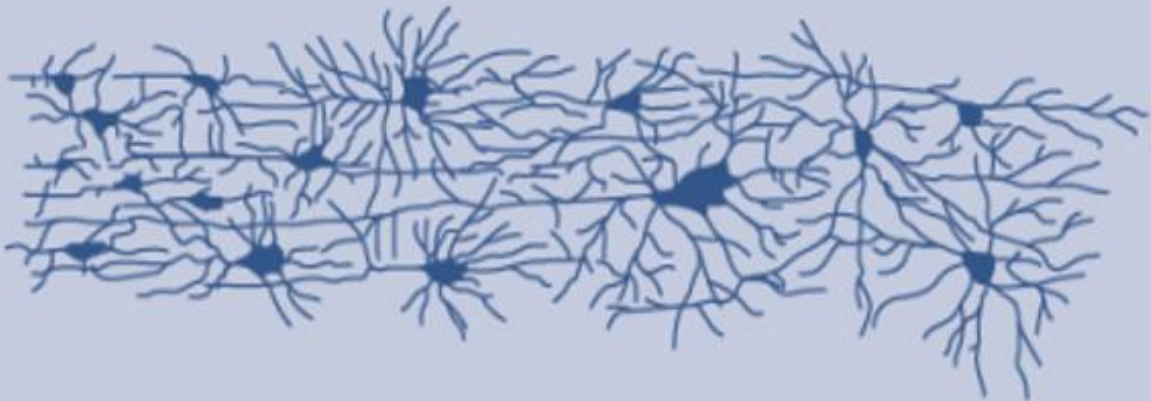


Inausketa sinaptikoa, mikrobiota
eta nahaste psikopatologikoak



MIKEL HARANBURU OIHARBIDE





BOOKTEGI

Guztion liburuak, guztiontzat

booktegi.eus

MIKEL HARANBURU OIHARBIDE

Inausketa sinaptikoa,
mikrobiota eta nahaste
psikopatologikoak

AURKIBIDEA

Inausketa sinaptikoa, mikrobiota eta nahaste psikopatologikoak

Sarrera

Garunaren osaera eta garapena

Sinaptogenesisia eta inauste sinaptikoa garunaren garapenean

Inausketa sinaptikoaren garapena eta ikaskuntza

Inauste sinaptikoa eta nahaste psikiatrikoak

Gogamenaren kausalitatea

Mikrobiota eta nahaste psikologikoak

Mikroglia eta inauste sinaptikoa

Ondorioak

Bibliografia

Sarrera

Gizaki helduen eta haur jaioberrien garunak alderatu dira eta ikusi da haurtzaro goiztiarrean izaten duela pertsonak sinapsi-loturen kopururik handiena; pertsona helduaren garuna jaioberriarena baino txikiagoa izaten dela, proportzionalki. Haurra jaiotzen denean 100 mila milioi neurona ditu haren garunak. Helduen lotura sinaptikoen ia bikoitza dute haurrek. Haurrak 2-4 urte dituenean heltzen da maila gorenera haren garun-azaleko dentsitate sinaptikoa; haurtzaroko sinaptogenesi oparoaren garaia da. Dentsitatearen handitze hori neuronen arteko sinapsiak ugaritzen direlako gertatzen da, neuronen kopurua ugaltzeagatik baino gehiago (Huttenlocher eta Dabholkar, 1998).

Sinaptogenesi oparoaren ondoren, sinapsien dentsitatea jaitsi egiten da berehala. Neuronen gehiegizko sinapsien desagiteari eta gutxi erabiltzen diren edo erabiltzen ez diren sinapsien desagertzeari deritzo kimatze sinaptikoa. Inauste sinaptikoaren jomuga neuronen transmisioa gehitzea eta zirkuitu egokiak ezartzea da. Horretarako, alferrikako sinapsiak ezabatzen ditu eta beharrezkoak diren neurona-loturak ezartzen ditu. Kimatze sinaptikoa haurdunaldi berantiarrean hasi eta jaiotza ostean berehala aktibatzen da (Tau eta Peterson, 2010).

Sinapsien desagertze edo inaustea neuronek inguruneke kinadei ematen dizkieten erantzunen baitan dago (Craik eta Bialystok, 2006). Pertsonen garuneko sinaptogenesia eta inauste sinaptikoa garai kritikoetan gertatzen dira batez ere. Garai horietan pertsonaren garunak sentikortasun handia du inguruko kinadekiko eta ikaskuntza bizkortu egiten da (Drachman, 2005).

Portaera konplexuak egin behar dituen haurrak garuna garatu egin behar du eta neurona zirkuituak eratu behar ditu. Neurona-zirkuitua osatzeko neuronen dendritak eta axoiak garatu behar dira, haien artean sinapsi loturak osatu behar dira, lotura horietako batzuk finkatuz eta besteak kimatuz. Garunaren garapenean neuronen axoi eta/edo dendriten alferrikako adarrak ezabatzen dira eta nerbio-sistema egituratu egiten da, neuronak hil gabe (Furusawa eta Emoto, 2021; Espinosa eta Stryker, 2012).

Beraz, garuna heltzen ari den artean gertatzen den sinapsien murrizte prozesua da inauste sinaptikoa. Haurtzaroan hasten da, baina nerabezeroan, gaztaroan eta helduaroan jarraitzen du. Inausaldian alferrikako loturak murrizten direnean, eraginkorragoa bihurtzen da

neuronen arteko lotura sarea; sare sinaptikoari etekin gehiago ateratzen zaio, horixe baita neuronen edo sinapsien inaustearen helburua.

Neuronak edo neurona sinapsiak murriztearen abantailetakoa bat energia kontserbatzeari dagokiona da. Bi-hiru urte dituen haurraren neurona eta sinapsi guztiei eustekak energia eta espazio asko eskatzen du. Haurra gauzak ikasten doan heinean, haren neuronen artean loturak eratzen dira, baina lotura gehiegi sortzen direnean, garunak eraginkortasuna galtzen du. Giza garunak gorputzaren energiaren bosten bat behar du, nahiz eta garunaren masa gorputzaren masaren %2 bakarrik izan.

Hesteetako mikrobiota eta garunaren funtzionamendua elkarri funtzionalki lotuak daude. Gure hesteetako mikrobiotak eta nerbio sistema zentralak zentzu bitako elkarreraginean funtzionatzen dute. Elkarreragin horren baitan, hesteetako mikrobiotak funtzio garrantzitsua betetzen du nahaste neuropsikiatriko batzuen (autismoa, barne-herstura, depresioa, Alzheimerra) garapenean eta larritzean (Bonaz, Sinniger eta Pellissier, 2017; Hugon, Lagier, Colson, Bittar eta Raoult, 2017).

Elkarreragin hori kontuan izanda, organismoaren mikrobiotan oinarritutako esku-hartzeak diseinatu dira garuneko gaixotasunak sendatzeko (Murciano-Brea, Garcia-Montes, Geuna eta Herrera-Rincon, 2021). Psikobiotikoak (prebiotikoak eta probiotikoak) baliagarriak dira umore nahasteak eta nahaste psikiatrikoak sendatzeko (Dinan, Stanton eta Cryan, 2013) eta gero eta ebidentzia gehiagok dioskute mikrobiota erabiliz nahaste neurologikoak trata daitezkeela (Kigerl, Mostacada eta Popovich, 2018).

Gorputzeko eskualde batzuetan aurki dezakegun mikroorganismo multzoa da mikrobiota; bizidunekin sinbiosian bizi da. Sinbiosi hori bi zentzutako bideak urratuz gauzatzen da. Alde batetik, esperientziek, emozioek eta estres egoerek alda dezakete mikrobiota (beheranzko bidea). Beste aldetik, mikrobiotak eragina du nerbio sistema zentralako prozesuetan (goranzko bidea). Hesteetako mikrobiotak bi iturri ditu: 1) Belaunaldiz belaunaldi bertikalki transmititzen dena; mikroorganismo horiek amaren sabelean jasotzen ditu fetuak. 2) Elkarreragin sozialetik eta elkarbizitzatik horizontalki jasotzen duena.

Garunaren osaera eta garapena

Garun-azalaren azpiko talamo eta zerebeloaren zatiak aktibatuak dituzte haur jaioberriek, baina aktibazio gutxi dute garun-azalean. Haurra amaren sabelean zegoenetik bi urtera arteko denbora tartean haren neuronen arteko loturak ugaritu egiten dira. Haurraren lehen bi urteetan haren garuna helduaroan baino gehiago garatzen da. Haurraren garun-azalak bere jarduera gehitzen du, helduaren jarduera bikoiztu arte. Bizitzaren hasierako etapetan sinapsien eraketa ugariagoa da haien desegitea baino eta sinapsi kopuru handiegia sortzen da (Bruer, 1999). Gero, hazkunde fase horren ondoren, inausketaren aroa dator. Fase horretan eragin handia dute inguruneak eta heziketa motak. Sinapsien ezabatzeak edo inausteak gairitu egiten du sinapsien sorrera. Haurtzarotik nerabegarora arte murriztu egiten da neuronen arteko loturen oparotasuna eta neuronen arteko sinapsiak eta neuronen zirkuituak eratu eta garatzen dira, organismoaren esperientziei esker (Tang et al., 2014).

Besteak beste, haurraren ikasketa eta aurkikuntzen emaitza da lotura ugaritze hori. Inausketa egokia gerta dadin ingurunearen kitzikapen egokiak baliatu behar dira. Ingurunetik datozen eraginek erabakiko dute neuronen arteko loturak indartu edo ahuldu egingo diren.

Garuneko egitura nagusiak neuronak eta glia zelulak edo neurogliak dira. Berez, neuronak baino ugariagoak dira glia zelulak. Neuronak elkarturik edukitzea da neurogliaren eginkizunetako bat, glia zelulen laguntzaz lotzen baitira elkarrekin garuneko neuronak. Gainera, mielina eratzen dute eta fagozitosia egiten dute.

Neuronak enbrioi garaian hasten dira sortzen eta haurdunaldi amaierarako osatuak daude garuneko lotura gehienak, hala nola, garun-azalaren eta talamoaren arteko loturak (Stiles 2008). Garunaren garapena Haur Hezkuntzan zehar gertatzen da. Haurrak sei urte ditueneko helduak izango duen garapenaren %90 eskuratua izango du haren garunak (Lenroot eta Giedd, 2006).

Ikusmenaren garun-azal primarioan sinapsiek duten dentsitatea handitu egiten da haurdunaldi amaieran eta jaioberritan. Sinapsien dentsitate maximoa urtebeterekin lortzen du haurrak. Bi urte dituen haurraren jaisten hasten da sinapsi dentsitatea, eta jaisten doa hamaika urte bitartean. Sinapsi dentsitatearen heldutasuna 16 urte inguruan lortzen da. Gizakiaren garun heldugabeek sinapsi gehiago dituzte garun helduek baino. Garuneko geruza

gehien dentsitate sinaptikoa jaitsi egiten da, baina badira desberdintasunak eskualdetik eskualdera. Esate baterako, eskualde frontaleko ikusmen garun-azalak zazpi-hamaika urte bitartean jarraituko du garatzen. Garun-azal frontaleko aldaketak ikusmen garun-azal primariokoak baino denbora luzeagoan gertatzen dira. Garunaren lobulu frontalak eta atzeko lobulu tenporalek hazten jarraitzen dute haurtzaroan, nerabezaroan eta helduaroan. Neokortexaren elkarketa-eskualdeen barneko zuntzen mielinak bizitzako 3. eta 4. hamarkadetara arte jarraituko du garatzen (Huttenlocher, 1990). Garun-azalpeko talamoaren eta zerebeloaren garapena jaiotzerako amaitua dago, baina neoestriatumeko sinapsien dentsitateak gorantz jarraitzen du eta neuronen eta neuropiloaren morfologiak aldatzen jarraitzen du haurrak lau bat hilabete dituen arte.

Giro dentatua hipokanpoaren eta garun-azal zaharrenaren zati da eta lobulu tenporalean dago; haurrak lau-bost urte dituen arte garatzen jarraitzen du hipokanpoak. Hipokanpoko eta garun-azaleko hainbat eskualde elkartzen diren guneetan mielinizazioak jarraitu egiten du nerabezaroan eta helduaroan. Inausketa eta mielinizazioa batera gertatzen dira garunean (Benes, Turtle, Khan eta Farol, 1994).

Nerabezaroaren hasieran gaztetxoak ez du oraindik lortu garunaren heldutasun osoa; haren garun-azal prefrontalak heltzen jarraituko du, auto-erregulatzeko, helburuak finkatzeko eta plangintzak egiteko gai izan bitartean. Nerabezaroaren amaieran pertsonaren inpulsiotasuna eta erreakzio primarioak erregulatuko ditu garun-azal prefrontalak eta garunaren beste egiturekin (amigdala eta abar) batera integraturik jokatuko du.

la oraintsu arte pentsatu izan da jaioberriaren garun-azalaren garapena barneko faktoreek erabakitzen zutela. Baina, ikerketek erakutsi dute kanpotiko faktoreek ere zeresana dutela neuronen sistema antolatzerakoan eta garun kaltetua sendatzean. Garunaren garapena, plastizitatea eta moldakortasuna, alde batetik, prozesu lehiakor eta esperientzia goiztiar batzuek eragiten dute; beste aldetik, gurasoengandik seme-alabengana pasatzen diren geneek ere funtzio garrantzitsua betetzen dute garunaren garapenean. Genomak emandako informazioaren arabera bakarrik ez dira eratzen garunaren eskualdeen loturak. Geneen adierazpena eta ingurunearen eragina, biak dira ezinbestekoak garunaren garapen egokirako. Garapena prozesu dinamiko eta moldakor konplexu bat da, testuinguru aldakorretan gertatzen dena. Geneen informazioa proteinetan birkodetzen da eta harreman konplexua sortzen da informazio genetikoaren eta ingurunearen eraginen artean. Faktore genetikoaren

eta pertsonen esperientziaren arteko elkarreraginak gidatzen du garunaren garapena. Faktore genetikoek eta inguruaren eraginak erabakitzen dute garapena. Geneek eragin ditzaketen emaitza posible guztietatik bat besterik ez da gauzatzen ingurune jakin batean (Waddington, 1939; Morange, 2001; Stiles, 2008).

Ez dakigu garbi giza garun heldu batek zenbat mila milioi neurona eta glia zelula dituen, baina pentsatzen da glia zelulak neuronak baino bost aldiz gehiago (Pakkenberg eta Gundersen, 1997). Neurona bakoitza, berriz, beste mila neurona baino gehiagorekin konektatua dago. Neuronek informazioa prozesatzen dute, sentimendu, pentsamendu eta ekintzen bidez. Neokortexaren eta garun-azalpeko nukleoen artean sare bat osatzen da, informazioa transmititzen duena. Neokortexa garunaren azalean dago. Garun-azalpeko nukleoak neurona multzoak dira, garun-azalaren azpian kokatuak daudenak. Nukleo horiek garun-azalaren eta gorputz osoaren artean eta garun-azalaren eskualde ezberdinen artean seinaleak komunikatzen dituzte.

Neokortexeko eta garun-azalpeko nukleoetako neuronen gorputzek materia grisa osatzen dute. Neuronak dendrita eta axoien bidez konektatzen dira. Dendritek neurona batetik beste batera datozen seinaleak jasotzen dituzte eta distantzia txikirako loturez arduratzen dira. Axoiek beste neuronen dendritetara eramaten dituzte seinaleak eta distantzia handirako loturez arduratzen dira. Neuronen axoi multzoek zuntzeko izpiak osatzen dituzte eta garuneko beste eskualdeetako neurona taldeekin konektatzen dira. Transmisioa eraginkorragoa egiten duen mielinazko babeski batez inguratuak daude axoiak. Mielinazko babesa oligodendrozitoek eta Schwann-en zelulek ekoizten dute. Oligodendrozitoek nerbio sistema zentralako axoiak mielinizatzen dituzte eta Schwann-en zelulek, nerbio sistema periferikoko axoiak. Mielinak axoian zehar doazen seinale elektrikoaren abiadura bizkortzen du eta mielinaz estalitako zuntzek materia zuria osatzen dute.

Materia zuria garatzen jarraitzen du, materia grisak garatzeari utzi eta gero ere (Yakovlev eta Lecours, 1967; Lenroot eta Giedd, 2006). Zerebeloko eta oinarriko gongoilak hemisferioak baino lehen mielinizatzen dira, mielinizazioaren zentzua alde kaudaletik alde zefalikorantz doalako. Sentimen eta mugimen sistemen mielinizazioa haurraren bizitzako lehen bi urteetan gertatzen da. Talamoaren eta garunazalaren arteko informazioa garun-azaletik talamora eta talamotik garun-azalera joan liteke. Talamotik garun-azalera doazen erradiazioek garun-azala eta kontzientzia aktiba ditzakete, eta zerikusia dute Parkinson gaixotasunean eta

mugimendu-nahasteetan (George eta Das, 2022). Erradiazio horiek haurrak 5-7 urte dituenean lortzen dute heldutasuna. Eta garun-azaleko zuntzek bizitzako hirugarren hamarkadan ere mielinizatzen jarraitzen dute. Iraganean pentsatzen zen eskualde horietako neuronen galera zela zahartzaroko gabezia kognitiboen zergatia. Gaur egun galera kognitiboa azaltzeko ez da ezinbestekoa hipokanpoko eta harekin erlazionaturiko garun-azalaren eskualdeetako neuronen galera (Josephs et al., 2017). Egun, badirudi konektagarritasunaren eta zelulen funtzioen aldaketak direla galera kognitiboa eragiten duten faktoreak (Hu et al., 2019).

Nerbio Sistema Zentraleko jaiotzetiko immunitate zelulek osatzen dute mikroglia. Urte askotan zehar garuneko zabor-biltzailatzat hartu izan dira mikroglia zelulak, baina gaur egun garuneko zirkuituak eratzeko eta lotura sinaptikoak egiteko oinarritzko zelulatzat hartzen dira. Mikroglia neurogenesiarekin, axoien hazkuntzarekin, mielinizazioarekin, sinapsien heltzearekin eta inauste sinaptikoarekin erlazionaturik dago. Funtzio horiek bete ahal izateko, mikroglia-zelulak oso ugariak dira garunean (Lawson, Perry eta Gordon, 1992). Mikroglia gutxitan erabiltzen diren garuneko sinapsiak garbitzen ditu; beraz, funtzio garrantzitsua betetzen du inauste sinaptikoaren prozesuan (Neniskyte eta Gross, 2017; Mordelt eta de Witte, 2023).

Garuneko nahasteak neuronon nahasteetatik datozela pentsatu izan da denbora luzez. Albora utzi izan da neuronon biziraupenean eta sinapsien plastizitatean glia zelulek duten eginkizuna. Baina, gaur egun badakigu mikroglia funtzio garrantzitsua betetzen duela neurona sarearen garapenean eta alferrikako sinapsien inaustean. Lotura erredundanteak ezabatzeaz arduratzen da mikroglia; beraz, eginkizun garrantzitsua betetzen du inausketa sinaptikoan. Neuronen sarea eratzen laguntzen ez duten sinapsiak (sinapsi desegokiak eta gehiegizko sinapsiak) ezabatu egiten dira.

Mikroglia funtzio garrantzitsua betetzen du inauste sinaptikoan, ikusmen eta sentipen sistemen garapenean (Miyamoto et al., 2016; Sipe et al., 2016), eta hipokanpoaren garapenean (Paolicelli et al., 2011). Mikroglia neuronon funtzionamendu egokia ziurtatzen du, sinapsietako lotura erredundanteak ezabatzen ditu eta garunak sentipenei ematen dien erantzuna bideratzen du. Mikroglia estres garaietan sinapsien inauste selektiboa egiten laguntzen du. Funtzio horiek betetzeko ingurunea etengabe aztertzen du bere mugikortasuneri esker eta hanturaren bidez erantzuten die infekzioei eta kalteei.

Mikrogliaren mailan gabeziak daudenean, neuronen garapena ez dago ziurtatua. Mikrogliaren funtzionamendua erregulatu gabea bada, nahaste neuropsikiatrikoak ager litezke (Bloomfield et al., 2016).

Mikroglia sinapsiak garbitzen eta irensten ditu garatzen ari diren garunaren eskualde batzuetan: hipokanpoan (Paolicelli et al., 2011), talamoan (Schafer et al., 2012) eta garun-azalean (Sipe, Lowery, Tremblay, Kelly, Lamantia eta Majewska, 2016). Mikroglia funtzio garrantzitsua betetzen du, talamoko axoiak kimatu eta materia sinaptikoa irentsiz. Gehiegizko edo gutxiegizko inautea egiten badu, neuronen garapenean nahasteak gertatuko dira, neurona sare anormalak eta sinapsi okerrak eratuko direlako. Mikrogliaren funtzioak ezagutzeak tratamendu estrategia berrien aukera sortzen du, mikroglia zuzendutako terapia erabil baitezakegu.

Glia zelulek ahalbidetzen dute sinapsietako plastizitatea. Glia zelulak lau motatakoak dira: 1) Neuronak babesten dituzten astrozitoak; neurotransmisoreak garbitu eta ioien oreka erregulatzen dute. 2) Sinapsi desegokiak fagozitu eta desegiteko gaitasuna duten mikroglia zelulak. 3) Nerbio izpien inguruko mielina eratuz ekintza potentzialaren abiadura erregulatzen duten oligodendrozitoak. 4) Orno-muin barneko hodiaren eta garun barneko bentrikuluen hormak barnealdetik estaltzen dituzten zelula endimarioak.

Damisah eta lankideek (2020) erakutsi zuten inaute prozesuan mikroglia eta astrozitoek hartzen dutela parte. Astrozitoek eta mikroglia neuronak zirkuituak osatzeko prozesuan parte hartzen dute, sinapsien eraketa sostengatuz; modu koordinatuan funtzionatzen dute organismoaren fisiologian (Vainchtein eta Molofsky, 2020). Astrozitoek eta mikroglia sinapsiak irents ditzakete. Mikroglia sinapsiaren aurreko egiturak, sinapsi ondorengoak eta neuronaren gorputzaren ondoko adar dendritikoak irents ditzake eta astrozitoek, neuronaren gorputzetik urrunagoko adarren zatiak. Mikroglia gaizki funtzionatzen duenean gehitu egiten dira astrozitoen jardura eta fagozitosia. Baina, astrozitoak ez dira mikroglia bezain trebeak, zehatzak eta eraginkorrak hondakinak desegiten; horregatik, nerabegaroko eta helduaroko egoera zailtan mikroglia behar da inaute sinaptikoa egiteko (Sancho, Contreras eta Allen, 2021).

Sinaptogenesisia eta inauste sinaptikoa garunaren garapenean

Sinapsiak eratzea ezinbestekoa da neurona zirkuituak eraikitzeko. Faktore anitzek parte hartzen dute neuronen arteko sinapsien eraketan. Gizakiengan garun-azala loditu egiten da bizitzako lehen urteetan, sinapsi gehiegi eratzten direlako. Urtebeteko haurren garunak garun helduaren tamainaren %70 inguru du. Bi urte ditueneko garun helduaren tamainaren %80 badu. Garun-azal prefrontalak 2-3 urterekin lortzen du bere gailurra, baina garunaren tamainaren hazkuntza hori garun-azalean, garun-azalpeko eskualdeetan eta zerebeloan gertatzen da (Tau eta Peterson, 2010; Huttenlocher, de Courten, Garey eta Van der Loos, 1982). Nerabezaroan garun-azalaren lodiera murriztu egiten da, ahulak diren eta erredundanteak diren lotura sinaptikoak kimatuz eta beste sinapsiak indartuz (Sowell, Thompson eta Toga, 2004; Wang et al., 2018). Axi, dendrita eta sinapsi gehiegi eratzten direnean, horietako batzuk ezabatu egin behar dira. Inauste hori ez da berdina garuneko eskualde guztietan: zentzumen eta mugimen garun-azalak doitzen dira lehenik, gero elkartze garun-azala eta gorputz kailukara, eta azkenik goi-funtzio kognitiboen eskualdea.

Garuneko eskualdeak garai ezberdinetan inausten dira: sentimen eta mugimen garun-azalek egokitze fina egiten dute jaiotza ostean. Ondoren, elkartze garun-azalaren eta gorputz kailukararen txanda dator eta geroago datoz funtzio kognitiboaz arduratzen diren eskualdeak (Levitt, 2003). Sinaptogenesiaren eta inaustearen antzera, mielinizazioak ere denbora segida bat eramaten du: zentzumenaren eskualdea mielinizatzen da lehenik; ondoren mugimenduaren bideak mielinizatzen dira eta, azkenik, elkartze eskualdeak. Haurrak urtebete bete aurretik mielinizatzen dira eskualde frontalak (Tau eta Peterson, 2010).

Sinapsien dentsitatearen galera handia da nerabezaroan eskualde batzuetan (Dekaban, 1978; Huttenlocher eta Dabholkar, 1997). Haurtzaro berantiarraz geroztik materia grisa galdu egiten da garun-azalaren eskualde batzuetan eta galerak zahartzarora arte irauten du. Materia zuriaren bolumenak gora egiten du berrogeiko hamarkadaren erdira arte. Mielinizazioaren gailurra berrogeita hamar urtera arte luzatzen da (Sowell, Thompson eta

Toga, 2004; Wang, Christian, Song eta Ming, 2018). Garunaren pisua hogei urte inguruan heltzen da bere gehieneko mailara eta murrizten hasten da 55 urte inguru dituenean.

Goian esan dugun moduan, garun-azaleko eskualdeetan zehar erritmo ezberdinean sortzen dira sinapsiak. Ikusmen garun-azal primarioan sinapsi asko eratzen dira 3-4 hilabeteko haurraren, eta sinapsien gehieneko dentsitatea 4-12 hilabeteko haurraren gertatzen da. Horren ondoren, sinapsien dentsitatea jaitsi egiten da. Garun-azal prefrontaleko sinaptogenesia hiru-lau hilabete dituenean indartzen da, baina bigarren edo hirugarren urteen artean lortzen du gailurra (Tau eta Peterson, 2010; Huttenlocher, de Courten, Garey eta Van der Loos, 1982; Lenroot eta Giedd, 2006).

Inausketa sinaptikoaren bidez neuronen arteko transmisioa hobetzen da eta neurona zirkuituak eratzen dira, eraginkorrak ez diren sinapsiak ezabatuz eta bizitzarako garrantzitsuak diren neurona loturak indartuz. Inauste sinaptikoa haurdunaldi berantiarrean hasten da eta jaiotzean gero eta indar gehiago hartzen du. Bi eta zazpi urte bitartean garun-azal prefrontalean neuronen dentsitatea jaitsi egiten da. Sinapsi dentsitatea gorantz doa haurtzaroan eta goien puntua urtebete eta biren artean lortzen du. Bi eta hamasei urte bitartean sinapsi dentsitatea beherantz doa (Tau eta Peterson, 2010; Huttenlocher, 1979). Zazpi eta hamabost urte bitartean jaitsi egiten da garun-azal frontalaren sinapsi dentsitatea (Lidow, Goldman-Rakic, Gallager eta Rakic, 1991). Garun-azala mehetu egiten da inauste sinaptikoaren bidez haurtzaro berantiarrean eta nerabezaroan.

Inausketa sinaptikoaren garapena eta ikaskuntza

Sinapsiei esker neurona batetik bestera pasatzen dira seinale elektriko eta kimikoak. Sinapsiak aldatzen joaten dira, ikaskuntzaren bidez. Hau jaioberriak ez ditu kanpoko kinadak modu pasiboan jasotzen; ingurunea aldatzen duten portaerak lantzen ditu. Haurraren jarduerak eta esperientziak funtzio garrantzitsua betetzen dute, garuneko neuronon zirkuituak osatzen laguntzen baitute. Sinaptogenesia garapen prozesu konplexu eta multifaktoriala da, neuronon arteko sinapsien eraikuntza ahalbidetzen duena. Sinapsien bidez neuronon zirkuituak eratzen dira eta portaera konplexuak adierazten dira. Sinapsiak modu egokian garatzen ez direnean, neuronek ez dute ondo funtzionatzen eta nahaste neuropsikiatrikoak gertatzen dira.

Fetu garaian lisoa zen garuna tolesturez betetzen da jaiotzean. Garun-azaleko sinapsien dentsitate nagusia haurrak 2-4 urte dituenean gertatzen da. Adin horretako hurrek helduek baino sinapsi kopuru handiagoa dute. Haurtzaro goiztiarrean sinapsi loturak ugaritzen dira eta nerabezaroan loturak murriztu egiten dira. Haurtzaroan neurona bakoitzak duen sinapsien kopurua bi milatik gorakoa da; sinaptogenesi oparoaren gailurrean hirukoiztu egiten da sinapsien kopuru hori.

Garuneko eskualdeen inauskea garai ezberdinetan gertatzen da: ikusmen, sentimen eta mugimena sistema nahiko goiz inausken dira; funtzio exekutiboaren eta lan memoriaren eskualde prefrontala, beranduago. Nerabezaroan jarraitu egiten du inauskeak: substantzia grisa murriztu egiten da garunean, baina mielinizazioak jarraitu egiten du.

Esan dugu garuna azkar hazten dela pertsonaren bizitzako lehen bi urteetan; sei urterako helduaren garunaren pisuaren %90 lortu du haurrak. Haurraren ikasketa eta garapen prozesuan zehar, lehenik lotura sinaptiko ugari sortzen dira eta gero horietako batzuk kimatu egiten dira. Nerabezaroan neuronon gehiegizko sinapsiak ezabatzen dira; baina, sarritan erabiltzen diren sinapsiak ez dira ezabatzen; gutxi erabiltzen diren sinapsiak dira inausken direnak. Glutamatoaren hartzaile den NMDA aktibatzeak sinapsiak babestu egiten ditu; aktibazio hori ikaskuntzarekin eta epe luzeko oroimenarekin erlazionatua dago. Neuronen jarduerari esker sinapsien garapena egonkortzen da eta alferrikako sinapsiak desegiten dira. Garapen hori esperientzien arabera eta denboraldi jakin batzuetan gertatzen da (Birnie et al.,

2020; Emoto et al., 2021). Inauste garaian inguruko faktoreen eta kanpoko kinaden eraginari erantzuten diete neuronek. Ikaskuntzari lotutako erantzuna da. Haurraren garapen neurokognitiboari lotua doa inauste sinaptikoa.

Garunaren garapena neuronan arteko lotura sinaptikoen ugalketarekin (sinaptogenesis) eta nerbio izpien mielinizatzarekin lotua dago. Haur txikiaren garapenean neurona gehiegi ekoizten dira. Ondorioz, faktore genetikoek eta inguruneak neuronan apoptosia eragiten dute. Garapenean zehar gertatzen den neuronan kopuru osoaren murrizketa programatua da apoptosia. Apoptosiaren bidez beharrezkoak ez diren edo anormalak diren zelulak desegiten dira. Haurra garatzen doan heinean, hil egiten dira desagertzeko programatuak dauden zelulak, eta neurona edo sinapsi berriak sortzen dira. Haurrak ingurunearekin duen esperientziaren arabera gertatzen da garapenaren inaustea. Lotura sinaptikoen ezabatzea ikaskuntzarekin eta garapen neurokognitiboarekin batera gertatzen da. Inausaldi horretan neuronan egitura zaharkituak eta alferrikako sinapsiak desegiten dira.

Inauste sinaptikoa eta nahaste psikiatrikoak

Inauste sinaptikoaren nahasteak neuronen zirkuituen gabeziekin lotuak daude; nahaste horien ondorioz portaeraren nahasteak agertzen dira. Sinapsien eratzea, garatzea eta inaustea proteina batzuek erregulatzen dute; geneen mutazioen eraginez proteina horien kodetzea nahasten bada, nahaste psikopatologikoak agertuko dira: autismoa, eskizofrenia, nahaste bipolarra, hiperaktibitatea (Wang, Kery eta Xiong, 2018). Honela bada, nahaste neuropsikiatrikoak ager daitezke garapen prozesuan sinapsiak ondo inausi ez direlako (Kim-Cohen, Caspi, Moffitt et al., 2003). Sinapsien inaustea, plastizitatea eta funtzionamendua nahasten eta desantolatzen direnean, nahaste psikiatrikoak agertzen dira. Organismoari sinapsien plastizitaterako, garapenerako eta inausketarako ezinbestekoak diren proteinak falta zaizkionean, nahaste psikopatologikoak ager daitezke: eskizofrenia, autismoa, bipolaritatea, arreta gabezia (Wang et al., 2018). Inausketa sinaptikoak eragin positiboa izan dezake nahaste horiek tratatzeko (Wang, Christian, Song eta Ming, 2018).

Nerbio sistema zentralako immunitate zelulek edo mikroglia funtzio garrantzitsua betetzen dute inauste sinaptikoan, alferrikako sinapsiak ezabatuz. Garun-azaleko eta sistema linbikoko eskualdeetako neuroplastizitatean disfuntzioak gertatzen direnean, nahaste psikiatrikoak gertatzen dira. Nahaste bipolarra duenak nahastuak ditu kontrol emozionaleko egitura eta funtzioak. Arazoak ditu eskualde prefrontal bentralaren eta eskualde linbikoen (amigdalaren) arteko konektibitatean.

Nahaste bipolarra dutenek materia grisa murriztua dute garun-azal zingulatuaren eskualde batzuetan, arazoak dituzte eskualde prefrontal linbiko bentranean, inauste sinaptikoa gaizki egin dute eta emozioen kontrolerako sarea nahastua dute (Strakowski et al., 2012).

Materia grisaren galera orokorra gertatzen da eskizofrenian (Gogtay et al., 2004; Mattai et al., 2011). Hamazortzi mila subjektuekin egindako meta-analisi batean ikusi da eskizofrenia duten pertsonen murriztua dutela garunaren bolumena eta garun-azal prefrontaleko materia grisaren bolumena (Haijma et al., 2012). Garun-azal prefrontalean eta garun-azalpeko eskualdeetan gehiegizko inauste sinaptikoa eta materia grisaren bolumen murriztua (Keshavan, Anderson eta Pettegrew, 1994) agertzen dute eskizofrenikoek, eta gaitasun kognitiboaren murriztea ere bai (Gur, Turetsky, Bilker eta Gur, 1999). Pertsona

eskizofrenikoen garuneko materia grisaren murrizketa garun-azalaren mehetzearen ondorio da; lobulu frontalen murriztea neuronen, sinapsien eta gliaren uzkurduraren eta neuronen tamainaren murrizketaren ondorioa da (Osimo, Beck eta Reis Marques, 2019). Eskizofrenia nerabezaroko inauste sinaptikoaren azken etapetan agertzen da eskuarki (Selemon eta Zecevic, 2015), inauste sinaptiko hori desegokia denean (Feinberg, 1982). Inauste sinaptikoa eskizofrenia agertzen denean amaitzen da (Wang et al., 2018).

Garuneko neurona zirkuituak egituratzeko garaian garrantzi handia du inauste sinaptikoak eta inauste hori erlazonaturik dago eskizofreniarekin, epilepsiarekin eta autismoarekin. Mikroglia funtzioetako bat sinapsien inaustea da; funtzio horren gabeziak nahaste kognitiboak ekartzen ditu. Beraz, mikroglia zerikusia du nahaste psikiatriko horietan. Paolicelli-k eta lankideek egiaztatu zuten mikroglia inausketa sinaptikoan parte hartzen duela eta garuneko sinapsietako materiala irentsi dezakeela. Mikroglia lotura du sinapsien heldutasunarekin eta eragina izan dezake neuronen garapenaren nahasteetan (Paolicelli, Bolasco, Pagani et al., 2011).

Mikroglia zelulek eragiten duten gehiegizko inauste sinaptikoa da eskizofreniaren prozesu molekularrak eragiten dituen (Calabrò, Drago, Sidoti, Serretti eta Crisafulli, 2015). Mikroglia jardueraren erregulaziorik eza ere hainbat nahaste neuropsikiatrikorekin erlazonatu izan da: eskizofreniarekin eta nahaste bipolarrekin. Estres psikologikoak mikroglia morfologia aldatzen du eta hark depresioa eragin dezake (Weinhard et al., 2018).

Sistema immunitarioak edo mikroglia eragina du eskizofrenia jasaten duenaren neuroplastizitatean, sintometan eta zahartze prozesuan. Sistema immunologikoa inplikaturik dago eskizofreniaren garapen neurologikoan eta eskizofreniaren garun-aldaketaren ondorengo sintometan (De Picker, Morrens, Chance eta Boche, 2017).

Feinberg-en ustez (1982) nerabezaroan inauste sinaptikoa behar bezala ez egiteagatik gertatzen da eskizofrenia. Nerabezaroan eta helduaro goiztiarrean gertatzen da eskizofrenia. Garun-azalaren bolumena jaisten da, bentrakuluak zabaltzen dira, hipokanpoko eta garun-azal frontaleko materia grisa murrizten da. Eskizofrenia duten paziente helduen garunek lotura sinaptiko gutxiago dute garunaren hainbat eskualdeetan. Bentrakuluak zabaltzearekin batera, garun-azala mehetzen da, eskualde tenporaleko neuronen tamaina jaisten da, eskualde linbikoko neuronen dentsitatea aldatzen da, garun-azaleko dendriten arantzak desorekatzen

dira, zelulen inaustea aldatzen da (Faludi eta Mirnics, 2011). Gehiegizko inausteari egozten zaio eskizofrenia; inauste sinaptiko handiegia egongo litzateke eskizofreniaren lehen sintomen jatorrian. Baina, dirudenez, neuronen galeragatik baino gehiago neuronen dentsitatearen nahasteengatik gertatzen da eskizofrenia. Inauste sinaptikoaren nahasteak gehiagotan nabari dira gazte eskizofrenikoengan, nahaste psikiatrikorik ez dutenengan baino.

Eskizofrenikoengan inauste sinaptiko handiagoa gertatzen da eta neuropil prefrontalaren bolumena murrizten da (Boksa, 2012). Eskizofrenia nerabezaroan edo helduaro goiztiarlean (sinapsien inauste prozesuaren amaieran) gertatzen da eskuarki. Garunaren egituren neuroirudiek erakusten dute eskizofrenia duten pertsonen garunaren aldaketa progresiboak izaten dituztela garai horretan. Materia gris eta zuriko eskualde batzuetan murrizketa gertatzen da. Andreasen eta lankideek (Andreasen, Nopoulos, Magnotta et al. 2011) garunaren bolumenaren murrizketak aurkitu zituzten materia griseko eta zuriko eskualde anitzetan.

Autismoaren espektroko nahasteak eta epilepsia erlazionaturik daude sinapsien kopuru handiegiarekin edo inauste murriztegiarekin. Autismoaren Espektroko Nahastea duten haur batzuek garunaren tamaina esanguratsuki handiagoa dute bizitzako lehen urtean, garunaren hazkuntza azeleratua dutelako. Autismoaren sintoma klinikoak agertu aurretik, haurren buruaren tamaina txikiagoa izan liteke jaiotzean, baina jaiotza osteko lehen bi hilabeteetatik 6-14 hilabetera arte gehiegizko hazkuntza gertatzen da. Hazkunde tasa bizkor hori da autismoaren adierazle goiztiarra. (Courchesne, Carper eta Akshoomoff, 2003). Inauste sinaptikoa makalegia denean, sinapsi lotura gehiegi gertatzen dira eta gehiegizko loturek ikaskuntza eragozten dute. Autismoaren Espektroko Nahasteak haurrak 2-3 urte dituztenean nabarmentzen dira. Autismoa duten haurrek hiperaktibatuak dituzte autofagia galarazten duten proteinak (Tang et al., 2014). Bizitzako lehen urteetan garunaren eskualde guztiak azkar garatzen dira, eskualde okzipitaleko materia grisa izan ezik (Schumann et al., 2010).

Garun-azaleko dendriten arantzen dentsitatea murriztu egiten da garapen normala duten nerabeengan, baina horrelako murrizketarik ez da gertatzen Autismoaren Espektroko Nahastea dutenengan, inausketa eragotzi egiten delako (Tang et al., 2014). Lobulu tenporaleko neurona piramidalen dentsitate sinaptikoak gora egiten du Autismoaren Espektroko Nahasteak dituzten haur eta helduengan. Garun-azaleko arantzen dentsitatea jaitsi egiten da nerabe normalengan, baina ez autismoa dutenengan, kimatze eskasa izaten

baitute (Tang et al., 2014). Arantza dendritikoen dentsitatea igo eta neurona piramidalen arantzak gutxiago inauten dira (Hutsler eta Zhang, 2010). Autismoaren Espektroko Nahastea duten hurrek sinapsi eta sinapsi lotura gehiegi dituzte, garunaren garapenaren fase goiztiarrean inaute sinaptiko eskasa gertatzen delako (Tang et al., 2014). Ondorioz, arazoak dituzte garunaren konektibitate egokirako. Autismoa duten pertsonak koherentzia falta jasaten dute; ezaugarri bereziak objektu edo kontzeptu bakar eta koherente batean lotzeko zailtasuna dute (Belmonte et al., 2004).

Erresonantzia Magnetikoko irudiek erakusten dute Arreta Gabezia Hiperaktibitatearekin nahastea dutenek materia gris eta zuriaren galera esanguratsua izaten dutela. Nahaste hori dutenen garun-azalaren eta estriatuaren eskualdeak murriztu egiten dira (Berger, Slobodin, Aboud, Melamed eta Cassuto, 2013) eta murriztu egiten da zerebeloko lobuluen loditasuna (Mackie et al., 2007).

Gogamenaren kausalitatea

Bereizgarri mentalek ingurunearen bereizgarri fisikoak alda ditzakete; garunean edo giharretan aldaketak eragin ditzakete. Gertaera fisiko batek kausa mental bat izan duela esaten da, gogamenaren bereizgarriek aldaketa fisiko bat eragin dutenean (Moya, 2006, 2011). Pentsamendu eta gogoeta semantikoen bidez gure garuneko eskualdeak modu selektiboan aktiba ditzakegu. Sare neuromuskularra aktiba dezakegu geure gogoeta semantikoen bidez. Neuronen sarean inauste semantikoa gertatzen da haurtzaroan, nerabezaroan edo bizitzako edozein fasean. Aktibatze selektibo jarraituaren bidez geure neuronen sarea egituratu dezakegu. Aktibazio semantiko jarraituak inauste sinaptikoa eragiten du neuronen sarean eta hertsapen semantikoen arabera ezaugarri fisikoak aktibatzen dira (Muñoz, 2016). Tapia eta Lichtman-en (2008) arabera, neuronen arteko lehia da sinapsiak ezabatzen dituen; ez dira ezabatzen aurrez erabakitako modu batean, hertsapen semantikoek sortutako modu selektibo batean baizik. Zelulen arteko lotura erabiltzeak edo ez erabiltzeak indartzen edo ezabatzen ditu lotura horiek.

Haurtzaroan dendriten dentsitate gehiago du pertsonak helduaroan baino. Beherakada pubertaroan hasten da, baina arantza sinaptikoen ezabatzeak nerabzarotik harantzago ere jarraitzen du. Zelula post-sinaptiko berera doazen axoien kopurua murriztu egiten da inauste sinaptikoan (Tapia eta Lichtman, 2008). Axoien adarrak ahuldu eta dendriten arantzak ezabatzen dira (Petanjek *et al.* 2011). Inauste prozesuan zehar murriztu egiten dira miozito berberera doazen axoiak; bizirauten duten neurona eta miozito loturak indartu egiten dira, beste sinapsi batzuk sortuz. Azkenean, axoi bakoitzeko miozito bat geratzen da, nahiz eta hor ere aldaketarik badagoen.

Baina, lotura guztiak ez dira desagertzen. Zelula post-sinaptiko batzuetatik askatu egiten dira axoiak, baina beste batzuekin loturik jarraitzen dute eta haiekiko sinapsi kopuruak gora egiten du. Horrela, bizirik dirauten zelulen arteko loturak indartu egiten dira. Prozesuan zehar birkonfiguratu egiten da sinapsien arteko komunikazio sarea; alferrikako loturak murriztu eta ingurunera egokitzen diren zirkuitu berriak sortzen dira. Zirkuitu berriak pertsonaren esperientzietan oinarritzen dira eta haiei esker hobeto egokitzen da ingurunera. Esperientzia horiek nerbio sistemaren garapenean eragiten dute.

Ugaztunen garunean zelula berriak sortzea da neurogenesia. Hipokanpoaren giro dentatuan eta alboko bentrikuluetan gertatzen da. Giro dentatuan milaka zelula sortzen dira egunero. Ikaskuntzarekin eta oroimenarekin lotua dago neurogenesia. Gauza berri bat ikasten denean, hipokanpoaren giro dentatuan neurona berriak agertzen dira. Neurona horietako batzuek neurona sare eta zirkuitu berriak eratzen dituzte. Etengabe aldatzen ari diren inguruetan bizi diren pertsonak plastizitate handia behar dute neuronetan. Zenbat eta plastizitate handiagoa, orduan eta gehiago ikasten dute ugaztunek; zenbat eta gehiago ikasi, orduan eta plastizitate handiagoa. Neuroplastizitatean dendriten zuhaitzak eta dendriten arantzak ugaltu egiten dira eta lotura sinaptikoak eraginkorrago bihurtzen dira (Cameron eta McKay, 2001).

Tapia eta Lichtman-en (2008) arabera, plastizitatea eta oroimena elkarrekin erlazionaturik daude, plastizitate mota bat baita memoria. Selektzioak garrantzi handia du ikaskuntzan. Garuneko zirkuitu sinaptikoak hori egoten dira prest, ikasiko diren gauza askorentzat. Ikaskuntzan sarritan lehenik hori dauden zirkuituak aktibatzen dira; beste batzuetan, zirkuitu berriak sortzen dira. Zirkuitu batzuk indartu egingo dira, beste batzuk makaldu eta beste batzuk ezabatu. Neurona zirkuitu berriak esperientziaren eta ikaskuntzaren bidez irekitzen dira. Jaioberritan lotura sinaptiko anitz desagertu egiten dira, baina lotura horietako batzuk indartsuago bihurtzen dira eta zirkuituak eratzen dira. Nerbio sistemaren garapenean zehar murriztu egiten da sinapsi ondorengo zeluletan elkartzen den axoi kopurua eta axoiak ukitzen dituen sinapsi ondorengo zelulen kopurua (Tapia eta Lichtman, 2008).

Neurotransmisoreek neurona batetik bestera eramaten dituzte mezuak. Hor sortzen diren loturak eta mezuen oroitzapenak glutamatoaren bidez sendotzen dira. Glutamatoa ikaskuntzarekin, memoriarekin eta nahaste fisiopatologiko batzuekin erlazionatua dago. Portaera berriak ikastean, glutamatoaren garraiorako molekulak ugaritu egiten dira. Glutamatoaren garraiatzaileek neuronan arteko bideetako hondakinak garbitu eta sinapsiak babesten dituzte. Glutamatoaren hartzaile den NMDA aktibatuz, ikaskuntza eta epe luzeko oroimena sustatzen dira. Haurrarengan garun-azal frontala berrantolatzen joaten da nerabegarora arte eta garapen hori NMDA mekanismoak bitartekotzen du. Ikasketa prozesuan lehenik lotura sinaptiko ugari sortzen dira eta gero horietako batzuk inauten dira.

Mikrobiota eta nahaste psikologikoak

Hesteetako mikrobiotak modula dezake pertsona baten garunaren funtzionamendua, hesteak-mikrobiota-garuna ardatzaren bidez. Geneak aldatzea zaila da, baina hesteetako mikrobiota alda daiteke dieta aldatuz eta probiotikoak erabiliz. Dietak, probiotikoek eta antibiotikoek eragin ditzakete aldaketak hesteetako mikrobiotan eta haren fisiologian. Hesteetako mikrobiotaren aldaketak eta gurasoengandik jasotako geneek eragin dezakete Alzheimer gaixotasuna jasateko arriskua. Probiotikoen erabilerak hobetu dezake Alzheimer gaixotasuna duten pertsonen gaitasun kognitiboa. Ikerketek diotenez, Alzheimerra hesteetan has daiteke eta hesteetako mikrobiotaren desorekari estuki lotua dago. Dietaren kalitateak alderantzizko harremana du gaixotasun mentalen sintomen zorrotasunarekin. Horrela, dieta pertsonalizatu baten bidez hesteetako mikrobiota orekatzea izan daiteke Alzheimerra tratatzeko bide egokia (Florez, Dubowitz, Ghosh-Dastidar, Beckman eta Collins, 2015; Hu, Wang eta Jin, 2016). Probiotiko moduan animalien eta gizakiengan oso erabiliak izan dira *Lactobacillus* eta *Bifidobakteriak* (Genedi, Janmaat, Haarman eta Sommer, 2019). Probiotikoek faktore neurotrofiko bat sustatzen dute, neuronen biziraupena eta neurogenesia indartzen dituztenak (Liu eta Nusslock, 2018). Baina egin diren ikerketa gutxitan erabili izan da subjektuen dieta kontrolatua eta plazeboaren kontrola, denboraldi esanguratsu batean. Ikerketa gehiago egin behar dira dietak nahaste neuropsikiatrikoekin duen harremana aztertzeko.

Mikrobiota bilioika mikrobiok osatzen du. Milatik gora mikroorganismo espezie daude organismoan. Gorozkien masaren zati handi bat bakteriei dagokie. Gure gorputzeko azalean, arnasbideetan, ugalketa sisteman, ahoan, heste gorrian, hesteetan kokatzen dira mikrobio horiek. Hainbat funtzio betetzen dituzte mikroorganismoek: bitaminak sintetizatu, landareen zuntza hartitu, immunitatea zaindu... Mikrobiotak eragina du organismoaren funtzionamenduan eta egituran. Hesteetako mikrobiotaren hartidura jarduerari esker hobeto berreskuratzen da elikagaien energia, eta mikrobiomaren disbiosiak gertatzen direnean, gaixotasun askorekin topo egiten dugu: alergia, diabetesa, asma, minbizia... (Hugon, Lagier, Colson, Bittar eta Raoult, 2017; Lloyd-Price, Abu-Ali eta Huttenhower, 2016).

Mikrobiotak gure gorputzean kokatzen diren mikroorganismo patogenoetatik babesten gaitu. Duodenoan eta jejunoan mikrobio gutxiago dira ileonean eta kolonean baino; heste meharrean eta heste lodian daukagu mikrobio dentsitate handiena. Hesteak eta garuna lotzen dituzten neurotransmisoreen jariatetan esku-hartzen dute mikrobio horiek (Requena eta Velasco, 2021). Hesteen zati ezberdinek mikrobio komunitate ezberdinak izaten dituzte: Bakteroideak, Firmikuteak, Proteobakteriak, Aktinobakteriak, Fusobakteriak...

Gizakiok ez dugu aski geure buruarekin, mikrobioak giltzarri baitira gure osasunaren orekarako. Mikrobiotari esker digeri ditzakegu urdailak eta hesteek bakarrik digeri ezin ditzaketen elikagaiak. Etengabeko harremana dago hesteen eta garunaren artean. Heste eta garunaren arteko ardatza eratzen dutenak nerbio sistema autonomoa, hesteetako nerbio sistema, nerbio sistema zentrala, sistema neuroimmunea eta sistema neuroendokrinoa dira. Urdail-hesteetako traktuaren funtzionamendua modulatzeko duen nerbio nagusia nerbio bagoa da. Bagoak izpi aferenteak eta eferenteak ditu, eta mikrobiotatik garunera informazioa transmititzen du. Harremanean jartzen ditu mikrobiota eta nerbio sistema zentrala eta hesteetako nerbio sistema kontrolatzen du (Bercik et al. 2011). Heste eta garunaren arteko ardatzaren eragina hipotalamo-pituitaria-giltzurrun gaineko ardatzaren bidez ere gauzatzen da. Ardatz horren bidez, gorputzak estresari ematen dion erantzuna erregulatzen du eta gogamenaren nahasteekin erlazionaturik dago (Bremner et al., 2020).

Serotonina da heste-garun-mikrobioma ardatzaren erregulatzaile nagusietakoa; serotoninak erregulatzen ditu erasokortasuna, aldartea, barne-herstura, loa, oldarkortasuna. Serotonina garunaren eta urdail-hesteen arteko neurotransmisore garrantzitsua da, gehien bat hesteetan sortzen dena, baina garunean ere sortzen dena. Hesteetan bakteriak falta direnean serotonina gutxi ekoizten da, baina nahikoa bakteria dagoenean, serotoninak funtzio fisiologikoak modulatzeko ditu.

Gizakiaren gorputzeko zelulak baino ugariagoak dira haren hesteetako mikroorganismoak eta haren osasunean funtzio garrantzitsua betetzen dute. Jaiotzerakoan, haurra amaren umontzitik ateratzen denean, haurraren hesteak kolonizatzen dituzte mikrobioek. Mikrobiotaren osaeran eragina dute genetikak, dietak, titi edoskitzeak, inguruneak, antibiotikoek, drogek, jaiotzeko moduak, adinak, higie baldintzak. Mikroorganismoak elkarrekin eta ostalariarekin erlazionatzen dira eta gizakiaren osasunean funtzio garrantzitsua

betetzen dute. Mikrobiotak hesteen mugikortasuna bizkortzen du eta hari esker digeritzen dira hainbat karbohidrato, proteina eta lipido.

Mikrobiotaren osaeraren aldaketek urdail eta hesteen mugikortasunean aldaketak eragiten dituzte. Hesteetako mikrobiotak badu eragina pertsonaren barne-herstura mailan eta aldarlean. Hesteetako mikrobiota hobetuz barne-herstura maila arindu dezakete (Stevens et al., 2018). Barne-herstura egoeran denbora luzez egon diren pertsonak aniztasun gutxiagoko mikrobiota dute; Firmikuteen, Bakteroideteen eta Laktobaziloen maila baxuagoa ageri dute. Hesteetako nahaste batzuk Parkinsona eta Alzheimerra eragin ditzaketen arrisku faktore moduan agertu dira. Garunaren garapenean eragina du hesteetako mikrobiotak; garuneko neurogenesia modula dezake mikrobiotak. Zentzu bitako elkarreragina dute homeostasian garunak eta mikrobiotak. Alde batetik, mikrobiotaren aldaketa autismoarekin, barne-hersturarekin eta beste nahaste batzuekin erlazionatua dago. Bestetik, estresak mikrobiotaren aldaketa eragiten du. Beraz, mikrobiotak eragina du gizakiaren portaeran eta giza portaeraren aldaketek eragina dute mikrobiotan (Bienenstock, Kunze eta Forsythe, 2016).

Pertsona bakoitzaren hesteetako mikrobiota bakarra eta berezia bada ere, pertsonak beren organismoan dituzten mikrobio espezie batzuk komunak dira: firmikuteak, bakteroideteak, protobakteriak eta aktinobakteriak. Mikrobioma, batez ere, Firmikuteek eta Bacteroideteek osatzen dute. Bakteriak espezie anitzetakoak dira: gram negatiboak edo bakteroideteak ez dira heren batera heltzen; gram positiboak edo firmikuteak heren bat pasatxoak dira; badira beste bakteriak batzuk ere. Mikroorganismoen proportzioa aldatu egiten da pertsona batzuetatik besteetara. Gehienak bakteriak badira ere, badira onddo eta protozooak ere. Bakteria espezie ugari ditugu ahoan eta hestegorrian, baina askoz gehiago ditugu heste lodian eta bereziki heste lodiaren amaieran.

Firmikuteen eta bakteroideteen arteko ratioa depresio nagusiarekin, autismoarekin, Parkinson gaixotasunarekin eta Alzheimer gaixotasunarekin erlazionaturik ageri da. Nerbio sistemak mikrobiotarekin harremanean funtzionatzen duenez, garunaren eta bakterien artean elkarreragin zuzena dago. Ikerketek erakutsi dute elikagai egokiak erabiliz, dietaren bidez hesteetako mikrobiota modulatu, neuronen arteko nahasteak senda daitezkeela (Yildiran, Macit eta Özata Uyar, 2020). Dietan esku-hartzeak firmikuteen eta bakteroideteen ratioa igotzen du, eta bakteriek gantz azidoen kate laburrak ekoizten dituzte.

Umontzian dagoen fetua bakteriaz inguratua badago ere, jaiotzaren ostean ugaritu egiten da haurraren mikrobiotako espezie kopurua. Zuntzetan aberatsak diren elikagaiak kontsumitzen dituzten pertsonak bakteriaz kopuru handia dute hesteetan, baina koipe eta azukre asko kontsumitzen dutenek bakteriaz aniztasun txikia dute digestio hodian (Murciano-Brea, Garcia-Montes, Geuna eta Herrera-Rincon, 2021).

Glukosa eta fruktosaren moduko azukre sinpleak zuzenki eta deskonposatu gabe pasatzen dira odolera, baina laktosa eta sakarosaren moduko azukre konplexuak deskonposatu egin behar dira. Azukre konplexuak deskonposatzeko entzima egokirik ez du izaten pertsonak eta azukre horiek kolonean deskonposatzen dira, bakterien entzimei esker. Hainbeste espezieetako mikrobiotak entzima egokiak sortzen ditu, dieta egokia jarraituz gero. Bularrik hartzen ez duten haurren mikrobiotak entzima gutxiago ekoizten ditu, adibidez, laktasa gutxiago. Horrek igo egiten du laktosarekiko intolerantzia.

Kate laburreko azido grasoak mikrobioen eta garunaren arteko harremanen erdigunean daude. Hesteetako mikrobiotak digerigarriak ez diren elikagaiak hartitu eta azukre sinpleak eta azido grasoak sortzen ditu. Azukre eta azido graso horiek zerikusia dute garunaren garapenarekin. Honela, azido grasoek zirkulazioko hesi hemato-entzefalikoa zeharkatuko dute, garuneko neurona edo sinapsi berrien hazkuntza eragingo dute eta mikroglien forma eta jardura aldatuko dute. Hesteetako mikrobiotak garuneko immunitatean eragiten du.

Pertsona batek heste osasuntsuak dituenean, ostalaria mikrobio patogenoetatik babesten dute bakteriek. Hesteetako mikrobiotaren disbiosiak eragin dezake autismoaren agerpena. Nahaste autista duten pazienteengan hesteetako nahasteak eta hesteetako mikrobiotaren asaldura aurkitu izan dira. Mikrobiotaren disbiosia eta urdail eta hesteetako arazo gehiago dituzte autistek: abdomeneko mina, kakeria, idorreria. Horregatik, mikrobiota trasplantea egin izan zaie autistek, haien sintomak hobetzeko. Aurkikuntza horien ondorioz, probiotikoen eta prebiotikoen terapiak erabiltzen dira depresioa, barne-herstura eta autismoa tratatzeko. Prebiotikoen eta probiotikoen bidez lortzen da autismoaren sintomak aldatzea. Baina oraindik ez da tratamendu horien epe luzerako eraginkortasunaren frogarik (**Martínez-González eta Andreo-Martínez, 2020**).

Harreman sozialek ere eragina dute pertsona baten hesteetako mikrobioen komunitatean. Harreman sozial ugari dituzten eta lagunkoiagoak diren pertsonak mikrobio aniztasun

handiagoa dute. Mikrobio batzuk ugariagoak dira pertsona lagunkoietan. Estres eta barneherstura duten pertsonen mikrobioen aniztasun gutxiago agertzen dute. Beraz, mikrobiomaren aniztasuna eta osaera nortasunaren bereizgarriekin loturik ageri dira. Mikrobiomaren osaera aldatu egiten da pertsona batetik bestera. Bakteria moten ugartasuna erlazionaturik dago nortasunaren ezaugarriekin. Hesteetako mikrobiomak badu eragina pertsonen nerbio sistema zentralean eta portaeran. Mikrobioma izaki bizidunetan bizi diren mikroorganismoek, mikroorganismo horiek ekoizten dituzten metabolitoek eta DNAREN zatikiek osatzen dute. Ikerketek erakutsi dute mikrobiomaren aniztasunaren arabera nahaste neurologikoak gerta litezkeela: autismoa, Parkinson, Alzheimer... Baina, oraindik ikerketan jarraitu beharra dago. Luzerako ikerketak eta ikerketa kontrolatuak egin beharra dago (Cryan, O'Riordan, Sandhu, Peterson eta Dinan, 2020).

Hesteetako mikrobiotak eragin esanguratsua du digestio hodiko nerbio sisteman eta nerbio sistema zentralean. Nahaste psikiatriko asko mikrobiotaren nahasteekin erlazionatuak daude. Hesteetako mikrobiotak hesteen eta garunaren arteko harreman (heste eta garunaren ardatza) jariakorra erregulatzen du. Hesteen eta garunaren arteko ardatzak badu zerikusia nahaste neurologiko espezifikoekin: autismoarekin, Parkinsonaren eta Alzheimerrarekin. Honela, autismoa duten haurrek zuntz gutxiago kontsumitu dute eta amaren bularreko esne gutxiago hartu dute. Diferentzia esanguratsuak aurkitu dira Parkinson gaixotasuna duten pazienteen koloneko mikrobiotaren eta kontrolekoen mikrobiotaren artean. Urdail eta hesteetako nahasteak, hala nola, idorria, Parkinsonaren aurretik agertzen dira. Hesteetako hantura eta hesteetako hesiaren apurtzea agertzen dira Parkinson gaixotasuna dutenen artean. Parkinsona duten pazienteen hestegorri, urdail, heste eta nerbio bagoan Lewyren gorputzak aurkitu izan dira. Hesteetako mikrobiotak gizakiaren portaera eta haren garuna erregulatzen ditu. Garuna hesteetako agente patogeno batzuek inbadituko lukete, hesteetako nerbioetatik pasatuta (Gerhardt eta Mohajeri, 2018).

Nahaste neuropsikiatrikoekin estuki loturik daude hesteetako ekosistema, dietaren aldaketak, elikagaien gehigarri probiotiko eta prebiotikoak. Mikrobiotaren osaeran eragina dute genetikak, osasun egoerak, inguruneak, elikagaien osaerak, antibiotikoek, herbizidek, antiinflamatorioek... Mikrobiotaren osaera desorekatzen bada, inauste sinaptikoa nahastuko da eta neuronen zirkuituak honda daitezke. Ikerketa prekliniko ugariaren arabera, mikrobiotak

funtzio garrantzitsua betetzen du nahaste neurodegeneratiboetan, argi ez badago ere bien arteko erlazioa kausala den ala bigarren mailako efektuei dagokien (Larroya-García, Navas-Carrillo eta Orenes-Piñero, 2019). Hesteetako mikrobiotak funtzio garrantzitsua betetzen du hesteetako nerbio sistemaren eta nerbio sistema zentralaren arteko harremanetan. Gainera, mikrobiotak inaste sinaptikoan eragin positiboa izan dezake, mikroglia aktibatuz (Wang, Christian, Song eta Ming, 2018). Hesteetako mikrobiotak mikroglia aktibatzen du eta mikroglia-jardueraren aldaketak zuzenki eragiten du neuronan zirkuituetan, kimatze sinaptikoa aldatuz (Tognini, 2017; Kim eta Shin, 2018; Cenit, Sanz eta Codoñer-Franch, 2017). Mikrobiotaren osaeraren desorekak eragina izan dezake neuronan zirkuituen funtzionamenduan, kimatze sinaptikoa nahastuz. Mikrobiotaren aldaketek zerikusia dute nahaste neuropsikiatrikoekin; honela, hesteetako mikrobiotaren osaera hobetzen bada, probiotiko eta prebiotikoak erabiliz, nahaste neuropsikiatrikoek arintzen dira.

Hesteen eta garunaren arteko sareak norabide bitako harremana ahalbidetzen du. Sare horrek parasinpatikoarekin (nerbio bagoarekin), sistema immunologikoarekin eta endokrinoarekin lotzen du hesteetako nerbio sistema. Ikerketek erakutsi dute hesteetako bakteriek aktiba ditzaketela nerbio sistema zentral eta autonomoko seinaleztatze sistemak (Foster eta McVey Neufeld, 2013). Hasiara batean mikrobiotaren eta hesteetako sistema nerbioaren arteko harremana aztertzen bazen ere, denborarekin hesteetako mikrobioen eta nerbio sistema osoaren arteko harremanari begiratu zaio, hesteetako nerbio sistema nerbio sistema zentralari lotua baitago nerbio bagoaren bidez.

Bi zentzutan komunikaturik daude nerbio sistema zentrala eta hesteetako nerbio sistema; alde batetik, mikrobiota eta, beste aldetik, garuna (Bonaz, Sinniger eta Pellissier, 2017). Hesteetako floraren eta mikrobiotaren osaerak eragin handia du pertsonaren osasun orokorrean, urdail eta hesteetako osasunean eta immunitate sisteman. Harreman estua dago hesteetako mikrobiotaren eta disbiosiaren, aldarte nahasteen eta nahaste neuropsikiatrikoen (autismoa, nahaste bipolarra, hiperaktibitatea, arreta gabezia eta eskizofrenia) artean. Depresioa duten pertsonak bifidobakteria eta laktobazilo gutxiago dute beren hesteetako mikrobiotan eta esanguratsuki hobeto sentitzen dira probiotikoekin tratatuz gero. Barne-herstura ere hesteetako mikrobiotarekin erlazionatua dago. Mikrobiota aldaketak ikusten dira barne-hersturatuengan, urduriengan, gabezia kognitiboak dituztenengan, memoria galerak dituztenengan (Bonnechère, Amin eta van Duijn, 2022).

Mikrobiotaren aldaketek eragina dute ostalariaren immunitatean, metabolismoan, fisiologian eta portaeran; modula dezakete jaioberrien garunaren garapena, ostalariaren portaera, barne-herstura, estresa. Hesteetako bakterioek, garunak eta hesteetako nerbio sistemak lotura estua dute: mikrobiotak garunera mezuak bidaltzen ditu nerbio bagoaren eta hormonen bidez (Gars, Ronczkowski, Chassaing, Castillo-Ruiz eta Forger, 2021). Hesteetako mikrobiota orekatua beharrezkoa da heste-mikrobiota-garun ardatzaren funtzionamendu egokirako. Mikrobiotaren desorekatzeak digestio hodiak eta nerbio sistema zentrala desoreka ditzake (Sarkar, Lehto, Harty, Dinan, Cryan eta Burnet, 2016).

Nerbio bagoaren bidez hesteetako mikrobiotak garuna modulatu du. Nerbio bagoak hesteak eta garuna elkartzen ditu eta erritmo kardiakoa eta hesteen mugikortasuna erregulatzen ditu. Hesteetako nerbio sistema, ehun milioi neuronek osatzen dutena, nerbio bagoarekin erlazionatua dago. Lotura estua dago mikrobiotaren, hesteen, immunitate sistemaren eta nerbio sistemaren artean. Hesteetako immunitate sistemak babesten du organismoaren barneko eremua mikroorganismo patogenoetatik. Hesteei lotutako linfa ehunak gorputzeko immunitate atal handiena osatzen du. Immunitate sistema hori nerbio sistema zentralarekin erlazionaturik dago. Hesteetako bakteriek sortutako zitokinek eragina dute hipotalamo-hipofisi-giltzurrun ardatzean. Bagoa kitzikatzeak hantura ekiditera eta gizakien memoria hobetzera eramaten du.

Mikrobiotaren osaerak barne-herstura, mugimenezko jarduera eta funtzio kognitiboak kontrolatzen ditu. Mikrobiotaren, hesteen eta garunaren arteko erregulazioak organismoaren homeostasiari eusten dio (Clarke et al., 2013; Diaz Heijtz, 2016), hesteetako mikrobiota osasunarekin, kognizioekin eta portaerarekin erlazionatua dagoelako. Mikrobiotaren bereizgarriek egiturazko aldaketak eragiten dituzte garunean (Dinan eta Cryan, 2017; Martin, Osadchiy, Kalani eta Mayer, 2018) eta gabezia neurologikoak eragiten dituzte oroimenean, emozioetan eta ikaskuntzan. Hesteetako mikrobiotak zerikusia du barne-herstura, depresio eta hesteetako nahasteekin (Foster, Rinaman eta Cryan, 2017), eta harreman sozialen murrizketarekin (Vuong, Yano, Fung eta Hsiao, 2017).

Gainera, hesteetako mikrobiotak garuneko neurogenesia modulatu du, neuronen garapena sustatu du eta funtzio kognitiboak bizkortzen ditu. Hainbat ikerketen arabera, hesteetako mikrobiotaren egoerak eragina du jaiotza osteko garunaren eta nerbio sistemaren plastizitatean; hesteetako bakterioekin harremanean garatzen da hesteetako nerbio sistema (Collins, Borojevic, Verdu, Huizinga eta Ratcliffe, 2014). Gizakien hesteetako mikrobiotak haren mikroglia aktiba dezake, mikrobiotaren aldaketan arabera aldatzen baita mikroglia; beraz, mikrobiotak eragina du mikroglia-aren bereizgarrietan, funtzioan eta heldutasunean (Ma et al., 2019). Mikrobiotarik ez denean, garunaren heldzea inhibitu egiten da. Ugaztunetan mikrobiotak modula dezake mikroglia-aren aktibazioa (Dickerson, Severance eta Yolken, 2017). Bestalde, mikroglia-aren jardueraren aldaketak eduki dezake eragin zuzena neuronan zirkuituetan, inakzio sinaptikoa aldatuz. Nerbio bagoak ere hesteetako mikrobiotaren eta garunaren arteko homeostasia sustatu du.

Mikroglia eta inauste sinaptikoa

Glia zelulek funtzio garrantzitsua betetzen dute nerbio sistemako zatien inauste prozesuan. Mikroglia aktibatzeak garun-azaleko eta talamoko inausketa sinaptikoa sustatzen du (Neniskyte eta Gross, 2017). Erregulazio funtzioa ondo betetzen ez denean, gehiegizko edo gutxiegizko inauste sinaptikoa gertatzen da eta ondorioz autismoa, epilepsia eta eskizofrenia ager litezke. Mikroglia jarduera murrizten denean, eskizofreniaren sintomak arintzen dira eta nahaste bipolarren sintoma depresibo eta maniakoak ere bai. Eragile antipsikotikoek, berriz, mikroglia jarduera makaltzen dute (De Picker et al., 2017; Kroken, Sommer, Steen, Dieset eta Johnsen, 2018).

Mikroglia funtzio garrantzitsua betetzen du kimatze sinaptikoan (Weinhard et al., 2018). Mikrobiotak garunaren funtzionamenduan eragiten du, mikroglia sustatutako inauste sinaptikoaren bidez. Mikrobiotak kimatze sinaptikoan eragiten du, mikroglia aktibazioa erregulatuz. Dietaren, probiotikoen eta prebiotikoen bidez mikrobiotaren osaera egokitzea bide egokia izan liteke nahastua dagoen kimatze sinaptikoa aldatzeko. Mikrobiotak bitartekaritza lana egiten du hesteen eta garunaren artean. Bitartekari moduan funtzionatzen dute bago nerbioak, immunologia sistemak, triptofanoak eta azido grasoek ere. Mikrobiota-hestek-garuna ardatzak hesteetako mikrobiota, nerbio sistema zentrala, digestio hodia, sistema immunologikoa, nerbio sistema autonomoa, hesteetako nerbio sistema, sistema neuroendokrinoa eta sistema neuroimmunea biltzen ditu. Mikrobiotako mikroorganismoen osaeran eta garapenean gertatzen diren aldaketak oso loturik daude immunitate sistemarekin eta osasun egoerarekin. Hesteetako mikrobiotak funtzio garrantzitsua betetzen du hesteen eta garunaren heldutasun funtzionalean. Mikrobiota-hestek-garun komunikazio ardatzak eragin handia du patologia neuropsikiatrikoetan. Digestio hodiko mikrobiotak badu immunitate sistema bat eragile patogenoetatik babesteko eta sistema horrek hesteen eta garunaren lana kontrolatzen ditu.

Inauste sinaptiko osasuntsua hesteetako mikrobiotaren heldutasunari lotua dago. Hesteetako mikrobiotaren ezegonkortasuna eta dibertsitate murriztua materia gris eta zuriaren bolumenaren galerarekin eta funtzio kognitiboaren murriztearekin erlazionatua

ikusten da (Harada, Natelson Love eta Triebel, 2013; Luo eta Craik, 2008). Bizitzaren hasieran (2-9 urte) dendrita arantzen dentsitatea antzekoa izaten da autismoa dutenen eta kontrolekoen garunetan, baina gero (13-20 urte) jaitsi egiten zen dentsitate hori kontrolekoengan (Tang et al., 2014).

Mikrogliaren bidez inauste sinaptikoa gauzatzen du autofagiak (Plaza-Zabala, Sierra-Torre eta Sierra, 2017) eta autofagia nahasten denean, neuronen osasuna eta immunitate funtzioa okertzen da: dendriten arantzak ugaltzen dira eta autismoaren espektroko nahasteak agertzen dira, portaera sozialaren zirkuitua ukituz.

Nahaste psikiatrikoak eta hesteetako mikrobiotaren nahasteak inauste sinaptikoarekin erlazionaturik daude. Nahaste horiek gertatzen direnean, inauste sinaptikoa ere okertu egiten da. Dietaren eta probiotikoen bidez hesteetako mikrobiota hobetzen bada, funtzionamendu neuropsikiatrikoa eta neuronen arteko lotura ere hobetu liteke. Gizakiaren bizitza estiloak (elikadura ohiturak, estres maila, jarduera fisikoa) eta dieta motak ere eragina du haren garunaren funtzionamenduan. Garunaren erreserba kognitiboan eragina dute ariketa fisikoak, estres mailak, bizitza estiloak eta dietak. Ariketa fisikoak, bizitza estiloak eta ingurunearen eskaerek gehitu dezakete hipokanpoko neurogenesia eta neurogenesia sustatzen duen bizitza estiloak eragotz dezake neuronen endekatzea. Ariketa fisikoak eta dietak zelula amengan eta mikroglia eragiten dute. Bizitza estiloan egiten ditugun aukerek eragina dute hipokanpoaren neurogenesian eta mikrogliaren arteko harremanean. Harreman hori garrantzitsua da garunaren erreserba kognitiboari eusteko (Valero, Paris eta Sierra, 2016).

Ondorioak

Sinapsiei esker neurona batetik bestera seinale elektro-kimikoak transmititzen dira. Inauste sinaptikoan alferrikako sinapsiak ezabatzen dira garunean. Inauste hori haurtzaroaren eta helduaroaren artean gertatzen da. Garunak sinapsi bat eratu eta aktibo mantentzen badu, indartu egingo da sinapsia. Etengabeki aktibatzen diren sinapsiak finkatu egiten dira. Aktibitate gutxi duten neuronak ahuldu eta kimatu egiten dira. Neuronen jarduera geneek eta inguruneak gidatzen dute.

Bizitzaren hasieran sinapsien eraketa ugariagoa da, sinapsien ezabatzea baino. Sinapsi gehiegi ekoizten dira. Gero, ordea, sinapsien inaustea nagusitzen zaio sinaptogenesiari; inauste horri esker, sinapsiak eta neurona zirkuituak selekzionatzen eta heltzen dira haurtzarotik nerabearora bitartean (Bruer, 1999; Tang et al., 2014). Bizitzako lehen urtean garuneko sinapsien kopurua asko hazten da. Garuneko ikusmen garun-azalean sinapsien ekoizpena asko ugaltzen da lehen urtean. Bi-hiru urte dituen haurraren neurona bakoitzak milaka sinapsi ditu. Garun-azal prefrontalean ere lehen urtean lortzen da sinapsien gailurra. Bizitzako bigarren urtetik hamargarrenera bitartean ezabatu egiten dira gehiegizko sinapsiak. Bi urtetik zazpi urtera bitartean eskualde prefrontaleko neuronen dentsitatea arindu egiten da (Huttenlocher, 1979). Zazpi eta hamabost urte bitartean eskualde prefrontaleko dentsitate sinaptikoa murriztu egiten da. Nerabezaroan jarraitu egiten du inauste sinaptikoak, baina ez haurtzaroan bezain azkar (Lidow, Goldman-Rakic, Gallagher eta Rakic, 1991). Inauste sinaptikoak nerabezaro berantiarra eta helduaro goiztiarra arte jarraitzen du. Inausteak garun-azal prefrontalean jarraitzen du, hain zuzen ere, erabakimena kokatzen den gunean.

Lotura berriak sortzen dira neuronan artean, gaitasunak eskuratu ahala eta oroitzapenak eratu ahala. Neuronen arteko loturak desagertu egiten dira, berriz, erabiltzen ez direnean edo indarberritzen ez direnean. Inaustea gerta liteke sinapsiak gutxi garatu eta egonkortzen direlako. Garai bateko neuronan sorreraren eredu deterministari gaur egungo eredu interaktiboa nagusitu zaio. Eredu berriaren arabera, faktore genetikoek eta inguruetikoen hartzen dute parte neuronan garapenean. Garunaren garapenak genetika eta epigenetika hartu behar ditu kontuan. Ezin dira ahanzi ingurunearen eraginak. Organismoaren barneko faktoreek eta inguruetiko faktoreek, geneek eta ingurumeneko aldagaiek eragiten dute

garunaren egituraketa eta funtzionamendua (Stiles eta Jernigan, 2010). Neuronen garapena ez dago aurrez determinatua, baina garapen prozesuak patroia jakin batzuk jarraitzen ditu denboran zehar. Garunaren garapen prozesuaren erregularitasuna geneek eta bizitzaren hasierako esperientziak gidatuko dute (Farah, 2018; Luby, 2022). Ingurunearen txirotasunak edo aberastasunak eragin nabarmena du garunaren garapenean. Geneek determinatuko dute proteinen esku-hartzea eta inguruneak esango du neuronon sareak hartuko duen bidea (Bolton et al. 2022).

Eskizofrenikoen garuna gehiegi kimatua dagoela pentsatzen da. Eskizofreniaren moduko nahaste mentalak dituztenek eskualde frontalean sinapsi gutxiago dituzte, gehiegizko inauste sinaptikoa egin dutelako eta neurona zirkuituak ez dituztelako ondo egituratu (Berdens van Berlekom, 2020). Eskizofrenia dutenek inaustea bizkortzearekin erlazionaturik dagoen osagai genetikoren bat edukiko lukete. Baina, hori konfirmatzeko ikerketa gehiago egin beharra dago oraindik.

Eskizofrenia duten pertsonen azterketa neuropatologikoetan ikusi da neuronon galera baino areago fenomeno hauek gertatzen direla: neuronon dentsitatearen nahasteak, neuronon tamainaren txikitzea eta/edo dendritek, axoiek eta gliak osatzen duten neuropilaren murrizketa. Txikitze eta murrizketa horiek eragingo lukete eskizofrenikoen materia grisaren murrizketa. Feinberg-en (1982) arabera, eskizofrenia gerta daiteke nerabezaroan arazoak izan direlako sinapsien inaustean. Eskizofrenikoen garun-azaleko dendriten arantzek dentsitate txikiagoa dute kontrolekoenek baino.

Era berean, ikerlariek erlazio bat ikusi dute funtzio sinaptikoari loturiko gene batzuen mutazioaren eta autismoaren artean. Autismoa dutenen garunak gutxiagizko inaustea erakutsiko luke. Ondorioz, autismoa duenak sinapsi gehiegi izango lituzke garunaren eskualde batzuetan. Lotura sinaptiko gehiegi agertzen dira, inauste sinaptiko gutxiagizko izan delako haurraren garapen goiztiarrean. Garunaren gehiegizko loturek ondorio txarrak izan ditzakete garunaren funtzioetan eta kognizioetan. Saguetan inauste sinaptiko egokirik egiten ez denean, gehiegizko lotura sinaptikoak ikusten dira eta autismoaren tankerako nahasteak agertzen dira, hala nola, harreman sozialen defizitak eta portaera errepikatzaileak. Garuneko lotura gehiegi izateak mugak jartzen dizkio ikaskuntzari (Fernandez de Cossio, Guzman, van der Veldt eta Luheshi, 2017). Neurona piramidalen dentsitate sinaptikoa handitu egiten da

autismoa duten haurren eta helduen garunetan (Tang et al., 2014). Baina, kontuz ibili behar da animalietatik gizakiengana ondorioak transferitzean.

Hesteetako mikrobiotak gizakiaren organismoarekin harreman estuan funtzionatzen du. Digeritzen zailak diren landareen polisakaridoak mikrobiotako bakteriei esker digeritzen dira. Hesteetako mikrobiotak patogenoetatik babestu egiten du organismoa eta elikagaiak metabolizatzen laguntzen du.

Hesteetako mikrobiotaren osaeran hainbat faktorek eragiten dute: amaren bularretik esnerik ez hartzeak, inguruneak, zesareaz jaiotzeak, amak edo haurrak izan ditzakeen infekzioak, antibiotikoen erabilerak, haurdun dagoenaren estresak. Estresa nagusitzen denean, disbiosiak hesteen iragazkortasuna gehitu egiten du eta hantura sortzen da, mikrobiotako bakteriak odolera pasatzen direlako. Nerbio sistemaren eta garunaren lesioek bakterien kopuruak aldatu, hesteen mugikortasuna nahastu, mikrobiota aldatu eta disbiosia sortzen dute. Ikerketek erakutsi dute hainbat bakteriak eragin onuragarria izan dezakeela barnehersturan, depresioan eta autismoan. Autismoa duten pazienteen mikrobiota aldatzeak alda dezake haien sintomatologia.

Nahaste neuropsikiatrikoen tratamendu berriek prebiotikoak, probiotikoak eta mikrobiotaren transplantea baliatzen dituzte. Elikagai probiotikoak eta prebiotikoak hartzen dituztenek estres eta antsietate gutxiago izaten dute. Probiotikoek pertsonen aldartea eta gaitasun kognitiboak hobetzen dituzte eta depresio sintomak arintzen dituzte, garun-azaleko serotonina eta metabolito dopaminergikoak modulatu. Tratamendu horiek erabili izan dira autismoa, aldarre nahasteak eta eskizofrenia tratatzeko. Ikusi da probiotikoek eragin onuragarria dutela gizakien depresioa, antsietatea eta estresa tratatzeko (Wallace eta Milev, 2017). Tximinoekin egindako ikerketetan autismoaren antzeko sintomak arintzen zituzten probiotikoek (Buffington et al., 2016).

Hesteetako mikrobiotak heste-garun ardatzean bitartekari moduan funtzionatzen du. Mekanismo elektrokimikoen bidez komunikatzen dira bakteriak elkarrekin, neuronak bezala. Zentzu batean, hesteetako mikrobiotak neuronen sarea aldatzen du eta, beste zentzuan, nahaste neurologikoak mikrobiotaren osaera aldatzen du (Bonaz, Sinniger eta Pellissier, 2017).

Probiotikoak bakteria biziak dira. Prebiotikoak bakteriak elikatzen dituzten elikagaiak dira; batez ere, barazki zuntzak. Postbiotikoak bakteriek sortutako produktuak dira. Hesteetako mikrobiotaren modulatzailer moduan, prebiotikoek hesteetako bakteria osasungarriak estimulatu dituzte; probiotikoek mikrobiota aldatu eta osasunerako efektu onuragarriak sortzen dituzte; sinbiotikoek probiotikoak eta prebiotikoak konbinatzen dituzte.

Probiotikoak mikroorganismo bizidunak dituzten elikagaiak dira, bakteria onuragarriak dituztenak. Probiotikoek hantura jaitzi, immunitate sistema estimulatu eta neurotransmisoreen ekoizpena susta dezakete. Azido laktikoa sortzen duten laktobaziloek eragin onuragarria dute hesteetako eta urdaileko nahasteen tratamenduan. Onuragarriak dira barne-herstura eta estresaren ondorioak tratatzeko. Probiotikoetan aberatsak diren elikagaiak: jogurta, kefirra, chucruta, tenpea, kimtxia, misoa, konbutxa, onttoa, gazta hartzitua, bananak, sagarrak, olibak, laranja, mandarina, arandanoak, ananak, granadak, aranak, mertxikak, masustak, erremolatxak, pepinoak, azenarioak, errefautxoak, babarrunak, soja, lekak, azalorea, piperrak, baratxuria, erramu hostoak, zilantroa.

Prebiotikoak: pertsonak digeritu ezin dituen karbohidratoak, batez ere zuntzak. Bakteria onuragarriak zuntz hori jaten dute. Prebiotikoak ale integraletan, bananetan, barazki berdeetan, tipuletan, baratxurietan, sojan eta alkatxofetan aurkitzen dira. Prebiotikoak giza mikrobiotaren elikagaiak dira. Zuntz kantitate handia dute. Mikroorganismoen oreka hobetzeko balio dute. Gure hesteetako mikrobiotak elikadura behar du. Prebiotikoek organismoarentzat onuragarriak diren mikrobioen ugalketa sustatzen dute.

Mendebaldeko dietak aldatu egiten du Bakteroidete eta Firmikuteen arteko ratioa. Dieta mediterranearrak (fruta eta barazkiak, ale osoak, lekaleak, intxaurreak, arraina, oliba olioak, haragi zuria) onura handiak ekartzen ditu gogamenaren osasunerako. Dieta hori darabilenak arrisku gutxiago du Alzheimerre edo depresioa izateko. Ikerketa anitzek diote mikrobiota-hestegarun ardatzak garunaren osasuna erregulatzen duela; garunean efektu negatiboak dituztela elikadura nahasteek; nerbio sistemako nahasteak tratatu behar direnean, hesteetako mikrobiota tratatu behar dela.

Mikrobiotaren eta nahaste neuropsikiatrikoen (autismoaren espektroko nahasteak, AGHN, eskizofrenia, nahaste bipolarra) arteko erlazioak nabarmendu izan dira ikerketen

ondorioetan. Mikrobiotaren aldaketek nerbio sistemaren nahasteetan eragina izan dezakete; mikrobiotaren desregulazioek mikroglia bidez inauzte sinaptikoa eragin dezakete. Hesteetako disbiosiak eta hesteetako mikrobiotaren desregulazioak nahaste neurodegeneratiboak eragin ditzakete; patologia eta sintomak larritu ditzakete, odolaren eta garunaren arteko hesiaren iragazkortasuna nahastuz eta hantura sortuz.

Mikroglia zelulak ugariegiak diren sinapsi edo loturak kimatu eta beste batzuk indartu egiten ditu. Eta inausketa funtzio hori betetzen ez duenean, nahasteak gertatzen dira sinapsietan eta neuronen garapenean. **Mikroglia zelulek** garunaren funtzioak erregulatzen dituzte, garunaren garapenean sortzen diren hondakinak detektatu eta ezabatzen dituzte, kalteak jasan dituzten edo hil diren neuronen hondakinak irentsi eta desegiten dituzte. Beraz, mikroglia esku-hartzen du material sinaptikoaren inauztean eta garuneko sinapsien heldutasunean. Kaltegarriak diren sinapsi-egiturak irensten ditu mikroglia, eta immunitate defentsa ziurtatzen du. Mikrobiotak garunaren funtzionamendua erregulatzen du, mikroglia induzitutako inauzte sinaptikoaren bidez.

Hesteetako mikrobiota mikroglia bidez elkarrekin eta neuronen garapenarekin elkartu izan da. Beraz, mikrobiotaren osaeraren aldaketa nahaste neuropsikiatrikoak dituzten pazienteentzat terapia egokia izan liteke. Hesteetako mikrobiotaren hobetzea erabili izan da nahaste neuropsikiatrikoen terapia moduan. Mikrobiotaren osaera aldatzeak sintoma neuropsikiatrikoak eta hesteetako nahasteak arintzen ditu. Probiotikoek ostalariaren osasunari onurak ekartzen dizkiote eta egoki administratzen direnean, eragin terapeutiko positiboa dute (Genedi, Janmaat, Haarman eta Sommer, 2019).

Dietan aldatu beharreko osagaiak zuntzak, grasak eta karbohidratoak dira. Gure dietan koipeak, zuntzak eta karbohidratoak modu egokian konbinatzeak ekar ditzake mikrobiotaren osaeraren aldaketak (David et al., 2014). Dieta gehigarriek (Omega-3, bitamina gehigarriak) hobetu lezakete nahaste neuropsikiatrikoak dituzten pazienteen bizitza kalitatea, mikrobiota eraginez (Costantini, Molinari, Farinon eta Merendino, 2017; Ribeiro, Nicoli, Santos eta Lima-Santos, 2019).

Hesteetako mikrobiotaren osaera alda liteke probiotikoak neurri egokian emanez (Genedi et al., 2019). Neuronen biziraupena eta neurogenesia hobekuntza sustatzen duen faktore neurotrofikoak aktibatzen dute probiotikoek (Numakawa, Odaka eta Adachi, 2017), eta modu

horretara garapen neurologikoan funtsezko eginkizuna betetzen dute (Larroya-Garcia, Navas-Carrillo eta Orenes-Pinero, 2019).

Ikerketa klinikoek erakutsi dutenez, probiotikoak onuragarriak dira hainbat sintoma psikologiko tratatzeko: depresioa, barne-herstura, estresa. Probiotikoek eraginkorrak dira aldarte nahasteak (Steenbergen, Sellaro, van Hemert eta Boscheta Colzato, 2015) eta idorreria sendatzeko. Probiotikoek gorozkiek hesteetatik pasatzeko behar duten denbora laburtzen dute, gorozkien maiztasuna handitzen dute eta bifidobakterien eragin onuragarria sustatzen dute (Dimidi, Christodoulides, Fragkos eta Scotteta Whelan, 2014). Orokorrean, dietaren kalitateak erlazio esanguratsua du gaixotasun mentalaren larritasunarekin (Mihirshahi, Dobson eta Mishra, 2015). Baina, gaixotasun mentaletan dietak duen eraginaz egindako ikerketa kontrolatu gutxi daude. Besteak beste, diagnostiko neuropsikiatrikoak dituzten pertsonen sarritan sendagai batzuk hartzen dituzte, mikrobiotaren osaeran eragina dutenak.

Serotonina hesteetan sortzen da bati-bat, hesteetako bakterien bidez. Probiotikoek eragina dute serotoninaren sorreran (Larroya-Garcia et al., 2019). Probiotikoek eragin positiboa dute autismoaren espektroko nahastea dutenen garapen kognitiboan eta haien sintomen desagertzean (Adams, Johansen, Powell, Quig eta Rubin, 2011; Sanctuary et al., 2019). Era berean, beste elikagai batzuekin konbinatuta probiotikoak eraginkorrak gertatu dira AGHNa duten pertsonen sintomak hobetzeko. AGHNa dutenak probiotiko bidez tratatzea metilfenidatoarekin tratatzea bezain eraginkorra dela ikusi da. Ikerketa kliniko aleatorizatu batek erakusten du probiotikoen eragina eraginkorra dela AGHNaren sintomak arintzeko (Partty, Kalliomaki, Wacklin, Salminen eta Isolauri, 2015).

Prebiotikoen erabilerak mikrobiota onuragarria gehitu eta estres portaera murrizten du karraskariengan (Burokas et al., 2017). Gizakiengan ere dieta gehigarriek estres erantzunak modulatu egiten dituzte eta emozioen afektua hobetu egiten dute. Dieta zaintzeak eta prebiotikoak erabiltzeak hesteen mugimendua hobetzen du eta portaera soziala ere bai (Grimaldi et al., 2018).

Gorotzetako mikrobiotaren transplantea ere erabili izan da, hesteetako mikrobiota disbiotikoa aldatu eta mikrobiota orekatua sustatzeko (Evrensel eta Ceylan, 2016). Ikusi da gorotz mikrobiotaren transplanteak barne-herstura egoera eta autismoaren espektroko sintomen modukoak hobetzen dituela. Mikrobiotaren transplanteek epe luzerako

eraginkortasuna erakutsi dute autismoa eta urdail-hesteetako arazoak dituzten haurrak tratatzeko. Hesteetako sintomen eta autismoaren sintomen hobekuntza mantendu egiten da bi urteko tratamenduaren ostean; bakterien dibertsitatea ugaltu egiten da (Kang et al., 2019). Deprimeturiko pertsonen mikrobiotaren transplanteak depresio moduko portaerak eragiten ditu saguetan (Gareau et al., 2011). Oro har, mikrobiotaren transplanteak emaitza onak eman ditu, baina ikerketen emaitzak kontuz hartu beharrekoak, entseguak kontrol talderik gabeak, itsutu gabeak eta aleatorizatu gabeak zirelako. Entsegu gehiago egin behar dira onura terapeutikoak egiaztatzeke eta epe luzera onuragarriak direla frogatzeko.

Hesteetako bakteriek, florak edo mibrobotak funtzio garrantzitsuak betetzen dituzte gorputzean. Hesteetako mikrobiotak eragina izan lezake inauste sinaptikoan, mikrogliaaren aktibazioa erregulatuz. Inauste sinaptikoa aldatuz trata litezke sintoma neuropsikiatrikoak. Gehiegizko sinapsiak modu kontrolatuan kimatu behar dira. Inauste sinaptikoaren desregulazioak eginkizun garrantzitsua betetzen du hainbat nahaste neuropsikiatrikotan. Mikrobiotaren osaera hobetzeak alda dezake inauste sinaptiko nahastua. Hesteetako mikrobiota hobetzeko esku-hartzea onuragarria izan liteke eskizofrenia, nahaste bipolarra edo autismoaren espektroko nahastea dutenekin. Mikrobiota osasungarria berrezartzeko bide posibleak: gehigarri probiotiko eta prebiotikoak hartzea, dieta aldatzea, gorozki materiaren transplantea. Probiotikoak, prebiotikoak, gorozkien transplantea eta dieta aldaketa egokiak dira nahaste neurologikoak desagerrarazteko (Larroya-García, Navas-Carrillo eta Orenes-Piñero, 2019).

Bibliografia

Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D. eta Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, *16*, 11: 22. doi: 10.1186/1471-230X-11-22. PMID: 21410934; PMCID: PMC3072352.

Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S. eta Ho, B.C. (2011). Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *70*, 672–679.

Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L., Carper, R. A. eta Webb, S. J. (2004). Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. *The Journal of Neuroscience*, *24*, 9228 - 9231.

Benes, F. M., Turtle, M., Khan, Y. eta Farol, P. (1994). Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Archives of General Psychiatry*, *51*, 477–484.

Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X. et al. (2011). The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterology and Motility*, *23* (12):1132-9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21988661; PMCID: PMC3413724.

Berdenis van Berlekom, A., Muflihah, C.H., Snijders, G., MacGillavry, H.D., Middeldorp, J., Hol EM, et al. (2020). Synapse pathology in schizophrenia: a meta-analysis of postsynaptic elements in postmortem brain studies. *Schizophrenia Bulletin*, *46*, 374–86.

Berger, I., Slobodin, O., Aboud, M., Melamed, J. eta Cassuto, H. (2013). Maturational delay in ADHD: Evidence from CPT. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, Article 691. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00691>

Bialystok, E. eta Craik, F. I. M. (arg.). (2006). *Lifespan cognition: Mechanisms of change*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195169539.001.0001>

Bienenstock, J., Kunze, W. eta Forsythe, P. (2020). The microbiome-gut-brain axis and the consequences of infection and dysbiosis. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*, 3, 33-40.

Birnie, M.T., Kooiker, C. L., Short, A. K., Bolton, J. L., Chen, Y. eta Baram, T. Z. (2020). **Plasticity of the reward circuitry after early-life adversity: mechanisms and significance.** *Biological Psychiatry*, 87, 875–884.

Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Veronese, M., Rizzo, G., Bertoldo, A., Owen, D.R., Bloomfield, M.A., Bonoldi, I., Kalk, N., Turkheimer, F., McGuire, P., de Paola, V. eta Howes, O.D. (2016). Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *The American Journal of Psychiatry*, 173 (1), 44-52. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101358.

Boksa, P. (2012). Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: Urban myth or reality? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 37 (2), 5-7. doi: 10.1503/jpn.120007. PMID: 22339991; PMCID: PMC3297065.

Bolton, J. L., Short, A. K., Othy, S., Kooiker, C. L., Shao, M., Gunn, B.G. et al. (2022). Early stress-induced impaired microglial pruning of excitatory synapses on immature CRH-expressing neurons provokes aberrant adult stress responses. *Cell Reports*, 29, 38 (13):110600. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110600. PMID: 35354026; PMCID: PMC9014810.

Bonaz, B., Sinniger, V. eta Pellissier, S. (2017). Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, 282 (1), 46-63. doi: 10.1111/joim.12611. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28421634.

Bonnechère, B., Amin, N. eta van Duijn, C. (2022). What Are the Key Gut Microbiota Involved in Neurological Diseases? A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 23 (22), 13665. <https://doi.org/10.3390/ijms232213665>

Bremner, J. D., Moazzami, K., Wittbrodt, M.T., Nye, J. A., Lima, B. B., Gillespie, C. F. et al. (2020). Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients*, 12 (8): 2428. doi: 10.3390/nu12082428. PMID: 32823562; PMCID: PMC7468813)

Bruer, J. T. (1999). *The Myth of the First Three Years: A new understanding of early brain development and lifelong learning*. Free Press. New York.

Buffington S. A. , Di Prisco G. V. , Auchtung T. A. , Ajami N. J. , Petrosino J. F. eta Costa-Mattioli, M. (2016). Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*, *165*, 1762-1775.

Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., et al. (2017). Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biological Psychiatry*, *82*, 472–487. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.12.031

Calabrò, M., Drago, A., Sidoti, A., Serretti, A. eta Crisafulli, C. (2015). Genes involved in pruning and inflammation are enriched in a large mega-sample of patients affected by Schizophrenia and Bipolar Disorder and controls. *Psychiatry Research*, *30*; 228 (3): 945-9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.013. Epub 2015 Jun 26. Erratum in: *Psychiatry Res.* *30*; 238:165.

Cameron, H. A. eta McKay, R. D. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *The Journal of Comparative Neurology*. *435*, 406-17. PMID 11406822 DOI: 10.1002/Cne.1040

Cenit, M. C., Sanz, Y. eta Codoñer-Franch, P. (2017). Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World Journal of Gastroenterology*, *23* (30): 5486-5498. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5486. PMID: 28852308; PMCID: PMC5558112.

Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., Dinan, T. G. eta Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, *18* (6), 666-73. doi: 10.1038/mp.2012.77.

Collins, J., Borojevic, R., Verdu, E. F., Huizinga, J. D. eta Ratcliffe, E. M. (2014). Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility*, *26* (1), 98-107. doi: 10.1111/nmo.12236. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24329946.

Costantini, L., Molinari, R., Farinon, B. eta Merendino, N. (2017). Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *International journal of molecular sciences*, *18* (12), 2645.

Courchesne, E., Carper, R. et al. Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 290 (3), 337-44. doi: 10.1001/jama.290.3.337. PMID: 12865374.

Craik, F. I. M. et al. Bialystok, E. (2006a). Cognition through the lifespan: Mechanisms of change. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 131–138. doi:10.1016/j.tics.2006.01.007

Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Sandhu, K., Peterson, V. et al. Dinan, T. G. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 19 (2), 179-194. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30356-4. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31753762.

Damisah, E., Hill, R., Rai, A., Chen, F., Rothlin, C., Ghosh, S., et al. (2020). Astrocytes and microglia play orchestrated roles and respect phagocytic territories during neuronal corpse removal in vivo. *Science Advances*, 26, 6 (26). doi: 10.1126/sciadv.aba3239. PMID: 32637606; PMCID: PMC7319765.

David, L., Maurice, C., Carmody, R. et al. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505, 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>

De Picker L. J., Morrens, M., Chance, S. A. et al. Boche, D. (2017). Microglia and Brain Plasticity in Acute Psychosis and Schizophrenia Illness Course: A Meta-Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 238. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00238. PMID: 29201010; PMCID: PMC5696326.

Dekaban, A. S. (1978). Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Annals of Neurology*, 4, 345–356.

Diaz Heijtz, R. (2016). Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21, 410–417.

Dickerson, F., Severance, E. et al. Yolken, R. (2017). The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, 46–52.

Dimidi, E., Christodoulides, S., Fragkos, K. C., Scott, S. M. et al. Whelan, K. (2014). The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 100 (4), 1075-1084.

Dinan, T. G., Stanton, C. et al. Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74 (10), 720-726. ISSN 0006-3223,

Dinan, T. G. eta Cryan, J. F. (2017). Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health. *Psychosomatic Medicine*, 79 (8), 920-926. doi: 10.1097/PSY.0000000000000519. PMID: 28806201.

Drachman, D. (2005). Do we have brain to spare? *Neurology*, 64 (12): 2004–5. doi:10.1212/01.WNL.0000166914.38327.BB.

Emoto, K. Hensch, T. K. eta Yuzaki M. (2021). “Scrap & build” functional circuits: molecular and cellular basis of neural remodeling. *Neuroscience Research*, 167, 1-2.

Espinosa, J. S. eta Stryker, M. P. (2012). Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron*, 75 (2), 230-249. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.009>.

Evrensel, A. eta Ceylan, M. E. (2016). Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14, 231–237. doi: 10.9758/cpn.2016.14.3.231.

Faludi, G. eta Mirnics, K. (2011). Synaptic changes in the brain of subjects with schizophrenia. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29, 305-309. doi:10.1016/j.ijdevneu.2011.02.013, pmid:21382468.

Farah, M. J. (2018). Socioeconomic status and the brain: prospects for neuroscience-informed policy. *Nature Reviews. Neuroscience*, 19, 428–438. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0023-2>

Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?. *Journal of Psychiatric Research*, 17 (4), 319-334, ISSN 0022-3956, (82)90038-3. PMID: 7187776.

Fernández de Cossío, L., Guzmán, A., van der Veldt, S. eta Luheshi, G. N. (2017). Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring. *Brain, Behavior, and Immunity*, 63, 88–98.

Florez, K. R., Dubowitz, T., Ghosh-Dastidar, M.B., Beckman, R. eta Collins, R.L. (2015). Associations between depressive symptomatology, diet, and body mass index among participants in the supplemental nutrition assistance program. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115, 1102-1108. doi: 10.1016/j.jand.2015.01.001

Foster, J. A. et al. McVey Neufeld, K. A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36 (5), 305-12. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23384445.

Foster, J. A., Rinaman, L. et al. Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, 7, 124–136.

Furusawa, K. et al. Emoto, K. (2021). *Scrap and Build for Functional Neural Circuits: Spatiotemporal Regulation of Dendrite Degeneration and Regeneration in Neural Development and Disease*. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 613320. ISSN 1662-5102

Furusawa, K., et al. Emoto, K. (2021). Spatiotemporal regulation of developmental neurite pruning: Molecular and cellular insights from Drosophila models. *Neuroscience Research*, 167, 54–63.

Gareau, M. G., Wine, E., Rodrigues, D. M., Cho, J. H., Whary, M. T., Philpott, D. J., ... Sherman, P. M. (2011). Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*, 60 (3), 307–317. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.202515>

Gars, A., Ronczkowski, N. M., Chassaing, B. Castillo-Ruiz, A. et al. Forger, N. G (2021). First encounters: Effects of the microbiota on neonatal brain development. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 682505.

Genedi, M., Janmaat, I. E., Haarman, B.B.C.M. et al. Sommer, I.E.C. (2019). Dysregulation of the gut-brain axis in schizophrenia and bipolar disorder: probiotic supplementation as a supportive treatment in psychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry*. 32 (3), 185-195. doi: 10.1097/YCO.0000000000000499. PMID: 30920970.

George, K. et al. Das, J. M. (2022). Neuroanatomy, Thalamocortical Radiations. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31536305.

Gerhardt, S. et al. Mohajeri, M. H. (2018). Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*. 10 (6): 708. doi: 10.3390/nu10060708. PMID: 29857583; PMCID: PMC6024871.

Gogtay, N., Sporn, A., Clasen, L. S., Nugent, T. F. III, Greenstein, D., Nicolson, R., et al. (2004). Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 61, 17–22.

Grimaldi, R., Gibson, G. R., Vulevic, J., Giallourou, N., Castro-Mejía, J. L., Hansen, L. H., et al. (2018). A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*, *6*, 133. doi: 10.1186/s40168-018-0523-3

Gur, R. E., Turetsky, B. I., Bilker, W. B. eta Gur, R. C. (1999). Reduced gray matter Vol. in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *56* (10), 905–911. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.10.905>

Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C., Hulshoff Pol, H. eta Kahn, R. S. (2012). Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, *39* (5): 1129-38. doi: 10.1093/schbul/sbs118. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042112; PMCID: PMC3756785.

Harada, C. N., Natelson Love, M. C. eta Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. Public Access. *Clinics in Geriatric Medicine*, *29* (4), 737–752. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90038-3).

Hu L., Xiao M., Ai M., Wang W., Chen J., Tan Z., et al. (2019). **Disruption of resting-state functional connectivity of right posterior insula in adolescents and young adults with major depressive disorder.** *Journal of Affective Disorders*, *257*, 23–30. 10.1016/j.jad.2019.06.057

Hu, X., Wang, T. eta Jin F. (2016). Alzheimer’s disease and gut microbiota. *Science China. Life Sciences*, *59* (10), 1006-23

Hugon, P., Lagier, J. C, Colson, P., Bittar, F. eta Raoult D. (2017). Repertoire of human gut microbes. *Microbial Pathogenesis*, *106*, 103–12. doi:10.1016/j.micpath.2016.06.020.

Hutsler, J. J. eta Zhang, H. (2010). Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Research*, *1309*, 83-94.

Huttenlocher, P. R., De Courten, C, Garey, L. J., Van der Loos, H. (1982-83). Synaptic development in human cerebral cortex. *International Journal of Neurology*, *16-17*, 144-54. PMID: 6765658.

Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, *28*, 517–527.

Huttenlocher, P. eta Drabholkar, A. (1998). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *387* (2), 1-3.

Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic Density in Human Frontal Cortex: Developmental Changes and Effects of Aging. *Brain Research*, 163, 195-205. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4)

Huttenlocher, P. R. eta Dabholkar, A. S. (1997). Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 387, 167-178. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z. PMID: 9336221.

Josephs, K. A., Murray, M. E., Tosakulwong, N., Whitwell, J. L., Knopman, D. S., Machulda, M. M. et al. (2017). Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: a clinico-imaging-pathological study of primary age-related tauopathy (PART). *Acta Neuropathologica*, 133, 705–715. 10.1007/s00401-017-1681-2 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Kang, D. W., Adams, J. B., Coleman, D. et al. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, 9, 5821. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>

Keshavan, M. S., Anderson, S. A. eta Pettegrew, J. W. (1994). Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of Psychiatric Research*, 28 (3), 239–265. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)90009-4)

Kigerl, K. A., Mostacada, K. eta Popovich, P. G. (2018). Gut microbiota are disease-modifying factors after traumatic spinal cord injury. *Neurotherapeutics*, 15, 60- 67

Kim, Y. K. eta Shin, C. (2018). The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. *Current Neuropharmacology*, 16 (5): 559-573. doi: 10.2174/1570159X15666170915141036. PMID: 28925886; PMCID: PMC5997867.

Kim-Cohen, J., Caspi, A. Moffitt, T. E. et al (2003). Prior juvenile diagnosis in adults with mental disorder. *Archives in General Psychiatry*, 60, 709–17.

Kroken, R. A., Sommer, I. E., Steen, V. M., Dieset, I. eta Johnsen, E. (2018). Constructing the Immune Signature of Schizophrenia for Clinical Use and Research; An Integrative Review

Translating Descriptives Into Diagnostics. *Frontiers in Psychiatry*, 31, 9: 753. doi: 10.3389/fpsy.2018.00753. PMID: 30766494; PMCID: PMC6365449.

Larroya-García, A., Navas-Carrillo, D. eta Orenes-Piñero, E. (2019). Impact of gut microbiota on neurological diseases: Diet composition and novel treatments. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59 (19), 3102-3116. doi: 10.1080/10408398.2018.1484340. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29870270.

Lawson, L. J., Perry, V. H. eta Gordon, S. (1992). Turnover of resident microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience*, 48, 405-415. doi: 10.1016/0306-4522(92)90500-2. PMID: 1603325.

Lenroot, R. K. eta Giedd, J. N. (2006). Brain Development in Children and Adolescents: Insights from Anatomical Magnetic Resonance Imaging. *Neuroscience & Bio-behavioral Reviews*, 30, 718-729.

Levitt P. (2003). Structural and functional maturation of the developing primate brain. *The Journal of Pediatrics*, 143, S35–S45.

Lidow, M. S. , Goldman-Rakic, P. S. , Gallager, D. W. eta Rakic, P. (1991). Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [³H]raclopride, [³H]spiperone, and [³H]SCH23390. *Neuroscience*, 40, 657-671

Liu, P. Z. eta Nusslock, R. (2018). Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Frontiers in Neurosciences*, 7, 12:52. doi: 10.3389/fnins.2018.00052. PMID: 29467613; PMCID: PMC5808288.

Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. eta Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8, 51. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>

Luby, J. L. (2022). Editorial: Environmental conditions for growing healthy children. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63 (9), 961-962. doi: 10.1111/jcpp.13674. PMID: 35950532.

Luo, L. eta Craik, F. I. M. (2008). Aging and memory: A cognitive approach. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 346-353.

Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q. eta Wang, R. F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16, 1–14. doi: 10.1186/s12974-019-1434-3.

Mackie, S., Shaw, P., Lenroot, R., Pierson, R., Greenstein, D. K., Nugent, T.F. Sharp, W.S., Giedd, J. N. eta Rapoport, J. L. (2007). Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 164 (4), 647-55. doi: 10.1176/ajp.2007.164.4.647. PMID: 17403979.

Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A. eta Mayer, E. A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 6 (2), 133-148.

Martínez-González, Agustín Ernesto eta Andreo-Martínez, Pedro (2020). Prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal en el autismo: una revisión sistemática. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 13 (3), 150-164. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.06.002>

Mattai, A., Miller, R., Weisinger, B., Greenstein, D., Bakalar, J., Tossell, J., David, C., Wassermann, E. M., Rapoport, J. eta Gogtay, N. (2011). Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. *Brain Stimulation*, 4, 275–280.

Mihrshahi, S., Dobson, A. J. eta Mishra, G. D. (2015). Fruit and vegetable consumption and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-age women: Results from the Australian longitudinal study on women's health. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69, 585–591. doi:10.1038/ejcn.2014

Miyamoto, A., Wake, H., Ishikawa, A.W., Eto, K., Shibata, K., Murakoshi, H., Koizumi, S., Moorhouse A. J., Yoshimura Y. eta Nabekura, J. (2016). Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nature Communications*, 7, 12540. 10.1038/ncomms12540

Morange, M. (2001). La construction du gène. *Sciences et Avenir*, hors série.

Mordelt, A. eta de Witte L. D. (2023). Microglia-mediated synaptic pruning as a key deficit in neurodevelopmental disorders: Hype or hope?. *Current Opinion in Neurobiology*, 79, 102674. doi: 10.1016/j.conb.2022.102674.

Moya, Carlos J. (2006). *Filosofía de la mente*. Valencia: PUV. **Moral responsibility**. Nueva York: Routledge.

Moya, Carlos J. (2011). Mind, brain, and downward causation. In Juan J. Sanguinetti, Ariberto Acerbi eta José A. Lombo (arg.). *Moral behavior and free will*, 185-200. Morolo, Italia: IF Press.

Muñoz, J. M. (2016). Causalidad mental y neurociencia: el modelo de la poda semántica. *Theoria*, 33 (3), 379-399.

Murciano-Brea, J., Garcia-Montes, M., Geuna, S. eta Herrera-Rincon, C. (2021). Gut Microbiota and Neuroplasticity. *Cells*, 13; 10 (8): 2084. doi: 10.3390/cells10082084. PMID: 34440854; PMCID: PMC8392499

Neniskyte, U. eta Gross, C.T. (2017). Errant gardeners: glial-cell-dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 18 (11), 658-670. doi: 10.1038/nrn.2017.110.

Numakawa, T., Odaka, H. eta Adachi, N. (2017). Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (11): 2312. doi: 10.3390/ijms18112312.

Osimo, E. F., Beck, K., Reis Marques, T. et al. (2019). Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Molecular Psychiatry*, 24, 549–561. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0041-5>

Pakkenberg, B. eta Gundersen, H. J. (1997). Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *Journal of Comparative Neurology*, 384, 312–320.

Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., et al. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333,1456–8.

Pärty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S. eta Isolauri, E. (2015). A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatric Research*, 77 (6), 823-8. doi: 10.1038/pr.2015.51. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25760553.

Petanjek, Z., Judas, M., Simic, G. et al. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 108, 13281–13286.

Plaza-Zabala, A., Sierra-Torre, V. eta Sierra, A. (2017). Autophagy and Microglia: Novel Partners in Neurodegeneration and Aging. *International Journal of Molecular Science*, 18 (3): 598. doi: 10.3390/ijms18030598. PMID: 28282924; PMCID: PMC5372614.

Requena, T. eta Velasco, M. (2021). Microbioma humano en la salud y la enfermedad. *Revista Clínica Española*, 221, 4 233-240, ISSN 0014-2565,

Ribeiro, R., Nicoli, J. R., Santos, G. eta Lima-Santos, J. (2019). Impact of vitamin deficiency on microbiota composition and immunomodulation: relevance to autistic spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience*, 1–13.

Sancho, L, Contreras, M. eta Allen, N. J. (2021). Glia as sculptors of synaptic plasticity. *Neuroscience Research*, 167, 17-29. doi: 10.1016/j.neures.2020.11.005,

Sanctuary, M. R. et al. (2019). Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS ONE* 14, e0210064 (10.1371/journal.pone.0210064).

Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F. eta Burnet, P. W. J. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends in Neurosciences*, 39 (11), 763-781. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27793434; PMCID: PMC5102282.

Schumann, C. M., Bloss, C., Barnes, C. C., Wideman, G. M., Carper, R., Akshoomoff, N., Pierce, K., Hagler, D., Schork, N., Lord, C. eta Courchesne, E. (2010). Longitudinal MRI Study of Cortical Development through Early Childhood in Autism. *The Journal of Neuroscience*, 30 (12), 4419–4427.

Schafer, D. P., Lehrman, E. K., Kautzman, A. G., Koyama, R., Mardinly, A. R., Yamasaki, R., et al. (2012). Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner, *Neuron*, 74, 691-705

Selemon, L. eta Zecevic, N. (2015). Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Translational Psychiatry*, 5, e623–e623. doi: 10.1038/tp.2015.115

Sipe, G. O., Lowery, R. L., Tremblay, M. E., Kelly, E. A., Lamantia, C. E. eta Majewska, A. K. (2016). Microglial P2Y12 is necessary for synaptic plasticity in mouse visual cortex. *Nature*

Communications, 7, 10905. <https://doi.org/10.1038/ncomms10905> (PMCID: 4786684). [PubMed: 26948129]

Sowell, E. R., Thompson, P. M. eta Toga, A. W. (2004). *Mapping Changes in the Human Cortex throughout the Span of Life*. *The Neuroscientist*, 10 (4), 372-92.

Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A. eta Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior and Immunity*, 48, 258-264. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25862297/>

Stevens, B. R., Goel, R., Seungbum, K., Richards, E. M., Holbert, R. C., Pepine, C. J. eta Raizada, M. K. (2018). Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut*, 8, 1555-1557. doi:10.1136/gutjnl-2017-314759

Stiles, J. (2008). *The fundamentals of brain development: Integrating nature and nurture*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Stiles, J. eta Jernigan, T. L. (2010). The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review*, 20, 327-348. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21042938; PMCID: PMC2989000.

Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang K. D. et al. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disorders*, 14 (4), 313-25. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x. PMID: 22631617; PMCID: PMC3874804.

Tang, G., Gudsnuk, K., Kuo, S. H., Cotrina, M. L., Rosoklija, G., Sosunov, A. et al (2014). Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron*, 83, 1131–1143.

Tapia, J. C. eta Lichtman, J. W. (2008). Synapse elimination. In Larry R. Squire, Darwin Berg, Floyd E. Bloom, Sascha du Lac, Anirvan Ghosh eta Nicholas C. Spitzer, (arg.), *Fundamental Neuroscience*, 469-490. (New York: Elsevier).

Tau, G. Z. eta Peterson, B. S. (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology Review* 35, 147–168. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>

Tognini, P. (2017). Gut microbiota: A potential regulator of neurodevelopment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*, 25.

Vainchtein, I. D. eta Molofsky, A. V. (2020). Astrocytes and Microglia: In Sickness and in Health. *Trends in Neurosciences*. *43* (3), 144-154. doi: 10.1016/j.tins.2020.01.003. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044129; PMCID: PMC7472912.

Valero, J., Paris, I. eta Sierra, A. (2016). Lifestyle shapes the dialogue between environment, microglia, and adult neurogenesis. *ACS Chemical Neuroscience*, *7*, 442–453. 10.1021/acscemneuro.6b00009

Vuong, H. E., Yano, J. M., Fung, T. C. eta Hsiao, E. Y. (2017). The Microbiome and Host Behavior. *Annual Review of Neuroscience*, *40*, 21-49. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031347. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28301775; PMCID: PMC6661159.

Waddington, C. H. (1939). *An introduction to modern genetics*. New York: Macmillan.

Wallace, C.J.K. eta Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*, *20*, 16:14. doi: 10.1186/s12991-017-0138-2.

Wang, H.-Y., Liu, Y., Yan, J. W., Hu, X. L., Zhu, D. M., Xu, X. T. eta Li, X. S. (2018). Gene polymorphisms of DISC1 is associated with schizophrenia: Evidence from a meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *81*, 64–7

Wang, X., Christian, K. M., Song, H. eta Ming, G.-L. (2018). Synaptic dysfunction in complex psychiatric disorders: From genetics to mechanisms. *Genome Medicine*, *10* (1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0518-5>

Wang, X., Kery, R. eta Xiong, Q. (2018). Synaptopathology in autism spectrum disorders: Complex effects of synaptic genes on neural circuits. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, *8*, 84, 398-415.

Weinhard, L., Di Bartolomei, G., Bolasco, G., Machado, P., Schieber, N. L., Neniskyte, U., et al. (2018). Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nature Communications*, *9*, 1228. doi: 10.1038/s41467-018-03566-5

Yakovlev, P. I. eta Lecours, A. R. (1967). The myelogenetic cycles or regional maturation of the brain. In A. Minkowski (arg.). *Regional development of the brain in early life*. Or. 3-70. Oxford: Blackwell.

Yildiran, H., Macit, M. S. eta Özata Uyar, G. (2020). New approach to peripheral nerve injury: nutritional therapy. *Nutritional Neuroscience*, 23, 744–755.