



International Scientific-Practical Conference
Focus on Autism in Inclusive Education

8th-26th June 2020

online

Jelitowo-mózgowe powiązania w zaburzeniach ze spektrum autyzmu

Prof. Vladimir Trajkovski, M.D., Ph.D.

University "Ss Cyril and Methodius" in Skopje

Wprowadzenie

- Zaburzenia ze spektrum autyzmu należą do zaburzeń neurorozwojowych, które wpływają na komunikację i zachowania społeczne.
- Poza deficytami społecznym występują także ogólnoustrojowe zapalenie, problemy immunologiczne związane z układem pokarmowym oraz zmiany w składzie mikrobioty jelitowej są charakterystyczne dla osób z ASD.
- Większość dzieci z ASD wykazuje objawy żołądkowo-jelitowe oraz zwiększoną przepuszczalność jelit.
- Środowisko biologiczne jest jednym z czynników potencjalnie powodującym autyzm, w tym szczególnie patogenny skład mikrobioty prowokujący zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub wczesna ekspozycja na działanie wirusów i związków farmakologicznych, co powoduje konsekwencje autoimmunologiczne.

Wprowadzenie 2

- Coraz więcej danych sugeruje, że mikrobiota jelitowa odgrywa rolę w patofizjologii ASD.
- "Mikrobiota" to wspólny termin dla grupy organizmów mikrobiologicznych, która obejmuje bakterie, archaiki, eukarioty i wirusy. U dorosłych istnieje pewien stopień zróżnicowania składu mikrobioty jelitowej i na to może mieć wpływ dieta, stosowanie antybiotyków, styl życia i genetyka.
- Mikrobiota jelitowa ma kluczowe znaczenie dla zdrowia ludzi, odpowiadając za kilka ważnych procesów metabolicznych, ochronnych i troficznych.
- -Zmiany w mikroflorze jelitowej obserwowane u pacjentów z ASD mogą odgrywać rolę przyczynową i utrwalac objawy żołądkowo-jelitowe lub mogą być po prostu czynnikiem zakłócającym, wynikającym z ograniczeń dietetycznych.
- - Ostatnie badania sugerują, że zmiany w składzie mikrobioty jelitowej u dzieci z ASD mogą przyczyniać się zarówno do objawów żołądkowo-jelitowych, jak i neurologicznych..

Cel wystąpienia

Celem niniejszej prezentacji jest pokazanie możliwych mechanizmów regulujących związki pomiędzy układem pokarmowym a centralnym układem nerwowym w patofizjologii ASD i analiza możliwych sposobów leczenia tego zaburzeń funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej.

Oś jelitowo-mózgowa

- Niektóre badania potwierdzają istnienie związku osi jelitowo-mózgowej w etiopatologii autyzmu, co otwiera nowy kierunek w poszukiwaniu potencjalnych metod leczenia, które mogłyby złagodzić problemy behawioralne związane z autyzmem poprzez ukierunkowanie terapii na redukcję problemów jelitowych.
- Nerw błędny odpowiada za połączenie między przewodem pokarmowym a centralnym układem nerwowym.
- Połączenie mózgowo-jelitowe (oś mózgowo-jelitowa) zapewnia nam lepsze zrozumienie związku między dietą i chorobą, a także ma znaczenie w zaburzeniach psychiatrycznych
- Mikrobiom ludzki, powstał w wyniku ewolucji, jest zbiorem różnych bakterii, które żyją w organizmie i są korzystne dla człowieka.
- Jedno z badań ujawniło mutację genową, która wpływa na komunikację neuronów w mózgu i po raz pierwszy została zidentyfikowana jako przyczyna autyzmu, powoduje również zaburzenia pracy jelit.
- Na tej osi najlepiej można opisać mechanizmy i interakcje sygnałów sensorycznych i biochemicznych, które zachodzą między żywnością, układem pokarmowym i nerwowym.

Autyzm a mutacja genetyczna i oś mózgowo-jelitowa

- Badania ujawniły, że mutacja genu wpływa na komunikację neuronów w mózgu może stanowić przyczynę autyzmu, a także powoduje zaburzenia pracy jelit.
- Ta mutacja wpływa na komunikację poprzez zmianę "rzepu" pomiędzy neuronami (Komórki glejowe, powszechnie znane jako klej układu nerwowego), który utrzymuje je w bliskim kontakcie.
- Naukowcy z zespołu Gut Brain Axis przeprowadzili szereg badań nad funkcją i strukturą jelita u myszy, które mają tę samą mutację genu.
-
- Stwierdzono, że mutacja wpływa na:
 - skurcze jelit,
 - liczbę zakończeń nerwowych w jelicie cienkim,
 - prędkość, z jaką jedzenie przemieszcza się przez jelito cienkie,
 - odpowiedzi na krytyczny neuroprzekaźnik ważny w autyzmie (dobrze znany w mózgu, ale wcześniej niezidentyfikowany pod względem znaczącej roli w jelitach).

Oś jelitowo-mózgowa a mikrobiom

- Wysokie wskaźniki współwystępowalności chorób układu pokarmowego i chorób psychicznych
- Dwukierunkowy system komunikacyjny i regulacyjny obejmujący centralny układ nerwowy oraz środowisko jelitowe.
- Komunikaty wysyłane/otrzymywane przez jelita i mózg poprzez jelitowy układ nerwowy (ENS), poprzez drogi nerwowe, takie jak eferentny układ współczulny i aferentny nerw błędny, a także przez układ krwionośny.
- Jelito i jego drobnoustroje wpływają na odporność, funkcje hormonalne, rozwój neuronów, funkcje poznawcze i zachowanie, a także na regulację zachowań.
- Stres i towarzyszące mu pobudzenie wpływają na funkcjonowanie przewodu pokarmowego (zstępujące i wstępujące) poprzez jelitowy układ nerwowy (ENS).

Ludzki mikrobiom

„mikrobiom jest definiowany jako zbiorowe genomy drobnoustrojów (bakterie, bakteriofagi, grzyby, pierwotniaki i wirusy), które żyją wewnątrz i na ludzkim ciele

Yang, Joy. "The Human Microbiome Project: Extending the definition of what constitutes a human.," *National Human Genome Research Institute*(2012).

-

Zaburzenia jelitowo-żołądkowe

Najczęstsze zaburzenia pracy układu żołądkowo-jelitowego:

- Zaparcie (22%)
 - Biegunka (23%)
 - Ból/dyskomfort w brzuchu (14%)
 - Krwawienie / wzdęcie (13%)
 - Mdłości / wymioty (6%)
 - Inne objawy (47%)
- często -wrażliwość pokarmowa, preferencje, zachowania związane z jedzeniem, problemy z toaletą są częste.

Patologia przewodu pokarmowego w ASD

- u osób z ASD z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi - występują nacieknięte komórki pomocnicze i cytotoksyczne T oraz limfocyty B (CD 19) w biopsjach dwunastnicy i końcowej części jelita krętego i okrężnicy
- u dzieci z ASD z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi - zrównoważone zagęszczenie dendrytycznych limfocytów T w jelicie grubym obserwowano częściej w porównaniu z osobami histologicznie niezapalnymi, a nawet w porównaniu z cierpiącymi na *guzkowy rozrost limfoidalny*, chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Czynnikiem, który może przyczyniać się do zaburzeń żołądkowo-jelitowych u osób z autyzmem jest nieprawidłowy skład mikrobioty jelitowej.
- Dane dotyczące zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak zmiany w mikroflorze jelitowej i nacieku komórek T, silnie wskazują na zmieniony stan immunologiczny w jelicie osób autystycznych.

Mikrobiom jelitowy

- Zmiany mikrobiologiczne w jelitach są związane z ASD
- Zmiany dotyczą występowania bakterii - Clostridium, Desulfovibrio Lactobacillus i Sutterella
- Zmieniony skład mikrobiologiczny jelita może spowodować przerwanie bariery jelitowej, potencjalnie umożliwiając przenoszenie bakterii i ich antygenów, toksyn oraz metabolity
- Fermentacja bakteryjna węglowodanów w diecie prowadzi zwykle do produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA).
- Są to cząsteczki pełniące różne funkcje: kwas octowy, kwas masłowy i PPA
- Określone szczepy wytwarzają szkodliwe toksyny, takie jak lipopolisacharydy, które mogą teoretycznie prowadzić do wytwarzania cytokin zapalnych i osłabiają rozwój układu nerwowego.

Zapalenie jelit

- Przewlekłe zapalenie jelit może uszkodzić warstwę komórek nabłonkowych. Może to tłumaczyć zwiększoną przepuszczalność jelit stwierdzoną u pacjentów z ASD
- Biopsje jelit wykonane u 52 autystycznych dzieci ujawniły znacząco zwiększony poziom CD 3 i CD 3 + CD 8 w nabłonku, a także CD 3 w blaszce właściwej błony śluzowej jelit w porównaniu z grupy kontrolnej o prawidłowym rozwoju bez objawów zapalnych
- W górę regulacja cytokin prozapalnych w błonie śluzowej jelit autystycznych zgłaszano również dzieci z objawami przewodu pokarmowego
- Wzrost poziomu cytokin był związany z bardziej zaburzoną komunikacją i nieprawidłowymi wzorcami zachowania

Serotonina-neurotransmitter i mediator procesów zapalnych

- Od momentu, w którym we krwi dzieci z ASD opisano po raz pierwszy podwyższony poziom serotoniny uznaje się, że układ serotonergiczny bierze udział w patogenezie ASD
- Kolejne badania wykazały, że około 1/3 pacjentów z ASD występuje hiperserotonemia
- Z drugiej strony obserwuje się obniżenie syntezy 5 HT u dzieci z autyzmem
- Uważa się, że przyczyną hiperserotonemii związanej z ASD jest mutacja genetyczna lub zmiany mechanizmów immunologicznych
- Podczas odpowiedzi zapalnej w jelitach wytwarzany jest i uwalniany 5 HT, a komórki enterochromafinowe i jelitowe komórki zapalne, takie jak komórki tuczne i płytki krwi, co powoduje wzmożoną perystaltykę jelit i zwiększenie wydzielania, rozszerzenie naczyń krwionośnych i przepuszczalność naczyń

Nieprawidłowa przepuszczalność jelit

- u pacjentów z autyzmem stwierdzono uszkodzenie połączeń błony śluzowej jelita, także przy braku objawów ze strony przewodu pokarmowego
- de Magistris i wsp. Potwierdzili występowanie nieprawidłowej przepuszczalności jelit u 36.7% z 90 dzieci autystycznych, a także u 21,2% z ich 146 rodzeństwa
- Pacjenci z ASD stosujący restrykcyjne diety (bezglutenowe, bezkazeinowe) wykazują znacząco niższe wartości przepuszczalności jelitowej w porównaniu z osoba nie stosujących diety.
- Stwierdzono, że przepuszczalność jelitowa jest zaangażowana w etiopatogenezę kilku choroby autoimmunologiczne, w tym choroba Crohna, celiakia i cukrzyca typu 1
- U dzieci z ASD stwierdzono znacząco niższy poziom gatunków bifidobakterii oraz bakterii mukolitycznych *Akkermansia muciniphila*

Alergie pokarmowe

- W alergii pokarmowej prezentacja antygeny pokarmowego prowadzi do odpowiedzi komórek T
- Raporty rodziców wykazały znacznie większą częstotliwość alergii pokarmowych u pacjentów z ASD w porównaniu ze zdrową kontrolą kontrolną
- Lucarelli i wsp. odkryli w 1995 r., że u dzieci autystycznych po doustnej prowokacji białkiem mleka krowiego nastąpiło pogorszenie niektórych objawów behawioralnych oraz znacznie wyższe poziomy IgA, IgG i IgM w surowicy dla kazeiny i IgA dla laktalbuminy i laktoglobuliny b w porównaniu z grupą kontrolną
- Sabra i wsp. postawili hipotezę, że alergia pokarmowa jest głównym czynnikiem sprawczym, który wywołuje zmiany w jelicie cienkim, w formie powiększonych guzków limfatycznych zawierających duże kolekcje limfocytów w tkankach limfoidalnych GI sąsiadujących z plastrami Peyera
- Te zmiany w obrębie przewodu pokarmowego umożliwiają wejście antygenów pokarmowych oraz zapalenie błony śluzowej jelita i wywoływanie reakcji zapalnej w przewodzie pokarmowym

Badania prowadzone w Macedonii

- u osób z autyzmem w porównaniu do grupy kontrolnej: stężenie immunoglobuliny podklasy IgG 4 w osoczu jest znacznie wyższe
- U dzieci z ASD w porównaniu do zdrowego rodzeństwa - Stężenia IgA, IgM, całkowitej IgG i podklas (IgG 1 IgG 2 i IgG 3 nie są znacząco różne
- u osób z ASD stężenie immunoglobulin w osoczu nie jest zróżnicowane ze względu na płeć
- U osób z ASD w stosunku do ich rodziców – stężenie przeciwciał IgG przeciwko alfa laktoalbuminie, beta laktoglobulinie i kazeinie jest wyższe
- stężenie przeciwciał IgG przeciwko gliadynie u osób autystycznych jest wyższe w porównaniu do ich rodziców

• (Trajkovski, 2002)

Związek pomiędzy ASD u dziecka a alergią pokarmową u jego matki

- matki, u których w drugim trymestrze ciąży zdiagnozowano astmę lub alergię (wyprysk atopowy i nieżyt nosa) 2 x częściej rodziły dziecko z ASD
- związek między stanami alergicznymi a autyzmem w rodzinach z więcej niż jednym dzieckiem dotkniętym ASD
- Ta obserwacja sugeruje geny leżące u podstaw atopii mogą być powiązane z etiologią ASD
- King postawił hipotezę, że przyczyną jest epigenetyczne zakłócenie rozwoju mózgu
- ekspozycja ciążowa na związane z alergią mediatory zapalne (na przykład IL 6 i histamina)
- Te mediatory promują transkrypcję genu kwasu retinowego i estradiolu, w wyniku czego nadmierna ekspozycja płodu na kwas retinowy i estradiol.

Inne reakcje immunologiczne w ASD

- wiele badań potwierdza hipotezę, że ASD jest związane z Th 2, istnieją również badania, które wskazują na zaangażowanie innych procesów odpornościowych
- Wykazano, że poziomy IL 12 i IFN γ w osoczu są zwiększone u osób z autyzmem sugerując raczej ulepszoną odpowiedź Th 1 zamiast Th2
- Ashwood i wsp. zgłosili zwiększone poziomy niejednorodnej grupy cytokin w osoczu, w tym IL 1 p, IL 6 CXCL 8 i IL 12 p 40, co powoduje, że zidentyfikowanie określonego rodzaju odpowiedzi immunologicznej jest jeszcze trudniejsze
- Czynniki hamujące migrację makrofagów M występują u osób z ASD w większym stężeniu we krwi obwodowej w porównaniu z typowo rozwijającymi się osobami z grupy kontrolnej. Wysokie poziomy MIF w osoczu były dodatnie skorelowane z zachowaniem autystycznym

Neuroimmunologiczne interakcje z boku bariera krew-mózg

- Komórki odpornościowe wytwarzają różnego wszelkiego rodzaju substancje w stanach zapalnych przewodu pokarmowego, takie jak cytokiny i chemokiny.
- Te komórki odpornościowe nie są ograniczone do jelit, ale przechodzą do wszystkich narządów
- Mózg jest silnie unaczynionym narządem, ale komórki mózgowe są chronione przed szkodliwym działaniem związków znajdujących się we krwi za pomocą bariery krew-mózg
- Ta bariera jest warstwą komórek śródbłonna, które mają bardzo małą zdolność do ulegania pinocytozie
- ASD są uważane za zaburzenia neurorozwojowe

Interwencje pokarmowe

- Wielu rodziców twierdzi, że ich autystyczne dziecko cierpi na objawy żołądkowo-jelitowe
- Doprowadziło to do badań nad rozpowszechnieniem i cechami przewodu pokarmowego w populacji autystycznej
- Wyniki dotyczące występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych nie są jednolite z powodu różnych faktów i sposobów interpretacji objawów żołądkowo-jelitowych, społecznych i zaburzeń komunikacyjnych pacjentów i niejednorodność ASD
- Wykazano, że nasilenie zachowań autystycznych koreluje z zaburzeniami układu pokarmowego
- zwiększona przepuszczalność jelit i zwiększony poziom LPS cytokiny i chemokin
- Immunomodulujące interwencje dietetyczne - nienasycone kwasy tłuszczowe PUFA i pre- lub probiotyki, diety wolne od alergenów i farmaceutyki (stabilizatory komórek tucznych, leki zapalne lub immunosupresyjne) stosowane w leczeniu zapalenia przewodu pokarmowego mogą również być korzystne w leczeniu zachowań autystycznych

Dieta begluteinowa i bezbiałkowa

- Regularnie proponowanym leczeniem w celu zmniejszenia objawów w autyzmie jest dieta GFCF
- Wiele autorytetów wspiera i zachęca zastosowanie tej diety
- Badanie przeprowadzone wśród 284 autystycznych dzieci wskazuje, że około 15,5% z nich w USA stosują tę dietę jako leczenie uzupełniające
- Było wiele raportów na temat roli diety GFCF w łagodzeniu kilku objawy osób z autyzmem
- Odnotowano znaczącą poprawę w zakresie funkcjonowania i zachowania (uwagi i koncentracji w komunikacji werbalnej i niewerbalnej, epizody agresji, umiejętności motorycznych, pokazywania wzorców snu, rutyny i rytuały, lęk, empatia i reakcje na naukę
- Wprowadzenie diety GFCF opiera się na teorii opartej na nadmiarze opioidów

Suplementacja - witaminy

- suplementy multiwitaminowe należą do najszerzej zalecanych interwencji medycznych w autyzmie
- Dostępne badania dotyczące suplementacji witamin / minerałów u osób autystycznych generalnie prowadzą do obiecujących wyników. Odżywcza suplementacja dużych dawek kwasu askorbinowego spowodowała statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia autyzmu.
- Przeprowadzono wiele podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badań bardzo wysokich dawek witamina B6 z Mg i wszystkie oprócz jednego wykazały pozytywną poprawę zachowania.
- suplementacja Witaminy B - Niezbędne do cyklu metylacji / transsulfuracji / kwas foliowy
- Wymagane do przetwarzania neuroprzekaźników, redukuje stres, zwiększone spożycie cukru, OCP
- Niedobór witaminy B12 zmniejsza aktywność receptora NMDA

Konkluzje

- ASD jest coraz bardziej powszechną chorobą dotykającą miliony rodzin w całym świecie
- Choć istnieją poważne dowody, że przewód pokarmowy i oś jelitowo-mózgowa odgrywają centralną rolę w autyzmie, konieczne są dalsze badania, aby zrozumieć etiologię i mechanizmy działania tych czynników oraz zrozumieć możliwe relacje między dietą a autyzmem.
- Szczegółowe informacje na temat stosowania antybiotyków, diety i objawów żołądkowo-jelitowych są kluczem do odkrycia związku między autyzmem a zmienioną mikroflorą jelit.
- Dieta i wsparcie żywieniowe mogą modulować epigenetyczne czynniki wyzwalające zaburzenia ASD