



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος του άξονα εγκεφάλου-εντέρου στην εμφάνιση
ψυχικών διαταραχών σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη
νοσήματα του εντέρου**

Χριστίνα Παύλου

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

The role of the brain-gut axis in the development of mental disorders in patients with Inflammatory Bowel Disease

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
1. Εισαγωγή	7
1.1. Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ).....	7
1.1.1. Ορισμός και παρουσίαση των ΙΦΝΕ	7
1.1.2. Επιδημιολογία	7
1.1.3. Αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ.....	8
1.1.4. Τρόπος ζωής και ΙΦΝΕ	10
1.1.5. Σημεία και διάγνωση των ΙΦΝΕ	11
1.2. Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου	13
1.2.1. Οδοί του άξονα εντέρου-εγκεφάλου	14
1.2.2. Δομή και λειτουργία επιθηλιακού φραγμού.....	18
1.2.3. Φλεγμονή, Κατάθλιψη, και εντερικό μικροβίωμα	19
2. Σκοπός.....	21
3. Μεθοδολογία.....	21
4. Αποτελέσματα.....	22
4.1. Εμφάνιση ψυχικών διαταραχών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ	22
4.1.1. Άγχος/κατάθλιψη σε παιδιά με ΙΦΝΕ	23
4.2. Άγχος/κατάθλιψη σε ενεργά ΙΦΝΕ έναντι ύφεσης	23
4.3. Γαστρεντερικές διαταραχές και ψυχολογικές παθολογίες: αιτία και αποτέλεσμα ..	24
4.4. Κίνδυνος υποτροπής και επιπτώσεις ψυχολογικής θεραπείας	25
4.4.1. Επιδράσεις του στρες στον κίνδυνο υποτροπής	26
4.5. Παράγοντες που επηρεάζουν το άγχος και την κατάθλιψη στην ΙΦΝΕ.....	26
4.5.1. Φλεγμονώδεις αιτίες διαταραχών διάθεσης	28
4.6. Φλεγμονή και κατάθλιψη στις ΙΦΝΕ	29
4.7. Αποτελέσματα μελετών σε ζωικά μοντέλα ΙΦΝΕ.....	30
4.7.1. Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος σε μοντέλα ΙΦΝΕ	31
4.7.2. Περιφερειακά πρότυπα νευρωνικής ενεργοποίησης	36
4.8. Ο άξονας μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος.....	37
4.8.1. ΙΦΝΕ, μικροβίωμα του εντέρου και θεραπείες	37
4.8.2. Επιδράσεις της διαμόρφωσης του μικροβιώματος στα ΙΦΝΕ και τη λειτουργία του εγκεφάλου	38
4.8.3. Ζωικά μοντέλα των ΙΦΝΕ και του μικροβιώματος του εντέρου.....	39
4.9. Επίδραση του ψυχολογικού stress στην υγιή λειτουργία του εντέρου.....	40
4.9.1. Επιδράσεις του stress στο έντερο	41

4.9.2.	Επιδράσεις του γαστρεντερικού σωλήνα στον άξονα ΗΡΑ	41
4.9.3.	Κλινικές μελέτες νευροαπεικόνισης.....	41
4.10.	Θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν τον άξονα μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.....	43
4.10.1.	Χειρισμός μικροβιώματος του εντέρου	43
4.10.2.	Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου σε περιπτώσεις ΙΦΝΕ.....	44
5.	Συμπεράσματα.....	45
	Βιβλιογραφία.....	47

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου είναι ένα αμφίδρομο σύστημα επικοινωνίας που διαμεσολαβείται από νευρικά, ορμονικά, μεταβολικά, ανοσολογικά και μικροβιακά σήματα. Η σηματοδότηση του εντέρου μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του εγκεφάλου και πολλές πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου μπορεί να παίζει βασικό ρόλο στη σχέση μεταξύ γαστρεντερικών και νευρολογικών ασθενειών. Ως αποτέλεσμα, όλο και περισσότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ) και οι νευροεκφυλιστικές και νευροφλεγμονώδεις νόσοι συνδέονται. Κλινικές, επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ΙΦΝΕ προδιαθέτουν ένα άτομο σε ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ομοίως, οι αλλαγές στο εντερικό περιβάλλον συνδέονται με μια ποικιλία νευρολογικών ασθενειών, υποδεικνύοντας την επικοινωνία μεταξύ των οργάνων του εντέρου και του εγκεφάλου που προκαλείται από αυτά τα νοσήματα. Παρά το γεγονός ότι αυτός ο άξονας ανακαλύφθηκε πριν από περισσότερα από 20 χρόνια, η αλληλουχία των γεγονότων και οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί είναι ακόμα άγνωστοι. Η ιατρική ακριβείας έχει αποκαλύψει την αναγκαιότητα συμπερίληψης μη εντερικών συμπτωμάτων στο πλαίσιο διαχείρισης των ΙΦΝΕ, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει στη δυνατότητα εξατομικευμένης προσαρμογής της θεραπείας.

Φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου, ΙΦΝΕ, άξονας εντέρου εγκεφάλου, μικροβίωμα

ABSTRACT

The gut-brain axis is a two-way communication system mediated by nervous, hormonal, metabolic, immune, and microbial signals. Intestinal signaling can affect brain function, and many recent studies show that the gut-brain axis may play a key role in the relationship between gastrointestinal and neurological diseases. As a result, more and more data suggest that Inflammatory Bowel Disease (IBD) and neurodegenerative and neuroinflammatory diseases are associated. Clinical, epidemiological, and experimental studies have shown that IBD predisposes a person to diseases of the central nervous system. Similarly, changes in the intestinal environment are associated with a variety of neurological diseases, indicating communication between the intestinal and brain organs caused by these diseases. Although this axis was discovered more than 20 years ago, the sequence of events and the underlying molecular mechanisms are still unknown. Precision medicine has revealed the need to include non-intestinal symptoms in the management of IBD, which could lead to the possibility of individualized treatment adjustment.

Inflammatory bowel disease, IBD, gut-brain axis, microbiome

1. Εισαγωγή

1.1. Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

1.1.1. Ορισμός και παρουσίαση των ΙΦΝΕ

Τα ΙΦΝΕ, δηλαδή η Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ), η νόσος Crohn (NC) και η ακαθόριστη κολίτιδα, προκύπτουν από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις [1]. Η NC και η ΕΚ εμφανίζουν ομοιότητες και διαφορές. Αμφότερες προσβάλλουν εξίσου τα δύο φύλα οδηγώντας στην εμφάνιση διαρροιών, κοιλιακού άλγους, απώλειας βάρους, έλλειψης βιταμινών, ιχνοστοιχείων, υποθρεψίας κλπ [2]. Η NC μπορεί δυνητικά να προσβάλει όλο το γαστρεντερικό σωλήνα διατοίχωματικά (οδηγώντας στην εμφάνιση συριγγίων/στενώσεων) [3, 4] ενώ η ΕΚ προσβάλει το παχύ έντερο και συνήθως περιορίζεται σε προσβολή μόνο του βλεννογόνου [5]. Η ΕΚ συνοδεύεται συχνότερα από μακροσκοπική απώλεια αίματος με τις κενώσεις, ενώ συσχετίζεται λιγότερο συχνά με την εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων πχ. αρθρίτιδα, οφθαλμικές διαταραχές κλπ [6].

1.1.2. Επιδημιολογία

Τα ΙΦΝΕ επηρεάζουν τόσο τα παιδιά όσο και τους ενήλικες. Εκτιμάται ότι η ΕΚ επηρεάζει 2,6 εκατομμύρια στην Ευρώπη και 1,2 εκατομμύρια ανθρώπους στη Βόρεια Αμερική [7]. Περίπου το 7-10% των περιπτώσεων ΙΦΝΕ χαρακτηρίζονται ως άτυπες, καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα και των δύο νόσων [8, 9]. Περίπου το 25% αυτών των ασθενών διαγιγνώσκονται πριν από την ηλικία των 18 ετών. Η ασθένεια συχνά ξεκινά στην εφηβεία και περίπου το 25% των ασθενών με ΙΦΝΕ είναι κάτω των 20 ετών [10].

Οι πιο συχνές περιπτώσεις ΙΦΝΕ αναφέρονται στην ηλικία των 15–35 ετών. Σύμφωνα με αναφορές, το 25-30% των ασθενών κάτω των 20 ετών έχουν διαγνωστεί με NC, ενώ το 20% των ασθενών έχουν διαγνωστεί με ΕΚ [11]. Οι Javier & Rudolovsky ανέφεραν αύξηση του επιπολασμού των ΙΦΝΕ, ειδικά της NC, σε χώρες με χαμηλότερο επιπολασμό της νόσου, αναφέροντας ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτών των νοσημάτων. Παρά την ομοιότητα των κλινικών συμπτωμάτων των δύο νόσων σε παιδιά και ενήλικες, στη NC έχουν επίσης αναφερθεί προβλήματα όπως η καθυστερημένη ανάπτυξη. Ο Gribowski et al. διεξήγαγε μελέτες που διερευνούσε την εμφάνιση ΙΦΝΕ σε νεαρή ηλικία, επισημαίνοντας ότι συχνά η διάγνωση αυτής της νόσου γίνεται κατά την

εφηβεία [4]. Ωστόσο, παρείχε αναφορές ακόμη και για περιπτώσεις NC και EK κατά τη βρεφική ηλικία.

Σε μια μελέτη της επιδημιολογίας της NC στη Σουηδία, οι Askling et al. ανέφεραν ότι η νόσος αυξήθηκε από 2,4 ανά 100.000 παιδιά την περίοδο 1990-1992 σε 5,4 ανά 100.000 παιδιά την περίοδο 1996-1998 [12]. Αντίθετα, δεν υπήρξε αύξηση του επιπολασμού της EK. Οι Kugathasan et al. ανέφεραν ότι 2,56 και 2,14 ανά 100.000 παιδιά στην πολιτεία του Ουισκόνσιν, έχουν διαγνωστεί με NC και EK, αντίστοιχα [13]. Παρόμοιες μελέτες στο Ιράν (1969-2002) έδειξαν ότι ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ αυξάνεται. Οι Mikaeili et al. μελέτησαν συνολικά 140 ασθενείς στην Τεχεράνη σε διάστημα 11 ετών [14]. Ανέφεραν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΙΦΝΕ έπασχαν από EK και αναφέρθηκαν μόνο μερικοί ασθενείς με NC. Μια έρευνα σχετικά με τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ στο Ιράν (1973-1982, 1992-2002) ανέφερε αύξηση του επιπολασμού της EK. Πρέπει να επισημανθεί ότι λίγα άτομα με NC αναφέρθηκαν στο Ιράν, υποδεικνύοντας χαμηλότερη επικράτηση της NC στην περιοχή αυτή [15, 16, 17, 18, 19].

Σύμφωνα με τους Malekzadeh et al., η αύξηση της επικράτησης των ΙΦΝΕ στο Ιράν υποδεικνύει εμφάνιση παραγόντων που προκαλούν ευαισθησία στην εμφάνιση αυτών των νοσημάτων, όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή, η αύξηση της μετανάστευσης στις πόλεις, η αύξηση του αστικού πληθυσμού, η βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης και οι εμβολιασμοί. Κατά συνέπεια, η αλλαγή στη διατροφή και την υγεία μπορεί να αυξήσει τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ. Σύμφωνα με τη Θεωρία της Ψυχρής Αλυσίδας [20], αυτή η αλλαγή συνέβη στο Ιράν αργότερα από ό, τι στις αναπτυγμένες χώρες.

1.1.3. Αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ

Παρόλο που η αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως, σχετικές μελέτες αναδεικνύουν το ρόλο τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι Heymen et al. πρότειναν δύο πιθανούς μηχανισμούς για την εμφάνιση ΙΦΝΕ: 1. Οι διαταραχές σε επίπεδο βλεννογόνου αυξάνουν το ποσοστό ανοσολογικής απόκρισης στο ανθρώπινο μικροβίωμα [21]. 2. Οποιαδήποτε αλλαγή στο περιεχόμενο της χλωρίδας του εντέρου ή διαταραχή της λειτουργίας του επιθηλίου διεγείρει την παθολογική απόκριση στο φυσιολογικό βλεννογόνο σύστημα. Από την άλλη πλευρά, ο Podolsky επεσήμανε ότι η παθογένεια στα ΙΦΝΕ εξαρτάται

από παράγοντες όπως η προδιάθεση του ασθενούς, η βλεννογονική ανοσία και το εντερικό μικροβίωμα [22].

Αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν να κατανοήσουν τους μικροοργανισμούς που επηρεάζουν την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ, χωρίς όμως να έχουν εξαχθεί αδιάσειστα αποτελέσματα, κυρίως λόγω της σημαντικής διαφοροποίησης που παρουσιάζει η μικροβιακή χλωρίδα σε ασθενείς και υγιείς ανθρώπους. Στο πείραμά του για τη μικροβιακή χλωρίδα, ο Polonsky έδειξε ότι τα επίπεδα των *Bacteroidetes* σε ασθενείς με NC ήταν αυξημένα σε σύγκριση με τους υγιείς ανθρώπους, ενώ τα επίπεδα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* μειωμένα [22]. Σύμφωνα με αναφορές, τα επίπεδα εντεροβακτηρίων ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με NC. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με NC είχαν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων έναντι του *E. Coli* σε σύγκριση με υγιή άτομα. Μια παρόμοια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Marteau et al. έδειξε ότι τα επίπεδα των *E. Coli* και *Bacteroidetes* στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου ήταν υψηλότερα σε άτομα με ΙΦΝΕ [23]. Ωστόσο, ορισμένοι μικροοργανισμοί όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* παρουσιάζονται ως χρήσιμα βακτήρια που εμποδίζουν την εκδήλωση ΙΦΝΕ.

Οι περισσότερες αναφορές υποδεικνύουν ότι ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ δεν ακολουθεί το μοντέλο μεντελιανής κληρονομικότητας. Ωστόσο, διάφορα στοιχεία δείχνουν ότι ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη αυτών των νοσημάτων δεν πρέπει να υποτιμάται. Για παράδειγμα, διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει το ρόλο των εθνοτικών-φυλετικών διαφορών στην ΙΦΝΕ, τη συγγένεια, τον επιπολασμό αυτής της νόσου σε δίδυμα, χρωμοσωμικές σχέσεις, κληρονομικούς και γενετικούς παράγοντες, καθώς και γενετικά σύνδρομα. Οι Heymen et al. διερεύνησαν την επίδραση των γενετικών παραγόντων στον επιπολασμό των ΙΦΝΕ [21]. Στη μελέτη αυτή αναφέρεται ότι ο κίνδυνος αυτών των ασθενειών στους συγγενείς πρώτου βαθμού του ασθενούς ήταν 7%, με τα άτομα αυτά να είναι πιο επιρρεπή στην εμφάνιση αυτών των νοσημάτων. Από την άλλη πλευρά, οι Dickinson et al. ανέφεραν ότι σε οικογένειες με ιστορικό ΙΦΝΕ, ο επιπολασμός των νοσημάτων αυτών είναι υψηλότερος στους νέους [24]. Ομοίως, οι Hayman et al. διερεύνησαν την επίδραση των γενετικών σχέσεων μεταξύ διδύμων στον επιπολασμό των ΙΦΝΕ, δείχνοντας ότι η επίδραση των γενετικών σχέσεων μεταξύ των διδύμων ήταν μεγαλύτερη στη NC από ότι στην ΕΚ [21].

Οι Hample et al. ανέφεραν ότι η σωστή διατροφή και το μητρικό γάλα μπορούν να μειώσουν τον επιπολασμό των NC και ΕΚ επειδή το μητρικό γάλα προστατεύει το μωρό από τις γαστρεντερικές λοιμώξεις, βοηθώντας στην ανάπτυξη του γαστρεντερικού βλεννογόνου συστήματος [25]. Οι Corra et al. ανέφεραν ότι η έκθεση σε μητρικές λοιμώξεις στο έμβρυο ή κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία, καθώς και η έκθεση των νεογέννητων σε λοιμώξεις θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΙΦΝΕ [26]. Έδειξαν επίσης ότι η μολυσματική διάρροια κατά τη βρεφική ηλικία μπορεί να αυξήσει τον επιπολασμό των NC και ΕΚ. Οι Koletzko et al. και Montgomery et al. διερεύνησαν το ρόλο των ιογενών λοιμώξεων στον επιπολασμό των ΙΦΝΕ [27, 28]. Οι ερευνητές αυτοί ανέφεραν ότι η μόλυνση από ιλαρά μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση της NC. Ομοίως, οι Walkkfield et al. πραγματοποίησαν μια μελέτη σε ασθενείς με ιογενή λοίμωξη στη Σουηδία [29]. Ανέφεραν ότι η ιλαρά αύξησε τον επιπολασμό της NC. Αντίθετα, δεν ανέφεραν αύξηση στον επιπολασμό της ΕΚ. Ωστόσο, οι Ecbum et al μελετώντας ασθενείς με περιγεννητική λοίμωξη ιλαράς και επακόλουθη εμφάνιση NC, ανέφεραν ότι δεν υπάρχει συνεπικράτηση ιλαράς και NC στην Αγγλία [30]. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες σχετικά με το ρόλο του εμβολιασμού κατά της ιλαράς και την επίδρασή του στον επιπολασμό των ΙΦΝΕ, καμία από τις οποίες δεν ανέφερε σημαντική σχέση μεταξύ των δύο [31].

1.1.4. Τρόπος ζωής και ΙΦΝΕ

Δεδομένου του γεγονότος ότι τα τρόφιμα εισέρχονται πρώτα στο πεπτικό σύστημα, θεωρείται ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ σε κάποιο βαθμό. Πραγματοποιήθηκαν αρκετές μελέτες σχετικά με την επίδραση διαφορετικών τροφίμων στον επιπολασμό των ΙΦΝΕ. Για παράδειγμα, οι Davis et al. διερεύνησαν την επίδραση της κατανάλωσης ζάχαρης στη NC [32]. Κάποιοι άλλοι εξέτασαν την επίδραση των βρώσιμων φυτικών ελαίων στην ΕΚ. Μια έρευνα για τις επιδράσεις των ενώσεων λιπαρών οξέων, που αποτελούνται από οξικό οξύ, τρυγικό οξύ, κιτρικό οξύ και γαλακτικό οξύ, έδειξε ότι αυτές οι ουσίες αυξάνουν σημαντικά τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ [33]. Από την άλλη πλευρά, οι Belluzziet al. μελέτησαν την επίδραση του ιχθυελαίου στα ΙΦΝΕ και ανέφεραν ότι η κατανάλωση ιχθυελαίου θα μπορούσε να σχετίζεται με σημαντική μείωση των κλινικών συμπτωμάτων των ΙΦΝΕ επειδή το ιχθυέλαιο επηρεάζει τα υδατοδιαλυτά πρωτεϊνικά μόρια (κυτταροκίνες και λευκοτριένια) [34].

Το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των CD4+ T λεμφοκυττάρων τα οποία απελευθερώνουν ιντερφερόνη γάμμα, η οποία ενεργοποιείται με το κάπνισμα στους πνεύμονες. Η μετακίνηση της ιντερφερόνης γάμμα στο έντερο προκαλεί φλεγμονή. Ωστόσο, ενώ το κάπνισμα φαίνεται να έχει βλαβερές συνέπειες στην NC, από επιδημιολογικές μελέτες έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι το κάπνισμα δρα ευεργετικά στην ΕΚ [26]. Από την άλλη πλευρά, μελέτες σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης από του στόματος αντισυλληπτικών έδειξαν ότι τα αντισυλληπτικά αυξάνουν τον επιπολασμό των ΙΦΝΕ [35]. Η σκωληκοειδής απόφυση παράγει αντιγόνα που μπορούν να βοηθήσουν στην αύξηση της ανοσίας του σώματος έναντι ασθενειών. Η σκωληκοειδίτιδα εμφανίζεται λόγω της απορρόφησης βακτηρίων του εντέρου στην απόφυση, το οποίο αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων και σκωληκοειδίτιδας. Οι Lashner et al. έδειξαν ότι η αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφυσης θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΕΚ, ιδιαίτερα μετά από μικροβιακές λοιμώξεις [36].

Οι Forbes & Kalantzis διερεύνησαν την επίδραση των κατεψυγμένων τροφίμων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και την Ευρώπη [37]. Η μελέτη τους έδειξε ότι ο επιπολασμός της NC στις αρχές του 20ου αιώνα αυξήθηκε δραματικά λόγω της αυξημένης επικράτησης των ψυγείων. Οι Anderson et al. και Forbes et al. έδειξαν ότι η ενζυματική δραστηριότητα των ουσιών με ψυχοτρόπο δράση που παράγονται κατά την επίδραση ενζύμων μικροβιακής προέλευσης επί των τροφών στα ψυγεία μπορεί να συμβάλει στην εκδήλωση ΙΦΝΕ [37, 38]. Μία από τις κύριες αιτίες καταστροφής των τροφίμων είναι οι μικροοργανισμοί. Τα ένζυμα που παράγονται σε αυτούς τους μικροοργανισμούς αποσυνθέτουν τις πρωτεΐνες, τα λίπη και τα σάκχαρα και οδηγούν σε καταστροφή των τροφών. Οι πιο επικίνδυνοι μικροοργανισμοί είναι αυτοί που μπορούν να επιβιώσουν στη θερμοκρασία του ψυγείου. Τα ψυχοτρόπα είναι ικανά για ενζυματική δράση στους $-200-10^{\circ}\text{C}$.

1.1.5. Σημεία και διάγνωση των ΙΦΝΕ

Τα συχνότερα συμπτώματα της ΕΚ είναι αιματηρή διάρροια με ή χωρίς βλέννα [39]. Οι ασθενείς αναφέρουν συνήθως τεινεσμό, αίσθηση ατελούς εκκένωσης και κοιλιακό άλγος. Η φυσική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει κυρίως κοιλιακό άλγος στο κάτω ή άνω αριστερό τεταρτημόριο. Τα συμπτώματα της NC ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με την περιοχή της γαστρεντερικής οδού που προσβάλλεται. Οι εκδηλώσεις

ποικίλλουν με βάση την υποκείμενη αιτιολογία της φλεγμονής, της ύπαρξης συριγγίου ή στένωσης. Πόνος στο δεξί κάτω τεταρτημόριο, απώλεια βάρους και μη αιματηρή διάρροια υποδηλώνουν έξαρση της NC. Ο σχηματισμός συριγγίου μπορεί να οδηγήσει σε έκκριση περιττωμάτων, πνευματουρία και ορθοκολπικά συρίγγια. Οι μάζες στο δεξί κάτω τεταρτημόριο υποδηλώνουν απόστημα [40]. Παιδιά που προσβάλλονται από τη νόσο μπορεί να παρουσιάσουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη και καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση [13].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Γαστρεντερολογίας, τα συμπτώματα που υποδηλώνουν παρουσία ΙΦΝΕ είναι [41]:

- Διάρροια με αίμα ή βλέννα. Η διάρροια μπορεί επίσης να εμφανιστεί τη νύχτα και να συνοδεύεται ακόμη και από ακράτεια κοπράνων.
- Μερικοί ασθενείς με ΕΚ μπορεί να εμφανίσουν δυσκοιλιότητα όταν η νόσος εντοπίζεται στο ορθό.
- Ο κοιλιακός πόνος, ο τεινεσμός και η επείγουσα ανάγκη κένωσης είναι επίσης κοινές εκδηλώσεις.
- Η NC μπορεί να εμφανιστεί με πόνο στο δεξί κάτω τεταρτημόριο και η ΕΚ μπορεί να εμφανιστεί με πόνο στο αριστερό κάτω τεταρτημόριο.
- Η ναυτία και ο έμετος είναι συχνές εκδηλώσεις της NC.

Κατά τη φυσική εξέταση, τα ευρήματα που μπορεί να εντοπιστούν είναι:

- Ταχυκαρδία, άγχος, πυρετός και αφυδάτωση.
- Ανάλογα με την ύπαρξη ή μη αναιμίας, μπορεί να παρατηρηθεί ωχρότητα.
- Στη NC, μπορεί να παρατηρηθούν προκτικά συρίγγια, αποστήματα ή ακόμη και πρόπτωση του ορθού.
- Κατά τη διακτυλική εξέταση μπορεί να διαπιστωθεί η παρουσία αίματος.
- Στα παιδιά, μπορεί να παρατηρηθεί μόνο καθυστέρηση ανάπτυξης.

Η διάγνωση των ΙΦΝΕ απαιτεί συνδυασμό κλινικών ευρημάτων, φλεγμονωδών εργαστηριακών δεικτών, απεικονιστικών ευρημάτων και ενδοσκοπικών βιοψιών. Τα αιματολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν μικροκυτταρική αναιμία, λευκοκυττάρωση και θρομβοκυττάρωση, ενώ φλεγμονώδεις δείκτες όπως ο ρυθμός καθίζησης των

ερυθροκυττάρων και τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης είναι συνήθως αυξημένα. Ένας πλήρης αιματολογικός έλεγχος θα προσδιορίσει τα επίπεδα αναιμίας, λευκοκυττάρωσης και λευκωματίνης [42, 43, 44, 45].

Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες για την παρακολούθηση της εντερικής φλεγμονής. Η ακτινογραφία κοιλίας μπορεί να εκτιμήσει την παρουσία ελεύθερου αέρα, απόφραξης του εντέρου ή τοξικού μεγακόλου [46, 47]. Ο υπέρηχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση ύπαρξης νόσου του ειλεού. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση συριγγίων του ορθού, ενώ η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση διάτρησης ή απόφραξης του εντέρου. Η ενδοσκόπηση σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της βαρύτητας ή για το χειρουργικό σχεδιασμό. Μια βασική εξέταση για τη διάγνωση και παρακολούθηση των ΙΦΝΕ αποτελεί η ενδοσκόπηση (γαστροσκόπηση, κολonosκόπηση, ή και τα δύο), καθώς η τεχνική αυτή επιτρέπει τη λήψη βιοψιών για παθολογοανατομική επιβεβαίωση της νόσου [48].

1.2. Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου

Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου είναι ένα δίκτυο αμφίδρομης επικοινωνίας που συνδέει το εντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτό το δίκτυο δεν είναι μόνο ανατομικό, αλλά εκτείνεται και περιλαμβάνει ενδοκρινικές, χυμικές, μεταβολικές και ανοσολογικές οδούς επικοινωνίας. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα, ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) και τα νεύρα εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, συνδέουν το έντερο και τον εγκέφαλο, επιτρέποντας στον εγκέφαλο να επηρεάσει τις εντερικές δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας των λειτουργικών κυττάρων του ανοσοποιητικού και το έντερο να επηρεάσει τη διάθεση, τη γνώση και την ψυχική υγεία [49].

Κλινικά, επιδημιολογικά και ανοσολογικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό και βαθιά τη σχέση εντέρου-εγκεφάλου (δηλαδή ψυχική κατάσταση, συναισθηματική ρύθμιση, νευρομυϊκή λειτουργία και ρύθμιση του HPA). Η συνεχής έρευνα στον τομέα αυτό αποσαφηνίζει όλο και καλύτερα τους μηχανισμούς δράσης για να εξηγήσει τις επιδράσεις του

μικροβιώματος, τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, στα συναισθηματικά και γνωστικά κέντρα του εγκεφάλου [50] και έχει αποδείξει ότι οι διακυμάνσεις του μικροβιώματος συνδέονται με αλλαγές εντός αυτών των συστημάτων επικοινωνίας [51].

Για παράδειγμα, αρκετές διαταραχές της διάθεσης, όπως το άγχος, η κατάθλιψη και οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού συνδέονται με λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ ασθένειες του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου) συχνά περιλαμβάνει ψυχολογικές συννοσηρότητες που σχετίζονται με διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου γνωστή ως δυσβίωση [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58]. Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει ότι η σύνθεση των βακτηρίων του εντέρου μπορεί να επηρεάσει τη νευρολογική ανάπτυξη του εμβρύου και των νεογνών [59].

1.2.1. Οδοί του άξονα εντέρου-εγκεφάλου

Ήδη από το 1998, η από του στόματος χορήγηση ενός μοναδικού βακτηρίου (*Campylobacter jejuni*) σε αρουραίους σε υποκλινικές δόσεις βρέθηκε να οδηγεί σε συμπεριφορά παρόμοια με το άγχος, χωρίς να εντοπίζεται αντίστοιχη ανοσολογική απόκριση [60]. Μεταγενέστερη έρευνα επιβεβαίωσε ότι η εισαγωγή *C. jejuni* προκαλεί συμπεριφορά παρόμοια με το άγχος σε ποντίκια, με ταυτόχρονη ενεργοποίηση νευρωνικών περιοχών στον εγκέφαλο που εξαρτώνται από τις πληροφορίες που ελήφθησαν από το έντερο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου [61].

Οι πρώτες μελέτες που αποκάλυψαν μηχανισμούς του άξονα εντέρου-εγκεφάλου έκαναν χρήση ζώων που εκτρέφονταν σε στείρο περιβάλλον. Οι Sudo et al [62] προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα εάν ο μεταγεννητικός μικροβιακός αποικισμός θα μπορούσε να επηρεάσει την ανάπτυξη της πλαστικότητας του εγκεφάλου και την επακόλουθη φυσιολογική απόκριση. Για να ελέγξουν την υπόθεση ότι τα μικρόβια του εντέρου μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη νευρικών συστημάτων που διέπουν την ενδοκρινή αντίδραση στο στρες, μελέτησαν την αντίδραση του άξονα HPA στο στρες συγκρίνοντας τα χωρίς μικρόβια (germ-free, GF), τα χωρίς συγκεκριμένα παθογόνα (specific pathogen free, SPF) και τα γνωτοβιοτικά ποντίκια. Από τη μελέτη τους διαπίστωσαν ότι τα αποικιακά μικρόβια άλλαξαν την απόκριση του HPA στο άγχος συγκράτησης (restraint stress),

υποδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδραση των βακτηρίων του εντέρου με τον εγκέφαλο είναι επίσης αμφίδρομη, όπως και ο άξονας εγκεφάλου-εντέρου. Αυτή ήταν η πρώτη έκθεση που έδειξε ότι κοινά μικρόβια επηρεάζουν το νευρικό δίκτυο που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο της απόκρισης στο στρες συγκράτησης. Σε αυτή τη μελέτη, η απάντηση του HPA των ποντικών GF ήταν πιο ευαίσθητη στο στρες συγκράτησης από εκείνη των ποντικών SPF, ενώ και οι δύο ομάδες ποντικών απέτυχαν να δείξουν διαφορά στην ευαισθησία στο στρες απόκρισης. Επιπλέον, τα ποντίκια GF παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα έκφρασης νευροτροφικού παράγοντα στο φλοιό και τον ιππόκαμπο σε σχέση με τα ποντίκια SPF.

Η μελέτη τους έδειξε ότι το κοινό μικροβίωμα είναι ένας περιβαλλοντικός καθοριστικός παράγοντας που ρυθμίζει την ανάπτυξη της απόκρισης του HPA στο στρες και ότι η σειρά γεγονότων στο γαστρεντερικό σωλήνα μετά το μεταγεννητικό μικροβιακό αποικισμό μπορεί να έχει μακροχρόνια επίδραση στη νευρική επεξεργασία των αισθητηριακών πληροφοριών του ενδοκρινικού άξονα του στρες.

Τα επόμενα έτη από αυτήν την πρωτοποριακή έρευνα, τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και επεκτάθηκαν. Για παράδειγμα, η χορήγηση από του στόματος αντιμικροβιακών ουσιών ή παραγόντων σε ποντίκια μεταβάλλει παροδικά τη σύνθεση του μικροβιώματος και αυξάνει την εξερευνητική συμπεριφορά και την έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα στον ιππόκαμπο, μια βασική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη νευρωνική πλαστικότητα και τη γνώση [63]. Αυτές οι αλλαγές ήταν ανεξάρτητες από τη φλεγμονώδη δραστηριότητα, τις αλλαγές στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών του γαστρεντερικού σωλήνα και την ακεραιότητα του πνευμονογαστρικού ή του συμπαθητικού, οδηγώντας τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει τη χημεία και τη συμπεριφορά του εγκεφάλου ανεξάρτητα. Άλλες σχετικές έρευνες έχουν δείξει ότι η χορήγηση *Lactobacillus rhamnosus* άλλαξε ευεργετικά τα επίπεδα έκφρασης του νευροτροφικού παράγοντα στον εγκέφαλο και των γονιδίων που εμπλέκονται στη σηματοδότηση και το μεταβολισμό της σεροτονίνης στο *zebrafish* [64]. Στη συνέχεια παρουσιάζονται αναλυτικά οι οδοί μέσω των οποίων γίνεται η σηματοδότηση στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου.

Νευρολογική οδός

Η νευρολογική οδός περιλαμβάνει το πνευμονογαστρικό νεύρο, το εντερικό νευρικό σύστημα και τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η νευρολογική διαμόρφωση των προσαγωγών αισθητικών νεύρων παράγει άμεσα μόρια που μπορούν να λειτουργήσουν ως τοπικοί νευροδιαβιβαστές, όπως GABA, σεροτονίνη, μελατονίνη, ισταμίνη και ακετυλοχολίνη. Αυτό το μονοπάτι παράγει επίσης βιολογικά ενεργές μορφές κατεχολαμινών στον αυλό του εντέρου [51]. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα επηρεάζει επίσης την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στο έντερο, για παράδειγμα με άμεση ρύθμιση των αποκρίσεων των μακροφάγων και των ιστιοκυττάρων στα βακτήρια του αυλού. Επιπλέον, το μικροβίωμα του εντέρου φαίνεται να είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική εντερική απόκριση σε επίπεδο προσαγωγού νεύρωνα [65].

Ενδοκρινική οδός

Το μικροβίωμα του εντέρου μεταβάλλει τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών και έτσι επηρεάζει την απελευθέρωση βιολογικά ενεργών πεπτιδίων από εντεροενδοκρινικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να επηρεάσουν τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Για παράδειγμα, η νευροπεπτιδική γαλανίνη θεωρείται ότι εμπλέκεται σε πολλές κρίσιμες νευροβιολογικές λειτουργίες, όπως η υπνηλία, η ρύθμιση του κύκλου ύπνου/αφύπνισης, η σίτιση, η διάθεση, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η γονική συμπεριφορά και οι νευροτροφικές λειτουργίες. Η γαλανίνη διεγείρει τη δραστηριότητα του κεντρικού κλάδου του άξονα HPA (επηρεάζει την απελευθέρωση του παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης και της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης), και έτσι ενισχύει την έκκριση γλυκοκορτικοειδών από το φλοιό των επινεφριδίων [66]. Επιπλέον, είναι σε θέση να διεγείρει άμεσα το φλοιό έκκριση κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων, καθώς και απελευθέρωση νορεπινεφρίνης από το μυελό των επινεφριδίων, καταδεικνύοντας τη συμμετοχή του στην απόκριση του άξονα HPA στο στρες [67].

Βιοχημικό/Μεταβολικό μονοπάτι

Οι βακτηριακοί μεταβολίτες (οι σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας [short-chain fatty acids, SCFAs], που παράγονται από τη

βακτηριακή ζύμωση των διαιτητικών υδατανθράκων) είναι καθοριστικοί βιοχημικοί παράγοντες. Οι πιο γνωστές λειτουργίες τους είναι ότι επηρεάζουν τη διατροφή των εντεροκυττάρων, ασκούν επίσης σημαντική ορμονική δραστηριότητα, έχουν ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες και αλληλεπιδρούν με τα νευρικά κύτταρα διεγείροντας το συμπαθητικό κλάδο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Επιπλέον, τα SCFA που προέρχονται από μικροβιοτικά είναι σε θέση να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν τη μικρογλοιακή ομοιόσταση, η οποία απαιτείται για τη σωστή ανάπτυξη του εγκεφάλου και την ομοιοστασία του εγκεφαλικού ιστού και εμπλέκεται στη διαμόρφωση της συμπεριφοράς. Ο μεταβολισμός SCFA έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη του αυτισμού μέσω της διαταραχής της μικρογλοιακής επικοινωνίας και λειτουργίας [69, 70, 71, 72]. Τα SCFA ρυθμίζουν επίσης την απελευθέρωση πεπτιδίων του εντέρου από εντεροενδοκρινικά κύτταρα και έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν τη σύνθεση σεροτονίνης που προέρχεται από το έντερο από εντεροχρωμαφινικά κύτταρα. Και τα δύο με τη σειρά τους επηρεάζουν την ορμονική επικοινωνία εντέρου-εγκεφάλου [73]. Το έντερο παρέχει περίπου το 95% της συνολικής σεροτονίνης του σώματος, το μεγαλύτερο μέρος της οποίας υπάρχει στο πλάσμα. Αν και η σεροτονίνη έχει εγγενείς ρόλους στο γαστρεντερικό σωλήνα και τον περιφερικό μεταβολισμό, είναι ικανή να ενεργοποιεί τοπικά τις προσαγωγές απολήξεις νευρών που συνδέονται απευθείας με το κεντρικό νευρικό σύστημα [70]. Αν και οι περισσότεροι γιατροί είναι εξοικειωμένοι με το μηχανισμό της φλουοξετίνης να εμποδίζει τη μεταφορά της σεροτονίνης του εντέρου στο πλάσμα, πολλοί δε γνωρίζουν ότι έχει παρατηρηθεί αυξημένη σεροτονίνη πλάσματος σε παιδιά με αυτισμό [74][75]. Μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ υψηλής σεροτονίνης πλάσματος και χαμηλής σεροτονεργικής νευροδιαβίβασης έχει αποδειχθεί σε νεαρούς άνδρες ενήλικες με διαταραχή φάσματος αυτισμού [70].

Ένας άλλος καθοριστικός βακτηριακός μεταβολίτης είναι ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS), ο οποίος προέρχεται κυρίως από τα κυτταρικά τοιχώματα των Gram-αρνητικών εντεροβακτηρίων. Ο LPS εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία μέσω ελαττωμάτων διαπερατότητας του εντερικού επιθηλιακού στενοσυνδέσμου, φαινόμενο γνωστό ως σύνδρομο διαρρέοντος εντέρου. Το ανθρώπινο σώμα παράγει αντισώματα κατά του LPS και τα επίπεδα του είναι γνωστό ότι είναι υψηλότερα σε ασθενείς με βαριά κατάθλιψη από ό, τι στους μάρτυρες [76].

Ανοσολογικό μονοπάτι

Ο μεταβολισμός της φλεγμονής στο γαστρεντερικό σωλήνα επηρεάζεται από το μικροβίωμα του εντέρου, κυρίως μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών από το ανοσοποιητικό σύστημα (όπως η ιντερλευκίνη [IL] -10 και IL-4) και άλλων διαμεσολαβητών κυτταρικής επικοινωνίας, όπως η ιντερφερόνη-γάμμα, κατά τη ύπαρξη δυσβίωσης. Στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), ως παράδειγμα, οι μη φυσιολογικοί πληθυσμοί μικροβίων ενεργοποιούν τις έμφυτες ανοσολογικές αντιδράσεις των βλεννογόνων, γεγονός που αυξάνει την επιθηλιακή διαπερατότητα του εντέρου, ενεργοποιεί τις αισθητηριακές οδούς του πόνου στο έντερο και απορρυθμίζει το εντερικό νευρικό σύστημα [51, 77, 78]. Έτσι, εμφανίζονται δυσλειτουργίες εγκεφάλου-εντέρου και εντέρου-εγκεφάλου [31]. Οι διαταραχές στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου, συμβάλλουν στην σπλαχνική υπερευαισθησία και οδηγούν σε κυτταρικές αλλοιώσεις του εντερο-ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος [51].

1.2.2. Δομή και λειτουργία επιθηλιακού φραγμού

Το άγχος έχει πλέον αποδειχθεί ότι μεταβάλλει την εντερική επιθηλιακή διαπερατότητα, επιτρέποντας στα βακτηριακά αντιγόνα και το LPS να εισέλθουν στην κυκλοφορία και να προκαλούν χυμική επιρροή, με ευρείες επιδράσεις [80, 81, 82, 83, 84]. Πειράματα *in vivo* έχουν δείξει ότι το οξύ stress δρα στο γαστρεντερικό σωλήνα προκαλώντας αλλαγές στη διαφοροποίηση των εντεροκυττάρων και μειωμένη έκφραση του mRNA που κωδικοποιεί πρωτεΐνες στενοσυνδέσμων [85].

Τα ελαττώματα της διαπερατότητας του εντέρου έχουν συσχετιστεί με μια σειρά διαταραχών που σχετίζονται με το έντερο, όπως το ΣΕΕ, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα και η φλεγμονή χαμηλού επιπέδου που παρατηρείται συνήθως στο μεταβολικό σύνδρομο, την παχυσαρκία και το διαβήτη [86]. Το λεγόμενο διαρρέον έντερο παρατηρείται σε ορισμένους υποτύπους του ΣΕΕ, όπως αυτό που συνήθως εμφανίζεται μετά από μια λοίμωξη [87], καθώς και σε ορισμένες μορφές αλλεργίας [88]. Δε θα πρέπει λοιπόν να αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η συμπλήρωση προβιοτικών θα μπορούσε να επηρεάσει την ακεραιότητα του εντερικού στενοσυνδέσμου και έτσι να υποστηρίξει την επίλυση των καταστάσεων που

προκαλούνται ή επιδεινώνονται από τη δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού. Λίγες κλινικές δοκιμές προβιοτικών έχουν διερευνήσει άμεσα τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού στους ανθρώπους, αλλά προκύπτουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση λακτοβακίλλων για αυτόν τον σκοπό [89, 90].

1.2.3. Φλεγμονή, Κατάθλιψη, και εντερικό μικροβίωμα

Μελέτες από ζωικά μοντέλα που διεξήχθησαν από ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες επιβεβαίωσαν με ευρήματα τη σχέση μεταξύ της δυσβίωσης του εντέρου με τις διαταραχές της μονοαμίνης που παρατηρήθηκαν στην κλινική κατάθλιψη, συνδέοντας το μικροβίωμα του εντέρου με τη διάθεση [91, 92, 93, 94, 95]. Επιπλέον, τα ελαττώματα της διαπερατότητας του εντέρου πιστεύεται ότι αποτελούν τη βάση της χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού που παρατηρείται σε ψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με το άγχος [96]. Όσοι έχουν συμπτώματα κατάθλιψης συχνά εμφανίζουν αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-1β, IL-6, παράγοντας νέκρωσης όγκου-α, καθώς και γάμμα ιντερφερόνης και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [97, 98, 99]. Το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει τη μεταγραφή αυτών των ίδιων κυτταροκινών, με τη δυσβίωση να πυροδοτεί τη λεγόμενη φλεγμονώδη οδό, ενώ οι ωφέλιμοι μεταβολίτες (ειδικότερα SCFAs) μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο NF-κB [100].

Το μικροβίωμα του εντέρου είναι ευρέως γνωστό ότι υποστηρίζει την ακεραιότητα των στενοσυνδέσμων μεταξύ εντεροκυττάρων. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η δυσβίωση και η σχετική αύξηση της διαπερατότητας του εντέρου είναι πλέον αναγνωρισμένα χαρακτηριστικά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου Alzheimer, του άσθματος, των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού και άλλων συστηματικών καταστάσεων, φλεγμονωδών και άλλων. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει μια τεράστια έρευνα που επικυρώνει τους μηχανισμούς και το ρόλο του μικροβιώματος και των προβιοτικών στη διαχείριση φλεγμονωδών καταστάσεων, ιδιαίτερα των ΙΦΝΕ [101, 102, 103, 104, 105, 106].

Όλο και περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη φλεγμονώδους συστατικού στην κατάθλιψη. Πράγματι, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως οι αναστολείς COX-2, έχουν δείξει προηγουμένως αποτελεσματικότητα στη μείζονα κατάθλιψη [107]. Έρευνες έχουν δείξει ότι ένας φλεγμονώδης φαινότυπος μεταβάλλει το μεταβολισμό

των νευροδιαβιβαστών μειώνοντας τη διαθεσιμότητα των προδρόμων νευροδιαβιβαστών και ενεργοποιώντας τον άξονα HPA, τα οποία συμβάλλουν στην παθογένεια της κλινικής κατάθλιψης [108, 109]. Παρόλο που η θεωρία εισήχθη ήδη από το 1910 [110], χρειάστηκε πάνω από έναν αιώνα για τη σύγκλιση πτυχών της έρευνας για να καθοριστεί ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου ως κρίσιμο μονοπάτι για την αποτελεσματική πρόληψη και θεραπεία της κλινικής κατάθλιψης [111, 112]. Η προκλινική έρευνα έθεσε τις βάσεις για τη διερεύνηση της χρήσης προβιοτικών για τη θεραπεία των διαταραχών της διάθεσης στον άνθρωπο.

2. Σκοπός

Λαμβάνοντας υπόψη την ύπαρξη του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, όπως αναφέρεται στα προηγούμενα κεφάλαια, είναι φανερό ότι υπάρχει στενή σύνδεση μεταξύ της κατάστασης του εντέρου και της ψυχικής διάθεσης. Ο σκοπός, επομένως, της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση του ρόλου του άξονα εγκεφάλου-εντέρου στην εμφάνιση ψυχικών διαταραχών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

3. Μεθοδολογία

Για τη διερεύνηση του ζητήματος που μελετάται, επιλέχθηκε η διεξαγωγή βιβλιογραφικής ανασκόπησης της σύγχρονης βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση των μελετών έγινε στη βάση δεδομένων Pubmed, χρησιμοποιώντας φίλτρα για την εύρεση μελετών που έχουν δημοσιευτεί στην αγγλική γλώσσα μετά το 2010 και αφορούν μελέτες κατά κύριο λόγο σε ανθρώπους και κατά δεύτερο σε επαρκώς μελετημένα ζωικά μοντέλα. Η αναζήτηση έγινε χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά: «stress», «depression colitis», «brain», «gut microbiome», «serotonin», «dopamine», «inflammatory bowel disease», «IBD», «brain-gut axis», «psychological well-being» και συνδυασμούς αυτών. Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλαμβάνονται μελέτες που πληρούν τα εξής κριτήρια:

- Μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ουσιών που σχετίζονται με ψυχικές μεταβολές και επιδράσεις στη φυσιολογία του εντέρου
- Πρωτογενείς μελέτες
- Μελέτες που έχουν δημοσιευτεί στην αγγλική γλώσσα
- Μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μετά το 2010

Από την ανασκόπηση αποκλείστηκαν οι εξής κατηγορίες μελετών:

- Μελέτες που έχουν δημοσιευτεί σε άλλες γλώσσες εκτός της αγγλικής
- Μη πρωτογενείς μελέτες (ανασκοπήσεις, περιλήψεις σε συνέδρια)
- Μελέτες που διερευνούν τη σχέση εγκεφάλου-εντέρου με μη κλινικά στοιχεία (πχ. ερωτηματολόγιο, συνεντεύξεις)
- Μελέτες για τις οποίες δεν είναι δυνατή η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο

Επιπλέον, από ανασκοπήσεις σχετικές με το υπό διερεύνηση ζήτημα μελετήθηκε η βιβλιογραφία για την εξαγωγή μελετών που πληρούν τα κριτήρια επιλογής και δεν εντοπίστηκαν κατά την πρωτογενή αναζήτηση.

4. Αποτελέσματα

4.1. Εμφάνιση ψυχικών διαταραχών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Ιστορικά υπήρχε ένα μακροχρόνιο ενδιαφέρον για τη συννοσηρότητα της ψυχολογικής ευημερίας, των ψυχιατρικών ασθενειών και των διαφορών προσωπικότητας που σχετίζονται με τα ΙΦΝΕ σε ασθενείς όλων των ηλικιακών ομάδων. Πολλές πρώιμες μελέτες σε ενήλικες και παιδιά κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τόσο η ΕΚ όσο και η ΝC σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ψυχολογικών συμπτωμάτων [113]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Addolorato et al. καθώς περιλαμβάνονταν μόνο ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με στεροειδή και χειρουργική επέμβαση, όπου και πάλι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ είχαν σημαντικά υψηλότερη έκφραση καταθλιπτικών συμπτωμάτων από τους μάρτυρες (41,9% και 50% των ασθενών με ΝC και ΕΚ, αντίστοιχα, εμφανίζουν συμπτώματα κατάθλιψης σε σύγκριση με 11,1% των ελέγχων). Αναφέρουν επίσης συσχέτιση μεταξύ διάθεσης και της ενεργότητας των ασθενειών [114].

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της συννοσηρότητας ψυχολογικών διαταραχών με ΙΦΝΕ, οι Mikocka-Walus et al. αξιολόγησαν 66 άρθρα που δημοσιεύθηκαν μεταξύ του 2005 και του 2014. Τα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης εκτιμήθηκαν ότι ήταν μεγαλύτερα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ σε σύγκριση με υγιή άτομα, με τα ποσοστά και των δύο να είναι υψηλότερα κατά την ενεργό φάση των ΙΦΝΕ σε σύγκριση με περιόδους ύφεσης. Τα μέσα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης ήταν σημαντικά υψηλότερα στη ΝC σε σύγκριση με την ΕΚ [115].

Έχουν χρησιμοποιηθεί επικυρωμένα ερωτηματολόγια, συμπεριλαμβανομένων των κλιμάκων νοσοκομειακού άγχους και κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Beck Depression Inventory (BDI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) και κλίμακες άγχους και κατάθλιψης Hamilton για να επιβεβαιωθεί ο αυξημένος κίνδυνος ψυχολογικών διαταραχών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [116, 117]. Οι διαφορές μεταξύ των μελετών υποδηλώνουν ότι παράγοντες όπως το επίπεδο δραστηριότητας της νόσου μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα του άγχους και της κατάθλιψης. Η κατάθλιψη και/ή το άγχος αναφέρονται ότι είναι σταθερά αυξημένα στην ενεργό φάση των ΙΦΝΕ [116, 118, 119, 120].

4.1.1. Άγχος/κατάθλιψη σε παιδιά με ΙΦΝΕ

Ο αυξημένος κίνδυνος για ψυχιατρικές διαταραχές δεν ισχύει μόνο για τους ενήλικες με ΙΦΝΕ, οι έφηβοι και τα παιδιά με ΙΦΝΕ έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο άγχους και κατάθλιψης. Σε μια μεγάλη μελέτη παιδιατρικών ασθενών, οι Loftus et al. [121] συνέκριναν 2144 παιδιατρικούς ασθενείς με NC με 10720 ελέγχους, παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Όπως και στις μελέτες για ενήλικες, οι νεαροί ασθενείς με NC βρέθηκαν να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν επίμονες αγχώδεις διαταραχές και κατάθλιψη. Είναι ενδιαφέρον ότι διαπίστωσαν ότι τα στεροειδή είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχών άγχους, ωστόσο, ακόμη και μετά από έλεγχο για αυτό, η ίδια η NC βρέθηκε ότι ήταν ένας παράγοντας κινδύνου για διαταραχές της διάθεσης. Η ανάλυσή τους για συνταγογραφούμενα είδη φαρμάκων υποδηλώνει ότι οι ψυχιατρικές καταστάσεις που παρατηρούνται στους ασθενείς με NC αντιμετωπίζονται σε κάποιο βαθμό, καθώς η χρήση αντικαταθλιπτικών, αντιψυχωτικών, αγχολυτικών, σταθεροποιητών διάθεσης και βενζοδιαζεπινών ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με NC σε σύγκριση με τους μάρτυρες [122]. Οι Szigethy et al. [123] έχουν αναφέρει ότι υπάρχουν τρία ξεχωριστά προφίλ κατάθλιψης σε νέους με ΙΦΝΕ: ήπια κατάθλιψη (στο 75% των συμμετεχόντων) που περιλαμβάνει ποικίλα, χαμηλού βαθμού καταθλιπτικά συμπτώματα και διαθέτουν την υψηλότερη ποιότητα ζωής, σωματική κατάθλιψη (στο 19%) που εμφανίζει έντονη κόπωση, αλλαγή όρεξης, αναιμία, μειωμένη κινητική δραστηριότητα και καταθλιπτική διάθεση με ταυτόχρονη χορήγηση στεροειδών σε υψηλές δόσεις και την υψηλότερη δραστηριότητα της ΙΦΝΕ και γνωστική απόγνωση (στο 6%) με τα υψηλότερα ποσοστά αυτοαναφερόμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων, τοποθετήσεις στομίας και άγχους. Οι ασθενείς στην ομάδα της γνωστικής απελπισίας ανέφεραν συμπτώματα ΙΦΝΕ σε σχετική απουσία φλεγμονής και βαθμολογήθηκαν με τον υψηλότερο βαθμό από τις τρεις ομάδες προφίλ σε μέτρα νοσηρών και αυτοκτονικών ιδεών. Ως αποτέλεσμα, πρότειναν ότι μπορεί να χρειαστούν παρεμβάσεις για συγκεκριμένες υποομάδες κατά τη θεραπεία της κατάθλιψης σε νέους με ΙΦΝΕ.

4.2. Άγχος/κατάθλιψη σε ενεργά ΙΦΝΕ έναντι ύφεσης

Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη, ασθενείς με ΙΦΝΕ που έλαβαν αντισώματα κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (infliximab, adalimumab ή certolizumab) ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία (μεθοτρεξάτη ή αζαθειοπρίνη) είχαν επίσης

σημαντικές βελτιώσεις στα συμπτώματα κατάθλιψης [124]. Επιπλέον, οι Guloksuz et al. [125] ανέφεραν αλλαγές στις βαθμολογίες κατάθλιψης σε ασθενείς με NC στις 2, 4 και 8 εβδομάδες μετά από έγχυση infliximab. Αντίθετα, μια παιδιατρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής απέτυχε να δείξει μια επίδραση της έγχυσης infliximab στις βαθμολογίες κατάθλιψης σε παιδιά και εφήβους με NC [118].

Όταν ληφθούν μαζί αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος ψυχολογικών εκδηλώσεων αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης των ΙΦΝΕ, ωστόσο, τα αποτελέσματα για τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της ύφεσης παραμένουν ασαφή. Οι Maconi et al. [126] ανέφεραν ότι άγχος/καταθλιπτικά συμπτώματα υπήρχαν στο 36,9% των ασθενών με NC που ήταν σε ύφεση και ότι το 58% αυτών των ασθενών δε λάμβαναν θεραπεία για ψυχολογικές ασθένειες. Ομοίως, οι Knowles et al. [127] ανέφεραν ότι από ασθενείς με NC με άγχος (48%) και κατάθλιψη (42%) μόνο το 20% και το 31%, αντίστοιχα, λαμβάνουν ψυχολογική φροντίδα. Οι Besharat et al. [128] ανέφεραν επίσης υψηλά ποσοστά (32%) καταθλιπτικών χαρακτηριστικών σε μια ομάδα Ιρανών ασθενών με ΙΦΝΕ και ασθενών με απροσδιόριστη κολίτιδα, παρά το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς ήταν σε ύφεση τη στιγμή της μελέτης. Αυτή η παρατήρηση επαναλαμβάνεται σε μια αυστραλιανή ομάδα όπου, παρά το ότι το 74% των συμμετεχόντων ήταν σε ύφεση, το 96% είχε σημαντικές ανησυχίες που σχετίζονται με ασθένειες και τα συμπτώματα της κατάθλιψης και του άγχους αναφέρθηκαν από το 21% και το 40%, αντίστοιχα [129].

4.3. Γαστρεντερικές διαταραχές και ψυχολογικές παθολογίες: αιτία και αποτέλεσμα
Ένα σημαντικό ερώτημα σχετικά με τη συννοσηρότητα των ψυχολογικών συμπτωμάτων με τα ΙΦΝΕ είναι πώς αυτά μπορεί να συνδέονται και αν το ένα μπορεί να προδιαθέτει στο άλλο. Παρόλο που έχει αναπτυχθεί σημαντική βιβλιογραφία σχετικά με τον επιπολασμό της κατάθλιψης και του άγχους στα ΙΦΝΕ, λιγότερη έρευνα έχει διεξαχθεί σχετικά με την επίδραση αυτών των συμπτωμάτων στην ανάπτυξη ή στην εξέλιξη των ΙΦΝΕ. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη διαμήκη και πιο παρατεταμένη φύση αυτού του είδους της μελέτης. Οι Cawthorpe και Davidson [130] διαπίστωσαν ότι οι νευρώσεις ή οι καταθλιπτικές διαταραχές ήταν πιθανότερο να εμφανιστούν πριν από την ΕΚ. Προτείνουν επιπλέον ότι τα ψυχοτρόπα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άγχους και της κατάθλιψης μπορεί να παίξουν

ρόλο στην αιτιολογία της ΕΚ. Αντιθέτως, οι Ananthakrishnan et al. [131] διαπίστωσαν ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, αλλά όχι για ΕΚ, μεταξύ των γυναικών. Οι λόγοι για τις διαφορές στο αποτέλεσμα μεταξύ αυτών των μελετών είναι ασαφείς. Όσον αφορά την παιδιατρική βιβλιογραφία σχετικά με αυτό το θέμα, μια μελέτη του 2011 παρατήρησε 74% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχής άγχους μετά από διάγνωση ΝC, με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επίμονου άγχους ή κατάθλιψης μετά τη διάγνωση και σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα συνταγογράφησης ψυχοτρόπων φαρμάκων [121]. Είναι φανερό, βέβαια, ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τον πιθανό αντίκτυπο των ψυχολογικών διαταραχών στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ.

4.4. Κίνδυνος υποτροπής και επιπτώσεις ψυχολογικής θεραπείας
Ένας μικρός αριθμός μελετών έχει διερευνήσει την επίδραση του άγχους ή της κατάθλιψης στον κίνδυνο υποτροπής των ΙΦΝΕ. Οι Langhorst et al. [132] δεν παρατήρησαν προγνωστική επίδραση της κατάθλιψης στον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με ΕΚ. Αυτό είναι αντιφατικό με δύο παλαιότερες μελέτες όπου οι βαθμολογίες BDI ήταν προβλέψιμες για μελλοντικές αλλαγές στη δραστηριότητα των ΙΦΝΕ [133, 134]. Επίσης, σε μια παιδιατρική μελέτη παιδιών και εφήβων με ΙΦΝΕ, οι Szigethy et al. [123] ανέφεραν μεγαλύτερη δραστηριότητα ασθένειας σε καταθλιπτικούς σε σύγκριση με τους μη καταθλιπτικούς νέους με ΙΦΝΕ.

Οι Goodhand et al. [135] έχουν αναφέρει βελτίωση των ΙΦΝΕ σε ασθενείς στους οποίους έχουν συνταγογραφηθεί αντικαταθλιπτικά, σε σύγκριση με αντίστοιχους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία για κατάθλιψη. Αντίστοιχα, σε μια άλλη μελέτη των Szigethy et al., εξετάστηκε η επίδραση της θεραπείας σε νεαρά άτομα με κατάθλιψη και ΙΦΝΕ [136]. Από τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώνεται ότι η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία και η υποστηρικτική μη άμεση θεραπεία οδηγούν σε βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και της ψυχοκοινωνικής λειτουργίας και συνδέθηκαν με βελτίωση της δραστηριότητας των ΙΦΝΕ με την πάροδο του χρόνου. Σε μια πρόσφατη μελέτη σχετικά με την ψυχολογική παρέμβαση για ασθενείς με μια σειρά διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων των ΙΦΝΕ, της διαταραχής της λειτουργίας του εντέρου, της δυσπεψίας και των συμπτωμάτων του οισοφάγου, οι Kinsinger et al. [137] ανέφεραν ότι η ψυχολογική παρέμβαση μπορεί να μειώσει το φόρτο υγειονομικής περίθαλψης.

Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η ψυχολογική εκτίμηση μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών που κινδυνεύουν από έξαρση της νόσου ή με μειωμένα ποσοστά ύφεσης και μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος βελτίωσης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής. Είναι σημαντικό ότι αυτοί οι παράγοντες υποδηλώνουν ότι η θεραπεία των ψυχολογικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να είναι επωφελής όσον αφορά τη συνολική πορεία και τη διαχείριση των ΙΦΝΕ.

4.4.1. Επιδράσεις του στρες στον κίνδυνο υποτροπής

Εκτός από το άγχος και την κατάθλιψη, το βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμο άγχος μπορεί να επηρεάσει την πορεία των ΙΦΝΕ. Η συνεχιζόμενη έρευνα αποδεικνύει όλο και περισσότερα στοιχεία που υποδηλώνουν αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου, υποδεικνύοντας ότι το ψυχολογικό στρες ή/και η κατάθλιψη έχουν αρνητικές επιπτώσεις στη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου. Υποθέεται επίσης ότι το στρες μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για υποτροπή σε ασθενείς που πάσχουν από ΙΦΝΕ, αν και αυτό παραμένει αμφιλεγόμενο με ορισμένες μελέτες που δεν αναφέρουν καμία επίδραση του στρες στην ανάπτυξη ΙΦΝΕ ή στον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής [113]. Ωστόσο, οι Langhorst et al. [132] διαπίστωσαν ότι το βραχυπρόθεσμο άγχος, αλλά όχι το μακροπρόθεσμο στρες, ήταν προγνωστικό της υποτροπής σε ασθενείς με ΕΚ. Ο αντίκτυπος του άγχους των γεγονότων στην πορεία της ΕΚ, αλλά όχι της ΝΚ, τονίστηκε μετά το σεισμό της Μεγάλης Ανατολικής Ιαπωνίας το 2011 [138]. Αποτελέσματα από 12 νοσοκομεία, διαπίστωσαν ότι οι βαθμολογίες δραστηριότητας ασθενών με ΕΚ αυξήθηκαν σημαντικά τους 2 μήνες μετά τον σεισμό. Οι διατροφικές αλλαγές και το άγχος σχετικά με την οικογενειακή χρηματοδότηση ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής.

4.5. Παράγοντες που επηρεάζουν το άγχος και την κατάθλιψη στην ΙΦΝΕ

Ορισμένοι κοινωνικοοικονομικοί/περιβαλλοντικοί/φυσιολογικοί παράγοντες όπως η εκπαίδευση, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το φύλο, η διατροφή, ο πόνος, το αντιληπτό άγχος και η ψυχολογική συννοσηρότητα μπορεί να ευθύνονται για την παρατηρούμενη διαφοροποίηση σαν αποτελέσματα των μελετών κατάθλιψης και άγχους στα ΙΦΝΕ.

Διάφορες μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι η χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο συνδέονται με την κατάθλιψη και το άγχος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [148, 149, 150]. Τέτοιοι ασθενείς έχουν επίσης χαμηλότερη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητας ζωής από το γενικό πληθυσμό, ωστόσο, είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα από αυτή τη σύνδεση μόνο, καθώς αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα άλλων παραγόντων που δε σχετίζονται με τη νόσο.

Γενικά, υπάρχει μικρή διαφορά στην εμφάνιση ΙΦΝΕ μεταξύ ανδρών και γυναικών [151]. Ωστόσο, το φύλο φαίνεται να συνδέεται με διαφορές στις ψυχοκοινωνικές εκδηλώσεις της νόσου. Η πλειοψηφία των μελετών υποδεικνύει ότι το γυναικείο φύλο είναι ένας προγνωστικός παράγοντας άγχους και κατάθλιψης στα ΙΦΝΕ [126, 149, 152]. Οι γυναίκες πιστεύεται επίσης ότι είναι πιο ευαίσθητες στον αντίκτυπο των ΙΦΝΕ στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής πιθανώς λόγω της αυξημένης αντίληψης συμπτωμάτων στις γυναίκες [153]. Οι γυναίκες με ΙΦΝΕ είναι επίσης πιο πιθανό να έχουν συμπτώματα παρόμοια με ΣΕΕ ταυτόχρονα με ΙΦΝΕ [154], μεγαλύτερα επίπεδα κόπωσης [155] και να παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα μεταβολών της διάθεσης, ειδικά οι ασθενείς με ΝΚ [156], τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και την ψυχολογική υγεία.

Παρόλο που η δίαιτα δεν είναι αιτιολογικός παράγοντας των ΙΦΝΕ, πιστεύεται ότι είναι ένας πιθανός πυροδότης για εξάρσεις ΙΦΝΕ και πιστεύεται ότι η δυτικοποιημένη διατροφή πλούσια σε επεξεργασμένα τρόφιμα είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην αυξημένη επίπτωση της νόσου σε αυτές τις περιοχές [157]. Μια τροποποιημένη διατροφή που περιορίζει το υπερβολικό λίπος, τους υδατάνθρακες, τις φυτικές ίνες και τη λακτόζη και ενθαρρύνει την πρόσληψη μη επεξεργασμένων τροφών και προβιοτικών μπορεί να είναι χρήσιμη ως συμπληρωματική θεραπεία στα ΙΦΝΕ, στη μείωση των συμπτωμάτων και τη μείωση των φαρμακευτικών απαιτήσεων [158].

Η βιβλιογραφία δείχνει ότι τα ενεργά ΙΦΝΕ σχετίζονται με αύξηση των ψυχολογικών εκδηλώσεων [118, 159] με τη σοβαρότητα της νόσου να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καταθλιπτικών συμπτωμάτων [148, 152]. Οι ασθενείς με ΕΚ με πόνο έχει αποδειχθεί ότι έχουν σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες κατάθλιψης από τους ασθενείς με ΕΚ χωρίς πόνο [160], με υψηλότερες βαθμολογίες πόνου να

αποτελούν ακριβή προγνωστικό παράγοντα κατάθλιψης τόσο σε ΕΚ όσο και σε ΝΚ [160, 161]. Εκτός από τον πόνο, η φύση άλλων συμπτωμάτων που βιώνουν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ μπορεί να είναι εξαιρετικά αγχωτική. Το αντιληπτό άγχος έχει συσχετιστεί με διαταραχή της διάθεσης τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝΚ [117], υποδεικνύοντας μια σχέση μεταξύ του στρες που σχετίζεται με συμπτώματα ή και καθεαυτή ψυχολογική διαταραχή στις ΙΦΝΕ.

4.5.1. Φλεγμονώδεις αιτίες διαταραχών διάθεσης

Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η φλεγμονή παίζει κρίσιμο ρόλο στην παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια, μείζονα κατάθλιψη και διπολική διαταραχή έχει αποδειχθεί ότι έχουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών [139]. Αμοιβαία, πολλές φλεγμονώδεις καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των ΙΦΝΕ, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης, των καρδιαγγειακών παθήσεων και του διαβήτη [140, 141, 142] έχουν συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο διαταραχών της διάθεσης. Αποδεικτικά στοιχεία για αυτή τη σύνδεση βρίσκονται επίσης σε μελέτες ασθενών με καρκίνο και ηπατίτιδα C που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένες καταθλιπτικές τάσεις ενώ λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη ή ιντερλευκίνη-2, όπου υποχωρούν μόλις τελειώσει η θεραπεία. Επιπλέον, τόσο κλινικές όσο και προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόκληση προφλεγμονώδους κατάστασης σε κατά τα άλλα υγιή άτομα οδηγεί σε κακή διάθεση και «ασθένεια», φαινότυπο συμπεριφοράς που μοιάζει με κατάθλιψη, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν λήθαργο, άγχος, κοινωνική απόσυρση και ανορεξία [142, 143].

Αν και μοιράζονται πολλά συμπτώματα και πιστεύεται ότι και οι δύο έχουν βάση στη φλεγμονή, η συμπεριφορά της ασθένειας διαφέρει από την κλινική κατάθλιψη. Η συμπεριφορά της ασθένειας προορίζεται εξελικτικά για να προσφέρει όφελος επιτρέποντας την ανάπαυση και την απομόνωση εξοικονομώντας ενέργεια, επιτρέποντας μια αποτελεσματική φλεγμονώδη απόκριση και αποτρέποντας τη διάδοση της λοίμωξης σε άλλους. Έχει προταθεί ότι για την εμφάνιση της κλινικής κατάθλιψης υπάρχει μια μετάβαση από τη συμπεριφορά της ασθένειας που οδηγεί σε ευαισθητοποίηση των ανοσο-φλεγμονωδών οδών, προοδευτική βλάβη από οξειδωτικό και νιτροτικό στρες και αυτοάνοση απάντηση που κατευθύνεται κατά των αυτοεπιτόπων, με τις τελευταίες διεργασίες να οδηγούν σε ιστική βλάβη σε νευρικά,

λειτουργικά και γνωστικά συστήματα και επαναλαμβανόμενα καταθλιπτικά επεισόδια [144].

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα ΙΦΝΕ είναι μια δια βίου διαταραχή που περιλαμβάνει χρόνια υποτροπιάζουσα και διαλείπουσα φλεγμονή και ενεργοποίηση οξειδωτικών και νιτρωτικών οδών [145], είναι πιθανό ότι η καταθλιπτική συμπεριφορά που παρατηρείται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ δεν είναι απλώς συμπεριφορά ασθένειας αλλά συννοσηρή κατάθλιψη [146]. Επιπλέον, η συμπεριφορά της ασθένειας προορίζεται εξελικτικά ως μια προσαρμοστική απάντηση στην ασθένεια, ενώ η συννοσηρή κατάθλιψη επιδεινώνει την αρχική ασθένεια όπως έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΙΦΝΕ [123], ενώ η θεραπεία για συμπτώματα κατάθλιψης βελτιώνει την πορεία των ΙΦΝΕ [135, 136]. Σε απάντηση των παραπάνω ευρημάτων, η χρήση αντιφλεγμονωδών ως συμπληρωματικό της συμβατικής θεραπείας για την κατάθλιψη έχει διερευνηθεί και προτείνεται ένα ευεργετικό αποτέλεσμα, αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα [147]. Οι πιθανοί μηχανισμοί για τη φλεγμονώδη πρόκληση αλλαγών στη συμπεριφορά μπορεί να περιλαμβάνουν επιδράσεις των κυτταροκινών στη δυσλειτουργία του HPA, στις μονοαμίνες και στην οδό κινουρενίνης, υπερβολική ενεργοποίηση μικρογλοιών, βλάβες στη νευροπλαστικότητα και δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο [113].

4.6. Φλεγμονή και κατάθλιψη στις ΙΦΝΕ

Παρά την πρόσφατη αύξηση της έρευνας για την ψυχονευροανοσολογία, υπάρχει έλλειψη διερεύνησης των φλεγμονωδών μεσολαβητών και των μηχανισμών που κρύβουν τις ψυχολογικές διαταραχές κατά τη διάρκεια των ενεργών ΙΦΝΕ. Μπορεί να υπάρχουν ψυχονευροανοσολογικά συστατικά που προδιαθέτουν ορισμένα άτομα στην ανάπτυξη ΕΚ. Οι Vlachos et al. [162] αξιολόγησαν τα επίπεδα της συστατικής και επαγόμενης πρωτεΐνης θερμικού σοκ 70 (heat shock protein 70, HSP70) σε διάφορες θέσεις στο παχύ έντερο ασθενών με ΕΚ. Διαπίστωσαν ότι το επαγόμενο HSP70 εκφράστηκε έντονα σε πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου της πλειοψηφίας των ασθενών. Αναφέρουν επίσης ότι η επαγωγή του HSP70 συσχετίστηκε σημαντικά με τη βαθμολογία άγχους και κατάθλιψης σε διάφορα ψυχομετρικά τεστ, συμπεριλαμβανομένων των HADS-D, STAI και Zung Depression Rating Scale, και με το δείκτη κλινικής δραστηριότητας Rachmilewitz αλλά όχι με τα αποτελέσματα HADS-A. Αυτή η μελέτη προτείνει την επαγωγή

HSP70 σε πολυμορφοπύρηννα κύτταρα ως πιθανό βιοδείκτη για την κατάθλιψη και το άγχος στην ΕΚ.

Εκτός από τις κλινικές έρευνες, τα πειραματικά ζωικά μοντέλα ΙΦΝΕ επιτρέπουν τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια και κατά την ανάρρωση από κολίτιδα, προκειμένου να αποκρυπτογραφηθούν οι μηχανισμοί με τους οποίους τα ΙΦΝΕ αλληλεπιδρούν με το κεντρικό νευρικό σύστημα, ώστε να αναπτύξουν πιθανές θεραπείες για την καλύτερη διαχείριση των συννοσηρών συμπτωμάτων. Λόγω της έλλειψης βιοδεικτών (μοριακών και κυτταρικών) που αναφέρθηκαν σε ανθρώπινες μελέτες, που προκύπτουν από τη δυσκολία εκτίμησης του αντίκτυπου του στρες και/ή της ψυχολογικής διαταραχής στα ΙΦΝΕ σε κλινικό περιβάλλον, τα δεδομένα που διατίθενται από ζωικά μοντέλα είναι η καλύτερη διαθέσιμη πηγή για τη λήψη πληροφοριών σε αλληλεπιδράσεις εντέρου-εγκεφάλου που υποκρύπτονται σε συννοσηρότητα στα ΙΦΝΕ.

4.7. Αποτελέσματα μελετών σε ζωικά μοντέλα ΙΦΝΕ

Καθώς η ακριβής αιτιολογία των ΙΦΝΕ είναι ακόμα άγνωστη, υπάρχουν πολλοί πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν σε διαφορετικές πτυχές της παθοφυσιολογίας των νοσημάτων αυτών, συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, της δυσρύθμισης των μικροβίων, της γενετικής, της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Τα ζωικά μοντέλα των ΙΦΝΕ έχουν αναπτυχθεί για να επιτρέψουν τη διερεύνηση αιτιολογικών παραγόντων όσον αφορά την κατανόηση των μηχανισμών της παθογένειας της νόσου και την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών για παρέμβαση. Αυτά τα μοντέλα μπορούν να ομαδοποιηθούν σε μοντέλα που προκαλούνται από χημικά ή μικρόβια, αυθόρμητα μοντέλα, γενετικά τροποποιημένα ή διαγονιδιακά μοντέλα και προσαρμοστικά μοντέλα [113].

Παρά το εύρος των μοντέλων ΙΦΝΕ, το κύριο σώμα συμπεριφορικής και εγκεφαλικής έρευνας έχει διεξαχθεί στα χημικά προκληθέντα μοντέλα, ιδιαίτερα στα μοντέλα θειικής δεξτράνης νατρίου (dextran sulphate sodium, DSS) και τρινιτροβενζολοσουλφονικού οξέος (trinitrobenzenesulphonic acid, TNBS) [113]. Άλλα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της συσχέτισης

μεταξύ διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα και ψυχολογικών εκδηλώσεων περιλαμβάνουν μοντέλα μόλυνσης με βακτήρια όπως το *Citrobacter rodentium* και το *Campylobacter jejuni*, τα οποία αποικίζουν και διαταράσσουν τον ιστό στο γαστρεντερικό σωλήνα ποντικών και είναι αποτελεσματικά μοντέλα οξείας κολίτιδας. Το *C. rodentium* χρησιμοποιεί προσκολλητικές και αφανιστικές βλάβες για τον αποικισμό της γαστρεντερικής οδού με αποτέλεσμα ελκώδεις εντερικές αλλοιώσεις, μειωμένη ακεραιότητα φραγμού, παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, διαταραχές που εκδηλώνονται ως απώλεια βάρους και διάρροια. Το *C. jejuni* παράγει και εκκρίνει τοξίνες για να βοηθήσει στον αποικισμό του εντέρου και να αυξήσει τη βλάβη του βλεννογόνου φραγμού, τη μετατόπιση κοινών βακτηρίων στο εντερικό επιθήλιο και την πρόκληση μιας ανοσοαπόκρισης Th1 [163]. Μοντέλα που προκαλούνται από άγχος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη των επιπτώσεων του ψυχολογικού στρες στη λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο διαχωρισμός της μητέρας ως πρότυπο στρες της πρώιμης ζωής [164] και το στρες υπερπληθυσμού [165] έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αυθόρμητη δυσλειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα ή αυξάνει την ευαισθησία στη χολικά προκληθείσα κολίτιδα. Αν και δεν είναι απολύτως έγκυρα για μελέτες σχετικά με τα ΙΦΝΕ, αυτά τα μοντέλα καταδεικνύουν τη σχέση μεταξύ στρες και διαταραχής του γαστρεντερικού συστήματος και είναι λειτουργικά εργαλεία για την αξιολόγηση συμπτωμάτων παρόμοιων με ΣΕΕ.

4.7.1. Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος σε μοντέλα ΙΦΝΕ *Αλλαγές στη συμπεριφορά που μοιάζουν με άγχος/κατάθλιψη*

Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Heydarpour et al. [166] δείχνουν αύξηση της ακινησίας στο τεστ αναγκαστικής κολύμβησης (forced swimming test, FST), συμπεριφορά που σχετίζεται με την κατάθλιψη σε ποντίκια, 3 ημέρες μετά την ένεση TNBS. Αυτό το αποτέλεσμα εξασθενεί χρησιμοποιώντας έναν ειδικό επαγωγίμο αναστολέα συνθάσης νιτρικού οξειδίου (iNOS) (αμινογουανιδίνη) που χορηγήθηκε 30 λεπτά πριν από το FST, υποδεικνύοντας την πιθανή εμπλοκή της οδού νιτρικού οξειδίου στην πρόκληση αυτής της συμπεριφοράς.

Στο μοντέλο κολίτιδας DSS, οι Chen et al. [167] πραγματοποίησαν δοκιμασίες συμπεριφοράς που σχετίζονται με άγχος και κατάθλιψη σε αρουραίους μετά από

περίοδο επαγωγής κολίτιδας DSS (5%) και ανέφεραν ότι η έκθεση στο DSS προκάλεσε μείωση των εγγραφών του ανοικτού βραχίονα και του χρόνου που δαπανάται στον ανοιχτό βραχίονα του υπερυψωμένου λαβύρινθου, ευρήματα που υποδηλώνουν άγχος, με αύξηση του χρόνου ακινησίας στο FST που υποδηλώνει μαθημένη αδυναμία. Η έκθεση DSS μείωσε επίσης την προτίμηση σακχαρόζης στο τεστ προτίμησης σακχαρόζης, υποδεικνύοντας μειωμένη ανταπόκριση σε ένα ανταποδοτικό ερέθισμα, μια ανιδονική συμπεριφορά χαρακτηριστικό της κατάθλιψης και μειωμένης κοινωνικής αλληλεπίδρασης μεταξύ ζώων, που υποδηλώνουν κοινωνική αποφυγή και απόσυρση. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι οι ανησυχητικές και καταθλιπτικές συμπεριφορές αντιστράφηκαν από την παρατεταμένη απευαισθητοποίηση των παροδικών νευρώνων του υποδοχέα transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) που εκφράζουν προσαγωγοί του παχέος εντέρου χρησιμοποιώντας μια έγχυση παχέος εντέρου του ισχυρού αναλόγου της καψαϊκίνης και ενεργοποιητή του TRPV1, ρεσινιφερατοξίνη.

Οι Painsipp et al. [168] ανέλυσαν τη συμπεριφορά θηλυκών και αρσενικών ποντικών στον υπερυψωμένο λαβύρινθο, το ανοιχτό πεδίο και το FST τις ημέρες 8, 9 και 11, αντίστοιχα, ενός πρωτοκόλλου έκθεσης σε DSS 11 ημερών (2%). Η κολίτιδα είχε κάποιες επιδράσεις ρύθμισης της συμπεριφοράς που εξαρτώνται από το φύλο: τα αρσενικά ποντίκια περνούσαν σημαντικά λιγότερο χρόνο στους ανοιχτούς βραχίονες του υπερυψωμένου λαβύρινθου, ενδεικτικό συμπεριφοράς που μοιάζει με άγχος, ενώ οι θηλυκοί αρουραίοι είχαν αυξημένη ακινησία στο FST ενδεικτικό ενός καταθλιπτικού φαινοτύπου.

Μια πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε ποντίκια μολυσμένα με *C. rodentium*, ένα ποντίκι μοντέλο ΙΦΝΕ, αξιολόγησε συμπεριφορές που μοιάζουν με άγχος στο φωτεινό/σκοτεινό κουτί και δε βρήκε αλλαγές συμπεριφοράς στις 10 ημέρες μετά τη μόλυνση όταν η φλεγμονή ήταν στο αποκορύφωμά της [169]. Ωστόσο, οι Emge et al. [170] χρησιμοποιώντας μοντέλο κολίτιδας DSS, ανέφεραν ότι κατά τη διάρκεια της ενεργού φλεγμονής (8 ημέρες μετά το DSS) τα ποντίκια εμφάνισαν συμπεριφορά παρόμοια με το άγχος στο φωτεινό/σκοτεινό κουτί, ενώ η μνήμη αναγνώρισης είχε εξασθενήσει στο νέο τεστ αναγνώρισης αντικειμένων. Αυτές οι αλλαγές στη συμπεριφορά είχαν ομαλοποιηθεί 14 ημέρες μετά την έκθεση σε DSS όταν η κολίτιδα είχε υποχωρήσει. Σε μια έρευνα των Bercik et al. [171] ποντίκια που έλαβαν 3% DSS

σε πόσιμο νερό κατά τη διάρκεια τριών κύκλων διάρκειας 1 εβδομάδας έδειξαν αυξημένο άγχος στη δοκιμή ανύψωσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Φλεγμονώδεις μεσολαβητές στον εγκέφαλο

Οι κυτταροκίνες είναι διαλυτές, ρυθμιστικές πρωτεΐνες, που απελευθερώνονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, τα οποία λειτουργούν ως διακυτταρικοί μεσολαβητές. Έχουν επίσης την ικανότητα να αλληλεπιδρούν με το ΚΝΣ είτε μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου είτε μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, παρέχοντας έτσι ένα μέσο επικοινωνίας μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και του εγκεφάλου. Οι κυτταροκίνες εμπλέκονται στην παθογένεση των ΙΦΝΕ, με κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής του εντέρου και των κλινικών συμπτωμάτων των ΙΦΝΕ [173]. Η χρήση ανταγωνιστών του TNF- α ως τυπικής θεραπείας για ΙΦΝΕ αναδεικνύει τον κρίσιμο ρόλο των κυτταροκινών σε αυτήν την ασθένεια. Μετά από περιφερική ανοσοποιητική ενεργοποίηση, κυτταροκίνες μπορούν επίσης να παραχθούν εντός νευρώνων και γλοιακών κυττάρων στον εγκέφαλο και η συμμετοχή τους έχει προταθεί στην παθοφυσιολογία πολλών ψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης [174].

Μοντέλο TNBS

Οι Wang et al. [175] διερεύνησαν την επίδραση της κολίτιδας που προκαλείται από TNBS στην έκφραση της IL-6 στον εγκέφαλο θηλυκών αρουραίων Wistar στις 3, 7, 14, 21 και 28 ημέρες μετά το κλύσμα. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε αύξηση στην έκφραση του mRNA IL-6 και αύξηση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης IL-6 στον υποθάλαμο και τον εγκεφαλικό φλοιό, που κορυφώνεται στις 7 ημέρες μετά το κλύσμα. Οι συγκεντρώσεις της IL-6 του εγκεφάλου αυξήθηκαν επίσης σε ποντίκια που εκτέθηκαν σε TNBS, ωστόσο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις IL-6 ήταν 2 ημέρες μετά το κλύσμα και παρέμειναν αυξημένες 7 και 15 ημέρες μετά τη χορήγηση του TNBS [176]. Στη μελέτη τους ανέφεραν επίσης μείωση των συγκεντρώσεων της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 στις 2 και 7 ημέρες μετά το TNBS. Οι Alhouayek et al. [177] ανέφεραν επίσης αυξημένη κεντρική φλεγμονώδη έκφραση κυτταροκίνης μετά από κολίτιδα που προκαλείται από TNBS. Τρεις ημέρες μετά τη

χορήγηση του TNBS υπήρξε αύξηση της έκφρασης IL-1β, TNF-α και του mRNA της χημειοελκυστικής πρωτεΐνης μονοκυττάρων 1 στον εγκέφαλο ποντικών C57BL6, η οποία συσχετίστηκε με αύξηση των συγκεντρώσεων ενδοτοξίνης στην κυκλοφορία, που οφείλεται σε εκτεταμένη ιστολογική βλάβη του παχέος εντέρου.

Μοντέλο DSS

Οι Villaran et al. [178] ανέφεραν σημαντική αύξηση της έκφρασης mRNA των TNF-α, IL-6, IL-1β και iNOS στο πλάσμα μαύρων αρσενικών αρουραίων Wistar κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής του παχέος εντέρου που προκαλείται από DSS. Πιο πρόσφατα, οι Reichmann et al. [179] αξιολόγησαν τα επίπεδα IL-1β, IL-6, IL-17A, IL-18, TNF-α και του ρυθμιζόμενου από την ανάπτυξη ογκογονιδίου (growth-regulated oncogene, GRO) -α στην κυκλοφορία και στον υποθάλαμο, τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή ποντικών μετά από 7 ημέρες χορήγηση DSS (2%) και σε συνδυασμό με άγχος αποφυγής νερού (water-avoidance stress, WAS). Μια παρατεταμένη ακινησία σε ποντίκια C57BL/6N με κολίτιδα που προκλήθηκε από DSS κατά τη διάρκεια του WAS συσχετίστηκε με αλλαγές που εξαρτώνται από την περιοχή του εγκεφάλου στα γονίδια έκφρασης που σχετίζονται με ενεργειακή ομοιόσταση [νευροπεπτίδιο-Y (NPY), NPY υποδοχέας Y1], ενεργοποίηση της οδού στρες [κορτικοτροπίνη- παράγοντας απελευθέρωσης (corticotropin-releasing factor, CRF), υποδοχέας CRF1 και υποδοχέας γλυκοκορτικοειδούς] και νευρογένεση (νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο). Στη μελέτη τους οι συγγραφείς αναφέρουν αυξημένη GRO-α στον υποθάλαμο ως αποτέλεσμα μόνο του DSS. Ο συνδυασμός DSS και WAS προκάλεσε αυξήσεις στην IL-6 και στις τρεις περιοχές του εγκεφάλου και στην GRO-α στον ιππόκαμπο και τον υποθάλαμο. Οι συγκεντρώσεις κυτταροκινών στον εγκέφαλο δε συσχετίστηκαν με τα επίπεδα κυτταροκίνης στο πλάσμα υποδηλώνοντας ότι απαιτείται WAS για να επιδράσει μια φλεγμονώδης απόκριση του εγκεφάλου σε ποντίκια εκτεθειμένα στο DSS. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι οι αλλαγές στη σηματοδότηση του εντέρου-εγκεφάλου μπορεί να είναι υπεύθυνες για τις παρατηρούμενες αλλαγές στη συμπεριφορά ως απόκριση στο στρες σε ζώα DSS. Εκτός από την επίδειξη μείωσης της νευρογένεσης του ιππόκαμπου σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με DSS (3%), οι Zonis et al. [180] δείχνουν επίσης αύξηση της κυκλοφορούμενης IL-6 και αύξηση των

επιπέδων IBA1 και GFAP στον ιππόκαμπο, δείκτες ενεργοποίησης μικρογλοίας και αστροκυττάρων, αντίστοιχα, στην οξεία κολίτιδα. Μετά από τρεις ακόμη περιόδους έκθεσης σε DSS παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην έκφραση των mRNA των TNF-α, IL-1β και GFAP και των πρωτεϊνών IBA1 και IL-6 στον ιππόκαμπο, καθώς και μείωση της νευρογένεσης.

Επιδράσεις των κυτταροκινών στον εγκέφαλο

Εκτός από τον πρωταρχικό τους ρόλο στη φλεγμονώδη ανοσοαπόκριση, οι κυτταροκίνες έχουν την ικανότητα αλληλεπίδρασης με τον εγκέφαλο. Οι υποδοχείς κυτταροκινών που βρίσκονται στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό επιτρέπουν την επικοινωνία χωρίς φραγμούς μεταξύ περιφέρειας και εγκεφάλου, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις οι κυτταροκίνες μπορούν πραγματικά να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, είτε μέσω μεταφορέων, είτε μέσω ενός διαταραγμένου αιματοεγκεφαλικού φραγμού [172]. Η διαπίδυση λευκοκυττάρων στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και παραγωγή κυτταροκινών στον εγκέφαλο [181].

Οι μικρογλοίες μπορούν να ανταποκριθούν σε αυτά τα σήματα κυτταροκίνης με παρακρινή και αυτοκρινή ένδειξη για να διευκολύνουν την επιδιόρθωση των ιστών, να ξεκινήσουν ανοσολογικές αποκρίσεις και να στρατολογήσουν ανοσοκύτταρα, ωστόσο, η συνεχής ενεργοποίηση των μικρογλοίων μπορεί να οδηγήσει σε νευροτοξικότητα και παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου. Τα αστροκύτταρα επικοινωνούν επίσης χρησιμοποιώντας το δίκτυο κυτταροκινών για να επηρεάσουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις στο ΚΝΣ και υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση των αστροκυττάρων από φλεγμονώδεις μεσολαβητές διαμορφώνει τη σηματοδότηση των αστροκυττάρων επηρεάζοντας έτσι τη συναπτική και νευρική λειτουργία και παίζοντας ενδεχομένως ρόλο στις συμπεριφορικές επιδράσεις της φλεγμονής, όπως η συμπεριφορά ασθένειας και η κατάθλιψη [182].

Οι κυτταροκίνες μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τη νευρωνική δραστηριότητα, επηρεάζοντας τη νευρωνική διεγερσιμότητα, τη νευρωνική πλαστικότητα, τη νευρωνική ανάπτυξη και τη συναπτογένεση. Οι κυτταροκίνες έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν το μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών, συγκεκριμένα το γλουταμινικό,

τη σεροτονίνη και την ντοπαμίνη, σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη συναισθηματική ρύθμιση και συγκεκριμένα στην περιοχή που βρίσκεται, την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο [183].

Οι κυτταροκίνες μπορούν επίσης να επηρεάσουν την πορεία της κυνουρενίνης στον εγκέφαλο διεγείροντας την παραγωγή ινδολεαμίνης 2,3-διοξυγενάσης (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO). Καθώς το ένζυμο IDO είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε κινουρενίνη, η ποσότητα της τρυπτοφάνης που διατίθεται για την παραγωγή σεροτονίνης μειώνεται και παρατηρείται καταθλιπτική συμπεριφορά. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορεί επίσης να αυξήσουν τη δραστηριότητα του ενζύμου κυνουρενίνη-3-μονο-οξυγονάση. Αυτό το ένζυμο υποβαθμίζει την κυνουρενίνη σε 3-υδροξυκινουρενίνη, μετατοπίζοντας την οδό της κυνουρενίνης από τη νευροπροστασία στη νευροτοξικότητα με την παραγωγή νευροτοξικών μεταβολιτών και διεγερτοτοξικότητας. Οι κυτταροκίνες μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον άξονα HPA επηρεάζοντας τη λειτουργία των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, ρυθμίζοντας την ανατροφοδότηση του HPA και προκαλώντας ενεργοποίηση του άξονα HPA. Η ενεργοποίηση του άξονα HPA οδηγεί σε αύξηση των γλυκοκορτικοειδών που έχουν εμπλακεί στην κατάθλιψη [184].

4.7.2. Περιφερειακά πρότυπα νευρωνικής ενεργοποίησης

Το *c-Fos* είναι ένα άμεσο-πρώιμο γονίδιο που εκφράζεται μετά από ένα δυναμικό δράσης που χρησιμοποιείται για την έμμεση μέτρηση της νευρωνικής δραστηριότητας [185]. Οι Welch et al. [186] επικεντρώθηκαν στην ενεργοποίηση του *c-Fos* που προκαλείται από το TNBS σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου που είναι ανώμαλες στη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, όπως η περικοιλιακή φαιά ουσία, υποθαλαμικοί/σπλαχνικοί θαλαμικοί άξονες πίεσης και φλοιώδεις περιοχές, και διαφραγματικές/προοπτικές/αμυγδαλικές περιοχές εγκεφάλου. Η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού είναι μια σύνθετη, πολύπλευρη νευροαναπτυξιακή διαταραχή η οποία συχνά συνδέεται με διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα [187]. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Welch et al. υποστηρίζουν προηγούμενα στοιχεία αυξημένης επαγωγής *c-Fos* μετά από πειραματικά προκληθείσα κολίτιδα, ωστόσο, στη μελέτη αυτή τα αποτελέσματα υποδηλώνουν παρατεταμένη νευρωνική ενεργοποίηση. Σε μια μεταγενέστερη μελέτη, αυτή η ομάδα έδειξε ότι η υποδιαφραγματική βαγοτομή δεν εμπόδισε την παρατηρούμενη αύξηση της επαγωγής

c-Fos στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, της υποπλευρικής αμυγδαλής, της κεντρικής αμυγδαλής και του πολύμορφου φλοιού που υποδεικνύει τον απίθανο ρόλο του πνευμονογαστρικού νεύρου στο να μεσολαβεί στην απόκριση ενεργοποίησης του εγκεφάλου σε αυτές τις περιοχές [186].

4.8. Ο άξονας μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος

4.8.1. ΙΦΝΕ, μικροβίωμα του εντέρου και θεραπείες

Όσον αφορά την έρευνα άξονα εντέρου-εγκεφάλου, το μικροβίωμα του εντέρου και οι συσχετίσεις του με τον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά είναι σήμερα ένας από τους πιο ελπιδοφόρους τομείς μελέτης. Το μικροβίωμα του εντέρου περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη συλλογή μικροοργανισμών στο σώμα, που υπάρχει σε συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή και στο παχύ έντερο φθάνοντας σε συγκέντρωση 10^{11} ή 10^{12} κυττάρων/g περιεχομένου του αυλού [188]. Συλλογικά, το μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου θεωρείται ότι αποτελείται από 15000 έως 36000 βακτηριακά είδη. Τα κυριότερα βακτηριακά φύλα που βρίσκονται στο έντερο είναι τα *Firmicutes* και τα *Bacteroidetes*, αν και υπάρχουν άλλα φύλα, συμπεριλαμβανομένων των *Actinobacteria* και *Verrucomicrobia* [189]. Όπως αναφέρεται και στην Εισαγωγή της παρούσας εργασίας, το μικροβίωμα του εντέρου πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Η δυσβίωση των κοινών εντερικών βακτηρίων παρατηρείται συνήθως στα ΙΦΝΕ, γενικά ως μείωση της ποικιλομορφίας των *Firmicutes* και αύξηση των *Proteobacteria*. Επιπλέον, πολλά από τα γονίδια ευαισθησίας για ΙΦΝΕ σχετίζονται με μικροβιακή αναγνώριση και επεξεργασία [190], και τα αντιβιοτικά είναι γνωστό ότι είναι αποτελεσματικά στη μείωση των συμπτωμάτων των ΙΦΝΕ [191]. Αυτό υποστηρίζεται επίσης από το εύρημα ότι τα ποντίκια χωρίς μικρόβια δεν αναπτύσσουν σοβαρή κολίτιδα [113].

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι υπάρχει ισχυρός σύνδεσμος μεταξύ υγιούς μικροβιώματος του εντέρου και ικανοποιητικής λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το μικροβίωμα έχει εμπλακεί σε αρκετές νευροψυχιατρικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άγχους, του αυτισμού και της σχιζοφρένειας [192]. Η βακτηριακή χλωρίδα του εντέρου μπορεί να επικοινωνήσει με τον εγκέφαλο μέσω κολπικών οδών και ανοσοδιαμεσολαβητών, όπως συζητήθηκε προηγουμένως, καθώς και με την παραγωγή μικροβιακών μεταβολιτών. Σε ένα υγιές άτομο, αυτή η αμφίδρομη επικοινωνία διατηρεί την ομοιόσταση του ξενιστή, ενώ για

έναν ασθενή με ΙΦΝΕ, για παράδειγμα, αυτή η ισορροπία διαταράσσεται με πιθανές συνέπειες για το κεντρικό νευρικό σύστημα.

4.8.2. Επιδράσεις της διαμόρφωσης του μικροβιώματος στα ΙΦΝΕ και τη λειτουργία του εγκεφάλου

Μέχρι σήμερα, οι κλινικές μελέτες που ερευνούν τις επιδράσεις των προβιοτικών ή των πρεβιοτικών στα ΙΦΝΕ έχουν επικεντρωθεί στα φυσιολογικά συμπτώματα των ίδιων των ΙΦΝΕ. Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στην κολίτιδα TNBS και DSS, τα πρεβιοτικά (παρασκευάσματα θρεπτικών συστατικών που υποστηρίζουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων ξενιστή) έχουν δοκιμαστεί σε λίγες κλινικές δοκιμές. Παρόμοια με τα προβιοτικά, τα αποτελέσματα δείχνουν αποτελεσματικότητα στη μείωση της φλεγμονής και στην πρόκληση ύφεσης σε ΕΚ, ενώ τα αποτελέσματα σχετικά με τη μείωση της δραστηριότητας της νόσου και τη φλεγμονή στη ΝC είναι αμφιλεγόμενα [193]. Αν και καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει το πιθανό θεραπευτικό όφελος για τα προβιοτικά ή τα πρεβιοτικά στη μείωση του άγχους/κατάθλιψης ειδικά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, αυτή η θεραπευτική στρατηγική έχει δοκιμαστεί σε άλλες ομάδες ασθενών.

Οι Messaoudi et al. [194] χορήγησαν ένα προβιοτικό μίγμα που περιείχε *Bifidobacterium longum* και *Lactobacillus helveticus* για 30 ημέρες σε αρουραίους και υγιείς εθελοντές και έδειξε μείωση της συμπεριφοράς που μοιάζει με άγχος σε αρουραίους και μείωση των βαθμών άγχους και κατάθλιψης στους ανθρώπους στη βαθμολογία HADS και τη λίστα ελέγχου Hopkins (HSCL-90).

Όσον αφορά τα πρεβιοτικά [195] έχει χορηγηθεί ένα πρεβιοτικό γαλακτο-ολιγοσακχαρίτη (GOS) ή φρουκτο-ολιγοσακχαρίτη (FOS) για διάστημα 3 εβδομάδων σε υγιείς μάρτυρες. Το GOS οδήγησε σε μείωση των επιπέδων κορτιζόλης αφύπνισης και μειωμένη επαγρύπνηση για αρνητικά και θετικά συναισθηματικά ερεθίσματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το FOS δεν είχε αποτελέσματα σε καμία από τις δύο δοκιμές. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ενθαρρυντικά δεδομένα, η χρήση της διαμόρφωσης μικροβίων από τα προβιοτικά ως απλή, μη επεμβατική θεραπεία για τις ψυχολογικές και φυσιολογικές επιδράσεις της ΕΚ και ενδεχομένως της ΝC είναι ένας τομέας που θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω στο μέλλον.

Όσον αφορά τη μεταμόσχευση μικροβίων κοπράνων (Fecal Microbiota Transplants, FMT) ως θεραπεία για των ΙΦΝΕ, μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από αναφορές περιπτώσεων και μελέτες κοόρτης έδειξε μια μέτρια αύξηση στα ποσοστά ύφεσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που έλαβαν θεραπεία FMT [196]. Πιο πρόσφατα, δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΕΚ με αντικρουόμενα αποτελέσματα που υποδηλώνουν ένα ευεργετικό αποτέλεσμα που μπορεί να εξαρτάται από τα κόπρανα του δότη, τον τρόπο χορήγησης, τη δοσολογία, το χρόνο από τη διάγνωση και εάν οι ασθενείς λαμβάνουν επίσης ανοσοκατασταλτική θεραπεία [197][198]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι Ιρλανδοί ερευνητές δήλωσαν πρόσφατα ότι η FMT μπορεί να έχει θεραπευτικό όφελος στην κατάθλιψη αφού έδειξαν ότι η FMT από καταθλιπτικούς ασθενείς σε αρουραίους με ανεπάρκεια μικροβίων προκαλεί έναν καταθλιπτικό φαινότυπο στους αρουραίους με συμπτώματα ανηδονίας και άγχους [199].

4.8.3. Ζωικά μοντέλα των ΙΦΝΕ και του μικροβιώματος του εντέρου
Σε μελέτες σε ζώα η διαμόρφωση του μικροβιώματος έχει χρησιμοποιηθεί για να αλλάξει τη συμπεριφορά. Τα ποντίκια GF εμφάνισαν μειωμένα συμπτώματα που μοιάζουν με άγχος στην υπερυψωμένη πλατφόρμα, το ανοιχτό πεδίο και φωτεινό/σκοτεινό κουτί σε σύγκριση με ποντίκια χωρίς συγκεκριμένα παθογόνα [200]. Μικροβιακή μόλυνση και φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης σε κολίτιδα που προκαλείται από DSS, οδηγεί σε προφίλ συμπεριφοράς που μοιάζει με άγχος [201].

Η διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου χρησιμοποιώντας προβιοτικά μπορεί να αλλάξει τη συμπεριφορική απόκριση. Οι συμπεριφορές που σχετίζονται με το άγχος και/ή την κατάθλιψη στην υπερυψωμένη πλατφόρμα και το FST σε ποντίκια Balb/c [202] και στο FST σε αρουραίους που διαχωρίζονται από τη μητέρα [203] διασώζονται με προβιοτικά. Τα προβιοτικά μειώνουν επίσης συμπεριφορές που μοιάζουν με άγχος που προκαλούνται σε αρουραίους ως απάντηση στην κολίτιδα DSS [201]. Αυτό δείχνει μια πιθανή θεραπεία για νευροψυχιατρικές διαταραχές σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Σε μια προαναφερθείσα μελέτη των Bercik et al. [171] τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το αυξημένο άγχος που μετρήθηκε στο βήμα προς τα κάτω που παρατηρήθηκε σε

ποντίκια κολίτιδας DSS αντιστράφηκε από το προβιοτικό *B. longum* NCC3001 χωρίς να επηρεάσει τη φλεγμονή του εντέρου (όπως μετρήθηκε με τη δραστηριότητα της μυελοπεροξειδάσης και τα ιστολογικά αποτελέσματα). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η αγχολυτική επίδραση του *B. longum* χάθηκε σε ποντίκια που είχαν υποστεί βαγοτομή πριν από τον τρίτο κύκλο του DSS, πιθανώς λόγω των διαμορφωτικών επιδράσεων των προϊόντων ζύμωσης του *B. longum* στη διέγερση του εντερικού νευρώνα.

Σε μια άλλη συμπεριφορική μελέτη που αναφέρθηκε προηγουμένως, οι Emge et al. [170] ανέφεραν ότι τα ελλείμματα στη μνήμη αναγνώρισης και τη συμπεριφορά που μοιάζει με άγχος κατά τη διάρκεια της ενεργού φλεγμονής την ημέρα 8 μετά το DSS βελτιώθηκαν με τη χορήγηση ενός προβιοτικού μίγματος που περιείχε *Lactobacillus rhamnosus* και *Lactobacillus helveticus*. Σε αυτή η μελέτη παρατηρήθηκε επίσης σημαντική μείωση στην έκφραση του *c-Fos* στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου σε ποντίκια την 8η ημέρα μετά το DSS, η οποία ομοίως διασώθηκε με χορήγηση του συνδυασμού προβιοτικών *L. rhamnosus* και *L. Helveticus* [170].

Πρόσφατα έχει παρατηρηθεί ότι η εντερική φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει τη νευρογένεση του ιππόκαμπου [204]. Μετά από τέσσερις κύκλους DSS (3%) σε ποντίκια, οι Zonis et al. [204] παρατήρησαν μια μειωμένη ρύθμιση σε δείκτες για βλαστικά/πρώιμα προγονικά κύτταρα, με ταυτόχρονη αύξηση της έκφρασης *p21*, κατασταλτικό του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, υποδεικνύοντας μείωση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο. Καθώς το *p21* μπορεί να διεγερθεί απευθείας από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, έχει προταθεί ότι αυτή η μείωση της νευρογένεσης του ιππόκαμπου μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα της αύξησης των ενεργοποιημένων μικρογλοίων και των αστροκυττάρων που παρατηρούνται στον ιππόκαμπο στην οξεία φάση της κολίτιδας και στη χρόνια κολίτιδα, αντίστοιχα.

4.9. Επίδραση του ψυχολογικού stress στην υγιή λειτουργία του εντέρου

Ο άξονας HPA αντιπροσωπεύει έναν κύριο άξονα του νευροενδοκρινικού συστήματος που ελέγχει τις αντιδράσεις στο στρες. Η μη ρύθμιση του άξονα HPA έχει συνδεθεί με μια σειρά διαταραχών της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άγχους και της διπολικής διαταραχής. Ο άξονας HPA ρυθμίζεται από το CRF που απελευθερώνεται κεντρικά από τον υποθάλαμο ή περιφερειακά από

το φλοιό των επινεφριδίων ως απάντηση στο στρες. Ο κεντρικός CRF προάγει τη δραστηριότητα του άξονα HPA μέσω της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH) και το σύστημα γλυκοκορτικοειδών και το περιφερικό CRF επηρεάζει άμεσα τις αλλαγές που προκαλούνται από το στρες στην κινητικότητα του εντέρου [113].

4.9.1. Επιδράσεις του stress στο έντερο

Οι Konturek et al. [205] περιγράφουν μια σειρά από διαταραχές που προκαλούνται από το στρες στη φυσιολογία του γαστρεντερικού σωλήνα: συμπεριλαμβανομένων μεταβολών στην κινητικότητα, τις εκκρίσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, το βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα και της ροής αίματος του βλεννογόνου, το εντερικό μικροβίωμα και επίσης αυξημένη σπλαχνική αντίληψη και εντερική διαπερατότητα. Οι Deng et al. [206] πρόσφατα έδειξαν ότι τα επίπεδα κυτταροκινών του παχέος εντέρου (IL-6, IL-1β και IL-17A) και η διήθηση ουδετερόφιλων σε αρουραίους που εκτέθηκαν στο DSS αυξάνονται περαιτέρω από χρόνια απρόβλεπτο στρες. Οι Peters et al. [207] έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο CRC που σχετίζεται με τη φλεγμονή όταν τα ποντίκια αζοξυμεθανίου εκτέθηκαν σε αγχώδη κατάσταση.

4.9.2. Επιδράσεις του γαστρεντερικού σωλήνα στον άξονα HPA

Λόγω της αμφίδρομης σχέσης του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, όχι μόνο μια διαταραχή όπως το στρες θα επηρεάσει το σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά μια διαταραχή στο σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί επίσης να επηρεάσει το άγχος με την ενεργοποίηση του άξονα HPA. Στη μελέτη των Reichmann et al. [179], η θεραπεία με DSS αύξησε τα βασικά και μετα-στρεσογόνα (90 λεπτά) επίπεδα κυκλοφορίας της κορτικοστερόνης-δείκτης αυξημένης δραστηριότητας του άξονα HPA.

4.9.3. Κλινικές μελέτες νευροαπεικόνισης

Στην κλινική βιβλιογραφία, οι πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις των ΙΦΝΕ στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου περιορίζονται σε μελέτες νευροαπεικόνισης, από τις οποίες υπάρχουν πολύ λίγες. Μια μελέτη νευροαπεικόνισης του 2011 που διερεύνησε την ανταπόκριση των ασθενών με ΕΚ σε συναισθηματικά ερεθίσματα έδειξε έντονα ότι τα ΙΦΝΕ θα μπορούσαν δυνητικά να προκαλέσει ψυχολογικές διαταραχές μεταβάλλοντας τη λειτουργία των περιοχών του εγκεφάλου. Η

λειτουργική μαγνητική τομογραφία, χρησιμοποιώντας απεικόνιση αντίχνευσης επιπέδου οξυγόνου στο αίμα ασθενών με ΕΚ που βρίσκονται τουλάχιστον για 6 μήνες σε ύφεση έδειξε μειωμένη ευαισθησία σε θετικά ερεθίσματα [208]. Λόγω των ατόμων που βρίσκονται σε ύφεση, αυτή η μελέτη είναι ένας ισχυρός δείκτης ότι τα ΙΦΝΕ μπορούν να προκαλέσουν επίμονες ψυχολογικές αλλοιώσεις σε ασθενείς. Μια μελέτη μαγνητικής τομογραφίας που πραγματοποιήθηκε από την ίδια ομάδα το 2013 διαπίστωσε ότι τα ΙΦΝΕ επηρεάζουν τον όγκο της γκρίζας ύλης και το μέγεθος του εγκεφάλου, όταν οι ασθενείς με ΝΚ παρουσίασαν μειωμένο όγκο φαιάς ύλης στο μετωπιαίο φλοιό και τον πρόσθιο φλοιό μεσοκυττάρων. Επιπλέον, η μελέτη έδειξε ότι αυτή η μορφολογική αλλαγή συνέβη με τρόπο που υποδηλώνει ότι η διάρκεια της νόσου συσχετίζεται αρνητικά με τον όγκο της φαιάς ουσίας [209].

Οι μηχανισμοί που συνοψίζονται απεικονίζουν τους αμφίδρομους άξονες επικοινωνίας μεταξύ του εγκεφάλου και του εντέρου που δείχνουν πώς μπορούν να συμβούν αλλαγές στη συμπεριφορά που διαμεσολαβούνται κεντρικά μετά από πειραματικά προκληθείσα κολίτιδα σε τρωκτικά και επίσης πώς το άγχος ή οι μεταβολές στις καταστάσεις της διάθεσης μπορούν να επηρεάσουν το σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα και να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα και την εμφάνιση συμπτωμάτων ΙΦΝΕ [113].

Το άγχος οδηγεί στην παραγωγή CRF από τον υποθάλαμο που δρα στην υπόφυση προκαλώντας την παραγωγή ACTH. Αυτό με τη σειρά του δρα στα επινεφρίδια οδηγώντας στην παραγωγή κορτιζόλης, η οποία στη συνέχεια εισέρχεται στην κυκλοφορία και επηρεάζει άμεσα το έντερο. Η άμεση νεύρωση του εντέρου μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου (που περιέχει ως επί το πλείστον προσαγωγικές αισθητικές ίνες και 10-20% κινητικές και παρασυμπαθητικές ρίζες) επιτρέπει την ανατροφοδότηση από το έντερο στον εγκέφαλο και την κεντρική διαμόρφωση του εντέρου. Η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από το νευρικό σύστημα μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογία του εντέρου ή να επηρεάσει άμεσα το μικροβίωμα του εντέρου, ενώ οι νευροδιαβιβαστές που παράγονται από εντεροενδοκρινικά κύτταρα στο έντερο ή απελευθερώνονται ως μικροβιακά προϊόντα (λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, σεροτονίνη, γάμμα αμινοβουτυρικό οξύ), τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να δώσουν σήμα στο νευρωνικό δίκτυο. Η αυξημένη διαπερατότητα του γαστρεντερικού σωλήνα επιτρέπει στα μικροβιακά προϊόντα και τα ίδια τα μικρόβια να διεισδύσουν στο κυκλοφορικό σύστημα και να αλληλοεπιδράσουν με το

ανοσοποιητικό και το νευρικό σύστημα. Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών που μπορεί να εισέλθουν στην κυκλοφορία ή να δράσουν στο νευρικό σύστημα. Καθώς η κυκλοφορία φτάνει στον εγκέφαλο, αυτοί οι μεσολαβητές μπορούν να επηρεάσουν τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή να ξεκινήσουν φλεγμονώδεις οδούς στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης μικρογλοιών και αστροκυττάρων [113].

4.10. Θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν τον άξονα μικροβίωμα-έντερο-εγκέφαλος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

4.10.1. Χειρισμός μικροβιώματος του εντέρου

Δεδομένου ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να προκαλέσει αλλαγές που οδηγούν σε εκδήλωση ΙΦΝΕ, ο χειρισμός του μικροβιώματος μέσω χορήγησης προβιοτικών, πρεβιοτικών, συμβιοτικών, διαιτητικών τροποποιήσεων και μεταμόσχευσης κοπράνων είναι δυνητικά ελπιδοφόρες προσεγγίσεις για γαστρεντερικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των ΙΦΝΕ [210, 211, 212, 213].

Η βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση προβιοτικών για τη δημιουργία και τη διατήρηση της ύφεσης της NC είναι ποικίλη σε περιεχόμενο και δύσκολα ερμηνεύεται. Οι λόγοι για μια τέτοια ετερογένεια είναι αρκετοί: Τα διαφορετικά προβιοτικά (στέλεχος και δόσεις) που χρησιμοποιούνται, οι διαφορές στη διάρκεια της μελέτης, τα χαρακτηριστικά των ασθενών που περιλαμβάνονται και τα τελικά σημεία που αξιολογούνται. Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση [214] για τις επιδράσεις των προβιοτικών ως ομάδα έδειξε ότι η επίδρασή τους δεν ήταν διαφορετική από το εικονικό φάρμακο. Όσον αφορά την ΕΚ, αποδείχθηκε ότι η χρήση του στελέχους *Escherichia coli* Nissle 1917 για ασθενείς με ΕΚ ήταν αποτελεσματική στη διατήρηση της ύφεσης με θεραπεία μόνο με μεσαλαζίνη [214].

Διαδοχικά, οι Shadnouch et al [215] έδειξαν ότι η κατανάλωση γιαουρτιού που περιέχει *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση της ομοιόστασης στο γαστρεντερικό σωλήνα και να ρυθμίσει τις προ- και αντιφλεγμονώδεις αποκρίσεις από τα εντερικά ανοσοκύτταρα [214] και ως εκ τούτου μπορεί να προτείνεται σε ασθενείς με ενεργά ΙΦΝΕ [214, 215]. Ομοίως, η κατανάλωση γάλακτος που έχει υποστεί ζύμωση με *Bifidobacteria* παρατηρήθηκε ότι ασκεί πιθανή προληπτική επίδραση στην υποτροπή της ΕΚ και συνέβαλε στη διατήρηση της ύφεσης της ασθένειας [214], ενώ η χρήση συνδυασμένης θεραπείας με

Lactobacillus GG και μεσαλαζίνη βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική στην παράταση της περιόδου χωρίς υποτροπή από τη θεραπεία με *Lactobacillus* GG και μεσαλαζίνη μόνο για ασθενείς με ΕΚ [214]. Όσον αφορά ασθενείς με φλεγμονή στο rouch, το VSL3, ένα προβιοτικό σκεύασμα που περιέχει 8 στελέχη, όταν χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την ομάδα ασθενών σε μικρές ελεγχόμενες δοκιμές, βρέθηκε ότι είναι ευεργετικό για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της φλεγμονής [214].

Σε αντίθεση με τις πολλές μελέτες για τα προβιοτικά, λίγες μόνο μελέτες (με αντικρουόμενα αποτελέσματα) εξετάζουν το ρόλο των πρεβιοτικών στην προαγωγή της αύξησης του αριθμού ή/και της δραστηριότητας μιας ή περιορισμένης κατηγορίας βακτηρίων στο γαστρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ΙΦΝΕ του ξενιστή [214]. Σε αυτές τις μελέτες αναφέρεται ότι η αύξηση της συγκέντρωσης SCFA στο έντερο (ως αποτέλεσμα της κατανάλωσης πρεβιοτικών) ενισχύει την ανάπτυξη προστατευτικών βακτηριδίων (συμβιωτών), ενώ περιορίζει την ανάπτυξη των παθογόνων μικροοργανισμών [214, 216, 217]. Όσον αφορά τα συμβιωτικά, επηρεάζουν την ανάπτυξη ευεργετικής εντερικής μικροχλωρίδας μέσω της χρήσης προβιοτικών, ενώ τα πρεβιοτικά αναστέλλουν την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων [214, 218].

Τέλος, τα ψυχοβιοτικά μπορούν να οριστούν ως ζωντανά βακτήρια (προβιοτικά) που «προσφέρουν οφέλη ψυχικής υγείας μέσω αλληλεπιδράσεων με κοινά βακτήρια του εντέρου» [128]. Τέτοια προβιοτικά έχουν επίδραση σε συναισθηματικές, γνωστικές, συστημικές και νευρικές μεταβλητές που καθορίζουν την ψυχολογική ευημερία [219]. Τόσο τα τρωκτικά όσο και οι μελέτες σε ανθρώπους [220], όπως περιγράφονται στην ανασκόπηση από τους Sarkar et al [220], έδειξαν τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της διαμόρφωσης του μικροβιώματος του εντέρου με τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Για τα ΙΦΝΕ, τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση ψυχοβιοτικών περιορίζονται σε ζωικά μοντέλα, όπου φάνηκε να επηρεάζουν τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου τροποποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα [220].

4.10.2. Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου σε περιπτώσεις ΙΦΝΕ

Διάφοροι παράγοντες αλληλοεπιδρούν, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του συστήματος φλεγμονώδους αντίδρασης του εγκεφάλου, του άξονα υποθαλάμου-

υπόφυσης-επινεφριδίων και περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με αλλοιωμένη συμπεριφορά, αλλαγών στην ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, συμπεριλαμβανομένου και ενός αναδυόμενου ρόλου του μικροβιώματος του εντέρου στην ανταπόκριση στα προβιοτικά σε περιπτώσεις ΙΦΝΕ. Συνιστάται οι ασθενείς με ΙΦΝΕ να παρακολουθούνται για ψυχολογικά προβλήματα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα, καθώς η παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και να μειώσει τα ποσοστά υποτροπής [221]. Διάφορες τεκμηριωμένες θεραπείες είναι διαθέσιμες για τις περισσότερες αιτίες ψυχολογικής δυσφορίας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, με την ευρύτερα αποδεκτή να έχει τις ρίζες της στη γνωστική συμπεριφορική θεωρία [222].

Οι παρεμβάσεις νοημοσύνης δε φαίνεται να επηρεάζουν τη δραστηριότητα της νόσου και άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο σε ασθενείς με ΕΚ ή ΝΚ [223]. Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με δεδομένα άλλων ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων [223, 224] τα οποία δεν κατέδειξαν θετικό αντίκτυπο στην κλινική πορεία των ΙΦΝΕ. Υπάρχουν περιορισμένα προκαταρκτικά στοιχεία ότι οι παρεμβάσεις προσοχής μπορεί να έχουν θετικό αντίκτυπο σε ορισμένους δείκτες φλεγμονής. Θα πρέπει, λοιπόν, οι ασθενείς να συζητάνε με το γαστρεντερολόγο τους για ψυχολογικά ζητήματα κατά τη διάρκεια των συνήθων επισκέψεων, ενώ πολλοί ασθενείς είναι ανοιχτοί ή επιθυμούν να παραπεμφθούν σε ειδικευμένους παρόχους ψυχικής υγείας για ταυτόχρονη θεραπεία [222].

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι γραμμές επικοινωνίας μεταξύ του εγκεφάλου και του εντέρου έχουν καθοριστικό ρόλο στη βιολογία, τις κλινικές εκδηλώσεις και τα κλινικά αποτελέσματα των ΙΦΝΕ. Τα κεντρικά μονοπάτια μέσω των οποίων διαμεσολαβείται αυτή η αλληλεπίδραση είναι τα νευρικά και ανοσολογικά δίκτυα, συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών των συστημάτων. Η αμφίδρομη διακίνηση αυτών των σημάτων δείχνει ότι τα ΙΦΝΕ μπορεί να υποκινούνται από την εκτροπική λειτουργία του εγκεφάλου και αντίστροφα, η διαταραχή της ομοιόστασης του εντέρου να είναι υπεύθυνη για την υποκίνηση της παθολογίας του εγκεφάλου και, ιδιαίτερα, των διαταραχών της διάθεσης σε άλλους ασθενείς.

Συνολικά, το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου είναι δυνητικά ο βασικός διαμεσολαβητής αυτών των οδών, καθώς αλληλεπιδρά ειδικά με τα νεύρα και τον αυλό και αποτελεί σημαντικό στόχο της απόκρισης στο στρες. Με την εμφάνιση της ιατρικής ακριβείας, οι στρατηγικές στις οποίες οι ασθενείς με ΙΦΝΕ θα μπορούσαν να ταξινομηθούν και βάσει ψυχολογικών σημείων θα μπορούσαν να προσφέρουν την ευκαιρία για προσαρμογή των θεραπειών σε μεμονωμένους ασθενείς. Ειδικότερα, η θεραπεία κατά των κυτταροκινών ή οι προσπάθειες χειραγώγησης του εντερικού μικροβιώματος θα μπορούσαν να αποτελέσουν το κλειδί για την αποτελεσματική αποσύνδεση της παθολογικής αλληλεπίδρασης εντέρου-εγκεφάλου. Άξια αναφοράς είναι μια φράση που ειπώθηκε από ειδικούς: «καθώς εισερχόμαστε σε μια νέα εποχή υγειονομικής περίθαλψης με επίκεντρο τον ασθενή, η θεραπεία του «εγκεφάλου» είναι εξίσου σημαντική με το «έντερο» για ολοκληρωμένη, πλήρη διαχείριση των ΙΦΝΕ» [225].

Βιβλιογραφία

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving treatments. *The Lancet*. 2007;369(9573):1641–57.
2. Hugot JP, Corinne A, Dominique B, Edouard B, Cezard JP. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet*. 2003;362:2012–15.
3. Mehdizadeh S, Chen G, Enayati PJ, Cheng DW, Han NJ, Shaye OA, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in ulcerative colitis and inflammatory bowel disease of unclassified type (IBDU) *Endoscopy*. 2008;40:30–5.
4. Gryboski JD. Ulcerative colitis in children 10 years old or younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17:24–31.
5. Burgmann T, Clara I, Graft L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort study: Prolonged symptoms before diagnosis how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:614–20.
6. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB., Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68:627–35.
7. Yang C, Singh P, Singh H, Le ML, El-Matary W. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(11):1079–93.
8. Cummings JF, Keshav S, Travis SP. Medical management of Crohn's disease. *BMJ*. 2008;336(7652):1062.
9. Tremaine WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(12):826.
10. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(2):445–58.
11. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2007;133:1670–89.
12. Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Prevalence of pediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet*. 1999;354:1179.
13. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide populationbased study. *J Pediatr*. 2003;143:525–31.
14. Mikaeli J, Nobakht M, Sotudeh M, Malekzadeh R. Crohn's Disease: A review of 140 cases from Iran. *Iran J Med Sci*. 2000;25:138–43.
15. Ghavami A, Saidi F. Pattern of colonic disorders in Iran. *Dis Colon Rectum*. 1969;12:462–68.
16. Mir-Madjlessi SH, Forouzandeh B, Ghadimi R. Ulcerative Colitis in Iran: A Review of 112 Cases. *The American J Gastroentero*. 1985;80:862–5.
17. Feshareki R, Soleimany H. Crohn's Disease in Isfahan. Report of a case. *Pahlavi Medical Journal*. 1976;7:565–75.

18. Norouzpour A, Khoshdel AR, Modaghegh MH, Kazemzadeh GH. Prehospital management of gunshot patients at major trauma care centers: exploring the gaps in patient care. *Trauma Mon.* 2013;18(2):62–6.
19. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(11):1691–5.
20. Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, Vahedi H, Zaccaria I, Meinzer U, et al. Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration. *PLoS ONE.* 2009;4 e4288.
21. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* 2005;146:35–40.
22. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347:417–29.
23. Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Doré J, Pochart P, et al. Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(4):18–23.
24. Dickinson RJ, Varian SA, Axon AT, Cooke EM. Increased prevalence of faecal coliforms with in vitro adhesive and invasive properties in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 1980;21:787–972.
25. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: A cohort study. *Lancet.* 2002;359:1661–5.
26. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC) *Int J Epidemiol.* 1998;27:397–404.
27. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, Smith C, Sherman P. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *BMJ.* 1991;302:1580–1.
28. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1999;116:796–803.
29. Wakefield AJ, Ekobom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology.* 1995;108:911–6.
30. Ekobom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet.* 1994;344:508–10.
31. Vahedi H, Momtahan S, Kazzazi AS, Olfati G, Nasser-Moghaddam S, Tabrizian T, et al. Establishment of a wide registry in patients with inflammatory bowel disease referred to several clinics in Tehran from 2004–2007. *Govaresh.* 2007;12S:48–9.
32. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:354–9.

33. Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Diet and Crohn's disease: characteristics of the pre-disease diet. *Br Med J*. 1979;2:762-4.
34. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1996;334:1557-60.
35. Hartmann G, Endres S. n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. In: Yehoda S, Mostofsky D, editors. *Handbook of Essential Fatty Acid Biology: Biochemistry, Physiology, and Behavioral Biology*. Totawa: Humana Press; 1997. p. 103.
36. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study. *Gastroenterology*. 1989;97:1442-7.
37. Forbes A, Kalantzis T. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21:399-401.
38. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344:808-14.
39. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113-122.
40. Burgmann T, Clara I, Graft L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort study: Prolonged symptoms before diagnosis how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:614-20.
41. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. [Updated 2021 Aug 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>
42. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):803.
43. Lewis JD. C-reactive protein: anti-placebo or predictor of response. *Gastroenterology*. 2005;129(3):1114-6.
44. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle J-L, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1190-8.
45. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, Fleshner PR, Papadakis KA, Taylor KD, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and side effects of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:414-24.
46. Burgmann T, Clara I, Graft L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort study: Prolonged symptoms before diagnosis how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:614-20.
47. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB., Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68:627-35.

48. Duigenan S, Gee MS. Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:907–915.
49. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2018;17(4):28-32.
50. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203-209.
51. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500-1512.
52. Kennedy PJ, Clarke G, Quigley EM, Groeger JA, Dinan TG, Cryan JF. Gut memories: Towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:310-340.
53. Mayer EA. Gut feelings: The emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-466.
54. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, et al. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome*. 2014;25(1-2):49-74.
55. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and Behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701-712.
56. Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: Experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16:240-245.
57. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36:305-312.
58. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLOS Pathog*. 2013;9:e1003726.
59. Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to brain dysbiosis: Mechanisms linking Western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Front Behav Neurosci*. 2017;11-19.
60. Lyte M, Varcoe JJ, Bailey MT. Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav*. 1998;65:63-68.
61. Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: Early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun*. 2005;19:334-344.
62. 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(Pt 1):263-275.
63. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609.

64. Borrelli L, Aceto S, Agnisola C., et al. Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behaviour in zebrafish. *Sci Rep.* 2016;6:30046.
65. McVey Neufeld KA, Mao YK, Bienenstock J, Foster JA, Kunze WA. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(2):183-188.
66. Azzam I, Gilad S, Limor R, Stern N, Greenman Y. Ghrelin stimulation by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation depends on increasing cortisol levels. *Endocr Connect.* 2017;6(8):847-855.
67. Piccioto MR. Galanin: 25 years with a multitalented neuropeptide. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(12):1872-1879.
68. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015; 125(3):926-938.
69. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* 2016;21(6):738-748.
70. MacFabe D. Autism: Metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(6):52-66.
71. Frye RE, Rose S, Chacko J, et al. Modulation of mitochondrial function by the microbiome metabolite propionic 2. *Transl Psychiatry.* 2016;6(10):e927.
72. MacFabe D. Enteric short-chain fatty acids: Microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:10.
73. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun.* 2014; 38:1-12.
74. Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, et al. Brief report: Whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016;46(3):1124-1130.
75. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(6):1.
76. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(1):117-124.
77. Dupont HL. Review article: Evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1033-1042.
78. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol* 2014;20:14105-14125.
79. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, et al. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: A 12-year prospective population-based study. *Gut.* 2012;61:1284-1290.

80. Kiliaan AJ, Saunders PR, Bijlsma PB, et al. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *Am J Physiol*. 1998;275:G1037-G1044.
81. Groot J, Bijlsma P, Van Kalkeren A, Kiliaan A, Saunders P, Perdue M. Stress-induced decrease of the intestinal barrier function. The role of muscarinic receptor activation. *Ann NY Acad Sci*. 2000;915:237-246.
82. Yates DA, Santos J, Soderholm JD, Perdue MH. Adaptation of stress-induced mucosal pathophysiology in rat colon involves opioid pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281:G124-G128.
83. Soderholm JD, Yates DA, Gareau MG, Yang PC, MacQueen G, Perdue MH. Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002. 283:G1257-G1263.
84. Jacob C, Yang PC, Darmoul D, et al. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine: Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins. *J Biol Chem*. 2005;280:31936-31948.
85. Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: Implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut*. 2006;55:655-661.
86. Bron PA, Kleerebezem M, Brummer R-J, Cani PD. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr*. 2017;117(1):93-107.
87. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;47(6):804-811.
88. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4):373-380.
89. Karczewski J, Troost FJ, Konings I, et al. Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(6):G851-G859.
90. Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15(1):11-17.
91. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3047-3052.
92. Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol*. 2011;4:492-494.
93. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18:666-673
94. Yirmiya R. Behavioral and psychological effects of immune activation: Implications for 'depression due to a general medical condition. *Curr Opin Psychiatry*. 1997;10(6):470-476.

95. Anisman H, Ravindran A, Griffiths J, et al. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical. *Mol Psychiatry*. 1999;4:182-188.
96. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:392.
97. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-186.
98. Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, et al. Raised levels of plasma interleukin-1 β in major and postviral depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103(3):226-228.
99. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, et al. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of l-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry Res*. 1994;54(2):143-160.
100. van den Elsen LW, Poyntz HC, Weyrich LS, Young W, Forbes-Blom EE. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases. *Clin Transl Immunol*. 2017;6(1):e125.
101. Ahmed I, Roy BC, Khan SA, Umar S. Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*. 2016;4(2):1.
102. Dong J, Teng G, Wei T, Gao W, Wang H. Methodological quality assessment of meta-analyses and systematic reviews of probiotics in inflammatory bowel disease and pouchitis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168785.
103. Gong D, Gong X, Wang L, Yu X, Dong Q. Involvement of reduced microbial diversity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:6951091.
104. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Vilchez-Padial LM, Gil A. Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases. *Nutrients*. 2017;9(6):1.
105. Souza DG, Vieira AT, Soares AC, et al. The essential role of the intestinal microbiota in facilitating acute inflammatory responses. *J Immunol*. 2004;173(6):4137-4146.
106. Hörmannspurger G, Haller D. Molecular crosstalk of probiotic bacteria with the intestinal immune system: Clinical relevance in the context of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol*. 2010;300(1):63-73.
107. Müller N, Schwartz MJ, Douhe A, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: Results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psych*. 2006;11:680-684.
108. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:14.
109. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221-1238.

110. Phillips JGP. The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *Br J Psychiatry*. 1910;56:422-431.
111. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: A link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(9):713-719.
112. Evrensel A, Ceylan ME. Gut-brain axis: The role of gut microbiota in the psychiatric disorders. *Curr Approach Psychiatry*. 2015;7:461-472.
113. Abautret-Daly, Á, Dempsey, E., Parra-Blanco, A., Medina, C., & Harkin, A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatrica*. 2018;30(5), 275-296.
114. Addolorato, G, Capristo, E, Stefanini, GF, Gasbarrini, G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1013–1021.
115. Mikocka-Walus, A, Knowles, SR, Keefer, L, Graff, L. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:752–762.
116. Gandhi, S, Jedel, S, Hood, MM, Mutlu, E, Swanson, G, Keshavarzian, A. The relationship between coping, health competence and patient participation among patients with inactive inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:401–408.
117. Goodhand, JR, Wahed, M, Mawdsley, JE, Farmer, AD, Aziz, Q, Rampton, D S. Mood disorders in inflammatory bowel disease: relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2301–2309.
118. Clark, JG, Srinath, AI, Youk, AO et al. Predictors of depression in youth with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:569–573.
119. Bokemeyer, B, Hardt, J, Huppe, D et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. *J Crohns Colitis* 2013;7:355–368.
120. Ben Thabet, J, Charfi, N, Mnif, L et al. Emotional disorders and inflammatory bowel disease. *Tuni Med* 2012;90:557–563.
121. Loftus, EV Jr., Guerin, A, Yu, AP et al. Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1670–1677.
122. Virta, LJ, Kolho, KL. Antidepressant use among paediatric patients with recent-onset inflammatory bowel disease: a nationwide case control study in Finland. *J Paediatr Child Health* 2014;50:562–565.
123. Szigethy, EM, Youk, AO, Benhayon, D et al. Depression subtypes in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:574–581.
124. Horst, S, Chao, A, Rosen, M et al. Treatment with immunosuppressive therapy may improve depressive symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2015;60:465–470.

125. Guloksuz, S, Wichers, M, Kenis, G et al. Depressive symptoms in Crohn's disease: relationship with immune activation and tryptophan availability. *PLoS One* 2013;8:e60435.
126. Maconi, G, Gridavilla, D, Vigano, C et al. Perianal disease is associated with psychiatric co-morbidity in Crohn's disease in remission. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:1285–1290.
127. Knowles, SR, Wilson, J, Wilkinson, A et al. Psychological well-being and quality of life in Crohn's disease patients with an ostomy: a preliminary investigation. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2013;40:623–629.
128. Besharat, S, Amiriani, T, Roshandel, G, Besharat, M, Semnani, S, Kamkar, M. Depressive mood and disease activity in inflammatory bowel disease. *Arab Journal Gastroenterol* 2012;13:136–138.
129. Keeton, RL, Mikocka-Walus, A, Andrews, JM. Concerns and worries in people living with inflammatory bowel disease (IBD): a mixed methods study. *J Psychosom Res* 2015;78:573–578.
130. Cawthorpe, D, Davidson, M. Temporal comorbidity of mental disorder and ulcerative colitis. *Perm J* 2015;19:52–57.
131. Ananthakrishnan, AN, Khalili, H, Pan, A et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:57–62.
132. Langhorst, J, Hofstetter, A, Wolfe, F, Hauser, W. Short-term stress, but not mucosal healing nor depression was predictive for the risk of relapse in patients with ulcerative colitis: a prospective 12-month follow-up study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2380–2386.
133. Mardini, HE, Kip, KE, Wilson, JW. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* 2004;49:492–497.
134. Mittermaier, C, Dejaco, C, Waldhoer, T et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004;66:79–84.
135. Goodhand, JR, Greig, FI, Koodun, Y et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1232–1239.
136. Szigethy, E, Bujoreanu, SI, Youk, AO et al. Randomized efficacy trial of two psychotherapies for depression in youth with inflammatory bowel disease. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:726–735.
137. Kinsinger, SW, Ballou, S, Keefer, L. Snapshot of an integrated psychosocial gastroenterology service. *World J Gastroenterol* 2015;21:1893–1899.
138. Shiga, H, Miyazawa, T, Kinouchi, Y et al. Life-event stress induced by the Great East Japan Earthquake was associated with relapse in ulcerative colitis but not Crohn's disease: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e002294.

139. Goldsmith, DR, Rapaport, MH, Miller, BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:1696–1709.
140. Margaretten, M, Julian, L, Katz, P, Yelin, E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol* 2011;6:617–623.
141. Hare, DL, Toukhsati, SR, Johansson, P, Jaarsma, T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;35:1365–1372.
142. Andreoulakis, E, Hyphantis, T, Kandylis, D, Iacovides, A. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Hippokratia* 2012;16:205–214.
143. Eisenberger, NI, Inagaki, TK, Mashal, NM, Irwin, MR. Inflammation and social experience: an inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood. *Brain Behav Immun* 2010;24:558–563.
144. Maes, M, Berk, M, Goehler, L et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med* 2012;10:66.
145. Zhu, H, Li, YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Exp Biol Med (Maywood)* 2012;237:474–480.
146. Maes, M, Kubera, M, Obuchowiczwa, E, Goehler, L, Brzeszcz, J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:7–24.
147. Köhler, O, Benros, ME, Nordentoft, M et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1381–1391.
148. Schuman, SL, Graef, DM, Janicke, DM, Gray, WN, Hommel, KA. An exploration of family problem-solving and affective involvement as moderators between disease severity and depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Clin Psychol Med Settings* 2013;20:488–496.
149. Ennaifer, R, Elleuch, N, Cheikh, M et al. Risk factors of psychological disorders in inflammatory bowel disease in a tunisian survey. Results of a cross-sectional study. *Tuni Med* 2014;92:723–726.
150. Nahon, S, Lahmek, P, Durance, C et al. Risk factors of anxiety and depression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2086–2091.
151. Zelinkova, Z, der Woude, C. Gender and inflammatory bowel disease. *J Clin Cell Immunol* 2014;5:245–253.
152. Panara, AJ, Yarur, AJ, Rieders, B et al. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:802–810.
153. Hauser, G, Tkalčić, M, Stimac, D, Milic, S, Sincic, BM. Gender related differences in quality of life and affective status in patients with inflammatory bowel disease. *Coll Antropol* 2011;35(Suppl. 2):203–207.

154. Berrill, JW, Green, JT, Hood, K, Campbell, AK. Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:44–51.
155. Norton, C, Czuber-Dochan, W, Bassett, P et al. Assessing fatigue in inflammatory bowel disease: comparison of three fatigue scales. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:203–211.
156. Lima, FD, Ribeiro, TC, Chebli, LA et al. Mood swings in patients with Crohn's disease: incidence and associated factors. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2012;58:481–488.
157. Hou, JK, Abraham, B, El-Serag, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563–573.
158. Olendzki, BC, Silverstein, TD, Persuitt, GM, Ma, Y, Baldwin, KR, Cave, D. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutr J* 2014;13:5.
159. Long, MD, Kappelman, MD, Martin, CF, Chen, W, Anton, K, Sandler, RS. Risk factors for depression in the elderly inflammatory bowel disease population. *J Crohns Colitis* 2014;8:113–119.
160. Deberry, JJ, Bielefeldt, K, Davis, BM, Szigethy, EM, Hartman, DJ, Coates, MD. Abdominal pain and the neurotrophic system in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2330–2339.
161. Srinath, AI, Goyal, A, Zimmerman, LA et al. Predictors of abdominal pain in depressed pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1329–1340.
162. Vlachos, II, Barbatis, C, Tsopanomichalou, M et al. Correlation between depression, anxiety, and polymorphonuclear cells' resilience in ulcerative colitis: the mediating role of heat shock protein 70. *BMC Gastroenterol* 2014;14:77.
163. Nell, S, Suerbaum, S, Josenhans, C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:564–577.
164. O'Mahony, SM, Hyland, NP, Dinan, TG, Cryan, JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology* 2011;214:71–88.
165. Vicario, M, Guilarte, M, Alonso, C et al. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 2010;24:1166–1175.
166. Heydarpour, P, Rahimian, R, Fakhfour, G et al. Behavioral despair associated with a mouse model of Crohn's disease: role of nitric oxide pathway. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:131–141.
167. Chen, J, Winston, JH, Fu, Y et al. Genesis of anxiety, depression, and ongoing abdominal discomfort in ulcerative colitis-like colon inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;308:R18–R27.

168. Painsipp, E, Herzog, H, Sperk, G, Holzer, P. Sex-dependent control of murine emotional-affective behaviour in health and colitis by peptide YY and neuropeptide Y. *Br J Pharmacol* 2011;163:1302–1314.
169. Gareau, MG, Wine, E, Rodrigues, DM et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011;60:307–317.
170. Emge, JR, Huynh, K, Miller, EN et al. Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;310:G989–G998.
171. Bercik, P, Park, AJ, Sinclair, D et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1132–1139.
172. Varatharaj, A, Galea, I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun* 2017;60:1–12.
173. Neurath, MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:329–342.
174. Leonard, B, Maes, M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:764–785.
175. Wang, K, Yuan, CP, Wang, W et al. Expression of interleukin 6 in brain and colon of rats with TNBS-induced colitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:2252–2259.
176. Baticic, L, Detel, D, Kucic, N, Buljevic, S, Pugel, EP, Varljen, J. Neuroimmunomodulatory properties of dipeptidyl peptidase IV/CD26 in a TNBS-induced model of colitis in mice. *J Cell Biochem* 2011;112:3322–3333.
177. Alhouayek, M, Lambert, DM, Delzenne, NM, Cani, PD, Muccioli, GG. Increasing endogenous 2-arachidonoylglycerol levels counteracts colitis and related systemic inflammation. *FASEB J* 2011;25:2711–2721.
178. 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.
179. Reichmann, F, Hassan, AM, Farzi, A, Jain, P, Schuligoi, R, Holzer, P. Dextran sulfate sodium-induced colitis alters stress-associated behaviour and neuropeptide gene expression in the amygdala-hippocampus network of mice. *Sci Rep* 2015;5:9970.
180. Zonis, S, Pechnick, RN, Ljubimov, VA et al. Chronic intestinal inflammation alters hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation* 2015;12:1–12.
181. Becher, B, Spath, S, Goverman, J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat Rev Immunol* 2017;17:49–59.
182. Sofroniew, MV. Multiple roles for astrocytes as effectors of cytokines and inflammatory mediators. *Neuroscientist* 2014;20:160–172.
183. Miller, AH, Haroon, E, Raison, CL, Felger, JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 2013;30:297–306.

184. Kim, YK, Na, KS, Myint, AM, Leonard, BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:277–284.
185. Okuno, H. Regulation and function of immediate-early genes in the brain: beyond neuronal activity markers. *Neurosci Res* 2011;69:175–186.
186. Welch, MG, Anwar, M, Chang, CY et al. Combined administration of secretin and oxytocin inhibits chronic colitis and associated activation of forebrain neurons. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:654–e202.
187. Hsiao, EY. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22:104–111.
188. Dave, M, Higgins, PD, Middha, S, Rioux, KP. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res* 2012;160:246–257.
189. Jandhyala, SM, Talukdar, R, Subramanyam, C, Vuyyuru, H, Sasikala, M, Reddy, DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21:8787–8803.
190. Jostins, L, Ripke, S, Weersma, RK et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119–124.
191. Nitzan, O, Elias, M, Peretz, A, Saliba, W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:1078–1087.
192. Sherwin, E, Sandhu, KV, Dinan, TG, Cryan, JF. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs* 2016;30:1019–1041.
193. Benjamin, JL, Hedin, CR, Koutsoumpas, A et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011;60:923–929.
194. Messaoudi, M, Lalonde, R, Violle, N et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105:755–764.
195. Schmidt, K, Cowen, PJ, Harmer, CJ, Tzortzis, G, Errington, S, Burnet, PW. Probiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2015;232:1793–1801.
196. Colman, RJ, Rubin, DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1569–1581.
197. Moayyedi, P, Surette, MG, Kim, PT et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102–109.e6.
198. Rossen, NG, Fuentes, S, van der Spek, MJ et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110–118.e4.

199. Kelly, JR, Borre, Y, O'Brien, C, Patterson, E et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016;82:109–118.
200. Heijtz, RD, Wang, S, Anuar, F et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3047–3052.
201. Bercik, P, Park, AJ, Sinclair, D, Khoshdel, A, Lu, J, Huang, X. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1132–1139.
202. 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;108:16050–16055.
203. Desbonnet, L, Garrett, L, Clarke, G, Kiely, B, Cryan, JF, Dinan, TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010;170:1179–1188.
204. Zonis, S, Pechnick, RN, Ljubimov, VA et al. Chronic intestinal inflammation alters hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation* 2015;12:1–12.
205. Konturek, PC, Brzozowski, T, Konturek, SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011;62:591–599.
206. Deng, Q, Chen, H, Liu, Y et al. Psychological stress promotes neutrophil infiltration in colon tissue through adrenergic signaling in DSS-induced colitis model. *Brain Behav Immun*. 2016;30:243–254.
207. Peters, S, Grunwald, N, Rummele, P et al. Chronic psychosocial stress increases the risk for inflammation-related colon carcinogenesis in male mice. *Stress* 2012;15:403–415.
208. Agostini, A, Filippini, N, Cevolani, D et al. Brain functional changes in patients with ulcerative colitis: a functional magnetic resonance imaging study on emotional processing. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1769–1777.
209. Agostini, A, Filippini, N, Benuzzi, F et al. Functional magnetic resonance imaging study reveals differences in the habituation to psychological stress in patients with Crohn's disease versus healthy controls. *J Behav Med* 2013;36:477–487.
210. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65:330–339.
211. Moran C, Shanahan F. Editorial: probiotics and IBS - where are we now? *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:318.
212. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:19–29.
213. Sinagra E, Tomasello G, Cappello F, Leone A, Cottone M, Bellavia M, Rossi F, Facella T, Damiani P, Zeenny MN, Damiani F, Abruzzo A, Damiano G, Palumbo VD, Cocchi M, Jurjus A, Spinelli G, Lo Monte AI, Raimondo D. Probiotics,

- prebiotics and symbiotics in inflammatory bowel diseases: state-of-the-art and new insights. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27:919–933.
214. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1674–1682.
 215. Shadnoush M, Shaker Hosseini R, Mehrabi Y, Delpisheh A, Alipoor E, Faghfoori Z, Mohammadpour N, Zaringhalam Moghadam J. Probiotic yogurt Affects Pro- and Anti-inflammatory Factors in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Iran J Pharm Res*. 2013;12:929–936.
 216. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*. 2010;6:392.
 217. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341:569–573.
 218. Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, Cummings JH, Macfarlane S. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:872–883.
 219. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74:720–726.
 220. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016;39:763–781.
 221. Abautret-Daly Á, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2018;30:275–296.
 222. Taft TH, Ballou S, Bedell A, Lincenberg D. Psychological Considerations and Interventions in Inflammatory Bowel Disease Patient Care. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46:847–858.
 223. Hood MM, Jedel S. Mindfulness-Based Interventions in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46:859–874.
 224. Mikocka-Walus A, Bampton P, Hetzel D, Hughes P, Esterman A, Andrews JM. Cognitive-Behavioural Therapy for Inflammatory Bowel Disease: 24-Month Data from a Randomised Controlled Trial. *Int J Behav Med*. 2017;24:127–135.
 225. Click BH, Greer JB, Regueiro MD, Hartman DJ, Davis PL, Siegel CA, Herfarth HH, Rosh JR, Shah SA, Koltun WA, Binion DG, Baidoo L, Szigethy E. IBD LIVE Series-Case 7: The Brain-Gut Connection and the Importance of Integrated Care in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:681–694.