

## 21. BÖLÜM

# NÖROLOJİK HASTALIKLARDA BEYİN BAĞIRSAK EKSENİ

Nuray BİLGE<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS), gastrointestinal sistem ile yakından ilişkilidir ve MSS, bağırsak fonksiyonunu ve homeostazı düzenlemede önemli bir rol oynar. Bununla birlikte bağırsak florası, MSS ve sinir hücrelerini etkileyebilir, sinir sistemi fonksiyonunun düzenlenmesine katılabilir, sinir sistemi ile ilgili hastalıkların patogenezi ve ilerlemesini etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin beynin fizyolojik, davranışsal ve bilişsel işlevlerini etkileyebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(1,2)</sup>. Bağırsak mikroorganizma popülasyonu ile konakçı arasındaki karmaşık ilişki nedeniyle, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini yeni bir kavram olarak kullanılmaktadır. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde bağırsak mikrobiyotası bağımsız bir değişken olarak kabul edilirken, beyin üzerindeki etkisi ise bağımlı bir değişken olarak kabul edilir. 2013 yılında ABD'nin bağırsak-mikrobiyota-beyin eksenini üzerine başlattığı özel bir araştırma projesi sonrası bu alan, özellikle bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki etkileşim giderek sinirbilimin odak noktası haline gelmiştir<sup>(2,3,4)</sup>.

Bağırsak-mikrobiyota-beyin ekseninin mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Hayvanlardan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının hormonlar, bağışıklık faktörleri ve metabolitler üreterek beyin davranışında ve bilişsel gelişimde önemli bir rol oynayabileceğini ve hatta bağırsak mikrobiyotasını değiştirmenin beyin hastalıklarını iyileştirmede rolü olabileceğini göstermiştir<sup>(5,6)</sup>.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, nuraybilge25@hotmail.com

Bu bölümde mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini ve aralarındaki iletişim yollarını, bu eksenin etkileyen faktörleri, ilişkili nörolojik hastalıklar anlatılacaktır.

## BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI VE DEĞİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Mikroorganizmalar yeryüzünde insanlardan yüz milyonlarca yıl daha uzun süredir yaşamaktadırlar. İnsan mikrobiyotası içimizde ve üzerimizde yaşayan milyarlarca mikroorganizmanın bir araya toplanmış halidir<sup>(7)</sup>. Gastrointestinal (Gİ) sistem gibi tanımlanmış bir ortamda bulunan mikroorganizmaların bir araya gelmesi mikrobiyota olarak adlandırılır. Mikrobiyom ise mikropların (bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoa), genlerinin ve genomlarının tam bir tanımlayıcısıdır. Farklı terimler olsada mikrobiyom ve mikrobiyota terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılır.

İnsan bağırsağı, bakteriler, mantarlar, parazitler ve virüsler gibi çeşitli mikroorganizmalar içerir<sup>(8)</sup>. Genel olarak, bağırsakta  $10^{13}$  ila  $10^{14}$  mikroorganizmanın bulunduğu tahmin edilmektedir, bu vücuttaki insan hücrelerinin sayısından oldukça daha fazladır<sup>(9)</sup>. Bağırsak mikrobiyomu, insan genomunun 150 katı kadar geni kodlayan 100'den fazla bakteri türünü barındırır<sup>(10)</sup>. Bu ortama başlıca anaerobik bakteriler olmak üzere bakteriler hakimdir ve virüs, protozoa, arkeler ve mantarlar da bu ortama dahildir<sup>(11)</sup>. Bağırsak mikrobiyotası başlıca iki bakteri türü olan Bacteroidetes ve Firmicutes'den tarafından oluşturulur ve nispeten daha az oranlarda Proteobacteria, Actinomyces, Fusobacterium ve Verrucomicrobia türleri bulunur<sup>(12)</sup>.

Özellikle yaş ve diyet başta olmak üzere bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkisi olduğu gösterilen birçok faktör vardır. Bebek mikrobiyotasının çoğu doğum sırasında anneden alınmakta ve sonraki 2-3 yıl içinde hızla gelişerek yetişkine benzerdir<sup>(13)</sup>. Bileşimi doğum şekli (vajinal doğum vs. sezaryen), besin kaynağı (anne sütü ve mama), coğrafya ve antibiyotiklere maruz kalma gibi faktörlerden etkilenmektedir. Mikrobiyotanın ilk tohumlanması, doğum sırasında, bebek annenin vajinal mikrobiyotasına maruz kaldığı doğum kanalından geçerken gerçekleşir. Yapılan bir çalışmada vajinal yolla doğan bebeklerin mikrobiyotasının annelerinin vajinal mikrobiyotasına çok benzediği gösterilmiştir<sup>(14)</sup>. Sezaryen ile doğum yapıldığında, yenidoğan doğum kanalından geçmediği için vajinal mikrobiyotanın anneden bebeğe dikey geçişi engellenir. Vajinal doğumla karşılaştırıldığında sezaryen ile doğum, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ve *Lactobacillus* kolonizasyon oranlarında ve mikrobiyotanın çeşitliliğinde azalma ile ilişkilidir<sup>(15)</sup>. Bazı çalışmalar, mikrobiyota üzerindeki doğum şekli etkilerinin doğum

sonrası 6-8 hafta kadar kısa sürebileceğini bildirmekte iken birçok çalışma erken dönemde farklı kolonizasyonun uzun süreli bir etkisi olduğunu ve sezaryen ile doğum obezite, tip 1 diyabet, astım, allerji gibi çeşitli bozuklukların gelişme riskinin artması arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir<sup>(16)</sup>. Yaşlanma ile mide motilite bozuklukları ve enterik sinir sistemindeki dejeneratif değişiklikler ile birlikte bağırsak fizyolojisinde, bağırsak mikrobiyom bileşimi ve işlevinde değişiklikler olur<sup>(17)</sup>. Yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının azalan çeşitliliği yaşlanma ile ilişkilendirilmiş, yararlı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'da azalma olduğu gösterilmiştir<sup>(18)</sup>.

Beslenme bağırsak mikrobiyota bileşimini ve dolayısıyla beyin ve davranışı modüle eden en kritik faktörlerden biridir<sup>(19)</sup>. Kişilerde diyet değişikliği yapıldığında bağırsak mikrobiyotasında da önemli değişiklikler olduğu tespit edilmiştir<sup>(20)</sup>. Hayvansal temelli ürünlerden oluşan yüksek yağlı diyet (HFD) alımı, tüketimin 48 saati içerisinde bağırsak mikrobiyotası ve çeşitliliğini önemli oranda değiştirmiştir<sup>(21)</sup>. HFD ile beslenen hayvan modellerinde *Bacteroidetes* seviyelerinde azalma, *Proteobacteria* ve *Firmicutes* seviyelerinde artış gösterilmiştir<sup>(22)</sup>. Çoğunlukla tam tahıllar, kabuklu yemişler, baklagiller, sebzeler, kümes hayvanları ve balık tüketimi olan akdeniz diyetinin antiinflamatuvar etkisi, *Bacteroides* ve *Clostridium* bolluğunda bir artış ve *Proteobacteria* ve *Firmicutes*' de azalma gibi bağırsak mikrobiyotası düzeyinde belirgin değişikliklerle ilişkilidir<sup>(23,24)</sup>. Ketojenik diyet, vücudu birincil yağ rezervlerini kullanmaya zorlayarak açlığın metabolik etkilerini taklit eden yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyettir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *Akkermansia*, *Parabacteroides*, *Sutterella* ve *Erysipelotrichaceae* bolluğunun arttığı ve akut epileptojenik nöbetlere karşı ketojenik diyet aracılı koruma için mikrobiyotanın gerekli olduğu gösterilmiştir<sup>(25)</sup>. Zengin karbonhidratlı bir diyet ile *Bacteroides*'te önemli düzeyde azalma ile *Bifidobacterium* bolluğunda artış saptanmıştır<sup>(26)</sup>. Ayrıca prebiyotiklerin çoğu, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının büyümesini uyarak konakçı Gİ sistemi üzerinde yararlı etkilere neden olduğu bilinen sindirilmemiş karbonhidratlardır. Çok sayıda çalışma, protein alımı ile genel mikrobiyal çeşitlilik arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir<sup>(27)</sup>. Bitki bazlı protein diyeti uygulayan kişiler, yüksek yağlı ve şekerli diyet uygulayan bireylere kıyasla daha yüksek mikrobiyota çeşitliliği ile daha düşük seviyelerde *Firmicutes*/*Bacteroidetes* oranı bildirmişlerdir<sup>(28)</sup>.

Daha önce yapılan çalışmalarda yaşamın ilk birkaç yılında stresin mikrobiyotanın değişmesine yol açabildiği ve bu değişikliğin yetişkinlikte stresle ilişkili bozukluklar için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir<sup>(29,30)</sup>. İçinde yaşadığımız

çevre mikrobiyotanın farklı şekillenmesinde rol alan etkenlerden biridir. Ağır metallerin hayvanlara verilmesi ile bağırsak mikrobiyotası içerisinde *Lactobacillaceae* ve *Erysipelotrichaceae* seviyelerinde artış, *Lachnospiraceae* seviyelerinde azalma görülmüştür<sup>(31)</sup>.

Bağırsak mikrobiyotasını değiştiren faktörler arasında sirkadiyen ritimde bozulma, egzersiz ve ilaç kullanımı da yer almaktadır<sup>(16)</sup>. Yakın tarihli büyük ölçekli bir gözlemsel çalışmada, antibiyotikler, ozmotik laksatifler, kadın hormonları, benzodiazepinler, antidepresanlar, antihistaminikler ve bir çok ilacın ilacın kullanımını mikrobiyotadaki önemli değişikliklerle ilişkilendirilmiştir<sup>(32)</sup>.

## MIKROBIYOTA-BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİ VE İLETİŞİM YOLLARI

Son yıllarda mikrobiyoloji ve sinirbilim alanları giderek daha fazla iç içe geçmiştir. Bağırsağa yerleşen bakterilerin, bireyin doğum sonrası bağışıklık sisteminin, endokrin sistemin ve sinir sisteminin gelişiminde ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Gastrointestinal yol beyin fonksiyonu üzerinde bir etki yapar ve bunun tersi de geçerlidir. Bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişime bağırsak-beyin eksenı adı verilir<sup>(33)</sup>. Bağırsak-beyin iletişimi ile ilgili önceki çalışmaların çoğu sindirim işlevi ve tokluk üzerine yoğunlaşmışken son yıllarda bağırsak ve beyin iletişiminin daha yüksek düzeydeki bilişsel ve psikolojik etkileri araştırılmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-beyin eksenı ile etkileşimi mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenı olarak tanımlanır<sup>(34)</sup>. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde, bağırsak mikrobiyotası bağımsız bir değişken olup değiştirilebildiğinden, bu ekseninde mikrobiyotanın rolü daha fazla ön plana çıkmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasında karmaşık bir şekilde innerve edilmiş nöronal yollardan, ölçülmesi zor küçük moleküllü mesajlaşma sistemlerine kadar birçok potansiyel iletişim yolu vardır. Genel olarak, bağırsak mikrobiyotası beyinde sadece sinir sistemi (bağırsak-beynin nöroanatomik yolu) yoluyla değil, aynı zamanda endokrin sistem, bağışıklık sistemi ve metabolik sistem yoluyla da etkiler yapar. Aşağıda mikrobiyota-bağırsak-beyin arasındaki iletişim yolları anlatılmaktadır.

### Nöroanatomik Yollar

Beyin ve bağırsak başlıca iki nöroanatomik yolla etkileşimde bulunur. Birinci yol otonom sinir sistemi (OSS) ve Nervus Vagus (N. Vagus) ile doğrudan bağırsak ve beyin arasında karşılıklı bilgi alışverişidir. İkincisi bağırsak-

taki enterik sinir sistemi (ESS) ile omurilikteki OSS ve N.Vagus arasındaki ikili iletişimidir<sup>(35,36)</sup>. Bağırsak fonksiyonlarını kontrol etmek için nöroanatomik yollar, dört seviyeden oluşur. Birinci seviye, miyenterik gangliyon, submukoz gangliyon ve bağırsak glial hücrelerini içeren ESS'dir<sup>(37)</sup>. İkinci seviye; periferik visseral refleks yanıtını düzenleyen prevertebral ganglionlardır<sup>(38)</sup>. Üçüncü seviye; omurilikteki OSS (T5-L2 sempatik sinir ve S2-S4 parasempatik sinir sistemi) ve N.Vagus'un beyin sapı çekirdekleri olan nükleus traktus solitarius (NTS) ve dorsal motor çekirdekleridir<sup>(39)</sup>. Dördüncü seviye ise yüksek beyin merkezlerini içerir.

Bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki doğrudan sinirsel iletişim esas olarak N.Vagus aracılığıyla gerçekleştirilir. N.Vagus bağırsak ile beyni birbirine bağlayan en hızlı yoldur. Gİ, solunum ve kardiyovasküler sistemlerden (aşağıdan yukarıya) hayati bilgileri tonik olarak ileten % 80 afferent ve iç organlara (yukarıdan aşağıya) geri bildirim sağlayan % 20 efferent liflerden oluşur<sup>(40)</sup>. Duyusal vagal lif hücre gövdeleri, nodoz ganglionlarında bulunur ve beyin sapının çekirdeklerinde sinaps yapar. Gİ yolundan gelen vagal lifler çoğunlukla NTS'da bilateral olarak sinaps yapar. Oradan bilgi diğer beyin sapı çekirdeklerine ve ön beyin yapılarına aktarılır<sup>(41)</sup>.

Daha önce vagotomiden sonra *Lactobacillus rhamnosus*'un merkezi etkilerinin ortadan kaldırıldığı ve erken yaşta vagotomi uygulanan insanlarda belirli nörolojik bozukluklar için daha az risk olduğu bildirilmiştir<sup>(42,43)</sup>. Farelerde *Campylobacter jejuni* ile bağırsak aşılması, vagal duyu gangliyonlarında nöronal aktivasyon belirteci olan c-Fos'un ve medulla oblongatada NTS'nin doğrudan aktivasyonu ile sonuçlanmıştır<sup>(44)</sup>.

Bağırsak hareketliliği ve geçirgenliği, lüminal ozmolarite, safra salgılanması, bikarbonat ve mukus üretimi gibi temel Gİ işlevlerinin yanı sıra mukozal bağırsıklık yanıtı ve bağırsak sıvısı kullanımı OSS tarafından kontrol edilir<sup>(45)</sup>. Parasempatik olarak kontrol edilen bağırsak geçişindeki bir azalma, ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmasında ve bakteriyel translokasyonda bir artışla ilişkilendirilmiştir<sup>(46)</sup>.

Mikrobiyota ve konakçı arasındaki ara yüzde, mikrobiyota ve metabolitlerine doğrudan veya dolaylı olarak yanıt verecek şekilde konumlandırılmış ESS olarak bilinen bir nöronal ağ bulunur. Genel olarak, ESS, submukozal ve miyenterik plexus olarak yapılandırılmıştır ve büyük ölçüde motilite ve sıvı hareketinin kontrolü gibi bağırsak fonksiyonlarının koordinasyonundan sorumludur. ESS, spinal ve vagal afferent yolları izleyen ekstrensek primer afferent nöronlar aracılığıyla sempatik ganglionlarla, intestinofugal nöronlar aracılığıyla MSS ile

iletişim kurar<sup>(47)</sup>. Bakterilerin ESS' nin afferent nöronlarını uyarması ile bağırsaklardan gelen vagal sinyal, mikroorganizmaların neden olduğu piyoseptikemiye önleyerek antiinflamatuvar yanıtı uyarabilir<sup>(48)</sup>. Mikrobiyota ayrıca ESS gelişimini ve işlevini etkileyebilir. Örüntü tanıma reseptörlerinden Toll benzeri reseptörler (TLR); özellikle TLR2 ve TLR4 mikrobiyal moleküllerin tanınmasında rol oynar<sup>(49)</sup>. TLR'lerin yokluğu, ESS'ye bağlı işlevleri etkiler. TLR4 eksikliği olan fareler, muhtemelen miyenterik ve submukozal pleksus fonksiyonundaki değişikliklere bağlı dışkı çıktısında ve dışkı suyu içeriğinde azalma, TLR2 eksikliği olan fareler düzensiz ince bağırsak hareketliliği sergilerler<sup>(50,51)</sup>. ESS'nin de mikrobiyotayı kontrol edebildiği daha önce gösterilmiştir. ESS'den yoksun zebra balıklarında, proinflamatuvar bir mikrobiyota profili geliştiği bildirilmiştir<sup>(52)</sup>. Ayrıca ESS' deki anormallikler, Hirschsprung hastalığı dahil çeşitli GI bozukluklar ve başta Alzheimer ve Parkinson hastalığı olmak üzere çeşitli MSS bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir<sup>(53,54)</sup>.

## Nöroendokrin Bağlantılar ve Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal eksen

Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini, temel olarak stres yanıtının düzenlenmesini sağlar ve beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini üzerinde etkilidir. Streste IL-1 ve IL-6 sitokinleri HPA eksenini aktive ederek kortizol salınımını uyarır ve bu stres sisteminin en güçlü aktivatörüdür<sup>(55)</sup>. Stres ve HPA eksenini, bağırsak mikrobiyomunun bileşimini etkileyebilir. Anneden ayrılma gibi yaşamın erken dönemindeki stresin HPA'da ve mikrobiyom üzerinde uzun vadeli bir değişikliğe yol açabileceği bildirilmiştir<sup>(56)</sup>. İrritabl bağırsak sendromunda olduğu gibi çeşitli patolojik durumlarda psikolojik veya fiziksel stres HPA eksenini ve ardından beyin-bağırsak mikrobiyota eksenini önemli ölçüde düzensizleştirebilir<sup>(57)</sup>.

Bağırsak mikrobiyotasının olmaması ve TLR'lerin düşük yada eksik ekspresyonu, bağırsaktaki patojene nöroendokrin yanıt üretiminde katkıda bulunur<sup>(58)</sup>. TLR4 devre dışı bırakılmış farelerin, gram negatif bakterilerin yüzeyinde bulunan bir endotoksin olan lipopolisakkarite (LPS) tepkisi azalmıştır<sup>(59)</sup>. Hafif kıstlama stresinde, GF (germ-free = mikrop içermeyen) farelerde önemli ölçüde yüksek kortikosteron ve adrenokortikotropik hormon seviyeleri gözlenmiştir. GF faresinin stres yanıtının fekal mikrobiyal transplant ile kısmen, *Bifidobacterium infantis* transplantı ile zamanla tamamen tersine çevrilebildiği gösterilmiştir<sup>(60)</sup>.

## Bağırsak Bakterileri Tarafından Sentezlenen Nöral Düzenleyiciler ve Nörotransmitterler

Bağırsak mikrobiyotası tarafından bağırsakta büyük miktarda kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretilir. Butirat, propiyonat ve asetatı içeren SCFA'lar bağırsak hareketliliğini artırır, inflamatuvar sitokinleri azaltır ve adaptif immün toleransın yanı sıra bağırsak hormonları ve nöropeptitlerin seviyesini düzenler<sup>(61)</sup>. Bağırsak mikrobiyal aktivitesinin temel metabolik ürünleri olan SCFA'lar ayrıca enerji dengesi ve metabolizmasında rol oynar, yağ dokusunu, karaciğer dokusunu, iskelet kasını ve işlevini modüle edebilir<sup>(62)</sup>. SCFA'lar G-proteini ile birleştirilmiş reseptörler aracılığıyla merkezi etkiler gösterebilir, ancak bu tür reseptörler beyinde seyrek olarak yoğunlaşmıştır. Histon deasetilazlar aracılığıyla epigenetik modülatör olarak hareket etmeleri daha olasıdır<sup>(9)</sup>. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda SCFA'lar doğrudan beyin işleviyle ilişkilendirilmiştir. GF farelerde butirat üreten bir bakteri monokolonizasyonun bozulmuş kan-beyin bariyeri (KBB) bütünlüğünü yeniden sağladığı ve mikroglialının olgunlaşmasında önemli rolü olduğu bildirilmiştir<sup>(63)</sup>.

Bağırsak mikrobiyotasından türetilen moleküllerin konakçı bağışıklık ve nörolojik hastalıklar üzerindeki önemli bir etkisi vardır. Öne çıkan başka bir örnek, kronik inflamatuvar hastalıklar için marker olarak iyi bilinen gram negatif bakteri duvarında bulunan LPS'dir. Bağırsak geçirgenliğindeki artış LPS translokasyonunu kolaylaştırır ve KBB'yi bozabilen, mikroglialı aktive edebilen güçlü bir inflamatuvar yanıtı indükler<sup>(64)</sup>. *Proteus mirabilis* ile vahşi tip farelerin gavajı, Parkinson hastalığı (PH) benzeri semptomları yeniden ortaya çıkarır ve LPS yoluyla mikroglia aktivasyonunu artırır<sup>(65)</sup>.

Amiloid proteinlerinin toplanması, Alzheimer hastalığı (AH) ve PH'nin önemli bir moleküler özelliğidir. Fonksiyonel amiloidler, bakteriler tarafından üretilen doğal olarak katlanmamış proteinlerdir. Bakteriyel biyofilmlerin bileşiminde yer alırlar ve nörodejeneratif hastalıklarda rol oynayan amiloid proteinlerinin toplanmasını destekledikleri ileri sürülür<sup>(66)</sup>. Ancak, bağırsak mikrobiyal amiloidlerinin beyin hastalıkları üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

1990' larda yapılan ilk çalışmalarda bakterilerin norepinefrin ve epinefrin dahil olmak üzere konak nöroendokrin sinyal moleküllerine yanıt verdiği ve mikrobiyotanın bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla konakçı davranışını etkileyebileceği gösterilmiştir<sup>(67)</sup>. O zamandan beri, mikrobiyotanın konakçı ruh hali, davranış ve bilişle ilgili nörokimyasal maddeler sentezlediği ve bunlara yanıt verdiği gösterilmiştir. Bağırsak bakterileri tarafından gama amino butirik asit (GABA), sero-

tonin (5-HT), asetilkolin, dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezi ve salınımı rapor edilmiştir<sup>(68,69)</sup>. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium spp.* GABA; *Escherichia*, *Bacillus*, ve *Saccharomyces spp.* nöradrenalin; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus spp.* serotonin ; *Bacillus* dopamin ve *Lactobacillus* asetilkolin üretebilir<sup>(70,71,72)</sup>. Mikrobiyal olarak sentezlenen bu nörotransmitterlerin, beyin fonksiyonunu doğrudan etkilemeleri pek olası olmasa da bağırsakların mukozal tabakasını geçebilirler. Kan dolaşımına girseler (kesin olmamakla beraber) KBB'yi geçemezler. Beyin işlevi üzerindeki etkilerinin dolaylı olması daha muhtemeldir ve enterik sinir sistemine etki ederler. Bununla birlikte *Bifidobacterium infantis*'in plazma triptofan seviyelerini yükselttiği ve böylece merkezi serotonin (5-HT) iletimini etkilediği bildirilmiştir<sup>(73)</sup>. *Morganella morganii* ve *E. coli*'nin, histamin dahil olmak üzere biyojenik aminler ürettiği gösterilmiş, fakat bunun konakçı fizyolojisini nasıl etkilediği henüz netleştirilmemiştir<sup>(74)</sup>. Bakteriye enzimler ayrıca D-laktik asit ve amonyak gibi nörotoksin ürünleri de üretebilir<sup>(3,75)</sup>.

## Bağırsak ve Bağışıklık Sistemi

Sitokin moleküllerinin aracılık ettiği bağışıklık sinyalleri, bağırsakla beyin arasındaki bir başka iletişim yoludur. Bağırsak düzeyinde üretilen sitokinler, kan dolaşımı yoluyla beyne gidebilir. Normal fizyolojik koşullar altında, KBB'yi geçmeleri olası değildir, ancak artan kanıtlar, KBB boyunca sinyal verme ve KBB'nin eksik olduğu hipotalamus gibi beyin alanlarını etkileme kapasitesi olduğuna işaret etmektedir<sup>(76)</sup>.

Bağırsak mikrobiyotası, yardımcı T hücreleri, düzenleyici T hücreleri (Treg), mononükleer fagositler ve doğuştan gelen lenfoid hücreler dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücresi alt kümelerinin göreceli popülasyonlarını, göçünü ve işlevini etkiler<sup>(77)</sup>. MSS'de sınırlı olan mikroglialar nöroinflamatuvar yanıtların düzenlenmesinden sorumlu olan doğal immün hücrelerdir. Son zamanlarda, mikrogliaların sağlıklı fonksiyonel durumda korunması ve olgunlaşmasında Gİ mikrobiyotası ve çeşitliliğinin gerekli olduğu belirtilmiştir. GF hayvanları veya antibiyotikle tedavi edilen fareler kullanılarak oluşturulan konakçı mikrobiyotanın yokluğunda mikrogliaların morfolojisi, olgunlaşması, aktivasyonu ve farklılaşmasında kusurlar olduğu, bakteriyel veya viral enfeksiyona karşı zayıflamış bağışıklık tepkisi bildirilmiştir<sup>(69)</sup>. Aynı çalışmada mikroglial fenotipteki bu değişiklikler bağırsak mikrobiyotasının yeniden kolonizasyonu ile tersine çevrilmiştir.

Adaptif bağışıklık sistemi doğum sonrası gelişir ve mikroplara maruz kalma ile şekillenir. Bağırsaklardan alınan IgA plazma hücreleri, MS fare modeli olan



deneysel otoimmün ensefalomyelit indüksiyonunda MSS'ye erişebildiği ve bu hücrelerin IL-10'u içeren bir yol ile inflamasyonu bastırdığı gösterilmiştir<sup>(78)</sup>. Stres, mikrobiyota ve adaptif bağışıklık sistemi arasındaki ilişki, kronik stresin IL-10 ve düzenleyici T (Treg) hücreler üzerindeki etkisini inceleyen yeni bir çalışmada gösterilmiş, artan Clostridium bolluğu ile IL-10 ekspresyonu ilişkilendirilmiştir<sup>(79)</sup>. Bu bulgular bağırsaktaki mikropların, adaptif immün sistem ve CNS ile sinerjik olarak çalışabileceğini göstermektedir.

Daha önce disbiyotik mikrobiyom bağırsaktaki CD4+, IL-17 hücrelerinin ve beyindeki IL-17 ekspresyonunun artmasıyla ilişkilendirilmiştir<sup>(80)</sup>. Başka bir çalışmada, bağırsak mikrobiyomu tarafından module edilen bağışıklık hücrelerinin inme sonucu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Dendritik hücrelerin bakteriyel uyarılması bağırsaktaki Treg'lerin uyarılmasına neden olur ve proinflamatuvar hücreleri baskılamak için IL-10 salgılar. Mikrobiyota tarafından immün hücrelerin bu modülasyonu bağırsakta meydana gelse de, etkileri bağırsaktan T hücresi göçü yoluyla beyne iletilir<sup>(81)</sup>. Bu bulgular, akut beyin hasarına nöroinflamatuvar yanıtı düzenleyen bağırsak T hücreleri aracılığıyla bağırsak-beyin eksenini boyunca doğrudan bir bağlantı olduğunu vurgulamaktadır.

## Bağırsak Mukoza Bariyeri ve Kan-Beyin Bariyeri

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, stresin bağırsak mukozal bariyer işlevini değiştirdiğini, LPS ve sitokinlerin kan dolaşımına girmesine neden olduğunu ve TLR4'ü ve inflamatuvar sitokin üreten diğer TLR'leri uyardığını göstermiştir<sup>(82)</sup>. Daha önce periferde üretilen inflamatuvar faktörlerin kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırabileceği bildirilmiştir<sup>(83)</sup>.

## MİKROBIYOTA-BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİNİ VE SİNİR SİSTEMİNİ HASTALIKLARI

Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin araştırma alanı genişledikçe mikrobiyota ile ilişkili psikolojik ve nörolojik hastalıklar listesi giderek artmaktadır. Artık birçok beyin ve davranış bozukluğunun mikrobiyota tarafından modüle edildiği kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk, otizm, şizofreni, anoreksiya nervoza, alkol, sigara ve opioid bağımlılığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluklar ve obezite gibi birçok hastalık mikrobiyota ile ilişkilendirilmiştir<sup>(84,23,85)</sup>.

Destekleyici kanıtların çoğunluğu hayvan modellerinden olsa da, bağırsak mikrobiotasının Parkinson ve Alzheimer hastalığından, Multipl Skleroz'a (MS)

kadar değişen bir dizi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre bozulmuş bir bağırsak bariyeri yoluyla bağırsak bakterileri tarafından indüklenen immünaktivasyon sistemik inflamatuvar yanıtı açar, bu da KBB'yi bozar ve nöroinflamasyon ile sonuçta nöral hasar ve dejenerasyonu teşvik eder<sup>(86)</sup>. Aşağıda beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini ile ilişkili bazı nörolojik hastalıklar ve mikrobiyota ile ilişkileri anlatılmaktadır.

## Demans ve Mikrobiyota

Alzheimer hastalığı (AH) en yaygın nörodejeneratif hastalıktır ve bunamanın önde gelen nedenidir. AH hastalığının mikrobiyal kökeni yıllarca tartışılmıştır ve bu kavramı destekleyen yeni kanıtlar ortaya çıkmaya devam etmektedir<sup>(87)</sup>. Sağlıklı kontrollere kıyasla hafif orta şiddette AH hastasından alınan örneklerde *Firmicutes* ve *Bifidobacterium* azalması ile *Bacteroidetes*'de artma şeklinde bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler ve çeşitliliğinde azalma olduğu saptanmıştır<sup>(88)</sup>. Bir diğer çalışmada önceki çalışmadan bazı farklılıklar olsa da, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*, and *Selectomonadales* dahil olmak üzere AH'de taksonomik düzeylerde çeşitli mikrobiyota değişiklikleri bulunmuştur<sup>(89)</sup>. Daha önce obezitede de tanımlanmış olan *Firmicutes:Bacteroidetes* oranı arasındaki fark AH ve tip II diabet arasındaki bağlantı içinde tanımlanmıştır<sup>(90)</sup>. Bilişsel bozukluğu olan ancak başka hastalığı olmayan yaşlı yetişkinler, aynı yaşta bilişsel olarak bozulmamış bireylere kıyasla dışkı içeriğinde *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* düzeylerinde çeşitli değişikliklere sahiptir<sup>(91)</sup>. Amiloid benzeri proteinler bakteriler tarafından üretilebilir ve bu proteinlerin yaşlı sıçanlarda  $\alpha$ -sinüklein patolojisini artırdığı gösterilmiştir<sup>(92)</sup>. GF fareleri aynı geçmişe sahip geleneksel hayvanlarla karşılaştırıldığında azalmış bir A $\beta$  patolojisine sahiptir, bu mikrobiyotanın A $\beta$  biyolojisinde ve ardından AH patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir<sup>(93,94)</sup>.

## Parkinson Hastalığı ve Mikrobiyota

Parkinson hastalığı (PH) substantia nigra'nın zona compacta nöronlarının dejenerasyonu ile karakterize bir hareket bozukluğudur. En yaygın ikinci nörodejeneratif bozukluktur. Sık görülen Gİ semptomları kabızlık, iştah kaybı, kilo kaybı, disfaji, siyalore ve gastroözofageal reflüdür<sup>(95)</sup>. PH'de Gİ disfonksiyonun yüksek prevalansı ve hastalık sürecinin bağırsaklardan kaynaklanabileceğine dair yeni görüşlerin olması ile PH mikrobiyotası giderek dikkat çekici olmaktadır. Daha önce PH'de başlıca nöropatolojik belirteç olan  $\alpha$ -sinüklein agregatları,

beyinde tespit edilmeden önce enterik sinir sisteminin submukozal ve miyenterik pleksuslarında gösterilmiştir<sup>(96)</sup>. Kronik bağırsak hastalıkları ile ilişkili proinflatuvar faktörler intrakraniyal inflamasyonu indükleyebilir, dopaminerjik nöronların ölümüne yol açarak PH gelişimine neden olabilir<sup>(97)</sup>. Hayvan deneylerinde periferik inflamasyonun mikrogliyal inflamatuvar yanıtı indükleyerek substantia nigra dopaminerjik nöronlarda hasara neden olduğu gösterilmiştir<sup>(98)</sup>. Ayrıca Parkinson hastalarında nöroinflamatuvar yanıt TLR2 sayısında artış ve mikrogliya aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur<sup>(99)</sup>. Bağırsak kaynaklı proinflatuvar bir bakteriyel endotoksin olan LPS substantia nigra değişikliklerine neden olarak PH oluşumuna katkıda bulunabilir<sup>(100)</sup>. Daha önce LPS sentezininin, PH hastalarında normal kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>(101)</sup>.

*Helicobacter pylori* (H. Pylori) ile enfeksiyon bozulmuş levodopa absorpsiyonu ve hastalık şiddetinde artış ile ilişkilendirilmiş ve sınırlı veriler olsa da H. pylori'nin eradikasyonu ile klinik iyileşme gözlenmiştir<sup>(102,103)</sup>. Daha önce bağırsak mikrobiyotası PH'de sekanslanmış ve ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması ile ilişkilendirilmiştir<sup>(104)</sup>. Parkinson hastalarının dışkılarında *Prevotellaceae*'nin kontrollere kıyasla yaklaşık %80 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bakteri ailesinin bolluğuna ve kabızlığın ciddiyetine dayalı lojistik regresyon analizine göre %66,7 duyarlılık ve %90,3 özgüllük ile Parkinson hastaları tanımlanmıştır. Ayrıca *Enterobacteriaceae*'nin artışının postüral instabilitenin ciddiyeti ve yürüme zorluğu ile yüksek oranda korele olduğu gösterilmiştir<sup>(37)</sup>. Başka bir çalışmada Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin dışkıları karşılaştırılmış, Parkinson hastalarının dışkılarında *Bacteroidetes* ve *Prevotella*'da bir düşüş olduğu ve buna SCFA'larda bir azalmanın eşlik ettiği bulunmuştur<sup>(105)</sup>. Yine Scheperjans F. ve arkadaşları Parkinson hastalarında *Prevotella*'da azalma olduğunu göstermişlerdir<sup>(106)</sup>. *Prevotella*, simbiyotik bağırsak bakterileri olarak, bağırsağın mukozal tabakasının mukus oluşumunda ve lif fermantasyonu yoluyla nöroaktif SCFA'ların üretiminde rol oynar. *Prevotella*'nın azalması bağırsak mukusunda bir azalmaya ve bağırsak geçirgenliğinde bir artışa neden olur, bakteriyel antijenlerin ve endotoksinlerin etkisine karşı lokal ve sistemik duyarlılığı artırır, böylece büyük miktarda a-sinükleinin ekspresyonunu ve yanlış katlanmasını indükler. Mikrobiyota transplantasyonunun PH'de fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür ancak henüz kesin bir kanıt yoktur<sup>(107)</sup>. Tüm bu bulgular PH'de bağırsak mikrobiyomunun değiştiğini ve klinik ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılacak geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Multipl Skleroz ve Mikrobiyota

Multipl skleroz (MS), santal sinir sisteminin kronik inflamatuvar otoimmün demiyelinizan bir hastalıdır ve etiyojisi hala belirsizdir. Bağırsak mikroorganizmaları otoimmün sistemin gelişiminde önemli bir rol oynar ve çeşitli otoimmün ve metabolik hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle, MS'e duyarlılıkta bağırsak mikroorganizmaların önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir. MS'nin immün etiyojisine dayanarak bağırsak mikrobiyotası yoluyla olası terapötik müdahaleye olan ilgi büyümektedir.

MS hastalarından alınan dışkı örneği farelere nakledildiğinde, hayvanlar *Akermansia*'nın nispi bolluğundaki bir artışla ilişkili olarak MS'nin deneysel modeli olan otoimmün ensefalomyelit geliştiği gösterildi<sup>(108,109)</sup>. GF farelerin ise bağırsaktaki gram-pozitif bölümlenmiş bakteriler tarafından desteklenen MS fare modelinde deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) geliştirmeye direnç gösterdiği bildirildi<sup>(108,110)</sup>. MS hastalarından alınan dışkı örneklerinde *A. muciniphila* ve *Acinetobacter calcoaceticus*'un görece daha yüksek miktarda bulunduğu ve antiinflamatuvar aktivite ile ilişkili bir tür olan *Parabacteroides distasonis* seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir<sup>(109,117)</sup>. Başka bir çalışmada fareler oral antibiyotiklerle tedavi edildiğinde, antiinflamatuvar faktör IL-10'un üretiminin arttığını ve dolayısıyla EAE'yi iyileştirdiği gösterildi. EAE'li steril farelerde hastalığın daha hafif seyrettiği bildirilmiştir<sup>(110)</sup>. EAE fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada, proinflamatuvar Th1/Th17 hücrelerinin artmış infiltrasyonu ile birlikte artan bağırsak geçirgenliği, sıkı bağlantı bölgelerinin aşırı ekspresyonu ile bağırsak morfolojisinde değişiklikler olduğu, bağırsak laminasında, peyer plaklarında ve mezenterik lenf düğümlerinde azalmış Treg hücre sayısı gösterilmiştir<sup>(111)</sup>.

Tekrarlayıcı ve yineleyici (relapsing remitting) MS'li (RRMS) hastalarda *Clostridium perfringens* tip B kolonizasyonunun olduğu ve bu patojen tarafından üretilen  $\epsilon$ -toksinin KBB'ye, nöronlara ve oligodendrositlere zarar verebileceği, *Clostridium perfringens* tip B'nin, gelecekte otoimmün demiyelinizasyona yatkın bireyler için başlatıcı faktör olabileceği bildirilmiştir<sup>(112)</sup>. Jhangi ve arkadaşları MS hastalarının dışkı örneklerinde *Methanobrevibacter* cinsinde bir artış olduğunu, buna karşın *Lachnospiraceae* içeriğinde azalma olduğunu bulmuşlardır<sup>113</sup>. Başka bir çalışmada çocuk MS hastalarının dışkılarında *Desulfovibrio* bakterisi içeriğinde artış olduğu, buna karşın *Lachnospiraceae*'nin azaldığı gösterilmiştir<sup>(114)</sup>. Bağırsaktaki bakteri popülasyonlarının modifikasyonunun, farelerde EAE ve RRMS'li kişilerde klinik sonuçları değiştirdiği görülmüştür<sup>(115,116)</sup>. MS hastalarında bağırsak mikrobiyotasının dikkate değer bir role sahip olduğu görülmektedir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Epilepsi ve Mikrobiyota

GF farelerinde epileptogenezde yer alan anahtar beyin bölgelerindeki nöral değişiklikleri inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen, mikrobiyotanın epilepsideki rolü hakkında bilgi yetersizdir. Epilepsili hastalara önerilen ketojenik diyet ile mikrobiyota bileşimine etkileri arasında güçlü bir bağlantı vardır<sup>(117,118)</sup>. GF farelerde yapılan bir çalışmada, ketojenik diyetin semptomları iyileştirebileceği ancak aynı zamanda mikrobiyota için de zararlı olabileceği bildirilmiştir<sup>(117)</sup>. Bu mikrobiyotanın epileptogenezdeki potansiyel rolüne işaret etmektedir.

## İnme, Beyin Hasarı ve Mikrobiyota

DeneySEL ve klinik çalışmalar, inme riskinin ve sonucunun bağırsak mikrobiyota bileşiminden önemli ölçüde etkilendiğini göstermektedir. Beyin lezyonlarının ciddiyeti ile ilişkili olan inmenin akut fazında bağırsakta mikrobiyal kompozisyonda önemli değişikliklerin belirgin olduğu, şiddetli felç geçiren farelerde dışkıdaki bakteri çeşitliliğinin azaldığı ve bağırsaktaki iki ana bakteri filumunu temsil eden, *Bacteroidetes*lerin aşırı çoğaldığı, *Firmicutes*lerin azaldığı gösterilmiştir. Bu kayma, bağırsak hareketliliğinin azalması ve bağırsak duvarının geçirgenliğinin artması ile ilişkili bulunmuştur<sup>(88)</sup>. İnme veya geçici iskemik atak ile başvuran Çinli bir hasta grubunda, *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Faecalibacterium*dan oluşan fırsatçı patojenlerin bolluğundaki eşzamanlı bir artışla birlikte, *Enterobacter*, *Megasphaera* ve *Desulfovibrio* gibi üç ana komensal mikropun ciddi şekilde tükendiği bildirilmiştir. Ayrıca şiddetli inme ile başvuran hastalarda, daha hafif inme geçirenlere göre *Proteobacteria*ların arttığı gözlenmiştir<sup>(119)</sup>. Birçok çalışmada benzer şekilde fare inme modellerinde bağırsak geçirgenliği, Gİ motilite ve mikrobiyota bileşiminin büyük ölçüde değiştiği bildirilmiştir<sup>(88,120)</sup>. İnme ve serebral iske mi ile ilişkili bazı morbiditeleri hafifletmek için önceden veya probiyotikle zenginleştirilmiş tedavi uygulamaları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

## ÖZET

Mikroorganizmalar, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini yoluyla MSS'nin gelişimini ve işlevini etkiler. Pek çok MSS hastalığının mekanizması hala belirsizdir ve mikrobiyota bağırsak-beyin eksenindeki bu karmaşık ilişkinin keşfi, açık bir patojenik mekanizmaya sahip olmayan MSS hastalıklarının incelenmesi için yeni bir araştırma alanı sağlamıştır. Mikrobiyota-beyin etkileşimlerinin altında yatan mekanizmaları ve yolları belirlemek, bireysel varyasyonlara dair yeni

bilgiler sağlayabilir ve belki de Alzheimer hastalığından Parkinson hastalığına kadar çeşitli nörolojik ve nörodejeneratif bozukluklar için yeni tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, et al. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*. 2016;20;8(1):56.
2. Schmidt C. Mental health: Thinking from the gut. *Nature*. 2015;518:1215.
3. Smith PA. The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature*. 2015;526:312-314.
4. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014;34:1549015496.
5. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015;161:264276.
6. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLOS ONE*. 2013;8:e76993.
7. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, et al. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 70, Suppl1: 2012;38-44.
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–1638.
9. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav*. 2014;13(1):69–86.
10. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489:220230.
11. Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res*. 2012;160:246257.
12. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Braingutmicrobe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011;2:94.
13. Neu J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:373–379.
14. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:11971–11975.
15. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014;63: 559 –566.
16. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM ,et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99:1877–2013.

17. Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66:483–491.
18. Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6:49–54.
19. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008;3:213–223.
20. David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505:559–563.
21. Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM Jr, et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe.* 2015;17:72–84.
22. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology.* 2009;137:1716–1724.
23. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378: e34.
24. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics.* 2013;7:24.
25. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, et al. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell.* 2018;173:1728–1741.
26. Eid N, Enani S, Walton G, et al. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J Nutr Sci.* 2014;3: e46, 1-9
27. Madsen L, Myrmet LS, Fjære E, et al. Links between Dietary Protein Sources, the Gut Microbiota, and Obesity. *Front Physiol* 2017;8: 1047,
28. 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 USA.* 2010; 107: 14691–14696.
29. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: Implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009;65:2637.
30. Sudo N. Stress and gut microbiota: Does postnatal microbial colonization program the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response? *Int Congr Ser* 2006;1287:3504.
31. Breton J, Massart S, Vandamme P, De Brandt E, Pot B, Foligné B. Ecotoxicology inside the gut: impact of heavy metals on the mouse microbiome. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:62.
32. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science.* 2016; 352: 560 –564.
33. Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, et al. The microbiota-gut-brain axis: Neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci.* 2013;7:70.

34. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:306314.
35. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013;36:305312.
36. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1060910620.
37. Schemann M, Neunlist M. The human enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 Suppl 1:5559
38. Szurszewski JH. Physiology of mammalian prevertebral ganglia. *Annu Rev Physiol* . 1981;43:53-68.
39. Chang HY, Mashimo H, Goyal RK. Musings on the wanderer: What's new in our understanding of vagovagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284:35766
40. Prechtl JC, Powley TL. B-Afferents: A Fundamental Division of the Nervous-System Mediating Homeostasis. *Behav Brain Sci*. 1990;13:289-300.
41. Rinaman L. Ascending projections from the caudal visceral nucleus of the solitary tract to brain regions involved in food intake and energy expenditure. *Brain Res*. 2010;1350:18-34.
42. 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 USA* 2011;108(38):16050-16055.
43. Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015;78(4):522-529.
44. Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, et al. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun*. 2005; 19:334-344.
45. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol*. 2016;6:1239-1278.
46. Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15:267-276.
47. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:286-294.
48. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20:509518.
49. Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol*. 2016; 417: 182-187.
50. Caputi V, Marsilio I, Filpa V, et al. Antibiotic-induced dysbiosis of the microbiota impairs gut neuromuscular function in juvenile mice. *Br J Pharmacol*. 2017;174: 3623-3639.
51. Brun P, Gobbo S, Caputi V, et al. Toll like receptor-2 regulates production of glial-derived neurotrophic factors in murine intestinal smooth muscle cells. *Mol Cell Neurosci* 2015;68: 24-35.



52. Rolig AS, Mittge EK, Ganz J, et al. The enteric nervous system promotes intestinal health by constraining microbiota composition. *PLoS Biol.* 2017; 15: e2000689.
53. Gariépy CE. Intestinal motility disorders and development of the enteric nervous system. *Pediatr Res.* 2001;49:605–613.
54. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13: 517–528.
55. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, et al. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome.* 2014;25:49–74
56. Barouei J, Moussavi M, Hodgson DM. Effect of maternal probiotic intervention on HPA axis, immunity and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2012;7:e46051.
57. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology.* 2006;130(2):304–11.
58. Dissanayake D, Hall H, BergBrown N, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B1 controls the functional maturation of dendritic cells and prevents the activation of autoreactive T cells. *Nat Med* 2011;17:16637.
59. Gosselin D, Rivest S. MyD88 signaling in brain endothelial cells is essential for the neuronal activity and glucocorticoid release during systemic inflammation. *Mol Psychiatry.* 2008;13:48097.
60. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004;558:26375.
61. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:461-478
62. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(10):577–591.
63. Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18:965-977.
64. Banks WA, Erickson MA: The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis* 2010;37:26-32.
65. Choi JG, Kim N, Ju IG, et al. Oral administration of *Proteus mirabilis* damages dopaminergic neurons and motor functions in mice. *Sci Rep.* 2018, 8:1275
66. Lundmark K, Westermark GT, Olsson A, et al. Protein fibrils in nature can enhance amyloid protein A amyloidosis in mice: cross-seeding as a disease mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102:6098-6102.
67. Lyte M, Ernst S. Alpha and beta adrenergic receptor involvement in catecholamine-induced growth of gram-negative bacteria. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;190:447–452.
68. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:115-133.
69. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes.* 2014;5:381-389.

70. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog.* 2013;9(11):e1003726.
71. Lyte M. Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:3–24.
72. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J* 2016;129:2373-2380.
73. 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.
74. Kim SH, Ben-Gigirey B, Barros-Velázquez J, et al. Histamine and biogenic amine production by *Morganella morganii* isolated from temperature-abused albacore. *J Food Prot.* 2000;63:244–251.
75. Manicassamy S, Reizis B, Ravindran R, et al. Activation of betacatenin in dendritic cells regulates immunity versus tolerance in the intestine. *Science* 2010;329:84953.
76. Timothy G. Dinan, John F. Cryan. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America.*2017;46(1):77-89
77. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:341–352.
78. Rojas OL, Pröbstel AK, Porfilio EA, et al. Recirculating Intestinal IgA-Producing Cells Regulate Neuroinflammation via IL-10. *Cell.* 2019;176:610–624.
79. Bhattarai Y, Schmidt BA, Linden DR, et al. Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT<sub>3</sub> receptor expression via acetate production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;313:80–87.
80. Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J Neurosci.* 2016;36:7428-7440
81. Benakis C, Brea D, Caballero S et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal gd T cells. *Nat Med.* 2016; 22:516-523
82. Ait Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1885-95.
83. Mc Cusker RH, Kelley KW. Immune-neural connections: How the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol.* 2013;216:84-98.
84. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2017;46(1):77-89.
85. Xiquan Z, Yong H, Jing D. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget.* 2017;(32):53829-53838.
86. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017;595:489–503.
87. Zhao Y, Dua P, Lukiw WJ. Microbial Sources of Amyloid and Relevance to Amyloidogenesis and Alzheimer's Disease (AD). *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2015;5:177.
88. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017;7:13537.
89. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, Fu X et al. Gut Microbiota Is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 63: 1337–1346.

90. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018;14:168–181.
91. Manderino L, Carroll I, Azcarate-Peril MA, et al. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23:700–705.
92. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015;45:349–362.
93. Radde R, Bolmont T, Kaeser SA, et al. Abeta42-driven cerebral amyloidosis in transgenic mice reveals early and robust pathology. *EMBO Rep.* 2006; 7: 940–946.
94. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Erratum in Sci Rep* 2017;7:41802.
95. Park H, Lee JY, Shin CM, et al. Characterization of gastrointestinal disorders in patients with parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(5):455–60.
96. Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, et al. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;27:1–8.
97. Villaran RF, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, et al. Ulcerative colitis exacerbates lipopolysaccharide-induced damage to the nigral dopaminergic system: potential risk factor in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2010; 114:1687–1700.
98. Bodea LG, Wang Y, Linnartz-Gerlach B, et al. Neurodegeneration by activation of the microglial complement-phagosome pathway. *J Neurosci.* 2014;34:8546–8556.
99. Beraud D, Maguire-Zeiss KA. Misfolded alpha-synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18:17–20.
100. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, Knapp DJ, Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007; 55:453–462.
101. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, Mutlu E, Shannon KM. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30:1351–1360
102. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Sancesario G, et al. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in *Helicobacter pylori*-infected Parkinson's disease patients. *Neurol Sci.* 2001;22:89–91.
103. Hashim H, Azmin S, Razlan H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2014;9:e112330.
104. Cassani E, Barichella M, Canello 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;21:389–93
105. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, 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.

106. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015; 30:350–358.
107. Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(6):552–558.
108. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114: 10719 –10724.
109. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114: 10713–10718,
110. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108, Suppl 1: 4615– 4622.
111. Nouri M, Bredberg A, Westrom B, et al. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of autoreactive T cells. *PLOS ONE.* 2014;9:e106335.
112. Rumah KR, Linden J, Fischetti VA, et al. Isolation of *Clostridium perfringens* type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One.* 2013; 8:e76359.
113. Jhingi S, Gandhi R, Glanz B, et al. Increased Archaea Species and Changes with Therapy in Gut Microbiome of Multiple Sclerosis Subjects (S24.001). *Neurology.* 2014.
114. Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, et al. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol.* 2016;16:182
115. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Begum-Haque S, et al. Gut, bugs, and brain: role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Ann Neurol* 2011;69:240-247.
116. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016;7:12015.
117. Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, Dai WK, Wang HP, Li YH, Liao JX, Lu XG, Lin SF, Ye JH, Ma ZY, Wang WJ. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol.* 2017;23: 6164 – 6171.
118. Yin J, Liao SX, He Y, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: e002699.
119. Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, et al. . Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection. *Nat Med.* 2016; 22: 1277–1284.
120. Brenner LA, Stearns-Yoder KA, Hoffberg AS, et al. Growing literature but limited evidence: a systematic review regarding prebiotic and probiotic interventions for those with traumatic brain injury and/or posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun.* 2017; 65: 57– 67.