

# Črevná mikrobiota a jej vplyv na behaviorálne prejavy

**MUDr. Marcela Šoltýsová<sup>1,2</sup>, MUDr. Aleksandra Tomova, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Daniela Ostatníková, PhD.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Fyziologický ústav, Akademické centrum výskumu autizmu, Univerzita Komenského, Lekárska fakulta, Bratislava

<sup>2</sup>Detská psychiatrická ambulancia, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica

Súvislosť medzi zložením črevnej mikrobioty a prejavmi v správaní je pre vedu relatívne novou a veľmi zaujímavou oblasťou výskumu. Nesie v sebe prísľub možného využitia modulácie mikrobioty za účelom redukcie problematických behaviorálnych prejavov ako súčasť komplexného prístupu k pacientom s duševnou poruchou. Tento článok má za cieľ stručne opísať aktuálny stav poznatkov v tejto oblasti, so zameraním sa na vybrané cesty komunikácie medzi črevom a mozgom spojené s tvorbou neuroaktívnych molekúl, a tiež opisuje vzťah vybraných duševných porúch k zastúpeniu baktérií v čreve.

**Kľúčové slová:** črevná mikrobiota, behaviorálne prejavy, duševné poruchy.

## The relationship between gut microbiota and behavior

The relationship between the composition of gut microbiota and behavior is a relatively new and interesting field of research. It promises the possible use of modulation of microbiota to reduce problem behavior, as part of comprehensive approach to patients with mental disorders. This article aims to briefly describe the current state of knowledge in this area, focusing on selected pathways of communication between gut and the brain, which are associated with production of neuroactive molecules, and also describes the relationship with composition of the gut microbiota.

**Key words:** gut microbiota, behavior, mental disorders.

Črevná mikrobiota je komplexný ekosystém pozostávajúci z baktérií, vírusov, archeobaktérií, jednobunkových eukaryotov a kvasiniek. Vďaka pomerne jednoduchej identifikácii sú práve baktérie tými najskúmanejšími z nich. Analýzou pomocou 16s rRNA sekvenovania sa potvrdila prítomnosť najmenej 40 000 bakteriálnych druhov v čreve, ktoré v sebe nesú spolu približne 9,9 milióna génov (1, 2). Úloha mikrobioty je pre správne fungovanie fyziologických procesov organizmu kľúčová.

Vo všeobecnosti prevláda názor, že kolonizácia baktériami začína až pri prechode plodu pôrodnými cestami. Zistilo sa, že zloženie mikrobioty je odlišné u novorodencov narodených vaginálne a cisárskym rezom (3). Skúma sa aj prítomnosť baktérií *in utero*, avšak

tieto práce nepriniesli konzistentné výsledky. Naopak, vedú k viacerým kontroverziám. Hoci bola preukázaná prítomnosť DNA baktérií v placente aj amniotickej tekutine, chýbajú jednoznačné dôkazy o prítomnosti živej stabilnej mikrobioty s dokázateľnou metabolickou aktivitou a schopnosťou rozmnožovania v týchto prostrediach (4). Bakteriálna diverzita (rozmanitosť druhov) a zastúpenie jednotlivých druhov baktérií po narodení závisí od bakteriálnej flóry matky, spôsobu výživy novorodenca (dojčenie alebo prikrмлиvanie umelým mliekom), neskôr od druhu pridávanej tuhej stravy, užívania antibiotík, probiotík a iných doplnkov výživy u matky aj dieťaťa (5). Mikrobiálna diverzita detí žijúcich v rozvinutých krajinách je v porovnaní s deťmi z rozvojových krajín nižšia. Predpokladá sa,

že okrem zloženia stravy je znížená diverzita zároveň následkom nadužívania antibiotickej terapie a vysokého hygienického štandardu (6, 7). Medzi druhým a tretím rokom života je zloženie mikrobioty stabilizované a podobné zloženiu mikrobioty dospelého jedinca (8). Ďalšie faktory vplyvajúce na jej zloženie sú prehľadne zobrazené na Obr. 1.

## Mikrobiota a jej vplyv na behaviorálne prejavy

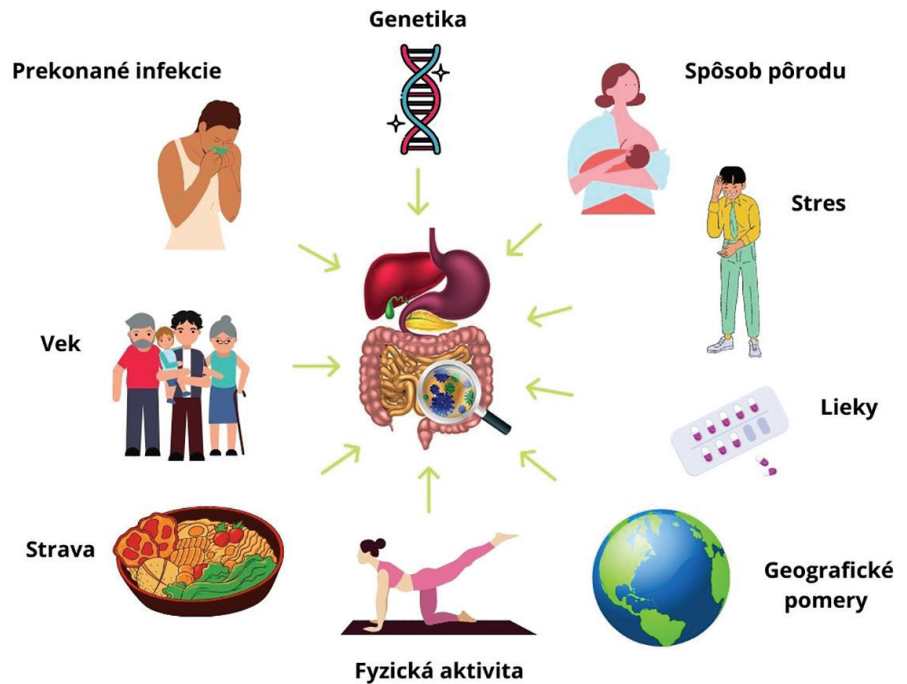
Črevná mikrobiota sa považuje za významný environmentálny faktor ovplyvňujúci vývin a „programovanie“ mozgu, ako aj jeho komplexné funkcie v ďalšom priebehu života. Štúdie realizované na sterilných myšiach odhalili hypermyelinizáciu v prefrontálnom kortexe, štrukturálne zmeny v amygdale

a hypotalame, odlišnosti v neurotransmiteroch a ich receptoroch a tiež vyššie hladiny stresového hormónu kortikosterónu a nižšie hladiny mozgového neurotrofického faktora (BDNF, z angl. brain-derived neurotrophic factor) (9, 10). Rekolonizácia týchto myší viedla k úprave niektorých zo spomínaných zmien, avšak nie všetky boli zvrátiteľné pri kolonizácii v neskoršom veku (10, 11). Vedci preto predpokladajú, že narušenie formovania mikrobioty v raných štádiách vývinu môže mať negatívny dopad na vývin centrálnej nervovej sústavy (CNS), s následným zvýšením rizika manifestácie duševných porúch v priebehu života (12).

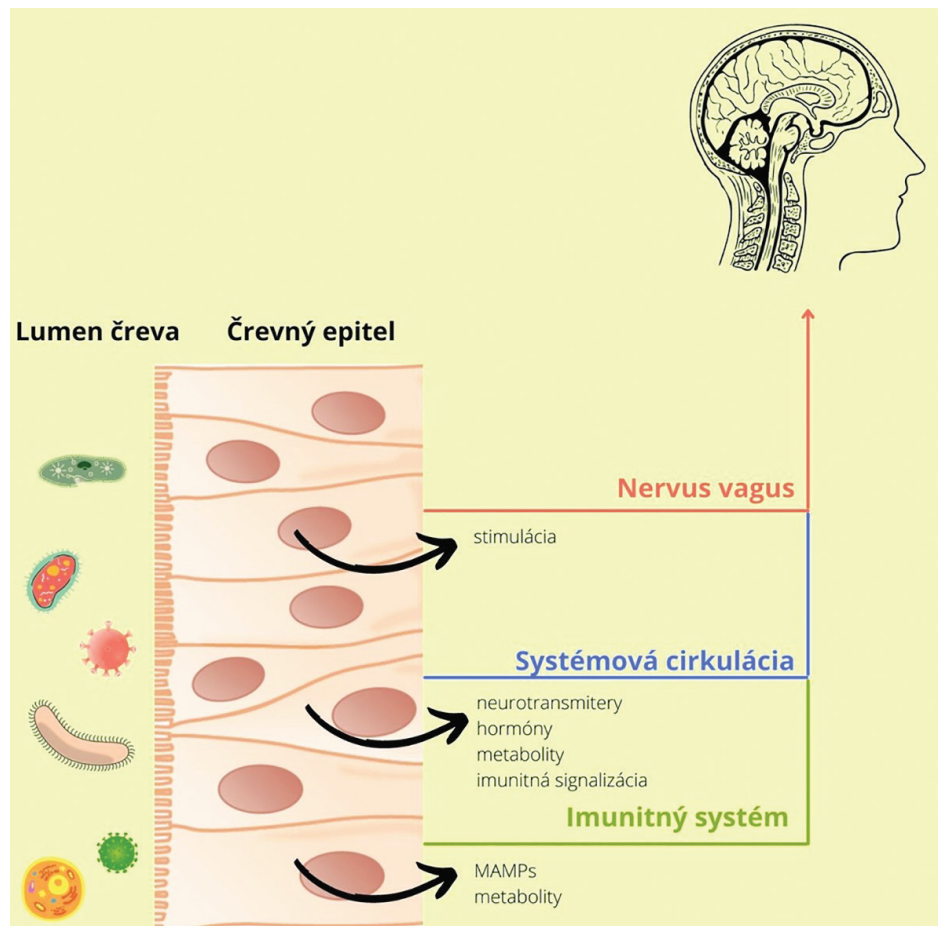
Komunikácia medzi črevom a mozgom je obojsmerná, odohráva sa prostredníctvom parasimpatikového n. vagus, tiež cestou modulácie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA os – hypothalamic-pituitary-adrenal axis) s následným ovplyvnením reakcie na stres a produkcie stresových hormónov. Dôležitá je aj modulácia imunitného systému napríklad cez tvorbu prozápalových cytokínov a tiež vplyv črevnej mikrobioty na metabolizmus tryptofánu, syntézu neurotransmiterov a produkciu rôznych bakteriálnych metabolitov s neuroaktívnym pôsobením (napr. SCFAs, z angl. short-chain fatty acids, t. j. mastné kyseliny s krátkym reťazcom) (13). Základné cesty komunikácie sú znázornené na Obr. 2.

SCFAs (najmä acetát, butyrát a propionát) sú prevažne produktami anaeróbnej fermentácie nestráviteľných polysacharidov v hrubom čreve. Najviac SCFAs produkujú *Bacteroides* spp. a *Clostridiace* spp. SCFAs ovplyvňujú motilitu čreva, pomáhajú udržiavať integritu črevnej sliznice, zúčastňujú sa produkcie hlienu, pôsobia protizápalovo. Môžu byť vstrebávané kolonocyty a následne transportované do portálnej cirkulácie. V pečeni slúžia ako energetický zdroj pre hepatocyty (okrem acetátu) a tiež regulujú funkciu mitochondrií. Menšia časť SCFAs sa dostáva z čreva do systémovej cirkulácie a následne do iných tkanív tela, kde väzbou na G-proteínové receptory ovplyvňujú tvorbu neuroaktívnych látok (napr. glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a peptidu YY (PYY) (13). V CNS pomáhajú udržiavať integritu hematoencefalickej bariéry (HEB), zároveň ňou prestupujú a v mozgu pôsobia ako neuroaktívne molekuly. Hoci presný mechanizmus pôsobenia

**Obr. 1.** Faktory ovplyvňujúce zloženie črevnej mikrobioty



**Obr. 2.** Os črevo-mozog. Prenos signálu medzi črevnou mikrobiotou a CNS sa môže odohrávať prostredníctvom: (1) priamej aktivácie nervus vagus cez enterický nervový systém (ENS); (2) produkcie alebo indukcie tvorby viacerých metabolitov, ktoré prechádzajú cez črevnú sliznicu do systémovej cirkulácie a hematoencefalickú bariéru do mozgu, kde regulujú nervové funkcie; (3) mikrobiálne antigény (tzv. MAMPs z angl. microbial-associated molecular patterns) – napr. lipopolysacharid (LPS), bakteriálny lipoproteín (BLP) a bakteriálne metabolity s vplyvom na imunitný systém (najmä tvorbu cytokínov) a neurofyziológické procesy. Upravené podľa: Sampson TR & Mazmanian SK. *Cell Host Microbe*. 2015, 13; 17(5): 565–576



SCFAs v mozgu nie je úplne objasnený, je dokázaný ich vplyv na vyzrievanie mikroglie, ktorá plní kľúčovú úlohu pri vytváraní neuro-nových spojení, a tiež pôsobia protizápalovo (13). V hypotalame ovplyvňujú reguláciu chuti do jedla a energetickú homeostázu, vplývajú na spánkový cyklus. Stimulujú expresiu BDNF a nervového rastového faktora (NGF, z angl. nerve growth factor), neurogenézu a proliferáciu neurónov. Urýchľujú rast progenitorových neurónov (neurálnych buniek) a indukujú delenie buniek. Butyrát stimuluje sekréciu rastového hormónu v hypofýze a podporuje konsolidáciu pamäte (13).

Črevné baktérie samé o sebe dokážu produkovať neurotransmitery, alebo môžu stimulovať ich produkciu u hostiteľa. Napríklad baktérie rodu *Escherichia* spp., *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* produkujú kyselinu gama-aminomaslovú (GABA), niektoré druhy rodov *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* a *Candida* syntetizujú sérotonín (5-hydroxytryptamín, 5-HT), *Clostridium sporogenes*, *Clostridium bartettii*, *Bifidobacterium* spp. a *Lactobacilli* spp. produkujú prekursor sérotonínu tryptofán, *Bifidobacterium* spp. produkuje dopamín, druhy rodov *Lactobacillus* tvoria histamín a acetylcholin a *E. coli*, druhy rodu *Bacillus* a *Serratia* zase noradrenalin (14–16). Hoci nie je jednoznačne dokázané, že neurotransmitery produkované črevom

dokážu prestupovať hematoencefalickou bariérou (HEB), cirkulujúci tryptofán môže po prestupe cez HEB ovplyvňovať syntézu sérotonínu v mozgu (13). Sampson a kol. vo svojom prehľadovom článku uvádzajú závery viacerých prác, ktoré opísali znížené hladiny sérového 5-HT u sterilných myší a s ním korešpondujúce zníženie metabolitov a prekursorov 5-HT v lumene čreva a v moči (9). Podobne znížené sú aj hladiny dopamínu a GABA v sére sterilných myší a alterované sú aj hladiny ich prekursorov v čreve (9).

Hladiny neurotransmiterov a neurotropných faktorov sú modulované aj prostredníctvom SCFAs. Bolo preukázané, že acetát ovplyvňuje hladinu glutamátu, glutamínu a GABA v hypotalame a tiež zvyšuje expresiu anorexigénnych neuropeptidov. SCFAs indukujú tvorbu 5-HT v enterochromafinných bunkách čreva, ovplyvňujú expresiu tryptofán 5-hydroxylázy 1 a tyrozín hydroxylázy, čo poukazuje na ich funkciu v syntéze sérotonínu, dopamínu, noradrenalínu a adrenalínu (9, 13). Vplyv niektorých druhov baktérií a ich metabolitov na správanie hostiteľa zobrazuje Obr. 3.

Viacere výskumy odhalili významný rozdiel medzi zložením črevnej mikrobioty u pacientov s neurovývinovými poruchami oproti zdravým kontrolám. V ďalšom texte stručne zhrnieme výsledky doterajších prác,

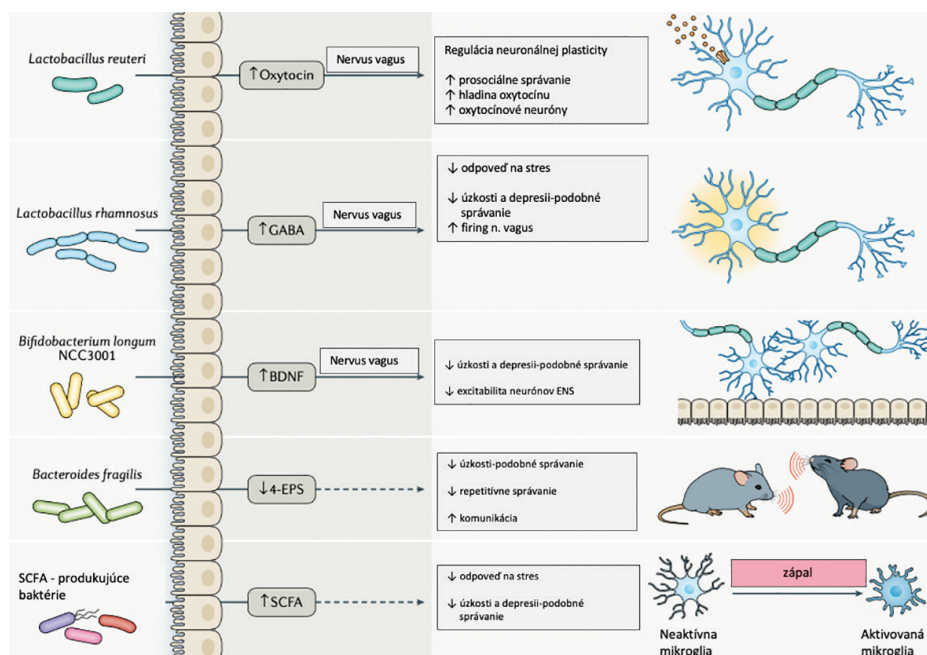
pričom sa zameriame na zmeny mikrobioty u vybraných duševných porúch.

## Poruchy autistického spektra a črevná mikrobiota

Autizmus je neurovývinová porucha, ktorá sa prejavuje zásadným narušením správania. Jadrovými príznakmi sú stereotypné, repetitívne správanie, narušená komunikácia a sociálna interakcia. Častý je výskyt ďalších pridružených komorbidít, akými sú črevné zápalové ochorenia a iné gastrointestinálne abnormality, ako aj psychiatrické komorbidity (9). Hoci etiológia autizmu stále nie je plne objasnená, pravdepodobne sa na jeho vzniku podieľa viacero genetických a environmentálnych faktorov, ktoré spolupôsobia v určitých kritických fázach vývinu jedinca (17). Výskumy preukázali významné rozdiely v zložení črevnej mikrobioty u autistických jedincov v porovnaní s neurotypickou populáciou. Zastúpenie potenciálne škodlivých baktérií, ako napríklad baktérií rodu *Clostridium* a *Bacteroides* je zvýšené (18). *Clostridiales* produkujú viaceré prozápalové látky a ďalšie metabolity, ktoré boli asociované s repetitívnym správaním a gastrointestinálnymi príznakmi pri autizme. Baktérie kmeňa *Bacteroidetes* sú hlavnými producentmi propionátu, ktorého vyššie koncentrácie sa považujú za neurotoxické. U autistických jedincov je hladina propionátu zvýšená. Baktérie spomínaných rodov sa zúčastňujú aj na metabolizme tryptofánu, ktorý je prekursorom sérotonínu. Tento fakt privádza vedcov k hypotéze, že zvýšené zastúpenie týchto rodov môže byť príčinou zvýšenej hladiny sérotonínu pozorovanej u časti autistických jedincov. Vyššia hladina sérotonínu môže následne predisponovať k rozvoju afektívnych symptómov. Naopak, zastúpenie protektívnych baktérií, ako napríklad rodu *Bifidobacterium*, ktoré produkujú GABA, je nižšie. Usudzuje sa, že ich nízke zastúpenie môže byť príčinou nízkych koncentrácií GABA zistených pri autizme (18).

Približne dve dekády sa vedci zaoberajú možnosťou použitia probiotík ako prídavnej liečby pri autizme, pričom vychádzajú z pozorovania Sandlera a kol., ktorý opísal krátkodobé zlepšenie správania autistických jedincov pri liečbe vankomycínom (19). Doteraz publikované práce prinášajú rôzne výsledky.

**Obr. 3.** Mikrobiota a mikrobiálne metabolity ovplyvňujúce správanie a funkcie nervového systému hostiteľa. Upravené podľa: Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. Nat Rev Microbiol. 2021; 19(4): 241–255





Niektoré nepriniesli výsledok v podobe zlepšenia správania, iné práce opisujú zlepšenie komunikácie, sociability, kognitívnych schopností, kvality spánku, zníženie anxiety, hyperaktivity a opozičného správania (18, 20–23). Kang a kol. opísali úpravu mikrobioty u detí s PAS a zlepšenie gastrointestinálnych príznakov po transplantácii fekálnej mikrobioty od zdravých donorov. Pozitívny efekt pretrvával ešte 2 roky po ukončení liečby (24).

V animálnych štúdiách sa potvrdila schopnosť baktérií ovplyvniť sociálne správanie. Sterilné myši, ako aj myši po deplácii mikrobioty antibiotikami, vykazovali nižšiu sociabilitu. Následná kolonizácia týchto myšiek viedla k zlepšeniu sociálneho správania. Podobne, podávanie určitých baktérií (napr. *L. reuteri*) zlepšilo sociabilitu autistických modelov myší (20). Súvislosť medzi mikrobiotou a behaviorálnymi prejavmi autizmu naznačujú aj skúsenosti s fekálnou mikrobiálnou transplantáciou u autistických jedincov. Spomínaná liečba viedla k redukcii gastrointestinálnych ťažkostí, k čiastočnému zlepšeniu sociálnych zručností a repetitívneho správania. Naopak, po transplantácii fekálnej mikrobioty od autistických pacientov myšiam došlo k manifestácii takého správania, ktoré zodpovedalo jadrovým príznakom autizmu (17). Ďalší výskum na väčších kohortách a dlhodobé sledovanie probandov je potrebné, aby bolo možné zodpovedne identifikovať kmene s pozitívnym vplyvom na behaviorálne prejavy pri autizme.

## ADHD a črevná mikrobiota

ADHD (Attention – deficit/hyperactivity disorder, t.j. Porucha pozornosti s hyperaktivitou) je najčastejšia neurovývinová porucha u detí. Základné prejavy tvorí triáda symptómov – nepozornosť, hyperaktivita a impulzivita (15). V posledných rokoch sa objavili prvé štúdie zamerané na súvislosť medzi črevnou dysbiózou a symptomatikou ADHD, avšak systematický prehľad relevantných štúdií publikovaný v tomto roku zatiaľ nepriniesol konzistentné závery (25). Existujú práce, ktoré preukázali signifikantné rozdiely v zastúpení bakteriálnych kmeňov u pacientov s ADHD oproti zdravým kontrolám. Napríklad, niektorí autori poukazujú na zvýšené zastúpenie kmeňa *Proteobacteria* a *Fusobacteria* u ADHD pacientov, pozitívnu koreláciu medzi *Bacteroides* spp. a mierou hy-

peraktivity a impulzivitu a zníženie zastúpenia rodu *Lactobacillus*. Ďalej, nález zvýšeného zastúpenia druhu *Sutterella stercoricanis* u ADHD ale aj u autistických pacientov privádza k hypotéze o možnej úlohe tejto baktérie v etiopatogenéze neurovývinových porúch (15, 26).

Animálne štúdie preukázali vyššiu motorickú aktivitu a nižšiu mieru úzkosti-podobného správania u sterilných myší. Poukazujú tak na možný vplyv dysbiózy v etiológii ADHD. Zmeny v správaní sterilných myší boli tiež asociované s narušenou expresiou BDNF v amygdale (27). V inej práci, aplikácia vysokých dávok propionátu potkanom viedla k zvýšeniu ich motorickej aktivity (15). Hoci pacienti s ADHD užívajúci probiotiká referovali o zlepšení kvality života, nie všetky závery boli konzistentné (28).

## Depresia, anxieta a črevná mikrobiota

Depresia je ochorenie s vysokým výskytom ako u dospelých jedincov, tak aj u detí. Vyskytuje sa často v komorbidite s úzkostnými poruchami. Je asociovaná so systémovými zápalovými zmenami v organizme, ako aj zvýšenou permeabilitou črevného epitelu (29). Mnohé výskumy poukázali na súvislosť medzi ťažkou depresívnou poruchou a zmenami črevnej mikrobioty. Preukázalo sa znížené zastúpenie kmeňov *Bacteroidetes*, *Firmicutes* a *Actinobacteria* a zvýšené zastúpenie kmeňa *Proteobacteria*, najmä *Alistipes* spp. V inej štúdii realizovanej u pacientov s ťažkou depresívnou poruchou bolo zistené zníženie *Faecalibacterium*, *Dialister* a *Coprococcus* spp. (30). Avšak závery týchto prác tiež poukazujú na vysokú interindividuálnu variabilitu mikrobioty v ľudskej populácii (30).

Vzťah medzi črevnou mikrobiotou a anxieta bol spočiatku pozorovaný v súvislosti s infekciou *C. jejuni* u hlodavcov, neskôr sa zistilo, že sterilné myši vykazujú alterovanú odpoveď na stres a odlišnosti v amygdale (30). Štúdie tak naznačujú súvislosť medzi črevnou mikrobiotou a vývinom HPA osi ako aj vplyv mikrobioty na neskoršiu odolnosť voči stresovým podnetom (30). Longitudinálna štúdia publikovaná v roku 2016 preukázala zvýšené riziko rozvoja úzkostných porúch u pacientov po prekonaní črevnej infekcie (31).

Po transplantácii črevnej mikrobioty získanej od depresívnych pacientov došlo k zvýraz-

neniu depresii-podobného správania u sterilných myší a potkanov. V inom experimente, po podaní laktobacilov, došlo k zmierneniu týchto prejavov. V pilotnej štúdii na pacientoch trpiacich syndrómom dráždivého čreva viedlo podávanie probiotika s obsahom *Bifidobacterium longum* NCC3001 k signifikantnému zmierňovaniu depresívnych symptómov (30). Desbonnet a kol. opísali podobný antidepresívny efekt po podaní probiotika *Bifidobacterium infantis* ako pri užívaní citalopramu (32). Ďalšie animálne štúdie naznačujú súvislosť medzi črevnou mikrobiotou a príznakmi anxiety, vplyv na HPA os a odolnosť voči stresogénnym podnetom (30, 33).

## Záver

Narastajúci počet informácií vychádzajúcich z predklinických a klinických štúdií nám ponúka zaujímavý pohľad na to, ako interakcia medzi črevom a CNS reguluje mozgové funkcie a formuje správanie. Strava, ale aj užívanie výživových doplnkov ovplyvňujú zloženie črevnej mikrobioty (34, 35). Napríklad, stredomorská a vegetariánska diéta zvyšujú jej diverzitu. Vegetariánska strava zvyšuje zastúpenie rodu *Prevotella*, živočíšna strava zvyšuje zastúpenie rodu *Bacteroides* (35). Spôsob stravovania teda mení charakter a množstvo metabolitov produkovaných špecifickými baktériami. Cieľená úprava stravovania by tak mohla byť nástrojom k jeho regulácii. Nevýhodou tohto prístupu je, že pacienti s problematickými behaviorálnymi prejavmi často vykazujú zmenené stravovacie návyky. Napríklad, vyberavosť v jedle je prítomná u viac ako polovice detí s PAS, a u 39% pacientov s ťažkou depresiou alebo úzkostnou poruchou (36, 37). Ďalším efektívnym spôsobom a možno aj prvou voľbou ovplyvnenia mikrobioty je užívanie probiotík s pôsobením na mozgové funkcie, tzv. psychobiotík a fekálna mikrobiálna a fekálna mikrobiálna transplantácia ako personalizovaný prístup korekcie črevnej mikrobioty pacienta. Je potrebné realizovať ďalšie výskumy a zacieliť sa na objasnenie presných mechanizmov pôsobenia metabolitov baktérií na CNS. Už v súčasnej dobe však môžeme povedať, že integratívny pohľad na duševné poruchy ako na problém narušenia homeostázy celého organizmu nás môže priviesť k novým terapeutickým možnostiam a prístupom v psychiatrii.

## LITERATÚRA

1. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* 2014; 32(8): 834–841.
2. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70(1): 55–69.
3. Mueller NT, Differding MK, Østbye T, et al. Association of birth mode of delivery with infant faecal microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. *BJOG.* 2020.
4. Blaser MJ, Devkota S, McCoy KD, et al. Lessons learned from the prenatal microbiome controversy. *Microbiome.* 2021; 9(1): 8.
5. Wang S, Egan M, Ryan CA, et al. A good start in life is important-perinatal factors dictate early microbiota development and longer term maturation. *FEMS Microbiol Rev.* 2020; 44(6): 763–781.
6. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016; 352(6285): 544–545.
7. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(33): 14691–14696.
8. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486(7402): 222–227.
9. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(5): 565–576.
10. Jurek L, Sevil M, Jay A, et al. Is there a dysbiosis in individuals with a neurodevelopmental disorder compared to controls over the course of development? A systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020.
11. Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol.* 2011; 4(4): 492–494.
12. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014; 20(9): 509–518.
13. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 25.
14. Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Front Neuroendocrinol.* 2018; 51: 80–101.
15. Boonchooduang N, Louthrenoo O, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Possible links between gut-microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *Eur J Nutr.* 2020; 59(8): 3391–403.
16. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018; 1693(Pt B): 128–133.
17. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell.* 2019; 177(6): 1600–18.e17.
18. Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arija V, Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12(3).
19. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol.* 2000; 15(7): 429–435.
20. Roussin L, Prince N, Perez-Pardo P, et al. Role of the Gut Microbiota in the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorder: Clinical and Preclinical Evidence. *Microorganisms.* 2020; 8(9).
21. Ohland CL, Kish L, Bell H, et al. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(9): 1738–1747.
22. Abdellatif B, McVeigh C, Bendriss G, Chaari A. The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11).
23. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci.* 2018; 21(9): 676–681.
24. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 5821.
25. Sukmajaya AC, Lusida MI, Soetjipto, Setiawati Y. Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Gen Psychiatry.* 2021; 20(1): 12.
26. Hiergeist A, Gessner J, Gessner A. Current Limitations for the Assessment of the Role of the Gut Microbiome for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Front Psychiatry.* 2020; 11: 623.
27. Arentsen T, Raith H, Qian Y, et al. Host microbiota modulates development of social preference in mice. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26: 29719.
28. Kumperscak HG, Gricar A, Ülen I, Micetic-Turk D. A Pilot Randomized Control Trial With the Probiotic Strain. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 181.
29. Evrensel A, Tarhan KN. Emerging role of Gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 106: 110138.
30. Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(4): 241–255.
31. Bruch JD. Intestinal infection associated with future onset of an anxiety disorder: Results of a nationally representative study. *Brain Behav Immun.* 2016; 57: 222–226.
32. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience.* 2010; 170(4): 1179–1188.
33. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, 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 U S A.* 2011; 108(38): 16050–16055.
34. Watson H, Mitra S, Croden FC, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut.* 2018; 67(11): 1974–1983.
35. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2019; 6: 47.
36. Tomova A, Soltys K, Kemenyova P, et al. The Influence of Food Intake Specificity in Children with Autism on Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(8).
37. Garcia SC, Mikhail ME, Keel PK, et al. Increased rates of eating disorders and their symptoms in women with major depressive disorder and anxiety disorders. *Int J Eat Disord.* 2020; 53(11): 1844–1854.