



# Poeptransplantatie: de toekomst voor het behandelen van Autisme?

Scriptie – WSL13

Door Jasper Zwerver – s2760010

*Begeleider: prof. dr. A.J.W. Scheurink*

## Abstract

Autismespectrumstoornis (ASS) is een ontwikkelingsstoornis waarbij sprake is van beperkingen in sociale interactie, beperkingen in verbale en non-verbale communicatie, en stereotiepe gedragingen en interesses. Hoewel de oorzaak van ASS vaak gezocht wordt in de hersenen laat een onderzoek van Huang et al. zien dat poeptransplantatie van een persoon met ASS kan leiden tot autistische gedragingen in de afsprong van gezonde ratten. Het darmmicrobioom bestaat uit een grote diversiteit micro-organismen die in mensen met verscheidene aandoeningen, waaronder ASS, verschilt met dat van gezonde mensen. In deze scriptie wordt uitgelegd wat het darmmicrobioom is, waar het invloed op heeft en hoe het beïnvloed kan worden. Eerder onderzoek heeft laten zien dat manipulatie van het darmmicrobioom effect heeft op verscheidene infecties en aandoeningen. Deze scriptie belicht de verschillende vormen van manipulatie van het microbioom, de verschillende aandoeningen die sterk beïnvloed kunnen worden door het darmmicrobioom, en de mogelijke therapieën en obstakels voor de toekomst.

## Inhoudsopgave

Inleiding.....	3
Het Darmmicrobioom .....	4
Verandering darmmicrobioom .....	6
Dieet.....	6
Antibiotica .....	7
Pathologie .....	8
Darmmicrobioom en Gut-Brain Axis.....	9
Microbioom en Neuropathie .....	11
Autismespectrumstoornis.....	12
Darmmicrobioom en autisme .....	13
Discussie.....	15
Referenties .....	16

## Inleiding

“Muizen met de darmbacteriën van mensen met autismespectrumstoornis (ASS) in hun spijsverteringskanaal zijn minder sociaal en laten meer repeterend gedrag zien dan muizen met de darmbewoners van mensen zonder ASS. In hun brein zijn ook talrijke veranderingen te zien in de activiteit van risicogenen voor autisme.” (NRC)

De NRC schrijft over het onderzoek van Sharon et al. dat een grote therapeutische doorbraak zou kunnen zijn. Sharon et al. laat zien dat de afsprong van gezonde ratten autistische trekjes vertonen na een poeptransplantatie van mensen met Autisme Spectrum Stoornis (ASS) (Sharon et al., 2019). Dit suggereert dat ASS veroorzaakt kan worden door de darmbacteriën, ofwel het darmmicrobioom, en dat verandering in het maternaal darmmicrobioom door middel van zoiets simpels als een poeptransplantatie ervoor zorgt dat ASS zich in de hersenen gaat ontwikkelen van de afsprong.

Een hoogleraar Psychologie aan de RUG vertelde over een ander voorbeeld. Zij vertelde over een patiënt met ASS die ook last heeft van constipatie waardoor hij soms drie weken geen ontlasting heeft. Wanneer hij wel ontlasting heeft gehad, beweerde zijn moeder dat zijn autistische trekjes tijdelijk nagenoeg verdwenen. Dus ook op korte termijn kan het darmmicrobioom autistisch gedrag beïnvloeden.

Deze twee voorbeelden laten zien dat er blijkbaar een sterke correlatie is tussen het darmmicrobioom en bepaalde hersenaandoeningen. Dit brengt natuurlijk een aantal belangrijke vragen naar boven: Als transplantatie van het darmmicrobioom ASS kan veroorzaken in de afsprong van een gezonde rat, kan dit dan ook andersom? Zou het darmmicrobioom ASS kunnen voorkomen, of zelfs genezen? En is dit toe te passen bij mensen? Zijn er andere manieren om het darmmicrobioom aan te passen en aandoeningen als ASS te voorkomen?

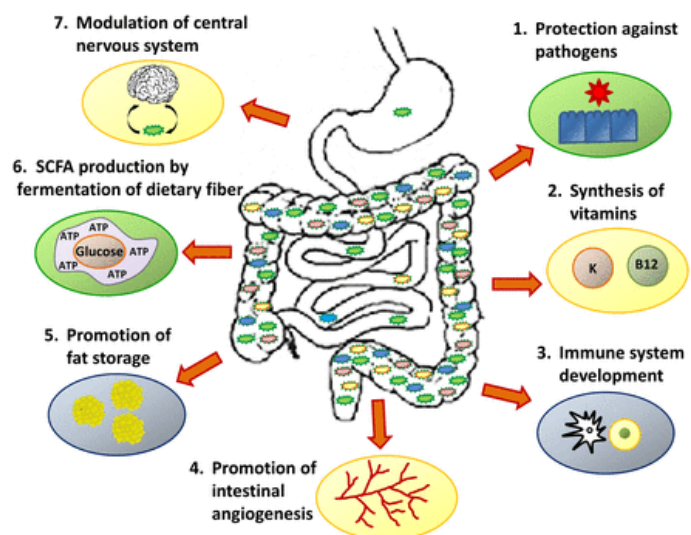
## Het Darmmicrobioom

Om antwoord te krijgen op deze vragen is het belangrijk om te begrijpen wat het darmmicrobioom eigenlijk is, waar het precies invloed op heeft, en waar het beïnvloed door wordt.

Het complete microbiom zijn alle micro-organismen, zoals bacteriën, virussen en gisten, die in en op ons lichaam zitten. Ze zijn voornamelijk op plekken in het lichaam te vinden die direct of indirect in contact staan met de buitenwereld, zoals op de huid, in de longwegen, geslachtsorganen en dus ook het maag-darmstelsel. Eén van de belangrijkste rollen van het microbiom het beschermen tegen ziekteverwekkers die in deze gebieden voorkomen. Ten eerste programmeert het microbiom ons immuunsysteem en helpt het ons schadelijke stoffen te bestrijden. Ten tweede gaat het de kolonisatie van ziekteverwekkers tegen. Het gros van de bacteriën die in het microbiom thuishoren is niet schadelijk voor ons, maar zorgt er door hun aanwezigheid wel voor dat ziekteverwekkende bacteriën en virussen geen plek meer kunnen krijgen ("Microbioom | Voedingscentrum", 2019).

Het darmmicrobioom is het geheel aan micro-organismen dat zich in het maag-darmstelsel bevindt. Bij een volwassen mens zijn dit er ongeveer  $10^{11}$  (100 miljard), drie maal zoveel als het aantal menselijke cellen, met een totaal gewicht van één tot anderhalve kilogram (Schmidt, 2009).

Het grootste deel van deze micro-organismen bestaat uit een diverse samenstelling van meer dan 35.000 bacteriesoorten. Deze bacteriën bevatten samen meer dan 100 keer meer genen dan het menselijk genoom. Deze genen zorgen voor talloze functies en aanmaak van stoffen en enzymen, bijvoorbeeld de aanmaak van lactase, het enzym dat nodig is voor het afbreken van lactose. Hoewel men eerst dacht dat de voornaamste functie van deze bacteriën de vertering van voor ons onverteerbaar voedsel was, blijkt het darmmicrobioom nog vele andere functies te hebben (Cupisti et al., 2017). Deze functies zijn de verdediging tegen pathogenen zoals eerder genoemd, de aanmaak van onder andere vitamine K wat belangrijk is bij bloedstolling en het lichaam zelf niet kan maken, ontwikkeling van het immuunsysteem, het stimuleren van de aanmaak van bloedvaten in de ingewanden, het stimuleren van vet opslag, productie van Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) door het verteren van vezels, en beïnvloeding van het centraal zenuwstelsel (Amon & Sanderson, 2017).



Figuur 1. Het menselijk microbiom speelt een belangrijke rol in de regulatie van vitale homeostatische mechanismen van het lichaam. Hieronder vallen metabolisme, bescherming tegen infecties en inflammatie, het voorkomen van autoimmuuniteit, en het heeft effect op de werking van de gut-brain axis (Amon & Sanderson, 2017).

**Koolhydraten.** Het darmmicrobioom haalt zijn voedingsstoffen grotendeels uit koolhydraten. Fermentatie van koolhydraten die aan de eerdere vertering ontsnapt zijn en oligosacchariden door darmbacteriën zoals Bacteroides, Bifidobacterium, Fecalibacterium, en Enterobacteria resulteren in de synthese van metabolieten. Metabolieten zijn de organische tussen- of eindproducten die ontstaan na verwerking van een gegeven stof in een biologisch systeem of levend wezen als bacteriën, andere eencelligen, planten en dieren. Bekende metabolieten zijn onder andere: aminozuren, adenosinetrifosfaat (ATP), glucose en adrenaline. Een veel bestudeerde groep

metabolieten die het darmmicrobioom maakt zijn de Short Chain Fatty Acids (SCFAs) zoals butyraat, propionaat en acetaat. Deze zijn een belangrijke bron van energy voor de gastheer (Macfarlane & Macfarlane, 2003). Ook kan butyraat de ophoping van toxische metabolische bij-producten zoals D-lactaat voorkomen. De Bacteroides, die de grootste rol spelen in het koolhydraat metabolisme, doen dit door middel van enzymen zoals glycosyl transferases, glycoside hydrolases en polysaccharide lyases. Het genoom van deze bacteriën bevat meer dan 260 hydrolases, veel meer dan het menselijk genoom (Cantarel, Lombard & Henrissat, 2012). Het darmmicrobioom is normaal gesproken goed in balans, want hoewel er bijvoorbeeld bij de fermentatie van koolhydraten oxalaat wordt geproduceerd, wat kan zorgen voor nierstenen, zitten er in de darmen weer andere bacteriën die oxalaat gebruiken voor hun eigen processen waardoor het risico weer verminderd wordt (Sidhu et al., 1999).

**Bescherming.** Om een gezond darmmicrobioom te krijgen en te behouden moet het darmimmuunsysteem een balans vinden waarin het tolerant is voor gunstige bacteriën en toch ervoor zorgt dat pathogenen niet te snel groeien. Eén van de makkelijkste mechanismen van antimicrobiële bescherming is de aanwezigheid van een mucus laag, voornamelijk in de dikke darm, die de microben scheidt van de epitheelcellen (Kim & Ho, 2010). De dunne darm daarentegen heeft in vergelijking een veel slechtere mucus laag en moet zijn bescherming voornamelijk hebben van antimicrobiële proteïnen (AMP). Het darmmicrobioom zorgt er dankzij zijn structurele componenten en metabolieten voor dat de bekerellen in de dunne darm deze AMPs synthetiseren (Salzman, Underwood & Bevins, 2007). Behalve AMPs zorgt het darmmicrobioom ook voor de inducering van immunoglobines. Vooral Gram-negatieve Bacteroides activeren dendritische cellen in de darm die weer op hun beurt plasmacellen signaleren tot het aanmaken van ImmunoglobineA (IgA). IgA gaat op de darmmicrobes zitten en beperkt de translocatie van deze microbes van de darm naar de circulatie waardoor een systemisch immuunrespons voorkomen wordt (Macpherson, 2004).

**Huishouding.** Het darmmicrobioom onderhoudt niet alleen zijn eigen voedsel en bevolking, maar ook zijn eigen onderkomen. Het darmmicrobioom onderhoudt de structuur en functie van het darmstelsel. Bacteroides thetaiotaomicron induceert bijvoorbeeld de expressie van small proline-rich protein 2A (sprr2A). Sprr2A is nodig voor het onderhoud van de epitheel villi, de vingervormige uitsteeksels in het epitheel die het oppervlakte van de darmen vergroten en hiermee zorgen voor een betere vertering en opname van voedingsstoffen (Lutgendorff, Akkermans & Soderholm, 2008). Lactobacillus rhamnosus GG produceert twee oplosbare eiwitten, p40 en p75, die voorkomen dat cytokines apoptose induceren bij darmepitheelcellen. Akkermansia muciniphilia kan darmwand functies controleren waardoor de metabolische toxemie verlaagd wordt (Cani et al., 2009). Het darmmicrobioom draagt ook bij aan de structurele ontwikkeling van het darmslijmvlies door de transcriptie factor angiogenine-3 te induceren, die belangrijk is voor de ontwikkeling van bloedvaten in de darmen (Stappenbeck, Hooper & Gordon, 2002). Een betere bloedsdoorloop betekent ook een betere ontwikkeling van de epitheel villi.

Het is wel duidelijk dat het darmmicrobioom een grote rol speelt in het lichaam, maar omdat het uit zoveel verschillende organismen bestaat is de diversiteit erg dynamisch en verschilt per persoon. Hoe wordt het individuele microbioom gevormd en hoe is het te beïnvloeden?

## Verandering darmmicrobioom

Professor John Cryan, neurofarmacoloog en microbioom-expert, gelooft net als veel andere onderzoekers dat het microbioom van een foetus nagenoeg steriel is omdat het nog nauwelijks in contact is gekomen met allerlei micro-organismen. De eerste echte vorming van het kind zijn eigen microbioom is bij de geboorte wanneer het door het geboortekanaal gaat. De bacteriën waar het kind bij de geboorte aan wordt blootgesteld zijn erg belangrijk om het hele proces te starten. Dit is waarschijnlijk ook de reden waarom kinderen die met een keizersnee zijn geboren een grotere kans hebben op het ontwikkelen van bijvoorbeeld astma en diabetes (Davis, 2019).

In het microbioom vinden vanaf de geboorte allerlei veranderingen plaats. Naast de manier van geboorte wordt het darmmicrobioom van een kind beïnvloed door het type voeding (borstvoeding of namaak poeder), maternale voedingsstatus (over- of ondergewicht) en het gebruik van antibiotica van de moeder of bij eventuele complicaties bij de geboorte. Er wordt verondersteld dat de complexiteit en variatie van het microbioom zo vroeg in het leven belangrijk is voor het onderhouden van homeostase in het immuunsysteem. Dit heeft invloed op de latere gezondheid (Charbonneau et al., 2016). Niet alleen in de kindertijd wordt het darmmicrobioom gevormd tot wat het is, maar kan gedurende het hele mensenleven nog veranderen. Twee belangrijke factoren hiervan zijn dieet en antibiotica.

### Dieet

De samenstelling van het microbioom is voor iedereen verschillend. Eén van de oorzaken hiervan is dat voeding een grote impact heeft op het darmmicrobioom. Een verandering in voeding heeft als gevolg dat de diversiteit van het darmmicrobioom verandert. Wanneer individuen bijvoorbeeld van een plantaardig dieet op een dierlijk dieet gezet worden, of andersom, heeft dit binnen 24 uur al effect op het darmmicrobioom (David et al., 2013). Een dieet dat rijk is in vetten en eiwitten laat bijvoorbeeld een significante afname zien in butyraat-producerende bacteriën. Wanneer zo een dieet verrijkt wordt met fermenteerbare vezels is te zien dat dit het afgenomen gehalte van deze bacteriën weer herstelt (A. Parnell & A. Reimer, 2012). Verschillen in dieet brengen dus verschillen in darmmicrobioom met zich mee en dat gaat gepaard met verschillen in gezondheid van het individu.

**Maternale voedingsstatus.** De eerste voeding waar je als individu mee te maken krijgt is het dieet van je moeder wanneer ze zwanger is. Dierlijke maar ook menselijke studies hebben laten zien dat maternale obesitas een risicofactor is voor afwijkingen in gedrag en neuro-ontwikkeling in de afsprong. In een onderzoek met muizen werden de moeders acht weken voor het paren op een vetrijk dieet gezet. Afsprong van deze muizen hadden minder sociale interacties en geen voorkeur voor het leren kennen van nieuwe muizen in vergelijking met de afsprong van normale muizen (Donaldson & Young, 2008). De invloeden van het darmmicrobioom op gedrag wordt verder meer belicht.

**Westers en Mediterraan dieet.** Zoals eerder genoemd zorgen verschillende diëten voor verschillende effecten op het microbioom en de individuele fysiologie. Het Westers dieet is over het algemeen rijk in vetten, zout en suiker vergeleken met het Mediterraan dieet. Het Westers dieet heeft de associatie met een vergrote aanleg voor dieet-geïnduceerde obesitas en wordt gezien als de hoofdzakelijke boosdoener (Kovatcheva-Datchary & Arora, 2013). Consumptie van een Westers dieet liet een diversiteit aan bacteriën zien die vergelijkbaar is met dat van obese individuen (Murphy, Velazquez & Herbert, 2015). Het Mediterraan dieet daarentegen bestaat voornamelijk uit granen, groente, noten, fruit, vis en weinig vlees. De ziekte van Crohn komt minder voor bij dit dieet door de anti-inflammatoire werking van deze bacteriën. Interventiestudies bij mensen hebben een significante toename van SCFAs aangetoond in individuen op een Mediterraan dieet. Op de eerder

genoemde voordelen na zorgen deze SCFAs er voor dat onder andere de lever stoffen aanmaakt die cruciaal zijn voor de regeling van cholesterol, lipides en glucose metabolisme (Lin, Handschin & Spiegelman, 2005).

**Koolhydraten.** Koolhydraten vormen een groot deel van het menselijk dieet. De door ons verteerbare koolhydraten worden door de darmen gemetaboliseerd en verder opgenomen in de vorm van simpele suikers. Zoals eerder genoemd zijn er echter ook veel onverteerbare koolhydraten die gefermenteerd worden door bacteriën. Dit heeft veel positieve gevolgen voor het darmmicrobioom. Het Mediterraans dieet laat een veel hogere waarde van deze koolhydraten zien vergeleken met het Westers dieet (De Filippo et al., 2010). Een bekende soort onverteerbare koolhydraten zijn de vezels. Deze vezels kunnen wij zelf niet metaboliseren maar zijn wel cruciaal voor een gezond microbioom. Een vezelrijk dieet wordt geassocieerd met allerlei positieve effecten, waaronder het verlagen van de BMI, door obesitas veroorzaakte inflammatie en een beter functionerend immuunsysteem (Grube, Chong, Lau & Orzechowski, 2012). Een vezelarm dieet kan ervoor zorgen dat de diversiteit van het darmmicrobioom onomkeerbaar afneemt en dit zich 3 tot 4 generaties kan voortzetten (Sonnenburg et al., 2016).

**Vitamines.** Het darmmicrobioom wordt ook geassocieerd met de synthese van een verscheidenheid aan vitamines zoals vitamine B12 (cruciaal voor de aanmaak van rode bloedcellen), B6 (belangrijk bij de afbraak en opbouw van aminozuren), B5 en B3 (nodig voor de energievoorziening van het lichaam), vitamine D (nodig bij de opname van calcium uit de voeding) en vitamine K (belangrijk voor de bloedstolling) (LeBlanc et al., 2013). Een tekort in vitamines tast de immuunresponses aan en er wordt gedacht dat het mechanisme daarvan ligt bij de interactie tussen het darmmicrobioom, vitamines en het immuunsysteem (Kau, Ahern, Griffin, Goodman & Gordon, 2011).

**Polyfenolen.** Polyfenolen zijn te vinden in verscheidene soorten fruit, thee, koffie, rode wijn, ontbijtgranen en chocolade. Een kleine portie polyfenolen wordt door onze eigen darmen geabsorbeerd, maar de meerderheid worden gefermenteerd door het darmmicrobioom in de dikke darm. Polyfenolen induceren talrijke gunstige effecten op inflammatie, neurobescherming, antioxidanten, hart- en vaatziekten en metabolische stoornissen (Sandhu et al., 2017). Ze verhogen de leer- en geheugencapaciteit, voorkomen neuroinflammatie en regelen neurotransmitterspiegels in het lichaam (Kulkarni, Bhutani & Bishnoi, 2008). De grootste rol van polyfenolen in deze processen is dat polyfenol invloed heeft op de compositie en diversiteit van het darmmicrobioom. Uit vele onderzoeken op muizen maar ook mensen blijkt dat polyfenolen een stimulerend effect op bepaalde bacteriesoorten hebben terwijl andere soorten geremd worden. (Kulkarni, Bhutani & Bishnoi, 2008).

### Antibiotica

Behalve voeding heeft ook het gebruik van antibiotica een invloed op het darmmicrobioom. Antibiotica zijn ervoor gemaakt bepaalde bacteriën te bestrijden, maar zijn zelden zo specifiek dat ze alleen effectief zijn tegen de daarvoor bestemde bacteriesoort. Hierdoor worden ook veel bacteriën in het darmmicrobioom aangevallen wat de complexiteit en diversiteit kan veranderen. Niet alleen het soort antibiotica dat gebruikt wordt telt, ook de dosering, duur en mate van resistentie die het microbioom ontwikkelt bepalen de impact van een antibiotica kuur. Antibiotica worden op grote schaal wereldwijd gebruikt en voorgeschreven terwijl de effecten ervan op ons microbioom onderbelicht blijven. (Ferrer, Méndez-García, Rojo, Barbas & Moya, 2017).

**Resistentie.** Het grootste struikelblok bij het gebruik van antibiotica is resistentie. Het voorschrijven van antibiotica is zo uit de hand gelopen dat steeds meer bacteriesoorten resistent zijn tegen bepaalde types antibiotica. Om pathogene bacteriën toch te kunnen doden wordt vaak



gebruik gemaakt van cocktails antibiotica met verscheidene werkingen. Het idee hiervan is dat wanneer een klein percentage pathogenen binnen een bacteriesoort resistent is voor een antibioticum, dit kleine percentage wel gedood wordt door een ander antibioticum. Dit heeft helaas ook negatieve gevolgen voor ons eigen microbiom (Pamer, 2016).

**Gevolgen.** Van bepaalde antibiotica is aangetoond dat het de hoeveelheid bacteriën af laat nemen die SCFAs aanmaken en inflammatie verbeteren en dus gunstig zijn voor de gezondheid (Fujimura, Slusher, Cabana & Lynch, 2010). Bacteriën die niet gedood worden kunnen nog wel beschadigd worden en hun enzymatische activiteit verliezen. Bacteriën die gevoelig zijn voor de antibiotica worden na een kuur vervangen met resistente bacteriën die de metabolische functies van het gehele microbiom onderhouden (Ling et al., 2014). Hoewel het erop lijkt dat de algemene functie van het microbiom niet achteruit gaat, zijn er wel veranderingen in de mechanismen achter deze functies waargenomen. Een voorbeeld hiervan is dat na behandeling met een cocktail van cefazoline, ampicilline en sulbactam de activiteit van het zogenaamde glycoside hydrolase veranderd werd en de snelle, ongebalanceerde assimilatie van koolhydraten bevorderd werd. Deze ongebalanceerde activiteit wordt gerelateerd aan obesitas en diabetes type 2 (Hernández et al., 2013). Ook genexpressie en eiwitsynthese worden aangetast door antibiotica op dezelfde manier. Hoewel voor en tijdens een bepaalde antibioticakuur de compositie van het darmmicrobiom nagenoeg hetzelfde bleef was er een significante afname te zien in genexpressie en eiwitsynthese tijdens en zelfs na de kuur (Pérez-Cobas et al., 2012). Hieruit blijkt dat antibiotica een blijvend effect kan hebben op de functie van het darmmicrobiom. Echter, een soortgelijk onderzoek, maar dan met andere antibiotica, liet tijdens en na de kuur een verhoogde synthese van immunoglobuline eiwitten zien die betrokken zijn bij T-cell activatie en een beschermende functie hebben in de darmen (Langdon, Crook & Dantas, 2016). Deze positieve effecten laten zien dat antibiotica niet alleen slecht is voor het darmmicrobiom, maar mogelijk een therapie kan zijn bij sommige darmaandoeningen.

**Poeptransplantatie.** Het darmmicrobiom kan door levensstijl en antibiotica veranderd worden, maar bij ernstigere infecties die snel verholpen moeten worden is er ook een drastischer alternatief, namelijk poeptransplantatie. Poeptransplantatie is het overbrengen van ontlastingsbacteriën van een gezonde donor naar een ontvanger met als doel het darmmicrobiom te herstellen. Dit wordt meestal gedaan door ontlasting van gezonde donoren te filteren en ontdoen van vaste bestanddelen. Vervolgens wordt deze verdunde ontlasting via een sonde ingebracht in de leeggespoelde darm van de patiënt. Na een aantal kuren lijkt de darmflora van de ontvanger op dat van de donor. De bekendste infectie waarvoor deze behandeling gebruikt wordt is die van *C. Difficile*. *C. Difficile* kan bij een verstoring van de darmflora overmatig groeien wat kan leiden tot infectie. Deze infectie veroorzaakt ernstige diarree en kan zonder behandeling zelfs dodelijk zijn (Belluck, Pam, 2015). In meer dan 90 procent van de gevallen is behandeling met maar twee transplantaties al succesvol (Schildkamp, 2019).

## Pathologie

Onderzoek van de afgelopen jaren linkt de samenstelling van het darmmicrobiom al aan verscheidene ziektes. Bijna alle aandoeningen hebben te maken met een gedisreguleerd immuunsysteem waar het darmmicrobiom een grote rol in speelt. Echter is het moeilijk te zeggen of disbalans in het darmmicrobiom, of dysbiose, de ziekte veroorzaakt of andersom. Twee veel voorkomende aandoeningen die te linken zijn aan het darmmicrobiom zijn IBD en Atopie.



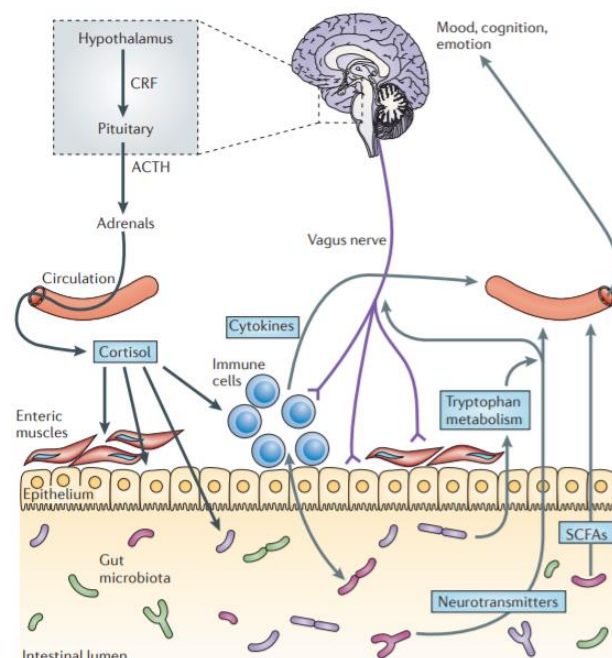
**Inflammatory Bowel Disease (IBD).** IBD is een ontsteking in de darmen en is een van de meest onderzochte aandoeningen die te maken hebben met het darmmicrobioom. De samenstelling van het darmmicrobioom verschilt tussen dat van gezonde mensen en mensen met IBD in zowel aantal bacteriesoorten als aantal bacteriën zelf. Onderzoek laat zien dat mensen met IBD een kleinere diversiteit aan specifieke bacteriesoorten die helpen bij de homeostase. Recent onderzoek suggereert dat de pathogenese van IBD ontstaat door de interactie van externe factoren (bijv. alcoholgebruik, roken, dieet en stress) en de vatbaarheid van de darmbacteriën voor deze factoren. Het bacteriële genoom kan beïnvloed worden door deze factoren en kan op zijn beurt pathogene of beschermende immunoresponsen activeren. Een disbalans in deze activatie kan voor onnodige inflammatie zorgen. (Sartor, 2006).

**Atopie.** Atopie, of atopisch syndroom, is de verhoogde aanleg immunoglobine (antistoffen) aan te maken tegen stoffen die niet per se schadelijk zijn. Onder atopische aandoeningen vallen hooikoort, astma, eczeem, en andere allergiën voor onschadelijke stoffen. De toenemende frequentie van atopie wordt vaak gelinkt aan de hygiëne hypothese. Door de toenemende hygiëne tegenwoordig worden mensen op jonge leeftijd minder blootgesteld aan microbiële antigenen waardoor de immuniteitsontwikkeling verstoord wordt en allergiën ontstaan. Kinderen met huisdieren, kinderen met broertjes of zusjes, of kinderen die wonen op het platteland hebben een verlaagd risico op het ontwikkelen van astma en allergiën (Ege et al., 2011). Het concept dat een veranderd microbioom de allergische vatbaarheid beïnvloedt wordt verder ondersteund door epidemiologische studies die een hogere prevalentie van atopie laten zien bij kinderen die geen borstvoeding hebben gehad en kinderen die blootgesteld zijn aan antibiotica (Riiser, 2015).

## Darmmicrobioom en Gut-Brain Axis

Zoals eerder verteld zorgt het darmmicrobioom in het lichaam voor veel fysiologische processen. Deze processen vinden plaats in de darm en kunnen effecten uitoefenen op de darm zelf, maar ook in de rest van het lichaam, bijvoorbeeld bij de energiehuishouding of op de hersenen. Dit laatste noemen we de Gut-brain axis. De Gut-brain axis is de communicatie van neuronale, hormonale en immunologische signalen tussen het maag-darmstelsel en het centrale zenuwstelsel. Dit complexe netwerk van communicatie wordt gemedieerd door het autonome zenuwstelsel (het zenuwstelsel dat onbewust plaatsvindende functies reguleert zoals: de werking van inwendige organen, de onbewuste ademhaling, de spijsvertering en bloedcirculatie), het immuunsysteem en de

bacteriële metaboliëten en kan ook het gedrag van de gastheer beïnvloeden. Hieronder worden verscheidene processen genoemd waarmee het darmmicrobioom invloed heeft op het lichaam en de hersenen.



Figuur 2. Mechanismen die betrokken zijn bij de bidirectionale communicatie tussen het maag-darmstelsel en de hersenen. (Cryan & Dinan, 2012)

**Neuronaal.** Na het eten van een maaltijd initieert de aanwezigheid van voedingsstoffen in het maag-darmstelsel complexe neuronale en hormonale reacties. Door middel van deze reacties weten de hersenen wat de huidige voedingsstatus is en of er een verandering plaatsvindt. De hersenen reageren hierop door bijvoorbeeld een verzadigingsgevoel af te geven waardoor je niet nog meer gaat eten (Rinaman, 2007). De nervus vagus is de belangrijkste hersenzenuw van het parasympaticus en speelt een cruciale rol in de gut-brain axis. Onderzoek in muizen laat zien dat bij het doorsnijden van deze zenuw therapie met depressie-verlichtende bacteriën geen effect meer had wat aangeeft dat deze bacteriën afhankelijk zijn van deze connectie (Bravo et al., 2011).

**Enteroendocriene cellen (EECs).** EECs zijn een gespecialiseerde soort hormonale cellen die inhoud kunnen detecteren in de darmen waarna ze signaalmoleculen en peptides aanmaken en vrijgeven. Ook deze pathway is via de nervus vagus en zorgt bijvoorbeeld voor de succesvolle signalering van CCK, een verzadigings peptide hormoon (Latorre et al., 2015). EECs zitten in de wand van het maag-darmstelsel waardoor ze in direct contact zitten met het darmmicrobioom, wat ervoor zorgt dat deze bacteriën met de ECCs kunnen interacteren via metabolieten en zo de vrijgeving van peptiden kunnen reguleren.

**Immuunsysteem.** De bacteriën van het darmmicrobioom zijn vaak te vinden op plekken waar talrijke immuuncellen zitten. Deze immuuncellen zijn van belang voor de homeostase tussen de gastheer en het microbioom. Deze cellen zijn echter niet alleen ter bescherming, maar dienen mogelijk ook als intermediair in de gut-brain axis (Bengmark, 2013). Het darmmicrobioom kan een immuunrespons mediëren door bepaalde moleculen vrij te geven die het immuunsysteem activeren; bijvoorbeeld lipopolysacchariden (LPS). Wanneer de integriteit van de slijmlaag in de darmen aangetast wordt en er hulp van buitenaf moet komen kunnen bacteriën die LPS uitscheiden door middel van translocatie uit de darm in het vaatstelsel terecht komen wat leidt tot een perifere immuunrespons. Studies hebben aangetoond dat deze LPS-specifieke immuunrespons kan leiden tot depressief gedrag (Dantzer et al., 2008). Deze vorm van depressie linkt dus helemaal terug naar de darmen.

**Short Chain Fatty Acids (SCFAs).** SCFAs (acetaat, propionaat en butyraat) zijn een van de dominante metabolieten die in de dikke en dunne darm geproduceerd worden door bacteriële fermentatie en voorzien mensen van zo'n 6-10% van de dagelijkse energiebehoefte. SCFAs reguleren fysiologische processen. Acetaat reguleert bijvoorbeeld de beschikbaarheid van histon acetyltransferase substraat wat cruciaal is voor epigenetische modulatie (Stilling, Dinan & Cryan, 2013), terwijl butyraat de meerderheid van energie produceert voor de epitheelcellen in de darmwand (Hullar & Fu, 2014). In de gut-brain axis controleren SCFAs onder andere de afgifte van verscheidene verzadigings- of hongerhormonen. In een studie met muizen lieten onderzoekers zien dat een bepaalde SCFA (C-acetaat) een directe rol had in het controleren van eetlust door gebieden in de hersenen te reguleren die gekoppeld zijn aan eetlust, waaronder de hypothalamus (Frost et al., 2014).

**Neurotransmitters.** Het darmmicrobioom wordt niet alleen geassocieerd met de synthese van metabolieten, maar ook met de synthese van verschillende neuroactieve moleculen waaronder serotonine (een neurotransmitter die invloed heeft op het geheugen, stemming, emotie, zelfvertrouwen, slaap, seksuele activiteit en eetlust), melatonine (een hormoon dat erg belangrijk is voor het slaap-waakritme), gamma-aminobutyric acid (GABA) (de belangrijkste inhiberende neurotransmitter in de hersenen), catecholamines (waaronder dopamine (gelukshormoon), noradrenaline en adrenaline), acetylcholine (belangrijkste neurotransmitter van het parasympaticus en speelt een grote rol bij de ziekte van Alzheimer), en histamine (belangrijke neurotransmitter van het immuunsysteem). De compositie van de bacteriën die deze verschillende neurotransmitters

aanmaken heeft waarschijnlijk een grote invloed op de gezondheid van de gastheer (Sandhu et al., 2017).

## Microbioom en Neuropathie

Door de grote invloed van het darmmicrobioom op de hersenen wordt er de laatste tijd steeds meer aandacht besteed aan de correlatie tussen het darmmicrobioom en hersen- of gedragsaandoeningen. Het is verleidelijk om aan te nemen dat interventies die specifiek op het darmmicrobioom gericht zijn de gezondheid van de hersenen en het individu kunnen verbeteren. Epidemiologische onderzoeken hebben een beperking van cognitieve functie gevonden in mensen met veel verzadigde vetten in hun dieet, terwijl onverzadigde vetten een positief effect hadden op cognitie (Parrott & Greenwood, 2007). Bovendien wordt er steeds meer aandacht besteed aan de link tussen het microbioom en neurologische aandoeningen zoals depressie en anxiety, maar ook ADHD, Parkinson en autisme.

**Depressie en anxiety.** Depressie is een stress-gerelateerde gedragsstoornis die vaak geassocieerd wordt met een verstoorde HPA-as en immuunsysteem. Anxiety stoornissen omvatten algemene anxiety, fibrieën, paniekaanvallen, PTSS, en obsessieve-compulsieve stoornis en worden ook geassocieerd met de HPA-as. De HPA-as staat voor de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as en speelt een belangrijke rol in de stressrespons na een stressvolle gebeurtenis of periode. Mensen met zware depressie of anxiety hebben een significante verandering in het darmmicrobioom dat allerlei gedragingen met zich meebrengt door onder andere de veranderingen van tryptofaanomzetting in het lichaam en inflammatie (Dolara et al., 2005). Tryptofaan is een aminozuur en de precursor (voorproduct) van onder andere serotonine en kynurenine. Kynurenine reguleert en activeert onder andere het immuunrespons. In ratten met zware depressie is een verhoogde omzetting van tryptofaan in kynurenine te zien, wat voor een immuunrespons en inflammatie zorgt en kan leiden tot depressieve klachten (Miller, 2010). Net als in het krantenartikel van de NRC kan een poeptransplantatie uit depressieve of anxious ratten ervoor zorgen dat gezonde ratten depressief of anxious gedrag laten zien (Kelly et al., 2016). Ook voeding heeft effect op depressie en anxiety. Een Westers dieet heeft een verhoogd risico op depressie door de grote hoeveelheid verzadigd vet en verminderde hoeveelheid onverzadigd vet. Onderzoek heeft laten zien dat een tekort aan omega-3 onverzadigd vet sterk gecorreleerd is aan het vertonen van depressief en anxious gedrag (Grosso et al., 2014).

**Attention Deficit Hyperactive Disorder (ADHD).** ADHD is een neuropsychiatrische stoornis en wordt gekenmerkt door hyperactiviteit, impulsiviteit, en ongepaste aandacht (Klein et al., 2016). Hoewel er veel medicijnen tegen deze kenmerken worden deze vaak geassocieerd met lange en korte termijn risico's, waaronder verlies van groei en snelheid en een hoge bloeddruk. Daarom wordt er recent gekeken naar andere oplossingen waaronder darmmicrobioomsamenstelling en dieet (Nigg, Lewis, Edinger & Falk, 2012). Kinderen met ADHD laten vaak een hypersensitieve reactie zien op bepaalde voeding en een individueel samengesteld dieet heeft de kenmerken van ADHD kunnen verbeteren (Middel et al., 2011).

**Parkinson.** De ziekte van Parkinson is een progressieve, chronische, neurodegeneratieve stoornis die gepaard gaat met een slechte darmfunctie zoals constipatie (Cersosimo et al., 2012). Opstapelend bewijs wijst op een mogelijke bidirectionele interactie tussen darmmicrobioom en Parkinson. Onderzoek laat zien dat het darmmicrobioom een rol speelt in motorfunctie, microglia (macrofagen van het immuunsysteem) activatie en  $\alpha$ Syn (eiwit dat helpt bij communicatie tussen hersencellen) pathologie. Dit zijn allemaal belangrijke schakels bij de pathologie van Parkinson (Sampson et al., 2016).

Zoals in de inleiding staat zijn Huang et al. succesvol geweest in het laten zien van de effecten van poeptransplantaties bij ASS. Hoewel een infectie van *C. Difficile* een vrij eenvoudig probleem is, is ASS een gedragsstoornis met veel onbekende onderliggende mechanismen. Toch blijkt dus dat transplantatie hier ook effectief kan zijn. Om dit te verklaren en de vragen uit de inleiding te kunnen beantwoorden is het belangrijk ASS zelf te begrijpen en de link tussen ASS en het darmmicrobioom.

## Autismespectrumstoornis

ASS is de verzamelnaam voor een drietal ontwikkelingsstoornissen: (klassiek) autistische stoornis, syndroom van Asperger en PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified, ofwel ‘pervasieve ontwikkelingsstoornis – niet anderszins omschreven’). Bij ASS is er sprake van gedragsstoornissen in drie verschillende domeinen: beperkingen in de sociale interactie, beperkingen in de verbale en non-verbale communicatie, en stereotiepe gedragingen en interesses. Met behulp van criteria in de DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e versie) wordt ASS vastgesteld (Kessels et al., 2018). Er is het laatste decennium een opvallende wereldwijde toename in het aantal ASS-diagnoses, dusdanig dat door sommigen wel gesproken wordt van een ‘autisme-epidemie’. Echter is dit waarschijnlijk niet te danken aan een daadwerkelijke toename van de stoornis, maar aan de eerdere herkenning en verbrede diagnostische criteria van de afgelopen jaren (Kessels et al., 2018). Oorzaken van ASS zijn moeilijk te definiëren, maar er zijn in de afgelopen jaren verscheidene correlaties gevonden tussen fysiologie en ASS.

**De hersenen.** Er is veel bewijs voor afwijkingen van het hersenvolume bij mensen met ASS (Vaccarino et al., 2008). Bij ongeveer 20% van de kinderen met ASS is er sprake van een relatief grote hoofdomtrek, ofwel macrocefalie. In tegenstelling tot een vergrootte hoofdomtrek bij niet-autistische kinderen hangt de toename in hoofdomtrek bij kinderen met ASS niet samen met overmatig hersenvocht, maar met een groei van hersenmassa, met name de frontale en temporale kwabben. Na het vijfde levensjaar lijkt het hersenvolume bij deze kinderen juist minder te groeien dan bij controlegroepen, waardoor de verschillen in hoofdomtrek weer afnemen. Wat de oorzaak en het gevolg hiervan is is nog onduidelijk, maar men denkt dat de verhouding witte en grijze stof in de hersenen tijdens de kindertijd een grote rol speelt. De witte stof neemt in de eerste twee levensjaren flink toe en blijft tot ongeveer het 27<sup>ste</sup> levensjaar toenemen. De grijze stof is bij kinderen echter het omvangrijkst en neemt gedurende de adolescentie af ("Anatomie van de hersenen | Kinderneuropsychologie", 2019). Wittestofafwijkingen hebben gevolgen voor de uitwisseling van informatie tussen de verschillende hersengebieden en het verschil in hersengroei tussen gezonde kinderen en kinderen met ASS kan hiermee te maken hebben (Minshew & Keller, 2010). Tegenover de groei van het hersenvolume staat ook een afname in het volume van het corpus callosum, wat mogelijk de informatie-uitwisseling tussen de beide hersenhelften beperkt. Ook het limbische systeem zijn anders bij mensen met ASS. In het limbisch systeem is een grotere celdichtheid met kleinere cellen gevonden in de hippocampus (geheugen), amygdala (emotie) en de entorinale cortex (persoonlijke navigatie) in vergelijking met gezonde mensen. De amygdala heeft van deze structuren de meeste aandacht gekregen in het onderzoek naar ASS, met name vanwege zijn rol bij emotionele arousal, het opmerken van belangrijke stimuli in de omgeving en het emotioneel leren (Siperstein & Volkmar, 2004). De amygdala is bij mensen met ASS minder geactiveerd op taken die een beroep doen op het inleven in een ander waardoor dit bij hen ook veel moeilijker gaat.

**Genen.** Tweelingstudies tonen aan dat ASS voor ongeveer 90% genetisch is bepaald en wordt hiermee beschouwd als een van de meest erfelijke psychiatrische aandoeningen. Tot op heden is het echter niet gelukt helderheid te krijgen over het pathogenetische mechanisme van ASS. Hoewel er

enkele genen gevonden zijn die gepaard gaan met ASS, zoals het fragiele-X-syndroom, gaat het vrijwel altijd om combinaties van genen in interactie met nog onbekende omgevingsfactoren zoals compositie van het darmmicrobioom. In de literatuur zijn er in de loop van de tijd wel regio's op het genoom gevonden die te maken hebben met de kenmerken van ASS, maar een causaal verband is nog niet te concluderen. Twee chromosomen die veel aandacht krijgen zijn de geslachtschromosomen, X en Y, aangezien ASS vier keer zoveel voorkomt bij mannen als bij vrouwen. Een dergelijk verband is echter niet gevonden (Kessels et al., 2018). Omdat het moeilijk is bepaalde genen causaal te koppelen aan ASS en therapie dus lastig is, is er de laatste tijd veel aandacht voor de niet-genetische factoren in ASS, zoals het microbioom.

**Neurochemie en hormonen.** Serotonine is de meest onderzochte neurotransmitter bij ASS. Een verhoogd serotoninegehalte in de vroege ontwikkeling kan leiden tot verlies aan serotoninereceptoren, met een verstoorde neuronale ontwikkeling als gevolg (Whitaker-Azmitia, 2001). Naast serotoninegehalte in het centraal zenuwstelsel is er veel aandacht geweest voor serotonine in het perifere zenuwstelsel. Er is aangetoond dat het perifere serotoninegehalte bij ongeveer een derde van de mensen met ASS verhoogd is, maar de functionele betekenis hiervan is niet duidelijk. Bij onderzoek in dieren lijkt een teveel aan serotonine te leiden tot een afgenomen behoefte aan sociale hechting, een kenmerk van ASS. Toediening met oxytocine lijkt dit weer te verhelpen (Kessels et al., 2018). Oxytocine, ook wel het knuffelhormoon genoemd, speelt een belangrijke rol bij het verbinden van sociale contacten met gevoelens van plezier. Mensen met ASS hebben veel minder oxytocine hebben dan gezonde mensen. Na toediening van oxytocine-neusspray waren mensen met ASS beter in het herkennen van emoties in het leggen van sociale contacten (Elissar, 2009).

## Darmmicrobioom en autisme

De eerste connectie tussen ASS en het darmmicrobioom werd gelegd na frequente observaties van symptomen van gastro-intestinale (GI) symptomen, waaronder diarree, constipatie, braken en brandend maagzuur bij kinderen met ASS (Buie et al., 2010). Ook laten klinische studies een veranderde darmmotiliteit en een verhoogde darmpermeabiliteit zien (de Magistris et al., 2010). Deze kenmerken van de darmen zouden een belangrijke bijdrager kunnen zijn bij de stereotypische gedragsbeperkingen van kinderen met ASS (Buie et al., 2010). Kinderen met ASS die last hebben van GI symptomen zijn zelfs prikkelbaarder, hebben meer last van anxiety en laten meer sociale terugtrekking zien dan kinderen met ASS maar zonder deze symptomen (Nikolov et al., 2008). Hoewel dit waarschijnlijk ook geldt voor kinderen zonder ASS, hebben studies ook een sterke correlatie gevonden tussen GI dysfunctie en de mate van autisme in spraak en (sociaal) gedrag (Adams et al., 2011). Dit komt ook weer overeen met de casus van de hoogleraar Psychologie, waarbij verschillen in de mate van autisme in hetzelfde individu te zien zijn aan de hand van de stoelgang. Het microbioom van kinderen met ASS laat een grotere hoeveelheid, maar een lagere diversiteit bacteriën zien. Deze combinatie kan ertoe leiden dat schadelijke bacteriën de overhand krijgen omdat ze niet gereguleerd worden door andere commensale bacteriën en zo bijdragen aan de ASS symptomen (Kang et al., 2013).

**Bacteriën.** Onderzoekers observeerden dat de neurogedragssymptomen en chronische diarree in kinderen met regressief ASS (een vorm van ASS waarbij een kind gezond geboren wordt en de klachten pas zich rond het tweede levensjaar ontwikkelen (Barger et al., 2012)) ontstonden na herhaaldelijke kuren van bepaalde antibiotica. *Clostridium*, een orde van bacteriën en veroorzakers van onder andere IBD, werd voorgesteld als boosdoener. Normaal wordt deze orde gezien als gunstige leden van het darmmicrobioom en zijn compleet niet-pathogeen. Echter, een aantal



clostridium soorten kunnen sterke gifstoffen maken die getriggered worden door een verstoring in het microbiom, zoals antibiotica. Een onderzoek waarin kinderen met regressieve ASS behandeld werden met vancomycine, een antibiotica die werkt tegen clostridia, liet bij de meeste kinderen een verbetering van de ASS kenmerken (sommigen scoorden zelfs binnen het neuro-typische gebied) als ook GI symptomen zien Sandler et al., 2000). Verder zijn er nog allerlei verschillen te vinden tussen een gezond microbiom en een ASS microbiom. Behalve Clostridium zijn er in het ASS darmmicrobiom nog allerlei compositie verschillen in bijvoorbeeld bacteriën die SCFAs produceren, resistent zijn tegen bepaalde antibiotica (Finegold et al., 2010), een anti-inflammatoire werking hebben, verantwoordelijk zijn voor het verteren van koolhydraten (Kang et al., 2013), mucosale metabolisme regelen (Williams et al., 2012) en vitamines synthetiseren (Qiao et al., 2018).

**Inflammatie.** Het darmmicrobiom en hun metabolieten zijn cruciaal voor het onderhouden van de integriteit van de epitheelwand. Een dysbiose in ASS patiënten kan zorgen voor een grotere darm permeabiliteit (Hsiao et al., 2013). Zo'n 'lekkende darm' kan uitlopen tot een doorgang voor bacteriën, gifstoffen zoals LPS en metabolieten die een immuunrespons activeren en een inflammatoire reactie veroorzaken in de bloedstroom. Het immuunsysteem laat inflammatoire cytokines en chemokines vrij die het CNS kunnen moduleren en bij kunnen dragen aan de pathogenese van ASS bij de zwangerschap door de beginstadia van hersenontwikkeling te beïnvloeden (Fattorusso et al., 2019).

**Serotonine.** Sinds 1970 is al bekend dat kinderen met ASS een verhoogd serotoninegehalte hebben. Serotonine wordt nu recent erkend als een belangrijke component van de gut-brain axis en is waarschijnlijk betrokken bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel (Israelyan & Margolis, 2019). 90% van het serotonine wordt gesynthetiseerd in de darmen en men denkt dat de hoge serotoninespiegels het gevolg zijn van hypersecretie in het maag-darmkanaal. Door lichte inflammatie in de darm, waar mensen met ASS gevoeliger voor zijn, gaan enterochromaffine cellen serotonine aanmaken wat leidt tot het remmen van de motiliteit in de darm en de consumptie van tryptofaan, de precursor van serotonine (de Theije et al., 2011). Omdat deze consumptie in de darmen plaatsvindt is er minder tryptofaan beschikbaar in de hersenen waardoor daar minder serotonine aangemaakt kan worden. Dit zou deels de humeur en de cognitieve beperkingen die geassocieerd zijn met ASS kunnen verklaren.

**Metabolieten.** Darmbacteriën produceren gifstoffen, metabolieten en co-metabolieten die de bloed-hersen barrière kunnen passeren en dus invloed hebben op de hersenen, gedrag en de darm (MacFabe, 2012). Kinderen met ASS hebben meer moeite met het verteren van koolhydraten (Williams et al., 2012). Zoals eerder uitgelegd zijn SCFAs de eindproducten van de fermentatie van onverteerde koolhydraten en zijn waarschijnlijk betrokken bij de pathogenese van ASS (MacFabe, 2015). De mechanismen waardoor SCFAs het CNS kunnen beïnvloeden zijn het wijzigen van mitochondrische functie en de epigenetische modulatie van ASS-geassocieerde genen (Fattorusso et al., 2019).

## Discussie

Een link tussen het microbioom en ASS werd twee decennia geleden al gesuggereerd. Eerst zag men een korte termijn verbetering van ASS na het toedienen van vancomycine (Sandler et al., 2000) en twee jaar later werden de eerste verschillen in bacteriën vastgelegd (Finegold et al., 2002). Hoewel in de loop der jaren talloze studies ASS hebben gelinkt aan GI dysfunctie en immuun disbalans was er nog geen directe contributie van het microbioom aan de pathofysiologie en het gedrag kenmerkend voor ASS. Het onderzoek uit de NRC brengt daar verandering in. Hoewel de precieze mechanismen nog onbekend zijn, blijkt het colonizeren van muizen met het darmmicrobiom van mensen met ASS genoeg te zijn om gedrag te stimuleren dat kenmerkend is voor ASS. Het is een grote stap in de goede richting, maar zoals eerder is laten zien zijn er vele factoren die een rol spelen in het darmmicrobiom en ASS. Factoren als het genoom, perinatale gebeurtenissen en antibiotica en grote diversiteit aan darmmicrobiom zouden samen een grote invloed kunnen hebben op de mate van ASS.

Poeptransplantatie als therapie voor eenvoudige infecties, zoals *C. Difficile*, is geen nieuw begrip maar wordt tot op heden zelden toegepast bij complexere aandoeningen, zoals ASS, omdat de risico's en effecten nog niet goed zijn te overzien. Er zijn gevallen waarbij aandoeningen en kenmerken van de donor overgeërfd zijn, zoals depressief gedrag en overgewicht (Spector & Knight, 2015). Toch komt de wetenschap op dit gebied steeds verder. Zo hebben Huang et al. in juni een poeptransplantatie uitgevoerd bij de Parkinson patiënt met succesvolle resultaten. Deze patiënt had al zeven jaar last van tremoren en drie jaar constipatie, maar kon na de therapie normaal naar de wc en na een week waren de tremoren nagenoeg verdwenen. Twee maanden na de therapie kwamen de tremoren helaas deels weer terug, maar de patiënt had geen last meer van constipatie (Huang et al., 2019).

Een poeptransplantatie is een significante ingreep waarbij er een donor gevonden moet worden, de patiënt naar het ziekenhuis moet en moet vaak meerdere malen herhaald worden. In het geval van Huang et al. kwamen de tremoren bij Parkinson gedeeltelijk weer terug toen de transplantaties gestopt waren. Een andere mogelijke interventie zou het veranderen van dieet kunnen zijn. Eén van de stereotypische kenmerken is dat mensen met ASS niet goed tegen verandering kunnen en alles vaak uitgedacht en onder controle moet zijn. Om deze redenen is het dieet van mensen met ASS vaak niet heel divers. Omdat het dieet niet heel divers is zou een verandering in het dieet een grote invloed kunnen hebben op de samenstelling van het darmmicrobiom. Dieet kan de compositie van het microbiom aanpassen en kan zorgen voor verscheidene effecten op de lokale GI symptomen of de hersenen via de gut-brain axis en zou mogelijk ook kunnen helpen bij ASS. Het nadeel is wel dat het misschien moeilijk is om mensen met ASS op een ander dieet te zetten omdat zij dit misschien niet willen. Hoewel antibiotica ook een aantal positieve effecten op het darmmicrobiom heeft laten zien en misschien kan dienen als therapie bij ASS denk ik niet dat dit een rendabele oplossing is omdat er te veel negatieve effecten aan verbonden zitten. Ook is resistentie een groeiend probleem in de wereld dus zal antibiotica als laatste mogelijke therapie gebruikt moeten worden bij een niet-levensbedreigende aandoening als ASS.

Het darmmicrobiom staat de laatste decennia erg in de belangstelling. Er wordt nog steeds onderzocht welke invloeden het op het lichaam heeft en hoe het beïnvloedt kan worden. Voordat stoornissen zoals ASS voorkomen of genezen kunnen worden door microbiom modificatie zal er eerst meer onderzoek gedaan moeten worden naar de samenwerking tussen het darmmicrobiom en alle mechanismen in het lichaam.



## Referenties

- A. Parnell, J., & A. Reimer, R. (2012). Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. *Gut Microbes*, 3(1), 29-34. doi: 10.4161/gmic.19246
- Adams, J., Johansen, L., Powell, L., Quig, D., & Rubin, R. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, 11(1). doi: 10.1186/1471-230x-11-22
- Amon, P., & Sanderson, I. (2017). What is the microbiome?. *Archives Of Disease In Childhood - Education & Practice Edition*, 102(5), 257-260. doi: 10.1136/archdischild-2016-311643
- Anatomie van de hersenen | Kinderneuropsychologie. (2019). Retrieved 19 August 2019, from <https://www.kinderneuropsychologie.org/encyclopedie/anatomie-van-de-hersenen#ontstaan-en-groei-van-de-hersenen>
- Bauman, M., Iosif, A., Ashwood, P., Braunschweig, D., Lee, A., & Schumann, C. et al. (2013). Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey. *Translational Psychiatry*, 3(7), e278-e278. doi: 10.1038/tp.2013.47
- Belluck, Pam (February 25, 2015). "Death Toll From C. Difficile Is Raised". *The New York Times*. Retrieved 25 February 2015.
- Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, 69(1), 87-113. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.002
- Bravo, J., Forsythe, P., Chew, M., Escaravage, E., Savignac, H., & Dinan, T. et al. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 108(38), 16050-16055. doi: 10.1073/pnas.1102999108
- Buie, T., Campbell, D., Fuchs, G., Furuta, G., Levy, J., & VandeWater, J. et al. (2010). Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. *Pediatrics*, 125(Supplement 1), S1-S18. doi: 10.1542/peds.2009-1878c
- Cani, P., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., & Rottier, O. et al. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 58(8), 1091-1103. doi: 10.1136/gut.2008.165886
- Cantarel, B., Lombard, V., & Henrissat, B. (2012). Complex Carbohydrate Utilization by the Healthy Human Microbiome. *Plos ONE*, 7(6), e28742. doi: 10.1371/journal.pone.0028742
- Cersosimo, M., Raina, G., Pecci, C., Pellene, A., Calandra, C., & Gutiérrez, C. et al. (2012). Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *Journal Of Neurology*, 260(5), 1332-1338. doi: 10.1007/s00415-012-6801-2

- Charbonneau, M., Blanton, L., DiGiulio, D., Relman, D., Lebrilla, C., Mills, D., & Gordon, J. (2016). A microbial perspective of human developmental biology. *Nature*, 535(7610), 48-55. doi: 10.1038/nature18845
- Coretti, L., Paparo, L., Riccio, M., Amato, F., Cuomo, M., & Natale, A. et al. (2018). Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders. *Frontiers In Microbiology*, 9. doi: 10.3389/fmicb.2018.03146
- Cryan, J., & Dinan, T. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701-712. doi: 10.1038/nrn3346
- Cupisti, A., D'Alessandro, C., Gesualdo, L., Cosola, C., Gallieni, M., Egidì, M., & Fusaro, M. (2017). Non-Traditional Aspects of Renal Diets: Focus on Fiber, Alkali and Vitamin K1 Intake. *Nutrients*, 9(5), 444. doi: 10.3390/nu9050444
- Dantzer, R., O'Connor, J., Freund, G., Johnson, R., & Kelley, K. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46-56. doi: 10.1038/nrn2297
- David, L., Maurice, C., Carmody, R., Gootenberg, D., Button, J., & Wolfe, B. et al. (2013). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563. doi: 10.1038/nature12820
- Davis, N. (2019). The human microbiome: why our microbes could be key to our health. Retrieved from <https://www.theguardian.com/news/2018/mar/26/the-human-microbiome-why-our-microbes-could-be-key-to-our-health>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J., & Massart, S. et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 107(33), 14691-14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107
- de Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Froli, A., & Iardino, P. et al. (2010). Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*, 51(4), 418-424. doi: 10.1097/mpg.0b013e3181dcc4a5
- de Theije, C., Wu, J., da Silva, S., Kamphuis, P., Garssen, J., Korte, S., & Kraneveld, A. (2011). Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *European Journal Of Pharmacology*, 668, S70-S80. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.013
- Del Chierico, F., Vernocchi, P., Dallapiccola, B., & Putignani, L. (2014). Mediterranean Diet and Health: Food Effects on Gut Microbiota and Disease Control. *International Journal Of Molecular Sciences*, 15(7), 11678-11699. doi: 10.3390/ijms150711678
- Dolara, P., Luceri, C., Filippo, C., Femia, A., Giovannelli, L., & Caderni, G. et al. (2005). Red wine polyphenols influence carcinogenesis, intestinal microflora, oxidative damage and gene expression profiles of colonic mucosa in F344 rats. *Mutation Research/Fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis*, 591(1-2), 237-246. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.04.022

- Donaldson, Z., & Young, L. (2008). Oxytocin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. *Science*, 322(5903), 900-904. doi: 10.1126/science.1158668
- Ege, M., Mayer, M., Normand, A., Genuneit, J., Cookson, W., & Braun-Fahrlander, C. et al. (2011). Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. *New England Journal Of Medicine*, 364(8), 701-709. doi: 10.1056/nejmoa1007302
- Elissar, A. (2009). Promoting Social Behaviour with Oxytocin in High Functioning Autism. *Frontiers In Neuroscience*, 3. doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.16.143
- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521. doi: 10.3390/nu11030521
- Ferrer, M., Méndez-García, C., Rojo, D., Barbas, C., & Moya, A. (2017). Antibiotic use and microbiome function. *Biochemical Pharmacology*, 134, 114-126. doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.007
- Finegold, S., Dowd, S., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K., & Wolcott, R. et al. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16(4), 444-453. doi: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.008
- Finegold, S., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M., & Bolte, E. et al. (2002). Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clinical Infectious Diseases*, 35(s1), S6-S16. doi: 10.1086/341914
- Frost, G., Sleeth, M., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., & Brody, L. et al. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications*, 5(1). doi: 10.1038/ncomms4611
- Fujimura, K., Slusher, N., Cabana, M., & Lynch, S. (2010). Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Review Of Anti-Infective Therapy*, 8(4), 435-454. doi: 10.1586/eri.10.14
- Gorky, J., & Schwaber, J. (2016). The role of the gut-brain axis in alcohol use disorders. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, 65, 234-241. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.013
- Grosso, G., Galvano, F., Marventano, S., Malaguarnera, M., Bucolo, C., Drago, F., & Caraci, F. (2014). Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2014, 1-16. doi: 10.1155/2014/313570
- Grube, B., Chong, P., Lau, K., & Orzechowski, H. (2012). A Natural Fiber Complex Reduces Body Weight in the Overweight and Obese: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Obesity*. doi: 10.1038/oby.2012.165
- Hernández, E., Bargiela, R., Diez, M., Friedrichs, A., Pérez-Cobas, A., & Gosalbes, M. et al. (2013). Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut Microbes*, 4(4), 306-315. doi: 10.4161/gmic.25321
- Hsiao, E., McBride, S., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E., & McCue, T. et al. (2013). Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024

- Huang, H., Xu, H., Luo, Q., He, J., Li, M., & Chen, H. et al. (2019). Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation. *Medicine*, 98(26), e16163. doi: 10.1097/md.00000000000016163
- Hullar, M., & Fu, B. (2014). Diet, the Gut Microbiome, and Epigenetics. *The Cancer Journal*, 20(3), 170-175. doi: 10.1097/ppo.0000000000000053
- Israelyan, N., & Margolis, K. (2019). Reprint of: Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacological Research*, 140, 115-120. doi: 10.1016/j.phrs.2018.12.023
- Kalat. (2015). *Biological Psychology* (12th ed., p. 500). Cengage Learning.
- Kang, D., Park, J., Ilhan, Z., Wallstrom, G., LaBaer, J., Adams, J., & Krajmalnik-Brown, R. (2013). Reduced Incidence of *Prevotella* and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. *Plos ONE*, 8(7), e68322. doi: 10.1371/journal.pone.0068322
- Kau, A., Ahern, P., Griffin, N., Goodman, A., & Gordon, J. (2011). Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 474(7351), 327-336. doi: 10.1038/nature10213
- Kelly, J., Borre, Y., Aidy, S., Deane, J., Patterson, E., & Kennedy, P. et al. (2016). P.4.001 Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *European Neuropsychopharmacology*, 26, S85-S86. doi: 10.1016/s0924-977x(16)70091-5
- Kessels, R., Eling, P., Ponds, R., Spikman, J., & Zandvoort, M. *Klinische neuropsychologie* (p. 535-p.551).
- Kim, Y., & Ho, S. (2010). Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress. *Current Gastroenterology Reports*, 12(5), 319-330. doi: 10.1007/s11894-010-0131-2
- Klein, M., Berger, S., Hoogman, M., Dammers, J., Makkinje, R., & Heister, A. et al. (2016). Meta-analysis of the DRD5 VNTR in persistent ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 26(9), 1527-1532. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.06.012
- Kovatcheva-Datchary, P., & Arora, T. (2013). Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 27(1), 59-72. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.017
- Kulkarni, S., Bhutani, M., & Bishnoi, M. (2008). Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology*, 201(3), 435-442. doi: 10.1007/s00213-008-1300-y
- Langdon, A., Crook, N., & Dantas, G. (2016). The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Medicine*, 8(1). doi: 10.1186/s13073-016-0294-z
- Latorre, R., Sternini, C., De Giorgio, R., & Greenwood-Van Meerveld, B. (2015). Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(5), 620-630. doi: 10.1111/nmo.12754

- LeBlanc, J., Milani, C., de Giori, G., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current Opinion In Biotechnology*, 24(2), 160-168. doi: 10.1016/j.copbio.2012.08.005
- Lin, J., Handschin, C., & Spiegelman, B. (2005). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metabolism*, 1(6), 361-370. doi: 10.1016/j.cmet.2005.05.004
- Ling, Z., Liu, X., Jia, X., Cheng, Y., Luo, Y., & Yuan, L. et al. (2014). Impacts of infection with different toxigenic *Clostridium difficile* strains on faecal microbiota in children. *Scientific Reports*, 4(1). doi: 10.1038/srep07485
- Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, M., & Luca, A. (2019). Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2019, 1-10. doi: 10.1155/2019/4730539
- Lutgendorff, F., Akkermans, L., & Soderholm, J. (2008). The Role of Microbiota and Probiotics in Stress-Induced Gastrointestinal Damage. *Current Molecular Medicine*, 8(4), 282-298. doi: 10.2174/156652408784533779
- MacFabe, D. (2012). Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microbial Ecology In Health & Disease*, 23(0). doi: 10.3402/mehd.v23i0.19260
- MacFabe, D. (2015). Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microbial Ecology In Health & Disease*, 26(0). doi: 10.3402/mehd.v26.28177
- Macfarlane, S., & Macfarlane, G. (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings Of The Nutrition Society*, 62(1), 67-72. doi: 10.1079/pns2002207
- Macpherson, A. (2004). Induction of Protective IgA by Intestinal Dendritic Cells Carrying Commensal Bacteria. *Science*, 303(5664), 1662-1665. doi: 10.1126/science.1091334
- Maruvada, P., Leone, V., Kaplan, L., & Chang, E. (2017). The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host & Microbe*, 22(5), 589-599. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.005
- Microbioom | Voedingscentrum. (2019). Retrieved from <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/microbioom.aspx>
- Middel, B., Pelsser, L., Frankena, K., Toorman, J., Savelkoul, H., & Dubois, A. et al. (2011). Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Nederlands Tijdschrift Voor Evidence Based Practice*, 9(2), 14-15. doi: 10.1007/s12468-011-0016-x
- Miller, A. (2010). Depression and immunity: A role for T cells?. *Brain, Behavior, And Immunity*, 24(1), 1-8. doi: 10.1016/j.bbi.2009.09.009
- Minschew, N., & Keller, T. (2010). The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Current Opinion In Neurology*, 23(2), 124-130. doi: 10.1097/wco.0b013e32833782d4
- Murphy, E., Velazquez, K., & Herbert, K. (2015). Influence of high-fat diet on gut microbiota. *Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care*, 18(5), 515-520. doi: 10.1097/mco.0000000000000209

- Nigg, J., Lewis, K., Edinger, T., & Falk, M. (2012). Meta-Analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms, Restriction Diet, and Synthetic Food Color Additives. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(1), 86-97.e8. doi: 10.1016/j.jaac.2011.10.015
- Nikolov, R., Bearss, K., Lettinga, J., Erickson, C., Rodowski, M., & Aman, M. et al. (2008). Gastrointestinal Symptoms in a Sample of Children with Pervasive Developmental Disorders. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*, 39(3), 405-413. doi: 10.1007/s10803-008-0637-8
- Pamer, E. (2016). Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science*, 352(6285), 535-538. doi: 10.1126/science.aad9382
- PARROTT, M., & GREENWOOD, C. (2007). Dietary Influences on Cognitive Function with Aging: From High-Fat Diets to Healthful Eating. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1114(1), 389-397. doi: 10.1196/annals.1396.028
- Pérez-Cobas, A., Gosalbes, M., Friedrichs, A., Knecht, H., Artacho, A., & Eismann, K. et al. (2012). Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*, 62(11), 1591-1601. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303184
- Qiao, Y., Wu, M., Feng, Y., Zhou, Z., Chen, L., & Chen, F. (2018). Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Scientific Reports*, 8(1). doi: 10.1038/s41598-018-19982-y
- Rajilić-Stojanović, M. (2013). Function of the microbiota. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 27(1), 5-16. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.006
- Riiser, A. (2015). The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 11(1). doi: 10.1186/s13223-015-0102-0
- Rinaman, L. (2007). Visceral sensory inputs to the endocrine hypothalamus. *Frontiers In Neuroendocrinology*, 28(1), 50-60. doi: 10.1016/j.yfrne.2007.02.002
- Salzman, N., Underwood, M., & Bevins, C. (2007). Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: A hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Seminars In Immunology*, 19(2), 70-83. doi: 10.1016/j.smim.2007.04.002
- Sampson, T., Debelius, J., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G., & Ilhan, Z. et al. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018
- Sandhu, K., Sherwin, E., Schellekens, H., Stanton, C., Dinan, T., & Cryan, J. (2017). Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*, 179, 223-244. doi: 10.1016/j.trsl.2016.10.002
- Sandler, R., Finegold, S., Bolte, E., Buchanan, C., Maxwell, A., & Väisänen, M. et al. (2000). Short-Term Benefit From Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism. *Journal Of Child Neurology*, 15(7), 429-435. doi: 10.1177/088307380001500701
- Sandler, R., Finegold, S., Bolte, E., Buchanan, C., Maxwell, A., & Väisänen, M. et al. (2000). Short-Term Benefit From Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism. *Journal Of Child Neurology*, 15(7), 429-435. doi: 10.1177/088307380001500701

- Sartor, R. (2006). Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3(7), 390-407. doi: 10.1038/ncpgasthep0528
- Schildkamp, V. (2019). 'Poepbank' kan de vraag niet aan en zoekt donoren. *Algemeen Dagblad*. Retrieved from <https://www.ad.nl/binnenland/poepbank-kan-de-vraag-niet-aan-en-zoekt-donoren~a2102f03/?referrer=https://nl.wikipedia.org/>
- Schmidt, M. (2009). *Beyond antibiotics* (3rd ed., p. 20). Berkeley, Calif.: North Atlantic Books.
- Sharon et al., (2019), *Cell* 177, 1600–1618 May 30, 2019, 2019 Elsevier Inc.
- Sidhu, H., Hoppe, B., Hesse, A., Tenbrock, K., Bromme, S., Rietschel, E., & Peck, A. (1999). Absence of *Oxalobacter Formigenes* in Cystic Fibrosis Patiënts. *The Journal Of Urology*, 1733. doi: 10.1097/00005392-199905000-00131
- Siperstein, R., & Volkmar, F. (2004). Brief Report: Parental Reporting of Regression in Children with Pervasive Developmental Disorders. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*, 34(6), 731-734. doi: 10.1007/s10803-004-5294-y
- Sonnenburg, E., Smits, S., Tikhonov, M., Higginbottom, S., Wingreen, N., & Sonnenburg, J. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529(7585), 212-215. doi: 10.1038/nature16504
- Spector, T., & Knight, R. (2015). Faecal transplants. *BMJ*, h5149. doi: 10.1136/bmj.h5149
- Stappenbeck, T., Hooper, L., & Gordon, J. (2002). Nonlinear partial differential equations and applications: Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 99(24), 15451-15455. doi: 10.1073/pnas.202604299
- Stilling, R., Dinan, T., & Cryan, J. (2013). Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, Brain And Behavior*, 13(1), 69-86. doi: 10.1111/gbb.12109
- Vaccarino, F., Grigorenko, E., Smith, K., & Stevens, H. (2008). Regulation of Cerebral Cortical Size and Neuron Number by Fibroblast Growth Factors: Implications for Autism. *Journal Of Autism And Developmental Disorders*, 39(3), 511-520. doi: 10.1007/s10803-008-0653-8
- Whitaker-Azmitia, P. (2001). Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Research Bulletin*, 56(5), 479-485. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00615-3
- Williams, B., Hornig, M., Parekh, T., & Lipkin, W. (2012). Application of Novel PCR-Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of *Sutterella* Species in Intestinal Biopsy Samples from Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *Mbio*, 3(1). doi: 10.1128/mbio.00261-11