Ένας επιπρόσθετος δείκτης μικροβιακής δυσβίωσης, η συγκέντρωση ινδικάνης στα ούρα, έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένος στους ασθενείς με Parkinson σε σύγκριση με τους υγιείς.²⁴

Σε θεραπευτικό επίπεδο, η χρήση προβιοτικών και ειδικότερα προβιοτικών που περιέχουν *Lactobacillus casei* φαίνεται ότι βελτιώνει παραμέτρους της νόσου οι οποίες σχετίζονται με τις διαταραχές συναισθήματος, ενώ η μοναδική κλινική δοκιμή επί του θέματος αφορούσε στην επίδραση προβιοτικών στο σύμπτωμα της δυσκοιλιότητας και ανέδειξε ευεργετική επίδραση.^{25,26}

Τέλος, δεδομένα στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου παρατηρούνται και στους ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση. Ωστόσο, τα στοιχεία επί του συγκεκριμένου θέματος είναι ακόμη πενιχρά.²⁷

4. ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Μεταβολές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος είναι εμφανείς και στους ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου, όπως διαπιστώνεται από την 16S rDNA ανάλυση δειγμάτων κοπράνων, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Συνολικά, ελαττωμένες συγκεντρώσεις έχουν καταγραφεί σε 21 μικροβιακά είδη στο παχύ έντερο ασθενών με ΠΣ. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η μείωση του αριθμού των *Clostridia* και *Bacteroidetes*. Παρατηρείται, μάλιστα, συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων μεταβολών ή συγκεκριμένων στελεχών του μικροβιώματος με ανοσολογικούς δείκτες.^{28,29} Ειδικότερα, έχει αναφερθεί αρνητική συσχέτιση του φύλου *Bacteroidetes* με τα Th17 λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγουν την IL-17 με προφλεγμονώδεις ιδιότητες. Επί πλέον, ελάττωση των *Clostridia* και *B. fragilis* έχει ως

αποτέλεσμα ανεπαρκή επαγωγή των T-λεμφοκυττάρων που φέρουν τον δείκτη CD39 και παρουσιάζουν ανοσοκατασταλτική-ανοσορρυθμιστική δράση. Εξ άλλου, αξίζει να σημειωθεί ότι παρόμοιο πρότυπο εντερικής δυσβίωσης έχει παρατηρηθεί και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις (π.χ. αυτοάνοση ηπατίτιδα).³⁰ Παράλληλα, από πολλούς ερευνητές εκφράζεται η άποψη ότι οι εν λόγω μεταβολές σχετίζονται με συγκεκριμένες κλινικές παραμέτρους, όπως η εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης σε αρκετούς ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές προέχοντα ρόλο διαδραματίζει η ρύθμιση των επιπέδων της σεροτονίνης από το εντερικό μικροβίωμα (βλέπε «2. Αξονας εγκεφάλου-εντέρου»).³¹ Από την άλλη πλευρά, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, παρατηρείται αύξηση των *Methanobrevibacter* και *Akkermansia* στο παχύ έντερο των ασθενών με ΠΣ σε σύγκριση με υγιείς. Στην ίδια μελέτη, οι μεταβολές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος φάνηκαν να σχετίζονται με την έκφραση γονιδίων τα οποία υπεισέρχονται στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων, στη σηματοδότηση των ιντερφερονών, καθώς και στο σηματοδοτικό μονοπάτι του NF-κB στους εν λόγω ασθενείς. Άλλα μικρόβια που έχουν ανευρεθεί σε αφθονία στο έντερο ατόμων με ΠΣ είναι τα γένη των *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Haemophilus*, *Blautia* και *Dorea*.^{32,33} Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, όμως, στον πληθυσμό αυτόν φαίνεται να επηρεάζεται και από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις και ειδικότερα από τη χορήγηση οξικής γλατιραμέρης και βιταμίνης D, όπως προκύπτει από συγκρίσεις μεταξύ ατόμων που λαμβάνουν ή όχι αγωγή.³⁴ Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το γεγονός ότι, εκτός από τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, διαταραγμένη εμφανίζεται και η διαπερατότητα του εντέρου στους συγκεκριμένους ασθενείς.³⁵ Σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ έχουν ανευρεθεί χαρακτηριστικές μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου: αύξηση της περιεκτικότητας σε *Bilophila*, *Desulfovibrio* και *Christensenellaceae* και ελάττωση της συγκέντρωσης των *Lachnospiraceae* και *Ruminococcaceae*.³⁶ Παράλληλα, σε μελέτη των Tremlett et al φαίνεται ότι μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής εμφανίζουν παιδιά με συγκεκριμένες μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου τους, όπως ελάττωση των *Fusobacteria* και αύξηση της συγκέντρωσης των *Firmicutes*. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η εντερική δυσβίωση έχει και προγνωστικό χαρακτήρα στους εν λόγω ασθενείς.³⁷

Αξίζει να αναφερθεί, επίσης, ότι σε ασθενείς που πάσχουν από άλλες απομυελινωτικές παθήσεις οι μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου είναι διαφορετικές. Για παράδειγμα, στην οπτική νευρομυελίτιδα παρατηρείται υπερανάπτυξη του *C. perfringens*.³⁸

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να πυροδοτήσει τη διαδικασία απο-

μυελίνωσης, επηρεάζοντας υποκείμενους μηχανισμούς ανοσορρύθμισης. Η διαπίστωση αυτή ανοίγει τον δρόμο για πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Μεταμόσχευση κοπράνων σε άτομα με ΠΣ από υγιείς δότες έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα μέχρι στιγμής.³⁹ Ωστόσο, για την ακριβή εκτίμηση της εν λόγω αποτελεσματικότητας της παρέμβασης απαιτείται στο μέλλον η διενέργεια ευρείας κλίμακας κλινικών μελετών.

5. ΑΥΤΙΣΜΟΣ

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία 15 έτη έχουν δείξει αυξημένη συγκέντρωση των *Clostridium genus*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes phyla*, *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* στα κόπρανα των παιδιών με αυτισμό. Παράλληλα, η αύξηση της συγκέντρωσης του *Desulfovibrio* spp παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη βαρύτητα των αυτιστικών συμπτωμάτων. Από την άλλη πλευρά, τα παιδιά με αυτισμό εμφανίζουν ελαττωμένη ποικιλία στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, αλλά και μειωμένες συγκεντρώσεις των *Prevotella*, *Coprococcus* και *Veillonellaceae* στα κόπρανα σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά.⁴⁰⁻⁴⁵ Παράλληλα, αυξημένες συγκεντρώσεις στα κόπρανα των εν λόγω παιδιών έχουν καταγραφεί και για τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (προπιονικό, βουτυρικό, οξικό), που, όπως είναι γνωστό, αποτελούν προϊόντα της εντερικής μικροχλωρίδας.⁴⁶

Ένας πιθανός μηχανισμός με τον οποίο το μικροβίωμα του εντέρου συμμετέχει στην παθογένεση του αυτισμού είναι μέσω της επίδρασης που ασκεί στη διαδικασία συναπτογένεσης, αλλά και στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών (π.χ. σεροτονίνη). Επί πλέον, ορισμένα από τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη του εγκεφάλου, ενώ συγκεκριμένοι λιποπολυσακχαρίτες μπορεί να τροποποιούν τη λειτουργία περιοχών του ΚΝΣ, όπως η αμυγδαλή.^{10,47,48}

Θα πρέπει, βέβαια, να επισημανθεί ότι πρακτικές όπως η καισαρική τομή και η χρήση ξένου γάλακτος αντί για μητρικό θηλασμό, οι οποίες αποδεδειγμένα επηρεάζουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, δεν φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για αυτιστική διαταραχή. Παρόμοια είναι και η επίδραση που ασκούν στην εμφάνιση άλλων διαταραχών της συμπεριφοράς, όπως η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητας.^{49,50}

Σε επίπεδο θεραπείας, στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιγραφές περιστατικών όπου η χρήση προβιοτικών (π.χ. *Bacteroides fragilis*) συνέβαλε στη βελτίωση συμπτωμάτων –κυρίως διαταραχών της διάθεσης– σε μοντέλα πειραματοζώων για τον αυτισμό.⁵¹ Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη

συστηματικής μελέτης των συγκεκριμένων παρεμβάσεων στους ασθενείς με αυτισμό.

6. ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν τη συμμετοχή της εντερικής μικροχλωρίδας στην εμφάνιση ψυχιατρικών νοσημάτων και κυρίως σχιζοφρένειας και μείζονος κατάθλιψης.

Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε πειραματοζώα με στείρο μικροβίον εντερικό σωλήνα έδειξαν ότι η απουσία εντερικής χλωρίδας σχετίζεται με συμπτώματα άγχους και προβλήματα κοινωνικοποίησης. Παράλληλα, διαπιστώθηκε στα συγκεκριμένα ζώα αλλαγή στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη διαδικασία μυελινοποίησης στον προμετωπιαίο φλοιό, περιοχή που είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στην εκδήλωση αρκετών νευροψυχιατρικών διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες της μυελίνης, με τελικό αποτέλεσμα την υπερμυελινοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού, ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες η μυελινοποίηση στη συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου λαμβάνει χώρα αργότερα από άλλες (π.χ. πρωτογενής αισθητικός και κινητικός φλοιός) και συντελείται σταδιακά καθοδηγούμενη κυρίως από περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Οι διαφοροποιήσεις στη μυελινοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού είναι πιθανόν να συντελούν στην εμφάνιση διαταραχών του συναισθήματος.⁵² Παράλληλα, πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματοζώα για την επαγωγή συμπτωμάτων σχιζοφρένειας (π.χ. φαινκυκλιδίνη) ασκούν την επίδρασή τους μέσω τροποποίησης του μικροβιώματος του εντέρου.⁵³

Σε κλινικό επίπεδο, μελέτες ασθενών-μαρτύρων έδειξαν σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση στο πλάσμα δεικτών βακτηριακής μετατόπισης, δηλαδή μετακίνηση της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους λεμφαδένες, μεταξύ ατόμων με σχιζοφρένεια και υγιών (συγκεκριμένα του διαλυτού CD14).⁵⁴ Επί πλέον, στο ιστορικό ασθενών με σχιζοφρένεια αναφέρεται συχνότερα τοκετός με καισαρική τομή –γνωστός παράγοντας τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος– ο οποίος προδιαθέτει σε εμφάνιση της νόσου σε μικρότερη ηλικία.⁵⁵ Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι η συνύπαρξη της σχιζοφρένειας με εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα είναι συχνή.⁵⁶ Όσο για τυχόν διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και υγιών, η μόνη μελέτη που εντοπίστηκε στη βιβλιογραφία συνέκρινε το μικροβίωμα από τον στοματοφάρυγγα μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και υγιών ατόμων και διαπίστωσε

στους πρώτους αυξημένη συγκέντρωση γαλακτοβακίλλων (*Lactobacilli*, *Bifidobacterium*).⁵⁷ Η ερμηνεία των παραπάνω ευρημάτων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Οι γαλακτοβάκιλλοι, όμως, φαίνεται ότι παρουσιάζουν συσχέτιση και με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, καθώς έχουν ανευρεθεί ελαττωμένες συγκεντρώσεις τους σε δείγματα κοπράνων ασθενών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.⁵⁸ Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουν και οι Zheng et al, οι οποίοι καταγράφουν αυξημένες συγκεντρώσεις των *Firmicutes*, *Actinobacteria* και *Bacteroidetes* στα κόπρανα ατόμων με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.⁵⁹ Αντίθετα, οι Jiang et al αναφέρουν αυξημένες συγκεντρώσεις *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* και *Actinobacteria*, αλλά ελαττωμένη συγκέντρωση *Firmicutes*.⁶⁰ Για άλλη μια φορά θα πρέπει να τονιστεί ότι ένας παράγοντας που περιπλέκει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των συγκεκριμένων ερευνών είναι η εκσεσημασμένη μεταβλητότητα στη σύνθεση του μικροβιώματος από άτομο σε άτομο.

Σε θεραπευτικό επίπεδο, η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος μέσω της χορήγησης προβιοτικών ή της μεταμόσχευσης κοπράνων θα μπορούσε να αποτελέσει μια εναλλακτική προσέγγιση στους παραπάνω ασθενείς. Οι κλινικές δοκιμές επί του θέματος είναι προς το παρόν λίγες. Η χορήγηση του *L. rhamnosus* έχει βρεθεί ότι τροποποιεί τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών στο ΚΝΣ και συμβάλλει στην υποχώρηση των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης, ενώ οι σημαντικότερες ευεργετικές στην ψυχική σφαίρα επιδράσεις των προβιοτικών έχουν περιγραφεί σε υγιείς εθελοντές.⁴

7. ΜΥΑΛΓΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ (ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ)

Μια άλλη οντότητα για την οποία υπάρχουν στοιχεία ότι σχετίζεται με μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα είναι η μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα (ή σύνδρομο χρόνιας κόπωσης). Η συγκεκριμένη οντότητα δεν έχει προς το παρόν σαφή αιτιολογία, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι λοιμογόνοι

παράγοντες σε συνδυασμό με διαταραχές της ανοσιακής απόκριση μπορεί να πυροδοτήσουν την εμφάνισή της. Πρόσφατες μελέτες στη βιβλιογραφία αναδεικνύουν σημαντικές μεταβολές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος – με βάση την ανάλυση δειγμάτων κοπράνων – μεταξύ πασχόντων και υγιών. Πιο συγκεκριμένα, έχουν καταγραφεί αυξημένες συγκεντρώσεις στελεχών *Enterococcus* και *Streptococcus*, ενώ, αντίστοιχα, ελαττωμένες συγκεντρώσεις των *Bifidobacteria* και *Firmicutes*. Παράλληλα, έχουν αναφερθεί στους εν λόγω ασθενείς και αυξημένες τιμές δεικτών βακτηριακής μετατόπισης (λιποπολυσακχαρίτες, διαλυτό CD14), καθώς και συνολικά ελαττωμένη ποικιλία στην εντερική χλωρίδα.^{61,62} Επί πλέον, σύμφωνα με τους Shukla et al, οι παρατηρηθείσες μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα επιτείνονται μετά από σωματική άσκηση.⁶³ Ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα από τη μέθοδο της μεταμόσχευσης κοπράνων στους εν λόγω ασθενείς, ενώ ευεργετική φαίνεται να είναι και η επίδραση ορισμένων προβιοτικών.^{64,65}

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα όσα αναλύθηκαν παραπάνω, το μικροβίωμα του εντέρου φαίνεται ότι υπεισέρχεται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αρκετών νευρολογικών και ψυχιατρικών νοσημάτων. Το πλέον σύνηθες εύρημα των μελετών που έχουν διεξαχθεί επί του συγκεκριμένου θέματος είναι οι διαφορές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος ανάμεσα σε ασθενείς και υγιή άτομα. Ωστόσο, το συγκεκριμένο εύρημα χρειάζεται να μεταφραστεί κλινικά αλλά και να διερευνηθεί περισσότερο συστηματικά. Η μεταβλητότητα της εντερικής μικροχλωρίδας που παρατηρείται σε φυσιολογικές συνθήκες από άτομο σε άτομο συνιστά μεθοδολογικό περιορισμό στην πλειοψηφία των σχετικών μελετών. Παράλληλα, η κλινική σημασία ορισμένων παρεμβάσεων που στοχεύουν στην τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος χρειάζεται να μελετηθούν περισσότερο συστηματικά και σε ευρεία κλίμακα προκειμένου να αποτελέσουν θεραπευτικές επιλογές.

ABSTRACT

The involvement of the intestinal microbiome in neuropsychiatric diseases

M. GOGOU

Second Department of Pediatrics, "AHEPA" University General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(5):628–635

Experimental and clinical studies have demonstrated that the intestinal microbiome plays an important role in general homeostasis, and in the development and functioning of the central nervous system. The microbiome is asso-

ciated with the pathogenesis of various neurological and psychiatric disorders, including neurodegenerative disorders, multiple sclerosis, autism, myalgic encephalomyelitis, schizophrenia and major depression. It has been shown that patients with these disorders exhibit differences in intestinal microbiome synthesis from that of healthy controls and also differences in blood concentrations of various microbiota products (e.g., lipopolysaccharides, short chain fatty acids). The underlying pathophysiological mechanism includes the production of pathological molecules, with effects on synaptogenesis, and modification in the production of cytokines. Interventions aimed at modification of the intestinal microbiome, such as administration of probiotics and fecal transplantation, may constitute alternative therapeutic approaches, but their mechanism and effect need further investigation.

Key words: Gut-brain axis, Intestinal microbiome, Neurodegenerative diseases, Neurological disorders, Psychiatric disorders

Βιβλιογραφία

- SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016, 14:e1002533
- YATSUNENKO T, REY FE, MANARY MJ, TREHAN I, DOMINGUEZ-BELLO MG, CONTRERAS M ET AL. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012, 486:222–227
- GUARNER F, MALAGELADA JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003, 361:512–519
- MANGIOLA F, IANIRO G, FRANCESCHI F, FAGIUOLI S, GASBARRINI G, GASBARRINI A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016, 22:361–368
- KUCZYNSKI J, LAUBER CL, WALTERS WA, PARFREY LW, CLEMENTE JC, GEVERS D ET AL. Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nat Rev Genet* 2011, 13:47–58
- GRIMM V, RIEDEL CU. Manipulation of the microbiota using probiotics. *Adv Exp Med Biol* 2016, 902:109–117
- FUENTES S, DE VOS WM. How to manipulate the microbiota: Fecal microbiota transplantation. *Adv Exp Med Biol* 2016, 902:143–153
- DIAZ HEIJTZ R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016, 21:410–417
- RHEE SH, POTHOUKAKIS C, MAYER EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009, 6:306–314
- ROGERS GB, KEATING DJ, YOUNG RL, WONG ML, LICINIO J, WESSELINGH S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2016, 21:738–748
- CHEN CH, LIN CL, KAO CH. Irritable bowel syndrome is associated with an increased risk of dementia: A nationwide population-based study. *PLoS One* 2016, 11:e0144589
- CLAESSON MJ, JEFFERY IB, CONDE S, POWER SE, O'CONNOR EM, CUSACK S ET AL. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012, 488:178–184
- PISTOLLATO F, SUMALLA CANO S, ELIO I, MASIAS VERGARA M, GIAMPIERI F, BATTINO M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev* 2016, 74:624–634
- FRIEDLAND RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015, 45:349–362
- HILL JM, LUKIW WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci* 2015, 7:9
- WANG D, HO L, FAITH J, ONO K, JANLE EM, LACHCIK PJ ET AL. Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease β -amyloid oligomerization. *Mol Nutr Food Res* 2015, 59:1025–1040
- BHATTACHARJEE S, LUKIW WJ. Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci* 2013, 7:153
- UNGER MM, SPIEGEL J, DILLMANN KU, GRUNDMANN D, PHILIPPEIT H, BÜRMANN J ET AL. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2016, 32:66–72
- SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA PA, KOSKINEN K, PAULIN L, PEKKONEN E ET AL. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015, 30:350–358
- VIZCARRA JA, WILSON-PEREZ HE, ESPAY AJ. The power in numbers: Gut microbiota in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015, 30:296–298
- MULAK A, BONAZ B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015, 21:10609–10620
- KESHAVARZIAN A, GREEN SJ, ENGEN PA, VOIGT RM, NAQIB A, FORSYTH CB ET AL. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015, 30:1351–1360
- SCHEPERJANS F, PEKKONEN E, KAAKKOLA S, AUVINEN P. Linking smoking, coffee, urate, and Parkinson's disease – A role for gut microbiota? *J Parkinsons Dis* 2015, 5:255–262
- CASSANI E, BARICHELLA M, CANCELLO R, CAVANNA F, IORIO L, CEREDA E ET AL. Increased urinary indoxyl sulfate (indican): New insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015, 21:389–393
- FELICE VD, QUIGLEY EM, SULLIVAN AM, O'KEEFE GW, O'MAHONY SM. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2016, 27:1–8
- BARICHELLA M, PACCHETTI C, BOLLIRI C, CASSANI E, IORIO L, PUSANI C ET AL. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology* 2016, 87:1274–1280
- WU S, YI J, ZHANG YG, ZHOU J, SUN J. Leaky intestine and im-

- paired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Physiol Rep* 2015, 3; pii:e12356
28. TREMLETT H, FADROSH DW, FARUQI AA, HART J, ROALSTAD S, GRAVES J ET AL. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol* 2016, 16:182
 29. MIYAKE S, KIM S, SUDA W, OSHIMA K, NAKAMURA M, MATSUOKA T ET AL. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to *Clostridia XIVa* and *IV* clusters. *PLoS One* 2015, 10:e0137429
 30. OCHOA-REPÁRAZ J, KASPER LH. The influence of gut-derived CD39 regulatory T cells in CNS demyelinating disease. *Transl Res* 2016; pii:S1931-5244(16)30131-1
 31. RODRIGUEZ M, WOOLLA B, ANDERSON G. Multiple sclerosis, gut microbiota and permeability: Role of tryptophan catabolites, depression and the driving down of local melatonin. *Curr Pharm Des* 2016 [Epub ahead of print]
 32. JANGI S, GANDHI R, COX LM, LI N, VON GLEHN F, YAN R ET AL. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016, 7:12015
 33. CHEN J, CHIA N, KALARI KR, YAO JZ, NOVOTNA M, SOLDAN MM ET AL. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep* 2016, 6:28484
 34. CANTAREL BL, WAUBANT E, CHEHOUD C, KUCZYNSKI J, DeSANTIS TZ, WARRINGTON J ET AL. Gut microbiota in multiple sclerosis: Possible influence of immunomodulators. *J Investig Med* 2015, 63:729–734
 35. BUSCARINU MC, CERASOLI B, ANNIBALI V, POLICANO C, LIONETTO L, CAPI M ET AL. Altered intestinal permeability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler* 2016; pii: 1352458516652498
 36. TREMLETT H, FADROSH DW, FARUQI AA, ZHU F, HART J, ROALSTAD S ET AL. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *Eur J Neurol* 2016, 23:1308–1321
 37. TREMLETT H, FADROSH DW, FARUQI AA, HART J, ROALSTAD S, GRAVES J ET AL. Gut microbiota composition and relapse risk in pediatric MS: A pilot study. *J Neurol Sci* 2016, 363:153–157
 38. CREE BA, SPENCER CM, VARRIN-DOYER M, BARANZINI SE, ZAMVIL SS. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of *Clostridium perfringens*. *Ann Neurol* 2016, 80:443–447
 39. BORODY TJ, LEIS S, CAMPBELL J, TORRES M, NOWAK A. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). *Am J Gastroenterol* 2011, 106:S352 (abstract)
 40. GUARNER F, MALAGELADA JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003, 361:512–519
 41. FINEGOLD SM, MOLITORIS D, SONG Y, LIU C, VAISANEN ML, BOLTE E ET AL. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002, 35(Suppl 1):S6–S16
 42. SONG Y, LIU C, FINEGOLD SM. Real-time PCR quantitation of *Clostridia* in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004, 70:6459–6465
 43. ADAMS JB, JOHANSEN LJ, POWELL LD, QUIG D, RUBIN RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011, 11:22
 44. TOMOVA A, HUSAROVA V, LAKATOSOVA S, BAKOS J, VLKOVA B, BABINSKA K ET AL. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 2015, 138:179–187
 45. KANG DW, PARK JG, ILHAN ZE, WALLSTROM G, LABAER J, ADAMS JB ET AL. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* 2013, 8:e68322
 46. WANG L, CHRISTOPHERSEN CT, SORICH MJ, GERBER JP, ANGLELY MT, CONLON MA. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci* 2012, 57:2096–2102
 47. DIAZ HEIJTZ R, WANG S, ANUAR F, QIAN Y, BJÖRKHOLM B, SAMUELSSON A ET AL. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108:3047–3052
 48. KIRSTEN TB, LIPPI LL, BEVILACQUA E, BERNARDI MM. LPS exposure increases maternal corticosterone levels, causes placental injury and increases IL-1B levels in adult rat offspring: Relevance to autism. *PLoS One* 2013, 8:e82244
 49. CURRAN EA, KHASHA AS, DALMAN C, KENNY LC, CRYAN JF, DINAN TG ET AL. Obstetric mode of delivery and attention-deficit/hyperactivity disorder: A sibling-matched study. *Int J Epidemiol* 2016, 45:532–542
 50. CURRAN EA, CRYAN JF, KENNY LC, DINAN TG, KEARNEY PM, KHASHAN AS. Obstetrical mode of delivery and childhood behavior and psychological development in a British cohort. *J Autism Dev Disord* 2016, 46:603–614
 51. HSIAO EY, McBRIDE SW, HSIEN S, SHARON G, HYDE ER, McCUET ET AL. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013, 155:1451–1463
 52. HOBAN AE, STILLING RM, RYAN FJ, SHANAHAN F, DINAN TG, CLAESON MJ ET AL. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016, 6:e774
 53. PYNDT JØRGENSEN B, KRYCH L, PEDERSEN TB, PLATH N, REDROBE JP, HANSEN AK ET AL. Investigating the long-term effect of subchronic phencyclidine-treatment on novel object recognition and the association between the gut microbiota and behavior in the animal model of schizophrenia. *Physiol Behav* 2015, 141:32–39
 54. FOND G, BOUKOUACI W, CHEVALIER G, REGNAULT A, EBERL G, HAMDANI N ET AL. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)* 2015, 63:35–42
 55. FOND G, BULZACKA E, BOYER L, LLORCA PM, GODIN O, BRUNEL L ET AL. Birth by cesarean section and schizophrenia: Results from the multicenter FACE-SZ data-set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016 [Epub ahead of print]
 56. SEVERANCE EG, YOLKEN RH, EATON WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: More than a gut feeling. *Schizophr Res* 2016, 176:23–35
 57. CASTRO-NALLAR E, BENDALL ML, PÉREZ-LOSADA M, SABUNCYAN S, SEVERANCE EG, DICKERSON FB ET AL. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls. *PeerJ* 2015, 3:e1140

58. AIZAWA E, TSUJI H, ASAHARA T, TAKAHASHI T, TERAISHI T, YOSHIDA S ET AL. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016, 202:254–257
59. ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, LIU M, FANG Z, XU X ET AL. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 2016, 21:786–796
60. 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, 48:186–194
61. SHEEDY JR, WETTENHALL RE, SCANLON D, GOOLEY PR, LEWIS DP, MCGREGOR N ET AL. Increased d-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome. *In Vivo* 2009, 23:621–628
62. GILOTEAUX L, GOODRICH JK, WALTERS WA, LEVINE SM, LEY RE, HANSON MR. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome* 2016, 4:30
63. SHUKLA SK, COOK D, MEYER J, VERNON SD, LE T, CLEVIDENCE D ET AL. Changes in gut and plasma microbiome following exercise challenge in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *PLoS One* 2015, 10:e0145453
64. SHA S, LIANG J, CHEN M, XU B, LIANG C, WEI N ET AL. Systematic review: Faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, 39:1003–1032
65. SULLIVAN A, NORD CE, EVENGÅRD B. Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. *Nutr J* 2009, 8:4

Corresponding author:

M. Gogou, 44 Dimitriou Nika street, GR-601 34 Katerini, Greece
e-mail: mariaangogou@gmail.com
